

BIOKIMIA FARMASI: DASAR MOLEKULER OBAT

Penulis :

Emma Jayanti Besan, Hasriyani, Rizky Amalia,
Muhammad Nurul Fadel, Riana Putri Rahmawati



BIOKIMIA FARMASI: DASAR MOLEKULER OBAT

**Emma Jayanti Besan
Hasriyani
Annora Rizky Amalia
Muhammad Nurul Fadel
Riana Putri Rahmawati**



GET PRESS INDONESIA

BIOKIMIA FARMASI: DASAR MOLEKULER OBAT

Penulis :

Emma Jayanti Besan
Hasriyani
Annora Rizky Amalia
Muhammad Nurul Fadel
Riana Putri Rahmawati

ISBN : 978-623-125-468-9

Editor : Mila Sari, S.ST, M.Si

Penyunting : Rantika Maida Sahara, S.Tr.Kes

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

Penerbit : GET PRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi :

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

Website : www.getpress.co.id

Email : adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, November 2024

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

KATA PENGANTAR

Segala Puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT dalam segala kesempatan. Sholawat beriring salam dan doa kita sampaikan kepada Nabi Muhammad SAW. Alhamdulillah atas Rahmat dan Karunia-Nya penulis telah menyelesaikan Biokimia Farmasi: Dasar Molekuler Obat ini.

Buku ini membahas Apa Itu Biokimia Farmas, Metabolisme Obat, Mekanisme Aksi Obat, Desain Obat, Aplikasi Biokimia Farmasi.

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

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

Padang, Oktober 2024

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR GAMBAR	vi
BAB 1 APA ITU BIOKIMIA?	1
1.1 Definisi Biokimia	1
1.2 Sejarah Biokimia	3
1.3 Manfaat dan Tujuan	5
1.4 Komponen Kimiawi Sel.....	7
1.5 Enzim	9
1.6 Protein.....	11
1.7 Karbohidrat.....	13
1.8 Lipid.....	14
DAFTAR PUSTAKA	18
BAB 2 METABOLISME OBAT.....	19
2.1 Definisi Metabolisme Obat	19
2.2 Proses Metabolisme	19
2.2.1 Fase I : Modifikasi	20
2.2.2 Fase II : Konjugasi.....	20
2.3 Fungsi Metabolisme Obat	21
2.4 Mekanisme Metabolisme Obat	21
2.5 Faktor yang Mempengaruhi Metabolisme Obat.....	22
2.5.1 Faktor Genetik.....	22
2.5.2 Usia.....	23
2.5.3 Jenis Kelamin.....	23
2.5.4 Interaksi Obat	23
2.5.5 Lingkungan.....	23
2.5.6 Rute Pemberian Obat	23
2.6 Metabolisme Obat Spesifik.....	23
2.7 Klinis dan Implikasi Terapeutik	24
2.7.1 Implikasi Klinis.....	24
2.7.2 Implikasi Terapeutik.....	25
DAFTAR PUSTAKA	26
BAB 3 MEKANISME AKSI OBAT	29
3.1 Pendahuluan.....	29

3.2 Target Aksi Obat	31
3.2.1 Kanal Ion.....	31
3.2.2 Enzim.....	33
3.2.3 Transporter	33
3.3 Interaksi Aksi Obat	35
3.4 Reseptor.....	35
3.4.1 Reseptor Inti.....	37
3.5 Interaksi Obat-Reseptor	38
3.6 Aksi dan Efek Obat.....	39
3.7 Aksi Obat-Reseptor	40
DAFTAR PUSTAKA.....	41
BAB 4 DESAIN OBAT.....	43
4.1 Pendahuluan Desain Obat.....	43
4.2 Desain obat rasional	45
4.3 Desain Obat Berbasis Struktur	50
4.3.1 Docking.....	51
4.3.2 <i>Molecular dynamics</i> (MD)	52
4.4 Desain Obat Berbasis Ligan.....	53
4.5 Pemodelan Farmakofor Berbasis Struktur	53
4.6 Konsep Sifat Fisikokimia.....	54
4.7 Farmakokinetik dan Farmakodinamik.....	54
4.8 SAR dan QSAR	55
4.9 Prodrug dan Metabolisme Obat.....	56
4.10 Metabolit antagonis and inhibisi Enzim.....	57
4.11 Desain Obat Berbasis Asam Nukleat	58
4.12 Lead Compound	59
4.13 Desain Analog dan Peptidomimetik.....	59
4.14 Farmakologi Terbalik dan Strategi Penggunaan Ulang Obat.....	60
DAFTAR PUSTAKA.....	62
BAB 5 APLIKASI BIOKIMIA FARMASI	65
5.1 Pendahuluan	65
5.2 Aplikasi Biokimia Farmasi	66
5.2.1 Biokimia dalam Toksisitas dan Efek Samping Obat.....	66
5.2.2 Biokimia dalam Farmakokinetika dan Farmakodinamika.....	68

5.2.3 Biokimia dalam Pengembangan Obat.....	69
DAFTAR PUSTAKA	72
BIODATA PENULIS	

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Komponen Kimiawi Sel	7
Tabel 3.1. Macam-Macam Reseptor Beserta Ligannya.....	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1. Struktur molekul obat berikatan dengan target biologis seperti reseptor	2
Gambar 1.2. Interaksi antara molekul obat (senyawa kalkan) dengan reseptor	3
Gambar 1.3. Kelas biomolekul atau komponen kimiawi sel	8
Gambar 1.4. Prinsip sains dan teknologi biomaterial, dan pengembangan biomaterial turunan biomolekul untuk aplikasi biomedis.	9
Gambar 1.5. Penisilin asilase mengkatalisis sintesis beberapa antibiotik β -laktam semi-sintetik	10
Gambar 1.6. Struktur umum asam amino kecuali prolin	12
Gambar 1.7. Bahan biologis berbasis protein, informasi struktur dan aplikasinya	13
Gambar 1.8. Struktur kimia dan tata nama simbolik beberapa monosakarida umum (a), oligosakarida (b), dan polisakarida (c) dengan ikatan anomeriknya diberi label merah.....	14
Gambar 1.9. Tinjauan umum metabolisme lipid	16
Gambar 2.1. Mekanisme Metabolisme Obat	22
Gambar 3.1. Jenis Kanal Ion Berdasarkan Selektivitasnya.....	32
Gambar 3.2. Skema Transporter Pasif.....	34
Gambar 4.1. Proses Iteratif desain Obat berbasis Struktur.....	46
Gambar 4.2. Langkah-langkah dalam desain obat untuk target yang diketahui 4.....	7
Gambar 4.3. Langkah-langkah dalam desain obat untuk target yang tidak diketahui	48
Gambar 4.4. Pemeriksaan sifat tambahan yang menunjukkan peningkatan tanda-tanda memiliki sifat obat.	49

BAB 1

APA ITU BIOKIMIA?

1.1 Definisi Biokimia

Biokimia farmasi adalah cabang ilmu pengetahuan yang menggabungkan prinsip-prinsip biokimia dan farmasi untuk memahami interaksi antara obat dan sistem biologis pada tingkat molekuler. Dalam dunia farmasi modern, pemahaman mendalam tentang biokimia obat sangat penting untuk merancang, mengembangkan, dan menggunakannya secara efektif.

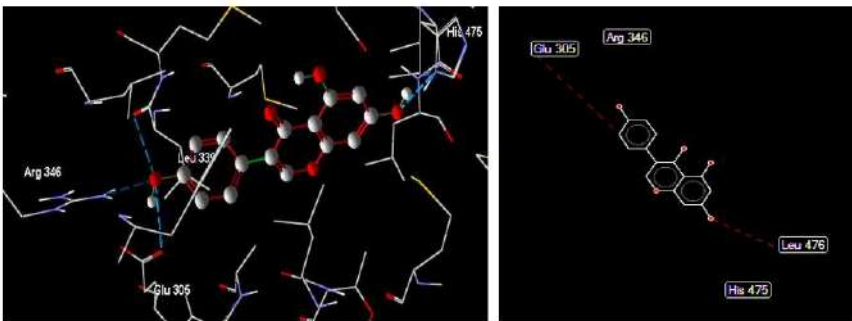
Biokimia farmasi dapat didefinisikan sebagai studi tentang struktur, fungsi, dan interaksi molekul dalam konteks pengembangan dan penggunaan obat. Ilmu ini mengintegrasikan konsep biokimia, yang mempelajari proses kimia pada makhluk hidup, dan farmakologi, yang berfokus pada produksi, pengujian, dan penggunaan obat. Tujuan utama dari biokimia farmasi adalah untuk memahami bagaimana obat bekerja pada tingkat molekuler, bagaimana obat tersebut mempengaruhi proses biologis, dan bagaimana obat tersebut berinteraksi untuk meningkatkan efikasi dan keamanan terapi obat.

Biokimia farmasi memainkan peran yang sangat penting dalam pengembangan obat karena membantu kita memahami cara kerja obat dan memberikan dasar ilmiah untuk mengembangkan obat yang lebih baik. Dengan biokimia farmasi, ilmuwan farmasi dapat mempelajari beberapa hal seperti:

1. Mengembangkan obat yang sangat spesifik. Pemahaman yang lebih mendalam tentang struktur molekul dan interaksi obat memungkinkan pengembangan obat yang lebih spesifik yang dapat mengurangi efek samping dan meningkatkan kemanjuran.
2. Tingkatkan profil keamanan. Dengan mempelajari metabolisme dan interaksi obat, peneliti dapat mengidentifikasi potensi reaksi toksik dan mengembangkan strategi untuk mengurangi risiko ini.

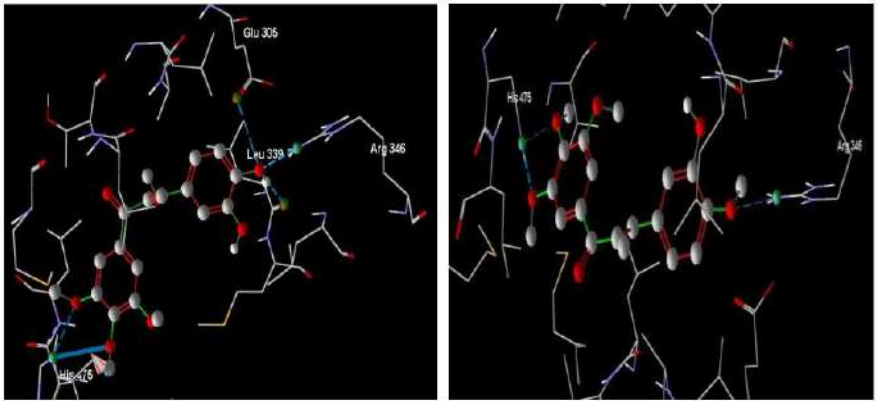
3. Mempercepat pengembangan obat. Prinsip biokimia farmasi dapat digunakan untuk mempercepat proses pengembangan obat dengan mengidentifikasi dan memvalidasi target biologis yang relevan.
4. Optimalisasi pengobatan individual. Biokimia farmasi memungkinkan pengembangan pendekatan terapi individual berdasarkan pemahaman variasi genetik dalam metabolisme obat dan respon obat.

Biokimia farmasi berfokus pada interaksi antara obat dan sistem biologis. Untuk memahami interaksi ini, penting untuk memahami beberapa konsep dasar, yang digambarkan dalam gambar berikut:



Gambar 1.1. Struktur molekul obat berikatan dengan target biologis seperti reseptor
Sumber: (Rollando *et al.*, 2022)

Dimana, Molekul Obat merupakan struktur kimia obat yang dirancang untuk berinteraksi dengan target biologis tertentu. Sedangkan Target Biologis adalah molekul dalam tubuh seperti enzim atau reseptor yang menjadi sasaran obat. Interaksi ini penting untuk efek terapeutik obat.



Gambar 1.2. Interaksi antara molekul obat (senyawa kalkon) dengan reseptor

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

Dimana, Reseptor merupakan protein di permukaan atau di dalam sel yang diaktifkan oleh ligan (molekul obat). Sedangkan Ligan merupakan molekul obat yang mengikat reseptor untuk memicu respon biologis.

Biokimia adalah ilmu yang mendasari banyak aspek kehidupan sehari-hari. Dari proses biologis yang mendukung kehidupan hingga inovasi dalam medis dan teknologi, biokimia memberikan wawasan yang mendalam dan solusi praktis untuk berbagai tantangan. Pemahaman tentang biokimia tidak hanya penting bagi ilmuwan dan profesional kesehatan, tetapi juga bagi setiap individu untuk menghargai bagaimana tubuh mereka bekerja dan bagaimana mereka dapat memelihara kesehatan secara optimal.

1.2 Sejarah Biokimia

Sejarah biokimia dimulai dari upaya manusia untuk memahami proses kimia yang terjadi di dalam makhluk hidup. Biokimia sebagai disiplin ilmu terpisah mulai berkembang pada abad ke-19, meskipun gagasan tentang komponen kimia dalam tubuh makhluk hidup sudah ada sejak zaman kuno.

Karl Wilhelm Scheele (abad ke-18), seorang ahli kimia Swedia, merupakan pionir yang meneliti susunan kimia jaringan

pada tumbuhan dan hewan, serta berhasil mengisolasi beberapa senyawa seperti asam oksalat dan asam sitrat. Friedrich Wöhler (1828), ahli kimia Jerman, berhasil mensintesis urea di laboratorium, yang menandai dimulainya pemahaman bahwa senyawa organik bisa dibuat dari senyawa anorganik. Eduard dan Hans Buchner (akhir abad ke-19), menemukan bahwa sel-sel ragi yang telah mati masih bisa menyebabkan fermentasi gula menjadi alkohol. Ini adalah awal dari penerapan biokimia untuk analisis reaksi di laboratorium (*in vitro*). J.B. Sumner (1926), membuktikan bahwa urease bisa dikristalkan, menunjukkan bahwa enzim dapat dipelajari seperti senyawa organik lainnya. James Watson dan Francis Crick (1953), memperjelas struktur tiga dimensi DNA dan mekanisme replikasinya, yang memperkuat peran DNA sebagai pembawa informasi genetika.

Masa Kuno hingga Abad Pertengahan: Sejak zaman Yunani kuno, tokoh-tokoh seperti Hippocrates dan Galen mulai menyadari pentingnya keseimbangan zat dalam tubuh. Namun, pemahaman mereka lebih bersifat spekulatif dan terfokus pada keseimbangan "humor" tubuh, seperti darah, empedu hitam, empedu kuning, dan lendir. Penemuan Kimia Organik (Awal Abad ke-19): Perkembangan biokimia modern dimulai pada abad ke-19, ketika kimia organik mulai berkembang. Salah satu terobosan penting adalah eksperimen Friedrich Wöhler pada tahun 1828, yang berhasil mensintesis urea (komponen organik) dari senyawa anorganik. Ini menjadi bukti pertama bahwa proses kimia yang terjadi di dalam organisme hidup mengikuti hukum kimia yang sama seperti yang berlaku di dunia non-hidup.

Penemuan Enzim: Pada tahun 1897, Eduard Buchner menunjukkan bahwa enzim, yang merupakan protein biologis, mampu mengkatalisis reaksi kimia di luar sel hidup. Ini menjadi dasar dari kajian enzimologi dalam biokimia. Penelitian Buchner membuka jalan bagi pemahaman bahwa reaksi kimia dalam organisme diatur oleh enzim. Penemuan Asam Nukleat dan Struktur DNA: Penemuan asam nukleat oleh Friedrich Miescher pada tahun 1869 merupakan tonggak penting dalam sejarah biokimia. Namun, baru pada tahun 1953, James Watson dan Francis Crick, bersama dengan Rosalind Franklin, berhasil memecahkan struktur heliks

ganda DNA, yang kemudian membuka era baru dalam biokimia molekuler dan genetika.

Perkembangan Biokimia Modern: Pada abad ke-20, biokimia berkembang pesat dengan munculnya teknik baru seperti kromatografi, spektroskopi, dan mikroskop elektron. Penemuan metabolisme, mekanisme replikasi DNA, dan perkembangan rekayasa genetika menandai kemajuan pesat dalam pemahaman biokimia. **Era Bioteknologi:** Pada akhir abad ke-20 dan awal abad ke-21, biokimia berperan penting dalam kemajuan bioteknologi, terutama dalam produksi protein rekombinan, pengembangan obat, dan terapi gen.

1.3 Manfaat dan Tujuan

Biokimia, sebagai ilmu yang mempelajari proses-proses kimia dalam organisme hidup, memiliki peran yang sangat penting dalam berbagai bidang, terutama dalam dunia farmasi. Berikut merupakan beberapa manfaat dan tujuan dari mempelajari biokimia:

1. **Pemahaman mendasar tentang kehidupan.** Biokimia memberikan fondasi yang kuat untuk memahami proses-proses kehidupan pada tingkat molekuler. Ini dapat membantu kita memahami bagaimana tubuh berfungsi, dari metabolisme energi hingga replikasi DNA.
2. **Pengembangan obat baru.** Pemahaman mendalam tentang biokimia sangat penting dalam pengembangan obat baru. Dengan memahami mekanisme penyakit pada tingkat molekuler, para ilmuwan farmasi dapat merancang obat yang lebih efektif dan aman.
3. **Diagnosa penyakit.** Biokimia digunakan untuk mendiagnosis berbagai penyakit melalui analisis sampel darah, urin, dan jaringan. Misalnya, kadar enzim tertentu dalam darah dapat mengindikasikan adanya kerusakan organ.
4. **Pengembangan terapi gen.** Biokimia berperan penting dalam pengembangan terapi gen, yaitu terapi yang melibatkan penggantian atau perbaikan gen yang rusak untuk mengobati penyakit genetik.

5. Industri pangan. Biokimia digunakan dalam industri pangan untuk mengembangkan makanan fungsional, meningkatkan kualitas produk, dan memahami proses fermentasi.
6. Bioteknologi. Biokimia adalah dasar dari bioteknologi modern, yang memungkinkan produksi berbagai produk bernilai tinggi seperti insulin, vaksin, dan bahan kimia.

Tujuan utama dari studi biokimia dalam konteks ilmu pengetahuan adalah menjadi bekal dengan pengetahuan dasar tentang proses-proses biokimia yang terjadi dalam tubuh, mempersiapkan untuk melakukan penelitian di bidang pengembangan obat, membantu memahami mekanisme kerja obat dan interaksi obat dengan tubuh. Dengan memahami prinsip-prinsip biokimia, kita akan memiliki bekal yang kuat untuk berkontribusi dalam pengembangan obat-obatan baru yang dapat meningkatkan kualitas hidup manusia.

1. Mempelajari struktur dan fungsi biomolekul yang menyusun sel hidup, seperti protein, karbohidrat, lipid, dan asam nukleat.
2. Menganalisis reaksi-reaksi kimia yang terjadi di dalam sel, termasuk metabolisme, sintesis protein, dan replikasi DNA.
3. Memahami mekanisme penyakit: Biokimia membantu kita memahami mekanisme penyakit pada tingkat molekuler, sehingga dapat dikembangkan strategi pengobatan yang lebih efektif.
4. Mengembangkan teknologi baru di bidang farmasi, kedokteran, dan industri pangan.
5. Mengembangkan obat-obatan yang lebih efektif dan aman: Dengan memahami mekanisme penyakit pada tingkat molekuler, para ilmuwan farmasi dapat merancang obat-obatan yang secara spesifik menargetkan penyebab penyakit.
6. Mendiagnosis penyakit dengan lebih akurat. Analisis biokimia pada sampel tubuh dapat membantu mengidentifikasi biomarker yang spesifik untuk suatu penyakit, sehingga diagnosis dapat dilakukan lebih dini dan tepat.

7. Mengembangkan terapi-terapi baru. Biokimia membuka jalan bagi pengembangan terapi-terapi inovatif seperti terapi gen dan terapi sel induk.

