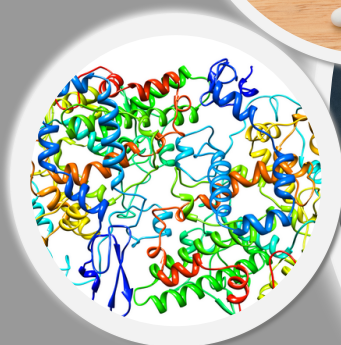


Dr. Lizma Febrina, M.Sc

PROSTAGLANDIN DAN OBAT ANTI INFLAMASI:

Teori Hingga Perjalanan Sintesisnya



PROSTAGLANDIN DAN OBAT ANTI INFLAMASI: Teori Hingga Perjalanan Sintesisnya

Dr. Lizma Febrina, M.Sc



GETPRESS INDONESIA

**PROSTAGLANDIN DAN OBAT ANTI INFLAMASI: Teori Hingga
Perjalanan Sintesisnya**

Penulis : Dr. Lizma Febrina, M.Sc

ISBN: 978-623-125-870-0

Editor : Mila Sari, M.Si.

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

PENERBIT GET PRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Jl. Palarik RT 01 RW 06 Kelurahan Air Pacah

Kecamatan Koto Tangah Padang Sumatera Barat

website: www.getpress.co.id

email: adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Juli 2025

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk
dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan puji syukur kehadirat Allah SWT, atas limpahan rahmat dan hidayahNya, maka Penulisan Buku dengan judul “Prostaglandin dan Obat Anti Inflamasi: Teori hingga Perjalanan Sintesisnya” dapat diselesaikan. Buku ini berisikan bahasan tentang seluk beluk prostaglandin dimulai dari mekanisme pembentukannya, enzim yang terlibat dalam pembentukan prostaglandin serta peran prostaglandin di dalam tubuh. Dibahas pula, pada buku ini mengenai obat-obatan yang menghambat pembentukan dari prostaglandin. Lebih jauh lagi, buku ini juga membahas mengenai obat golongan NSAID yang digunakan untuk meredakan nyeri, menurunkan demam, dan mengurangi peradangan melalui penghambatan prostaglandin. Pada buku ini dibahas pula, perjalanan sintesis dari obat golongan NSAID serta derivatisasi dan mekanisme derivatisasi dari obat-obat golongan NSAID.

Buku ini masih banyak kekurangan dalam penyusunannya. Oleh karena itu, kami sangat mengharapkan kritik dan saran demi perbaikan dan kesempurnaan buku ini selanjutnya. Kami mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu dalam proses penyelesaian Buku ini. Semoga Buku ini dapat menjadi sumber referensi dan literatur yang mudah dipahami.

Samarinda, Mei 2025

Penulis

Dr. Lizma Febrina, M. Sc

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR GAMBAR.....	iii
BAB 1 SIKLOOKSIGENASE	1
1.1 Struktur Siklooksigenase (COX).....	1
1.2 Perbedaan Isoenzim COX-1 dan COX-2	10
BAB 2 ASAM ARAKIDONAT	16
2.1. Struktur Asam Arakidonat	16
2.2 Metabolisme Asam Arakidonat	18
BAB 3 PROSTAGLANDIN.....	23
3.1 Pendahuluan Prostaglandin.....	23
3.2. Peran Prostaglandin dalam Peradangan	29
BAB 4 Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID)	44
4.1 Pendahuluan	44
4.2 Klasifikasi NSAID.....	47
4.3 Metabolisme NSAID	56
4.4. Penggunaan Teraupetik NSAID.....	63
4.5. Cara Kerja NSAID	70
BAB 5 IBUPROFEN.....	73
5.1 PENDAHULUAN.....	73
5.2 Sintesis Ibuprofen.....	79
5.3 Derivatisasi Ibuprofen	80
DAFTAR PUSTAKA	100
INDEKS.....	105
GLOSARIUM.....	107
BIODATA PENULIS	110
SINOPSIS BUKU	112

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1 Struktur Siklooksigenase 1 (A) dan Siklooksigenase 2 (B) (https://id.wikipedia.org/wiki/Siklooksigenase)	3
Gambar 1. 2 Domain dan situs aktif COX (Kudalkar 2015; MirAfzali dkk. 2006).....	4
Gambar 1. 3 Perbedaan antara situs aktif siklooksigenase COX-1 dan COX-2. Isoleusin pada posisi 523 (Iso 523) pada COX-1 digantikan oleh valin di COX-2. Substitusi ini menciptakan kantong samping dari situs pengikatan aktif COX-2, yang tidak ada di COX-1, dan situs pengikatan yang lebih luas di COX-2 (Mengle-Gaw dan Schwartz 2002).	6
Gambar 1.4 Siklus Peroksidase. Peroksidase menyebabkan abstraksi atom hidrogen dari Tyr-385 membentuk radikal tirosil dan mengaktifkan situs aktif siklooksigenase. Radikal tirosil mengabstraksi atom Hidrogen pro-S dari karbon 13 pada asam arakidonat untuk memulai reaksi pembentukan prostaglandin yang sesuai (Kudalkar 2015).	9
Gambar 2. 1 Struktur Asam Arakidonat.....	16
Gambar 2. 2 Struktur gliserofosfolipid	18
Gambar 2. 3 Metabolisme asam arakidonat (Wang dkk. 2021; Zhang dkk. 2023).....	20
Gambar 3. 1 Jenis-jenis prostaglandin.....	23
Gambar 3. 2 Visualisasi Proses Inflamasi (Leiba dkk. 2023)	36
Gambar 5. 1 Struktur Ibuprofen.....	77
Gambar 5. 2 Campuran Rasemat Ibuprofen	78
Gambar 5. 3 Reaksi Sintesis Ibuprofen.....	79
Gambar 5. 4 Reaksi Esterifikasi Ibuprofen	81
Gambar 5. 5 Mekanisme Pembentukan Ibuprofen Hidrazida	82
Gambar 5. 6 Reaksi Basa Schiff Ibuprofen	84
Gambar 5. 7 Efek Antinociceptive (Shah dkk. 2023)	86

Gambar 5. 8 Gambaran Makroskopis Kasar Mukosa Lambung Setelah Pemberian Ibuprofen dan Turunannya (Shah dkk. 2023)	89
Gambar 5. 9 Reaksi Ibuprofen dengan 3-2-kloro-3-oksobutanoat ...	90
Gambar 5. 10 Reaksi Ibuprofen dengan 4-bromobutil asetat.....	91
Gambar 5. 11 Reaksi Ibuprofen dengan metil-2-bromopropanoat ..	91
Gambar 5. 12 Reaksi Ibuprofen dengan Sikloheksil-2- bromoasetat.....	92
Gambar 5. 13 Reaksi Ibuprofen dengan 2-etilbutil-2-bromoasetat..	92
Gambar 5. 14 Reaksi Ibuprofen dengan 2-metoksietil-2- bromoasetat.....	93
Gambar 5. 15 Reaksi Ibuprofen dengan Senyawa Isopropil-2- bromoasetat.....	93
Gambar 5. 16 Reaksi Ibuprofen dengan Senyawa butil-2- bromoasetat.....	94
Gambar 5. 17 Reaksi Ibuprofen dengan Senyawa benzil-2- bromoasetat.....	95
Gambar 5. 18 Reaksi Ibuprofen dengan Senyawa Asam 2- bromobutirat sikloheksil ester	95
Gambar 5. 19 Reaksi Ibuprofen dengan Senyawa Asam 2- bromobutirat-2-etil ester	96
Gambar 5. 20 Reaksi Ibuprofen dengan Senyawa Asam 2-bromo- butirat-2-metoksi-etil ester.....	96
Gambar 5. 21 Reaksi Ibuprofen dengan Senyawa Asam 2- bromo- butirat isopropil ester	97
Gambar 5. 22 Reaksi Ibuprofen dengan Senyawa Asam 2- bromo-butirat butil ester	97
Gambar 5. 23 Reaksi Ibuprofen dengan Senyawa Asam 2-bromo butirat benzil ester.....	98
Gambar 5. 24 Turunan Ibuprofen.....	99

BAB 1

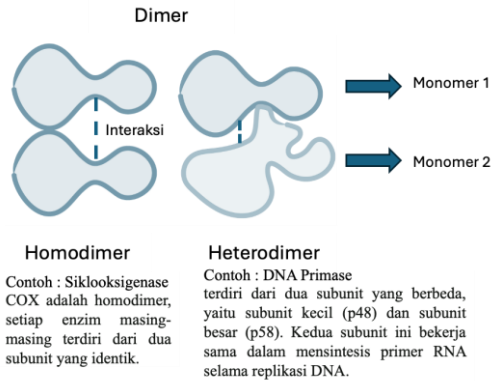
SIKLOOKSIGENASE

1.1 Struktur Siklooksigenase (COX)

Sebelum membahas mengenai prostaglandin, bahasan pada buku ini dimulai dengan membahas siklooksigenase atau COX. Siklooksigenase atau yang disebut dengan Prostaglandin G/H sintase; Prostaglandin endoperoksida H sintase; EC 1.14.99.1 merupakan enzim homodimer yang terikat pada membran di retikulum endoplasma yang tugasnya mengkatalisis dua langkah pertama dalam biosintesis prostaglandin.

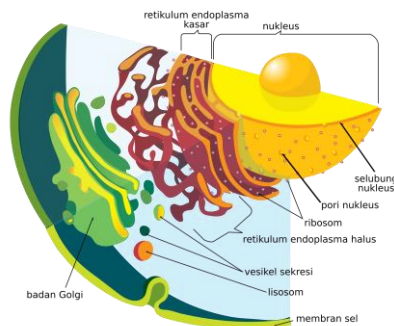
Catatan:

- Enzim homodimer adalah enzim yang terdiri dari dua subunit identik (monomer) yang bergabung untuk membentuk struktur yang fungsional. Kedua subunit tersebut bisa berinteraksi melalui berbagai ikatan non-kovalen seperti ikatan hidrogen, ikatan ionik, atau interaksi hidrofobik. Fungsi utama dari homodimerisasi dalam enzim biasanya adalah untuk meningkatkan stabilitas struktur dan efisiensi katalitik. Dengan adanya dua subunit yang identik, enzim mungkin bisa mengatur proses pengikatan substrat dengan lebih baik, dan dalam beberapa kasus, memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap substratnya.



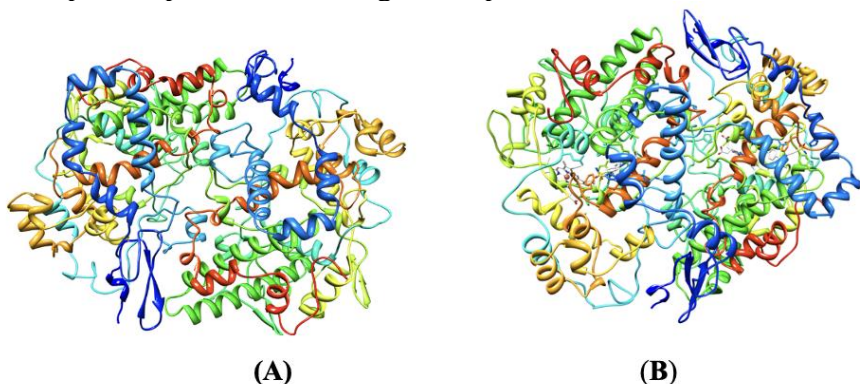
Gambar C1. Visualisasi struktur protein homodimer dan heterodimer

- Manusia terdiri dari triliunan sel eukariotik, yaitu sel yang memiliki inti sel yang terbungkus membran dan organel lain yang terikat membran. Retikulum endoplasma merupakan salah satu organel yang ada di dalam setiap sel eukariotik dalam tubuh manusia kecuali sel darah merah matang. Setiap sel eukariotik mengandung retikulum endoplasma kasar dan retikulum endoplasma halus.



Gambar C2. Komponen sel
(https://id.wikipedia.org/wiki/Retikulum_endoplasma)

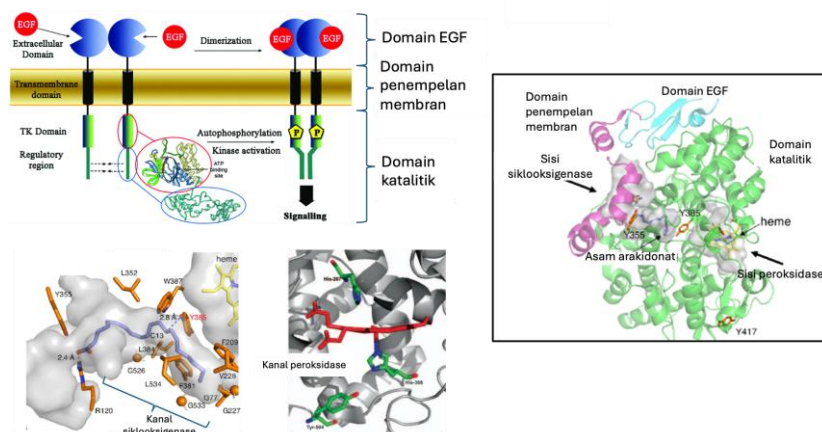
Enzim COX memiliki dua isoform, yakni isoenzim COX-1 dan COX-2. Keduanya berbentuk homodimer. Artinya, enzim COX baik COX-1 maupun COX-2 terdiri dari dua subunit identik yang berinteraksi satu sama lain untuk membentuk struktur yang aktif. Adapun visualisasi enzim COX-1 dan COX-2 tersaji pada **Gambar 1.1** COX-1 terdiri dari 576 asam amino sementara COX-2 terdiri dari 581 asam amino. COX-1 memiliki tiga oligosakarida yang salah satu oligosakaridanya berperan dalam pelipatan protein. COX-2 memiliki empat oligosakarida, dimana satu oligosakarida berperan dalam pelipatan protein dan oligosakarida keempat berperan dalam degradasi protein.



Gambar 1.1 Struktur Siklooksigenase 1 (A) dan Siklooksigenase 2 (B)
[\(<https://id.wikipedia.org/wiki/Siklooksigenase>\)](https://id.wikipedia.org/wiki/Siklooksigenase)

COX memiliki tiga domain, yakni domain faktor pertumbuhan epitelial (*epithelial growth factor*, *EGF*), domain penempelan membran, dan domain terbesar yakni domain katalitik. Domain penempelan membran enzim ini terdiri dari struktur seperti kaki-kaki yang membentuk area hidrofobik. Melalui area ini COX dapat tetap terikat dengan membran sel. COX memiliki dua situs aktif, yaitu situs aktif siklooksigenase dan situs aktif peroksidase. Situs aktif siklooksigenase mengkatalisis konversi asam arakidonat

menjadi prostaglandin H₂, sementara situs aktif peroksidase mengkatalisis reduksi prostaglandin G₂ menjadi prostaglandin H₂. Adapun visualisasi domain siklooksigenase tersaji pada **Gambar 1.2**.



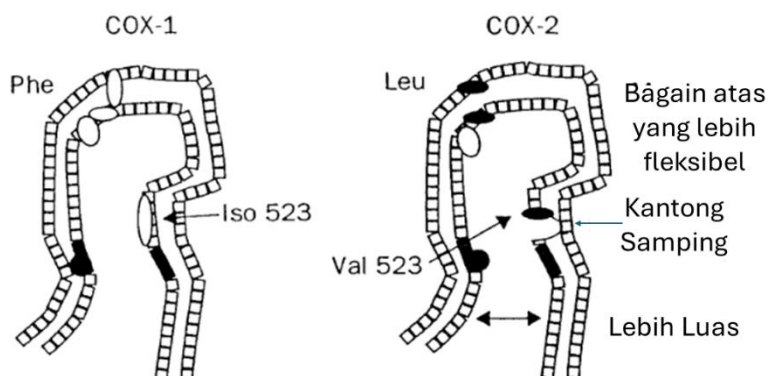
Gambar 1.2 Domain dan situs aktif COX (Kudalkar 2015; MirAfzali dkk. 2006)

Tempat aktif siklooksigenase terletak di dalam kanal yang terbentuk di area hidrofobik, sedangkan tempat aktif peroksidase terletak di area yang berlawanan dengan area hidrofobik tersebut. Struktur tempat aktif ini sangat penting karena memungkinkan interaksi spesifik antara enzim COX dan substratnya, serta memfasilitasi reaksi kimia yang diperlukan untuk sintesis prostaglandin. Pada tempat aktif siklooksigenase, substrat dan penghambat harus memasuki kanal ini untuk mencapai situs reaksi. Kanal ini memberikan jalur khusus bagi molekul-molekul tersebut untuk berinteraksi dengan residu residu asam amino yang penting dalam reaksi kimia yang diinginkan.

Area hidrofobik pada sisi aktif siklooksigenase terbentang dari sisi terluar membran hingga pusat domain katalitiknya. Pada COX-1, pintu masuk ke saluran menuju

situs aktif terbentuk oleh residu Arg-120, Tyr-355, dan Glu-524. Residu-residu ini membentuk penyempitan yang memisahkan wilayah luas enzim pada pintu masuk yang sering disebut sebagai "kanal". Analisis struktur kristal dari kompleks enzim siklooksigenase dengan substratnya (COX-substrat) menyatakan bahwa substrat dapat berikatan dalam dua konformasi, yaitu konformasi produktif dan konformasi non-produktif. Dalam konformasi produktif, gugus asam karboksilat dari substrat (asam arakidonat) berinteraksi dengan Arg-120, Tyr-355, dan Glu-524 di pintu masuk situs aktif, dengan gugus metilnya berada di ujung sempit di bagian atas saluran. Orientasi ini menempatkan karbon-13 pada substrat berada pada posisi dekat dengan Tyr-385, asam amino katalitik yang krusial dalam reaksi siklooksigenase. Sementara itu, pada konformasi nonproduktif, substrat terikat terbalik, dengan gugus asam karboksilat mengarah ke Ser-530, dan gugus o-metilnya berorientasi menuju tiga residu penyempitan.

Sementara itu, pada COX 2, memiliki ukuran kanal yang lebih besar dibandingkan dengan kanal (cekungan sisi aktif) pada COX-1 sehingga lebih mudah berikatan dengan substratnya. Adanya perbedaan asam amino penyusun kanal pada posisi 523 yang pada COX 1 ialah asam amino isoleusin sementara pada COX 2 merupakan asam amino valin yang menyebabkan perbedaan secara struktural. Perbedaan asam amino ini memberikan efek selektivitas obat pada COX-2. Asam amino valin ini menyebabkan residu fenilalanin pada posisi 518 (Phe-518) yang berdekatan keluar dari jalur sehingga membentuk kantong samping. Pada Kantong samping COX-2 terdapat asam amino arginin yang dapat berinteraksi dengan gugus polar. Perbedaan susunan asam amino pada sisi aktif ini mempunyai pengaruh besar terhadap profil selektivitas inhibitor COX.



Gambar 1. 3 Perbedaan antara situs aktif siklooksigenase COX-1 dan COX-2. Isoleusin pada posisi 523 (Iso 523) pada COX-1 digantikan oleh valin di COX-2. Substitusi ini menciptakan kantong samping dari situs pengikatan aktif COX-2, yang tidak ada di COX-1, dan situs pengikatan yang lebih luas di COX-2 (Mengle-Gaw dan Schwartz 2002).

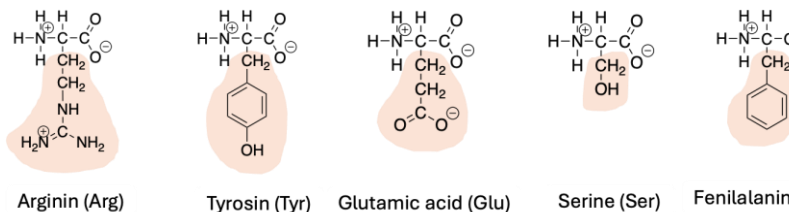
Catatan :

Konformasi produktif dan konformasi non-produktif adalah dua istilah yang umumnya digunakan dalam kimia organik untuk menggambarkan struktur molekuler dan cara interaksi antarmolekul. Konformasi produktif merujuk pada struktur molekuler yang mendukung terjadinya reaksi kimia atau interaksi dengan molekul lain dengan efisien. Konformasi ini cenderung memiliki energi rendah dan memfasilitasi molekul untuk berinteraksi dengan molekul lain dengan lancar dan efektif. Di sisi lain, konformasi non-produktif adalah struktur molekuler yang tidak mendukung terjadinya reaksi kimia atau interaksi dengan molekul lain secara efisien. Konformasi ini biasanya memiliki energi tinggi dan membuat molekul menjadi tidak stabil, sehingga sulit untuk berinteraksi dengan molekul lain dengan baik.

Catatan:

Residu asam amino adalah bagian dari asam amino yang "bebas" atau tidak digunakan untuk berikatan membentuk ikatan peptidanya. Pada saat membentuk ikatan peptida bagian gugus karboksil (-COOH) dan gugus amina dari asam amino lainnya saling membentuk ikatan dengan menghilangkan unsur air. Bagian yang tidak berikatan disebut sebagai residu asam amino atau disebut juga sebagai gugus samping asam amino (yang diberi warna orange).

Berikut adalah beberapa asam amino yang berada pada bagian sisi aktif siklooksigenase. Sebagai contoh, "Arg-120" - Arg merupakan asam amino arginin, sementara angka 120 menunjukkan asam amino urutan ke 120 dalam ikatan peptida siklooksigenase.

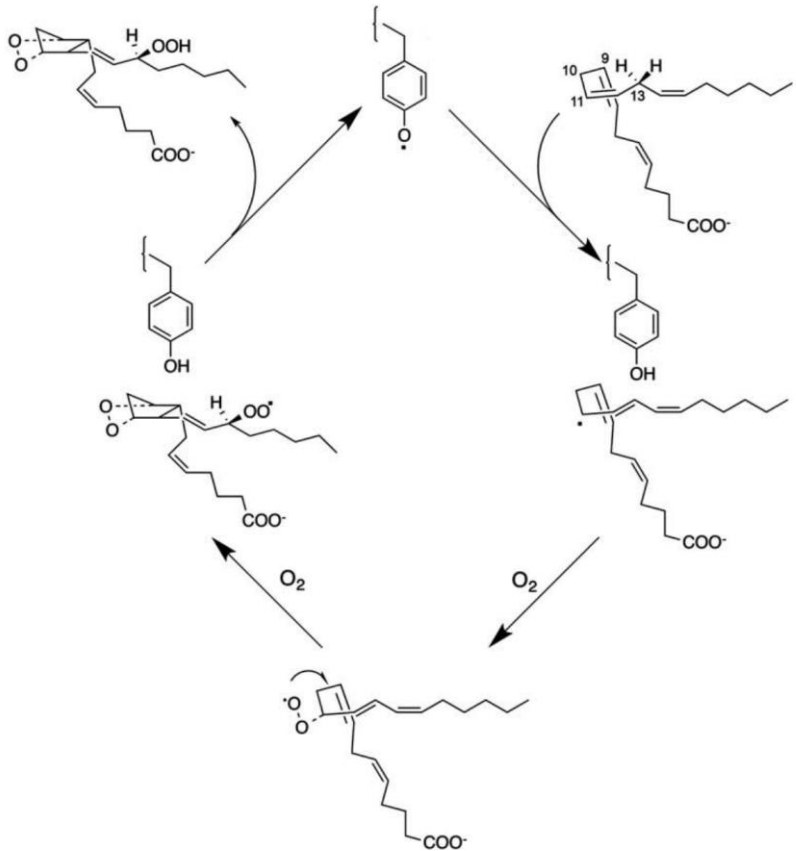


Gambar C3. Asam-asam amino pada sisi aktif siklooksigenase

Sementara itu, tempat aktif peroksidase memiliki struktur yang berbeda, tidak berbentuk kanal melainkan mirip dengan lembah dengan gugus heme di dasarnya dan gundukan asam amino hidrofobik di sekitar lembah tersebut. Ini memungkinkan enzim untuk berinteraksi secara spesifik dengan substratnya untuk mengkatalisis

reaksi peroksidasi yang terlibat dalam siklus biosintesis prostaglandin. Reaksi peroksidasi merupakan reaksi berantai oksidatif dimana satu demi satu molekul teroksidasi membentuk molekul peroksida. COX pada bagian sisi aktif peroksidase bergantung pada aktivitas peroksidase.

Tahapan-tahapan reaksi pada situs aktif peroksidase berjalan dengan mekanisme lipid peroksidase nonenzimatik. Langkah pertama reaksi diawali dengan konversi asam arakidonat menjadi hidroperoksi-endoperoksida, PGG₂, yaitu abstraksi atom hidrogen pro-S (Sinister atau kiri) dari karbon posisi 13. Kontribusi utama COX terhadap pembentukan PGG adalah membatasi ruang gerak dan pengarah sehingga abstraksi hidrogen berada pada karbon dan stereokimia yang tepat. Pembentukan PGG ini selanjutnya diikuti langkah peroksidasi lainya seperti pada **Gambar 1.4**. Reduksi dua elektron pada substrat peroksida menghasilkan oksidasi pada besi-heme menjadi kation radikal okso-feril porfirin. Radikal ini jika berdekatan dengan gugus tirosin pada posisi 385 (Tyr-385) pada sisi aktif peroksidase akan terjadi transfer elektron dari protein ke radikal heme yang membuat protein tersebut menjadi radikal (radikal tirosil). Dengan demikian Tyr-385 merupakan asam amino katalitik yang paling penting untuk reaksi siklooksigenase pada situs peroksidase. Radikal tirosil ini akan diposisikan secara sempurna untuk mengabstraksi hidrogen pro-S dari karbon-13 pada asam arakidonat untuk memulai jalannya reaksi. Langkah terakhir reaksi, mereduksi radikal peroksil menjadi hidroperoksida untuk membentuk PGG₂ dan meregenerasi radikal tirosil. Dengan demikian, COX yang telah teraktivasi dapat melakukan beberapa turnover tanpa perlu mengulang langkah aktivasi. Setelah memulai reaksi siklooksigenase, fungsi utama peroksidase adalah mereduksi 15-hidroperoksi PGG₂ menjadi alkohol PGH yang sesuai.



Gambar 1.4 Siklus Peroksidase. Peroksidase menyebabkan abstraksi atom hidrogen dari Tyr-385 membentuk radikal tirosil dan mengaktifkan situs aktif siklooksigenase. Radikal tirosil mengabstraksi atom Hidrogen pro-S dari karbon 13 pada asam arakidonat untuk memulai reaksi pembentukan prostaglandin yang sesuai (Kudalkar 2015).

