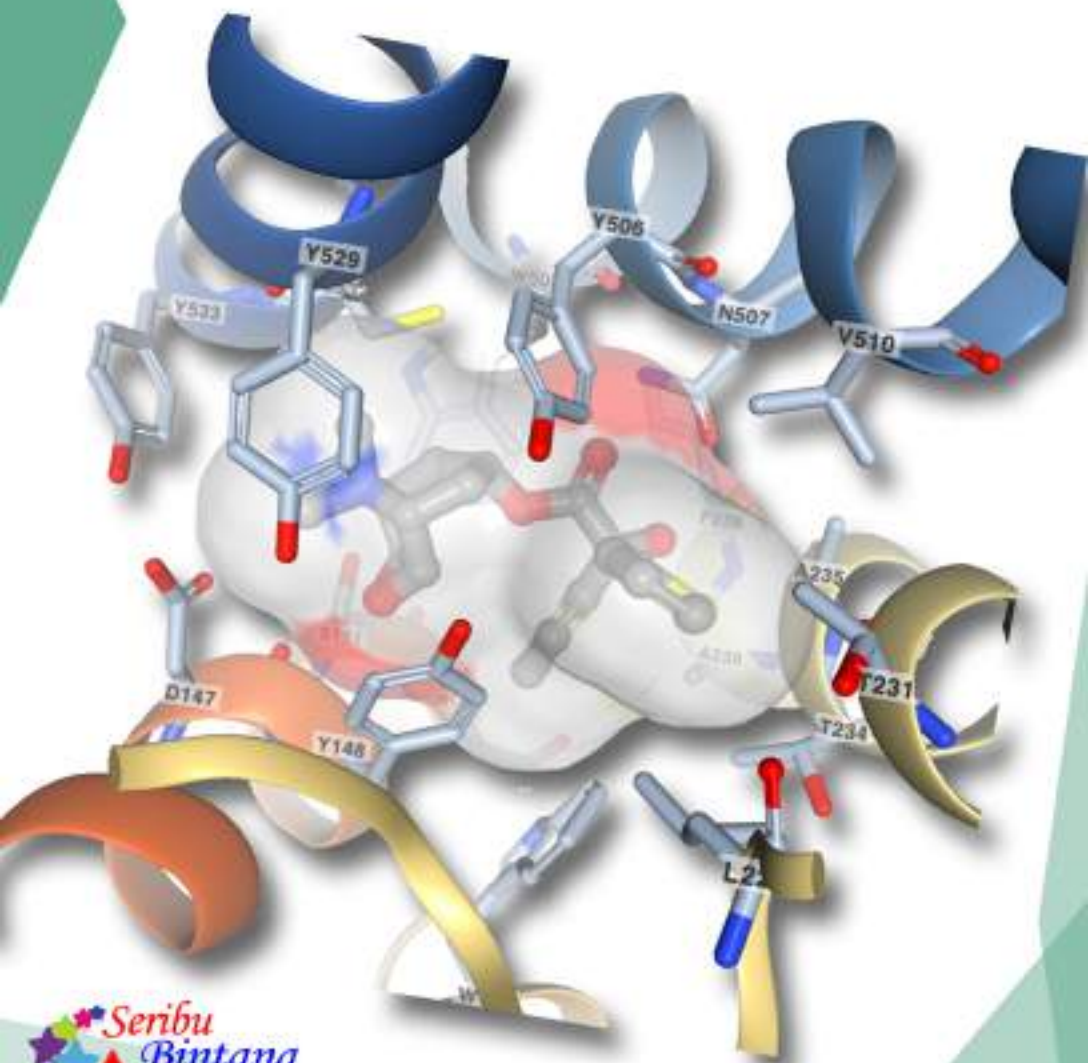


PENGANTAR KIMIA MEDISINAL



PENGANTAR KIMIA MEDISINAL

Penulis:

Rollando, S.Farm., M.Sc., Apt.

Desain Cover:

Christopher Daniel Kurniawan

Tata Letak:

Christopher Daniel Kurniawan

Diterbitkan oleh : CV. Seribu Bintang



PENGANTAR KIMIA MEDISINAL

ISBN : 978-602-72738-6-3

Penulis : Rollando, S.Farm., M.Sc., Apt
Editor : Soetam Rizky Wicaksono
Tata Letak : Christopher Daniel Kurniawan
Sampul : Christopher Daniel Kurniawan

Penerbit :

CV. Seribu Bintang
Malang – Jawa Timur - Indonesia
Website : www.SeribuBintang.co.id
Email : info@seribubintang.co.id
FB : www.fb.com/cv.seribu.bintang

Edisi pertama : Desember 2017

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan yang Maha Pengasih dan Penyayang atas segala karunia dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan buku “Pengantar Kimia Medisinal”. Materi dalam buku ini membahas tentang konsep dasar dan jenis interaksi obat-reseptor, reaksi biotransformasi fase I, reaksi biotransformasi fase II, dan teori tentang interaksi obat reseptor, dan latihan reaksi biotransformasi obat. Materi dalam buku ini diharapkan dapat memudahkan pembaca untuk mendapat gambaran mengenai dasar interaksi obat dan reseptor dan dapat membantu mahasiswa ditengah keterbatasan sumber bacaan tentang kimia medisinal dalam bahasa Indonesia.

Penulis mengucapkan mengucapkan banyak terima kasih kepada rekan sejawat yang telah memberikan kritik dan saran yang mendukung dalam penyusunan buku ini. Kepada pendamping hidupku yaitu Eva Monica, S.Farm.,M.Sc.,Apt., terima kasih atas pengertian dan dukungannya yang tidak pernah habis. Buku ini juga aku persembahkan kepada orang tuaku yang tidak pernah lelah untuk berdoa dan berjuang untuk memberikan yang terbaik baik anak-anaknya. Kepada semua yang telah mambantu tersusunnya buku ini yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu, tidak lupa saya mengucapkan banyak terima kasih.

Kritik dan saran yang membangun senantiasa saya nantikan guna penyempurnaan buku ini.

Malang,
Maret 2017

Rollando, S.Farm., M.Sc., Apt.

DAFTAR ISI

KIMIA MEDISINAL.....	1
MEKANISME AKSI OBAT.....	7
Macam-Macam Ikatan Obat dengan Reseptor	12
INTERAKSI OBAT-RESEPTOR.....	23
MEKANISME EFEK OBAT.....	29
METABOLISME OBAT	37
JALUR DEAKTIVASI DAN ELIMINASI OBAT.....	41
Transformasi Fase I.....	44
Transformasi Fase II: Reaksi Konjugasi	61
ANALISIS METABOLIT.....	83
LATIHAN SOAL.....	89
DAFTAR BACAAN.....	105
Biodata Penulis.....	106

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Agen Pengonjugasi Fase II pada Mamalia	63
Tabel 2. Berbagai Macam Senyawa yang Dapat Membentuk Glukoronida	64