1.4 Komponen Kimiawi Sel

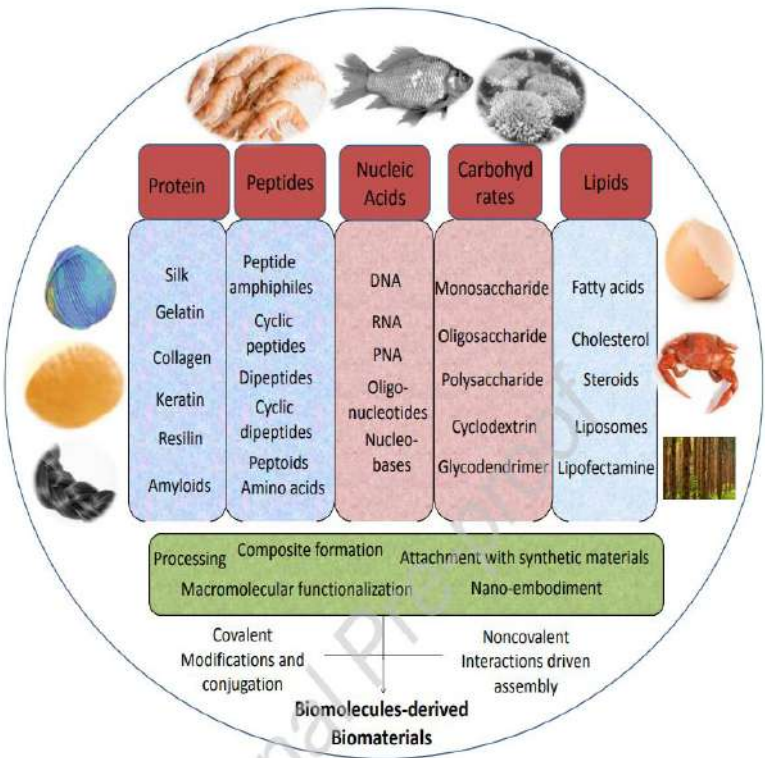
Komponen kimiawi sel adalah dasar kehidupan. Memahami struktur dan fungsi komponen-komponen ini memungkinkan kita untuk lebih memahami bagaimana sel berfungsi dan bagaimana penyakit terjadi. Pengetahuan ini penting dalam banyak bidang seperti biologi, kedokteran, dan farmasi.

Hubungannya dengan Biokimia Farmasi Dalam bidang farmasi, pemahaman mendalam tentang komponen kimia sel sangatlah penting. Misalnya, dalam pengembangan obat, ahli farmakologi perlu memahami bagaimana obat berinteraksi dengan molekul tertentu di dalam sel untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan. Selain itu, pemahaman biokimia juga penting untuk memahami mekanisme kerja obat, efek samping obat, dan resistensi obat.

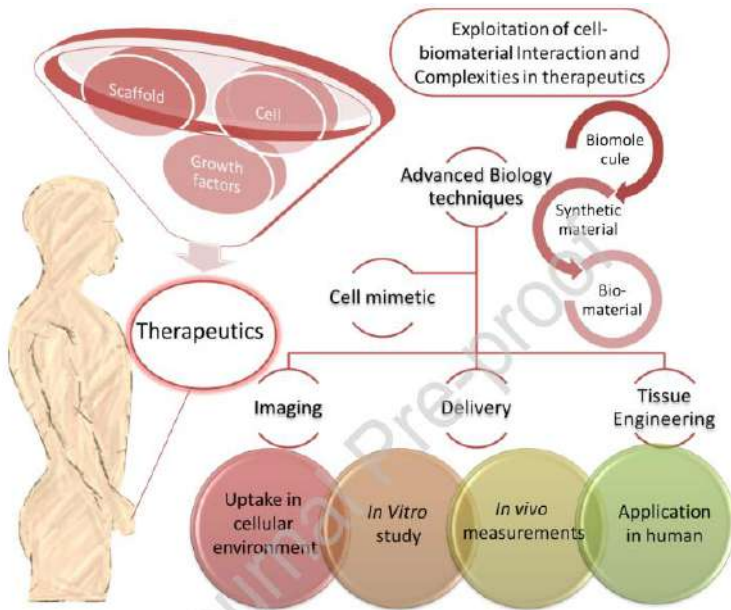
Tabel 1.1. Komponen Kimiawi Sel

No	Komponen	Fungsi utama	Contoh
1	Karbohidrat	sumber energi	glukosa, sukrosa, pati, selulosa
2	Lipid	cadangan energi, komponen membran sel, hormon	lemak, minyak, fosfolipid, steroid
3	Protein	enzim, hormon, struktur sel, transportasi	Terbentuk dari asam amino
4	Asam Nukleat	menyimpan dan meneruskan informasi genetik	DNA, RNA
5	Air	pelarut universal, media tempat berlangsungnya reaksi kimia, dan juga berperan dalam	Air, Cairan tubuh

No	Komponen	Fungsi utama	Contoh
		mengatur suhu tubuh	
6	Mineral	pembentukan tulang, transmisi impuls saraf, dan keseimbangan cairan dalam tubuh	kalsium, fosfor, natrium, dan kalium



Gambar 1.3. Kelas biomolekul atau komponen kimiawi sel
 Sumber: (Datta, Manchineella and Govindaraju, 2020)



Gambar 1.4. Prinsip sains dan teknologi biomaterial, dan pengembangan biomaterial turunan biomolekul untuk aplikasi biomedis.

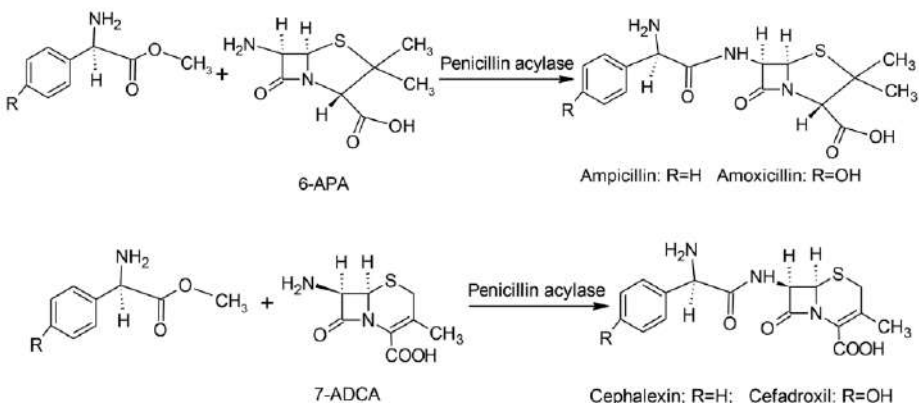
Sumber: (Datta, Manchineella and Govindaraju, 2020)

1.5 Enzim

Enzim adalah biokatalis yang sangat efisien dan selektif yang terjadi dalam organisme hidup. Enzim sangat bervariasi dalam jenis reaksi yang dikatalisisnya, termasuk redoks, transfer gugus intra atau antarmolekul, hidrolisis, isomerisasi, ligasi, pembelahan ikatan, dan pembentukan ikatan. Selain itu, katalis berbasis enzim lebih unggul dibandingkan katalis kimia karena katalis tersebut jauh lebih presisi dalam kondisi reaksi ringan dan sangat efisien dalam hal jumlah langkah. Sifat unik enzim menjadikannya ideal untuk banyak reaksi transformasi kimia di industri farmasi, termasuk: Proteksi dan deproteksi gugus, asilasi dan deasilasi selektif, hidrolisis selektif, pemisahan kinetik campuran rasemat, esterifikasi, transesterifikasi, dan lain-lain (Datta, Manchineella and Govindaraju, 2020).

Sebagian besar enzim industri, termasuk yang digunakan dalam industri farmasi, diproduksi melalui fermentasi strain mikroba yang sesuai, terutama bakteri dan jamur. Hal ini karena

mudah ditangani, tumbuh dengan cepat, dan mudah diperluas dalam wadah besar. Contoh enzim yang digunakan dalam mensintesis antimikroba sebagai berikut:



Gambar 1.5. Penisilin asilase mengkatalisis sintesis beberapa antibiotik β -laktam semi-sintetik (kumar et al 2020)

Penisilin Asilase adalah sekelompok enzim yang memecah rantai asil penisilin untuk menghasilkan asam 6-aminopenisilanat (6-APA) dan asam organik yang sesuai. Skrining mikroorganisme penghasil penisilin asilase menunjukkan bahwa enzim ini diproduksi oleh bakteri, actinomycetes, ragi, dan jamur. Berdasarkan spesifisitas substrat, penisilin asilase diklasifikasikan menjadi tiga kelompok: penisilin asilase G, penisilin asilase V, dan ampicillin asilase. Sintesis 6-APA yang dikatalisis oleh penisilin asilase telah menggantikan proses kimia tradisional untuk sintesisnya (Azhar, 2016).

Metode kimia tradisional untuk sintesis 6-APA, yang dimulai pada tahun 1970an, bergantung pada reaksi diasilasi satu pot penisilin G (diproduksi melalui fermentasi) menggunakan reagen dan pelarut berbahaya. Proses pembuatan ini berlanjut selama 15-20 tahun berikutnya, setelah itu digantikan dengan metode berdasarkan penisilin G asilase, karena metode enzimatik dapat menghasilkan 6-APA dengan hasil yang baik. Beberapa peneliti mengusulkan metode alternatif untuk sintesis 6-APA berdasarkan penisilin V asilase dan penisilin V. Keuntungan metode ini karena

penisilin V memiliki stabilitas yang lebih tinggi pada pH yang lebih rendah selama proses ekstraksi dari kaldu fermentasi, sehingga menghasilkan rendemen 6-APA yang lebih tinggi. Selain itu, proses berbasis penisilin V asilase menghasilkan 6-APA bahkan pada konsentrasi substrat yang lebih tinggi dibandingkan dengan penisilin G asilase. Selain itu, rentang pH optimum yang luas mengurangi kebutuhan penyesuaian pH selama hidrolisis. Produksi 6-APA berbasis enzim layak secara ekonomi menggunakan bentuk enzim yang diimobilisasi. Hal ini memberikan penghematan biaya yang signifikan dalam hal pemisahan enzim dari produk yang lebih mudah, penggunaan kembali enzim, dan peningkatan stabilitas. *Penisilin asilase* dari *Bacillus megaterium*, *E. coli*, dan *Alcaligenes faecalis* telah diimobilisasi untuk aplikasi yang efisien (Azhar, 2016).

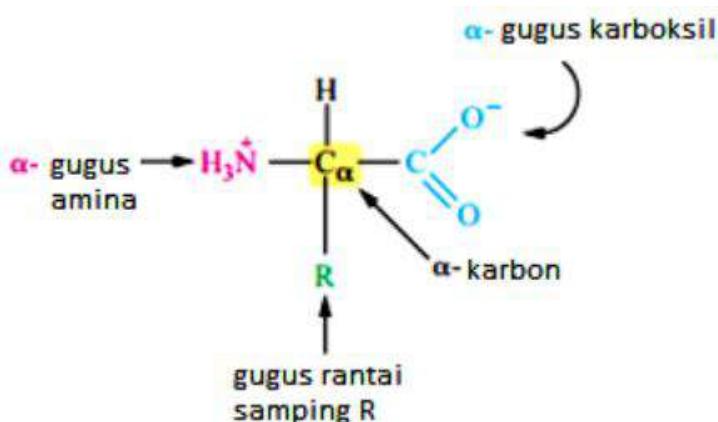
Enzim seperti protease, lipase, dan amilase juga digunakan sebagai alat bantu pencernaan dan telah digunakan sendiri atau dalam campuran untuk mengatasi masalah pencernaan.

1.6 Protein

Protein berasal dari bahasa Yunani "protos," yang berarti "yang paling utama," mencerminkan peran pentingnya di dalam sel. Protein adalah makromolekul yang paling melimpah dan melakukan sebagian besar fungsi seluler, termasuk perlindungan terhadap infeksi, katalisis reaksi metabolik, serta dukungan mekanik. Fungsi-fungsi ini esensial bagi kehidupan sel.

Protein adalah makromolekul biologis yang terdiri dari rantai panjang asam amino yang diikat oleh ikatan peptida. Protein memainkan berbagai peran esensial dalam tubuh makhluk hidup, mulai dari struktur seluler, enzim, hingga hormon. Protein juga terlibat dalam transportasi molekul, sinyal seluler, dan reaksi metabolik. Proses metabolisme protein melibatkan pencernaan, penyerapan, sintesis, dan degradasi protein. Asam amino yang dihasilkan dari pencernaan protein dapat digunakan untuk sintesis protein baru, energi, atau disimpan sebagai lemak. Sintesis protein berlangsung melalui proses transkripsi dan translasi. Dalam transkripsi, DNA disalin menjadi mRNA, yang kemudian dibawa ke ribosom. Dalam translasi, mRNA dibaca oleh ribosom, dan asam amino dirangkai menjadi rantai polipeptida sesuai dengan kode

genetik. Denaturasi adalah proses perubahan struktur tiga dimensi protein akibat faktor-faktor seperti suhu tinggi, pH ekstrem, atau zat kimia. Denaturasi menyebabkan hilangnya fungsi biologis protein, karena bentuk protein sangat menentukan fungsinya.

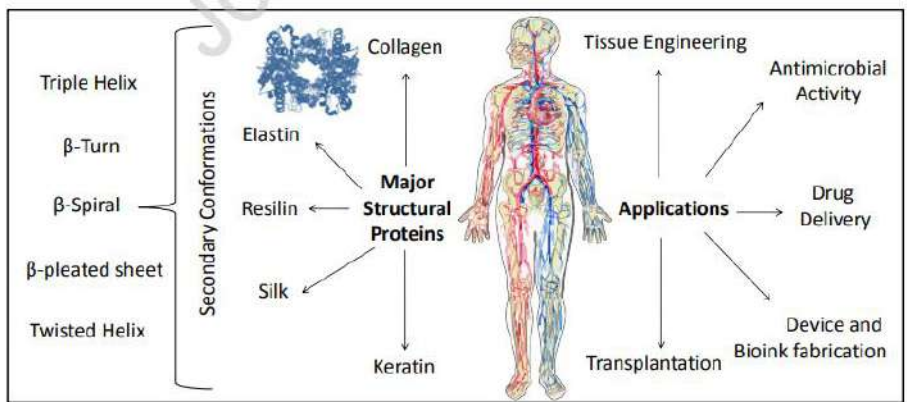


Gambar 1.6. Struktur umum asam amino kecuali prolin
(Azhar, 2016)

Selain menjadi sumber karbon dan hidrogen, protein juga menyediakan nitrogen dan sulfur, yang tidak terdapat dalam lemak dan karbohidrat. Protein terdiri dari rantai asam amino yang dihubungkan oleh ikatan peptida. Urutan residu asam amino dalam protein tidak linear, melainkan membentuk struktur kompleks seperti coils, zikzaks, turns, dan loops. Konformasi tiga dimensi protein, yang menentukan susunan atomnya, dapat berubah tanpa memutus ikatan kovalen, sedangkan perubahan struktur molekul lain sering kali memerlukan pemutusan dan pembentukan kembali ikatan tersebut (Azhar, 2016).

Jenis-jenis Protein sebagai berikut:

1. Protein Sederhana, hanya terdiri dari asam amino, seperti albumin.
2. Protein Konjugasi, protein yang berikatan dengan molekul non-protein, seperti hemoglobin yang mengandung heme.
3. Protein Fungsional, seperti enzim, hormon, dan protein kontraktil.
4. Protein Struktural, seperti kolagen dan keratin.

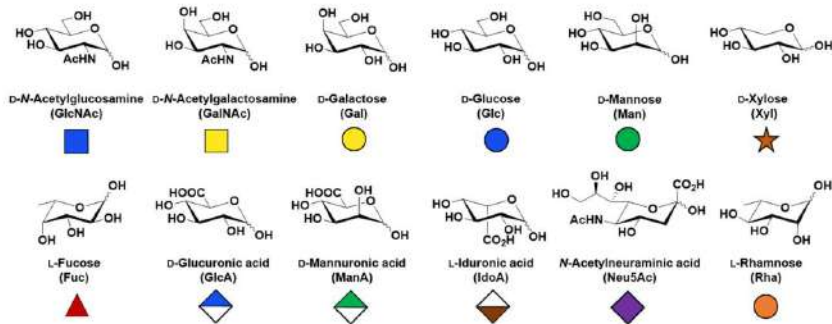


Gambar 1.7. Bahan biologis berbasis protein, informasi struktur dan aplikasinya

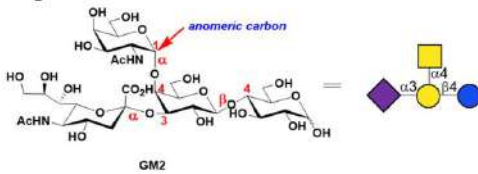
1.7 Karbohidrat

Karbohidrat adalah biopolimer paling melimpah dan salah satu biopolimer terpenting di alam, tidak termasuk senyawa yang berhubungan dengan energi. Secara garis besar dapat dibagi menjadi dua jenis: karbohidrat fisik dan karbohidrat informasional. Karbohidrat merupakan bahan yang berlimpah dalam matriks ekstraseluler hewan dan di dinding sel berbagai tumbuhan, bakteri, dan jamur, dan berfungsi sebagai perancah. Beberapa polisakarida umum dianggap sebagai bahan biokompatibel dengan kekakuan dan fungsionalitas yang dapat dikontrol, membentuk biomaterial polimer yang banyak digunakan dalam penghantaran obat, rekayasa jaringan, dan lain-lain.

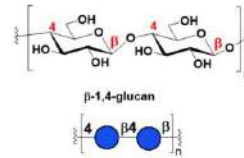
a Monosaccharides



b Oligosaccharides



c Polysaccharides



Gambar 1.8. Struktur kimia dan tata nama simbolik beberapa monosakarida umum (a), oligosakarida (b), dan polisakarida (c) dengan ikatan anomeriknya diberi label merah.

Sumber : (Su *et al.*, 2021)

Karbohidrat biasa disebut glikan, yang tersusun dari glikoprotein, glikolipid, dan proteoglikan, dan digabungkan dengan protein atau karbohidrat lain untuk membentuk interaksi sel-sel dan matriks-sel. Glikan ini kadang-kadang hanya disebut sebagai glikopolimer sintetik, glikolipid, dan glikoprotein, dan dapat diperoleh melalui polimerisasi, sintesis multistep, atau strategi semisintetik. Peran menguntungkan dari karbohidrat telah dibuktikan tidak hanya sebagai reagen penargetan tetapi juga sebagai imunisasi antigen dan bahan pembantu (Datta, Manchineella and Govindaraju, 2020).