1.2 Perbedaan Isoenzim COX-1 dan COX-2

Berdasarkan gambaran COX yang tersaji sebelumnya, kita dapat mengetahui bahwa COX-1 dan COX-2 memiliki persamaan, yaitu kedua enzim tersebut merupakan dimer yang memiliki tiga domain utama yang sama yaitu domain ephitelial growth factor, domain penempelan membran (*membrane binding domain*), dan domain katalitik atau domain active site. Selain dari persamaan tersebut, COX-1 dan COX-2 juga memiliki perbedaan yang menarik untuk diulas lebih jauh. Beberapa perbedaan yang diulas meliputi perbedaan dalam hal struktur kimia, organ yang mengekspresikannya serta faktor yang menginduksi ekspresi COX itu sendiri.

Perbedaan utama dari kedua isoform COX terletak pada bagian sisi aktif dari kedua enzim tersebut. COX-2 memiliki sisi aktif yang lebih besar dibandingkan dengan COX-1. Enzim COX-2 memiliki struktur yang disebut sebagai “kantong” atau pocket site yang berperan pada proses katalisis asam arakidonat. Bagian ini juga yang menjadi target sasaran penghambatan dari beberapa obat antinyeri. Perbedaan yang lain adalah COX-2 mudah terdegradasi dalam tubuh serta memiliki waktu paruh yang lebih pendek jika dibandingkan dengan COX-1. Waktu paruh COX-1 sekitar 12 hingga 15 jam sedangkan waktu paruh COX-2 hanya berkisar 3,5 jam saja. Gen pengkode COX-1 dan COX-2 juga berbeda. COX-1 disandi oleh gen *ptgs-1*, sedangkan COX-2 disandi oleh gen *ptgs-2*. Gen yang menyandi sintesa COX-2 memiliki beberapa elemen regulator transkripsi, antara lain NF- κ B, Sp1, TATA box, *CAAT Enhancer Binding Protein Beta* (C/EBP β), dan *cAMP response element-binding* (CREB). Komponen tersebut yang menyebabkan COX-2 sangat mudah terinduksi oleh berbagai kondisi inflamasi ataupun proliferative. COX-1 terlibat langsung pada sintesa prostaglandin oleh rangsangan parakrin atau autokrine untuk mempertahankan fungsi fisiologis dalam tubuh

khususnya mukosa lambung dan fungsi platelet, sedangkan COX-2 lebih bertanggung jawab pada produksi prostaglandin akibat proses inflamasi. COX-2 memiliki peran khusus dalam proses fisiologi yaitu pada fungsi signal di otak, hemodinamik glomerulus, perfusi ginjal, serta fungsi uterus.

Gambaran Distribusi dan Fungsi COX-1 dan COX-2 di Berbagai Organ

a. Lambung

Ekspresi COX-1 dan COX-2 di lambung tidak berbeda secara signifikan pada lambung manusia yang sehat. Ekspresi kedua isoform dapat ditemukan di retikulum endoplasma sel parietal lambung. Namun, jika terdapat tukak lambung, ekspresi COX-2 meningkat dan banyaknya ekspresi sebanding dengan luas tukak lambung. Ekspresi ini dapat dideteksi di area tepi tukak. Lebih jauh lagi, ekspresi COX-2 akan menurun secara bertahap seiring dengan proses penyembuhan luka. COX-2 memainkan peran yang sangat penting dalam sintesis PGE₂ di mukosa lambung. COX-2 dan PGE₂ berhubungan erat dengan peningkatan aktivitas banyak faktor penting dalam penyembuhan luka seperti faktor pertumbuhan hepatosit (HGF) dan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF). Hal ini menunjukkan bahwa COX-2 memainkan peran lebih penting dalam fungsi perlindungan dan mendorong penyembuhan luka jika terjadi cedera mukosa lambung, sedangkan COX-1 memainkan peran lebih penting dalam sintesis bikarbonat, meningkatkan aliran darah dan melindungi mukosa dalam kondisi normal atau kondisi fisiologis (Qorib dan Khairul Rizki Purba, 2022.)

b. Ginjal

Enzim siklooksigenase (COX) pada ginjal memiliki fungsi yang sangat penting dalam menjaga fungsi fisiologis maupun respon terhadap kondisi patologis. Kedua isoform COX, yakni COX-1 dan COX-2 memiliki peran yang berbeda dalam ginjal. COX-1 berperan dalam pemeliharaan fungsi normal ginjal, termasuk pengaturan hemodinamika dan laju filtrasi glomerulus. Enzim ini terlibat dalam sintesis prostaglandin yang bersifat sitoprotektif, membantu mempertahankan aliran darah ginjal. Ekspresi COX-1 banyak ditemukan di bagian ductus collectus ginjal yang menunjukkan perannya dalam menjaga homeostasis ginjal dalam kondisi fisiologis.

Disisi lain, COX-2 lebih aktif pada kondisi inflamasi. Enzim ini terlibat dalam ekskresi air dan natrium serta mempengaruhi respon inflamasi di ginjal. Ekspresi COX-2 ditemukan di loop of Henle dan meningkat saat terjadi kerusakan atau inflamasi pada jaringan ginjal. Penelitian menunjukkan bahwa defisiensi COX-2 dapat menyebabkan perubahan hispatologi yang signifikan pada ginjal, seperti penurunan ukuran dan perubahan warna ginjal.

Namun demikian, walaupun COX-1 dan COX-2 berbeda distribusinya pada ginjal, kedua isoform enzim ini bekerja secara sinergis untuk menjaga keseimbangan fungsi ginjal. Ketika terjadi cedera atau inflamasi, COX-2 akan terinduksi untuk menghasilkan prostaglandin yang berperan dalam proses penyembuhan, sedangkan COX-1 tetap berfungsi untuk mempertahankan kondisi normal. Prostaglandin yang dihasilkan oleh kedua enzim ini juga berperan dalam regulasi reabsorpsi natrium di tubulus ginjal dengan Prostaglandin E₂ (PGE₂) sebagai salah satu mediator utama.

c. Saraf pusat

Ekspresi COX-1 dan COX-2 dalam kondisi fisiologis dapat ditemukan pada sistem saraf pusat. Ekspresi COX-1 terutama ditemukan di microglia dan sel perivascular, sedangkan COX-2 ditemukan di ujung eksitator di cortex, amigdala, dan hippocampus. Ekspresi COX-1 mengalami perubahan dengan bertambahnya usia. Salah satu perubahan yang ditemukan adalah peningkatan ekspresi COX-1 di hippocampus, dan temuan ini dihubungkan dengan kejadian dementia atau penyakit degenerative yang lain. Ekspresi COX-2 dapat ditemukan di dendrit post sinap, dan temuan tersebut menguatkan dugaan bahwa COX-2 memiliki peran dalam transmisi sinap, depresi, serta konsolidasi memori. COX-2 juga telah dibuktikan berperan pada ingatan jangka pendek secara *in vivo*. Beberapa hasil penelitian dengan menggunakan tikus transgenic menunjukkan bahwa peran COX-1 dan COX-2 di otak berlawanan dengan peran kedua enzim tersebut di jaringan lain. Tikus yang tidak memiliki penyandi gen COX-1 tidak menunjukkan reaksi inflamasi yang bermakna ketika diinduksi dengan menginjektikan lipopolisakarida secara intratekal. Kondisi yang sangat berbeda ditemukan pada tikus yang tidak memiliki gen penyandi COX-2, dimana pada kelompok tikus ini akan mengalami reaksi inflamasi yang berlebih ketika diinduksi dengan injeksi lipopolisakarida secara intratekal.

d. Kardiovaskular

Enzim COX-1 dan COX-2 sangat berperan terhadap tahanan perifer pembuluh darah serta kaskade pembekuan darah. Ekspresi COX-1 dan COX-2 dapat ditemukan di pembuluh darah dalam keadaan fisiologis. Ekspresi COX-1 banyak ditemukan pada endotel dan pada otot polos pembuluh darah, sedangkan ekspresi COX-2 pada area tersebut baru akan muncul ketika

terjadi cedera pada pembuluh darah. Peran dari kedua enzim ini akan semakin terlihat pada saat terjadi cedera pada pembuluh darah atau inflamasi pada pembuluh darah. Peran dari kedua enzim tersebut adalah mempertahankan homeostasis tahanan perifer serta agregasi trombosit. Saat terjadi cedera pada pembuluh darah maka COX-1 pada platelet akan aktif dan akan menghasilkan tromboksan A₂ (TXA₂). TXA₂ ini akan menyebabkan agregasi trombosit, serta vasokonstriksi lokal. COX-2 akan terinduksi pada saat yang sama untuk menghasilkan prostasiklin PGI₂ yang berperan sebagai antitrombotik dan vasodilator yang membantu mencegah agregasi trombosit dan mengurangi resiko pembekuan darah.

Mengetahui dan memahami perbedaan-perbedaan dari COX-1 dan COX-2 baik secara struktur maupun perbedaan distrusi ekspresi adalah kunci untuk memahami mekanisme aksi obat, resiko efek samping, serta strategi pengobatan yang lebih efektif untuk berbagai kondisi medis. Adapun rangkuman perbedaan antara COX-1 dan COX-2 tersaji sebagai berikut:

1. Ekspresi

- ✓ COX-1 umumnya diekspresikan secara konstitutif dalam banyak jenis jaringan, termasuk lambung, usus, dan platelet darah.
- ✓ COX-2 biasanya diekspresikan secara induktif sebagai respons terhadap rangsangan inflamasi, cedera, atau pertumbuhan tumor. Ekspresinya dapat diinduksi oleh faktor-faktor seperti sitokin, mitogen, dan faktor pertumbuhan.

2. Distribusi jaringan:

- ✓ COX-1 terdapat di banyak jenis jaringan, terutama yang terlibat dalam proses fisiologis seperti

perlindungan lambung, fungsi platelet, dan homeostasis usus.

- ✓ COX-2 biasanya diekspresikan pada situs inflamasi, termasuk di dalam jaringan yang terkena cedera, di situs infeksi, dan dalam beberapa jenis tumor.

3. Fungsi biologis:

- ✓ COX-1 berperan dalam menjaga homeostasis fisiologis tubuh, termasuk perlindungan lambung, regulasi aliran darah ginjal, dan fungsi platelet.
- ✓ COX-2 biasanya terlibat dalam respons inflamasi dan nyeri. Aktivitas COX-2 meningkat pada kondisi inflamasi untuk menghasilkan prostaglandin yang memediasi peradangan dan nyeri.

4. Efek samping obat:

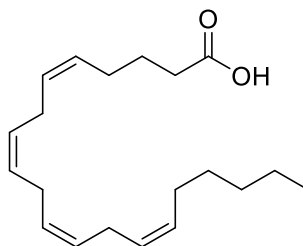
- ✓ Penghambatan COX-1 dapat menyebabkan efek samping seperti iritasi lambung dan peningkatan risiko perdarahan gastrointestinal.
- ✓ Penghambatan COX-2 dimaksudkan untuk mengurangi peradangan dan nyeri tanpa mempengaruhi COX-1, sehingga mengurangi risiko efek samping pada saluran pencernaan. Namun, penggunaan beberapa obat antiinflamasi nonsteroid yang menghambat COX-2 telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kardiovaskular.

BAB 2

ASAM ARAKIDONAT

2.1. Struktur Asam Arakidonat

Asam arakidonat adalah asam lemak tak jenuh berkarbon 20:4, atau dengan kata lain asam arakidonat memiliki rantai karbon yang panjangnya terdiri dari 20 atom karbon, dengan empat ikatan rangkap yang terdapat dalam struktur molekulnya. Ikatan rangkap pada asam arakidonat berada dalam posisi cis serta diselingi gugus metilen. Asam arakidonat termasuk asam lemak tak jenuh omega-6 (PUFA 20:4 ω -6) dengan tata nama kimianya adalah asam cis-5,8,11,14-eikosatetraenoat (Tallima dan El Ridi 2018). Struktur asam arakidonat terasaji pada **Gambar 2.1**.

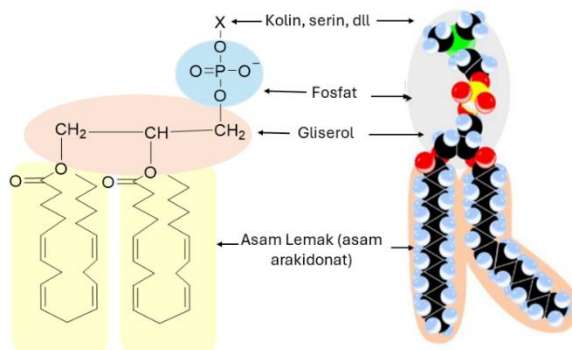


Gambar 2. 1 Struktur Asam Arakidonat

Asam arakidonat merupakan salah satu jenis asam lemak polioenol yang paling melimpah dalam tubuh mamalia. Senyawa ini memainkan peran penting dalam proses biologis tubuh, termasuk peradangan dan sinyal sel. Sumber asam arakidonat berasal dari makanan terutama

dari produk hewani seperti unggas, jeroan, daging, ikan, makanan laut dan telur. Jika tubuh tidak memperoleh dari diet produk hewani, sumber lain pembentukan asam arakidonat dari asam linoleat (asam lemak esensial omega-6) yang terdapat dalam minyak nabati seperti minyak jagung dan minyak kedelai. Namun demikian, asam linoleate memiliki jumlah karbon 18 dengan 3 ikatan rangkap, sementara asam arakidonat memiliki Panjang karbon 20 dengan 4 ikatan rangkap, sehingga serangkaian reaksi terjadi didalam tubuh untuk mengubah asam linoleat (C18:2) menjadi asam arakidonat (C20:4). Adapun reaksi yang terlibat yaitu reaksi desaturasi, elongasi serta desaturasi lanjutan. Desaturasi ialah penambahan ikatan rangkap oleh enzim desaturase, sehingga dapat mengubah asam linoleat (C18:2) diubah menjadi asam gamma-linoleat (C18:3). Kemudian penambahan dua atom karbon oleh enzim elongase yang mengubah asam gamma-linoleat menjadi asam dihomo-gamma-linoleat (C20:3). Senyawa ini selanjutnya diubah menjadi asam arakidonat (C20:4) melalui desaturasi lebih lanjut.

Setelah terbentuk, asam arakidonat biasanya di dalam tubuh disimpan dalam bentuk fosfolipid dalam sitosol sel berdekatan dengan membran retikulum endoplasma yang dipenuhi protein. Oleh karena itu pada membran dan sitosol sel pada jaringan mamalia kaya akan asam arakidonat yang biasanya terlokalisasi pada gliserol membentuk gliserofosfolipid. Struktur gliserofosfolipid tersaji pada **Gambar 2.2**.



Gambar 2. 2 Struktur gliserofosfolipid

Asam arakidonat ditemukan terikat pada fosfolipid dalam membran sel. Ketika dibutuhkan, asam arakidonat dilepaskan dari fosfolipid melalui enzim fosfolipase A2 sebagai respons terhadap berbagai stimulus, seperti sinyal hormon atau peradangan. Asam arakidonat ini akan dikonversi menjadi eikosanoid yang memiliki peran penting dalam berbagai proses fisiologis termasuk peradangan, regulasi aliran darah, pembekuan darah dan fungsi imun. Oleh karena pentingnya fungsi asam arakidonat di dalam tubuh maka asupan sumber-sumber senyawa ini juga sebaiknya dicukupi.

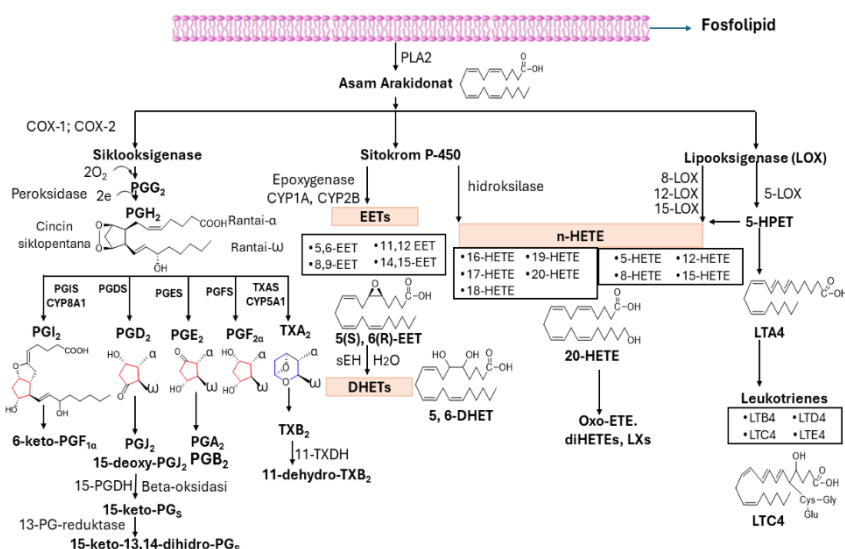
2.2 Metabolisme Asam Arakidonat

Eikosanoid berasal dari kata eikosi yang berarti 20 yang merujuk kepada jumlah karbon pada asam arakidonat. Oleh karenanya semua prostaglandin dan turunannya serta semua turunan dari leukotrin termasuk asam epoksieikosatrienoat (EETs), dan asam hidroksieikosatetraenoat (HETEs) termasuk ke dalam eikosanoid. **Gambar 2.3**, merangkum pembentukan eikosanoid dari asam arakidonat yang terjadi melalui tiga

jalur yaitu jalur siklooksigenase (COX), jalur sitokrom P-450 dan jalur lipooksigenase.

Prostanoid dihasilkan oleh sekuensial siklooksigenase (COX) dan enzim spesifik sintase prostanoid untuk menghasilkan prostaglandin PGD₂, PGE₂, PGF₂, prostasiklin (PGI₂), dan tromboksan A₂ (TXA₂). Leukotrien diproduksi oleh aksi lipooksigenase (LOX) dan berperan dalam kemotaksis, agregasi dan inflamasi. EET dan HETE dihasilkan dari asam arakidonat melalui aksi sitokrom P450 monooksigenase, termasuk epooksigenase dan hidroksilase. EET bersifat vasodilator dan antiinflamasi, sedangkan 20-HETE meningkatkan efek vasokonstriksi dan natriuretik. Radikal bebas yang dikatalisis oleh non-peroksidasi enzimatis pada asam arakidonat menghasilkan senyawa mirip PG dikenal sebagai isoprostan. Dalam stres oksidatif, produksi isoprostan melebihi produksi PG yang berasal dari COX. Isoprostan berfungsi sebagai biomarker stres oksidatif stres dan merupakan vasokonstriksi yang kuat terutama pada saat kekurangan antioksidan seperti pada bayi prematur.

Prostanoid bekerja melalui permukaan reseptor terhubung sel protein-G: DP, EP, FP, IP, dan TP, yang berkorelasi dengan agonis prostanoid PGD₂, PGE₂, PGF₂, PGI₂, dan TXA₂. Prostanoid disintesis sebagai respons terhadap berbagai rangsangan, seperti sitokin dan faktor pertumbuhan, mengatur berbagai fungsi termasuk kontraksi/relaksasi otot polos, aktivitas trombosit, dan hemostasis vaskular.



Gambar 2. 3 Metabolisme asam arakidonat (Wang dkk. 2021; Zhang dkk. 2023)

Konversi Tahap pertama dalam jalur arakidonat adalah pelepasan asam arakidonat (AA) dari membran fosfolipid oleh enzim fosfolipase A2. Fosfolipid membran plasma seperti fosfatdietanolamin dan fosfatidilserin dihidrolisis oleh PLA2 untuk menghasilkan AA dan lisofosfolipid, prekursor eikosanoid dan faktor pengaktif trombosit. Asam arakidonat bebas dimetabolisme oleh COX untuk menghasilkan berbagai prostanoid, termasuk PG (prostaglandin) dan TXA₂ (tromboksan A₂). COX memiliki dua sub tipe, COX-1 dan COX-2, dimana kedua isoform enzim tersebut memetabolisme AA menjadi PGG₂ dan PGH₂. PGH₂ kemudian dimetabolisme oleh sintase PG spesifik untuk membentuk PGI₂, PGD₂, PGE₂, PGF₂, dan TXA₂.

PG berisi 20 atom karbon tersusun dalam siklopentana lima karbon cincin dan dua rantai samping, dan pergantian gugus di cincin siklopentana menghasilkan PG (prostaglandin) yang berbeda. PGI₂ berisi ikatan rangkap

pada bagian asam pentanoat sedangkan TXA₂ memiliki cincin oksan beranggota enam. Sintesis PGI₂ diatur oleh proses intraseluler yang berbeda, termasuk fosforilasi oleh protein kinase. Trombin mengikat protease diaktifkan reseptor PAR-1 (PAR-1) untuk mengaktifkan protein kinase teraktivasi mitogen (MAPK), yang menyebabkan fosforilasi dan aktivasi PLA₂ di sitosol yang kemudian menyebabkan peningkatan produksi AA. Selanjutnya dengan dimediasi COX1, PGI₂ disintesis dengan cepat. Selain itu, aktivasi PAR-1 dan PAR-2 meningkatkan faktor transkripsi NF α -B, yang pada gilirannya mendorong ekspresi COX2, yang mengarah ke sintesis PGI₂ berkelanjutan.

Konsentrasi prostanoid yang aktif secara biologis mempengaruhi laju sintesis dan katabolismenya. Prostanoids adalah senyawa yang sangat tidak stabil. Oleh karena itu, jumlah senyawa yang dapat aktif lebih sedikit dibandingkan dengan yang tidak aktif. Prostanoids dikatabolisme secara nonenzimatik pada tahap reaksi cepat dan diikuti dengan oksidasi enzimatik yang relatif lebih lambat. PGI₂ dan TXA₂ memiliki waktu paruh yang pendek dan bertransformasi secara spontan dalam sirkulasi menjadi metabolit tidak aktifnya 6-keto-PGF₁ dan TXB₂. Katabolisme PGD₂, PGE₂, dan PGF₂ terjadi melalui oksidasi oleh 15-PG dehidrogenase, yang diekspresikan di paru-paru, hati, ginjal, rahim hamil, dan plasenta. Kebanyakan PG juga bisa menjalani oksidasi enzimatik di hati, yang meningkatkan hidrofilisitas molekul sehingga dapat ekskresi melalui urin.

Jenis-jenis prostanoid yang disintesis melalui jalur siklooksigenase, di antaranya adalah:

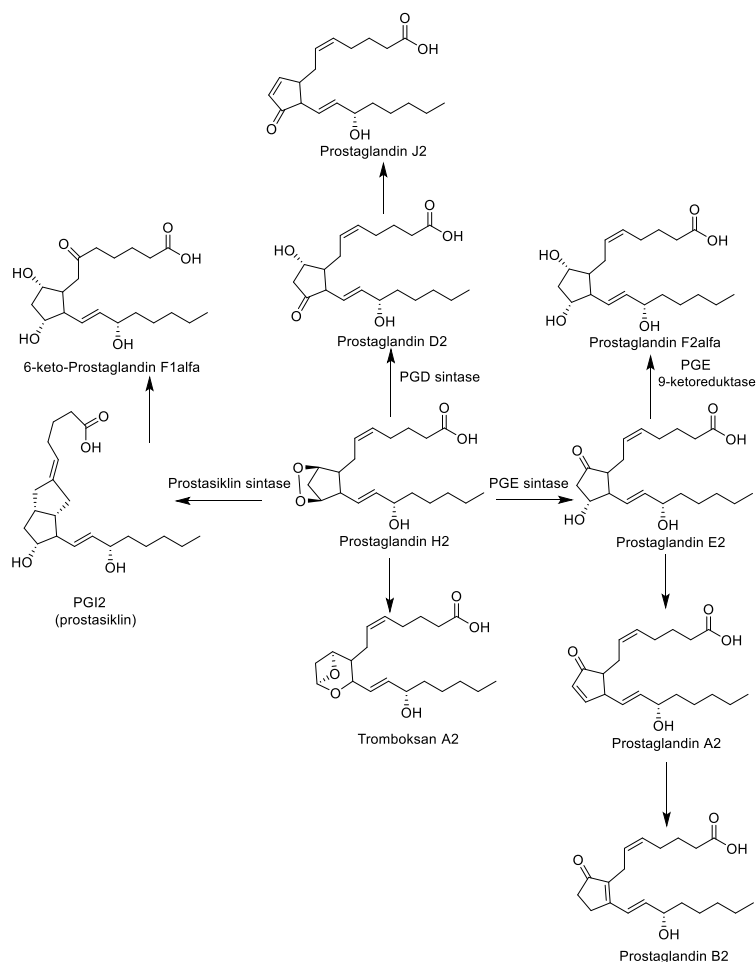
- a. PGD₂, merupakan mediator inflamasi dan alergi. PGD₂ juga merupakan salah satu zat pemicu tidur di otak.
- b. PGE₂, berperan dalam homeostasis, pembentukan inflamasi, nyeri, aterosklerosis, dan demam.
- c. PGF₂ α , berperan dalam steroidogenesis ovarium, menginduksi persalinan, dan memacu kontraksi otot rahim,

- d. Prostaglandin/PGI, berperan dalam relaksasi otot polos dan mencegah agregasi platelet.
- e. TXA₂, berperan dalam agregasi platelet dan vasokonstriksi.