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Contoh interaksi ionik antara asetilkolin dengan molekul reseptor	12
Gambar 2. Protein-Protein dalam Reseptor	13
Gambar 3. Interaksi Dipol-Dipol dan Ion-Dipol antara Asetilkolin dengan Reseptor.....	15
Gambar 4. Metil Salisilat dan Metil-p-Hidroksi Salisilat.....	16
Gambar 5. Gugus pada Reseptor yang Bertindak sebagai Donor dan Akseptor Elektron	18
Gambar 6. Klorokuin dan Interaksi transfer muatan antara klorothalonil dengan tirosin.....	19
Gambar 7. Pembentukan Interaksi Hidrofobik	20
Gambar 8. Interaksi Hidrofobik antara Butamben dengan Gugus Isoleusin Reseptor	21
Gambar 9. Interaksi Van der Waals.....	21
Gambar 10. Berbagai Macam Interaksi Obat-Reseptor yang Mungkin Terjadi pada Dibukain	22
Gambar 11. Kurva Dosis-Respon.....	25
Gambar 12. Neurotransmitter Agonis Antagonis.....	26
Gambar 13. Interaksi Gugus Obat pada <i>Receptor Binding Site</i>	27
Gambar 14. Reaksi Efinefrin pada Suatu Reseptor.....	28
Gambar 15. Skema Teori <i>Induced-Fit</i> antara Protein dan Substrat	34
Gambar 16. Struktur Heme	45
Gambar 17. Kompleks sitokrom P-450	46
Gambar 18. Mekanisme Pembentukan Spesies Besi-Oxo Energi Tinggi.....	47
Gambar 19. Mekanisme Hidroksilasi dan Epoksidasi oleh Sitokrom P-450.....	48
Gambar 20. Mekanisme hidroksilasi difenhidramin oleh sitokrom P-450.....	49
Gambar 21. Substrat untuk Sitokrom P-450	50
Gambar 22. Substrat untuk Flavin Monooksigenase	51
Gambar 23. Contoh Reaksi Oksidasi yang Terjadi pada Berbagai Tipe Senyawa Obat.....	54

Gambar 24. Hidrolisis Kokain menjadi Benzoylcegonine	55
Gambar 25. Hidrolisis Gugus Amida pada Prokainamida menjadi Prokain	55
Gambar 26. Reduksi Karbonil	56
Gambar 27. Reduksi Gugus Nitro.....	57
Gambar 28. Reduksi Klonazepam menjadi Senyawa Amin...57	
Gambar 29. Reduksi Gugus Azo.....	58
Gambar 30. Metabolisme Reduksi Sulfasalazin.....	59
Gambar 31. Reduksi Gugus Amina Oksida Tersier.....	59
Gambar 32. Reduksi Dehalogenasi Halothan	60
Gambar 33. Jalur Biosintesis dan Reaksi UDP-Asam Glukoronat.....	62
Gambar 34. Reaksi Konjugasi Sulfat pada Albuterol.....	67
Gambar 35. Mekanisme Reaksi Konjugasi Sulfat	68
Gambar 36. Bioaktivasi Fenasetin.....	69
Gambar 37. Struktur Glutathion (GSH).....	70
Gambar 38. Metabolisme Konjugat Glutathion menjadi Konjugat Asam Merkapturat.....	72
Gambar 39. Contoh Reaksi Konjugasi dengan Glutathion ...	73
Gambar 40. Metabolisme Parasetamol.....	74
Gambar 41. Biotransformasi Propanolol.....	75
Gambar 42. Biotransformasi Fenobarbital	75
Gambar 43. Biotransformasi Theofilin	76
Gambar 44. Biotransformasi Benzo[a]pirena dan Reaksinya dengan Guanosin.....	76
Gambar 45. Biotransformasi Fenitoin	77
Gambar 46. Biotransformasi Aren Oksida dan Pembentukan Turunan Merkapturat.....	77
Gambar 47. Biotransformasi Karbamazepin dan Aklofenak ..	78
Gambar 48. Biotransformasi Aflatoksin B ₁	78
Gambar 49. Biotransformasi Tolbutamide	78
Gambar 50. Biotransformasi Heksobarbital	79
Gambar 51. Biotransformasi Lidokain.....	79
Gambar 52. Biotransformasi Metadon	79
Gambar 53. Biotransformasi Nikotin.....	80
Gambar 54. Biotransformasi Fenmetrasin	80
Gambar 55. Biotransformasi Metamfetamin.....	80
Gambar 56. Biotransformasi S(-)-Alfa-Metildopa	80
Gambar 57. Biotransformasi Klorfentermin	81

Gambar 58. Biotransformasi Amin Aromatis Tersier	81
Gambar 59. Biotransformasi Amin Aromatis Sekunder	81
Gambar 60. Biotransformasi Amin Aromatis Primer.....	82
Gambar 61. Biotransformasi Kloroform.....	82
Gambar 62. Biotransformasi Kloral Hidrat	82

KIMIA MEDISINAL

Kimia medisinal merupakan ilmu yang berhubungan dengan penemuan atau desain senyawa kimia terapeutik baru dan pengembangannya hingga menjadi obat yang berguna. Hal ini mungkin melibatkan sintesis senyawa baru, penelitian tentang hubungan antara struktur asli dengan struktur senyawa hasil sintesis dan aktivitas biologis yang dihasilkan, elusidasi interaksi dengan berbagai macam reseptor termasuk enzim dan DNA, menentukan absorpsi, transport, dan parameter distribusinya, serta mempelajari perubahan metabolisme suatu senyawa kimia menjadi senyawa kimia yang lain.

Istilah kimia medisinal (*medicinal chemistry*) berkembang secara samar-samar di Amerika Serikat pada tahun 1920 dan bahkan di negara lain lebih lambat. Sebelum itu, pendidikan tinggi farmasi dan departemen penelitian dalam industri farmasi menyebutnya kimia farmasi. Istilah ini digunakan secara historis dengan dasar bahwa pada abad XIX tugas utama apoteker adalah mengekstraksi dan memurnikan bahan alam, serta membakukan bahan obat tersebut. Istilah kimia farmasi dapat disalahartikan sebagai farmasetika yang mempelajari tentang formulasi dan pembuatan sediaan obat, maka sebaiknya istilah kimia farmasi diganti dengan istilah kimia medisinal.

Di negeri Belanda dikembangkan istilah farmakokimia (*farmacochemie*), tetapi istilah ini jarang dijumpai di negara yang berbahasa Inggris. Di Perancis dikenal dengan istilah *chemie therapeutique* dan di Jerman dengan istilah *Arzneimittelforschung* atau *Wirkstoff-Forschung*.

Kimia medisinal juga tidak dapat dipisahkan dengan farmakologi terutama jika dikaitkan dengan pengertian farmakologi (Rudolf Buchheim, 1876) yang menyatakan bahwa misi farmakologi adalah menentukan senyawa aktif dalam obat atau bahan alam, menemukan sifat kimia yang

bertanggung jawab untuk menimbulkan aksi, dan membuat senyawa sejenis secara sintetik yang lebih efektif dan efisien sebagai pengganti senyawa yang berasal dari alam.

Ketika para pakar farmakologi menetapkan definisi lain tentang farmakologi, yaitu ilmu yang mempelajari tentang perubahan organisme akibat pemakaian obat atau senyawa aktif biologis dan menyelidiki pengaruh tersebut dalam keadaan patologis, pakar kimia mengambil alih tugas isolasi dan identifikasi kimia kandungan aktif dalam tumbuhan dengan latar belakang pengobatan tradisional yang telah berjalan secara empiris.

~~~~~  
*Di negeri Belanda dikembangkan istilah farmakokimia (farmacochemie), tetapi istilah ini jarang dijumpai di negara yang berbahasa inggris. Di Perancis dikenal dengan istilah chemie therapeutique dan di Jerman dengan istilah Arzneimittelforshung atau Wirkstoff-Forshung.*  
~~~~~

Pakar kimia juga mengembangkan sintesis senyawa atas dasar struktur senyawa alam yang mempunyai nilai terapeutik bahkan mengembangkan struktur baru dari senyawa organik sintetik yang secara struktural tidak ada hubungannya dengan senyawa alam karena metabolit tumbuhan tidak selalu mempunyai nilai terapeutik. Hal yang dikembangkan oleh pakar kimia secara bertahap mengarah pada penemuan senyawa penuntun yang akan dimodifikasi dalam upaya penemuan obat baru.