1.8 Lipid

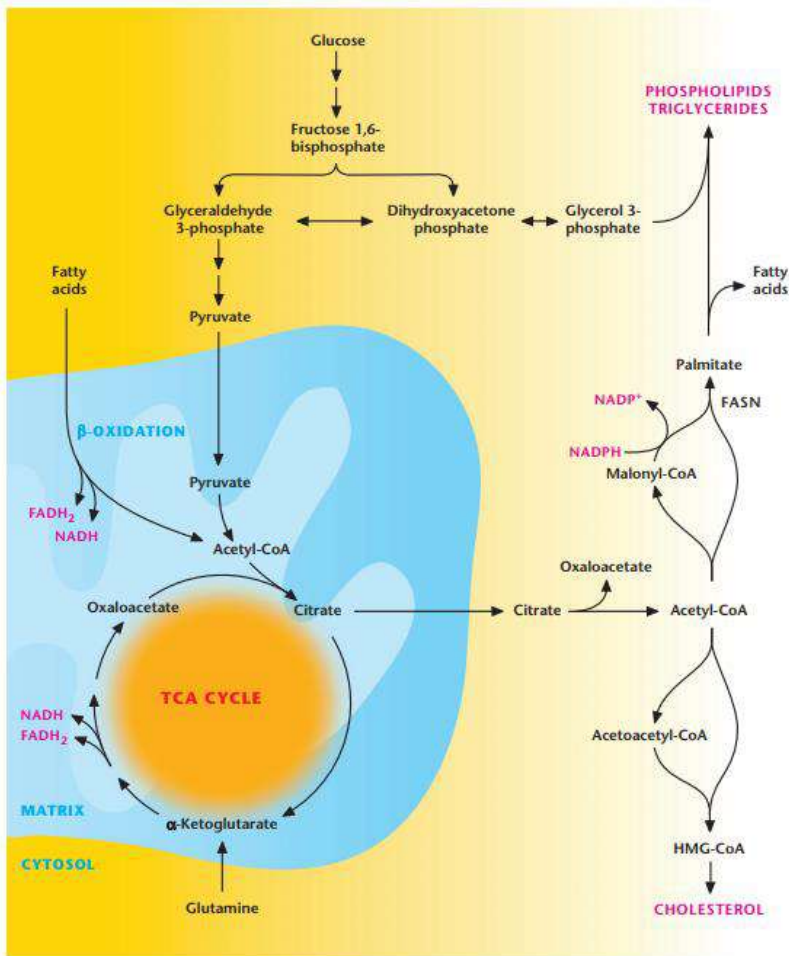
Sekelompok molekul organik yang sangat beragam dalam struktur dan fungsi disebut lipid. Sebagian besar lipid tidak larut dalam air tetapi larut dalam pelarut organik seperti eter, kloroform, atau alkohol. Beberapa lipid juga mengandung unsur karbon (C),

hidrogen (H), dan oksigen (O), tetapi beberapa juga mengandung fosfor (P), nitrogen (N), atau sulfur (S). Dengan struktur rantai hidrokarbon panjang dengan gugus kepala polar dan ekor non-polar, lipid bersifat amfipatik dan memainkan peran penting dalam pembentukan struktur biologis seperti membran sel

Lipid terbagi menjadi beberapa jenis utama antara lain:

1. Asam lemak adalah bagian utama dari lipid yang terdiri dari rantai hidrokarbon yang memiliki gugus karboksil di ujungnya. Ada dua jenis asam lemak: jenuh (tanpa ikatan rangkap) dan tak jenuh (dengan ikatan rangkap).
2. Triglisierida adalah sumber energi utama dalam jaringan adiposa. Terdiri dari tiga molekul asam lemak yang terikat pada molekul gliserol.
3. Fosfolipid adalah lipid dengan gugus fosfat di bagian kepalanya dan berfungsi penting dalam pembentukan membran sel.
4. Steroid, penting untuk membran sel dan berfungsi sebagai prekursor hormon steroid, adalah contoh dari struktur dasar steroid yang terdiri dari empat cincin karbon yang saling terhubung.
5. Lipoprotein, kompleks lipid-protein yang bertanggung jawab atas transportasi lipid dalam darah.

Lipid melakukan banyak hal penting untuk tubuh, seperti menyimpan energi dan membuat struktur sel. Salah satu fungsi utama lipid adalah sebagai cadangan energi yang efisien. Lipid, terutama triglisierida yang tersimpan di jaringan adiposa, dapat menyediakan lebih banyak energi per gram daripada protein atau karbohidrat, yang membuatnya sumber energi yang ideal untuk tubuh yang membutuhkan cadangan energi dalam jangka waktu yang lama.



Gambar 1.9. Tinjauan umum metabolisme lipid (Chandel, 2021)

Sintesis lipid memerlukan zat antara glikolisis dihidroksiaseton fosfat dan zat antara siklus TCA sitrat untuk menghasilkan gliserol 3-fosfat dan asetil-KoA, masing-masing. Sintase asam lemak (FASN) mengubah asetil-KoA menjadi palmitat, yang bersama dengan gliserol 3-fosfat, menghasilkan lipid, seperti trigliserida dan fosfolipid. Asetil-KoA juga digunakan untuk menghasilkan kolesterol. Lipid dipecah menjadi asam lemak, yang

dapat digunakan oleh mitokondria dalam β -oksidasi untuk menghasilkan ATP (Chandel, 2021)

Lipid juga memainkan peran penting dalam pembentukan membran sel. Fosfolipid, yang memiliki bagian hidrofilik dan hidrofobik, membentuk lapisan ganda pada membran sel yang menjaga integritas sel dan membedakan lingkungan internal dan eksternal. Selain itu, kolesterol, sebagai bagian lain dari membran, bertanggung jawab untuk mempertahankan fluiditas dan stabilitas membran, sehingga sel dapat berfungsi dengan baik dalam berbagai lingkungan.

Lipid juga berfungsi sebagai molekul sinyal. Hormon steroid, yang berasal dari kolesterol, mengatur banyak proses biologis penting, seperti metabolisme, pertumbuhan, dan fungsi reproduksi. Molekul sinyal lipid seperti prostaglandin dan leukotrien juga mengatur respons imun dan inflamasi.

Lipid juga berfungsi sebagai perlindungan dan isolasi. Lapisan lemak di sekitar organ vital melindungi mereka dari kerusakan fisik dan membantu tubuh terisolasi, menjaga suhu tubuh stabil. Lipid melakukan banyak hal, termasuk menyimpan energi dan berfungsi sebagai bagian struktural dan regulator dalam berbagai proses fisiologis.

DAFTAR PUSTAKA

- Azhar, M. (2016) *Biomolekul sel karbohidrat, protein dan enzim*, *Journal of Chemical Information and Modeling*.
- Chandel, N. S. (2021) 'Lipid metabolism', *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 13(9). doi: 10.1101/CSHPERSPECT.A040576.
- Datta, L. P., Manchineella, S. and Govindaraju, T. (2020) 'Biomolecules-derived biomaterials', *Biomaterials*, 230. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.119633.
- Rollando, R. *et al.* (2022) 'Isolation and Evaluation of Pharmacological Activities of a Bioactive Hydroxylated C28 Steroid from the Leaf of *Laportea decumana* (Roxb.) Wedd', *Tropical Journal of Natural Product Research*, 6(7), pp. 1096–1102. doi: 10.26538/tjnpr/v6i7.9.
- Su, L. *et al.* (2021) 'Carbohydrate-Based Macromolecular Biomaterials', *Chemical Reviews*, 121(18), pp. 10950–11029. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c01338.

BAB 2

METABOLISME OBAT

2.1 Definisi Metabolisme Obat

Metabolisme obat juga sangat penting dalam pengobatan kimia karena berpengaruh secara kualitatif, istilah kuantitatif, dan kinetik penonaktifan, aktivasi, detoksifikasi, dan toksifikasi sebagian besar obat. Sebagai akibat, ahli kimia obat yang terlibat dalam penemuan obat dan pembangunan harus mampu berintegrasi pertimbangan metabolik ke dalam desain obat. Metabolisme obat memiliki dua efek utama, yaitu:

1. Obat menjadi lebih hidrofilik, yang dapat mempercepat proses ekskresi melalui ginjal, karena metabolit yang kurang larut dalam lemak tidak mudah diserap kembali di tubulus ginjal.
2. Umumnya, metabolit memiliki aktivitas yang lebih rendah dibandingkan dengan obat asalnya. Namun, ini tidak selalu berlaku, karena terkadang metabolit bisa sama aktifnya atau bahkan lebih aktif daripada obat asli (Mutschler, 1986).

Proses metabolisme, juga dikenal sebagai biotransformasi, adalah suatu proses dimana enzim dalam tubuh memetabolisme obat di tempat tertentu, sedangkan konstituen (substrat) obat dapat berbeda. Sebagai enzim yang berlimpah untuk mengkatalisa reaksi dan laju metabolisme, konsentrasi obat relatif rendah terhadap konsentrasi enzim. Kinetika enzim umumnya menunjukkan bahwa satu molekul obat berinteraksi dengan satu molekul enzimatis untuk membentuk jembatan molekul perantara kedua obat atau substrat (Shargel, 2012).

2.2 Proses Metabolisme

Ginjal terutama bertanggung jawab atas ekskresi obat dari tubuh; namun, obat lipofilik mudah melintasi membran sel tubulus ginjal dan diserap kembali ke dalam darah (Garza,

2023). Oleh karena itu, obat lipofilik terlebih dahulu dimetabolisme di hati sebelum ekskresi obat dapat dilakukan. Metabolisme obat biasanya dibagi menjadi tiga fase:

2.2.1 Fase I : Modifikasi

Modifikasi fase I mengubah struktur kimia obat lipofilik melalui oksidasi, reduksi, hidrolisis, siklisasi/desiklisasi, dan dengan menghilangkan hidrogen atau menambahkan oksigen ke molekul yang lebih polar. Misalnya, modifikasi fase I mengubah obat anxiolytic diazepam menjadi desmethyldiazepam dan selanjutnya menjadi oxazepam. Enzim sitokrom P450, juga dikenal sebagai oksidase fungsi campuran mikrosomal, mengkatalisis sebagian besar reaksi fase I (Azzam, 2019).

2.2.2 Fase II : Konjugasi

Modifikasi fase II, molekul obat berpasangan dengan molekul lain dalam reaksi konjugasi. Konjugasi biasanya membuat senyawa secara farmakologis inert dan larut dalam air, sehingga senyawa tersebut mudah diekskresikan. Mekanisme konjugasi meliputi metilasi, asetilasi, sulfasi, glukuronidasi, dan konjugasi glisin atau glutation. Proses tersebut dapat terjadi di berbagai lokasi, seperti hati, ginjal, paru-paru, usus, dan sistem organ lainnya. Contoh metabolisme fase II adalah oksazepam, yang berkonjugasi dengan molekul lain yang disebut glukuronida. Obat menjadi tidak aktif secara fisiologis dan diekskresikan tanpa modifikasi kimia lebih lanjut.

Metabolisme fase III juga dapat mengikuti metabolisme fase II, di mana konjugat dan metabolit dikeluarkan dari sel. Faktor penting dalam metabolisme obat adalah katalisis enzimatik pada proses fase I dan II. Jenis dan konsentrasi enzim hati sangat penting untuk efisiensi metabolisme obat. Enzim yang paling umum digunakan untuk keperluan medis adalah monoamine oksidase dan sitokrom P450.

Enzim sitokrom P450 adalah keluarga isoenzim yang mengandung heme, terutama terletak di hati dan saluran pencernaan, bertanggung jawab untuk memetabolisme banyak obat dan senyawa, seperti lipid dan steroid (Bernhardt, 2006). Sitokrom

P450 mengkatalisis metabolisme banyak obat psikoaktif, termasuk amfetamin dan opioid (Commandeur, *et al.*, 1995).

2.3 Fungsi Metabolisme Obat

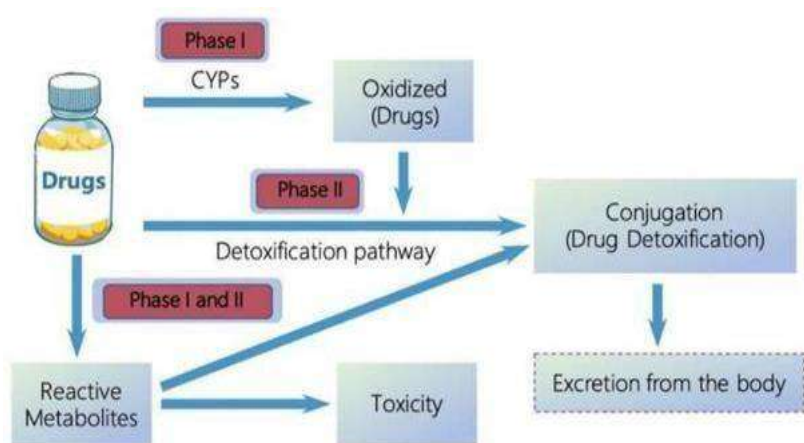
Metabolisme memiliki beberapa fungsi penting dalam tubuh, antara lain:

1. **Pengolahan Nutrisi:** Metabolisme mengubah makanan menjadi energi yang dibutuhkan untuk berbagai aktivitas sel.
2. **Sintesis Molekul:** Metabolisme berperan dalam pembentukan komponen penting seperti protein, asam nukleat, dan lipid.
3. **Detoksifikasi:** Metabolisme membantu mengubah zat berbahaya menjadi bentuk yang lebih aman agar dapat dikeluarkan dari tubuh.
4. **Regulasi Energi:** Metabolisme mengontrol kadar glukosa dan lemak dalam darah untuk menjaga keseimbangan energi.
5. **Produksi Hormon:** Proses metabolisme menghasilkan hormon yang diperlukan untuk berbagai fungsi tubuh (Murray, dkk 2018).

2.4 Mekanisme Metabolisme Obat

Metabolisme obat adalah proses di mana molekul obat mengalami perubahan kimia setelah masuk ke dalam tubuh (Zhao, *et al.*, 2021). Hati merupakan tempat utama metabolisme obat, menyumbang sekitar 70% eliminasi obat pada manusia (Morrissey, 2013). Namun, metabolisme belum tentu demikian mewakili langkah penentu kecepatan dalam pembersihan obat dari sirkulasi sistemik (Williams, 2004). Pengangkut serapan dapat memfasilitasi transfer obat dari darah ke hati pengolahan lebih lanjut dengan metabolisme enzim dan/atau transporter ekskretoris (International Transporter Consortium, 2013). Ketika transportasi yang dimediasi pembawa adalah jalur utama untuk serapan hati, ini menjadi langkah yang menentukan laju obat secara keseluruhan eliminasi dan dengan demikian merupakan tempat penting untuk interaksi obat (DDI) yang terlihat pada tingkat farmakokinetik sistemik.

Misalnya, total hati pembersihan atorvastatin dan cerivastatin, yang dimetabolisme oleh enzim CYP, terutama ditentukan oleh polipeptida pengangkut anion organik Penyerapan oleh 1B1 (OATP1B1) di hati (Sugiyama, 2015). Selain itu, beberapa obat yang diserap ke dalam hati mungkin tidak dimetabolisme tetapi malah diangkut melintasi membran kanalikuli menjadi empedu atau dibuang ke seberang membran basolateral kembali menjadi darah. Meskipun ekskresi obat melalui empedu jarang merupakan jalur eliminasi utama, ekskresi yang dimediasi transporter metabolit dari hati ke dalam empedu dan/atau darah umum, terutama untuk metabolit polar (International Transporter Consortium, 2013).



Gambar 2.1. Mekanisme Metabolisme Obat (Zhao, *et al.*, 2021)

2.5 Faktor yang Mempengaruhi Metabolisme Obat

Metabolisme obat dalam tubuh dapat berubah, dan hal ini dapat berdampak pada perubahan efek farmakologi obat. Banyak faktor yang mempengaruhi metabolisme obat antara lain sebagai berikut:

2.5.1 Faktor Genetik

Variasi genetik pada enzim yang terlibat dalam metabolisme dapat memengaruhi kecepatan dan cara tubuh mengolah obat.

2.5.2 Usia

Proses metabolisme obat dapat berbeda antara anak-anak, orang dewasa, dan lansia; misalnya, metabolisme seringkali lebih lambat pada lansia.

2.5.3 Jenis Kelamin

Perbedaan hormonal dan komposisi tubuh antara pria dan wanita dapat berdampak pada metabolisme obat.

2.5.4 Interaksi Obat

Beberapa obat dapat memengaruhi metabolisme obat lain, baik dengan meningkatkan atau menghambat aktivitas enzim terkait.

2.5.5 Lingkungan

Paparan terhadap zat-zat tertentu, seperti alkohol atau bahan kimia, dapat mempengaruhi metabolisme obat.

2.5.6 Rute Pemberian Obat

Cara obat diberikan (oral, intravena, topikal, dll.) dapat mempengaruhi proses penyerapan dan metabolisme obat.

2.6 Metabolisme Obat Spesifik

Metabolisme obat yang spesifik merujuk pada proses dan jalur tertentu di mana obat-obatan dimetabolisme dalam tubuh, termasuk jenis enzim dan reaksi yang terlibat. Berikut adalah beberapa contoh dan penjelasan lebih lanjut mengenai metabolisme obat yang spesifik (Berg, dkk., 2012):

1. Oksidasi oleh Sitokrom P450

Obat seperti diazepam dan propranolol dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450, yang mengoksidasi senyawa untuk menghasilkan metabolit yang lebih polar.

2. Glukuronidasi

Obat seperti morfin dan asetaminofen mengalami glukuronidasi, di mana asam glukuronat ditambahkan untuk meningkatkan kelarutan dalam air dan memudahkan proses ekskresi.

3. Sulfasi

Beberapa obat, seperti asetaminofen, juga dapat mengalami sulfasi, di mana gugus sulfat ditambahkan, membantu dalam proses ekskresi.

4. Hidrolisis

Obat seperti aspirin mengalami hidrolisis, di mana molekul air digunakan untuk memecah senyawa menjadi bentuk yang lebih sederhana.

5. Asetilasi

Obat seperti isoniazid dimetabolisme melalui asetilasi, yang melibatkan penambahan gugus asetil, dan proses ini dapat menunjukkan variasi yang signifikan berdasarkan tergantung pada genotipe individu.

2.7 Klinis dan Implikasi Terapeutik

Metabolisme obat memiliki dampak signifikan dalam konteks klinis dan terapeutik. Pemahaman yang mendalam tentang proses ini sangat penting untuk memastikan efektivitas pengobatan dan meminimalkan risiko efek samping. Berikut adalah beberapa aspek klinis dan implikasi terapeutik dari metabolisme obat (Katzung, 2011):

2.7.1 Implikasi Klinis

1. Variabilitas Respon Obat

Perbedaan genetik, usia, jenis kelamin, dan kondisi kesehatan dapat menyebabkan respon yang bervariasi terhadap obat. Misalnya, variasi genetik pada enzim sitokrom P450 (CYP) dapat mempengaruhi metabolisme obat tertentu, sehingga memerlukan penyesuaian dosis.

2. Interaksi Obat

Interaksi obat dapat menyebabkan penginduksian atau penghambatan enzim, yang berpotensi meningkatkan toksisitas atau mengurangi efektivitas pengobatan.

3. Dosis dan Rute Pemberian

Pemahaman tentang jalur metabolisme membantu dokter menentukan dosis yang tepat dan rute pemberian obat.

4. Pemantauan Efek Samping

Toksisitas atau efek samping dapat terjadi akibat metabolisme yang tidak terduga. Memantau metabolit aktif dan tidak aktif dapat membantu dalam menilai risiko dan mengelola efek samping.

2.7.2 Implikasi Terapeutik

1. Pengembangan Obat

Pengetahuan tentang metabolisme obat membantu dalam desain dan pengembangan obat baru, termasuk memilih senyawa yang stabil dan memiliki profil metabolisme yang diinginkan.

2. Farmakogenomik

Penerapan ilmu farmakogenomik memungkinkan dokter untuk menyesuaikan terapi berdasarkan profil genetik pasien, sehingga meningkatkan efektivitas dan mengurangi risiko efek samping

DAFTAR PUSTAKA

- Ary, Donald, *et al.* 2010. *Introduction to Research in Education* Eighth edition. USA: Wordsworth Thomson Learning.
- Mutschler, E., 1986, *Dinamika Obat*, diterjemahkan oleh Widiyanto, M.B. dan Ranti, A.S., Ed. V, 88-93, Instrtitut Teknologi Bandung.
- Shargel, L & Andrew. 2012. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. New York: McGraw-Hill Companies
- Garza AZ, Park SB, Kocz R. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 4, 2023. Drug Elimination.
- Azzam AAH, Mc Donald J, Lambert DG. Hot topics in opioid pharmacology: mixed and biased opioids. *Br J Anaesth*. 2019 Jun;122(6): e136-e145.
- Boyland E, Chasseaud LF. The role of glutathione and glutathione S-transferases in mercapturic acid biosynthesis. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*. 1969. 32:173-219.
- Bernhardt R. Cytochromes P450 as versatile biocatalysts. *J Biotechnol*. 2006. 124(1):128-45.
- Commandeur JN, Stijntjes GJ, Vermeulen NP. Enzymes and transport systems involved in the formation and disposition of glutathione S-conjugates. Role in bioactivation and detoxication mechanisms of xenobiotics. *Pharmacol Rev*. 1995 Jun;47(2):271-330.
- Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., & Rodwell, V. W. (2018). *Harper's Illustrated Biochemistry*. McGraw-Hill.
- Morrissey KM, Stocker SL, Wittwer MB, Xu L, Giacomini KM. Renal transporters in drug development. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2013; 53:503–529.
- Williams JA, Hyland R, Jones BC, et al. Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUC_i/AUC) ratios. *Drug Metab Dispos*. 2004;32(11):1201– 1208.
- International Transporter Consortium, Giacomini KM, Huang SM, et al. Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(3):215–236.