BAB 3

PROSTAGLANDIN

3.1 Pendahuluan Prostaglandin



Gambar 3. 1 Jenis-jenis prostaglandin

Prostaglandin (PG) merupakan mediator lipid yang diproduksi dan dilepaskan sebagai respons terhadap berbagai rangsangan. Penemuan prostaglandin merupakan sebuah perjalanan yang panjang dan melibatkan beberapa ilmuwan dari berbagai bidang. Diawali pada tahun 1930-an, peneliti Swedia Ulf von Euler mengidentifikasi sebuah zat yang diekstraksi dari kelenjar prostat yang menyebabkan kontraksi otot halus. Zat ini kemudian dinamakan “prostaglandin” karena awalnya diduga hanya berasal dari kelenjar prostat. Penelitian lebih lanjut dilaporkan pada tahun 1940-an hingga 1950-an yang mengungkapkan bahwa prostaglandin diproduksi oleh banyak jaringan tubuh dan tidak terbatas pada kelenjar prostat. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa prostaglandin memiliki efek biologis termasuk dapat mempengaruhi tekanan darah dan fungsi reproduksi. Pada tahun 1962, dua ilmuwan Swedia, Sune K. Bergström dan Bengt I. Samuelsson, berhasil mengisolasi dan mengidentifikasi struktur kimia beberapa prostaglandin. Mereka menunjukkan bahwa prostaglandin adalah derivatif dari asam lemak tak jenuh, terutama asam arakidonat. Pada dekade ini, peneliti John R. Vane dari Inggris melakukan penelitian yang menunjukkan bahwa prostaglandin adalah mediator inflamasi dan terlibat dalam respon nyeri serta peradangan. John R. Vane dan rekan-rekannya menemukan bahwa aspirin dan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) lainnya bekerja dengan menghambat enzim yang disebut siklooksigenase (COX), yang mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin. Penemuan ini menunjukkan peran penting prostaglandin dalam peradangan dan nyeri. Pada tahun 1982, Sune K. Bergström, Bengt I. Samuelsson, dan John R. Vane dianugerahi Nobel Prize in Physiology or Medicine atas penemuan mereka tentang prostaglandin. Berbagai penemuan dan penelitian mengenai prostaglandin inilah yang kemudian membantu kita untuk memahami peran prostaglandin dalam menjembatani interaksi antara berbagai sel modulasi imun

dan dianggap sebagai pemain kunci dalam mengatur respon pro-inflamasi dan anti-inflamasi.

Prostaglandin berasal dari jalur siklooksigenasi (COX). Enzim ini mengkatalisis reaksi awal pembentukan PGG dengan memasukkan dua molekul oksigen ke dalam asam arakidonat. Setelah itu, reaksi peroksidase berurutan mengubah PGG2 menjadi PGH2 yaitu prekursor PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ dan tromboksan A₂. Di dalam sel PGH₂ akan segera diubah menjadi produk hilirnya (PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ dan tromboksan A₂) daripada tersimpan dalam bentuk terakumulasi di dalam sel (Bosch dkk. 2022). Struktur masing-masing PG tersaji pada **Gambar 3.1**. Semua PG memiliki efek biologisnya masing-masing jika berinteraksi dengan reseptornya. Reseptor PG diklasifikasikan menjadi sembilan sub famili berdasarkan afinitas terhadap masing-masing PG yaitu DP1, DP2, EP1-4, FP, IP, dan TP. Adapun pasangan antara PG dan reseptornya ditampilkan dalam **Tabel 3.1**.

Tabel 3. 1 Prostaglandin dan reseptor spesifiknya

Jenis PG	Tempat dihasilkan	Reseptor	Efek Sinyal yang dihasilkan	Ekspresi dari Reseptor
PGD ₂	Sel mast, eosinofil, sel T, sel dendritik, sel endotelia, trombosit, parenkim paru	DP1	↑ CAMP	Sel goblet yang mensekresi lendir, sel endotel vaskular, sel T, sel dendritik, eosinofil.
		DP2	↓ CAMP, ↑Ca ²⁺	Sel T, basofil, eosinofil, ILC2
		EP1	↑ Ca ²⁺	Sel T, sel

Jenis PG	Tempat dihasilkan	Reseptor	Efek Sinyal yang dihasilkan	Ekspresi dari Reseptor
PGE ₂	Sel epitel, fibroblast, makrofag, sel otot polos, trombosit Sel epitel, fibroblast, makrofag, sel otot polos, trombosit			dendritik, sel B, sel otot polos
		EP2	↑ CAMP	Sel T, sel dendritik, sel B, ILC2, sel mast, basofil, sel otot polos
		EP3	↓ CAMP	Sel T, sel dendritik, sel B, sel mast, basofil, sel otot polos
		EP4	↑ CAMP	Sel T, sel B, sel dendritik, sel otot polos
PGF _{2α}	Parenkim paru, pembuluh darah sel otot polos, limfosit darah	FP	↑ IP3/GAD/Ca ²⁺	Tidak ada
PGI ₂	Sel endotel, pembuluh darah otot polos, parenkim paru	IP	↑ CAMP	Sel T, sel dendritik, sel B, ILC2, sel endotel, trombosit
TXA ₂	Trombosit, pembuluh darah sel otot polos,	TP	↑ IP3/DAG/Ca ²⁺ ↑↓ CAMP	Megakariosit, monosit

Jenis PG	Tempat dihasilkan	Reseptor	Efek Sinyal yang dihasilkan	Ekspresi dari Reseptor
	makrofag			

Keterangan: PG (prostaglandin), CAMP (cyclic adenosin 3,5-monophosphate), ILC (Innate lymphoid cell), IP (Inositol triphosphate), DAG (diacylglycerol)

Prostaglandin memiliki berbagai peran penting dalam tubuh manusia dan terlibat dalam banyak fungsi fisiologis dan patologis. Fungsi fisiologis merujuk pada fungsi normal dan sehat dari sistem dan organ tubuh. Ini mencakup semua proses dan aktivitas yang dilakukan oleh tubuh untuk mempertahankan kehidupan dan homeostasis (keseimbangan internal). Karakteristik fungsi fisiologis diantaranya meliputi proses homeostatis, respon adaptif serta proses normal. **Homeostatis**, yakni fungsi fisiologis yang berfokus pada menjaga keseimbangan internal tubuh. contohnya termasuk regulasi suhu tubuh, pH darah, dan kadar gula darah. **Respon adaptif** yakni respon-respon yang memungkinkan tubuh untuk beradaptasi dengan perubahan lingkungan tanpa menyebabkan kerusakan. Misalnya, berkeringat untuk menurunkan suhu tubuh saat kepanasan. **Proses Normal** termasuk semua proses biologis yang terjadi secara rutin seperti pencernaan makanan, sirkulasi darah, respirasi, dan ekskresi.

Sementara itu, **fungsi patologis** merujuk pada fungsi yang terganggu atau abnormal dari sistem dan organ tubuh, yang biasanya terjadi karena penyakit atau kondisi tertentu. Karakteristik fungsi patologis diantaranya meliputi gangguan homeostatis, respon abnormal atau berbahaya, tanda dan gejala penyakit, kegagalan sistem. **Gangguan Homeostasis yaitu** perubahan yang menyebabkan ketidakseimbangan dalam sistem tubuh. Misalnya,

hipertensi (tekanan darah tinggi) yang tidak terkontrol. **Respon Abnormal atau Berbahaya yang merupakan** respon tubuh yang tidak adaptif dan menyebabkan kerusakan atau merugikan. Contohnya adalah peradangan kronis yang menyebabkan kerusakan jaringan. **Proses Abnormal yaitu** aktivitas yang tidak sesuai dengan fungsi tubuh yang sehat. Misalnya, pertumbuhan sel-sel kanker, yang merupakan sel-sel yang berkembang biak secara tidak terkendali dan tidak normal. **Tanda dan Gejala Penyakit yaitu** fungsi patologis seringkali disertai dengan tanda-tanda klinis dan gejala yang menunjukkan adanya masalah kesehatan. Ini mencakup rasa sakit, bengkak, kelemahan, demam, dan gejala lainnya yang terkait dengan penyakit tertentu. **Kegagalan Sistem merupakan kondisi dimana** mekanisme normal tubuh tidak berfungsi dengan baik. Misalnya, gagal jantung, jantung tidak dapat memompa darah dengan baik ke seluruh tubuh, atau diabetes mellitus, dimana regulasi gula darah terganggu.

Perlu kiranya kita untuk memahami berbagai contoh yang saling bertolak belakang antara fungsi fisiologis dan fungsi patologis dalam beberapa diantaranya peradangan, proliferasi sel dan regulasi gula darah.

a. **Peradangan:**

- **Fisiologis:** Peradangan akut adalah respon normal dan sehat tubuh terhadap cedera, di mana tubuh berusaha memperbaiki jaringan yang rusak.
- **Patologis:** Peradangan kronis dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang berkelanjutan dan berhubungan dengan penyakit seperti artritis rheumatoid dan penyakit jantung.

b. **Proliferasi Sel:**

- **Fisiologis:** Sel-sel tubuh yang membelah dan berkembang biak untuk perbaikan jaringan atau pertumbuhan adalah proses normal. Misalnya, regenerasi kulit setelah luka.

- **Patologis:** Pertumbuhan sel yang tidak terkendali, seperti dalam kanker, dimana sel-sel bermutasi dan berkembang biak tanpa henti, adalah proses patologis.
- c. **Regulasi Gula Darah:**
 - **Fisiologis:** Tubuh merespons perubahan kadar glukosa darah melalui hormon insulin dan glukagon untuk menjaga kadar gula darah yang stabil.
 - **Patologis:** Pada diabetes mellitus, regulasi gula darah terganggu, menyebabkan kadar glukosa darah tinggi yang berkepanjangan dan merusak tubuh.

Memahami perbedaan atau batasan kedua fungsi ini sangat penting untuk kemudian dapat memahami peran prostaglandin baik dalam kondisi normal tubuh maupun dalam kondisi abnormal tubuh.

Prostaglandin merupakan mediator lipid yang terlibat dalam banyak fungsi fisiologis dan patologis seperti terlibat dalam pengaturan peradangan atau inflamasi, nyeri dan demam, kontraksi otot halus, regulasi fungsi ginjal, pembekuan darah, sistem reproduksi, perlindungan mukosa lambung, sistem kardiovaskular, serta sistem pernapasan. Pada bab ini, sebagai permulaan akan diuraikan keterlibatan prostaglandin dalam peradangan.

3.2. Peran Prostaglandin dalam Peradangan

Inflamasi (peradangan) pada dasarnya adalah proses perlindungan alami yang diberikan oleh tubuh terhadap mikroba patogen, bahan kimia beracun, kerusakan jaringan akibat cedera maupun sebab lainnya. Inflamasi digunakan untuk mengurangi, menghancurkan, membatasi bahan berbahaya termasuk mikroba, menemukan faktor pencedera atau jaringan yang cedera, dan perbaikan jaringan yang rusak. Reaksi inflamasi ditandai dengan timbulnya kalor

(panas), dolor (nyeri), rubor (merah), tumor (pembengkakan), dan penurunan fungsi (function laesa).

Inflamasi dibedakan menjadi tiga kriteria, dimana pengklasifikasian ini didasarkan pada durasi dan karakteristik respon inflamasi yang dihasilkan. Adapun klasifikasi inflamasi tersaji sebagai berikut:

Klasifikasi Inflamasi

a. Inflamasi Akut

Inflamasi ini merupakan respon awal terhadap adanya kerusakan pada jaringan. Terjadi dalam beberapa menit hingga beberapa jam setelah terjadinya cedera. Biasanya inflamasi akut terjadi melalui pelepasan mediator autologus dan terjadi mendahului pembentukan respon imun. Inflamasi akut pada umumnya akan memberi tanda kemerahan dan rasa panas disekitar jaringan rusak. Inflamasi ini merupakan akibat dari adanya sel mast yang pecah yang kemudian menyebabkan pelepasan mediator inflamasi dan enzim lisosom.

Inflamasi akut juga biasanya akan meningkatkan jumlah sel darah putih disekitar jaringan rusak. Selain sel darah putih, inflamasi akut akan mengeluarkan cairan plasma. Keluarnya cairan plasma atau eksudasi cairan plasma ini secara terus-menerus akan menyebabkan pembentukan eksudat cairan yang ditandai dengan edema.

a. Inflamasi Kronik

Umumnya inflamasi kronik berlangsung lebih lama. Inflamasi ini terjadi ketika proses inflamasi akut gagal disembuhkan dan antigen tetap ada. Antigen yang resisten menyebabkan adanya aktivitas dan akumulasi makrofag yang berkelanjutan. Hal ini bisa memicu berbagai penyakit, salah satunya kanker. Inflamasi yang bersifat kronis ini dikaitkan dengan tahapan-tahapan yang terlibat dalam karsinogenesis. Tahapan yang dimaksud berupa transformasi seluler, promosi, survival,

proliferasi, invasi, dan angiogenesis. Inflamasi kronis ditandai dengan banyaknya sel yang rusak dan keluar dari pembuluh darah ke jaringan. Hal ini juga ditandai dengan terjadinya pengumpulan sel darah di sekitar jaringan yang rusak. Akibatnya terjadi fibrosis jaringan dan muncul hiperplasia di sekitar jaringan. Komponen jaringan yang diserang menghasilkan respon imun antara antigen dan antibodi, sehingga merangsang peradangan.

b. Inflamasi Granulomatosa

Inflamasi ini merupakan bentuk spesifik dari inflamasi kronis yang ditandai dengan pembentukan granuloma, yaitu sel-sel imun yang berfungsi untuk mengisolasi agen penyebab yang tidak dapat dihilangkan. Contoh kondisi yang menyebabkan inflamasi granulomatosa termasuk tuberkulosis dan leprosy.

Mekanisme Terjadinya Inflamasi

Mekanisme inflamasi terbagi menjadi tiga fase yaitu tahap inisiasi (Fase I), tahap akut (Fase II) dan tahap resolusi atau perbaikan jaringan (Fase III). Fase I ini terjadi pada hari pertama sampai hari keempat. Fase I dimulai saat adanya cedera atau infeksius mikroba patogen pada tubuh. Ketika tubuh mengalami cedera maka akan terjadi gangguan atau kerusakan pada sel epitel yakni jenis sel yang melapisi seluruh permukaan tubuh. Sel ini biasanya terdapat di kulit, dinding pembuluh darah, dan organ tubuh lainnya. Saat sel tersebut luka atau rusak menyebabkan ada bagian sel yang terbuka sehingga mikroba patogen dapat masuk ke dalam sel. Mikroba ini kemudian akan dikenali oleh reseptor PPR (*pattern recognition receptor*) yaitu reseptor yang berperan penting dalam pertahanan tubuh dari berbagai infeksi mikroba patogen. Pengenalan mikroba patogen berasal dari adanya interaksi antara PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*) dan DAMPs (*damage-associated molecular patterns*) dengan reseptor PPR. PAMPs dan DAMPs merupakan suatu molekul yang terikat dengan

mikroba patogen yang dijadikan suatu tanda adanya benda asing berupa mikroba patogen dalam tubuh. Keberadaan mikroba patogen yang masuk ke dalam sel membuat sel harus melakukan perlindungan dengan mengeluarkan respon yang cepat baik dalam tingkat seluler maupun tingkat molekular.

Sel epitel yang rusak akibat cedera menginisiasi pembentukan prostaglandin dari asam arakidonat yang terdapat pada membran sel dengan bantuan enzim siklooksigenase (COX). Selain itu kondisi cedera ini juga mengaktifkan sel mast yakni jenis sel imunitas yang ditemukan di jaringan ikat terutama di dekat pembuluh darah dan permukaan mukosa (seperti kulit, saluran pernapasan, dan sistem pencernaan). Sel mast memiliki granula besar yang berisi berbagai mediator kimia seperti histamin dan heparin yang dilepaskan selama respon inflamasi. Heparin berperan sebagai antikoagulan yang mencegah pembentukan pembekuan darah di area cedera. Sementara prostaglandin, dan histamin yang terbentuk menyebabkan relaksasi otot polos di dinding pembuluh darah sehingga meningkatkan diameter pembuluh darah arteri dan kapiler. Pelebaran dinding pembuluh darah ini disebut dengan vasodilatasi. Pembuluh darah yang melebar mengakibatkan lebih banyak darah mengalir ke daerah yang cedera menyebabkan kemerahan (rubor) dan peningkatan suhu (kalor) di lokasi tersebut. Aliran darah yang meningkat ini memberikan keuntungan untuk membantu membawa lebih banyak sel darah putih dan menyediakan oksigen yang diperlukan untuk proses penyembuhan. Selain vasodilatasi, prostaglandin juga meningkatkan permeabilitas dinding pembuluh darah. Hal ini memungkinkan plasma dan sel-sel imun seperti leukosit untuk keluar dari pembuluh darah dan memasuki jaringan yang cedera. Proses dimana sel-sel bergerak menuju lokasi cedera ini disebut sebagai kemotaksis.

Fase II inflamasi merupakan tahap kedua dari proses inflamasi yang terjadi setelah fase awal atau fase vascular. Fase ini ditandai dengan adanya kemotaksis. Tahap ini umumnya menyebabkan pembengkakan atau edema. Pada daerah yang cedera, sel-sel yang rusak, patogen atau sel imun yang teraktivasi melepaskan suatu zat kimia yang berfungsi sebagai sinyal kemotaktik. Contoh zat kemotaktik meliputi kemokin yang merupakan kelompok besar dari sitokin pro-inflamsi yang terdiri dari MCP-1, IL-8, IP-10, C3a, C5a, LTB4, PAF, IL-1, TNF- α . Berbagai kemokin ini sebagian besar dihasilkan oleh sel T yakni sel penting yang berperan dalam sistem kekebalan tubuh. Sel T yang diaktifkan akan berdiferensiasi menjadi beberapa sub tipe dengan fungsi khusus dalam respon imun. Dua sub tipe utama sel T adalah sel T helper (Th) sel sel T sitotoksik (Tc). Sel Th1 berperan menghasilkan sitokin pro-inflamsi seperti interferon-gamma (IFN-g) dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), Th2 berperan menghasilkan sitokin seperti interleukin-4 (IL-4), IL-5, dan IL-3 sementara Th17 menghasilkan sitokin seperti interleukin-17 (IL-17).

Leukosit memiliki reseptor khusus di permukaan yang dapat mengenali dan berikatan dengan zat kemotaktik ini. Ketika reseptor ini berikatan dengan zat kemotaktik, menyebabkan perubahan dalam sel leukosit sehingga mereka mulai bergerak menuju sumber sinyal. Jenis-jenis leukosit yang terlibat dalam respon inflamasi meliputi neutrofil (leukosit yang berfungsi melakukan fagositosis dan melepaskan enzim yang menghancurkan patogen), monosit (monosit dalam darah bermigrasi ke jaringan dan berdiferensiasi menjadi makrofag yang berfungsi membersihkan sisa-sisa mikroba patogen serta melepaskan sitokin yang mengatur respon imun), limfosit (limfosit T dan B, limfosit T membantu dalam pengaturan dan penguatan inflamasi sedangkan limfosit B menghasilkan antibodi), eosinofil (berfungsi melepaskan enzim yang dapat

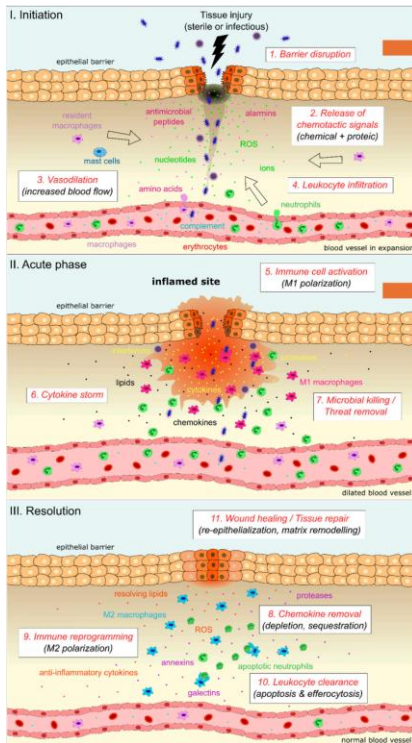
menghancurkan parasite), dan basofil (berfungsi melepaskan histamin).

Selama berada di jaringan yang cedera, leukosit jenis neutrofil dan monosit melepaskan mediator inflamasi seperti sitokin dan spesies oksigen reaktif (ROS). Mediator ini meningkatkan respon inflamasi dan menarik lebih banyak sel inflamasi ke lokasi cedera. Disisi lain, peningkatan respon inflamasi ini juga akan memperbanyak jumlah pembentukan ROS dan sitokin atau yang dikenal dengan badai sitokin. Ciri-ciri badai sitokin adalah terjadinya produksi sitokin berlebihan (TNF- α , IL-1, IL-6 dan IFN- γ), adanya kerusakan jaringan, demam tinggi, hipotensi, dan takikardia (detak jantung cepat). Kondisi ini sangat berbahaya karena dapat memicu kerusakan jaringan dan organ yang luas bahkan dapat mengancam jiwa. Oleh karena itu diperlukan penanganan untuk membantu mengurangi respon inflamasi salah satunya dengan penggunaan obat antiinflamasi. Penyelesaian fase akut inflamasi berakhir ketika penyebab cedera dihilangkan dan debris dibersihkan. Neutrofil dan monosit difagositosis oleh makrofag yang merupakan jenis sel fagosit yang lebih besar.

Fase III-tahap resolusi atau perbaikan jaringan merupakan tahap akhir dari proses inflamasi. Pada saat badai sitokin telah berhasil terlewati, produksi sitokin, kemokin seta mediator inflamasi lainnya menurun sehingga respon inflamasi mereda. Penurunan respon inflamasi menyebabkan pengurangan permeabilitas vascular, leukosit berhenti bermigrasi ke lokasi cedera dan jumlahnya terus berkurang. Sementara itu, makrofag terus membersihkan debris, sel-sel mati dan patogen yang tersisa sehingga area inflamasi menjadi bersih. Respon resolusi inflamasi bersifat *self-limiting* yang artinya proses inflamasi akan berakhir secara alami setelah penyebab cedera atau infeksi dihilangkan. Selain itu juga dipengaruhi oleh faktor inflamasi yang terbentuk di dalam tubuh. Pada saat terjadinya inflamasi, tubuh melepaskan faktor anti-inflamasi seperti IL-

10 yang membantu menekan respon inflamasi. Setelah proses resolusi inflamasi selesai, dilanjutkan kepada tahap memperbaiki dan memulihkan jaringan yang rusak. Sel-sel sehat disekitar lokasi cedera mulai berpoliferasi untuk mengisi ruang kosong akibat kerusakan jaringan. Fibroblas yaitu jenis sel yang bertanggung jawab untuk menghasilkan kolagen, menjadi aktif dan mulai menghasilkan matriks ekstraselluler baru. Jaringan baru yang terbentuk mengalami *remodelling* (pengaturan ulang) untuk mengembalikan struktur dan fungsi jaringan yang normal. Kolagen yang dihasilkan oleh fibroblast akan diorganisasikan menjadi struktur yang kuat dan teratur yang membantu memperkuat jaringan yang cedera (Aoki dan Narumiya 2012).

Jenis perbaikan jaringan dibagi menjadi dua yaitu regenerasi jaringan dan reparasi jaringan. Regenerasi se ialah jaringan yang rusak digantikan dengan jenis sel yang sama sehingga struktur dan fungsi jaringan yang normal dapat terpulihkan. Contoh regenerasi jaringan terjadi pada cedera kulit dan hati. Sementara reparasi jaringan ialah jaringan yang rusak diganti dengan jaringan ikat (fibroblas) yang membentuk jaringan parut. Contohnya otot jantung dan saraf. Adapun visualisasi proses inflamasi tersaji pada **Gambar 3.2.**



Sel epitel yang rusak akibat cedera menginisiasi pembentukan prostaglandin dari asam arakidonat yang terdapat pada membran sel dengan bantuan enzim siklooksigenase (COX)

Pada tahap ini terjadi badai sitokin yang dapat menyebabkan kondisi berbahaya. Badai sitokin dapat memicu kerusakan jaringan dan organ yang luas bahkan dapat mengancam jiwa. Oleh karena itu diperlukan penanganan untuk membantu mengurangi respon inflamasi salah satunya dengan penggunaan obat antiinflamasi

Gambar 3. 2 Visualisasi Proses Inflamasi (Leiba dkk. 2023)

Setelah menguraikan mekanisme terjadinya inflamasi, maka secara sepiintas kita telah mengetahui peran dari prostaglandin dalam mekanisme inflamasi.

Prostaglandin merupakan sekumpulan mediator lipid yang terdiri dari berbagai jenis diantaranya adalah prostaglandin E₂, prostaglandin I₂, prostaglandin D₂, prostaglandin F_{2a}, dan lain sebagainya. Pada bagian ini diuraikan lebih lanjut peran dari masing-masing prostaglandin agar pemahaman terkait peran prostaglandin dalam mekanisme inflamasi semakin meningkat.

A. Prostaglandin E₂.

Prostaglandin E₂ merupakan mediator inflamasi utama. Senyawa ini berperan sebagai mediator inflamasi. PGE₂ menyebabkan vasodilatasi pada pembuluh darah sehingga meningkatkan aliran darah ke area yang terinflamasi. Hal ini mengakibatkan kemerahan dan pembengkakan pada area yang terpengaruh. Selain itu rasa nyeri dan demam yang terjadi selama proses inflamasi juga dipengaruhi oleh mekanisme kerja PGE₂ khususnya di daerah hipotalamus. PGE₂ merangsang migrasi leukosit (sel darah putih) ke area yang terinflamasi sehingga meningkatkan respon inflamasi. Produksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-1 juga dirangsang oleh PGE₂. Pembentukan sitokin pro-inflamasi ini dapat memperkuat dan memperpanjang respon inflamasi. Pada konsentrasi tinggi, PGE₂ dapat menyebabkan kerusakan jaringan dengan meningkatkan permeabilitas vascular dan merangsang apoptosis (kematian sel terprogram).

Namun demikian, ada beberapa kondisi dimana PGE₂ dapat menunjukkan efek anti-inflamasi. Sebagai contoh, di kulit PGE₂ dapat merangsang produksi sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 (interleukin-10). Senyawa ini mampu menghambat produksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-2, sehingga respon inflamasi dapat dihambat. Selain itu, PGE₂ memiliki efek antiinflamasi di otak dengan membantu melindungi neuron dari kerusakan. Hal ini dikarenakan PGE₂ dapat merangsang pembentukan prostaglandin lainnya seperti PGD₂ yang memiliki efek anti-inflamasi dan neuroprotektif. Lebih jauh lagi, selain di kulit dan di otak, PGE₂ juga dapat bertindak sebagai anti-inflamasi dengan membantu mengurangi kerusakan jaringan dan peradangan di usus (Wautier dan Wautier 2023).