Perbandingan antara struktur kimia dengan perilaku biologis memacu penyusunan hipotesis tentang mekanisme

aksi obat yang dapat membantu penemuan dan pengembangan obat. Akan tetapi, sistematika modifikasi molekul senyawa penuntun belum dapat diterapkan dalam usaha penemuan obat baru. Meningkatnya pengetahuan tentang metabolisme kimia, biosintesis, dan analisis statistik maka dapat dicari hubungan antara sifat fisika senyawa kimia dan aksi biologis, serta dapat mengikis kerawutan penemuan obat dan pengembangan kimia medisinal sebagai disiplin ilmu.

Jika ditinjau dari perkembangannya, semula kimia medisinal merupakan ilmu yang mempelajari tentang struktur kimia senyawa alam, kemudian dilakukan sintesis yang efisien dan efektif. Pengembangan selanjutnya mempelajari hubungan antara struktur kimia dan aktivitas biologis atau menggunakan pendekatan biokimia. Jadi, secara singkat dapat dikemukakan bahwa kimia medisinal adalah ilmu yang mempelajari tentang isolasi, identifikasi dan purifikasi senyawa alam dan hasil sintesis, mekanisme aksi obat dan hubungan antara struktur kimia dan aktivitas biologis. Sedangkan usaha utamanya adalah penemuan obat baru yang lebih efektif, aman, dan spesifik serta efek samping dan toksisitas kronik.

Praktek kimia medisinal telah dilakukan selama beberapa ratus tahun. Manusia telah mencari obat untuk mengobati penyakit yang dideritanya dengan mengunyah herbal, *berries* (semacam buah-buahan), akar, dan kulit kayu (beberapa dari obat yang digunakan memberikan hasil yang cukup sukses pada awal fase uji klinik). Diperlukan waktu 100-150 tahun untuk mengetahui komponen aktif dari bahan yang digunakan sebagai obat. Catatan paling awal dari kebudayaan China, Indian, Amerika Selatan, dan Mediterania telah menyebutkan efek terapeutik dari berbagai macam campuran ramuan tanaman.

Dua buah catatan pengobatan paling awal ditulis kurang lebih 5100 tahun yang lalu oleh kaisar China Shen Nung

dalam buku herbalnya yang disebut **Pentsao**. Salah satu tanaman yang ditulis dalam buku tersebut adalah **Ch'ang shan** yang merupakan akar *Dichroa febrifuga* yang digunakan untuk mengobati demam. *Dichroa febrifuga* mengandung alkaloid yang sekarang ini digunakan untuk mengobati malaria.

Tanaman lain yang ditulis dalam buku tersebut adalah **Ma Huang** (sekarang dikenal dengan nama *Ephedra sinica*) yang digunakan sebagai pemicu jantung, agen *diaphoretic* (menghasilkan keringat), dan digunakan untuk melegakan batuk. **Ma Huang** mengandung ephedrin yang merupakan obat untuk meningkatkan tekanan darah dan mengurangi kontraksi bronkus. Theophrastus pada abad ketiga SM menyebutkan sari buah opium digunakan sebagai analgesik. Pada abad ke-10 M, Rhazes (persia) menggunakan pil opium untuk batuk, gangguan mental, dan rasa sakit.

Buah opium (*Papaver somniferum*) mengandung **morfin** yang merupakan analgesik poten dan **kodein** yang digunakan sekarang ini untuk menekan batuk. Orang China dan Yunani menggunakan **henbane** yang mengandung scopolamine (*truth serum*) yang digunakan sebagai pemicu tidur. Pelari Inca dan penambang perak di pegunungan Andean yang tinggi mengunyah daun coca (cocaine) sebagai stimulan dan *euphoric*. Obat antihipertensi reserpin yang diekstraksi oleh orang Hindu kuno dari akar *snakelike* tanaman

Rauwolfia serpentina digunakan untuk mengobati hipertensi, insomnia, *insanity* (penyakit gila). Alexander of Tralles pada abad ke 6 M menyarankan untuk menggunakan **autumn crocus** (*Colchicum autumnale*) untuk meredakan sakit pada sendi dan digunakan juga oleh Avicenna (abad 11 dari Persia) dan oleh Baron Anton von Storck (1763) untuk mengobati gout. Benjamin Franklin mendengar tentang obat ini dan membawanya ke Amerika. Senyawa aktif pada

tanaman ini adalah alkaloid **colchicine** yang digunakan sekarang untuk mengobati gout.

Pada tahun 1633 seorang biksu bernama Calancha yang menemani Conquistadors (orang Spanyol) ke Amerika Tengah dan Selatan yang kemudian memperkenalkan salah satu tanaman obat paling terkenal ketika dia kembali ke Eropa. Orang Indian-Amerika Selatan mengekstrak kulit batang tanaman Cinchona dan menggunakannya untuk mengobati panas dingin. Sementara orang Eropa menggunakannya untuk mengobati panas dingin dan malaria. Pada tahun 1820, bahan aktif tersebut diisolasi, ditentukan strukturnya, dan diberi nama quinine sebagai obat anti malaria.

Ekstrak tanaman **foxglove** dikenalkan oleh dokter Welsh pada tahun 1250, diberi nama oleh Fuchsius pada tahun 1542, dan digunakan untuk mengobati *dropsy* (gagal jantung congestive) pada tahun 1785 oleh Withering. Komponen aktif yang terkandung di dalamnya adalah glikosida sekunder dari *Digitalis purpurea* (tanaman Foxglove) dan *Digitalis lanata* yang diberi nama digitoxin. Digoxin kedua obat tersebut penting untuk pengobatan gagal jantung. Sekarang ini, digitalis maupun glikosida jantung yang lain masih dibuat dengan cara ekstraksi tanaman foxglove dan tanaman yang sejenis.

Jika pendekatan yang digunakan untuk menemukan obat baru masih seperti pada jaman dulu, maka hanya sedikit penyakit yang dapat diobati. Metode pendekatan yang digunakan sekarang ini dilakukan dengan modifikasi struktur aktif. Setiap senyawa aktif yang ditemukan akan dimodifikasi struktur kimianya untuk meningkatkan aktivitasnya. Oleh karena itu untuk menemukan obat baru dapat dilakukan dengan sintesis, maupun dengan teknik biokimia.

MEKANISME AKSI OBAT

Mungkin kita akan bingung mengapa obat yang kita gunakan dapat menimbulkan efek? Bagaimana cara obat yang kita gunakan bekerja? Pertanyaan-pertanyaan seperti itulah yang sering timbul dalam diri kita. Awal pemikiran tentang adanya suatu senyawa yang nantinya disebut dengan reseptor sudah ada sejak tahun 1878, yaitu ketika John N Langley meneliti tentang efek antagonis dari alkaloid atropin dan pilokarpin terhadap jumlah sekresi saliva kucing. Dari hasil penelitiannya disimpulkan bahwa kedua senyawa tersebut berinteraksi dengan suatu substansi atau senyawa di ujung saraf sel kelenjar.

Pada tahun 1897 Paul Ehrlich mengusulkan suatu teori **rantai samping**. Berdasarkan hipotesisnya, sel memiliki rantai samping yang mengandung suatu gugus spesifik yang dapat berikatan dengan gugus tertentu dari suatu racun. Ehrlich menyebut rantai samping ini sebagai reseptor.

Secara umum reseptor merupakan suatu protein integral (seperti makromolekul polipeptida) yang menempel pada fosfolipid bilayer pada sel membran. Sifat dan mekanisme aksi reseptor bergantung pada ukuran fosfolipid. Keberadaan reseptor yang sedikit dan tidak stabil mengakibatkan hanya sedikit reseptor yang dapat dimurnikan dan sedikit informasi struktural yang diketahui. Kemajuan dalam bidang biologi molekuler memungkinkan peneliti untuk melakukan isolasi, kloning, dan menyusun susunan reseptor yang merupakan pendekatan lebih jauh untuk menentukan ciri-ciri reseptor. Saat ini, terdapat dua komponen fungsional reseptor yaitu **recognition component** dan **amplification component**. Keduanya mungkin berada pada sisi yang sama atau berbeda pada suatu reseptor.