- Sugiyama Y. Imaging Hepatic Concentration and Biliary Excretion of Drugs. Seattle Drug-Drug Interactions Conference. 2015
- Zhao M, Ma J, Li M, Zhang Y, Jiang B, Zhao X, *et al.* Cytochrome p450 enzymes and drug metabolism in humans. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):1-16.
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. 2012. *Biochemistry 7th edition*. New York: W. H. Freeman
- Katzung, B. G. 2011. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi 10. Diterjemahkan oleh Aryandhito Widhi N, Leo Rendy, dan Linda Dwijayanthi. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.

BAB 3

MEKANISME AKSI OBAT

3.1 Pendahuluan

Mekanisme kerja obat mengacu pada bagaimana obat memengaruhi tubuh. Kerja obat dikategorikan menurut efek terapeutik dan aktivitas sistem simpatik. Pernyataan mengenai aktivitas obat diartikulasikan dengan menjelaskan proses langsung pada tingkat fisiologis. Mekanisme kerja obat juga dapat diartikulasikan pada tingkat biokimia (Rollando, 2017).

Tindakan obat proksimat membahas pertanyaan mengenai apakah suatu obat memberikan efek stimulasi atau depresi. Pernyataan ini berupaya menjawab pertanyaan mengenai target tindakan farmakologis. Mekanisme proksimat ditetapkan oleh klasifikasi obat, yang mengkategorikan zat berdasarkan keberadaan stimulasi atau depresi dan lokasi tindakan farmakologis. Mekanisme pamungkas juga menggambarkan tindakan farmakologis sebagai selektif dan non-spesifik (Anief, 2021).

Obat dapat memberi efek terapeutik melalui dua mekanisme kerja: aktivitas obat spesifik dan aksi obat non-spesifik. Aktivitas farmakologis yang ditargetkan menimbulkan efek terapeutik melalui mediasi reseptor. Aksi farmakologis non-spesifik menghasilkan efek terapeutik yang terlepas dari mediasi reseptor. Sebagian besar obat farmasi menunjukkan efek farmakologis yang ditargetkan melalui interaksi dengan reseptornya (Basuki and Melinda, 2017).

Efek farmakologis non-spesifik bisa mengubah lingkungan fisik dan kimia arsitektur tubuh. Misalnya, dalam konteks anestesi umum yang memengaruhi otak. Setelah selesai, air otak mengalami perubahan struktural. Diuretik osmotik berfungsi sebagai ilustrasi lain. Sebaliknya, tindakan farmakologis spesifik berfungsi semata-mata sebagai reaktan untuk reaktan lain dalam bentuk komponen seluler. Komponen seluler yang terlibat langsung dalam aktivitas farmakologis disebut reseptor (Anief, 2021).

Efek farmakologis diperantarai reseptor dijelaskan metodologi didasarkan pada teori hunian reseptor. Konsep ini menyatakan efek farmakologis bisa muncul dari jenis obat baru melalui interaksi rumit antara obat dan reseptornya. Reseptor adalah makromolekul biologis yang selektif mengikat ligan. Interaksi ligan terjadi antara reseptor dan obat-obatan, hormon, dan neurotransmitter. Efek farmakologis dihasilkan dari pengikatan ligan, yang memulai serangkaian proses di dalam tubuh (Nila and Halim, 2013).

Sistem simpatik merupakan bagian dari sistem adrenergik yang bisa dipengaruhi obat-obatan adrenergik. Efeknya dikategorikan menjadi dua tindakan farmakologis: simpatomimetik dan simpatolitik. Simpatomimetik menimbulkan gejala yang mirip dengan gejala sistem saraf simpatis. Simpatolitik menimbulkan efek yang menekan sistem simpatis. Mekanisme kerja obat-obatan simpatomimetik dimulai memfasilitasi pelepasan neurotransmitter yang mirip dengan amfetamin. Selanjutnya, menghambat fungsi reuptake dengan memanfaatkan reserpin. Selanjutnya, dihasilkan tindakan yang meningkatkan reseptor, yakni fenilefrin. Mekanisme kerja obat-obatan simpatolitik dimulai dengan menghalangi sintesis neurotransmitter, yang dicontohkan oleh karbidopa. Guanetidin yang terkandung dalam vesikel pecah, yang menyebabkan pembentukan penghambat reseptor yang dikenal sebagai femtolamin (Sukohar, 2014).

Metode pemberian obat dapat memengaruhi waktu mulai dan ketahanan efek farmakologis. Obat yang diberikan secara sublingual menunjukkan efek yang cepat. Rute sublingual melewati metabolisme hepatic tahap pertama. Durasi efek obat singkat. Pendekatan ini berlaku hanya untuk jenis obat yang tidak mengiritasi dan harus menunjukkan kelarutan lemak. Metode alternatif yang dapat digunakan adalah pendekatan intravena. Pendekatan intravena melewati efek metabolisme hepatic tahap pertama. Pemberian farmakologis berlangsung lebih lambat sebab dimulainya aktivitas farmakologis cepat. Manfaat lainnya adalah titrasi dosis farmasi difasilitasi. Awal aktivitas farmakologis dalam dosis intravena ditentukan dengan mengukur karakteristik kinetik. Dua parameter tersebut adalah laju penyerapan dan distribusi obat.

Proses pengukuran dosis yang utama adalah eliminasi obat (Pramita, R. D., dan Subagiarta, 2017).

Durasi efek farmakologis dapat diperpanjang pada pasien geriatri. Variasi respons farmakologis di antara orang lanjut usia berasal dari berkurangnya curah jantung, peningkatan jaringan adiposa, berkurangnya pengikatan protein, dan gangguan fungsi ginjal. Aliran darah hepatic berkurang karena berkurangnya keluaran jantung. Keadaan ini memudahkan pengiriman obat ke hati untuk proses metabolisme. Durasi tindakan terapeutik diperpanjang saat pengiriman obat yang berkurang bertepatan dengan berkurangnya aktivitas enzim hepatic. Potensi aktivitas farmakologis yang berkepanjangan pada orang lanjut usia dapat muncul dengan kombinasi lidokain dan fentanil (Nila and Halim, 2013).

3.2 Target Aksi Obat

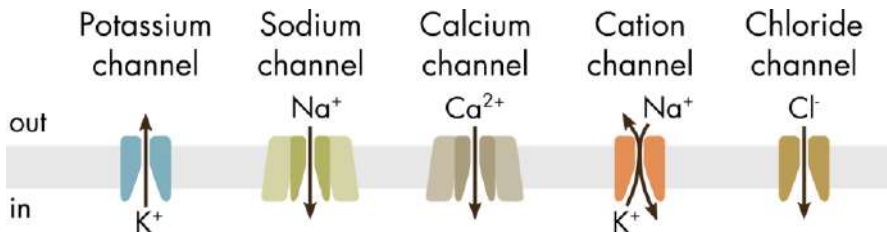
Tindakan obat biasanya menargetkan banyak tempat, termasuk saluran ion, enzim, transporter (protein pembawa), atau reseptor. Sebagian besar obat berinteraksi dengan membran sel, khususnya pada reseptor, saluran ion, atau molekul pembawa/transporter. Mayoritas reseptor yang diketahui adalah reseptor membran yang terletak di permukaan sel. Meskipun demikian, ada juga target intraseluler untuk aktivitas, khususnya enzim dan reseptor intraseluler atau nuklir (Ikawati, 2008).

3.2.1 Kanal Ion

Saluran ion adalah protein pembentuk pori yang mengatur gradien tegangan melintasi membran plasma dengan memfasilitasi aliran ion sesuai dengan salurannya masing-masing. Mekanisme kerja ion ini melintasi pori-pori membran, yang dihasilkan dari potensi elektrokimia (aliran arus listrik).

Saluran ion menunjukkan selektivitas, yang memungkinkan lewatnya ion-ion tertentu seperti Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , dll. Ion, yang merupakan atom bermuatan listrik, melintasi membran sel melalui saluran ion yang memfasilitasi beberapa tugas, termasuk transmisi rasa sakit, pengaturan denyut jantung, dan kontrol glukosa darah, dan sering kali memerlukan stimulasi untuk membukanya. Saluran

ion adalah protein pembentuk pori yang terletak di lapisan lipid membran sel, yang memfasilitasi lewatnya ion melintasi membran. Selain itu, saluran ion sangat penting dalam memodulasi potensi listrik dan mekanisme komunikasi di dalam sel (Irawan, 2022).



Gambar 3.1. Jenis Kanal Ion Berdasarkan Selektivitasnya
(Sumber :Neurotext Library)

Dari cara teraktivasinya, kanal ion dibagi beberapa jenis (Lodish, Berk and Zipursky, 2000) :

1. Kanal ion teraktivasi voltase. Saluran ion ini bereaksi pada perubahan potensial transmembran, terbuka sebagai respons terhadap depolarisasi dan menutup saat hiperpolarisasi.
2. Kanal ion teraktivasi ligan. Saluran ion ini diaktifkan oleh molekul ligan spesifik yang terdapat di daerah ekstraseluler di sekitar saluran. Saluran ini mengandung reseptor saluran ion, yang merupakan tempat pengikatan ligan.
3. Kanal ion teraktivasi molekul intrasel atau signal. Saluran tersebut akan bereaksi terhadap zat kimia yang terletak di wilayah intraseluler, yang merupakan bagian penting dari proses pensinyalan.
4. Kanal ion teraktivasi kekuatan mekanik. Saluran ini akan merespons gaya mekanis yang dihasilkan dengan meregangkan membran di sekitar saluran dengan membuka dan menutup.
5. Kanal ion terkait protein G. Kanal terkait protein G dan akan aktif jika protein G teraktivasi.

3.2.2 Enzim

Enzim merupakan salah satu target molekuler utama untuk tindakan farmakologis, setelah reseptor. Enzim seperti MAO A, MAO B, prostaglandin-endoperoxidase sintase (COX-1 dan COX-2), dan iodothyronine deiodinase sebagai target untuk obat analgesik dan antidepresan trisiklik.

Dalam penelitian farmasi, target obat adalah entitas biologis yang sering untuk merujuk pada protein aktif dalam tubuh yang fungsinya diubah oleh obat, sehingga menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan atau efek samping yang tidak diinginkan. Sasaran biologis umumnya disebut sasaran obat dalam pengertian farmakologis. Sasaran farmakologis yang dominan untuk obat-obatan yang dipasarkan adalah protein dan asam nukleat.

Protein terdiri dari :

1. Reseptor terhubung-protein G.
2. Enzim terutama protein kinase, protease, esterase dan fosfatase.
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).

Makromolekul biologis kompleks dengan berat molekul tinggi, asam nukleat tersusun dari rantai nukleotida yang mengkode informasi genetik. Bentuk utama asam nukleat adalah asam ribonukleat dan asam deoksiribonukleat, yang terdapat di semua sel hidup dan virus. Asam nukleat berfungsi sebagai tempat penyimpanan informasi genetik, yang diturunkan kepada keturunan, menentukan apakah suatu organisme berkembang menjadi manusia, hewan, atau tumbuhan, serta memengaruhi komposisi seluler, menentukan apakah suatu sel berdiferensiasi menjadi sel otot atau sel darah.

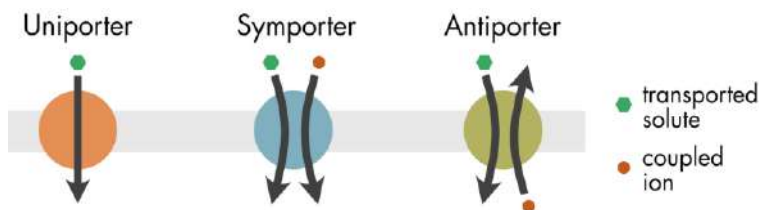
3.2.3 Transporter

Protein transmembran pada dasarnya diklasifikasikan ke dalam dua kategori: protein transporter, yang juga dikenal sebagai

protein pembawa, dan protein saluran, yang memfasilitasi aliran ion atau molekul melalui membran sel. Protein transporter, atau protein pembawa, berfungsi dengan menempel pada molekul tertentu yang ditujukan untuk transportasi. Selanjutnya, protein mengalami pergeseran konformasi yang memfasilitasi translokasi kompleks protein-molekul melintasi membran, memposisikannya di sisi yang berlawanan. Selanjutnya, hubungan antara protein dan molekul dipisahkan, yang memungkinkan molekul menjadi terbebas. Sebaliknya, protein saluran berfungsi dengan membuat saluran atau terowongan yang melintasi atau menembus membran, yang memungkinkan molekul dipindahkan ke sisi berlawanan berdasarkan ukuran, bentuk, dan muatannya melintasi kanal (Cooper, 2000).

1. Transporter Pasif

Transporter ini disebut juga transporter terfasilitasi yang bekerja menggunakan energi dari gradien konsentrasi atau gradien elektrokimia. Berdasarkan arah senyawa yang dibawa, transporter pasif digolongkan menjadi *uniport*, *symport*, dan *antiport*. Uniport adalah molekul pengangkut yang memfasilitasi pergerakan satu jenis zat dalam satu arah sepanjang gradien konsentrasi. Symport dapat mengangkut dua jenis zat secara bersamaan dalam arah yang sama melawan gradien konsentrasi. Antiport memfasilitasi pengangkutan dua zat kimia yang berbeda dalam arah yang berlawanan (Ikawati, 2014).



Gambar 3.2. Skema Transporter Pasif
(Sumber :Neurotext Library)

2. Transporter Aktif

Berdasarkan energinya, transporter aktif dibagi menjadi *primary-active transporter* dan *secondary-active transporter*.

Primary-active transporter menggunakan energi dalam bentuk ATP untuk membawa molekul menyeberangi membran melawan gradien konsentrasinya. Sehingga semua golongan pompa ATP dapat mengandung satu atau lebih tempat ikatan untuk ATP pada bagian sistolik. *Secondary-active transporter* merupakan transporter yang tidak menggunakan energi ATP secara langsung, namun melalui perbedaan potensial elektrokimia yang dihasilkan dari pemompaan ion keluar dari sel. Transporter ini membawa senyawa melawan gradien konsentrasinya (Lodish, Berk and Zipursky, 2000).

3.3 Interaksi Aksi Obat

Sebagian besar obat berinteraksi dengan ligan, seperti hormon endogen, neurotransmitter, atau zat pengatur lainnya, melalui pengikatannya ke reseptor. Antagonis dan agonis keduanya merupakan fungsi obat atau ligan. Tindakan biologis yang ditimbulkan agonis dapat berupa stimulasi atau penghambatan, karena keduanya merupakan analog dari hormon endogen dan neurotransmitter. Berbagai agonis merangsang reseptor dengan berbagai tingkat kemanjuran. Agonis yang menginduksi atau mempertahankan keadaan konformasi yang kurang efektif disebut agonis parsial (Suparman and Suparman, 2016).

Obat antagonis adalah senyawa yang melalui kompetisi reseptor, menghambat aksi reseptor yang telah diaktifkan oleh hormon, neurotransmitter, atau obat agonis. Obat-obat antagonis bekerja dengan berikatan pada reseptor atau komponen mekanisme efektor yang kemudian menghambat kerja dari obat-obatan yang bersifat agonis. Jika antagonis bertindak sebagai inhibitor yang dimediasi dapat diatasi dengan meningkatkan agonis konsentrasi, pada akhirnya mencapai efek maksimal yang sama, antagonisnya disebut kompetitif. Jika antagonis bersifat reversibel dan mengikat di situs aktif, inhibitor akan bersifat kompetitif (Fraunfelder *et al.*, 2015).

3.4 Reseptor

Reseptor merupakan makromolekul atau tempat pengikatan di permukaan atau di dalam sel efektor yang berfungsi mendeteksi

sinyal kimia dan memulai respons yang sesuai. (Suvarna, 2011). Reseptor memfasilitasi koordinasi reaksi di antara sel-sel tubuh. Obat-obatan memanfaatkan 'sensor' kimia ini dengan mengaktifkannya (disebut agonis) atau menghambat mediator atau agonis alami dalam memunculkan respons (disebut antagonis).

Ada 4 jenis reseptor, yang dibedakan berdasarkan penempatannya pada membran sel dan mekanisme transduksi sinyal. Reseptor tersebut yakni (Edition and Matter, 2001) :

1. Reseptor yang tergandeng 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.

Gagasan reseptor memiliki implikasi signifikan bagi pengembangan obat dan pengambilan keputusan terapeutik dalam praktik klinis. Hasil ini mendukung pemahaman tindakan farmakologis dan aplikasi terapeutik. Konsekuensinya diringkas sebagai berikut (Katzung, Masters and Trevor, 2013) :

1. Reseptor sebagai penentu yang memengaruhi hubungan kuantitatif antara dosis atau konsentrasi obat dan efek farmakologis. Afinitas reseptor terhadap suatu obat menentukan konsentrasi yang diperlukan untuk membentuk kompleks obat-reseptor yang signifikan, tetapi jumlah total reseptor dapat membatasi kemanjuran maksimum obat.
2. Reseptor sebagai penentu selektivitas obat. Ukuran, struktur, dan muatan listrik molekul obat menentukan kapasitasnya untuk menempel pada reseptor tertentu di antara banyak tempat pengikatan yang berbeda secara kimiawi pada sel, jaringan, atau pasien. Perubahan struktur kimia obat dapat meningkatkan atau mengurangi afinitasnya terhadap kelas reseptor tertentu, yang

- mengakibatkan variasi pada efek terapeutik dan efek sampingnya.
3. Reseptor sebagai mediator dalam tindakan farmakologis agonis dan antagonis. Obat dan berbagai ligan alami, termasuk hormon dan neurotransmitter, bekerja sebagai agonis dengan mengatur aktivitas makromolekul reseptor, sehingga mengaktifkan reseptor untuk memulai pensinyalan saat terlibat. Agonis tertentu melibatkan jenis reseptor tertentu untuk menimbulkan semua efek biologisnya, sementara agonis lain lebih memilih mengaktifkan satu fungsi reseptor dibanding yang lain.

3.4.1 Reseptor Inti

Reseptor inti sering berupa molekul lipid. Mereka dapat berdifusi langsung di seluruh lapisan lipid bilayer membran sel dan membran nukleus. Dalam inti, mereka dapat berikatan langsung dengan bahan DNA dan meningkatkan ekspresi. Dalam respon imun, dua molekul yang penting adalah kortikosteroid dan vitamin D, hasil keduanya berupa respon imunopresif.

Reseptor nuklir termasuk dalam superfamili besar faktor transkripsi DNA yang mengatur proses yang terkait dengan berbagai macam peristiwa fisiologis. Penyelarasan sekuens dan konstruksi pohon filogenetik telah mengklasifikasikan famili reseptor nuklir manusia menjadi 6 kelompok evolusi dengan ukuran yang bervariasi.

Reseptor nuklir memiliki dua tempat pengikatan: satu untuk hormon/ligan dan satu lagi untuk sekuens DNA spesifik yang secara langsung mengaktifkan transkripsi gen. Akibatnya, setelah berinteraksi dengan agonis, reseptor tersebut berpindah ke nukleus, tempat ia memodulasi ekspresi gen tertentu dengan berinteraksi dengan hormone response elements (HRE) yang ditunjuk (Ikawati, 2014).

Contoh reseptor inti dengan masing-masing ligannya dilihat pada tabel 3.1.