B. Prostaglandin D₂

PGD₂ merupakan eikosanoid utama yang disintesis pada sistem saraf pusat dan jaringan perifer. Prostaglandin ini juga berperan dalam pengaturan inflamasi serta menjaga homeostatis. Di otak, PGD₂ terlibat dalam pengaturan tidur dan aktivitas pada sistem saraf pusat lainnya termasuk pada pengaturan nyeri. Pada jaringan perifer, PGD₂ diproduksi terutama oleh sel mast, makrofag, neuron serta leukosit seperti sel dendritik dan sel Th₂. Pembentukan PGD₂ melibatkan beberapa langkah enzimatik yang kompleks. Dimulai dari pengubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin H₂ (PGH₂) oleh enzim siklooksigenase. PGH₂ yang terbentuk selanjutnya diubah menjadi PGD₂ dengan bantuan enzim prostaglandin D sintase (PGDS). Terdapat dua isoform PGDS yaitu L-PGDS (ditemukan di sel mast dan sel lainnya yang terlibat dalam respon alergi) dan hPGDS (ditemukan di otak dan berperan dalam regulasi siklus tidur). PGD₂ memiliki peran kompleks dalam berbagai proses fisiologis dan patologis termasuk pada proses inflamasi. PGD₂ merupakan mediator inflamasi kuat yang berkontribusi pada perkembangan dan pemeliharaan respons inflamasi. Selain itu, PGD₂ juga memiliki peranan dalam vasodilatasi dan meningkatkan aliran darah ke area yang terinflamasi. Senyawa ini juga memiliki peran meningkatkan rasa sakit dan nyeri pada area yang terinflamasi. Produksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-1 yang dapat memperkuat dan memperpanjang respons inflamasi dimediasi oleh PGD₂. Berbagai peran PGD₂ memperlihatkan perannya dalam fase I inflamasi.

Walaupun PGD₂ umumnya dikenal sebagai mediator inflamasi. Namun, senyawa ini dalam beberapa kasus dapat menunjukkan efek anti-inflamasi. PGD₂ dapat diubah menjadi prostaglandin J₂ (PGJ₂) melalui reaksi oksidasi. PGJ₂ memiliki efek anti-inflamasi dengan menghambat aktivasi NF-kB yakni jalur sinyal penting

yang mengatur ekspresi gen pro-inflamasi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa PGD_2 dapat menekan aktivasi dan proliferasi sel T yakni jenis sel kekebalan yang berperan dalam inflamasi.

C. Prostaglandin I_2

Prostasiklin atau PGI_2 merupakan prostaglandin yang memiliki peran kompleks dalam inflamasi. Senyawa ini diproduksi oleh sel endotel yaitu lapisan sel yang melapisi bagian dalam pembuluh darah. Berbeda dengan banyak prostaglandin lain yang bersifat pro-inflamasi, PGI_2 umumnya dianggap sebagai mediator anti-inflamasi. Salah satu peran dari PGI_2 adalah agregasi platelet yang merupakan peran penting dari proses penghentian pendarahan. Selain PGI_2 juga menyebabkan vasodilatasi pada pembuluh darah sehingga meningkatkan aliran darah ke area yang terinflamasi. PGI_2 mempromosikan migrasi sel fagosit (seperti makrofag) ke tempat inflamasi untuk membantu dan membersihkan debris sel dan patogen sehingga mempercepat proses penyembuhan. Pada beberapa kasus, PGI_2 dilaporkan dapat menghambat produksi sitokin pro-inflamasi seperti $TNF-\alpha$, IL-1 IL-6, MCP-1 DAN MIP-1. Dengan berkurangnya produksi sitokin pro-inflamasi tersebut dapat menciptakan lingkungan yang lebih kondusif untuk produksi IL-10. Selain itu PGI_2 dapat mempengaruhi aktivitas sel imun seperti sel dendritik dan makrofag yang dapat mempengaruhi produksi IL-10. Interleukin-10 atau IL-10 adalah sitokin kunci yang diproduksi oleh berbagai sel imun terutama sel T dan makrofag. IL-10 memiliki peran utama dalam menghentikan peradangan dengan menghambat produksi sitokin pro-inflamasi, mengurangi aktivasi sel inflamasi, dan mempromosikan resolusi inflamasi.

D. Prostaglandin $\text{PGF}_{2\alpha}$

$\text{PGF}_{2\alpha}$ (Prostaglandin F2 alpha) adalah salah satu dari banyak prostaglandin yang dihasilkan dalam tubuh dan memiliki peran penting dalam berbagai proses fisiologis, termasuk peradangan. $\text{PGF}_{2\alpha}$ disintesis dari PGH_2 melalui PGF sintase, dan bekerja melalui reseptor FP, yang berpasangan dengan protein Gq untuk meningkatkan konsentrasi kalsium bebas intraseluler. Reseptor FP adalah reseptor prostanoid yang paling tidak selektif dalam mengikat prostaglandin endogen utama.

$\text{PGF}_{2\alpha}$, terutama berasal dari COX-1 dalam sistem reproduksi wanita, memainkan peran penting dalam ovulasi, luteolisis, kontraksi otot polos uterus dan permulaan persalinan. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa $\text{PGF}_{2\alpha}$ juga memainkan peran penting dalam fungsi ginjal, kontraksi arteri, disfungsi miokard, cedera otak dan nyeri. Analog $\text{PGF}_{2\alpha}$ sebelumnya telah dikembangkan untuk sinkronisasi estrus dan aborsi pada hewan peliharaan dan untuk mempengaruhi fungsi reproduksi manusia. Agonis FP banyak digunakan di seluruh dunia untuk mengurangi tekanan intraokular dalam pengobatan glaukoma.

Pemberian $\text{PGF}_{2\alpha}$ menyebabkan peradangan akut, dan NSAID menghambat biosintesis $\text{PGF}_{2\alpha}$ baik *in vitro* maupun *in vivo*. Dalam model peradangan akut yang membangkitkan biosintesis $\text{PGF}_{2\alpha}$ mungkin bertepatan dengan pembentukan isoprostan cincin F yang dikatalisis oleh radikal bebas, yang merupakan indeks peroksidasi lipid. Takikardia yang diinduksi pada tikus dengan injeksi LPS sangat dilemahkan pada tikus yang kekurangan FP atau TP dan sama sekali tidak ada pada tikus yang kekurangan kedua reseptor ini. Sebuah penelitian baru-baru ini melaporkan bahwa penghapusan FP secara selektif melemahkan fibrosis paru tanpa perubahan peradangan alveolar setelah

invasi mikroba. Peningkatan biosintesis $\text{PGF}_2\alpha$ telah dilaporkan pada pasien yang menderita *rheumatoid arthritis*, *psoriatic arthritis*, *reactive arthritis*, dan *osteoarthritis*.

Faktor risiko kardiovaskular seperti diabetes, obesitas, dan penebalan rasio intima-media di arteri karotis telah dikaitkan secara bervariasi dengan peningkatan metabolit $\text{PGF}_2\alpha$, bersama dengan IL-6 dan protein fase akut dalam cairan tubuh. Penghapusan FP mengurangi tekanan darah dan memperlambat aterosclerosis pada tikus hiperlipidemia meskipun tidak ada FP yang terdeteksi di pembuluh darah besar dan plak aterosklerotiknya. $\text{PGF}_2\alpha$ adalah prostanoid paling melimpah yang dibentuk oleh sel endotel tali pusat manusia sebagai respons terhadap perlakuan yang meningkatkan regulasi ekspresi COX-2.

Adapun peran $\text{PGF}_2\alpha$ dalam peradangan akut diantara lain ialah dapat menyebabkan vasodilatasi yang meningkatkan aliran darah ke area yang meradang, membantu membawa sel-sel imun dan nutrisi. Selain itu, peran $\text{PGF}_2\alpha$ dapat meningkatkan permeabilitas pembuluh darah kapiler serta berkontribusi terhadap sensasi rasa nyeri di daerah yang meradang. Dalam kondisi peradangan kronis, $\text{PGF}_2\alpha$ dapat berperan dalam mempertahankan respon peradangan yang bisa berkontribusi pada kerusakan jaringan jika tidak diatur dengan baik. Peningkatan produksi $\text{PGF}_2\alpha$ dapat terlibat dalam patologi berbagai penyakit autoimun, dimana respon imun menjadi tidak terkendali sehingga menyebabkan kerusakan jaringan. Lebih jauh lagi $\text{PGF}_2\alpha$ terlibat dalam modulasi sel infiltrate dimana prostaglandin ini berinteraksi dengan berbagai sel imun mempengaruhi infiltrasi dan aktivitas sel-sel ini dalam area peradangan kronis.

Munculnya peran $\text{PGF}_2\alpha$ dalam peradangan akut dan kronis membuka peluang untuk merancang obat antiinflamasi baru.

E. Tromboxan A_2

TXA_2 , adalah lipid bioaktif yang tidak stabil dengan waktu paruh sekitar 30 detik, disintesis dari PGH_2 melalui TXS dan secara non-enzimatis terdegradasi menjadi TXB_2 yang tidak aktif secara biologis. TXA_2 sebagian besar berasal dari trombosit COX-1 , tetapi juga dapat diproduksi oleh tipe sel lain, termasuk makrofag COX-2 . Prostaglandin jenis ini memiliki beberapa peran dalam inflamasi seperti dapat menyebabkan vasokonstriksi yang berkontribusi pada peningkatan tekanan darah dan pengurangan aliran darah ke area inflamasi. Ini dapat mempengaruhi distribusi sel-sel imun ke lokasi yang meradang. Selain itu TXA_2 dapat merangsang agregasi trombosit yang penting dalam membentuk sumbatan darah di area cedera. Ini membantu mencegah pendarahan tetapi di sisi lain dapat berkontribusi pada pembekuan darah yang mungkin dapat memperburuk kondisi inflamasi (Ricciotti and Fitzgerald 2011).

Aktivitas TXA_2 pada prinsipnya dimediasi melalui TP , yang berpasangan dengan Gq , $\text{G}_{12/13}$ dan beberapa protein G kecil yang pada gilirannya mengatur beberapa efektor, termasuk fosfolipase C , RhoGEF dan adenyl cyclase. $\text{TP}\alpha$ dan $\text{TP}\beta$, dua isoform TP yang disambung, berkomunikasi dengan protein G yang berbeda dan mengalami heterodimerisasi, mengakibatkan perubahan lalu lintas intraseluler dan konformasi protein reseptor. Hanya protein $\text{TP}\alpha$ yang diekspresikan pada tikus.

Aktivasi TP memediasi beberapa respons fisiologis dan patofisiologis, termasuk adhesi dan agregasi trombosit, kontraksi dan proliferasi otot polos, dan aktivasi respons inflamasi endotel. Fungsi TP diatur oleh

beberapa faktor, seperti oligomerisasi, desensitisasi dan internalisasi serta glikosilasi dengan reseptor tirosin kinase. Meskipun TXA_2 adalah ligan fisiologis preferensial dari reseptor TP, prostaglandin khususnya PGH_2 , juga dapat mengaktifkan reseptor ini. Selain itu, isoprostan (produk peroksidatif asam lemak tak jenuh ganda yang dikatalisis oleh radikal bebas nonenzimatis) dan asam hidroksieikosatetraenoat (HETE, dihasilkan oleh lipoksigenase dan sitokrom P450 monooksigenase atau dibentuk oleh peroksidasi lipid nonenzimatis) juga merupakan agonis kuat pada reseptor TP. Sebaliknya, turunan dihidro asam epoksieikosatrienoat (metabolit sitokrom P450 dari asam arakidonat) merupakan antagonis endogen selektif dari TP. Namun, apakah PGH_2 , isoprostan, atau HETE berkontribusi signifikan terhadap respons yang dikaitkan dengan aktivasi TP *in vivo*? Hal ini masih harus diselidiki.

BAB 4

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID)

4.1 Pendahuluan

Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) merupakan salah satu kelas obat yang paling banyak diresepkan untuk penderita nyeri, demam, dan peradangan. Setiap hari, lebih dari 30 juta aspirin atau NSAID non-aspirin dikonsumsi. Aspirin™, yang merupakan nenek moyang NSAID, telah terbukti sebagai obat yang paling banyak digunakan selama lebih dari 120 tahun. Asal usul aspirin atau NSAID non-aspirin didasarkan pada penemuan yang tidak disengaja.

Pada periode Sumeria, daun Willow atau dalam bahasa daerahnya tanaman Dedalu (*Salix spp*) digunakan untuk mengobati penyakit rematik. Kemanjuran daun ini dikenal luas dan menjadi perhatian dari tahun ke tahun. Penggunaan daun pohon Willow dalam melawan gejala peradangan juga dicatat dalam Papirus Eber pada tahun 1534 SM. Bertahun-tahun kemudian, seorang dokter Yunani, Hippocrates (400 SM) menyarankan penggunaan ekstrak daun dan kulit kayu tanaman Willow untuk menghilangkan rasa sakit dan demam. Selain itu, sejumlah laporan yang dicatat oleh Pliny the Elder pada tahun 23 SM, Dioscorides pada tahun 40 M, dan Galen pada tahun 129 M menekankan potensi obat dari ekstrak ini. Catatan awal ini membuka

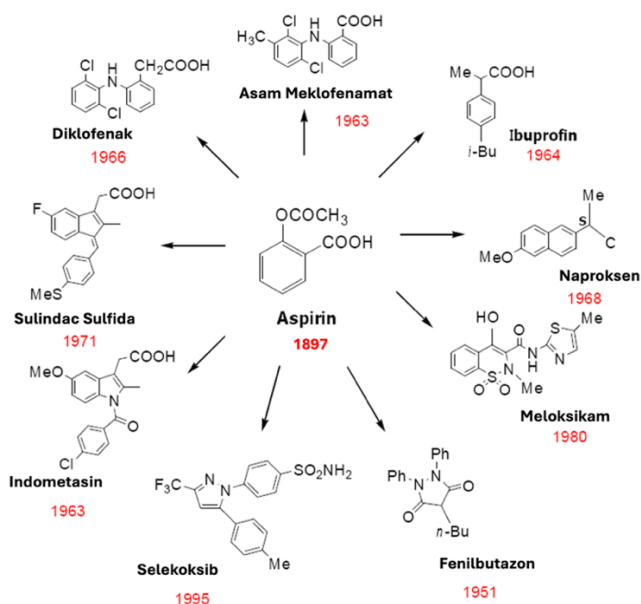
jalan bagi penerapan klinis ekstrak kulit kayu pohon Willow pada 50 pasien penderita penyakit demam pada abad ke -17. Hasil ini kemudian diteruskan oleh Edward Stone yang mengemukakan potensi kulit pohon Willow sebagai antipiretik pada tahun 1764.

Isolasi senyawa aktif dari pohon Willow yang kemudian diberi nama “salisin” dilakukan oleh Joseph Buchner seorang peneliti Jerman pada abad pertengahan kesembilan belas. Beberapa tahun kemudian, seorang ahli kimia yang berasal dari Italia, Rafaele Piria menemukan cara untuk mengekstraksi asam salisilat yang merupakan senyawa utama untuk sintesis aspirin dari salisin. Pada tahun 1858, seorang ahli kimia Jerman bernama Hermann Kolbe dan asistennya Rudolf Wilhelm Schmitt mencapai terobosan yang signifikan yakni menemukan metode sintesis asam salisilat sehingga dapat diproduksi dalam skala industri.

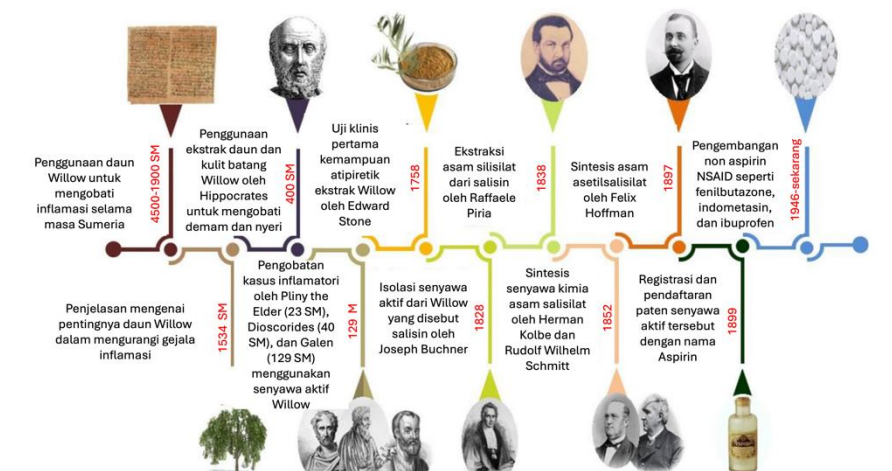
Pada tahun 1897, seorang ahli kimia farmasi Felix Hofmann menemukan kondisi reaksi yang menghasilkan asam asetilsalisilat yang stabil, murni dan murah. Senyawa ini kemudian dipatenkan oleh Bayer dan diproduksi dalam bentuk tablet dengan nama Aspirin. Hasil klinis dan keberhasilan aspirin dalam industri farmasi menuntun kepada penemuan dan pengembangan NSAID lainnya seperti fenilbutazon, indometasin dan ibuprofen.

Mekanisme kerja aspirin dan sekelompok NSAID telah berhasil dipaparkan untuk pertama kalinya oleh John R. Vane dan rekan-rekannya pada tahun 1971. Dalam studi mereka dipaparkan bahwa senyawa ini menghambat biosintesis prostaglandin dengan cara yang bergantung pada dosis. Selain itu, penelitian selanjutnya yang dilakukan oleh Vane dan Moncada memungkinkan penemuan prostaksiklin. Pada tahun 1982, karena penemuannya

mengenai prostaglandin dan zat aktif biologis yang terkait Vane dihadiahi Nobel.



Gambar 4. 1 Struktur kimia NSAID yang umum digunakan (Piazza et al. 2010)

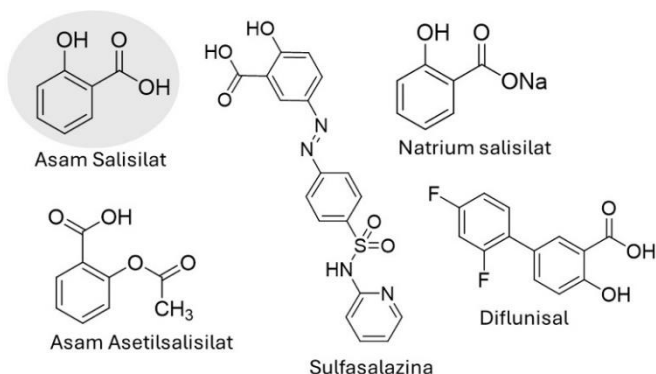


Gambar 4. 2 Urutan Pengembangan Aspirin (Ozleyen et al. 2023)

4.2 Klasifikasi NSAID

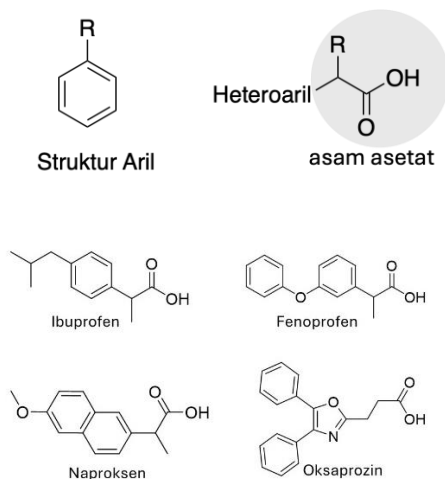
NSAID diklasifikasikan menjadi beberapa bagian berdasarkan struktur kimia, jenis interaksi PGHS dan selektivitasnya serta klasifikasi berdasarkan waktu paruh plasma.

- Berdasarkan struktur kimianya**, NSAID dibagi menjadi 5 kelas (Bindu dkk, 2020), yaitu:
 - Turunan asam salisilat: NSAID dalam kelas ini memiliki struktur dasar asam salisilat. Contoh obat dalam kelas ini ialah sulfasalazine, asam asetilsalisilat, natrium salisilat, dan diflunisal.



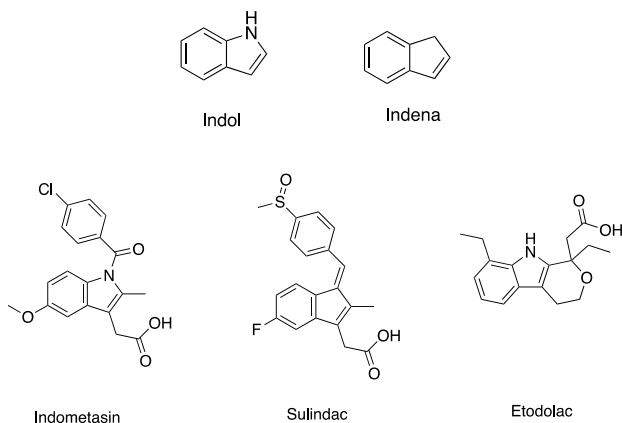
Gambar 4. 3 Contoh Obat NSAID Turunan Asam Salisilat

2. Turunan asam aril dan heteroaril asetat: NSAID dalam kelas ini memiliki struktur dasar aril atau heteroaril yang terikat pada asam asetat. Contoh obat dalam kelas ini ialah ibuprofen, fenoprofen, naproksen, dan oksaprozin.



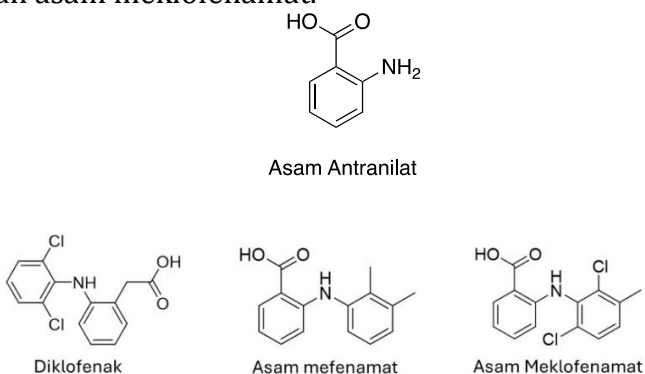
Gambar 4. 4 Contoh Obat NSAID Turunan Asam Aril dan Heteroaril

3. Turunan asam indol dan indena asetat: NSAID dalam kelas ini memiliki struktur dasar indol dan indena yang terikat pada asam asetat. Contoh obat dalam kelas ini ialah indometasin, sulindac dan etodolac.



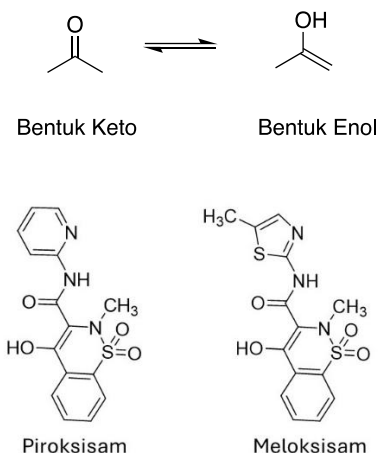
Gambar 4. 5 Contoh Obat NSAID Turunan Asam Indol dan Indena Asetat

4. Turunan asam antranilat: NSAID dalam kelas ini memiliki struktur dasar asam antranilat. Contoh obat dalam kelas ini adalah diklofenak, asam mefenamat, dan asam meklofenamat.



Gambar 4. 6 Contoh Obat NSAID Turunan Asam Antranilat

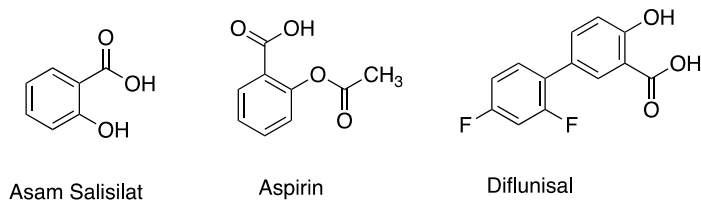
5. Turunan asam enolat: NSAID dalam kelas ini memiliki struktur dasar asam enolat. Contoh obat dalam kelas ini adalah piroksisam, dan meloksisam.



Gambar 4. 7 Contoh Obat NSAID Turunan Asam Enolat

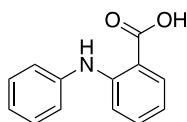
Sumber referensi lainnya, membagi NSAID menjadi 8 kelas berdasarkan struktur kimianya, yakni kelas salisilat, fenamat, alkanon, turunan asam asetat, turunan asam propionat, sulfoanilida, turunan asam anolat, dan diaril heterosiklik (Pereira-Leite dkk, 2013).

1. Turunan Salisilat, yakni NSAID yang memiliki kerangka salisilat. Contoh: aspirin dan diflunisal

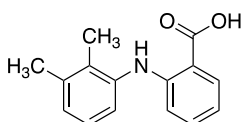


Gambar 4. 8 Contoh Obat NSAID Turunan Salisilat

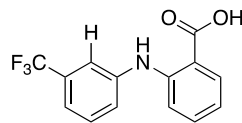
2. Turunan Fenamat, yakni yakni NSAID yang memiliki kerangka fenamat. Contoh: asam mefenamat, asam flufenamat



Fenamat



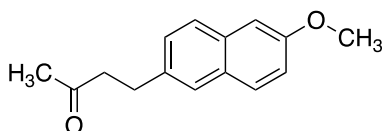
Asam Mefenamat



Asam Flufenamat

Gambar 4. 9 Contoh Obat NSAID Turunan Fenamat

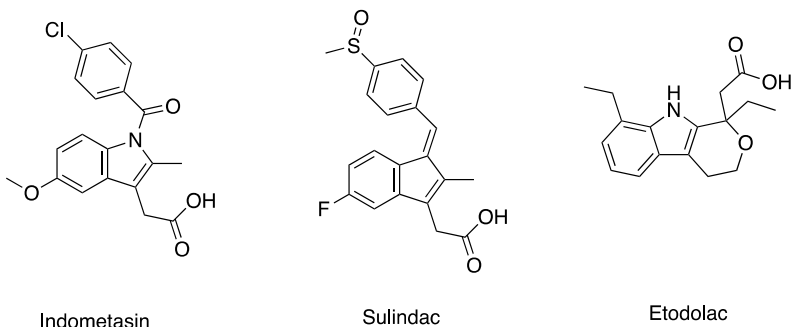
3. Turunan Alkanon, yakni NSAID yang memiliki kerangka alkanon. Contoh: Nabumetone



Nabumetone

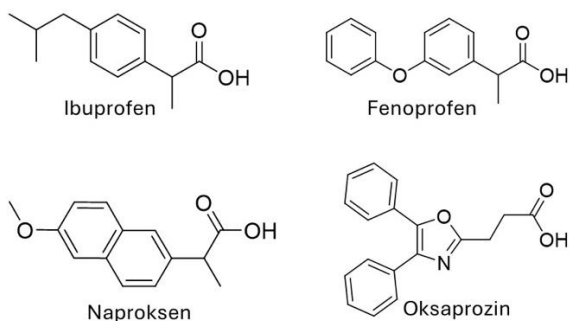
Gambar 4. 10 Contoh obat NSAID Turunan Alkanon

4. Turunan Asam Asetat, yakni NSAID yang memiliki kerangka asam asetat. Contoh: Indometasin, etodolac dan diklofenak.



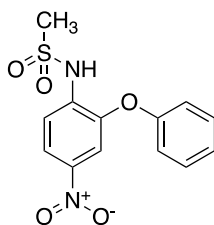
Gambar 4. 11 Contoh Obat NSAID Turunan Asam Asetat

5. Turunan Asam Propionat, yakni NSAID yang memiliki kerangka asam propanoate. Contoh: Ibuprofen, Naproxen, Oxaprozin



Gambar 4. 12 Contoh Obat NSAID Turunan Asam Propionat

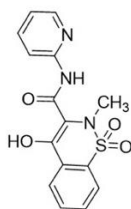
6. Turunan Sulfoanilida, yakni NSAID yang memiliki kerangka sulfoanilida. Contoh: Nimesulida



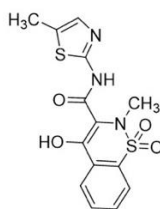
Nimesulida

Gambar 4. 13 Contoh Obat NSAID Turunan Sulfoanilida

7. Turunan Asam Enolat, yakni NSAID yang memiliki kerangka asam enolat. Contoh: piroksisam, meloksisam, dan tenoksisam



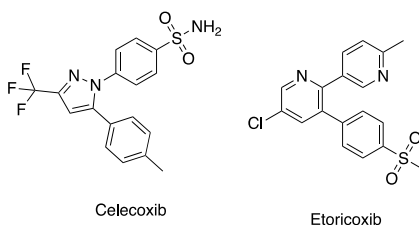
Piroksisam



Meloksisam

Gambar 4. 14 Contoh Obat NSAID Turunan Asam Enolat

8. Turunan Diaryl heterosiklik, yakni NSAID yang memiliki kerangka diaril heterosiklik. Contoh: Celecoxib dan Etoricoxib.