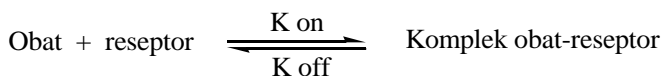
Sebelum kita mempelajari mekanisme kerja obat, sebaiknya kita pelajari dulu ikatan apa saja yang terlibat dalam ikatan obat dengan reseptor. Konsentrasi obat dan reseptor

yang rendah dalam cairan tubuh menyebabkan hukum aksi massa (mass action) saja tidak dapat menjelaskan bagaimana obat dengan dosis kecil (obat yang secara struktural spesifik) dapat menimbulkan respon ketika berikatan dengan reseptor.

Salah satu cara pendekatan yang dapat dilakukan adalah dengan menghitung jumlah molekul obat (dengan bilangan avogadro) dan jumlah sel yang ada dalam tubuh sehingga akan diperoleh jumlah molekul obat yang ada pada tiap sel manusia. Jika suatu obat dengan bobot molekul 200 g/mol dan dosis obat yang digunakan 1 mg, maka akan terdapat $6,02 \times 10^{23} (10^{-3})/200 = 3 \times 10^8$ molekul obat.

Tubuh manusia kira-kira tersusun atas 3×10^{13} sel, sehingga setiap sel akan terdapat molekul obat sebanyak $3 \times 10^8/3 \times 10^{13} = 10^5$ molekul. Satu sel eritrosit mengandung 10^{10} molekul. Dengan asumsi semua sel eritrosit mengandung jumlah molekul yang sama maka untuk setiap molekul obat terdapat $10^{10}/10^5 = 10^5$ molekul sel eritrosit yang dapat berinteraksi. Setelah diketahui bagaimana rasio obat dengan reseptor, Le Chatelier masih susah menjelaskan bagaimana obat dapat membentuk kompleks yang stabil dengan reseptor yang diinginkan.

Gaya yang terlibat dalam interaksi obat-reseptor dapat diasumsikan berada dalam keadaan energi yang rendah seperti energi kompleks obat-reseptor. Kompleks obat-reseptor dapat ditulis dengan persamaan sebagai berikut:



Dimana K_{on} adalah konstanta kecepatan pembentukan kompleks obat-reseptor yang tergantung pada konsentrasi obat dan reseptor. K_{off} adalah konstanta kecepatan peruraian

komplek obat-reseptor yang bergantung pada konsentrasi kompleks obat-reseptor.

~~~~~  
*Tubuh manusia kira-kira tersusun atas  $3 \times 10^{13}$  sel, sehingga setiap sel akan terdapat molekul obat sebanyak  $3 \times 10^8 / 3 \times 10^{13} = 10^5$  molekul.*  
~~~~~

Aktivitas biologis suatu obat berhubungan dengan afinitasnya terhadap reseptor yang diukur dari nilai K_D yang merupakan konstanta disosiasi dalam kesetimbangan. Nilai K_D yang kecil menunjukkan konsentrasi kompleks obat-reseptor yang besar dan afinitas obat yang besar terhadap reseptor. Nilai K_D yang kecil berarti aktivitas obat meningkat.

$$K_D = \frac{[\text{obat}] [\text{reseptor}]}{[\text{komplek obat-reseptor}]}$$

Ikatan-ikatan yang terlibat dalam pembentukan kompleks obat-reseptor pada dasarnya sama dengan ikatan-ikatan yang ada dalam senyawa organik yang telah kita kenal sebelumnya. Ikatan-ikatan yang terlibat antara lain: ikatan kovalen, interaksi ionik (elektrostatik), interaksi ion-dipol dan interaksi dipol-dipol, ikatan hidrogen, interaksi transfer muatan, interaksi hidrofobik, serta interaksi van der Waals. Interaksi yang lemah hanya mungkin terjadi jika permukaan molekul berada pada jarak yang dekat dan saling komplementer, oleh karena itu kekuatan ikatan sangat tergantung pada jarak.

Ikatan yang terbentuk secara spontan antar atom sebanding dengan penurunan energi bebas (ΔG) oleh karena itu nilai ΔG adalah negatif. Perubahan nilai energi bebas

berhubungan dengan konstanta kesetimbangan ikatan (*binding equilibrium constant*) K_{eq} .

$$\Delta G^{\circ} = - RT \ln K_{eq}$$

Secara umum ikatan yang terjadi antara obat dengan reseptor merupakan ikatan non kovalen yang lemah. Akibatnya, efek yang dihasilkan bersifat reversibel. Oleh karena hal tersebut, obat menjadi tidak aktif ketika konsentrasinya dalam cairan ekstraseluler menurun. Sering kali, efek obat diharapkan mampu berlangsung selama jangka waktu tertentu hingga efek farmakologisnya berakhir. Pada obat-obat stimulan SSP dan depresan, durasi efek yang diperlama bisa berakibat negatif. Kadang kala kita menginginkan efek obat berlangsung lama dan bahkan bersifat irreversibel. Contoh obat-obat yang diharapkan mempunyai efek tersebut antara lain adalah agen-agen kemoterapi. Agen kemoterapi merupakan suatu obat yang berefek secara selektif pada organisme asing atau sel tumor untuk membentuk kompleks obat-reseptor yang bersifat irreversibel sehingga efek toksik obat bisa berlangsung lama. Untuk kasus ini diperlukan suatu ikatan kovalen.

Macam-Macam Ikatan Obat dengan Reseptor

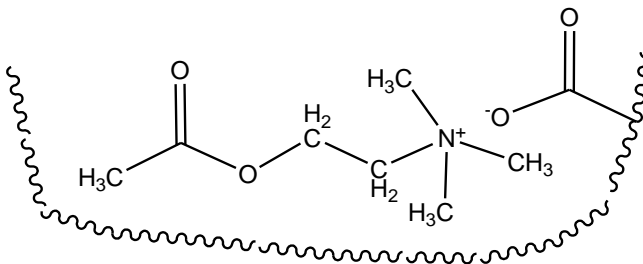
1. Ikatan Kovalen

Ikatan kovalen merupakan ikatan yang paling kuat. Secara umum mempunyai nilai stabilitas -40 sampai -110 Kkal/mol. Ikatan kovalen jarang terlibat dalam pembentukan ikatan antara obat dengan reseptor, kecuali dengan enzim dan DNA.

2. Interaksi ionik (elektrostatik)

Obat dan reseptor akan saling tarik-menarik (berinteraksi) karena adanya muatan yang berlawanan. Interaksi ionik berlangsung secara efektif pada jarak yang lebih jauh dari pada yang dipersyaratkan untuk tipe interaksi yang lain dan interaksi ini berlangsung lebih lama. Suatu interaksi ionik yang sederhana mempunyai nilai $\Delta G^{\circ} = -5$ Kkal/mol. Bila interaksi ionik diperkuat oleh interaksi lain yang secara simultan terjadi maka interaksi ionik menjadi lebih kuat ($\Delta G^{\circ} = -10$ Kkal/mol) dan berlangsung lebih lama.

Contoh interaksi ionik ini adalah interaksi antara molekul asetilkolin dengan molekul reseptor yang dapat dilihat pada gambar dibawah.