Tabel 3.1. Macam-Macam Reseptor Beserta Ligannya

Jenis Ligan	Contoh Ligan	Reseptor
Hormon	Hormon Tiroid	<i>Thyroid hormone receptor</i> (TR)
	Estrogen	<i>Estrogen receptor</i> (ER)
	Androgen	<i>Androgen receptor</i> (AR)
	Glukokortikoid	<i>Glucocorticoid receptor</i> (GR)
Vitamin	Vitamin D	<i>Vitamin D receptor</i> (VDR)
	Trans-retinoic acid	<i>Retinoic acid reseptor</i>
	9 cis-retinoic acid	<i>Retinoic X reseptor</i> (RXR)
Produk antara dan produk metabolisme	Bile acid	<i>Bile acid reseptor</i> (BAR)
	Asam lemak	<i>Peroxisome proliferators activated receptor</i> (PPAR)
	Oxysterols	<i>Liver X reseptor</i> (LXR)

Sumber: (Ikawati, 2014)

3.5 Interaksi Obat-Reseptor

Interaksi obat merujuk pada perubahan dalam khasiat suatu obat (dalam hal besaran, durasi, atau keduanya) yang disebabkan oleh pemberian obat atau zat lain (termasuk makanan) sebelum, bersamaan dengan, atau setelah pemberian obat. Interaksi farmakologis dapat meningkatkan atau mengurangi efektivitas suatu obat. Interaksi dapat terjadi selama kinetika suatu obat (interaksi farmakokinetik) atau sepanjang fase aksi farmakologis (interaksi farmakodinamik). Interaksi farmakokinetik dapat muncul selama fase penyerapan, distribusi, metabolisme, atau ekskresi suatu agen farmasi. Interaksi farmakokinetik dapat muncul antara obat aktif dan senyawa inert. Interaksi farmakodinamik muncul hanya ketika obat-obatan yang berinteraksi dapat memberikan efek yang meningkatkan tindakan masing-masing (sinergi aditif dan potensiasi) atau menghambat satu sama lain (antagonis) (Agus *et al.*, 2023).

Interaksi obat-reseptor terjadi dalam 2 fase. Fase awal melibatkan pengompleksan obat dengan reseptor, yang dikenal

sebagai afinitas. Tahap kedua melibatkan dimulainya efek biologis, yang disebut sebagai aktivitas intrinsik. Afinitas mengukur kemampuan obat untuk mengikat reseptor dan bergantung pada kompatibilitas antara obat dan reseptor. Aktivitas intrinsik mengukur kapasitas kompleks obat-reseptor untuk menghasilkan respons. Aktivitas intrinsik obat dianggap tidak berubah (Rollando, 2017).

3.6 Aksi dan Efek Obat

Pemberian obat kepada seseorang dapat menimbulkan efek pada orang tersebut. Obat dapat menimbulkan efek melalui cara kerja yang tidak spesifik atau mekanisme yang spesifik. Cara kerja yang tidak spesifik muncul dari fitur fisikokimia atau interaksi kimia. Obat-obatan tertentu berfungsi melalui proses kimia oksidasi atau reduksi; misalnya, metilen biru dalam pengobatan methemoglobinemia memfasilitasi reduksi methemoglobin menjadi hemoglobin (Hb). Agen antiseptik tertentu, seperti merkurokrom, berfungsi dengan menginduksi denaturasi protein pada mikroba patogen dan sel jaringan yang rusak, sehingga membentuk penghalang di dalam luka. Partikel arang aktif berfungsi dengan menyerap bahan kimia yang menyebabkan penyakit.

Sebagian besar obat-obatan berfungsi melalui metode unik dengan berinteraksi dengan protein tertentu, yang mungkin mencakup enzim, pembawa saluran ion, atau reseptor. Menggunakan istilah reseptor untuk mencakup semua molekul protein sebagai target obat dapat menipu, karena reseptor, sebagai target aksi obat, sangat berbeda dari target obat protein lainnya, seperti enzim, saluran ion, atau molekul pembawa. Reseptor memerlukan agonis endogen, seperti neurotransmitter, hormon, atau molekul endogen lainnya, untuk mengaktifkannya secara fisik dalam pengaturan fungsi fisiologis tertentu (Agus *et al.*, 2023).

3.7 Aksi Obat-Reseptor

Obat dapat menimbulkan efek dengan mengaktifkan atau menghambat reseptor. Pemahaman tentang reseptor sebagai tempat aktivitas farmakologis telah berkembang seiring dengan kemajuan dalam penjelasan proses obat pada skala biomolekuler. Reseptor awalnya dianggap sebagai molekul target untuk aktivitas farmakologis, di mana pengikatan obat ke molekul tersebut menimbulkan efek. Akibatnya, saluran Na^+ sebelumnya dianggap sebagai reseptor untuk anestesi lokal, enzim dihidrofolat reduktase pernah dianggap sebagai reseptor untuk metotreksat, dan molekul pembawa untuk pengangkutan dopamin pada membran vesikel penyimpanan Na di ujung saraf simpatik sebelumnya dianggap sebagai reseptor untuk reserpine. Konsep ini terbukti keliru, karena reseptor memerlukan agonis endogen, termasuk pemancar, hormon, atau molekul intrinsik lainnya, untuk mengaktifkannya selama proses fisiologis tertentu.

Reseptor adalah protein makromolekul yang terletak pada membran sel, sitoplasma, atau nukleus, yang dicirikan oleh susunan struktural tertentu yang dapat diaktifkan oleh agonis tertentu, sehingga menimbulkan suatu tindakan. Reseptor dapat mengikat berbagai ligan tanpa harus menimbulkan respons terapeutik. Pengikatan ini dapat menghambat aktivasi reseptor oleh agonis analog (baik endogen maupun eksogen), ligan sebagai antagonis. Setelah agonis reseptor terikat, serangkaian peristiwa biokimia, biofisika, atau biomekanik akan terjadi di dalam sel, yang menghasilkan konsekuensi tertentu. Reaksi dapat terjadi dengan cepat (dalam milidetik), seperti transmisi impuls pada sinapsis saraf atau sambungan neuroefektor, atau dapat berlangsung secara bertahap (selama berjam-jam atau sehari-hari), seperti yang terlihat dalam produksi hormon. Memperlihatkan terdapat variasi dalam mekanisme interaksi obat dengan reseptor sebelum manifestasi respons terkait (efek).

DAFTAR PUSTAKA

- Agus, A.S.R. et al. (2023) Kimia Medisinal.
- Anief, M. (2021) Penggolongan Obat Berdasarkan Khasiat dan Penggunaan, Gajah Mada University Press.
- Basuki, S.A. and Melinda, N. (2017) 'Prediksi mekanisme kerja obat terhadap reseptornya secara in silico (studi pada antibiotika Sefotaksim)', Research Report [Preprint].
- Cooper, G.M. (2000) 'The Central Role of Enzymes as Biological Catalysts - The Cell: A Molecular Approach', The Cell: A Molecular Approach [Preprint].
- Edition, E. and Matter, F. (2001) Vander et al: Human Physiology: the Mechanism of Body Function, Journal of Helminthology.
- Fraunfelder, F. "Fritz" T. et al. (2015) 'Dedication', in Drug-Induced Ocular Side Effects. Available at: <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-31984-3.00013-1>.
- Ikawati, Z. (2008) Pengantar Farmakologi Molekuler. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Ikawati, Z. (2014) Farmakologi Molekuler: Target aksi obat dan mekanisme molekulernya. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Irawan, H. (2022) 'REVIEW: Mekanisme Molekuler Obat Glibenklamid (Obat Anti Diabetes TIPE-2) Sebagai Target Aksi Obat Kanal Ion Kalium', Jurnal Pendidikan dan Konseling, 4, pp. 1707-1715.
- Katzung, B.G., Masters, S.B. and Trevor, A.J. (2013) Farmakologi Dasar & Klinik Edisi 12, Journal of Chemical Information and Modeling.
- Lodish, H., Berk, A. and Zipursky, S. (2000) Cell Biology. 4th edition, Section 17.9, Receptor-Mediated Endocytosis and the Sorting of Internalized Proteins.
- Nila, A. and Halim, M. (2013) 'Dasar-dasar farmakologi 2', Kementrian Pendidikan dan Kebudayaan [Preprint].
- Pramita, R. D., dan Subagiarta, I.M. (2017) Prinsip Dasar Farmakologi. Bagian Anestesiologi dan Reanimasi. Edited by Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Denpasar: Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.

- Rollando (2017) Pengantar Kimia Medisinal. Malang: CV. Seribu Bintang.
- Sukohar, A. (2014) Buku Ajar Farmakologi: Neufarmakologi Asetilkolin dan Norefinefrin. Bandar Lampung: Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
- Suparman, Erna and Suparman, Eddy (2016) 'Peran GnRH agonis', Jurnal Biomedik (Jbm), 8(1), pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.35790/jbm.8.1.2016.12329>.
- Suvarna, B.S. (2011) 'Drug - receptor interactions', Kathmandu University Medical Journal, 9(35), pp. 203–207. Available at: <https://doi.org/10.3126/kumj.v9i3.6306>.

BAB 4

DESAIN OBAT

4.1 Pendahuluan Desain Obat

Obat-obatan sangat penting untuk pencegahan dan mengobati penyakit. Kehidupan manusia terus-menerus terancam oleh banyak penyakit seperti kanker. Oleh karena itu, obat-obatan yang ideal selalu sangat dibutuhkan. Untuk memenuhi tantangan obat-obatan yang ideal, diperlukan metode pengembangan obat yang efisien. Proses pengembangan obat sangatlah menantang, memakan waktu, mahal, dan memerlukan pertimbangan dari banyak aspek. Untuk proses pengembangan obat secara kolektif perlu pendekatan-pendekatan untuk menjadi dasar dari desain obat yang rasional.

Target obat adalah biomolekul yang terlibat dalam jalur pensinyalan atau metabolisme yang spesifik terhadap suatu proses penyakit. Sebagai contoh utama, target obat adalah biomolekul (misalnya reseptor faktor pertumbuhan epidermal) yang sering bermutasi atau mengalami deregulasi dalam penyakit kanker. Biomolekul memainkan peran penting dalam perkembangan penyakit dengan berkomunikasi melalui interaksi protein-protein atau interaksi protein-asam nukleat yang mengarah pada penyebaran peristiwa pensinyalan dan/atau perubahan proses metabolisme. Oleh karena itu, modulasi fungsi biologis yang dilakukan oleh biomolekul ini berpotensi bermanfaat dan dapat dicapai baik (i) dengan menghambat fungsinya dengan molekul kecil yang afinitas pengikatan kompetitifnya akan lebih besar daripada ligan alaminya yang mengikat situs aktif (di dalam biomolekul), atau (ii) dengan menghambat interaksi biomolekuler oleh molekul kecil (antar biomolekul), untuk menghentikan pembicaraan silang antara biomolekul, atau (iii) dengan mengaktifkan biomolekul (untuk fungsi normal) yang secara fungsional dideregulasi dalam beberapa penyakit seperti kanker. Mengembangkan molekul utama dan obat yang efektif (molekul kecil dengan sifat yang diinginkan) merupakan tantangan bahkan

untuk target yang diketahui. Baru-baru ini, penemuan obat telah meningkat secara signifikan karena tersedianya struktur X-ray 3D atau NMR dari biomolekul, alat dok, dan pengembangan metodologi berbantuan computer (*Mahapatra & Karupasami, 2020*).

Penemuan obat, pengembangan obat, dan proses terkaitnya dalam industri farmasi dan lembaga penelitian akademis cukup menantang. Namun, munculnya pendekatan komputasional dan sintesis yang baru telah sedikit mengurangi kekhawatiran tentang penemuan dan pengembangan obat. Sejak penemuan penisilin untuk pengobatan beberapa infeksi bakteri pada tahun 1928 oleh Alexander Fleming, obat telah menjadi bagian penting dalam kehidupan manusia (*Tan and Tatsumura, 2015*). Umat manusia selalu berada di pihak penerima ancaman yang konstan dari mikroorganisme seperti bakteri, virus, protozoa, jamur, dll.; oleh karena itu, obat dengan efek samping yang lebih sedikit dan aktivitas farmakologis yang signifikan atau obat yang aman dan manjur akan sangat dihargai. Biaya untuk menciptakan obat baru untuk kondisi penyakit tertentu akan mencapai sekitar 2–3 miliar dolar dan waktu yang dihabiskan dalam setiap program penemuan obat akan memakan waktu sekitar 12–15 tahun (*Congreve, Murray and Blundell, 2005*). Untuk mengurangi durasi dan biaya penemuan obat melalui penyempitan senyawa seperti obat dalam jalur penemuan, strategi desain obat rasional telah dipraktikkan selama beberapa dekade. Secara umum, penemuan obat terdiri dari tahap-tahap berikut:

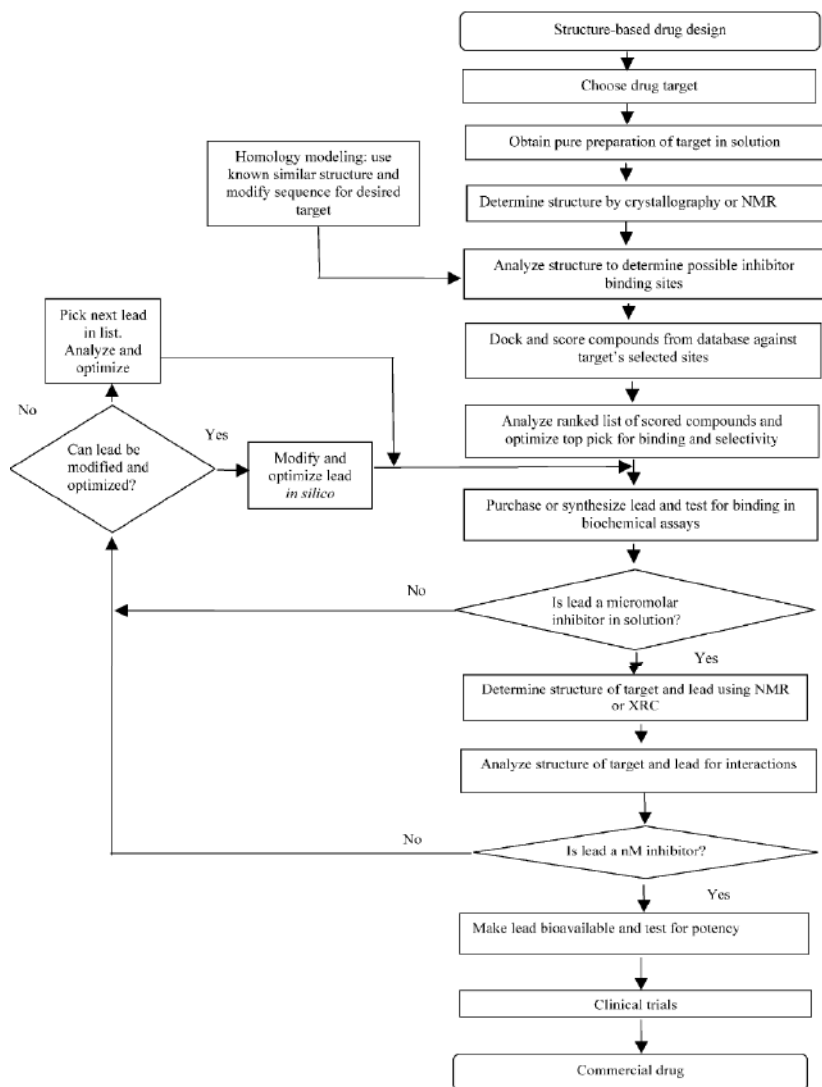
1. Identifikasi, karakterisasi, dan validasi target.
2. Pengembangan, pengoptimalan, dan pemecahan masalah pengujian.
3. Identifikasi dan pengoptimalan molekul utama.
4. Studi penyerapan, distribusi, metabolisme, ekstraksi, dan toksisitas.
5. Studi farmakodinamik dan farmakokinetik.
6. Uji Preklinis dan Uji klinis.

Pendekatan desain obat rasional telah digunakan untuk mengeksplorasi dan menciptakan molekul baru untuk melawan penyakit atau disfungsi apa pun dalam tubuh manusia (*Congreve,*

Murray and Blundell, 2005). Dua metode yang banyak digunakan dalam desain obat rasional adalah desain obat berbasis struktur dan desain obat berbasis ligan, saat ini berada dalam domain penemuan obat untuk menyingkirkan pendekatan coba-coba atau trial and error yang umum (Amzel, 1998). Desain obat rasional terutama berfokus pada penemuan target senyawa yang berhasil dan senyawa utama serta pengoptimalan kandidat mirip obat yang menyertakan data menyeluruh tentang karakteristik biokimia dan struktural target protein. Teknik seperti nuclear magnetik resonance (NMR) dan sinar-X crystallography assist membantu dalam menyelidiki fitur struktural target protein yang dapat sangat bermanfaat dalam penemuan target (Khanna, 2012).

4.2 Desain obat rasional

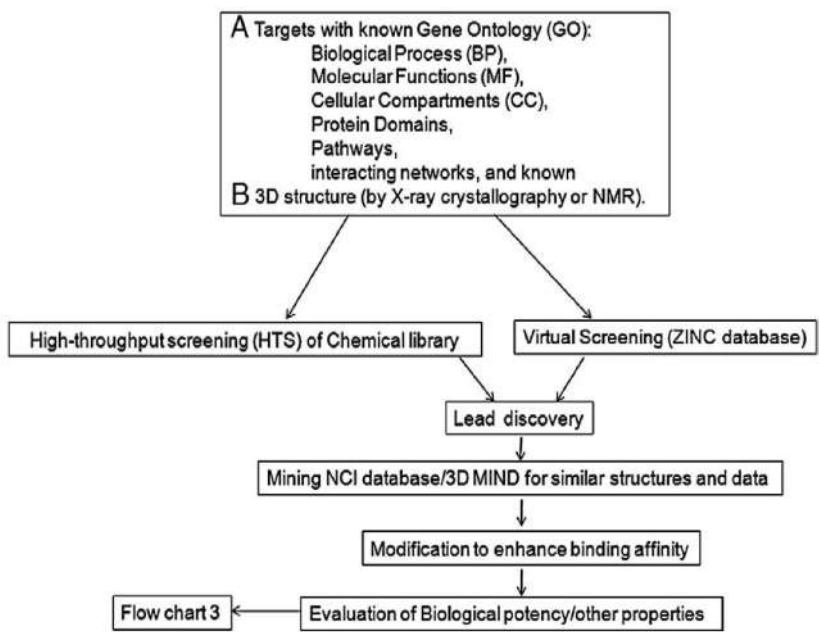
Proses perancangan obat berbasis struktur merupakan proses Iteratif yang sering kali berlangsung melalui beberapa siklus sebelum senyawa yang dioptimalkan masuk ke uji klinis fase I. Siklus pertama meliputi kloning, pemurnian, dan penentuan struktur protein atau asam nukleat target dengan salah satu dari tiga metode utama: kristalografi sinar-X, NMR, atau pemodelan homologi. Dengan menggunakan algoritma komputer, senyawa atau fragmen senyawa dari basis data diposisikan ke dalam wilayah struktur yang dipilih. Senyawa-senyawa ini dinilai dan diberi peringkat berdasarkan interaksi sterik dan elektrostatisnya dengan lokasi target, dan senyawa terbaik diuji dengan uji biokimia. Pada siklus kedua, penentuan struktur target dalam kompleks dengan senyawa yang menjanjikan dari siklus pertama, yang memiliki setidaknya penghambatan mikromolar secara in vitro, mengungkap lokasi pada senyawa yang dapat dioptimalkan untuk meningkatkan potensi. Siklus tambahan meliputi sintesis senyawa yang dioptimalkan, penentuan struktur kompleks target untuk senyawa yang baru, dan pengoptimalan lebih lanjut senyawa yang diutamakan (Mahapatra & Karupasami, 2020).