Gambar 4. 15 Contoh Obat NSAID Turunan Diaryl Heterosiklik

b. Berdasarkan jenis interaksi PGHS dan selektivitasnya.

Perubahan asam arakidonat (AA) menjadi prostanoid inflamasi yakni prostaglandin dan prostasiklin, dimediasi oleh enzim PGHS (*prostaglandin endoperoxide synthase enzyme*); terutama PGHS-1 dan PGHS-2. Potensi NSAID dalam menghambat PGHS-1 dan PGHS-2 sering dibandingkan berdasarkan nilai IC_{50} mereka (konsentrasi NSAID yang dapat menghambat 50% aktivitas enzim PGHS) dalam sistem pengujian *in-vitro*. Dari semua sistem pengujian yang telah didokumentasikan pada pengujian darah lengkap manusia, didapatkan informasi bahwa hampir semua NSAID menghambat isoform PGHS secara bervariasi tergantung dosis terapeutik mereka masing-masing. Dengan demikian dimungkinkan pengklasifikasian NSAID berdasarkan rasio penghambatan PGHS yang terbentuk.

Rasio penghambatan didasarkan pada perbandingan nilai IC_{50} terhadap PGHS-1 per nilai IC_{50} terhadap PGHS-2. Jika nilai perbandingannya sama dengan 1, maka kedua enzim PGHS dihambat sama besarnya oleh NSAID. Jika rasionya kurang dari 1 berarti NSAID yang bersangkutan kurang selektif terhadap PGHS-2 dibandingkan dengan PGHS-1 dan jika rasionya bernilai

lebih besar dari 1 maka NSAID lebih diutamakan selektif terhadap PGHS-2.

Klasifikasi NSAID berdasarkan rasio penghambatannya dirangkum menjadi empat kategori utama seperti tersaji pada Tabel 1. Empat kategori utama tersebut ialah: (i) non-selektif pengambat PGHS-1 dan PGHS-2 (ii) penghambat PGHS-1 dan PGHS-2 meskipun preferensi khusus untuk PGHS-2 (iii) inhibitor kuat terhadap PGHS-2, meskipun dengan aksi penghambatan yang lemah terhadap PGHS-1 (iv) inhibitor lemah terhadap PGHS-1 dan PGHS-2.

Tabel 4. 1 Kategori NSAID berdasarkan Tingkat Penghambatan Selektif PGHS

Kategori	Selektifitas Isoform PGHS	NSAID representatif	yang
Kategori 1	Non-selektif terhadap PGHS-1 dan PGHS-2	Indometasin, Diklofenak, Ibuprofen	Aspirin, Naproksan,
Kategori 2	Selektivitas 5-50 kali lipat untuk PGHS-2	Meloksisam, Nimesulida, Etodolac	Celecoxib,
Kategori 3	Selektivitas lebih dari 50 kali lipat untuk PGHS-2	NS-398	
Kategori 4	Selektivitas yang buruk untuk PGHS-1 dan PGHS-2	Sulfasalazina, salisilat, Nabumeton	Natrium

Dari segi kinetika, interaksi NSAID dengan kedua isoform PGHS juga dapat diklasifikasikan seperti berikut (i) interaksi reversibel bebas sebagai contoh ialah ibuprofen, (ii) interaksi reversibel lambat (indometasin,

diklofenak, dan celecoxib), (iii) interaksi ireversibel (aspirin).

c. Klasifikasi NSAID berdasarkan waktu paruh plasma ($t_{1/2}$)

NSAID juga dapat dibagi menjadi *short-acting* (waktu paruh plasma lebih pendek dari 6 jam) seperti aspirin, diklofenak dan ibuprofen dan kerja panjang (waktu paruh kira-kira lebih besar dari 10 jam) seperti naproksen, celecoxib. Obat yang mempunyai waktu paruh pendek, seperti ibuprofen, menunjukkan kerja yang cepat dan karenanya cocok untuk nyeri akut. Sedangkan NSAID seperti naproksen memiliki waktu paruh lebih lama dan efektif untuk mengobati kondisi kronis.

4.3 Metabolisme NSAID

Metabolisme obat atau yang lebih dikenal sebagai biotransformasi obat merupakan suatu proses biokimia di mana tubuh mengubah struktur kimia obat menjadi bentuk yang lebih mudah dieliminasi dari tubuh. Tujuan utama dari metabolisme obat adalah untuk mengaktifkan, menginaktivasi, atau mengubah obat menjadi bentuk yang lebih mudah dikeluarkan dari tubuh melalui urin, feses, atau proses eliminasi lainnya.

Proses metabolisme dapat mempengaruhi efektivitas obat, durasi aksi, dan toksisitasnya, bergantung dari bentuk obat asal dan produk metabolitnya. Beberapa obat mungkin harus mengalami metabolisme sebelum dapat memberikan manfaat terapeutik atau sebelum dieliminasi dari tubuh. Maka dari itu, beberapa obat diberikan melalui rute intravena, intramuskular, transdermal, rektal, inhalasi, dan lainnya untuk mencegah obat melewati hati, sehingga tidak

dimetabolisme sebelum mencapai tempat target terapinya dan memberikan efek yang diinginkan.

Pada dasarnya, alasan utama tubuh melakukan metabolisme adalah untuk detoksifikasi. Molekul-molekul yang masuk kedalam tubuh dirasa perlu untuk dimodifikasi agar lebih kompatibel dengan organ dan jaringan. Jika obat yang masuk bersifat lipofilik, maka ini dapat dianggap ancaman karena akan mudah beredar menembus membrane dan akan terakumulasi lama di tubuh. Maka, hati merubah struktur obatnya menjadi lebih hidrofilik agar bisa dikeluarkan melalui urin. Jika tidak, obat tersebut biasanya diekskresikan melalui asam empedu dan keluar bersama feses bersama dengan molekul larut lemak lainnya.

Adapun proses metabolisme obat dibagi menjadi dua yaitu fase I dan fase II. Fase I adalah tahap awal metabolisme obat. Pada tahap ini, obat mengalami reaksi kimia yang mengubah struktur kimianya yang meliputi reaksi oksidasi (yaitu penambahan gugus oksigen ke obat), reduksi (pelepasan gugus oksigen dari obat), dan hidrolisis (pemecahan ikatan kimia dalam obat dengan batuan air). Sementara itu, metabolisme fase II adalah tahap lanjutan metabolisme obat. Pada tahap ini, obat dikonjugasi dengan molekul lain, seperti asam glukuronat, asam sulfat, atau asam amino. Konjugasi ini mengubah obat menjadi bentuk yang lebih mudah diekskresikan dari tubuh. Beberapa contoh reaksi konjugasi yang terjadi pada fase II meliputi:

1. Glukuronidasi, yaitu penggabungan obat dengan asam glukuronat.
2. Sulfonatisasi, yaitu penggabungan obat dengan asam sulfat.
3. Asetilasi, yaitu penggabungan obat dengan asetil.
4. Metilasi, yaitu penggabungan obat dengan gugus metil.

Lebih dari 90% NSAID (*Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*) memiliki afinitas yang tinggi terhadap protein plasma, seperti albumin. Hal ini menyebabkan sebagian besar NSAID disimpan dalam bentuk terikat dalam sirkulasi darah dan hanya fraksi kecil yang tersedia dalam bentuk bebas untuk berinteraksi dengan spesies targetnya. NSAID memiliki bioavailabilitas yang cukup baik pada spesies monogastrik (seperti manusia) saat diberikan melalui berbagai rute, termasuk oral, subkutan, dan intramuskular. Hal ini disebabkan oleh kelarutannya yang baik dalam lemak, yang memungkinkan penyerapan yang efisien melalui saluran pencernaan dan penyebaran yang baik melalui jaringan. Kemampuan NSAID untuk larut dalam lemak juga memungkinkan mereka menembus penghalang darah-otak, yang dapat menjadi keuntungan atau risiko tergantung pada konteks klinisnya. Di satu sisi, ini dapat memberikan efek antiinflamasi dan analgesik langsung pada otak, tetapi di sisi lain, dapat meningkatkan risiko efek samping, termasuk gangguan pada sistem saraf pusat. Oleh karena itu, eliminasi NSAID dari dalam tubuh juga harus dipertimbangkan agar tidak menyebabkan akumulasi di dalam tubuh.

Enzim mikrosomal sitokrom P450 (CYP) adalah keluarga enzim yang terlibat dalam metabolisme obat di dalam tubuh manusia. CYP2C9 adalah salah satu isoform penting dari enzim ini, dan isoform tersebut bertanggung jawab atas metabolisme sejumlah NSAID, termasuk celecoxib, indometasin, diklofenak, flurbiprofen, ibuprofen, naproxen, serta asam enolat seperti piroksikam dan tenoksikam.

Variasi dalam gen CYP2C9, seperti CYP2C9² dan CYP2C9³, dapat mempengaruhi aktivitas farmakoterapi obat pada pasien tertentu. Hal ini disebabkan oleh variasi genetik ini dapat mempengaruhi tingkat metabolisme obat dalam tubuh. Individu dengan polimorfisme genetik yang menghasilkan enzim CYP2C9 dengan aktivitas yang berkurang atau ditingkatkan dapat memetabolisme obat

dengan kecepatan yang berbeda, yang pada gilirannya dapat mempengaruhi respons terhadap terapi obat.

Studi farmakogenomik telah menunjukkan bahwa variasi dalam gen CYP2C9 dalam suatu populasi dapat berkorelasi dengan tingkat metabolisme obat diantara individu atau kelompok etnis. Hal ini dapat memiliki implikasi penting dalam pengaturan dosis obat, karena individu dengan aktivitas enzim yang berkurang mungkin memerlukan penyesuaian dosis agar mencapai efek terapeutik yang diinginkan dan untuk menghindari efek samping yang berlebihan.

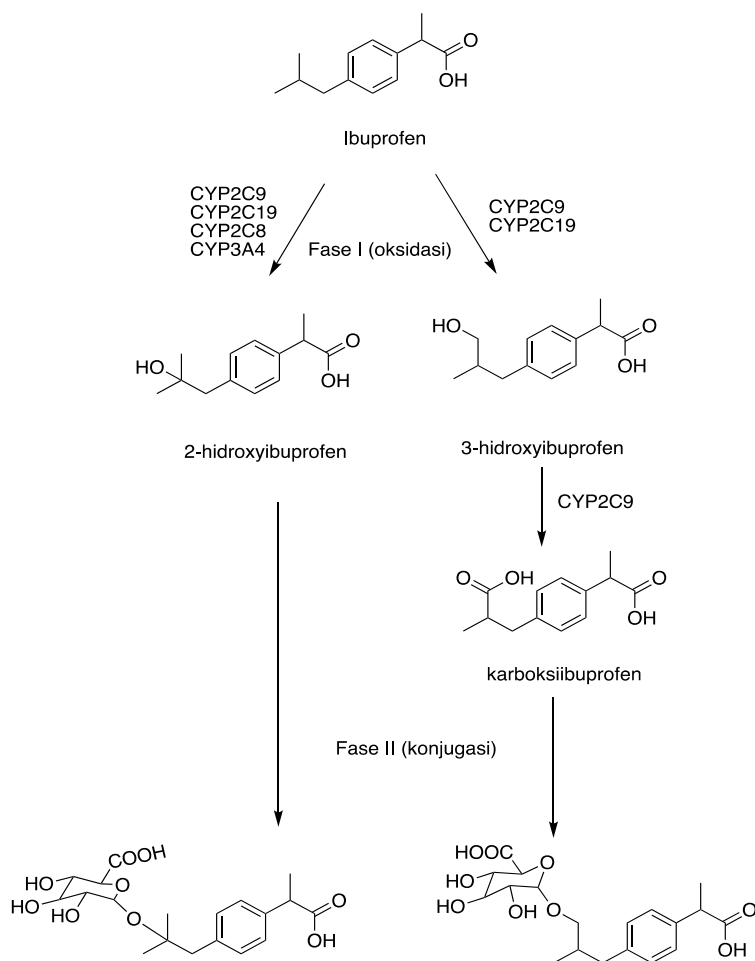
Sebagai contoh, telah diamati bahwa CYP2C9 secara signifikan berkontribusi terhadap metabolisme ibuprofen, menghasilkan metabolit seperti 3-hidroksiibuprofen dan 2-hidroksiibuprofen. Kedua metabolit ini yang nantinya akan mengalami konjugasi dengan asam glukoronat melalui metabolisme fase II yang pada akhirnya diekskresikan dari tubuh melalui urin. Dengan demikian pembentukan kedua senyawa tersebut merupakan bagian penting dari detoksifikasi ibuprofen dari tubuh dan memastikan bahwa obat dan metabolitnya dapat dikeluarkan secara efisien. Oleh karena itu, variasi genetik dalam CYP2C9 dapat mempengaruhi metabolisme dan kemanjuran ibuprofen pada individu tertentu.

Selain CYP2C9, sejumlah NSAID mengalami metabolisme melalui enzim lain dalam hati, termasuk CYP3A4, CYP2C19, dan CYP2C8. Sebagai contoh adalah:

1. Diklofenak dimetabolisme menjadi 4'-hidroksidiklofenak.
2. Flurbiprofen dimetabolisme menjadi 4'-hidroksiflurbiprofen.
3. Naproxen dimetabolisme menjadi 6-desmethylnaproxen.

Setelah metabolisme fase I, obat-obatan ini kemudian melewati metabolisme fase II, yang melibatkan glukuronidasi oleh uridin 5'-difosfo-glukuronosil-transferase (UGT). Beberapa isoform UGT yang terlibat dalam metabolisme NSAID meliputi UGT1A1, UGT2B7, UGT1A9, dan UGT2B4. Setelah melalui fase konjugasi, metabolit yang dihasilkan diekskresikan melalui empedu dan urin. Proses ini melibatkan transporter ABCB2, yang diekspresikan pada membran kanalikuli apikal hepatosit (sel-sel hati) dan sel epitel tubulus ginjal.

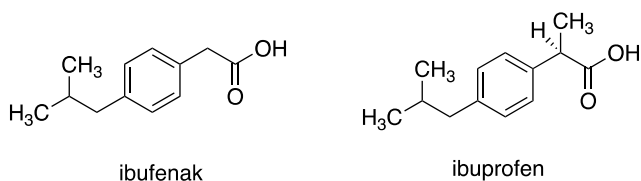
Obat yang mengandung asam karboksilat, terutama NSAID, utamanya dimetabolisme menjadi 1- β -O-asil glukuronida di hati. Glukuronidasi berbagai obat, yang terjadi selama metabolisme tahap II, biasanya merupakan proses detoksifikasi yang juga meningkatkan kelarutan dalam air sehingga memungkinkan ekskresi (Gambar 4.16). Produk yang dihasilkan biasanya dianggap secara farmakologis umumnya tidak reaktif, seperti glukuronida dari alkohol dan obat yang mengandung gugus fenolik. Namun, beberapa glukuronida yang dihasilkan dari obat karboksilat (asil glukuronida, AG) merupakan metabolit yang sangat reaktif. Bahkan terdapat beberapa golongan obat asam karboksilat NSAID seperti ibufenak ditarik dari pasaran karena dinilai berbahaya.



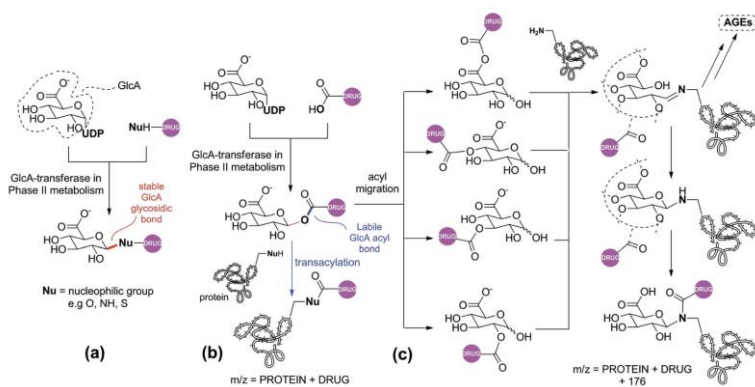
Gambar 4. 16 Metabolisme Oksidatif Ibuprofen pada Manusia (Neunzig et al. 2012)

Beberapa penelitian menampilkan interaksi fase II NSAID yang memiliki gugus asam karboksilat dengan struktur proteinnya. Hasilnya memperlihatkan bahwa reaksi ibuprofen dengan protein pengikatnya menghasilkan reaksi kovalen yang dapat menyebabkan modifikasi struktur protein dengan tingkat modifikasi yang masih dapat dirasionalkan.

Sementara itu, ibufenak-contoh lain dari obat NSAID yang memiliki gugus asam karboksilat diidentifikasi sebagai obat yang berbahaya karena reaksi ibufenak dengan protein pengikatnya menghasilkan modifikasi struktur protein yang irreversible sehingga dapat mengubah fungsi dari protein tersebut (Limban dkk. 2018). Adapun struktur obat ibuprofen dan ibufenak tersaji pada Gambar 4.17.

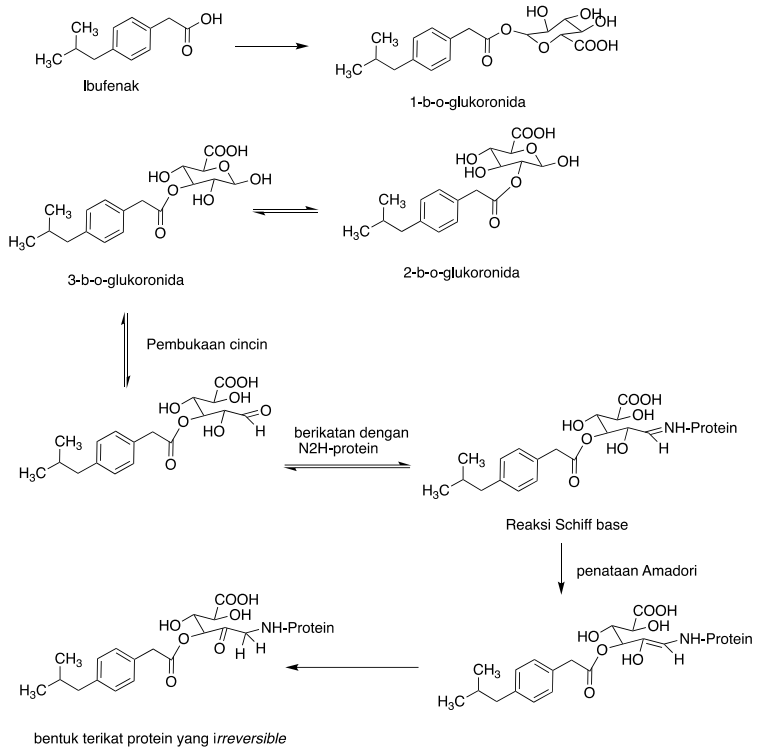


Gambar 4. 17 Struktur Kimia Ibufenak dan Ibuprofen



Gambar 4. 18 Reaksi dan Produk yang diduga dari Metabolisme Obat Tahap II. (a) Glukuronidasi khas gugus nukleofilik (Nu) dalam obat selama metabolisme Fase II membentuk ikatan glikosidik glukuronida yang stabil dan menghasilkan metabolit yang tidak aktif secara farmakologis (b) glukuronidasi obat yang mengandung asam karboksilat membentuk asil glukuronida (AGs) yang dapat bereaksi dengan

protein melalui transasilasi atau (c) migrasi asil intramolekul dan reaksi selanjutnya dengan protein untuk membentuk produk glikasi dan glikosilasi (Monrad dkk. 2014).

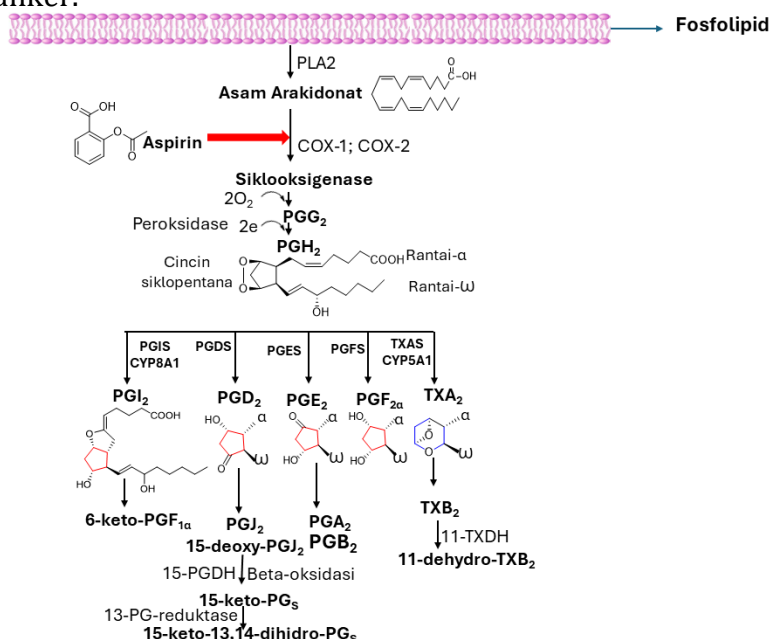


Gambar 4. 19 Produk Reaksi Ibuprofen dengan Protein (Limban dkk. 2018)

4.4. Penggunaan Teraupetik NSAID

Pemahaman tentang NSAID (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*) telah meningkat pesat sejak John Vane menemukan mekanisme kerja aspirin (Gambar 4.20). NSAID,

termasuk aspirin, telah menjadi pilihan utama dalam pengobatan nyeri, demam, dan peradangan yang terkait dengan berbagai kondisi, seperti gangguan rematik, osteoarthritis, dan dismenorea. Selain daripada itu, NSAID juga menjadi fokus penelitian untuk kemungkinan penggunaannya dalam mengatasi masalah kesehatan lainnya, seperti penyakit kardiovaskular hingga penyakit kanker.



Gambar 4. 20 Aspirin Mecegah Pembentukan Prostaglandin dalam Kaskade Asam Arakidonat (Botting 2010)

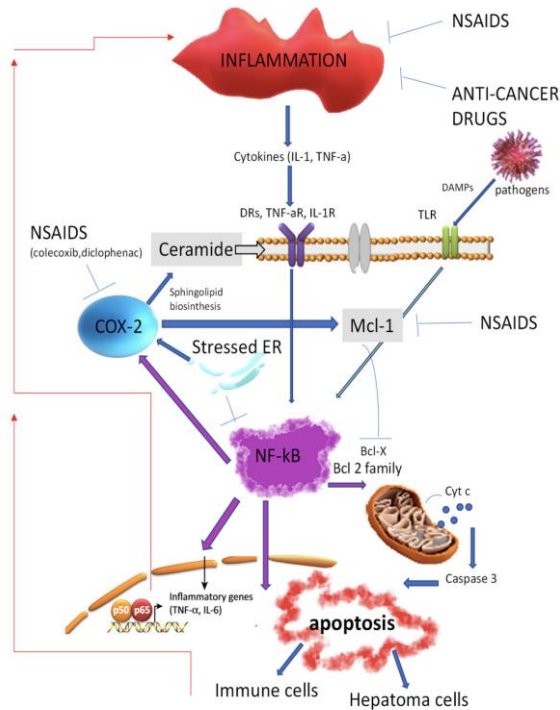
Salah satu contoh paling klasik dari penggunaan kembali NSAID, seperti aspirin, adalah sebagai agen kardioprotektif dalam pengobatan aterosklerosis. Aterosklerosis adalah kondisi di mana arteri terjadi penyempitan atau penyumbatan karena penumpukan plak-plak lemak. Aspirin telah terbukti dapat mengurangi risiko pembekuan darah dan mengurangi peradangan pada dinding arteri, yang dapat

membantu mencegah serangan jantung dan stroke pada individu dengan risiko kardiovaskular tinggi.

Penggunaan NSAID dalam konteks pencegahan dan pengobatan kanker juga telah menjadi fokus penelitian yang signifikan. Salah satu mekanisme utama yang menjadi dasar efek anti-kanker NSAID adalah penghambatan enzim siklooksigenase (COX), yang memainkan peran penting dalam sintesis prostaglandin. Penghambatan COX mengarah pada penurunan produksi prostaglandin, yang pada gilirannya dapat menghambat pertumbuhan sel kanker, menginduksi apoptosis (kematian sel), dan mengurangi neoangiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru) yang penting untuk pertumbuhan tumor. Beberapa strategi yang digunakan oleh NSAID, baik selektif-COX (coxib) maupun non-selektif COX (seperti aspirin), meliputi induksi apoptosis sel tumor, penurunan regulasi reseptor faktor pertumbuhan epidermal, penghambatan neoangiogenesis, dan perlindungan terhadap kerusakan DNA. Dengan demikian, NSAID menawarkan potensi sebagai agen kemopreventif (mencegah kanker) dan terapeutik (mengobati kanker).