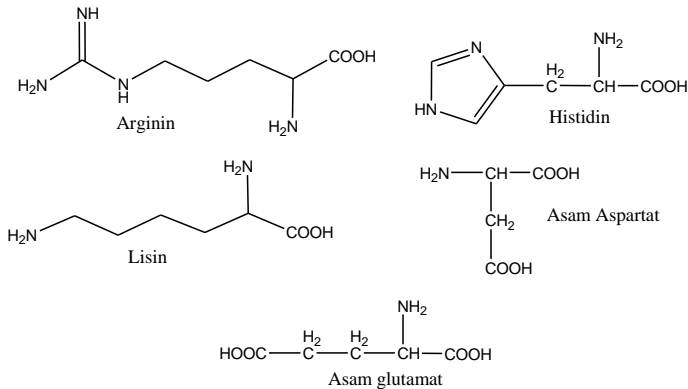
Gambar 1. Contoh interaksi ionik antara asetilkolin dengan molekul reseptor

~~~~~

*Ikatan kovalen merupakan ikatan yang paling kuat. Secara umum mempunyai nilai stabilitas -40 sampai -110 Kkal/mol.*

~~~~~

Untuk protein yang terdapat dalam reseptor pada pH fisiologis (pH 7,4) gugus-gugus yang bersifat basa pada asam amino arginin, lisin, histidin akan mengalami protonasi. Oleh karena itu, gugus amin dalam protein akan memberikan lingkungan kationik (bermuatan positif). Gugus-gugus pada rantai samping yang bersifat asam seperti asam karboksilat pada asam aspartat dan asam glutamat mengalami deprotonasi sehingga menjadi gugus anionik (bermuatan negatif)



Gambar 2. Protein-Protein dalam Reseptor

3. Interaksi ion-dipol dan dipol-dipol

Sifat elektronegatifitas dari atom-atom seperti oksigen, nitrogen, sulfur, dan halogen yang lebih besar dibandingkan elektronegatifitas dari atom karbon akan berpengaruh

terhadap ikatan obat dengan reseptor. Ikatan C-X (X adalah atom-atom elektronegatif) yang terdapat pada obat maupun yang terdapat pada reseptor akan mengakibatkan distribusi elektron yang tidak simetris.

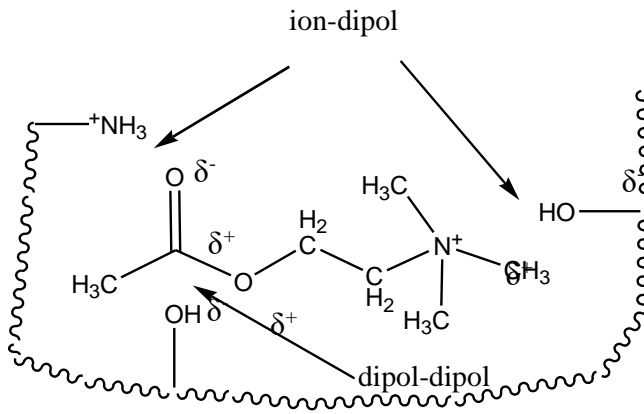
Hal ini akan menghasilkan suatu dipol elektronik. Suatu dipol yang terbentuk di dalam molekul obat dapat berinteraksi dengan ion (interaksi ion-dipol) atau dipol lain (interaksi dipol-dipol) yang bermuatan berlawanan yang terdapat pada reseptor.



Suatu interaksi ionik yang sederhana mempunyai nilai $\Delta G^{\circ} = -5$ Kkal/mol. Bila interaksi ionik diperkuat oleh interaksi lain yang secara simultan terjadi maka interaksi ionik menjadi lebih kuat ($\Delta G^{\circ} = -10$ Kkal/mol) dan berlangsung lebih lama.



Muatan pada suatu dipol lebih lemah dibanding dengan muatan pada suatu ion. Oleh karena itu, interaksi dipol-dipol lebih lemah dari pada interaksi ion-dipol. Pada gambar dibawah dapat dilihat contoh interaksi dipol-dipol maupun interaksi ion-dipol pada asetilkolin yang mempunyai harga $\Delta G^{\circ} = -1$ sampai -7 Kkal/mol.



Gambar 3. Interaksi Dipol-Dipol dan Ion-Dipol antara Asetilkolin dengan Reseptor

4. Ikatan hidrogen

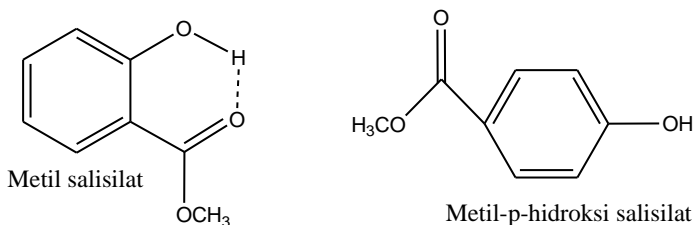
Ikatan hidrogen merupakan salah satu jenis interaksi dipol-dipol yang terbentuk antara suatu proton dari gugus X-H (X merupakan suatu atom elektronegatif) dengan atom elektronegatif lain (Y) yang mempunyai pasangan elektron bebas. Ikatan hidrogen dalam suatu molekul yang terbentuk signifikan jika X dan Y adalah N, O, atau F. X menarik kerapatan elektron dari hidrogen sehingga hidrogen bermuatan parsial positif. Hidrogen yang bermuatan parsial positif akan ditarik dengan kuat oleh pasangan elektron bebas yang terdapat pada atom Y. Interaksi yang terjadi digambarkan dengan titik-titik, —X—H---Y— untuk menunjukkan bahwa ikatan kovalen antara X dengan H masih ada, tetapi interaksi antara H dengan Y juga terjadi. Jika X dan Y mempunyai elektronegatifitas dan derajat ionisasi equivalent maka proton dapat dibagi sama diantara dua gugus —X---H---Y—.

Ikatan hidrogen merupakan ikatan yang unik karena hanya atom hidrogen yang dapat mengemban muatan positif pada

pH fisiologis sembari masih terikat secara kovalen dalam molekul dan atom hidrogen merupakan atom yang cukup kecil untuk berdekatan dengan atom elektronegatif kedua. Kekuatan ikatan hidrogen berhubungan dengan konstanta Hammett σ . Ikatan hidrogen mempunyai nilai $\Delta G^\circ = -1$ sampai -7 Kkal/mol tetapi biasanya berada pada rentang -3 sampai -7 Kkal/mol.

Ada dua macam ikatan hidrogen yaitu ikatan hidrogen intramolekuler dan ikatan hidrogen intermolekuler. Ikatan hidrogen intramolekuler lebih kuat dibanding ikatan hidrogen intermolekuler. Ikatan hidrogen cukup penting untuk aktivitas biologis sebagai contoh pada metil salisilat, menjaga integritas struktur DNA.

Metil salisilat yang digunakan untuk menghilangkan sakit pada otot juga mempunyai khasiat sebagai antiseptik meskipun mempunyai aktivitas yang lemah. Metil p-hidroksi salisilat (isomer metil salisilat) mempunyai efek antibakteri yang lebih kuat dan digunakan sebagai pengawet makanan. Aktivitas antibakteri metil-p-hidroksi salisilat disebabkan adanya gugus hidroksi fenolik, pada metil salisilat gugus hidroksi fenolik tertutup (masking) oleh adanya ikatan hidrogen intramolekuler sehingga aktivitas antibakterinya lemah.



Gambar 4. Metil Salisilat dan Metil-p-Hidroksi Salisilat

5. Kompleks Transfer-Muatan

Ketika suatu molekul atau gugus yang merupakan donor elektron mendekati kepada suatu molekul atau gugus yang merupakan penerima elektron, molekul donor elektron dapat mentransferkan muatannya kepada akseptor. Kejadian tersebut akan membentuk suatu kompleks transfer muatan yang mana interaksi tersebut masih termasuk dalam interaksi dipol-dipol. Potensial energi interaksi ini sebanding dengan perbedaan antara potensial ionisasi donor dengan afinitas elektron akseptor.