Gambar 4.1. Proses Iteratif desain Obat berbasis Struktur (Anderson, 2003)

Desain obat rasional secara garis besar dapat dibagi menjadi dua kategori: (A) Pengembangan molekul kecil dengan sifat yang diinginkan untuk target, biomolekul (protein atau asam nukleat) yang peran fungsionalnya dalam proses seluler dan informasi struktural 3D dapat diketahui. Pendekatan dalam desain obat ini

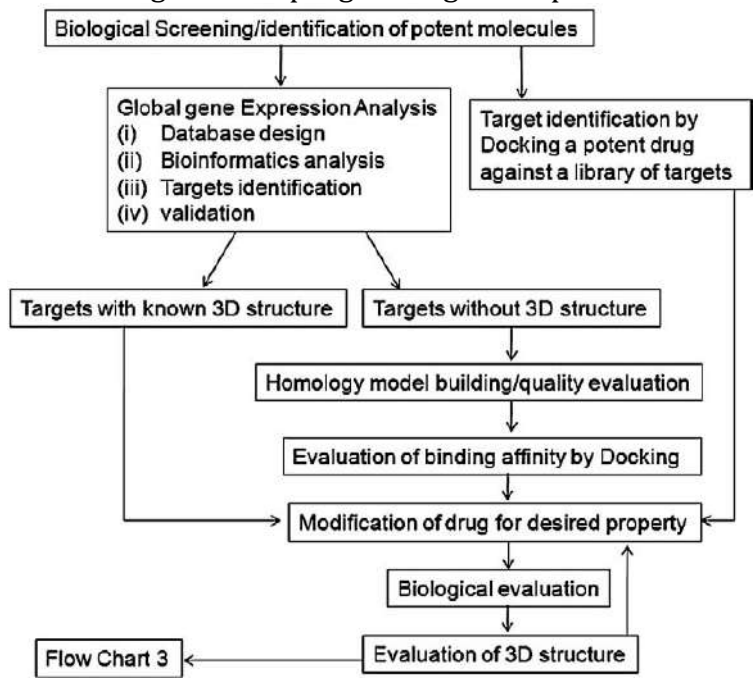
sudah jelas dan diterapkan secara luas oleh Industri Farmasi. (B) Pengembangan molekul kecil dengan sifat yang telah ditetapkan sebelumnya untuk target yang fungsi seluler dan informasi strukturalnya diketahui ataupun yang tidak diketahui. Pengetahuan tentang target yang tidak diketahui (gen dan protein) dapat diperoleh dengan menganalisis data ekspresi gen global dari sampel yang tidak diobati dan diobati dengan obat menggunakan alat komputasi yang canggih. Langkah-langkah yang terkait dengan kedua pendekatan ini dan evaluasi sifat lain dalam desain obat rasional disajikan dalam diagram alir berikut (Diagram alir 1, 2, dan 3).



Gambar 4.2. Langkah-langkah dalam desain obat untuk target yang diketahui (Mandal and Mandal, 2009).

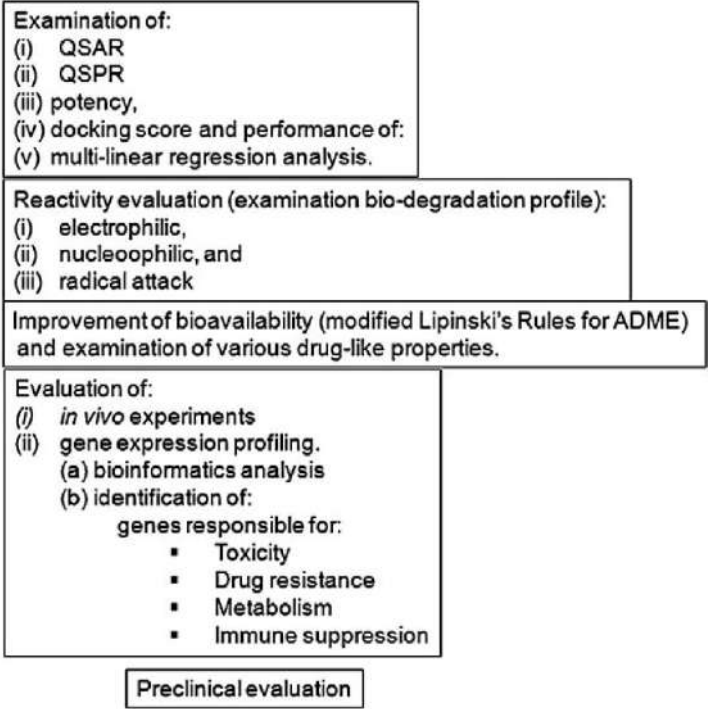
Setelah target diidentifikasi, maka kedua pendekatan (A) dan (B) untuk pengembangan molekul kecil memerlukan pemeriksaan beberapa aspek (diagram alir 3). Aspek-aspek ini meliputi evaluasi skor pengikatan (afinitas/ spesifisitas), keseimbangan antara hidrofilisitas/lipofilisitas, absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME), elektrofilik, nukleofilik, dan serangan radikal

(biodegradasi), toksisitas molekul kecil induk, dan produk akibat biotransformasi dalam berbagai fase metabolisme, *quantitative structure–activity relationship* (QSAR), and *quantitative structure–property relationship* (QSPR). Sebagian besar aspek ini termasuk desain molekul kecil dapat dilakukan menggunakan alat komputasi. Setelah evaluasi awal dan identifikasi molekul utama, profil ekspresi gen dan analisis bioinformatika akan sangat penting untuk mendapatkan pengetahuan dalam pola ekspresi gen. Pada saatnya, pengetahuan ini dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan obat-obatan guna mencapai target yang diinginkan seperti kelangsungan hidup bebas dari penyakit, pemberantasan penyakit, eliminasi atau minimalisasi efek samping toksik, pengurangan biotransformasi yang tidak diinginkan, peningkatan distribusi (bioavailabilitas), penanggulangan resistensi obat, dan peningkatan respons imun. Oleh karena itu, desain obat rasional akan menjadi pendekatan integral untuk pengembangan dan penemuan obat.



Gambar 4.3. Langkah-langkah dalam desain obat untuk target yang tidak diketahui
(Mandal and Mandal, 2009)

Skrining virtual dari kumpulan target terhadap satu obat yang targetnya tidak diketahui dapat dilakukan. Skrining tersebut akan membantu dalam identifikasi target potensial untuk obat kuat tersebut. Pada akhirnya target yang diidentifikasi oleh teknik docking ini harus diverifikasi secara eksperimental. Sepengetahuan kami, pendekatan identifikasi target untuk obat ini belum diterapkan. Pendekatan identifikasi target untuk obat dengan target yang tidak diketahui ini menawarkan peluang unik untuk penemuan prospek. Dalam studi kami yang sedang berlangsung, kami menerapkan pendekatan ini dalam kombinasi dengan teknologi gen untuk identifikasi target.



Gambar 4.4. Pemeriksaan sifat tambahan yang menunjukkan peningkatan tanda-tanda memiliki sifat obat.
(Mandal and Mandal, 2009)

Pemeriksaan reaktivitas akan memungkinkan modifikasi lebih lanjut (fungsionalisasi) molekul timbal untuk mencegah kemungkinan nasib metabolik yang tidak diinginkan. Reaktivitas

molekul terutama terdiri dari tiga jenis; yaitu serangan oleh elektrofil, nukleofil, atau oleh radikal (atom, molekul atau ion dengan elektron yang tidak berpasangan). Sebagai contoh, molekul air dapat bertindak sebagai nukleofil. Oleh karena itu, modulasi jalur degradasi dapat dicapai melalui fungsionalisasi/ modifikasi timbal, tanpa mengorbankan potensinya.

Selain evaluasi potensi, afinitas/spesifisitas pengikatan serta sifat-sifat lain termasuk sifat seperti obat (farmakokinetik) seperti log P, refraksi molar, jumlah donor hidrogen dan akseptor ikatan hidrogen dan berat molekul juga dapat ditentukan. Prediksi toksisitas obat itu sendiri dan produk metaboliknya juga dapat diperiksa terlebih dahulu dengan metode komputasional; namun sifat-sifat ini harus diverifikasi dengan metode eksperimental. Molekul kecil harus memiliki beberapa sifat agar dapat menjadi molekul seperti obat untuk memberikan efek farmakologis yang diinginkan dan dengan demikian, desain obat yang rasional harus difokuskan pada evaluasi semua sifat tersebut.

4.3 Desain Obat Berbasis Struktur

Structure-based drug design SBDD didasarkan pada struktur biologis tiga dimensi dari target yang diinginkan dan data relevannya melalui pendekatan komputasional (pemodelan homologi) atau eksperimen, yang dapat berupa protein, reseptor, dan enzim. SBDD secara tepat memantau kemampuan pengikatan molekul ligan yang dipilih ke wilayah target yang diinginkan dan membayangkan kemungkinan situs kantong pengikatan yang sangat diperlukan yang ada di target, diikuti oleh afinitas ligan ke target biomolekulernya masing-masing. Informasi target yang dihasilkan, serta ligan, dapat berguna dalam merancang molekul ligan berkekuatan tinggi dengan profil farmakologis dan toksikologis yang diinginkan (Ferreira *et al.*, 2015). Metode SBDD memiliki langkah-langkah utama berikut (Kumar and Zhang, 2012).

1. Persiapan struktur protein
2. Identifikasi situs pengikatan pada protein yang diinginkan
3. Persiapan ligan
4. Fungsionalitas docking dan scoring.

Tantangan dan keterbatasan dalam SBDD meliputi hal-hal berikut: (1) Fleksibilitas target selama docking dan pemodelan molekuler harus diperhitungkan jika sifat statis target masih digunakan dalam beberapa metode SBDD (Kroemer, 2007). Menghindari fleksibilitas target menyebabkan ligan yang tidak akurat dan salah dalam program yang dirancang. (2) Mempertimbangkan molekul air dalam lingkungan target akan sangat penting jika molekul tersebut memiliki dan memfasilitasi interaksi ikatan hidrogen dan energi bebas dalam kompleks protein-ligan. Meskipun demikian, ketersediaan sejumlah besar molekul air akan menciptakan kesulitan dalam memilih molekul air yang tepat atau mengabaikan molekul air yang tidak diinginkan (Kitchen *et al.*, 2004) (3) Peran solvasi untuk molekul obat terlarut dalam docking molekuler sangat penting, tetapi memasukkan efek solvasi akan sangat sulit; oleh karena itu, fungsi scoring akhir dari senyawa utama akan sangat terpengaruh.

Struktur protein beresolusi tinggi atau model homologi protein yang telah disiapkan merupakan kebutuhan vital dalam perancangan berbasis struktur. Informasi struktur protein seperti tempat pengikatan, rongga, tempat pengikatan sekunder, dll., sangat berguna untuk penemuan agen pengikat molekul kecil yang dapat memodulasi aktivitas biologis. Informasi ini diperlukan untuk memastikan interaksi molekuler ligan dalam rongga pengikatan. Sasaran utama SBDD adalah merancang dan menemukan molekul ligan dengan afinitas pengikatan tinggi dan fitur pelengkap. SBDD mencakup docking, dinamika molekuler, dan pemodelan farmakofor.

4.3.1 Docking

Docking merupakan metode *in silico* yang memprediksi interaksi dan kemungkinan konformasi pengikatan ligan atau obat di dalam rongga pengikatan struktur reseptor. Docking melibatkan dua langkah penting: (i) algoritma pencarian: untuk mencari ruang konformasi dan menghasilkan semua kemungkinan konformasi atau pose ligan di dalam situs pengikatan; (ii) fungsi penilaian: untuk mengidentifikasi penempatan yang paling sesuai dan memeringkatnya (Barakat *et al.*, 2011).

4.3.2 *Molecular dynamics (MD)*

Selama interaksi molekuler, reseptor dan terutama tempat pengikatannya dapat mengalami perubahan konformasi, yang memengaruhi energi pengikatan serta stabilisasi kompleks ligan-reseptor. Fleksibilitas reseptor telah diabaikan oleh metode docking untuk mencapai kecepatan tetapi mengorbankan akurasi. Dinamika molekuler telah berhasil digunakan untuk simulasi pengikatan reseptor ligan, pengambilan sampel konformasi, dan prediksi akurat energi sistem. Untuk mensimulasikan pergerakan setiap atom ligan dan reseptor, kita perlu mengukur kecepatan serta gaya yang bekerja pada atom. Energi potensial awal memberikan informasi tentang koordinat, energi, dan kecepatan untuk setiap atom sistem. Dengan menerapkan gaya pada setiap atom untuk rentang waktu yang sangat singkat (kira-kira dalam femtodetik), kita dapat menentukan percepatan dari persamaan gerak Newton, dan selanjutnya kecepatan dan koordinat pada posisi baru untuk setiap atom. 9 Proses ini diulang untuk mendapatkan posisi atom baru sehubungan dengan gaya yang diberikan dan secara bertahap mengambil bentuk lintasan. Setelah lintasan didefinisikan, kita dapat mensimulasikan gerakan atom dalam waktu singkat di masa mendatang. Posisi atom yang baru pada waktu tertentu di masa mendatang dapat ditentukan dari koordinat posisi awal dan kecepatannya dengan memecahkan persamaan yang dikenal sebagai ekspansi Taylor. Kemudian, minimisasi energi dari struktur ini dilakukan oleh mekanika molekuler yang juga membantu dalam studi konformasi dan energetika. Dua faktor penting seperti suhu simulasi dan langkah waktu sangat penting untuk melakukan simulasi MD. Penerapan suhu tinggi selama simulasi membantu mengatasi hambatan energi, sehingga konformasi tidak terperangkap dalam minimum lokal dan dapat mencapai minimum global. Pemilihan langkah waktu yang kecil namun tepat sangat penting untuk mencari semua konformasi yang mungkin. Singkatnya, dinamika molekuler disebut sebagai pemecahan persamaan gerak Newton untuk semua atom sistem sebagai fungsi waktu (Aguayo-ortiz and Gortari, 2016).

4.4 Desain Obat Berbasis Ligan

Ligand-based drug design (LBDD) digunakan untuk beberapa proses dalam penemuan obat, seperti identifikasi timbal dan pengoptimalan timbal tanpa adanya struktur tiga dimensi dari target yang diinginkan. Teknik lanjutan seperti pemodelan farmakofor dan hubungan struktur-aktivitas kuantitatif tiga dimensi (3D QSAR) adalah alat yang umum digunakan dalam LBDD, yang dapat menghasilkan model QSAR prediktif untuk pengoptimalan molekul timbal dan kemungkinan interaksi utama antara ligan dan target obat. LBDD biasanya merupakan metode tidak langsung untuk mempercepat pengembangan obat dari molekul obat yang aktif secara terapeutik melalui interaksi potensial kandidat seperti obat dengan target yang diinginkan. LBDD juga menunjukkan computer-aided drug design (CADD). Bagian penting dari CADD adalah mengurangi durasi waktu untuk identifikasi, karakterisasi, dan pengoptimalan struktural molekul obat baru. Keuntungan atau fitur CADD dapat diimplementasikan dalam obat awal di mana bioavailabilitas dan spesifisitas molekul induk akan ditingkatkan dengan pemberian obat awal.

4.5 Pemodelan Farmakofor Berbasis Struktur

Farmakofor adalah kumpulan fitur sterik dan elektronik yang diperlukan untuk memastikan interaksi supramolekul yang optimal dengan struktur target biologis tertentu dan untuk memicu (atau memblokir) respons biologisnya. Berbagai fitur farmakoforik meliputi donor/akseptor ikatan hidrogen, pusat bermuatan (positif atau negatif), daerah hidrofobik dan aromatik, daerah pengikatan logam, jarak, sudut, dan sudut dihedral. Ketika fitur farmakoforik ini beserta distribusi 3D-nya ditetapkan dalam situs pengikatan, hal itu dapat mengungkapkan informasi struktural dan interaksi yang bertanggung jawab untuk membuat senyawa menjadi bioaktif. Metode ini juga dapat mengambil struktur dengan perancah bioisosterik yang beragam, yang sulit dieksplorasi dengan derivatisasi sistematis senyawa yang diketahui. Analisis berbagai interaksi yang menguntungkan antara ligan dan situs pengikatan reseptor dapat diklasifikasikan berdasarkan ikatan hidrogen (donor/akseptor), pusat muatan elektrostatik (positif/negatif), dan

kontak hidrofobik untuk menghasilkan model farmakofor. Beberapa model farmakofor dapat diselaraskan bersama untuk menghasilkan hipotesis atau model farmakofor yang umum. Pemodelan farmakofor telah digunakan untuk mencari basis data, penyaringan virtual, perancangan fragmen, dan lompatan perancah serta untuk memperkirakan bioaktivitas senyawa hipotetis.

4.6 Konsep Sifat Fisikokimia

Ketika molekul obat memasuki tubuh manusia, ia membentuk interaksi atau ikatan dengan protein membran atau reseptor yang ditemukan di permukaan sel. Interaksi obat dengan reseptor membran didasarkan pada polaritas, reaktivitas, dan sifat gugus kimia yang ada dalam senyawa obat. Interaksi obat dan protein mungkin berupa gaya lemah, termasuk ikatan hidrogen, ikatan ionik, gaya van der Waals, gaya dipol-dipol, dan gaya dipol-ion; hanya beberapa kasus yang menunjukkan adanya ikatan kovalen yang menimbulkan ikatan yang tidak diinginkan dari kandidat obat dan efek samping (Chang *et al.*, 2006). Sifat fisikokimia obat akan menentukan profil kemanjuran dan keamanan. Sifat-sifat fisika-kimia yang sangat diperlukan adalah sebagai berikut:

1. Profil kelarutan air atau lemak
2. Atribut asam-basa
3. Keadaan fisik
4. Sifat ikatan hidrogen
5. Isosterisme dan bioisosterisme
6. Potensial redoks
7. Kapasitas ionisasi
8. Konstanta disosiasi
9. Koefisien partisi
10. Kompleksasi
11. Pengikatan protein
12. Aktivitas permukaan

4.7 Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Farmakologi adalah studi tentang molekul obat dan efek terapeutik serta efek sampingnya pada manusia. Farmakokinetik

dan farmakodinamik adalah cabang farmakologi yang menggambarkan kerja tubuh terhadap obat sebagai farmakokinetik, sedangkan kerja obat terhadap tubuh disebut farmakodinamik. Farmakologi juga mempelajari senyawa legal dan ilegal, molekul endogen dan eksogen, obat resep dan obat bebas, serta molekul obat alami, semisintetik, dan sintetis. Farmakodinamik mendefinisikan interaksi antara molekul obat dan target termasuk reseptor dan enzim. Untuk mempelajari profil terapeutik kandidat obat apa pun, studi *in vitro* dan *in vivo* dapat dilakukan, dan ini disebut sebagai farmakokinetik (Tietgen, 2013).

4.8 SAR dan QSAR

Structure-activity relationship (SAR) adalah metode untuk menyelidiki hubungan kualitatif antara farmakofor atau gugus kimia atau gugus fungsional yang terdapat dalam senyawa ligan aktif dan aktivitas farmakologis yang diinginkan. *Quantitative structure-activity relationship* (QSAR) didefinisikan sebagai pendekatan kuantifikasi untuk mengukur hubungan antara struktur kimia atau farmakofor dan aktivitas biologis. (Anderson, 2003). Sesuai protokol QSAR, kumpulan molekul kecil akan diidentifikasi yang menunjukkan aktivitas terapeutik yang diinginkan. Selanjutnya, hubungan kuantitatif ditemukan antara gugus farmakofor dalam molekul utama dan potensi farmakologis. Model QSAR ini akan dianggap sebagai alat untuk mengoptimalkan molekul baru yang aktif guna meningkatkan kemanjuran terapeutik senyawa yang dipilih. Molekul yang diprediksi kemudian akan dievaluasi aktivitas farmakologisnya melalui eksperimen. Protokol umum QSAR terdiri dari langkah-langkah berikut:

1. Identifikasi ligan dengan pengukuran eksperimental dan biologis. Ligan yang dipilih harus berasal dari berbagai kumpulan kimia.
2. Pembentukan deskriptor kimia yang terkait dengan sifat struktural dan fisikokimia yang berbeda dari kandidat obat.
3. Investigasi hubungan antara deskriptor molekuler dan aktivitas farmakologis.
4. Evaluasi daya prediksi dan stabilitas statistik model QSAR.