Bukti klinis menunjukkan bahwa penggunaan jangka panjang NSAID dapat mengurangi risiko terkena beberapa jenis kanker, seperti kanker kolorektal. Selain itu, dalam beberapa kasus, NSAID telah menunjukkan kemampuan untuk menyebabkan regresi massa tumor setelah pengobatan, terutama ketika digunakan dalam kombinasi dengan rejimen kemoterapi lainnya.

Penggunaan NSAID dalam pengobatan kanker merupakan bidang penelitian yang menjanjikan karena kemampuannya untuk mengurangi lingkungan mikro inflamasi yang mendukung pertumbuhan dan proliferasi sel ganas, serta untuk menghindari respons imun anti-tumor dan resistensi terhadap kemoterapi. NSAID bertindak dengan mengurangi lingkungan inflamasi, sehingga menghambat pertumbuhan sel kanker.



Gambar 4. 21 Mekanisme Antikanker Obat NSAID melalui penghambatan peradangan, mengurangi aktivasi sinyal NF-κB sehingga menghasilkan kematian sel dan aktivasi respon sel imun. DRs (death receptors); NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs); NF-κB (nuclear factor-κB); BCL-2 (antiapoptotic B-cell lymphoma); Cyt c (cytochrome C), TNFaR (Tumor necrosis factor receptor alfa); IL-1R (Interleukin-1 receptor); DAMPs (Damage-associated molecular patterns); TLR (Toll like receptor); NSAIDS (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs); COX-2 (Cyclooxygenase-2); Mcl-1 (Induced myeloid leukemia cell differentiation protein); ER (endoplasmic reticulum); Bcl-x (Apoptosis regulator Bcl-extra); IL-6 (Interleukin 6) (De Re dkk. 2022).

Selain itu, NSAID juga memiliki potensi sebagai terapi anti-kanker baru dengan menargetkan proses epigenetik terkait kanker dan ekspresi miRNA (microRNA). Pendekatan sistem biologis telah digunakan untuk memahami efek NSAID berdasarkan jalur PGHS dan mengidentifikasi biomarker mRNA yang relevan dengan tumor. Penelitian ini memiliki potensi penting dalam pengembangan personalisasi obat.

Terkait dengan penghambatan COX-2 dan dampaknya terhadap kanker, coxib (NSAID yang selektif terhadap COX-2) telah ditemukan dapat mencegah resistensi terhadap kemoterapi pada kanker payudara dengan menghambat produksi prostaglandin E2 (PGE2) yang bergantung pada COX-2. Khususnya, celecoxib, salah satu jenis coxib, telah terbukti menargetkan sel induk kanker payudara, mencegah transisi karsinogenik dari epitel ke mesenkim, dan menghambat metastasis melalui penurunan produksi PGHS-2 (*prostaglandin endoperoxide synthase enzyme*).

Meskipun penghambatan PGHS-2 tampaknya menawarkan potensi dalam pencegahan kanker dengan coxib, kekhawatiran serius terhadap risiko kardiovaskular jangka panjang telah muncul, terutama setelah insiden yang terjadi dengan rofecoxib (Vioxx) dalam uji coba Pencegahan Polip Adenomatosa pada Vioxx (APPROVe). Studi ini menunjukkan peningkatan risiko kardiovaskular yang signifikan pada pasien yang menggunakan rofecoxib, yang menyebabkan penghentian dini dan penarikan Vioxx dari pasar.

Oleh karena itu, meskipun PGHS-2 tetap sebagai target anti-kanker yang potensial, risiko kardiovaskular dari penggunaan penghambat PGHS-2 selektif, seperti coxib, dapat menutupi potensi antikanker dari obat-obatan tersebut. Sebagai alternatif, aspirin telah menarik perhatian karena bukti yang menunjukkan keamanannya yang lebih baik dalam jangka panjang, dan masih menunjukkan kemanjuran yang signifikan melawan berbagai jenis tumor.

Aspirin, dengan penghambatan PGHS-1 telah terbukti menghambat agregasi trombosit dan meningkatkan sensitivitas terhadap kemoterapi tumor. Sebagai hasilnya, aspirin saat ini sedang diselidiki dalam uji coba klinis fase III yang disebut Add-Aspirin, yang bertujuan untuk mengevaluasi efeknya terhadap kekambuhan dan kelangsungan hidup pasien dengan tumor padat non-metastatik (seperti kanker payudara, kolorektal, dan gastroesofagus).

Interpretasi dari analisis kelayakan yang telah direncanakan sebelumnya untuk uji coba Add-Aspirin menunjukkan bahwa aspirin ditoleransi dengan baik setelah radioterapi radikal. Namun, penting untuk dicatat bahwa risiko pendarahan serius tetap ada dengan penggunaan aspirin. Oleh karena itu, langkah-langkah khusus telah diambil dalam studi Add-Aspirin untuk mengurangi risiko pendarahan, seperti penggunaan dosis rendah aspirin pada subjek yang rentan terhadap pendarahan, penggunaan *proton pump inhibitor* (PPI) untuk pasien yang telah menjalani gastrektomi parsial atau esofagektomi, dan pengaturan dosis aspirin berdasarkan usia.

Studi klinis terbaru, termasuk uji coba terkontrol plasebo fase III, terus mengevaluasi potensi aspirin dalam mencegah terulangnya kanker pada pasien kanker payudara HER2-negatif setelah kemoterapi, pembedahan, dan/atau terapi radiasi. Selain itu, studi kohort populasi jangka panjang selama 10 tahun di Hongkong menunjukkan penurunan yang signifikan dalam berbagai jenis kanker pada pengguna aspirin jangka panjang dibandingkan dengan non-pengguna aspirin.

NSAID juga telah menunjukkan potensi dalam sensitisasi *Mycobacterium* terhadap faktor turunan inang dan senyawa antimikobakteri eksogen, serta dalam penghambatan dipeptidyl peptidase-4 sebagai strategi alternatif untuk mengatur metabolisme glukosa dalam diabetes melitus.

Baru-baru ini, induksi PGHS-2 telah dikaitkan dengan kejang, dan inhibitor PGHS-2 telah diusulkan sebagai pilihan terapi potensial untuk menargetkan peradangan saraf selama epilepsi. Sebagai contoh, asam mefenamat telah dihubungkan dengan perlindungan saraf dan pencegahan gangguan kognitif pada tikus dengan menghambat aktivasi inflamasi, peradangan saraf, dan kerugian memori yang bergantung pada NLRP3/IL-1 β yang diinduksi oleh amiloid, menunjukkan efek yang berpotensi terhadap *Alzheimer Diseases*(AD).

Namun, masalah kognitif yang terkait dengan NSAID dan risiko demensia pada orang lanjut usia telah menimbulkan banyak kekhawatiran tentang profil keamanan NSAID dalam melawan *Alzheimer Diseases* (AD). Hubungan yang kompleks antara AD dengan penggunaan NSAID memerlukan penelitian klinis acak yang tepat, yang mempertimbangkan jenis NSAID yang digunakan, durasi penggunaan, dosis, riwayat cacat kognitif sebelumnya, dan faktor lain yang relevan untuk mengevaluasi keamanan profil NSAID dalam pengobatan Alzheimer.

Meskipun NSAID memiliki efek yang kompleks dan terkadang kontradiktif terhadap fungsi kognitif, mereka memiliki implikasi positif dalam penanganan komplikasi pasca-operasi dan perawatan pasien luka bakar. Selain itu, dalam konteks pandemi COVID-19, terdapat spekulasi tentang potensi penggunaan terapi NSAID terhadap COVID-19, terutama setelah laporan sebelumnya tentang potensi indometasin dalam mencegah sintesis RNA virus corona.

Meskipun temuan dari studi-studi menggunakan kembali obat NSAID ini sangat menjanjikan, eksplorasi dan validasi ekstensif diperlukan sebelum penggunaan kembali NSAID secara luas dalam pengaturan klinis. Hal ini penting untuk memastikan keamanan dan efektivitasnya sebelum diadopsi sebagai standar perawatan. Selain itu peningkatan pemahaman tentang mekanisme kerja NSAID dan penelitian yang terus-menerus dalam bidang ini, membuka harapan

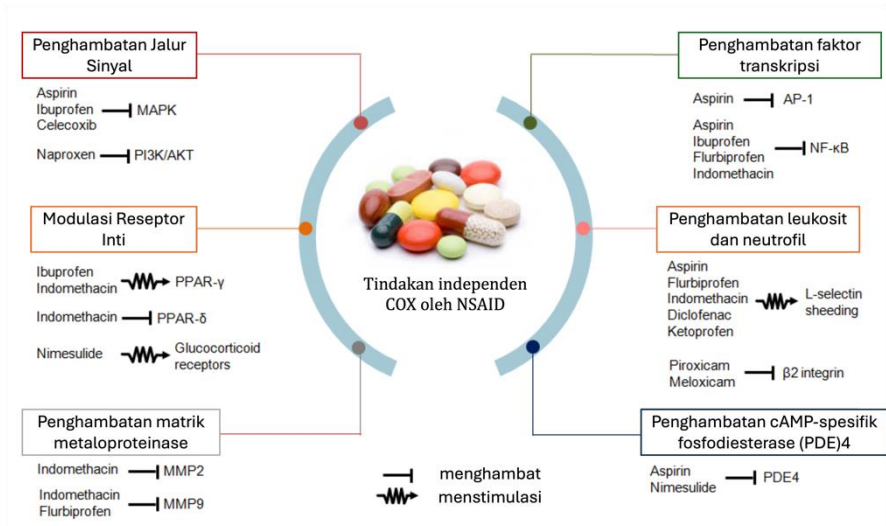
untuk terus meningkatkan pengembangan terapi baru yang lebih efektif dan aman.

4.5. Cara Kerja NSAID

Cara kerja NSAID dapat dikategorikan berdasarkan target subseluler utama, yang sering dibagi menjadi dua mekanisme utama: tergantung pada penghambatan siklooksigenase (COX) dan jalur tindakan independen.

1. Penghambatan COX: Mekanisme utama yang diketahui dari NSAID adalah penghambatan enzim COX, yang merupakan langkah kunci dalam biosintesis prostaglandin dari asam arakidonat. COX memiliki dua isoform utama, yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 biasanya terlibat dalam proses fisiologis seperti perlindungan lambung dan regulasi aliran darah, sementara COX-2 banyak terlibat dalam respons inflamasi. Penghambatan COX oleh NSAID mengurangi produksi prostaglandin dan tromboksan, yang merupakan mediator utama inflamasi dan rasa sakit.
2. Jalur tindakan independen COX (*COX-independent*) mengacu pada mekanisme di luar penghambatan langsung enzim siklooksigenase (COX), yang merupakan target utama dari NSAID. Meskipun NSAID biasanya bekerja dengan menghambat COX untuk mengurangi produksi prostaglandin, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa NSAID juga dapat memiliki efek tambahan melalui jalur tindakan independen COX. Berikut adalah beberapa contoh mekanisme yang terlibat:
 - a. **Interaksi dengan jalur sinyal intraselular:** NSAID telah ditemukan mempengaruhi berbagai jalur sinyal intraselular yang terlibat dalam respons inflamasi dan nyeri. Ini termasuk pengaruh terhadap jalur MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*), NF- κ B (*Nuclear Factor-kappa B*), dan perubahan dalam ekspresi gen yang terlibat dalam respons inflamasi.

- b. **Modulasi aktivitas enzim non-COX:** Beberapa studi menunjukkan bahwa NSAID dapat mempengaruhi aktivitas enzim non-COX, seperti fosfolipase A2 (PLA2) dan lipooxygenase (LOX), yang juga terlibat dalam jalur produksi mediator inflamasi, seperti leukotrien.
- c. **Interaksi dengan sistem kekebalan tubuh:** NSAID dapat memengaruhi respons imun tubuh dengan mengatur produksi sitokin, adhesi sel, dan aktivitas sel-sel kekebalan tertentu di luar penghambatan COX.
- d. **Modulasi produksi oksidan dan antioksidan:** Beberapa NSAID telah ditunjukkan memiliki kemampuan untuk mempengaruhi produksi radikal bebas dan aktivitas antioksidan, yang dapat memengaruhi peradangan dan kerusakan jaringan.



Gambar 4. 22 Mekanisme Independent COX oleh Berbagai NSAID (Ozleyen dkk. 2023)

Meskipun jalur tindakan independen COX belum sepenuhnya dipahami, pemahaman tentang mekanisme ini telah berkembang dan menunjukkan potensi untuk memperluas pemahaman kita tentang cara kerja NSAID dan efeknya pada tubuh. Namun, perlu dilakukan lebih banyak penelitian untuk memahami secara menyeluruh kontribusi jalur tindakan ini terhadap efek klinis NSAID.

BAB 5

IBUPROFEN

5.1 PENDAHULUAN

Aspirin dan ibuprofen merupakan dua jenis obat yang sering digunakan untuk meredakan nyeri dan peradangan. Namun demikian, adanya laporan mengenai efek samping dari aspirin berupa iritasi lambung, tukak lambung, pengencer darah serta dapat meningkatkan risiko sindrom Reye pada anak-anak membuat kedua ilmuwan yaitu Profesor Stuart Adam dan Dr. John Nicholson membuat banyak senyawa baru untuk dapat menemukan obat pereda nyeri yang lebih baik. Salah senyawa yang berhasil disintesis adalah ibuprofen. Obat ini terbukti sangat efektif dalam meredakan nyeri dan peradangan pada orang yang menderita rematoid arthritis. Saat ini, ibuprofen adalah salah satu obat pereda nyeri yang paling populer di dunia. Obat ini tersedia dalam berbagai bentuk, seperti tablet, kapsul, sirup, dan gel.

Menurut BCS (*Biopharmaceutical Classification System*), ibuprofen termasuk BCS kelas II. Kelas ini mencakup obat-obat dengan sifat permeabilitas yang tinggi tetapi kelarutannya dalam air yang rendah. Sebagai pengingat BSC adalah sistem klasifikasi yang digunakan dalam farmasi untuk mengelompokkan obat-obat berdasarkan sifat fisiko kimia mereka dan perilaku dalam tubuh manusia. Terdapat empat kelas dalam BCS, yaitu : Kelas 1. Obat-obat dalam kelas ini memiliki tingkat kelarutan yang tinggi dan tingkat permeabilitas yang tinggi. Contohnya adalah aspirin. Kelas 2. Obat-obat dalam kelas ini memiliki

tingkat kelarutan yang rendah tetapi tingkat permeabilitas yang tinggi. Contohnya adalah ibuprofen. Kelas 3. Obat-obat dalam kelas ini memiliki kelarutan yang tinggi tetapi tingkat permeabilitas yang rendah. Contohnya adalah ketoprofen. Kelas 4. Obat-obat dalam kelas ini memiliki tingkat kelarutan yang rendah dan tingkat permeabilitas yang rendah. Contohnya adalah danazol.

Ibuprofen merupakan obat yang digunakan untuk menangani dan mengobati penyakit inflamasi, gangguan reumatoid, nyeri ringan hingga sedang, demam, dismenore, dan osteoarthritis. Obat ini termasuk dalam kelas obat NSAID (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug*). Mekanisme kerja utama ibuprofen adalah penghambatan enzim siklooksigenase COX-1 dan COX-2 yang non-selektif dan reversibel. Penelitian *in-vitro* menunjukkan bahwa, dari dua enansiomer, *S*-ibuprofen merupakan penghambat enzim COX yang lebih kuat dibandingkan dengan *R*-ibuprofen. Dalam pengujian darah lengkap manusia secara *in-vitro*, *S*-ibuprofen terlihat memiliki aktivitas penghambatan yang sebanding terhadap COX-1 dan COX-2 (IC_{50} masing-masing 2,1 dan 1,6 mol/L).

Dalam konteks mekanisme kerja ibuprofen, penting untuk memahami bahwa COX-1 dan COX-2 adalah enzim yang krusial dalam sintesis prostaglandin dan prostanoid lainnya dari asam arakidonat. Prostanoid, seperti PGE₂, PGD₂, PGF₂ α , PGI₂ (juga dikenal sebagai prostasiklin), dan tromboksan A₂, memiliki efek biologis yang beragam dan penting dalam regulasi berbagai proses fisiologis dan patologis dalam tubuh.

Efek farmakodinamik utama ibuprofen terkait langsung dengan penghambatan sintesis prostanoid. Ibuprofen secara efektif menghambat aktivitas COX-1 dan COX-2, yang mengurangi produksi prostanoid, terutama PGE₂ dan PGI₂. PGE₂ dan PGI₂ dikenal sebagai prostanoid proinflamasi yang memiliki efek seperti meningkatkan pembentukan edema, meningkatkan permeabilitas

pembuluh darah, dan meningkatkan infiltrasi leukosit. Mereka juga memiliki peran dalam mengurangi ambang batas neuron sensorik terhadap rangsangan, yang berkontribusi pada persepsi rasa sakit (Rainsford 2015).

Dengan demikian, mekanisme kerja utama ibuprofen terkait dengan penghambatan sintesis prostanoid, terutama PGE₂ dan PGI₂, melalui penghambatan COX-1 dan COX-2, yang pada gilirannya memberikan efek farmakologisnya yang penting dalam mengurangi peradangan, rasa sakit, dan demam.

Di luar penghambatan COX, ibuprofen juga dapat mempengaruhi berbagai proses biologis yang terlibat dalam respons inflamasi dan nyeri. Beberapa mekanisme kerjanya di luar penghambatan COX meliputi:

1. **Interaksi dengan sistem kekebalan tubuh:** Ibuprofen dapat memengaruhi respons imun tubuh dengan mengatur produksi sitokin, adhesi sel, dan aktivitas sel-sel kekebalan tertentu. Ini dapat mengurangi aktivitas sel-sel inflamasi seperti makrofag dan neutrofil, serta mengurangi pelepasan mediator inflamasi.
2. **Modulasi sintesis oksida nitrat (NO):** Ibuprofen telah terbukti mempengaruhi produksi oksida nitrat melalui pengaktifasian atau penghambatan sintase oksida nitrat (NOS), tergantung pada jenis enzim dan sistem seluler yang digunakan. NO memiliki peran penting dalam regulasi fungsi vaskular dan sistem kekebalan tubuh, dan perubahan dalam produksinya dapat mempengaruhi respons inflamasi.
3. **Penangkapan radikal bebas:** Ibuprofen telah dilaporkan menghambat radikal hidroksil (HO•), oksida nitrat (•NO), dan anion peroksinitrit (ONOO•-) dalam sistem skrining secara *in-vitro*. Ini menunjukkan potensi ibuprofen dalam mengurangi stres oksidatif yang terkait dengan proses inflamasi.

4. **Modulasi jalur sinyal intraselular:** Ibuprofen dapat mempengaruhi berbagai jalur sinyal intraselular yang terlibat dalam respons inflamasi, seperti jalur MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) dan NF- κ B (*Nuclear Factor-kappa B*). Ini dapat mengatur ekspresi gen yang terlibat dalam peradangan dan mengurangi produksi mediator inflamasi.

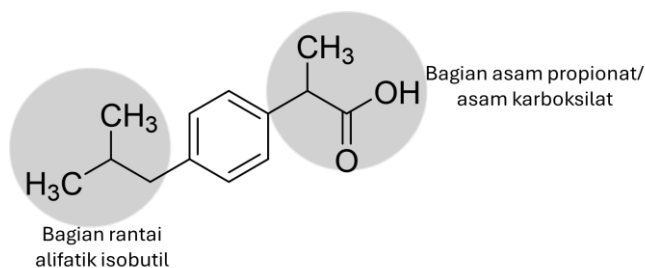
A. Struktur Ibuprofen

Ibuprofen adalah obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) yang berasal dari asam propionat dan dianggap sebagai propionik pertama. Obat ini merupakan asam monokarboksilat yaitu asam propionat yang salah satu hidrogen pada posisi 2 disubstitusi oleh gugus 4-(2-metilpropil)fenil. Pengembangan obat ini awalnya dilakukan pada tahun 1960 saat meneliti alternatif aspirin yang lebih aman. Ibuprofen akhirnya dipatenkan pada tahun 1961 dan obat ini pertama kali diluncurkan untuk melawan rematoid arthritis di Inggris pada tahun 1969 dan Amerika Serikat pada tahun 1974. Ini adalah NSAID pertama yang tersedia tanpa resep.

Struktur molekul Ibuprofen dibagi menjadi 3 bagian, yaitu:

1. Rantai Alifatik (Rantai samping isobutil)
Ibuprofen memiliki rantai alifatik samping yang terdiri dari empat atom karbon (isobutil). Rantai samping ini bersifat lipofilik sehingga membantu ibuprofen menembus membran sel dan mencapai target reseptor di dalam tubuh.
2. Gugus Aril (Cincin aromatik)
Ibuprofen memiliki cincin aromatik benzena yang terikat pada rantai alifatik. Cincin aromatik ini berperan penting dalam interaksi dengan reseptor target dan aktivitas farmakologi ibuprofen yaitu memberi efek analgetik
3. Gugus Asam karboksilat (-COOH)

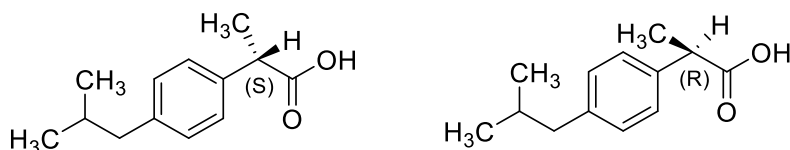
Ibuprofen memiliki gugus asam karboksilat ($-\text{COOH}$) yang merupakan bagian penting untuk aktivitas anti-inflamasi dan analgesik. Gugus ini dapat membentuk ikatan hidrogen dengan reseptor target dan bertanggung jawab atas aktivitas obat. Namun pada gugus ini memberikan efek samping jika ibuprofen dikonsumsi secara oral dan dalam jangka waktu yang panjang yaitu ulserasi (luka/tukak) dan perdarahan pada saluran pencernaan seperti lambung dan usus serta gagal ginjal (Bhandari dkk. 2008). Efek samping tersebut disebabkan oleh dua mekanisme yaitu kontak langsung molekul ibuprofen dengan dinding saluran pencernaan, yang menyebabkan iritasi lokal dan penghambatan enzim siklooksigenase (COX) oleh ibuprofen di saluran pencernaan, yang mengganggu produksi prostaglandin yang berperan dalam melindungi lapisan mukosa. Iritasi lokal disebabkan oleh gugus karboksilat bebas ($-\text{COOH}$) dalam struktur molekul ibuprofen. Gugus ini bersifat asam dan dapat merusak lapisan pelindung lambung dan usus.



Gambar 5. 1 Struktur Ibuprofen

Pada produk yang tersedia, ibuprofen merupakan campuran rasemat. Campuran rasemik dapat diartikan sebagai suatu campuran yang mengandung sepasang enantiomer dalam jumlah yang sama, yaitu sepasang enantiomer R dan S seperti yang tersaji pada Gambar 5.2. Dilaporkan bahwa setelah diberikan, R-enantiomer

mengalami interkonversi ekstensif menjadi S-enansiomer *in-vivo* melalui aktivitas enzim rasemase alfa-metilasil-CoA. Secara umum diusulkan bahwa S-enansiomer mampu menghasilkan aktivitas farmakologi yang lebih kuat daripada R-enansiomer (Evans 2001).

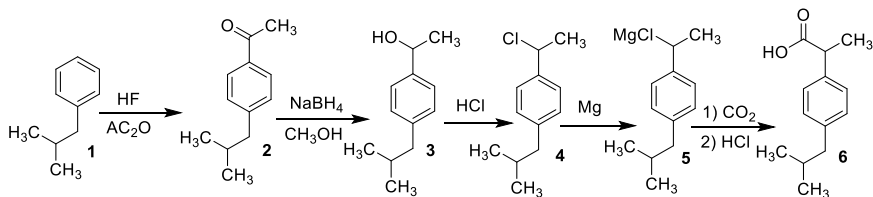


Gambar 5. 2 Campuran Rasemat Ibuprofen

Telah dibuktikan dalam uji *in-vitro* bahwa isomer (S)-ibuprofen menunjukkan aktivitas sekitar 160 kali lebih tinggi dalam penghambatan enzim COX dibandingkan dengan (R)-ibuprofen. (S)-enansiomer sama-sama menghambat aktivitas COX-1 dan COX-2, sedangkan (R)-ibuprofen menghambat COX-1 kurang kuat dibandingkan (S)-ibuprofen dan tidak menunjukkan penghambatan COX-2. Perlu ditekankan bahwa (R)-ibuprofen meningkatkan efek samping yang disebabkan oleh asupan campuran rasemat, terutama dari saluran pencernaan. Pemberian oral (S)-ibuprofen murni dilaporkan memberikan efek analgesik yang lebih kuat dalam waktu yang lebih singkat, dibandingkan dengan campuran rasemat yang mengandung bentuk aktif (S) dalam jumlah yang kurang lebih sama ((S)-ibuprofen murni artinya hanya mengandung bentuk enansiomer (S) saja tanpa tercampur dengan bentuk (R)). Formulasi obat ini yang tersedia secara komersial adalah campuran rasemat (Ibuprofen), sehingga obat tersebut memiliki efek samping pada lambung dan memiliki aktivitas yang kurang maksimal.

5.2 Sintesis Ibuprofen

Proses sintetik ibuprofen meliputi asilasi Friedel-Crafts, reduksi, substitusi klorida, dan reaksi Grignard. Sintesis ibuprofen dilakukan melalui proses lima langkah seperti yang ditunjukkan pada Gambar 5.3. Pada tahap awal (*step 1*), Isobutilbenzena (1) direaksikan dengan asetat anhidrida melalui reaksi asilasi Friedel-Crafts menggunakan katalis AlCl_3 untuk menghasilkan *p*-isobutilasetofenon (2). Anhidrida asetat dan AlCl_3 membentuk kompleks asam Lewis yang menghasilkan ion asilinium, yang kemudian diserang oleh isobutilbenzena (1) melalui substitusi aromatik elektrofilik, menghasilkan *p*-isobutilasetofenon (2). Kemudian (*step 2*) *p*-isobutilasetofenon (2) direduksi dengan NaBH_4 dalam pelarut CH_3OH untuk membentuk alkohol (3). Lalu (*step 3*), Alkohol (3) disubstitusi oleh klorin dalam kondisi asam melalui mekanisme $\text{S}_{\text{N}}1$, menghasilkan senyawa (4). Setelah itu (*step 4*), senyawa (4) direaksikan dengan magnesium dalam pelarut eter pada kondisi refluks untuk membentuk pereaksi Grignard (5). Terakhir (*step 5*), Karbon dioksida (CO_2) digelembungkan melalui pereaksi Grignard (5), yang memungkinkan serangan nukleofilik dari pereaksi Grignard ke CO_2 , diikuti dengan protonasi, menghasilkan produk akhir ibuprofen (6) (Kilburg dan Tyler 2017).