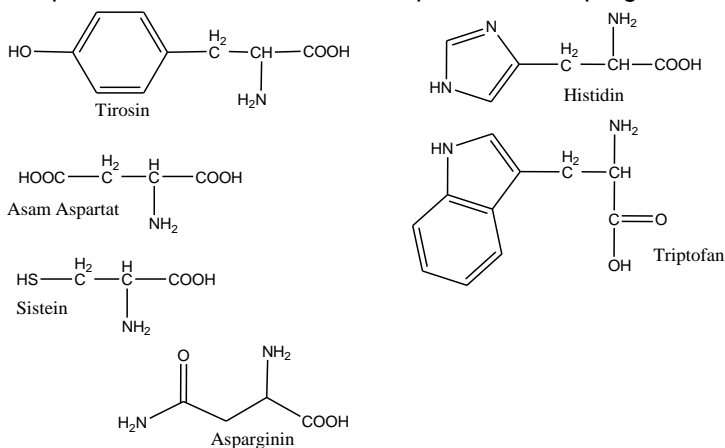
Aktivitas antibakteri metil-p-hidroksi salisilat disebabkan adanya gugus hidroksi fenolik, pada metil salisilat gugus hidroksi fenolik tertutup (masking) oleh adanya ikatan hidrogen intramolekuler sehingga aktivitas antibakterinya lemah.



Gugus yang bersifat sebagai donor elektron adalah gugus-gugus yang mempunyai elektron π , seperti: alkena; alkuna; dan cincin aromatis yang mempunyai substituen donor elektron, atau gugus yang mempunyai pasangan elektron bebas seperti oksigen, nitrogen, dan sulfur.

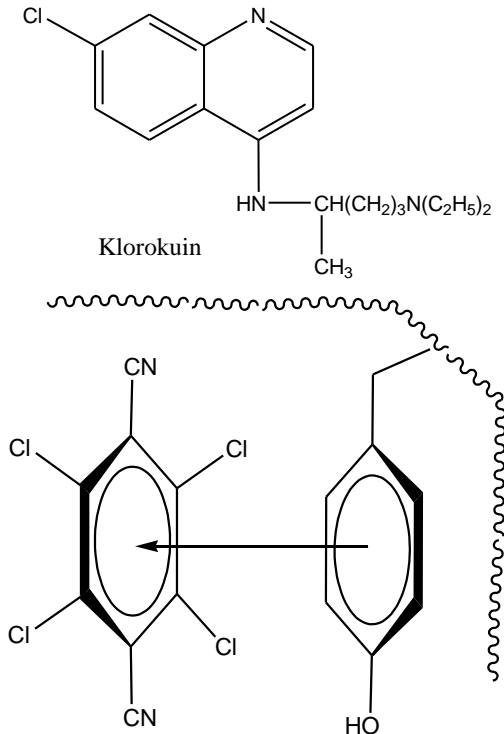
Gugus yang bersifat sebagai akseptor elektron adalah gugus-gugus yang mempunyai defisiensi elektron pada orbital π , seperti pada alkena, alkuna, dan cincin aromatis yang mempunyai gugus penarik elektron, atau asam lemah. Gugus-gugus pada reseptor yang berperan sebagai donor elektron, seperti: cincin aromatis tirosin, gugus karboksilat aspartat. Sedangkan gugus yang berperan sebagai akseptor elektron

adalah sistein. Gugus yang berperan sebagai donor dan akseptor elektron adalah histidin, triptofan, dan asparginin.



Gambar 5. Gugus pada Reseptor yang Bertindak sebagai Donor dan Akseptor Elektron

Interaksi transfer muatan merupakan mekanisme interkalasi cincin aromatis obat antimalaria (klorokuin) dengan DNA parasit. Fungisida klorothalonil pada gambar dibawah merupakan contoh hipotetik interaksi transfer muatan dengan tirosin. Nilai ΔG° interaksi ini berkisar antara -1 sampai -7 Kkal/mol.

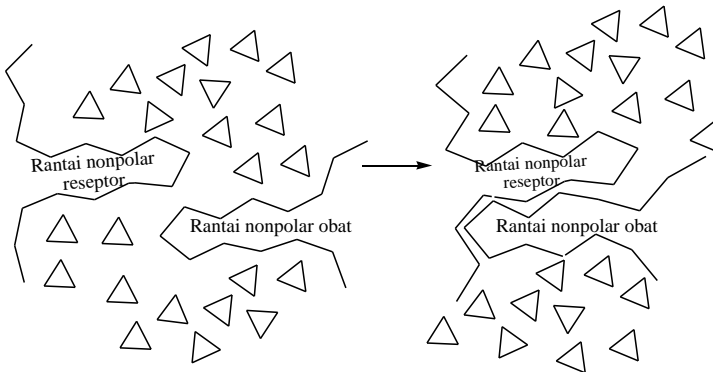


Gambar 6. Klorokuin dan Interaksi transfer muatan antara klorothalonil dengan tirosin

6. Interaksi Hidrofobik

Bila ada dua buah gugus nonpolar seperti gugus lipofilik pada suatu obat dan gugus non polar pada reseptor yang masing-masing dikelilingi oleh molekul air, saling mendekat satu dengan yang lain maka molekul air ini akan menjadi kacau dalam usaha untuk bergabung dengan molekul air yang lain. Peningkatan kekacauan molekul air akan meningkatkan entropi yang berakibat pada menurunnya energi bebas yang menstabilkan kompleks obat-reseptor. Stabilisasi yang dilakukan untuk menjaga stabilitas kompleks obat-reseptor

akibat menurunnya energi bebas kompleks obat-reseptor disebut dengan interaksi hidrofobik. Interaksi ini bukan merupakan gaya atraktif dari dua gugus nonpolar "yang larut" satu dengan yang lainnya tetapi lebih merupakan kompensasi dari turunya energi bebas gugus nonpolar karena meningkatnya entropi dari molekul air yang mengelilinginya.



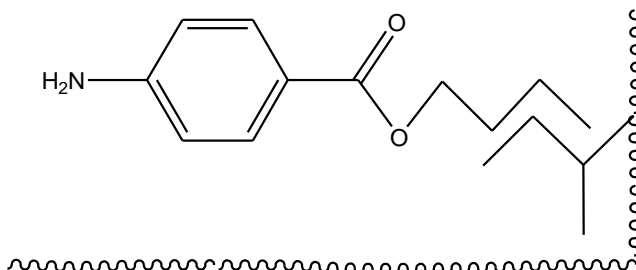
Gambar 7. Pembentukan Interaksi Hidrofobik

~~~~~

*Interaksi transfer muatan merupakan mekanisme interkalasi cincin aromatis obat antimalaria (klorokuin) dengan DNA parasit*

~~~~~

Jenkis berpendapat bahwa gaya hidrofobik mungkin merupakan suatu faktor yang berperan sangat penting untuk interaksi non kovalen intermolekul dalam larutan air. Sedangkan **Hildebrand** berpendapat bahwa interaksi hidrofobik itu tidak ada. Pada gambar dibawah menunjukkan interaksi hidrofobik dari anestetik topikal butamben dengan gugus isoleusin dari reseptor.