Pemilihan deskriptor molekuler dan kemampuan menciptakan hubungan matematika yang sesuai antara deskriptor molekuler dan khasiat farmakologis merupakan langkah integral untuk mengembangkan model QSAR. Metode statistik, termasuk analisis kuadrat terkecil parsial, analisis komponen utama, dan analisis regresi linier multivariabel, saat ini digunakan dalam QSAR (Testa, 2004). Deskriptor molekuler selanjutnya diklasifikasikan ke dalam berbagai kategori sebagai berikut (Stella and Nti-addae, 2007) :

1D—pertimbangan rumus molekul dalam perhitungan.

2D—menggunakan detail hubungan senyawa dan atom.

i3D—deskriptor internal, umumnya mewakili informasi koordinat tiga dimensi molekul.

x3D—deskriptor tiga dimensi eksternal yang memanfaatkan informasi 3D setiap molekul bersama dengan kerangka lengkap senyawa referensi.

4.9 Prodrug dan Metabolisme Obat

Prodrug adalah senyawa bioinaktif yang secara aktif mengalami modifikasi kimia atau katalisis enzimatis untuk membentuk atau melepaskan obat induk (kandidat aktif untuk kondisi penyakit tertentu). Nantinya, obat induk yang dilepaskan akan menunjukkan aktivitas terapeutiknya. Prodrug merupakan konsep yang sangat sering digunakan dalam penemuan dan pengembangan obat untuk mengatasi masalah dalam atribut farmakokinetik dan fisikokimia molekul obat (Rautio *et al.*, 2008). Saat ini, sekitar 4%–8% kandidat obat yang diluncurkan di pasaran adalah Prodrug. Saat ini, ini merupakan pendekatan yang mapan dalam penemuan dan pengembangan obat di mana kemanjuran dan peluang untuk memasuki pasar akan lebih tinggi dalam strategi Prodrug (Chang *et al.*, 2006). Pendekatan Prodrug pada dasarnya mengatur dan mengurangi sejumlah besar hambatan termasuk kelarutan air yang rendah, kurangnya penyerapan oral, metabolisme presistemik yang cepat, penetrasi yang tidak memadai di otak, ketidakstabilan kimia, masalah toksik, dan iritasi senyawa secara lokal. Selain keuntungan-keuntungan di atas, hal ini juga

memperbaiki penargetan obat sehingga efek samping yang tidak diinginkan dapat diminimalkan.

Banyak parameter yang harus diperhitungkan saat merancang obat awal; faktanya adalah obat awal dapat memengaruhi khasiat, toksisitas, dan distribusi molekul induk. Parameter yang diselidiki dalam merancang obat awal adalah sebagai berikut:

1. Pemilihan gugus fungsi yang dapat dimodifikasi untuk pengembangan obat awal.
2. Gugus pelindung dan profil keamanan dan toksisitasnya, pemilihan harus didasarkan pada dosis obat, kondisi penyakit, dan durasi pengobatan.
3. Karakteristik farmakokinetik seperti penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas obat awal dan senyawa induk harus diperiksa secara rinci.
4. Sebuah studi tentang turunan degradasi dan produk sampingan harus dilakukan.

Produk sampingan degradasi yang terbentuk ini dapat memengaruhi stabilitas fisik dan kimia dan akhirnya menghasilkan berbagai turunan metabolik. Gugus fungsi umum yang responsif terhadap pengembangan obat awal adalah karbonil, hidroksil, karboksilat, amina, fosfonat, dan fosfat.

Aplikasi farmasi dari Prodrug meliputi peningkatan penyerapan oral, peningkatan kelarutan air, peningkatan lipofilisitas, peningkatan pemberian parenteral dan topikal, dan durasi aktivitas obat yang berkelanjutan.

4.10 Metabolit antagonis and inhibisi Enzim

Metabolit Antagonis merupakan senyawa obat yang secara struktural mirip dengan metabolit esensial dapat mengganggu aktivitas metabolit tertentu. Kehadiran fitur struktural dalam farmakofor apapun sangat penting untuk menunjukkan karakteristik khas antagonisme metabolit; misalnya, gugus fungsi tertentu dan jarak atom tertentu antara gugus yang disebutkan tersebut dapat dipahami. Ada dua kelas utama antagonis metabolit seperti antagonis asam amino dan antagonis purin dan pirimidin

(Chang *et al.*, 2006). molekul Computer Aided Drug Design (CADD) yang memiliki aktivitas antagonis jalur metabolisme disebut antimetabolit. Mekanisme kerjanya adalah mengganti entitas tertentu dalam jalur metabolisme atau menghambat reseptor.

Enzim adalah katalis biokimia yang berperan dalam reaksi biologis. Tubuh manusia terdiri dari beberapa ribu jenis enzim yang berbeda, yang selalu bekerja sebagai satu kelompok untuk menjaga homeostasis dan mengatur fungsi biologis. Secara umum, keadaan tidak aktif dari enzim tertentu atau infeksi yang terkait dengan masuknya enzim asing dapat menyebabkan banyak kondisi penyakit; namun, memblokir aktivitas enzim tertentu merupakan tugas yang berat. Perlu dicatat, fungsi normal sel terjadi melalui jaringan jalur enzimatik; oleh karena itu, menghambat enzim tertentu atau merancang kandidat obat yang dapat menargetkan enzim akan menjadi pekerjaan yang membosankan. Dalam reaksi biokimia, enzim (E) bergabung dengan substrat (S) untuk menghasilkan kompleks enzim-substrat (E-S). Kompleks E-S yang terbentuk selanjutnya mengalami reaksi katalitik untuk membentuk kompleks enzim-produk (E-P); akhirnya, terjadi disosiasi untuk menghasilkan produk (P) dan melepaskan keadaan bebas enzim. Penghambatan enzimatik terdiri dari dua jenis seperti penghambatan reversibel dan ireversibel. Penghambatan enzimatik reversibel selanjutnya dibagi menjadi penghambatan kompetitif dan nonkompetitif.

4.11 Desain Obat Berbasis Asam Nukleat

Nucleic acid-based drugs (NABDs) seperti ribozim, oligonukleotida antisense, pendekatan interferensi RNA atau pembungkaman gen (siRNA, miRNA), umpan faktor transkripsi, dan DNAzim baru-baru ini ditemukan untuk aplikasi farmakologis dan klinisnya melalui modulasi ekspresi gen. Dengan bantuan dari program genom manusia dan analisis data ekspresi menggunakan pendekatan transkriptom, NABD telah membuat langkah besar dalam paradigma penemuan obat. Kasus penting dalam penerapan NABD adalah terbatasnya jumlah persetujuan oleh USFDA karena faktor pengganggu, termasuk efek yang tidak sesuai target, aktivitas terapeutik akut, masalah penghantaran obat, dan efek samping

intrinsik, dapat membuatnya tidak menguntungkan. Sejak persetujuan molekul oligonukleotida antisense pertama, Vitravene, dalam pengobatan retinitis sitomegalovirus pada pasien AIDS, sejumlah besar NABD sedang dalam uji klinis saat ini.

4.12 Lead Compound

Senyawa utama yang berasal dari sumber daya alam atau rute sintesis memiliki aktivitas poten dengan efek samping yang lebih sedikit, sehingga dapat digunakan secara langsung tanpa modifikasi lebih lanjut. Namun, ini dapat terjadi pada beberapa kesempatan dan sebagian besar waktu kita mungkin menghadapi banyak masalah seperti efek samping yang tidak diinginkan, efikasi rendah, dan efek samping yang berbahaya. Dalam hal itu, modifikasi struktural diperlukan. Secara umum, sifat yang direkomendasikan untuk senyawa utama adalah nilai ClogP 1–3 dan berat molekul 100–350 sma. Mengenai berat molekul dan nilai ClogP, studi penelitian mengungkapkan bahwa peningkatan berat molekul 80 sma dalam farmakofor/senyawa utama akan menghasilkan peningkatan 1 dalam ClogP selama konversi senyawa utama menjadi kandidat obat akhir. Biasanya, senyawa timbal harus memiliki jumlah akseptor ikatan hidrogen dan cincin aromatik yang lebih sedikit dibandingkan dengan molekul akhir. Ada metode untuk mengukur efisiensi ligan atau pengikatan senyawa timbal, yang dapat ditentukan dengan membagi energi bebas pengikatan untuk setiap senyawa dengan jumlah atom nonhidrogen yang tersedia dalam farmakofor. Demikian pula, dalam pendekatan penemuan timbal berbasis fragmen, aturan tiga telah diikuti. Nilai ClogP sebesar 3, berat molekul kurang dari 300, tidak lebih dari tiga akseptor ikatan hidrogen, donor ikatan hidrogen, dan ikatan yang dapat diputar, serta luas permukaan polar sebesar 60 Å² merupakan persyaratan aturan tiga untuk mengeksplorasi fragmen (Hefti, 2008).

4.13 Desain Analog dan Peptidomimetik

Peptida dan protein sebagai senyawa utama dalam desain obat molekul baru telah dianggap sangat signifikan; saat ini, senyawa tersebut meliputi inhibitor protease, inhibitor

metaloпротеinase matriks, dan inhibitor renin. Peptida telah dianggap sebagai kandidat utama dalam penelitian penemuan obat karena senyawa tersebut terlibat dalam banyak fungsi biologis sebagai substrat enzim dan ligan reseptor. Senyawa utama yang berasal dari kategori ini menunjukkan atribut peptida, namun sifat farmakokinetiknya membuat senyawa tersebut tidak sesuai untuk kelas tersebut. Senyawa tersebut disebut sebagai peptidomimetik; fitur farmakofornya meniru peptida dan protein dalam ruang tiga dimensi dan kemampuan untuk berinteraksi dengan target yang diinginkan, menghasilkan aktivitas biologis yang serupa. Selain itu, peptidomimetik terutama dimaksudkan untuk mengurangi masalah, termasuk bioavailabilitas yang buruk dan waktu paruh yang rendah akibat reaksi proteolisis. Penggantian ikatan peptida (yang rentan secara enzimatik dan kimiawi) terjadi dengan gugus fungsi yang stabil terhadap enzim peptidase atau kapasitas pengikatan yang rendah terhadap situs aktif. Alkena dapat menggantikan ikatan peptida, sedangkan aktivitas yang dipertahankan oleh gugus alkena dapat dikenal sebagai sifat bioisosterik. Selain itu, alkena meniru ikatan rangkap peptida dan bukan merupakan substrat untuk keluarga enzim peptidase. Peptidomimetik bersifat hidrofobik; akibatnya, muncul kerugian, termasuk kelarutan air yang buruk dalam penyerapan oral. Meningkatkan polaritas residu dapat meminimalkan profil kelarutan air yang buruk dari peptidomimetik (Vagner, Qu and Hruby, 2008).

4.14 Farmakologi Terbalik dan Strategi Penggunaan Ulang Obat

Farmakologi terbalik adalah ilmu yang mengubah proses penemuan obat konvensional, dengan membalikkan praktik lab-ke-klinik menjadi praktik klinik-ke-lab. *Computer Aided Drug Design* (CADD) didasarkan pada integrasi pengalaman klinis yang terdokumentasi dengan sangat baik dan observasi berdasarkan pengalaman ke dalam molekul utama menggunakan studi eksplorasi transdisipliner, yang akhirnya mengembangkan kandidat obat melalui studi praklinis dan klinis. Dalam farmakologi terbalik

ini, keamanan menjadi aspek utama, sedangkan khasiat dipertimbangkan sebagai titik validasi. Sejumlah besar penarikan pascapemasaran, tingkat pengurangan, dan biaya telah mengakibatkan farmakologi terbalik. (Reserpin dan artemisinin adalah contoh utama pendekatan farmakologi terbalik.) Keuntungan utama farmakologi terbalik adalah hubungan antara pengetahuan yang diperoleh dari pengobatan tradisional dan teknologi modern untuk menghasilkan petunjuk dengan profil keamanan dan khasiat yang lebih baik (Surh, 2011).

Penggunaan kembali obat merupakan pendekatan yang difokuskan pada populasi pasien baru dengan senyawa obat yang sudah dikenal yang sebelumnya ditujukan untuk kondisi penyakit yang berbeda. Metode penyaringan eksperimental dan teknik *in silico*, termasuk data real dan penggunaan kembali berbasis omik, merupakan pendekatan yang digunakan dalam penggunaan kembali obat (Cha et al., 2018).

DAFTAR PUSTAKA

- Aguayo-ortiz, R. and Gortari, E. F. (2016) *Overview of Computer-Aided Drug Design for Epigenetic Targets, Epi-Informatics*. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-12-802808-7.00002-2.
- Amzel, L. M. (1998) 'Structure-based drug design', pp. 366–369.
- Anderson, A. C. (2003) 'The Process of Structure-Based Drug Design', 10, pp. 787–797. doi: 10.1016/j.
- Cha, Y. *et al.* (no date) 'No Title'. doi: 10.1111/bph.13798.
- Chang, C. *et al.* (2006) 'Pharmacophore-based discovery of ligands for drug transporters ☆', 58, pp. 1431–1450. doi: 10.1016/j.addr.2006.09.006.
- Congreve, M., Murray, C. W. and Blundell, T. L. (2005) 'Keynote review : Structural biology and drug discovery', 10(13).
- Ferreira, L. G. *et al.* (2015) *Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies*. doi: 10.3390/molecules200713384.
- Hefti, F. F. (2008) 'Requirements for a lead compound to become a clinical candidate', 7, pp. 1–7. doi: 10.1186/1471-2202-9-S3-S7.
- Khanna, I. (2012) 'Drug discovery in pharmaceutical industry : productivity challenges and trends', *Drug Discovery Today*, 17(19–20), pp. 1088–1102. doi: 10.1016/j.drudis.2012.05.007.
- Kitchen, D. B. *et al.* (2004) 'DOCKING AND SCORING IN VIRTUAL SCREENING FOR DRUG DISCOVERY: METHODS AND APPLICATIONS', 3(November). doi: 10.1038/nrd1549.
- Kroemer, R. T. (2007) 'Structure-Based Drug Design : Docking and Scoring', pp. 312–328.
- Kumar, A. and Zhang, K. Y. J. (2012) 'Investigation on the Effect of Key Water Molecules on Docking Performance in CSARdock Exercise'.
- Mandal, S. and Mandal, S. K. (2009) 'Rational drug design', 625, pp. 90–100. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.06.065.
- Rautio, J. *et al.* (2008) 'Prodrugs : design and clinical applications', 7(march), pp. 255–270. doi: 10.1038/nrd2468.
- Mahapatra and Karupasami. 2020. Fundamental considerations in drug design. Pharmaceutical and Medical Communications,

Sivakasi, Tamil Nadu, India

- Stella, V. J. and Nti-addae, K. W. (2007) 'Prodrug strategies to overcome poor water solubility ☆', 59, pp. 677–694. doi: 10.1016/j.addr.2007.05.013.
- Surh, Y. (2011) 'Reverse Pharmacology Applicable for Botanical Drug Development – Inspiration from the Legacy of Traditional Wisdom', *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 1(1), pp. 5–7. doi: 10.1016/S2225-4110(16)30051-7.
- Tan, S. Y. and Tatsumura, Y. (2015) 'Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin', 56(7), pp. 366–367. doi: 10.11622/smedj.2015105.
- Testa, B. (2004) 'Prodrug research : futile or fertile?', 68, pp. 2097–2106. doi: 10.1016/j.bcp.2004.07.005.
- Vagner, J., Qu, H. and Hruby, V. J. (2008) 'Peptidomimetics , a synthetic tool of drug discovery', pp. 0–4. doi: 10.1016/j.cbpa.2008.03.009.

BAB 5

APLIKASI BIOKIMIA FARMASI

5.1 Pendahuluan

Biokimia adalah ilmu yang mempelajari pengetahuan tentang struktur, fungsi dan interaksi antar biomolekul yang menyusun sel reaksi metabolisme sel. Selain itu biokimia juga mempelajari proses kimia dalam sistem kehidupan suatu organisme yang meliputi glukosa, protein, asam amino, karbohidrat, lipid, asam nukleat dan vitamin. Protein adalah molekul besar yang terdiri dari monomer berupa asam amino. Ketika asam amino bergabung, mereka membentuk ikatan yang disebut ikatan peptida, yang kemudian membentuk polipeptida atau protein. Karbohidrat mengandung monosakarida yang terdiri dari beberapa jenis, seperti glukosa, fruktosa, dan deoksiribosa. Tubuh memerlukan karbohidrat sebagai sumber energi, karena karbohidrat berperan penting dalam menyediakan energi bagi makhluk hidup. Vitamin sangat diperlukan oleh tubuh untuk meningkatkan kekebalan terhadap penyakit. Vitamin memiliki peran penting dalam mendukung pertumbuhan, menjaga kesehatan, dan mengoptimalkan fungsi metabolisme tubuh agar berjalan dengan baik (Alyssa L. M. dan Shamim S. M, 2023).

Biokimia juga mempelajari peran enzim dalam reaksi biologi dan dapat digunakan sebagai alat untuk diagnosis suatu penyakit. Dalam kehidupan sehari-hari manusia membutuhkan unsur-unsur molekul biokimia yang dibutuhkan oleh tubuh. Oleh karena itu, biokimia memiliki kaitan yang kuat dengan bidang farmasi dalam upaya mencegah penyakit melalui pemberian pengobatan yang tepat, serta memastikan obat yang digunakan sesuai. Biokimia dalam bidang farmasi berkaitan dengan topik-topik yang berhubungan langsung dengan dunia kefarmasian atau obat-obatan. Biokimia pada saat ini dan di masa depan akan memanfaatkan prinsip-prinsip dasar biologi yang digunakan untuk pengembangan obat-obatan baru dan lebih bermanfaat.

5.2 Aplikasi Biokimia Farmasi

Biokimia Farmasi adalah cabang biokimia yang mempelajari bagaimana molekul dalam tubuh berinteraksi dengan obat. Biokimia yang berhubungan dengan farmasi berperan penting dalam menyelidiki interaksi kompleks antara obat dan reseptor atau zat dan sel serta mekanisme seluler kerja obat. Penelitian dalam aplikasi biokimia farmasi dapat digunakan untuk mengembangkan obat dan pengobatan untuk berbagai penyakit dan kondisi. Biokimia membahas terkait reaksi enzim, proses genetik serta zat kimia dalam sistem kehidupan suatu organisme yang meliputi glukosa, protein, asam amino, karbohidrat, lipid, asam nukleat dan vitamin. Hal inilah yang mendasari pentingnya biokimia dalam farmasi yang merupakan indikator untuk mengidentifikasi penyakit (Kumar & Patel. 2024).

Aplikasi dalam biokimia farmasi dapat digunakan untuk pengembangan obat dan pengobatan untuk berbagai penyakit. Selain itu biokimia farmasi berperan penting dalam memahami penyebab efek samping, reaksi merugikan, toksisitas obat, serta dapat dijadikan masukan bagi pengembangan pengobatan. Biokimia farmasi dapat menjelaskan hal-hal yang berhubungan dengan farmakologi dan toksikologi karena keduanya berhubungan dengan pengaruh zat kimia terhadap proses metabolisme tubuh. Biokimia tidak hanya mengungkapkan reaksi yang terjadi dalam tubuh kita tetapi memberitahu kita fungsi yang mendasari mekanisme obat yang diperlukan. Biokimia farmasi dapat digunakan untuk uji parameter farmakokinetika dan farmakodinamik obat sebelum obat diberikan ke pasien. Pengujian ini dapat mengukur dan membantu dalam mengoptimalkan pengobatan dan juga mengukur parameter seperti penyerapan obat, distribusi, metabolisme dan ekskresi untuk membantu dalam proses regimen pemberian dosis obat dan untuk melihat adanya potensi interaksi obat (Grattagliano et al. 2009).