Gambar 5. 3 Reaksi Sintesis Ibuprofen

5.3 Derivatisasi Ibuprofen

Adanya laporan mengenai efek samping dari ibuprofen berupa tukak lambung yang diduga akibat gugus asam karboksilat pada struktur ibuprofen, membuat sejumlah peneliti melakukan kajian untuk mengubah struktur senyawa ibuprofen menjadi senyawa serupa lainnya dengan mengubah satu atau lebih gugus fungsinya, atau umumnya dikenal sebagai derivatisasi senyawa ibuprofen.

Secara umum, tujuan derivatisasi suatu senyawa sangatlah beragam, diantaranya adalah untuk meningkatkan stabilitas senyawa, meningkatkan kelarutan dalam pelarut tertentu, memfasilitasi analisis atau pemisahan, mengubah sifat fisik atau sifat biologis suatu senyawa sehingga meningkatkan kegunaannya dalam aplikasi tertentu. Sebagai contoh, derivatisasi ibuprofen umumnya dilakukan dengan tujuan untuk meningkatkan kelarutan dalam air, meningkatkan stabilitasnya di dalam tubuh, meningkatkan sifat farmakokinetik, serta untuk mengurangi efek samping atau meningkatkan target terapi dari ibuprofen.

Beberapa bentuk derivatisasi yang telah dilakukan pada ibuprofen antara lain ialah:

1. **Esterifikasi** : ibuprofen dapat diesterifikasi dengan asam tertentu, seperti asam asetat atau asam benzoat untuk menghasilkan senyawa ester yang lebih larut dalam lemak daripada ibuprofen asli. Ini dapat meningkatkan kelarutan dalam pelarut organik tertentu atau bahkan meningkatkan bioavailabilitas obat tersebut.
2. **Asetilasi**: Ibuprofen juga dapat diubah menjadi derivat asetil, seperti ibuprofen asetil, yang memiliki sifat-sifat yang berbeda dari ibuprofen asli. Ibuprofen asetil sering kali lebih cepat diserap dalam tubuh manusia daripada ibuprofen murni.
3. **Derivatisasi Amida**: Pada beberapa kasus, ibuprofen dapat diubah menjadi derivat amida dengan mereaksikan

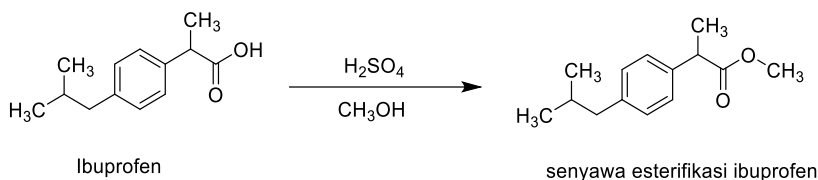
ibuprofen dengan amina tertentu. Ini bisa digunakan untuk meningkatkan stabilitas atau kelarutan senyawa.

4. **Pengubahan Gugus Fungsional:** Selain itu, ada juga metode derivatisasi lain yang melibatkan pengubahan gugus fungsional tertentu pada molekul ibuprofen, seperti substitusi alkil, aril, atau amina.

Berikut adalah beberapa contoh derivatisasi dari ibuprofen yang telah dilaporkan oleh beberapa peneliti:

1. Reaksi pembentukan senyawa esterifikasi ibuprofen (kode NS-1) (Shah dkk. 2023).

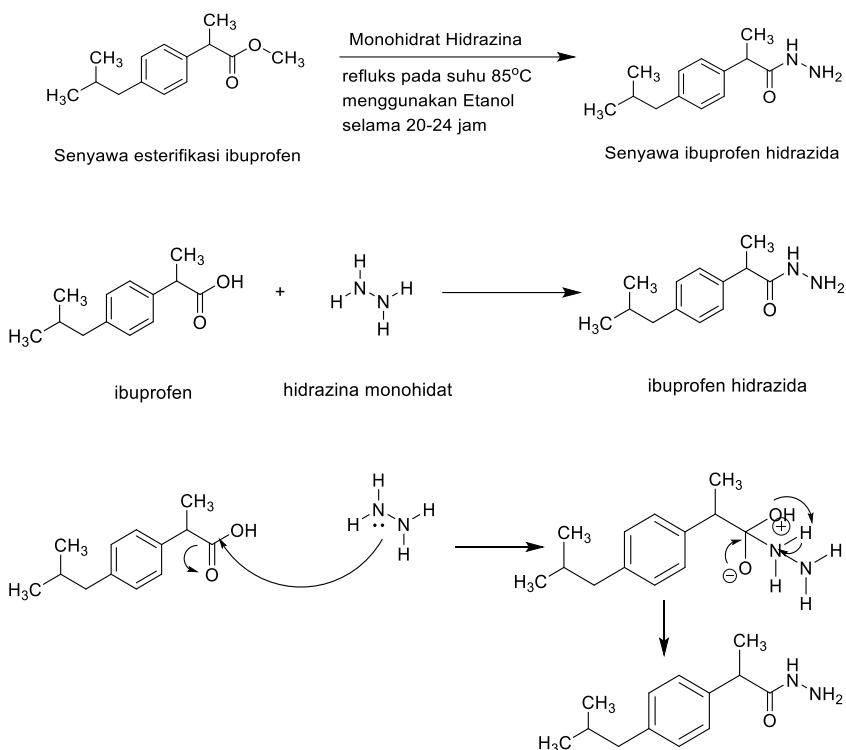
Sintesis turunan ibuprofen ini dilakukan dengan mereaksikan ibuprofen dengan asam sulfat dan metanol didalam mikrowave selama 10 menit.



Gambar 5. 4 Reaksi Esterifikasi Ibuprofen

2. Reaksi pembentukan senyawa ibuprofen hidrazida (kode NS-2) (Shah dkk. 2023).

Sintesis ibuprofen hidrazida dapat dilakukan dengan menggunakan bahan dasar berupa hasil esterifikasi senyawa ibuprofen yang telah didapatkan dari proses sebelumnya. Senyawa esterifikasi ibuprofen direflux pada suhu 85°C menggunakan metanol selama 20-24 jam dengan penambahan senyawa monohidrat hidrazida.



Gambar 5. 5 Mekanisme Pembentukan Ibuprofen Hidrazida

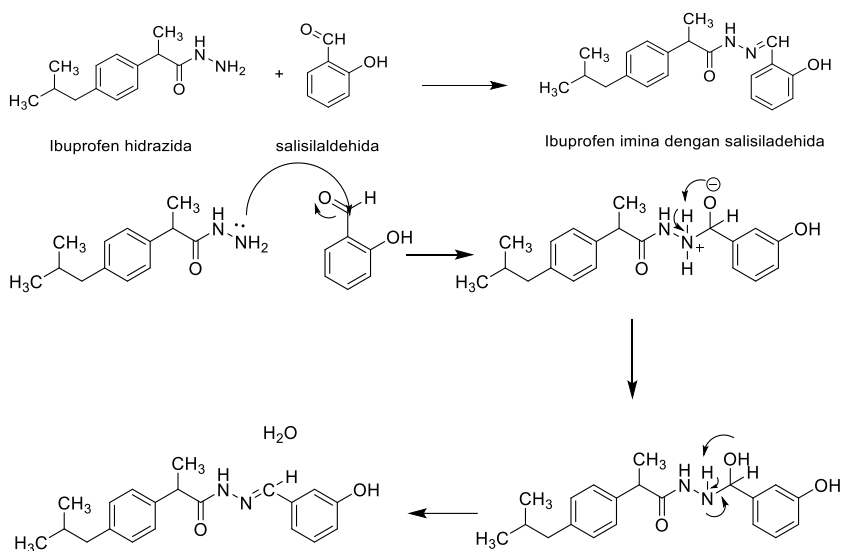
- Reaksi pembentukan senyawa ibuprofen imina dengan salisilaldehida (Kode NS-3 dan Kode NS-4) (Shah dkk. 2023).

Metode pembuatan senyawa sintesis ibuprofen imina dengan salisilaldehid dilakukan dengan dua tahap. Tahap pertama yaitu pembentukan hidrazida yang melibatkan penggantian gugus hidroksil (-OH) pada asam karboksilat di ibuprofen dengan gugus hidrazida (-NHNH₂). Tahap ini menghasilkan produk atau senyawa ibuprofen hidrazida dan air sebagai produk samping.

Langkah awal pada tahap 1 yaitu mereaksikan gugus asam bebas ibuprofen dengan hidrazin monohidrat. Setelah itu, campuran reaksi dilarutkan pada etanol 86% dan direfluks pada suhu 85°C selama 20-24 jam. Proses refluks ini bertujuan untuk memastikan bahwa reaksi berlangsung dengan efisien dan untuk menghilangkan pelarut berlebih. Suhu dan waktu refluks harus dikontrol dengan cermat untuk memastikan pembentukan produk yang diinginkan. Ibuprofen hidrazida yang terbentuk, kemudian digunakan dalam tahap selanjutnya.

Tahap kedua yaitu reaksi basa Schiff, yang merupakan reaksi antara senyawa aldehid (-CHO) dengan senyawa aromatik primer yang mengandung gugus amina (-NH₂). Reaksi ini akan menghasilkan senyawa imina.

Langkah awal pada tahap 2 yaitu mereaksikan gugus aldehid pada senyawa salisilaldehid dengan gugus amina pada senyawa ibuprofen hidrazida. Setelah itu, campuran reaksi dilarutkan pada etanol 88% dan 93%. Direfluks pada suhu 80°C selama 18-20 jam. Proses refluks sering digunakan dalam sintesis organik, melibatkan pemanasan campuran reaksi dalam labu tertutup, sering kali dengan menggunakan kondensor. Proses ini bertujuan untuk memastikan bahwa reaksi berlangsung dengan efisien dan tidak kehilangan bahan reaktan. Produk akhir pada tahap 2 adalah senyawa ibuprofen imina dengan salisilaldehid yang selanjutnya akan dianalisis dan diujikan secara menyeluruh untuk menentukan apakah senyawa turunan ini lebih baik dalam hal efikasi dan tolerabilitas atau keamanan dibandingkan dengan ibuprofen induk dan senyawa turunan ibuprofen lainnya.



Gambar 5. 6 Reaksi Basa Schiff Ibuprofen

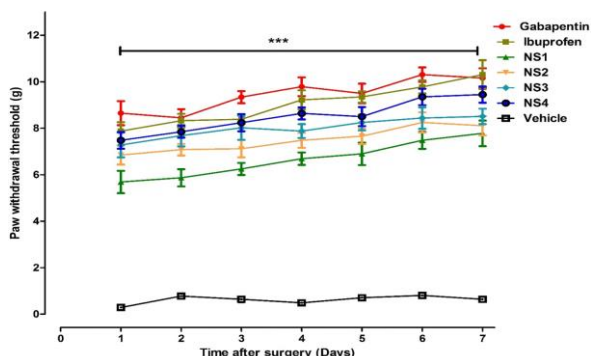
Berbagai senyawa derivat ibuprofen yang telah disintesis (NS-1, NS-2, NS-3, NS-4) memiliki beragam nilai efektivitas yang dirangkum sebagai berikut: nilai efektivitas dari masing-masing hasil sintesis dimana ibuprofen Ester dengan skor 84%, ibuprofen hydrazide 86%, ibuprofen benzaldehid 88% dan ibuprpfen salisilaldehid 93%. Ibuprofen ester (NS1) dan ibuprofen hidrazida (NS2) menunjukkan hasil yang memiliki potensi dapat menyebabkan iritasi pada lambung. Berdasarkan kelarutannya ibuprofen hydrazida lebih baik dibandingkan ibuprofen ester karena Ibuprofen hidrazida memiliki kelarutan yang lebih baik dalam pelarut polar sedangkan ibuprofen cenderung lebih larut dalam pelarut organik seperti etanol atau aseton. Sementara itu, Ibuprofen benzaldehida (NS3) dan Ibuprofen salisilaldehid (NS4) menunjukkan hasil bahwa ibuprofen salisilaldehid yang

lebih baik terhadap lambung dengan tidak menunjukkan tanda-tanda tukak lambung.

Selain ditinjau dari efektifitasnya, berbagai senyawa turunan ibuprofen ini dikaji berdasarkan efek farmakologis yang dihasilkan. Berikut adalah ulasan aktivitas biologis yang diuji pada keempat senyawa turunan ibuprofen tersebut.

a. Efek Antinociceptive

Efek *antinociceptive* adalah kemampuan suatu zat untuk mengurangi atau menghilangkan sensasi nyeri. Dalam konteks penelitian ini, efek *antinociceptive* dari turunan ibuprofen mengacu pada kemampuannya dalam mengurangi nyeri inflamasi pada hewan model. Analisis data menunjukkan bahwa turunan ibuprofen yang disintesis memiliki efek antinosiseptif yang signifikan pada model hewan dengan nyeri inflamasi yaitu pada hiperalgesia mekanis akibat sayatan pada tikus. Dosis berulang dari turunan ibuprofen menunjukkan efek anti-alodinik yang menonjol pada dosis 10 mg/kg dan 30 mg/kg, dengan penekanan maksimal nyeri terjadi pada dosis 30 mg/kg. Di antara semua turunannya, turunan salisilaldehid menunjukkan efek paling menonjol diikuti dengan yang lainnya. Dapat diamati dari grafik dibawah ini, dengan tanda garis dan lingkaran berwarna biru tua (NS4) aktivitas lebih mendekati aktivitas ibuprofen induk dibanding dengan NS3, NS2, dan NS1. Sehingga hasil ini menunjukkan potensi turunan ibuprofen sebagai agen terapi efektif untuk kondisi inflamasi pasca operasi dan kronis.



Gambar 5. 7 Efek Antinociceptive (Shah dkk. 2023)

b. Efek perlindungan lambung

Efek perlindungan lambung dari turunan ibuprofen yang disintesis merupakan hasil penting dari penelitian ini. Turunan ibuprofen menunjukkan kemampuan untuk melindungi lambung dengan tidak menunjukkan efek ulserogenik yang signifikan pada dosis yang diuji. Selain itu, tidak terdapat penurunan signifikan dalam pH lambung atau volume cairan lambung pada kelompok yang menerima turunan ibuprofen, serta tidak terdapat peningkatan signifikan dalam keasaman bebas, keasaman total, atau konsentrasi pepsin pada lambung hewan percobaan. Hal ini menunjukkan potensi turunan ibuprofen sebagai agen gastroprotektif yang aman untuk digunakan dalam mengurangi nyeri inflamasi tanpa efek samping ulserogenik yang signifikan.

Beberapa parameter yang digunakan untuk mengevaluasi efek perlindungan lambung dari turunan ibuprofen yang disintesis adalah:

- Skor lesi lambung (*lesion score*) untuk menilai kerusakan mukosa lambung. Semakin tinggi skor lesi, semakin parah kerusakan yang terjadi pada mukosa lambung. Dalam penelitian ini, skor lesi lambung

digunakan sebagai parameter untuk mengevaluasi efek perlindungan lambung dari turunan ibuprofen yang disintesis. Hasil menunjukkan bahwa nilai skor lesi lambung yang rendah pada semua turunan ibuprofen (NS-1-NS-4), hal ini menunjukkan bahwa semua turunan ibuprofen tersebut tidak menunjukkan efek ulserogenik yang signifikan pada dosis yang diuji atau dengan kata lain bahwa turunan ibuprofen memiliki efek perlindungan terhadap mukosa lambung dan dapat membantu mencegah kerusakan yang disebabkan oleh faktor-faktor tertentu.

- b. pH cairan lambung untuk mengukur tingkat keasaman lambung. Penurunan pH menunjukkan peningkatan keasaman, sedangkan peningkatan pH menunjukkan penurunan keasaman. Dalam penelitian ini, pH cairan lambung dievaluasi untuk memahami efek perlindungan lambung dari turunan ibuprofen yang disintesis. Hasil menunjukkan tidak terdapat penurunan signifikan dalam pH cairan lambung pada kelompok hewan yang menerima turunan ibuprofen, menunjukkan bahwa turunan tersebut tidak mempengaruhi tingkat keasaman lambung secara signifikan.
- c. Volume cairan lambung untuk mengetahui jumlah cairan yang dihasilkan oleh lambung. Dalam penelitian ini, volume cairan lambung dievaluasi untuk memahami efek perlindungan lambung dari turunan ibuprofen yang disintesis. Hasil menunjukkan tidak terdapat penurunan signifikan dalam volume cairan lambung pada kelompok hewan yang menerima turunan ibuprofen, menunjukkan bahwa turunan tersebut tidak mempengaruhi produksi cairan lambung secara signifikan.
- d. Keasaman bebas untuk mengevaluasi tingkat keasaman lambung. Keasaman bebas mengacu pada jumlah asam lambung yang tidak terikat. Dalam

penelitian ini, evaluasi keasaman bebas dilakukan untuk memahami efek perlindungan lambung dari turunan ibuprofen yang disintesis. Hasil menunjukkan peningkatan signifikan dalam keasaman bebas pada kelompok yang menerima aspirin dan ibuprofen, namun tidak terdapat peningkatan signifikan pada keasaman bebas pada kelompok yang menerima turunan ibuprofen. Hal ini menunjukkan bahwa turunan ibuprofen tidak terdapat peningkatan keasaman bebas.

- e. Keasaman total digunakan untuk mengevaluasi tingkat keasaman lambung. Keasaman total mencakup keasaman bebas dan keasaman terikat. Dalam penelitian ini, evaluasi keasaman total dilakukan untuk memahami efek perlindungan lambung dari turunan ibuprofen yang disintesis. Hasil menunjukkan tidak terdapat peningkatan signifikan pada keasaman total pada kelompok yang menerima turunan ibuprofen. Hal ini menunjukkan bahwa turunan ibuprofen tidak mempengaruhi keasaman total lambung secara signifikan, meskipun terdapat peningkatan keasaman bebas yang teramati pada dosis tertentu.
- f. Konsentrasi pepsin untuk menilai aktivitas enzim pepsin dalam lambung. Pepsin adalah enzim protease yang berperan dalam pencernaan protein di lambung. Meskipun pepsin berperan dalam pencernaan protein, peningkatan konsentrasi pepsin dalam lambung dapat menjadi faktor yang berkontribusi pada kerusakan mukosa lambung dan terjadinya ulserasi. Dalam penelitian yang dilakukan, tidak terdapat peningkatan signifikan dalam konsentrasi pepsin pada kelompok hewan yang menerima turunan ibuprofen, menunjukkan bahwa turunan tersebut tidak mempengaruhi aktivitas enzim pepsin dalam lambung secara signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa turunan ibuprofen dapat memberikan perlindungan terhadap

kerusakan mukosa lambung tanpa meningkatkan aktivitas enzim pepsin yang dapat merusak mukosa lambung.

- g. Evaluasi morfologi lambung untuk melihat perubahan struktural dan tanda-tanda ulserasi. Dalam penelitian ini, perubahan morfologi lambung dievaluasi dengan memeriksa gambaran makroskopis kasar mukosa lambung setelah pemberian ibuprofen dan turunannya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terjadi perubahan morfologi yang parah seperti garis-garis hemoragik, warna merah, atau bintik-bintik maag pada kelompok hewan yang diberi turunan ibuprofen pada dosis tertentu. Hal ini menunjukkan bahwa turunan ibuprofen memiliki efek perlindungan terhadap lambung tanpa menimbulkan tanda-tanda ulserasi yang signifikan.

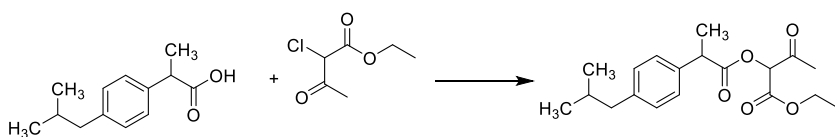


Gambar 5.8 Gambaran Makroskopis Kasar Mukosa Lambung Setelah Pemberian Ibuprofen dan Turunannya (Shah dkk. 2023)

4. Sintesis etil 2-(2-(4-isobutilfenil) propanoiloksi-3-oksobutanoat (kode 1)

Sintesis ini dimulai dengan membuat senyawa etil-2-kloro-3-oksobutanoat dari senyawa asam 2-kloro-3-oksobutanoat yang direaksikan dengan etanol dan toluena sebagai pelarut dan PTSA atau asam *p*-toluena sulfonat sebagai katalis. Campuran ini kemudian direfluk selama 2 jam. Reaksi dimonitoring menggunakan kromatografi gas. Setelah selesai, reaksi ditunggu hingga suhu mencapai 30 °C dan dicuci dua kali menggunakan larutan natrium bikarbonat 20 % yang terlarut didalam air. Lapisan organik kemudian dikeringkan sehingga diperoleh senyawa 2-kloro-3-oksobutanoat.

Selanjutnya senyawa 2-kloro-3-oksobutanoat direaksikan dengan ibuprofen yang dilarutkan dalam dimetil asetat amida pada suhu kamar. Pada larutan tersebut, kemudian ditambahkan kalium karbonat dengan penambahan gas nitrogen. Campuran tersebut distirer selama 4-5 jam pada suhu ruang.

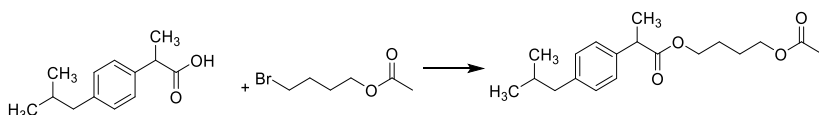


Gambar 5. 9 Reaksi Ibuprofen dengan 3-2-kloro-3-oksobutanoat

5. Sintesis 4-asetoksibutil-2-(4-isobutilfenil) propanoat (kode 2)

Sintesis senyawa 4-asetoksibutil-2-(4-isobutilfenil) propanoat diawali dengan membuat senyawa 4-bromobutil asetat. Asam 4-bromobutirat, metanol dan toluena serta PTSA direfluk selama 2 jam sehingga terbentuk senyawa 4-bromobutil asetat.

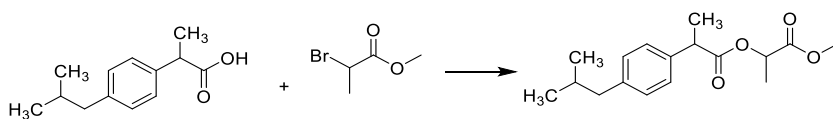
Selanjutnya senyawa 4-bromobutil asetat direaksikan dengan ibuprofen yang dilarutkan dalam dimetil asetat amida pada suhu kamar. Pada campuran tersebut, kemudian ditambahkan kalium karbonat dengan penambahan gas nitrogen. Campuran tersebut distirer selama 4-5 jam pada suhu ruang.



Gambar 5. 10 Reaksi Ibuprofen dengan 4-bromobutil asetat

6. Sintesis 1-metoksi-1-oksopropan-2-il-2-(4-isobutilfenil) propanoat (kode 3)

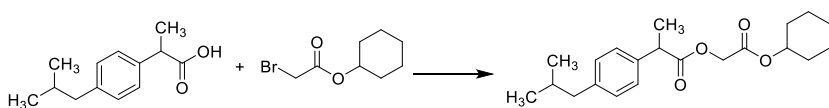
Campuran antara asam bromopropionat, metanol, toluena dan PTSA direfluk selama 2 jam sehingga terbentuk senyawa metil-2-bromopropanoat. Senyawa ini selanjutnya direaksikan dengan ibuprofen yang dilarutkan dalam dimetil asetat amida sebanyak 25 mL pada suhu kamar. Pada campuran tersebut, kemudian ditambahkan kalium karbonat dengan penambahan gas nitrogen. Campuran tersebut distirer selama 4-5 jam pada suhu ruang.



Gambar 5. 11 Reaksi Ibuprofen dengan metil-2-bromopropanoat

7. Sintesis 2-(sikloheksiloksi)-2-oksoetil-2-(4-isobutilfenil) propanoat (kode 4)

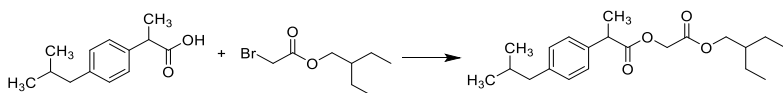
Direflux campuran asam bromoasetat, sikloheksanol dan toluena yang mengandung PTSA hingga terbentuk senyawa sikloheksil-2-bromoasetat. Kemudian senyawa ini direaksikan dengan dengan ibuprofen yang dilarutkan dalam dimetil asetat amida pada suhu kamar. Pada campuran tersebut, kemudian ditambahkan kalium karbonat dengan penambahan gas nitrogen. Campuran tersebut distirer selama 4-5 jam pada suhu ruang.



Gambar 5. 12 Reaksi Ibuprofen dengan Sikloheksil-2-bromoasetat

8. Sintesis 2-(2-etilbutoksi)-2-oksoetil-2-(4-isobutilfenil) propanoat (kode 5)

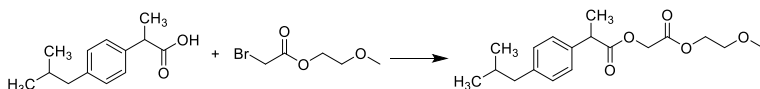
Direflux campuran asam bromoasetat, 2-etil butanol dan toluena yang mengandung PTSA hingga terbentuk senyawa 2-etilbutil-2-bromoasetat. Kemudian senyawa ini direaksikan dengan dengan ibuprofen yang dilarutkan dalam dimetil asetat amida pada suhu kamar. Pada campuran tersebut, kemudian ditambahkan kalium karbonat dengan penambahan gas nitrogen. Campuran tersebut distirer selama 4-5 jam pada suhu ruang.