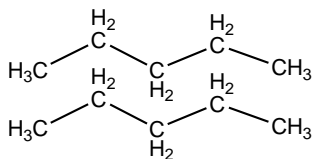


Gambar 8. Interaksi Hidrofobik antara Butamben dengan Gugus Isoleusin Reseptor

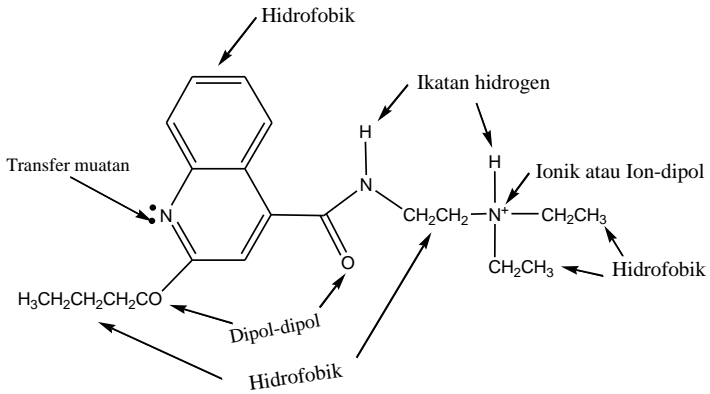
7. Gaya Van der Waals atau London

Atom-atom pada molekul nonpolar secara temporal mempunyai distribusi kerapatan elektron nonsimetris yang merupakan akibat dari pembentukan dipol sementara. Ketika atom dari molekul lain (seperti molekul obat atau reseptor) saling mendekat, dipol sementara dari suatu molekul menginduksi dipol yang berlawanan dari molekul yang mendekat. Akibatnya terjadi suatu antaraksi intermolekul yang dikenal dengan gaya Van der Waals.

Gaya Van der Waals menjadi signifikan ketika terjadi kontak permukaan (pada jarak yang dekat) dari atom-atom. Bagaimanapun juga ketika ada molekul-molekul yang komplemen mengakibatkan terjadinya sejumlah interaksi atom (masing-masing memberikan kontribusi $\Delta G^{\circ} = -0,5$ Kkal/mol) yang mana bisa menambah secara signifikan ikatan obat-reseptor secara keseluruhan.



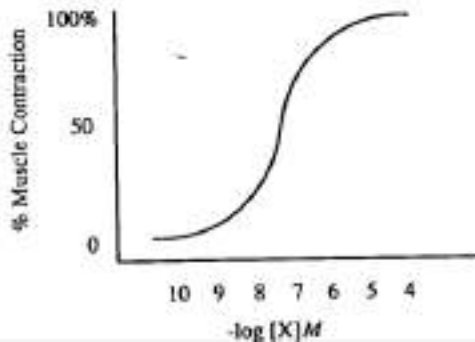
Gambar 9. Interaksi Van der Waals



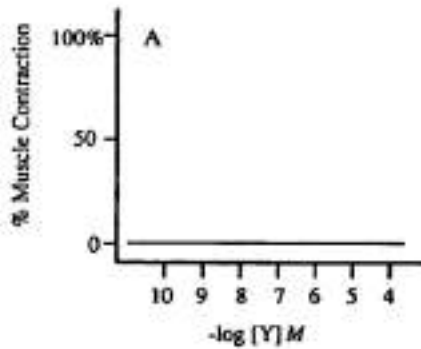
Gambar 10. Berbagai Macam Interaksi Obat-Reseptor yang Mungkin Terjadi pada Dibucain

INTERAKSI OBAT-RESEPTOR

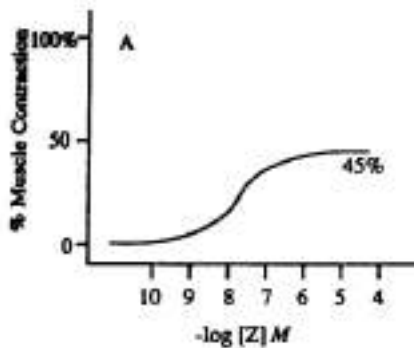
Tipe-tipe senyawa yang berikatan dengan reseptor dapat dikategorikan menjadi agonis, antagonis, partial agonis. Suatu agonis merupakan suatu senyawa (obat) di mana bila berikatan dengan suatu reseptor dapat menimbulkan efek. Antagonis merupakan suatu senyawa (obat) di mana bila berikatan dengan reseptor tidak dapat menimbulkan efek. Ada dua tipe antagonis yaitu antagonis kompetitif dan antagonis nonkompetitif. Antagonis kompetitif merupakan tipe antagonis yang paling banyak ditemui, senyawa tipe ini dapat berikatan pada sisi reseptor yang sama dengan agonis atau senyawa ini mengganggu secara langsung ikatan agonis dengan reseptor. Antagonis non kompetitif merupakan senyawa yang berikatan dengan reseptor tetapi pada sisi yang berbeda dengan agonis. Partial agonis merupakan suatu senyawa (obat) bila berikatan dengan reseptor dapat menimbulkan respon tetapi respon yang dihasilkan tidak maksimal. Suatu partial agonis mempunyai sifat sebagai suatu agonis dan antagonis.



A. Kurva dosis-respon untuk agonis



B. Kurva dosis-respon untuk antagonis

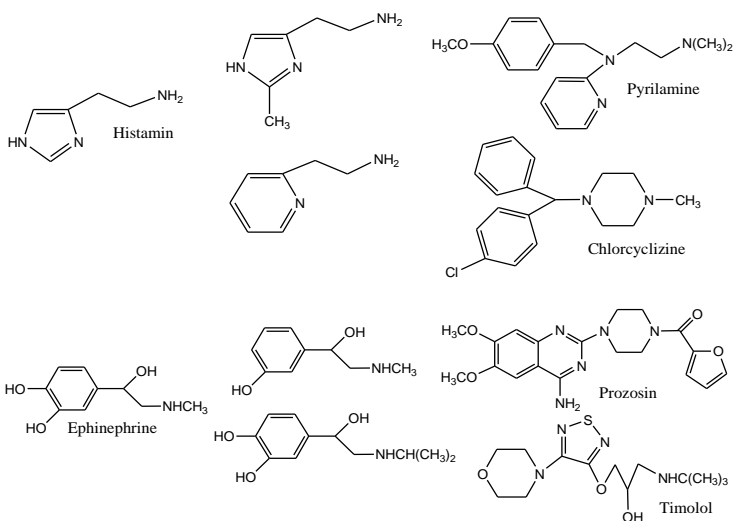


C. Kurva dosis respon untuk agonis partial

Gambar 11. Kurva Dosis-Respon

Secara umum, ada banyak kemiripan struktur di antara seri senyawa agonis, tetapi hanya sedikit kemiripan struktur diantara seri senyawa antagonis. Pada gambar dibawah bisa dilihat contoh-contoh senyawa agonis dan antagonis. Perbedaan struktur antagonis tidaklah mengherankan karena suatu reseptor dapat diblok dengan mudah oleh suatu antagonis dengan cara menduduki sisi aktif yang akan diduduki oleh agonis. Ini mungkin dapat menjelaskan

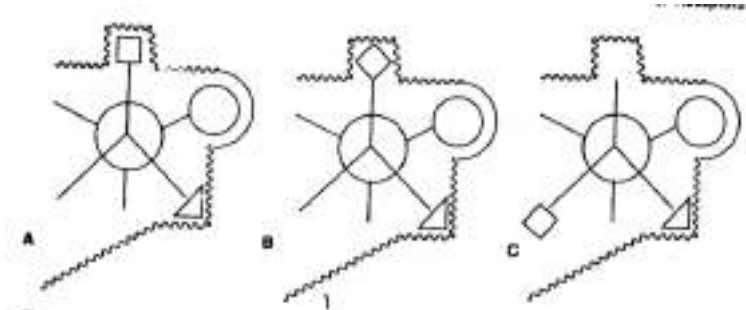
mengapa antagonis sering kali lebih meruah dari pada agonis yang sesuai. Lebih mudah untuk mendesain suatu molekul yang mengemblok sisi reseptor daripada mendesain suatu molekul yang berinteraksi dengan sisi aktif reseptor untuk menimbulkan respon. Suatu agonis bisa diubah menjadi antagonis dengan modifikasi struktur yang tepat.