5.2.1 Biokimia dalam Toksisitas dan Efek Samping Obat

Biokimia farmasi dapat berperan dalam mengevaluasi efek samping obat. Hal ini merupakan titik kritis untuk memastikan keamanan sebelum obat diberikan ke pasien. Pemantauan

biomarker seperti enzim hati (AST, ALT) atau kreatinin serum dapat digunakan untuk mendeteksi kerusakan hati atau ginjal akibat efek samping dan toksisitas obat. Misalnya, peningkatan kadar enzim hati menunjukkan potensi hepatotoksitas. Organ hati ini yang sering terjadi pada toksisitas atau efek samping obat. Hati merupakan fungsi fisiologis dan biokimia karena banyak enzim metabolisme yang berperan, misalnya beberapa obat dapat menghambat enzim di hati yang berfungsi untuk metabolisme obat. Biokimia ini dapat mempelajari bagaimana obat itu menghambat atau menginduksi enzim-enzim tertentu yang dapat menyebabkan penumpukan dan meningkatkan toksisitas. Toksisitas sebagian besar terjadi karena polimorfisme genetik dan dipengaruhi oleh lingkungan terhadap enzim metabolisme. Mekanisme kerusakan hepatotoksitas misalnya ada gangguan di protein pengangkut hepatik yaitu polipeptida pengangkut anion organik, pompa ekspor garam empedu atau pada jalur metabolisme (Liddle & Goodwin, 2002)

Biokimia membantu mengidentifikasi molekul toksik yang dihasilkan selama metabolisme obat. Misalnya, metabolit reaktif yang dihasilkan oleh enzim seperti sitokrom P450 dapat menyebabkan kerusakan sel atau jaringan, memicu reaksi alergi, atau meningkatkan risiko kanker. Biotransformasi obat-obatan lipofilik melalui lintasan metabolik CYP-450 dan ekskresi metabolit sangat penting untuk menghindari senyawa toksik intaseluler. Mikrosom menjadi salah satu target penting dalam kerusakan sel hati akibat penggunaan obat-obatan. Proses biotransformasi obat lipofilik melalui jalur metabolik enzim CYP-450 dan ekskresi metabolitnya sangat krusial untuk mencegah penumpukan senyawa toksik di dalam sel. Hanya sekitar 10 enzim CYP-450 yang bertanggung jawab atas lebih dari 90% reaksi oksidasi obat. Sebagian besar reaksi obat yang merugikan terjadi akibat pelepasan metabolit reaktif dan spesies oksigen reaktif (ROS), yang dapat memicu kerusakan sel, meningkatkan sensitivitas imun bawaan, atau menyebabkan reaksi imunoalergi dengan membentuk haptan (Grattagliano et al. 2009)

5.2.2 Biokimia dalam Farmakokinetika dan Farmakodinamika

Biokimia farmasi dapat berperan dalam jalur farmakokinetika dan farmakodinamika karena dapat melibatkan interaksi molekul yang kompleks dalam tubuh manusia. Farmakokinetik mengacu pada perjalanan obat dalam tubuh, atau bagaimana tubuh mempengaruhi obat. Ilmu ini mempelajari perubahan konsentrasi obat dan metabolitnya di dalam darah serta jaringan seiring waktu. Farmakokinetik mencakup empat proses utama antara lain absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Absorpsi adalah proses di mana obat masuk dari tempat pemberian ke aliran darah. Kecepatan dan jumlah absorpsi obat dalam tubuh dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti luas permukaan dinding usus, kecepatan pengosongan lambung, pergerakan saluran pencernaan, dan aliran darah ke area absorpsi. Distribusi obat adalah proses di mana obat yang telah diabsorpsi dipindahkan dari sirkulasi sistemik ke jaringan dan cairan tubuh. Metabolisme obat adalah proses di mana tubuh mengubah komposisi obat agar lebih mudah larut dalam air, sehingga dapat dikeluarkan dari tubuh. Tujuan utama dari metabolisme obat adalah mengubah obat yang bersifat nonpolar (larut dalam lemak) menjadi bentuk polar (larut dalam air) agar dapat diekskresikan melalui ginjal atau empedu. Ekskresi adalah proses eliminasi atau pembuangan obat dari tubuh yang dikeluarkan melalui ginjal dan diekskresikan dalam urin. Ekskresi ini dapat melalui paru-paru, kelenjar eksokrin (keringat, air liur, kelenjar payudara), kulit dan saluran pencernaan. Pemahaman tentang metabolisme dan transportasi obat ini dapat dijadikan untuk penentuan dosis dan efek hasil terapi, sehingga dapat dipermudah dengan menerapkan prinsip-prinsip biokimia (Shargel et al, 2012).

Peran biokimia dalam fungsi farmakodinamik yaitu dapat mempelajari bagaimana obat mempengaruhi proses seluler dan jalur biokimia dan dapat membantu menjelaskan kemungkinan efek samping serta prosedur terapeutik yang tepat. Farmakodinamik juga berperan dalam fungsi biokimia dan fisiologis obat pada tubuh yang akan memberikan suatu reaksi obat atau mekanisme kerja obat sehingga dapat mempengaruhi hubungan antara konsentrasi obat dan efek obat. Studi farmakodinamik melibatkan pemaparan

sel atau jaringan terhadap konsentrasi obat yang konstan dan dapat diamati terhadap efek kerja obat. Hal yang mempengaruhi farmakodinamik salah satunya yaitu interaksi obat dengan reseptor yang terletak di membran sel atau di dalam cairan intraseluler. Hubungan antara reseptor dan obat akan mempengaruhi dosis obat dan efek yang dihasilkan. Obat-obatan yang bekerja pada reseptor atau jaringan yang sama dapat menghasilkan respons obat yang berbeda karena dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor misalnya umur, jenis kelamin, faktor genetik, gaya hidup sampai ke mekanisme dan target biokimia (Maxwell 2024). Efek farmakodinamik juga tergantung pada mekanisme dan jalur biokimia dapat berupa secara langsung yaitu hasil interaksi obat dengan reseptor atau enzim dan tidak langsung yaitu reseptor dengan protein atau zat biologis lain yang secara signifikan berada di akhir proses biokimia yang menghasilkan efek obat (Ramamoorthy & Cidlowski 2016). Pemahaman mengenai dasar-dasar molekuler aktivitas farmakologis sangat penting untuk mengembangkan terapi obat untuk pasien yang efektif dan optimal.

5.2.3 Biokimia dalam Pengembangan Obat

Peran biokimia dalam pengembangan obat adalah Pemahaman yang berkaitan tentang struktur molekul, enzim, dan reseptor untuk identifikasi target obat ke sasarannya. Salah satu aspek paling fundamental dan penting dalam biokimia adalah peran enzim dalam mempermudah dan mengendalikan reaksi biokimia. Enzim merupakan molekul biologis yang berperan penting dalam mengkatalisis reaksi biokimia, serta memiliki peran kunci dalam berbagai proses seluler seperti metabolisme, transduksi sinyal, dan replikasi DNA. Aktivitas enzim bergantung pada kemampuannya untuk secara selektif mengikat substrat tertentu dan mempercepat reaksi kimia, yang menghasilkan produk molekul. Memahami mekanisme molekuler kerja enzim sangat penting dalam pengembangan obat untuk mengatasi berbagai penyakit. (Gour, 2023).

Inhibitor enzim merupakan target utama dalam pengembangan obat untuk berbagai penyakit. Dengan menghambat aktivitas enzim yang berperan dalam proses penyakit, laju

perkembangan penyakit dapat diperlambat atau dihentikan. Salah satu contoh inhibitor enzim yang digunakan dalam terapi adalah statin, obat yang digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol pada pasien dengan kolesterol tinggi. Statin bekerja dengan menghambat enzim HMG-CoA reduktase, yang berperan dalam sintesis kolesterol di hati (Jada et al. 2023).

Inhibitor enzim adalah kelompok agen farmasi yang telah dimanfaatkan dalam pengembangan obat untuk menargetkan enzim-enzim tertentu yang terkait dengan kondisi penyakit. Inhibisi enzim menjadi pendekatan yang menarik dalam penemuan obat karena sangat spesifik dan efektif dalam menargetkan enzim yang berperan dalam berbagai jalur biologis. Inhibitor enzim telah digunakan sebagai agen farmasi untuk berbagai aplikasi, termasuk pengobatan kanker, penyakit kardiovaskular, dan penyakit menular. Inhibitor ini bekerja dengan mengikat sisi aktif enzim, sehingga mencegah enzim mengkatalisis reaksi yang ditargetkan. Pengikatan inhibitor dengan enzim dapat bersifat reversibel atau ireversibel. Inhibitor ireversibel membentuk ikatan kovalen dengan enzim, sedangkan inhibitor reversibel mengikat melalui ikatan non-kovalen. Inhibitor enzim telah dimanfaatkan untuk mengobati berbagai penyakit pada manusia. Sebagai contoh, inhibitor ACE digunakan dalam pengobatan hipertensi, sementara inhibitor protease HIV digunakan untuk terapi HIV. Selain itu, inhibitor enzim juga telah digunakan untuk menargetkan sel kanker dan menghambat pertumbuhan sel kanker. Contoh lain yaitu inhibitor tirosin kinase digunakan untuk menghambat aktivitas tirosin kinase, yang berperan dalam pertumbuhan dan proliferasi sel kanker. Selain itu, penghambat enzim juga telah digunakan dalam pengobatan infeksi bakteri dan jamur. Sebagai contoh, inhibitor β -laktamase digunakan untuk mengatasi infeksi bakteri yang disebabkan oleh strain bakteri tertentu (Singh et al. 2023).

Pengetahuan biokimia memainkan peran penting dalam fase desain pengembangan obat, hal ini dapat memberikan wawasan tentang interaksi molekuler dan jalur yang penting untuk mengidentifikasi dan mengoptimalkan calon obat potensial. Desain obat sangat bergantung pada pendekatan empiris. Namun, dengan kemajuan dalam metode komputasi, ahli biokimia kini memiliki alat

yang ampuh untuk membantu merancang obat baru. Salah satu kemajuan ini adalah dengan penggunaan model komputasi dan simulasi untuk memprediksi interaksi target obat. Metode ini menggunakan docking molekuler, simulasi dinamika molekuler, dan hubungan struktur-aktivitas kuantitatif (QSAR) yang digunakan untuk memprediksi bagaimana molekul obat potensial berinteraksi dengan protein targetnya. Hal ini akan mempengaruhi struktur molekular obat dengan proteksi atau aktivitas biologis. Hubungan biokimia dalam pengembangan obat juga digunakan untuk menilai sifat farmakokinetik dari calon obat yang potensial. Pengujian ini mencakup pengukuran parameter farmakokinetik seperti absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME). Informasi ini sangat penting untuk mengoptimalkan rejimen dosis obat dan memprediksi kemungkinan interaksi antar obat. Dalam pengembangan obat baru, biokimia juga berperan dalam menilai potensi efek samping dan toksisitas obat. Pengujian ini mengamati dampak obat terhadap berbagai proses seluler (Deliana, 2023).

DAFTAR PUSTAKA

- Alyssa L. M. and Shamim S. M. 2023. Biochemistry, Nutrients. National Library of Medicine. Bookshelf ID: NBK554545 PMID: 32119432 Gour, E., no date, 'Biochemistry: Enzyme Functions and Drug Development'.
- Deliana Infante. 2023. How Does Biochemistry Influence Drug Development. Azolifesciences
- Grattagliano, I., Bonfrate, L., Diogo, C. V., Wang, H.H., Wang, D.Q.H. & Portincasa, P., 2009, *Biochemical mechanisms in drug-induced liver injury: Certainties and doubts*, *World Journal of Gastroenterology*, 15(39), 4865–4876.
- Jada, M.S., Stephen, H., Usman, M.M. & Wurochekke, A.U., 2023, 'Application of Artificial Intelligence in Biochemistry Research: A Review', *Journal of Biochemistry, Microbiology and Biotechnology*, 11(2), 1–10.
- Kumar, P. & Patel, S.V., 2024, *Chapter-1 Biochemical Applications in Medicine: Pioneering the Path to Health*.
- Liddle C, Goodwin B. 2002. Regulation of hepatic drug metabolism: role of the nuclear receptors PXR and CAR. *Semin Liver Dis*; 22: 115-122
- Maxwell, S.R., 2024, *Pharmacodynamics and pharmacokinetics for the prescriber, Medicine (United Kingdom)*, 52(1), 1–10.
- Ramamoorthy, S. & Cidlowski, J.A., 2016, *Corticosteroids. Mechanisms of Action in Health and Disease, Rheumatic Disease Clinics of North America*, 42(1), 15–31.
- Shargel L., Wu-Pong S., Yu Andrew B.C. 2012. Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan Edisi Kelima. Diterjemahkan oleh: Budi Suprpti. Surabaya: Penerbit Universitas Airlangga; 2012
- Singh, K., Gupta, J.K., Pathak, D. & Kumar, S., 2023, 'The Use of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery: Current Strategies and Future Prospects', *Current Enzyme Inhibition*, 19(3), 157–166.

BIODATA PENULIS



apt. Emma Jayanti Besan, M.Farm.

Dosen Program Studi S1 Farmasi
Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Kudus

Penulis lahir di Pulau Buru tanggal 05 Agustus 1995. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Kudus. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 pada jurusan Farmasi, Profesi pada jurusan Apoteker dan melanjutkan S2 pada jurusan Ilmu Farmasi.

Selama perjalanan pendidikannya, Penulis selalu menunjukkan kecemerlangan akademis dan dedikasi yang tinggi. Hal ini tercermin dalam prestasi akademiknya serta komitmennya untuk terus belajar dan mengembangkan diri. Hobi Penulis yang mencakup traveling dan membaca juga mendukung keinginannya untuk terus memperluas wawasan dan pengetahuan. Penulis memulai karier profesionalnya di Puskesmas Savanajaya dari tahun 2016 hingga 2018, di mana ia bertanggung jawab atas berbagai tugas farmasi dan memberikan layanan kesehatan kepada masyarakat setempat. Selama periode yang sama, Penulis juga bekerja di Apotek Hidayah Farma dan Apotek Alfabeth, menunjukkan kemampuannya dalam mengelola berbagai peran dan tanggung jawab sekaligus.

Pada tahun 2018, Penulis melanjutkan kariernya di Apotek Prawoto, dimana terus berperan aktif hingga saat ini. Pengalaman kerja di berbagai apotek memberikan Penulis wawasan yang luas tentang praktik farmasi di berbagai lingkungan dan tantangan yang

dihadapi dalam memberikan layanan kesehatan yang berkualitas. Sejak tahun 2023, Penulis juga mengambil peran sebagai dosen di Universitas Muhammadiyah Kudus. Dalam kapasitas ini, ia mengajar dan membimbing mahasiswa, serta berbagi pengetahuan dan pengalamannya dalam bidang farmasi. Komitmennya terhadap pendidikan dan pengembangan generasi baru apoteker menjadi salah satu pilar penting dalam kariernya

Penulis tidak hanya dikenal karena keahliannya dalam bidang farmasi, tetapi juga karena kepribadiannya yang ramah dan dedikasi yang tinggi dalam setiap peran yang dijalannya. Hobi traveling dan membaca tidak hanya memperkaya pengetahuannya, tetapi juga memberikan keseimbangan dalam kehidupan pribadinya, memungkinkan Penulis untuk tetap bersemangat dan termotivasi dalam menjalani setiap tantangan profesional.

BIODATA PENULIS



Hasriyani, M.Farm

Dosen Program Studi S1 Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Kudus

Penulis lahir di Langkolome tanggal 13 Juni 1992. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Kudus. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi dan melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi. Penulis menekuni bidang ilmu farmasi (biologi farmasi).

BIODATA PENULIS



apt. Annora Rizky Amalia, M. Farm

Dosen Program Studi Farmasi
Politeknik Indonusa Surakarta

Penulis lahir di Samarinda tanggal 3 April 1996. Penulis adalah Apoteker dan Dosen tetap pada Program Studi Farmasi, Politeknik Indonusa Surakarta. Menyelesaikan pendidikan S1 dan S2 pada Jurusan Farmasi, kemudian melanjutkan studi profesi Apoteker pada Universitas Setia Budi Surakarta. Selama menjadi dosen penulis aktif melakukan penelitian dan publikasi karya dalam bidang Farmasi Klinis maupun Biologi Farmasi.

Dari kegiatan penelitian yang sudah dilakukan, penulis tertarik untuk mengembangkan hasil karyanya dalam sebuah buku yang akan menjadi suatu motivasi untuk terus berkarya.

BIODATA PENULIS



Apt. Muhammad Nurul Fadel, M.Farm

Dosen Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker
Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Kudus

Penulis lahir di Padang tanggal 11 April 1993. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Kudus. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi pada tahun 2015, Pendidikan Profesi Apoteker 2016 dan melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi pada 2019. Penulis menekuni bidang Menulis setelah menjadi dosen di Universitas Muhammadiyah Kudus, pengalaman Kerja penulis saat pada tahun 2021-2022 menjadi sekretaris Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, kemudian menjadi Ketua Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker pada tahun 2022-2024. Setelah itu pada tahun 2024 penulis menjadi Dekan Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Kudus masa jabatan 2024-2028.

Karier profesional Muhammad Nurul Fadel dimulai sebagai Apoteker Pengelola Apotek Sehat Kudus, di mana ia bekerja dari tahun 2016 hingga 2021. Dalam peran ini, ia bertanggung jawab atas pengelolaan apotek dan memberikan layanan farmasi yang berkualitas kepada masyarakat setempat. Pengalaman ini memberinya dasar yang kuat dalam manajemen apotek dan pelayanan kesehatan. Tidak hanya berhenti di satu tempat, pada tahun 2017, Muhammad Nurul Fadel mengambil langkah besar dengan mendirikan Apotek Kedungwinong di

Pati, yang hingga kini masih dikelolanya. Kesuksesan apotek pertama mendorongnya untuk mendirikan Apotek Prawoto di Pati pada tahun 2018. Kedua apotek ini menjadi bukti dedikasi dan keahlian Fadel dalam mengelola bisnis farmasi serta memberikan layanan yang memuaskan kepada pelanggan.

Hobi otomotif yang digemarinya memberikan keseimbangan dalam hidupnya, memungkinkan Fadel untuk mengembangkan minat pribadi di luar dunia farmasi. Kecintaan terhadap otomotif tidak hanya menjadi sumber kebahagiaan, tetapi juga menggambarkan ketelitian dan keterampilan teknis yang juga tercermin dalam pekerjaannya sebagai apoteker. Muhammad Nurul Fadel dikenal sebagai profesional yang berdedikasi, inovatif, dan berkomitmen tinggi dalam bidang farmasi. Filosofi hidupnya adalah memberikan yang terbaik dalam setiap peran yang dijalannya, baik sebagai apoteker, pemilik bisnis, maupun pendidik.

BIODATA PENULIS



apt. Riana Putri Rahmawati, M.Farm

Dosen Program Studi S1 Farmasi dan Program Studi Pendidikan
Profesi Apoteker
Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Kudus

Riana Putri Rahmawati, lahir di Kudus tanggal 14 Juni 1994. Pendidikan SD, SMP dan SMA ditempuh di Kudus dari tahun 2000 – 2012. Penulis adalah lulusan S1 Farmasi Universitas Islam Sultan Agung Semarang lulus tahun 2016, Profesi Apoteker di Universitas Wahid Hasyim Semarang lulus tahun 2017 dan dilanjutkan pendidikan S2 Pascasarjana di Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta lulus tahun 2019. Saat ini penulis adalah dosen di Program Studi S1 Farmasi dan Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Kudus sejak 2019 sampai sekarang. Penulis ini selalu aktif dalam kegiatan Tri Dharma Perguruan Tinggi. Saat ini penulis menjadi Kepala Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker. Disusunnya buku biokimia ini untuk mempermudah mahasiswa mempelajari aplikasi biokimia farmasi. Penyusunan buku ini dapat digunakan sebagai bahan pegangan mahasiswa, pengajar, dan pihak lain yang sedang mempelajari aplikasi biokimia farmasi. Dengan selesainya buku ini, penulis berharap dapat memberikan manfaat kepada mahasiswa, pengajar atau pihak lain sebagai pembaca.