Gambar 5. 13 Reaksi Ibuprofen dengan 2-etilbutil-2-bromoasetat

9. Sintesis 2-(2-metoksietoksi)-2-oksoetil-2-(4-isobutilfenil) propanoat (kode 6)

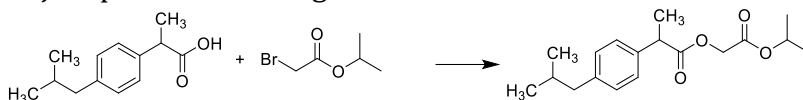
Direflux campuran asam bromoasetat, 2-metoksi etanol dan toluena yang mengandung PTSA hingga terbentuk senyawa 2-metoksietil -2-bromoasetat. Kemudian senyawa ini direaksikan dengan dengan ibuprofen yang dilarutkan dalam dimetil asetat amida pada suhu kamar. Pada campuran tersebut, kemudian ditambahkan kalium karbonat dengan penambahan gas nitrogen. Campuran tersebut distirer selama 4-5 jam pada suhu ruang.



Gambar 5. 14 Reaksi Ibuprofen dengan 2-metoksietil-2-bromoasetat

10. Sintesis 2-isopropoksi-2-oksoetil-2-(4-isobutilfenil) propanoat (kode 7)

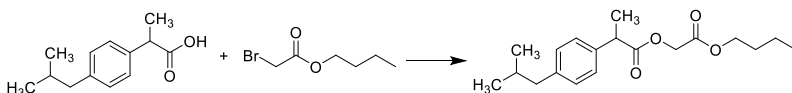
Direflux campuran asam bromoasetat, isopropanol dan toluena yang mengandung PTSA hingga terbentuk senyawa isopropil-2-bromoasetat. Kemudian senyawa ini direaksikan dengan dengan ibuprofen yang dilarutkan dalam dimetil asetat amida pada suhu kamar. Pada campuran tersebut, kemudian ditambahkan kalium karbonat dengan penambahan gas nitrogen. Campuran tersebut distirer selama 4-5 jam pada suhu ruang.



Gambar 5. 15 Reaksi Ibuprofen dengan Senyawa Isopropil-2-bromoasetat

11. Sintesis 2-butoksi-2-oksoetil-2-(4-isobutilfenil) propanoat (kode 8)

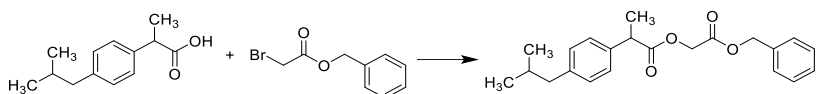
Direflux campuran asam bromoasetat, n-bromobutanol dan toluena yang mengandung PTSA hingga terbentuk senyawa butil-2-bromoasetat. Kemudian senyawa ini direaksikan dengan dengan ibuprofen yang dilarutkan dalam dimetil asetat amida pada suhu kamar. Pada campuran tersebut, kemudian ditambahkan kalium karbonat dengan penambahan gas nitrogen. Campuran tersebut distirer selama 4-5 jam pada suhu ruang.



Gambar 5. 16 Reaksi Ibuprofen dengan Senyawa butil-2-bromoasetat

12. Sintesis 2-(benziloksi)-2-oksoetil-2-(4-isobutilfenil) propanoat

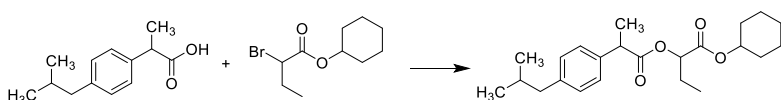
Direflux campuran asam bromoasetat, benzil alkohol dan toluena yang mengandung PTSA hingga terbentuk senyawa benzil-2-bromoasetat. Kemudian senyawa ini direaksikan dengan dengan ibuprofen yang dilarutkan dalam dimetil asetat amida pada suhu kamar. Pada campuran tersebut, kemudian ditambahkan kalium karbonat dengan penambahan gas nitrogen. Campuran tersebut distirer selama 4-5 jam pada suhu ruang.



Gambar 5. 17 Reaksi Ibuprofen dengan Senyawa benzil-2-bromoasetat

13. Sintesis sikloheksil-2-(2-(4-isobutilfenil) propanoiloksi) butanoat (Kode 10)

Direflux campuran asam bromobutirat, sikloheksanol dan toluena yang mengandung PTSA hingga terbentuk senyawa asam 2-bromo-butirat sikloheksil ester. Kemudian senyawa ini direaksikan dengan dengan ibuprofen yang dilarutkan dalam dimetil asetat amida pada suhu kamar. Pada campuran tersebut, kemudian ditambahkan sebanyak kalium karbonat dengan penambahan gas nitrogen. Campuran tersebut distirer selama 4-5 jam pada suhu ruang.

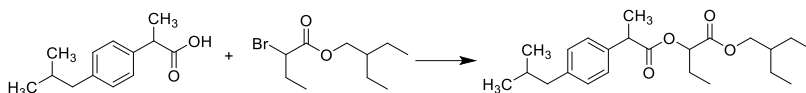


Gambar 5. 18 Reaksi Ibuprofen dengan Senyawa Asam 2-bromobutirat sikloheksil ester

14. Sintesis 2-etilbutil-2-(2-(4-isobutilfenil) propanoiloksi) butanoat (Kode 11)

Direflux campuran asam 2-bromobutirat, 2-etil butanol dan toluena yang mengandung PTSA hingga terbentuk senyawa asam 2-bromo-butirat 2-etil ester. Kemudian senyawa ini direaksikan dengan dengan ibuprofen yang dilarutkan dalam dimetil asetat amida pada suhu kamar. Pada campuran tersebut, kemudian ditambahkan kalium karbonat dengan penambahan

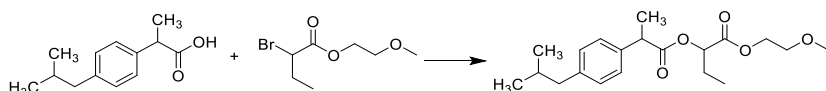
gas nitrogen. Campuran tersebut distirer selama 4-5 jam pada suhu ruang.



Gambar 5. 19 Reaksi Ibuprofen dengan Senyawa Asam 2-bromobutirat-2-etil ester

15. Sintesis 2-etilbutil-2-(2-(4-isobutilfenil) propanoiloksi) butanoat (Kode 12)

Direflux campuran asam 2-bromobutirat, 2-metoksi etanol dan toluena yang mengandung PTSA hingga terbentuk senyawa asam 2-bromo-butirat 2-metoksi-etil ester. Kemudian senyawa ini direaksikan dengan dengan ibuprofen yang dilarutkan dalam dimetil asetat amida pada suhu kamar. Pada campuran tersebut, kemudian ditambahkan kalium karbonat dengan penambahan gas nitrogen.

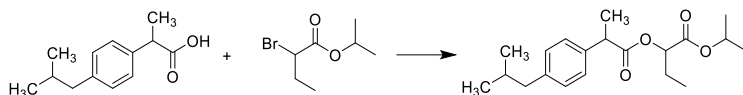


Gambar 5. 20 Reaksi Ibuprofen dengan Senyawa Asam 2-bromo-butirat-2-metoksi-etil ester

16. Sintesis Isopropil-2-(2-(4-isobutilfenil) propanoiloksi) butanoat (kode 13)

Direflux campuran asam 2-bromobutirat, isopropanol dan toluena yang mengandung PTSA hingga terbentuk senyawa asam 2-bromo-butirat isopropil ester. Kemudian senyawa ini direaksikan dengan dengan ibuprofen yang dilarutkan dalam dimetil asetat amida pada suhu kamar. Pada campuran

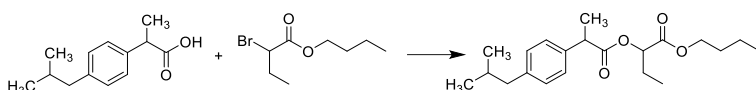
tersebut, kemudian ditambahkan kalium karbonat dengan penambahan gas nitrogen.



Gambar 5. 21 Reaksi Ibuprofen dengan Senyawa Asam 2-bromo- butirat isopropil ester

17. Sintesis butil-2-(2-(4-isobutilfenil) propanoiloksi) butanoat (kode 14)

Direflux campuran asam 2-bromobutirat, n-butanol dan toluena yang mengandung PTSA hingga terbentuk senyawa asam 2-bromo-butirat butil ester. Kemudian senyawa ini direaksikan dengan dengan ibuprofen yang dilarutkan dalam dimetil asetat amida pada suhu kamar. Pada campuran tersebut, kemudian ditambahkan kalium karbonat dengan penambahan gas nitrogen.

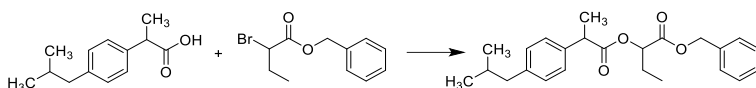


Gambar 5. 22 Reaksi Ibuprofen dengan Senyawa Asam 2-bromo-butirat butil ester

18. Sintesis benzil-2-(2-(4-isobutilfenil) propanoiloksi) butanoat (Kode 15)

Direflux campuran asam 2-bromobutirat, benzil alkohol dan toluena yang mengandung PTSA hingga terbentuk senyawa asam 2-bromo-butirat benzil ester. Kemudian senyawa ini direaksikan dengan dengan ibuprofen yang dilarutkan dalam dimetil asetat amida pada suhu kamar. Pada campuran tersebut, kemudian

ditambahkan kalium karbonat dengan penambahan gas nitrogen. Campuran tersebut distirer selama 4-5 jam pada suhu ruang.

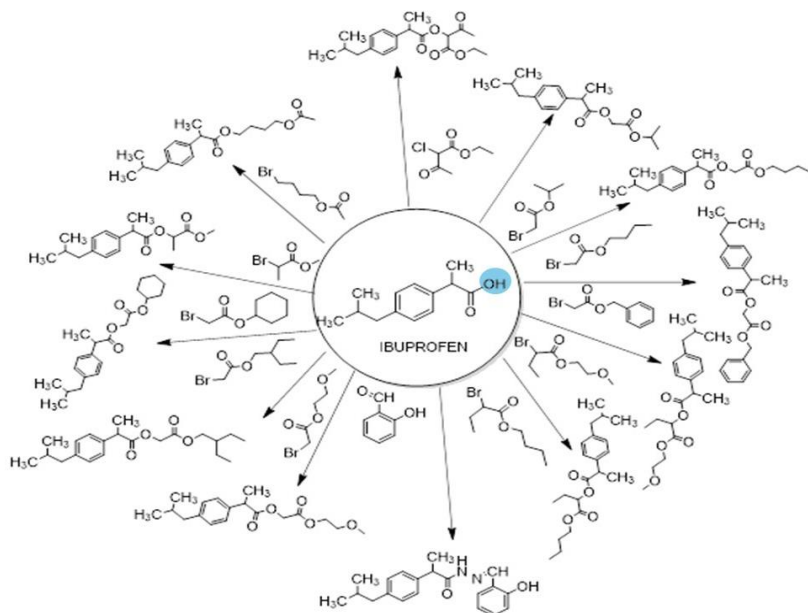


Gambar 5. 23 Reaksi Ibuprofen dengan Senyawa Asam 2-bromo butirat benzil ester

Kelima belas senyawa prodrug ibuprofen yang berhasil disintesis kemudian dievaluasi kajian farmakologi serta aktivitas anti-inflamasinya. Berdasarkan hasil uji yang dilaporkan oleh Dhakane dkk. (2014) memperlihatkan bahwa senyawa dengan kode 2 dan 14 memiliki efek samping yang minimum dan dapat meningkatkan bioavailabilitasnya. Seluruh prodrug yang berhasil disintesis kode senyawa 1-15 menunjukkan hasil yang signifikan dalam menghambat pembentukan edema dibandingkan dengan ibuprofen awalnya. Namun, senyawa dengan kode 2, 6, 9, 10, 12, dan 14 memiliki penghambatan edema yang lebih baik. Uji ulserogenik memperlihatkan bahwa ibuprofen menghasilkan iritasi dan ulserasi pada mukosa GI sementara senyawa dengan kode 2,12, dan 14 memiliki potensi yang paling baik dalam mengurangi iritasi dan ulserasi pada mukosa GI. Senyawa dengan kode 14 menunjukkan bioavailabilitas yang baik dihitung dari nilai AUC profil konsentrasi senyawa tersebut.

Secara umum, dari beberapa derivat ibuprofen yang telah berhasil disintesis memperlihatkan bahwa gugus karboksilat pada ibuprofen merupakan gugus yang diganti atau dimodifikasi dengan gugus lain. Dilaporkan oleh Ullah dkk (2015) gugus karboksilat pada ibuprofen bertanggung

jawab terhadap toksisitas lambung sehingga penggantian gugus ini diyakini memberikan efek yang lebih baik.



Gambar 5. 24 Turunan Ibuprofen

DAFTAR PUSTAKA

- Aoki, Tomohiro, and Shuh Narumiya. 2012. Prostaglandins and Chronic Inflammation. *Trends in Pharmacological Sciences* 33(6): 304–11. doi:10.1016/j.tips.2012.02.004.
- Bhandari, Shashikant V., Kailash G. Bothara, Mayuresh K. Raut, Ajit A. Patil, Aniket P. Sarkate, and Vinod J. Mokale. 2008. Design, Synthesis and Evaluation of Antiinflammatory, Analgesic and Ulcerogenicity Studies of Novel S-Substituted Phenacyl-1,3,4-Oxadiazole-2-Thiol and Schiff Bases of Diclofenac Acid as Nonulcerogenic Derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 16(4): 1822–31. doi:10.1016/j.bmc.2007.11.014.
- Bindu, Samik, Somnath Mazumder, and Uday Bandyopadhyay. 2020. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Organ Damage: A Current Perspective. *Biochemical Pharmacology* 180. doi:10.1016/j.bcp.2020.114147.
- Bosch, Dirk J., Gertrude J. Nieuwenhuijs-Moeke, Matijs van Meurs, Wayel H. Abdulahad, and Michel M.R.F. Struys. 2022. Immune Modulatory Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Perioperative Period and Their Consequence on Postoperative Outcome. *Anesthesiology* 136(5): 843–60. doi:10.1097/ALN.0000000000004141.
- Botting, Regina M. 2010. Vane's Discovery of the Mechanism of Action of Aspirin Changed Our Understanding of Its Clinical Pharmacology. *Pharmacological Reports* 62(3): 518–25. doi:10.1016/S1734-1140(10)70308-X.
- Evans, A M. 2001. *Clin Rheumatol (2001) (Suppl): S9-S14 Clinical Rheumatology Comparative Pharmacology of S(+)-Ibuprofen and (RS)-Ibuprofen.*

- Fathul Qorib, Mohammad, and Abdul Khairul Rizki Purba. 2022. Dinamika Ekspresi Cox1 Dan Cox2 Sebagai Landasan Tatalaksana Nyeri Dan Inflamasi." *Jurnal Kedokteran Unram* 2022(4): 1233–39.
- Kilburg, McKenna, and Rachel Tyler. 2017. Ibuprofen Synthesis. *Synaptic*.
- Kudalkar, Shalley. 2015. Heme Peroxidases *Heme Peroxidases*. The Royal Society of Chemistry. doi:10.1039/9781782622628.
- Leiba, Jade, Resul Özbilgiç, Liz Hernández, Maria Demou, Georges Lutfalla, Laure Yatime, and Mai Nguyen-Chi. 2023. Molecular Actors of Inflammation and Their Signaling Pathways: Mechanistic Insights from Zebrafish. *Biology* 12(2). doi:10.3390/biology12020153.
- Limban, Carmen, Diana C. Nuță, Cornel Chiriță, Simona Negreș, Andreea L. Arsene, Marina Goumenou, Spyros P. Karakitsios, Aristidis M. Tsatsakis, and Dimosthenis A. Sarigiannis. 2018. The Use of Structural Alerts to Avoid the Toxicity of Pharmaceuticals. *Toxicology Reports* 5: 943–53. doi:10.1016/j.toxrep.2018.08.017.
- Mengle-Gaw, Laurel J., and Benjamin D. Schwartz. 2002. "Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Promise or Peril? *Mediators of Inflammation* 11(5): 275–86. doi:10.1080/09629350290000041.
- MirAfzali, Zahra, Jeffrey R. Leipprandt, John L. McCracken, and David L. DeWitt. 2006. Topography of the Prostaglandin Endoperoxide H2 Synthase-2 in Membranes. *Journal of Biological Chemistry* 281(38): 28354–64. doi:10.1074/jbc.M605206200.

- Monrad, Rune Nygaard, James C. Errey, Conor S. Barry, Mazhar Iqbal, Xiaoli Meng, Lisa Iddon, Jennifer A. Perrie, et al. 2014. Dissecting the Reaction of Phase II Metabolites of Ibuprofen and Other NSAIDS with Human Plasma Protein. *Chemical Science* 5(10): 3789–94. doi:10.1039/c4sc01329h.
- Neunzig, Ina, Anke Göhring, Călin Aurel Drăgan, Josef Zapp, Frank T. Peters, Hans H. Maurer, and Matthias Bureik. 2012. Production and NMR Analysis of the Human Ibuprofen Metabolite 3-Hydroxyibuprofen. *Journal of Biotechnology* 157(3): 417–20. doi:10.1016/j.jbiotec.2011.12.016.
- Ozleyen, Adem, Yakup Berkay Yilmaz, Serhat Donmez, Hazal Nazlıcan Atalay, Gizem Antika, and Tugba Boyunegmez Tumer. 2023. Looking at NSAIDs from a Historical Perspective and Their Current Status in Drug Repurposing for Cancer Treatment and Prevention. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 149(5): 2095–2113. doi:10.1007/s00432-022-04187-8.
- Pereira-Leite, Catarina, Cláudia Nunes, and Salette Reis. 2013. Interaction of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs with Membranes: In Vitro Assessment and Relevance for Their Biological Actions. *Progress in Lipid Research* 52(4): 571–84. doi:10.1016/j.plipres.2013.08.003.
- Piazza, Gary A., Adam B. Keeton, Heather N. Tinsley, Jason D. Whitt, Bernard Gary, Bini Mathew, Raj Singh, William E. Grizzle, and Robert C. Reynolds. 2010. NSAIDs: Old Drugs Reveal New Anticancer Targets. *Pharmaceuticals* 3(5): 1652–67. doi:10.3390/ph3051652.
- Rainsford, K D. 2015. *Ibuprofen: Discovery, Development and Therapeutics*.

- De Re, Valli, Anna Rossetto, Alessandro Rosignoli, Elena Muraro, Vito Racanelli, Maria Lina Tornesello, Aron Zompicchiatti, and Alessandro Uzzau. 2022. Hepatocellular Carcinoma Intrinsic Cell Death Regulates Immune Response and Prognosis. *Frontiers in Oncology* 12. doi:10.3389/fonc.2022.897703.
- Ricciotti, Emanuela, and Garret A. Fitzgerald. 2011. Prostaglandins and Inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 31(5): 986–1000. doi:10.1161/ATVBAHA.110.207449.
- Shah, Nisar Zamin, Satya Kumar Avula, Nasiara Karim, Nazar Ul Islam, Gaber El-Saber Batiha, Abdullatif Bin Muhsinah, Ajmal Khan, and Ahmed Al-Harrasi. 2023. Bio-Oriented Synthesis of Ibuprofen Derivatives for Enhancement Efficacy in Post-Operative and Chronic Inflammatory Pain Models. *RSC Advances* 13(18): 12518–28. doi:10.1039/d3ra01385e.
- Tallima, Hatem, and Rashika El Ridi. 2018. Arachidonic Acid: Physiological Roles and Potential Health Benefits – A Review. *Journal of Advanced Research* 11: 33–41. doi:10.1016/j.jare.2017.11.004.
- Wang, Bei, Lujin Wu, Jing Chen, Lingli Dong, Chen Chen, Zheng Wen, Jiong Hu, Ingrid Fleming, and Dao Wen Wang. 2021. Metabolism Pathways of Arachidonic Acids: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 6(1). doi:10.1038/s41392-020-00443-w.
- Wautier, Jean Luc, and Marie Paule Wautier. 2023. Pro- and Anti-Inflammatory Prostaglandins and Cytokines in Humans: A Mini Review. *International Journal of Molecular Sciences* 24(11). doi:10.3390/ijms24119647.

Zhang, Yiran, Yingxiang Liu, Jin Sun, Wei Zhang, Zheng Guo, and Qiong Ma. 2023. Arachidonic Acid Metabolism in Health and Disease. *MedComm* 4(5). doi:10.1002/mco2.363.

INDEKS

A

Angiogenesis, 107

Aterogenesis, 107

D

Derivatisasi, 80, 107

G

Granulasi, 107

H

Hiperplasia, 107

Homeostasis, 27, 107

I

Inflamasi, 29, 30, 31, 36, 107, 112

Invasi sel, 107

Isoform, 55, 108

L

Leprosy, 108

N

NSAID (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs), 63, 108

P

PGHS (Prostaglandin Endoperoxide Synthase Enzyme), 108

Proliferasi, 28, 108

S

Siklooksigenase, 1, 3, 108

V

Vasokonstriksi, 108

GLOSARIUM

Angiogenesis: Proses fisiologis pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada.

Aterogenesis: Proses pembentukan plak di lapisan intima arteri. Proses ini dapat menimbulkan aterosklerosis.

Derivatisasi: Suatu proses kimia dimana sebuah senyawa diubah menjadi senyawa lain dengan menambahkan atau mengganti bagian-bagian tertentu dari struktur molekulnya.

Granulasi: Proses pembentukan jaringan fibrosa yang terbentuk dari bekuan darah sebagai bagian dari proses penyembuhan luka.

Hiperplasia: Peningkatan jumlah sel dalam suatu jaringan atau organ. Peningkatan jumlah sel ini dapat menyebabkan jaringan atau organ menjadi lebih besar atau lebih tebal.

Homeostasis: Kemampuan tubuh atau sistem biologis untuk mempertahankan kondisi internal yang stabil dan seimbang meskipun terjadi perubahan lingkungan eksternal.

Inflamasi: Mekanisme pertahanan tubuh terhadap benda asing atau infeksi mikroorganisme asing. Inflamasi biasanya ditandai dengan pembengkakan, nyeri, rasa panas, dan lain sebagainya.

Invasi sel: Proses di mana sel-sel (umumnya sel kanker) menembus dan menyebar ke jaringan di sekitarnya.

Isoform: Dua atau lebih protein yang secara fungsional serupa dan memiliki urutan asam amino yang serupa tetapi tidak identik.

Leprosy: Penyakit dengan nama lain kusta atau lepra, yaitu penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium leprae*.

NSAID (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs): Obat anti inflamasi nonsteroid. Obat ini digunakan untuk meredakan nyeri, mengurangi peradangan dan menurunkan demam melalui penghambatan enzim siklooksigenase.

PGHS (Prostaglandin Endoperoxide Synthase Enzyme): Enzim heme yang mengkatalis konversi asam arakidonat (AA) menjadi prostaglandin H₂ (PGH₂). PGHS memiliki dua isoform, yaitu PGHS-1 dan PGHS-2 yang diekspresikan dalam jaringan dan kondisi sel yang berbeda.

Proliferasi: Pertumbuhan dan Perbanyakan sel yang berlebihan atau tidak terkontrol, seperti yang terjadi pada sel kanker.

Siklooksigenase: Siklooksigenase atau yang disebut dengan Prostaglandin G/H sintase; Prostaglandin endoperoksida H sintase; EC 1.14.99.1 merupakan enzim homodimer yang terikat pada membran di retikulum endoplasma yang tugasnya mengkatalisis dua langkah pertama dalam biosintesis prostaglandin

Vasokonstriksi: Penyempitan pembuluh darah yang disebabkan oleh kontraksi otot polos di dinding pembuluh darah. Proses ini menyebabkan aliran darah berkurang atau bahkan berhenti.

BIODATA PENULIS



Dr. Lizma Febrina, M.Sc

Dosen

Universitas Mulawarman

Penulis lahir di Samarinda pada bulan Februari 1988. Merupakan anak pertama dari tiga bersaudara. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Pendidikan Kimia di Universitas Mulawarman. Kemudian, penulis melanjutkan pendidikan S2 di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) di Universitas Gadjah Mada pada tahun 2010. Pada tahun 2018, penulis melanjutkan pendidikan ke jenjang Doktor di Fakultas MIPA Institut Teknologi Bandung dan lulus pada tahun 2022. Adapun penulis dapat dihubungi melalui email: lizma@farmasi.unmul.ac.id

Bidang metabolomik dan penyakit degeneratif merupakan tema riset yang penulis tekuni. Berbagai penelitian mengenai metabolomik khususnya berbasis NMR telah berhasil publish diberbagai jurnal internasional bereputasi. Senyawa-senyawa aktif antidiabetes dan antikanker berhasil diidentifikasi dengan menggunakan pendekatan metabolomik. Selain metabolomik, mata kuliah sintesis senyawa bahan farmasi juga merupakan mata kuliah yang penulis ajarkan pada Fakultas Farmasi. Mata kuliah ini membahas bagaimana mensintesis senyawa-senyawa bahan Farmasi termasuk didalamnya ialah sintesis berbagai obat.

NSAID merupakan salah satu golongan obat yang paling banyak diresepkan untuk mengatasi nyeri. Oleh karenanya menarik untuk dibahas lebih lanjut.

SINOPSIS BUKU

Buku "Prostaglandin dan Obat Anti Inflamasi: Teori hingga Perjalanan Sintesisnya" mengupas secara mendalam bagaimana mekanisme pembentukan prostaglandin, enzim yang berperan dalam biosintesis prostaglandin, peran prostaglandin dalam tubuh hingga obat-obat yang berperan dalam menghambat pembentukan dari prostaglandin. Lebih jauh lagi, buku ini juga membahas mengenai obat golongan NSAID yang digunakan untuk meredakan nyeri, menurunkan demam, dan mengurangi peradangan melalui penghambatan pembentukan prostaglandin. Pada buku ini dibahas pula, perjalanan sintesis dari obat golongan NSAID serta derivatisasi dan mekanisme derivatisasi dari obat-obat golongan NSAID. Buku ini diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu referensi bagi mahasiswa pada khususnya dan masyarakat umum untuk dapat memahami teori hingga perjalanan sintesis obat anti-inflamasi khususnya golongan NSAID.