Gambar 12. Neurotransmitter Agonis Antagonis

Bagaimana mungkin suatu antagonis dapat berikatan pada sisi yang sama dengan agonis tetapi tidak menimbulkan suatu respon biologis? Ada beberapa jalan yang memungkinkan hal ini terjadi. Pada gambar A menunjukkan suatu agonis dengan gugus yang tepat berinteraksi dengan tiga buah *receptor binding sites* dan menimbulkan efek biologis. Pada gambar B menunjukkan suatu senyawa dengan dengan dua gugus dapat dapat berinteraksi dengan reseptor tetapi kehilangan satu gugus yang penting. Pada gambar C hanya dua gugus yang dapat berikatan dengan sisi reseptor yang tepat. Jika

gugus yang tepat harus berinteraksi dengan semua ketiga sisi binding site untuk dapat menimbulkan respon biologis maka senyawa pada gambar B dan C dapat dikategorikan sebagai suatu antagonis.

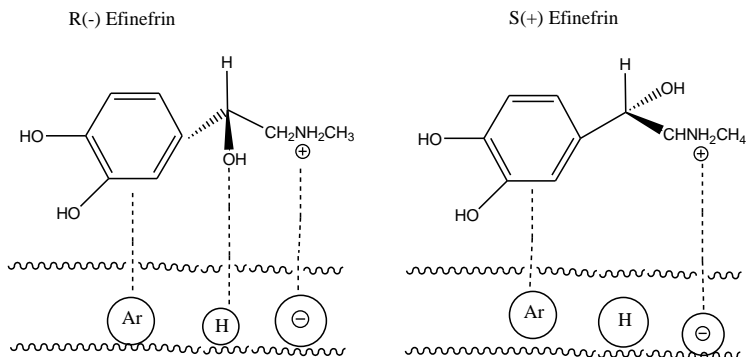


Gambar 13. Interaksi Gugus Obat pada *Receptor Binding Site*

Ada dua kategori umum senyawa yang dapat berikatan dengan reseptor: (1) senyawa yang terjadi secara alami dalam tubuh, seperti hormon, neurotransmitter, dan agen lain yang memodifikasi aktivitas seluler (autocoids) dan (2) Xenobiotics, merupakan suatu senyawa yang asing untuk tubuh. Semua zat-zat kimia yang terjadi secara alami dalam tubuh diketahui berperan sebagai agonis, tetapi kebanyakan xenobiotics yang berinteraksi dengan reseptor adalah antagonis.

Selektivitas reseptor sangat penting, tetapi sering kali ini sukar untuk membuat suatu senyawa yang selektif terhadap reseptor tertentu karena struktur reseptor pada umumnya tidak diketahui. Banyak obat sekarang ini mempunyai aktivitas farmakologis pada berbagai reseptor beberapa diantaranya tidak berhubungan dengan dengan penyakit yang sedang diobati. Hal ini bisa memicu efek samping, seperti obat-obat NSAID dapat menyebabkan tukak lambung.

Konfigurasi suatu senyawa berperan penting terhadap ikatan antara obat dengan reseptor hal ini dapat dilihat pada contoh interaksi antara suatu epinefrin dengan reseptor.



Gambar 14. Reaksi Efinefrin pada Suatu Reseptor

MEKANISME EFEK OBAT

Dalam kurun waktu yang lama sejumlah teori telah diusulkan untuk mengetahui kemampuan suatu obat untuk berikatan dengan reseptor dan menimbulkan suatu respon biologis. Disini akan ditunjukkan beberapa teori yang dianggap lebih penting:

1. Teori *Occupancy* (Teori Pendudukan)

Teori *Occupancy* oleh Gaddum dan Clark menyatakan bahwa intensitas efek farmakologis secara langsung proportional dengan jumlah reseptor yang diduduki obat. Respon biologis hilang ketika kompleks obat-reseptor mengalami disosiasi. Bagaimanapun juga tidak semua agonis menghasilkan suatu respon maksimal. Oleh karena itu, teori ini tidak menguraikan agonis partial.

Ariens dan Stephenson memodifikasi teori *Occupancy* untuk menjelaskan agonis parsial (istilah yang dibuat oleh Stephenson). Konsep asli Langley mengenai reseptor menyatakan bahwa interaksi obat-reseptor terjadi dalam dua tahap. Tahap pertama terjadi kompleksasi obat dengan reseptor yang disebut dengan afinitas. Kedua terjadi inisiasi efek biologis yang oleh Ariens disebut dengan aktivitas intrinsik dan oleh Stephenson disebut dengan efikasi. Afinitas merupakan suatu ukuran kapasitas obat untuk berikatan dengan reseptor dan ini tergantung pada komplemen obat dan reseptor. Aktivitas intrinsik (α) merupakan ukuran kemampuan kompleks obat-reseptor untuk menimbulkan respon. Aktivitas intrinsik dari suatu obat dianggap konstan. Jika suatu obat mempunyai nilai α sama dengan 1,0 maka obat tersebut merupakan suatu agonis, jika α kurang dari 1,0 maka obat tersebut merupakan parsial agonis.

Secara umum antagonis berikatan dengan kuat pada suatu reseptor (afinitas besar) tetapi sama sekali tidak menimbulkan efek (tidak mempunyai efikasi). Agonis yang poten mungkin

mempunyai afinitas terhadap reseptor yang lebih kecil dibanding agonis partial atau antagonis.

Teori *Occupancy* yang termodifikasi digunakan untuk menjelaskan adanya agonis parsial atau antagonis, tetapi tidak bisa menjelaskan mengapa dua obat bisa menduduki reseptor yang sama dan mempunyai aksi yang berbeda di mana yang satu sebagai agonis dan yang lain sebagai antagonis.



Teori Occupancy oleh Gaddum dan Clark menyatakan bahwa intensitas efek farmakologis secara langsung proportional dengan jumlah reseptor yang diduduki obat.



2. Rate Theory (Teori Kecepatan)

Teori Kecepatan yang dikemukakan oleh Paton didasarkan pada pemikiran bahwa suatu obat yang efektif hanya pada saat obat bertemu atau bertumbukkan dengan reseptor. Paton mengemukakan bahwa aktivasi reseptor sebanding dengan jumlah pertemuan atau tumbukan obat dengan reseptor tiap satuan waktu. Oleh karena itu, *Rate theory* menyatakan bahwa aktivitas farmakologis merupakan suatu fungsi dari kecepatan pembentukan dan peruraian obat dengan reseptor dan bukan jumlah dari reseptor yang diduduki. Setiap pembentukan kompleks obat-reseptor akan menghasilkan suatu kuantum stimulus.

Untuk agonis kecepatan pembentukkan dan penguraian akan berlangsung dengan cepat, di mana penguraian lebih cepat dibanding dengan pembentukkan dan agonis sering membentuk suatu kompleks yang stabil.

Kecepatan pembentukan suatu antagonis dengan reseptor akan berlangsung dengan cepat, tetapi penguraian berlangsung dengan lambat. Agonis parsial mempunyai kecepatan menengah (*intermediate*) dalam penguraian kompleks obat-reseptor. Pada kesetimbangan, teori *Occupancy* dan teori Kecepatan merupakan suatu persamaan matematika. Seperti pada teori *Occupancy*, *Rate theory* tidak menguraikan mengapa senyawa-senyawa dengan tipe berbeda menunjukkan ciri khas atau efek yang berbeda.



Teori Kecepatan yang dikemukakan oleh Paton didasarkan pada pemikiran bahwa suatu obat yang efektif hanya pada saat obat bertemu atau bertumbukkan dengan reseptor.



3. Induced-Fit Theory

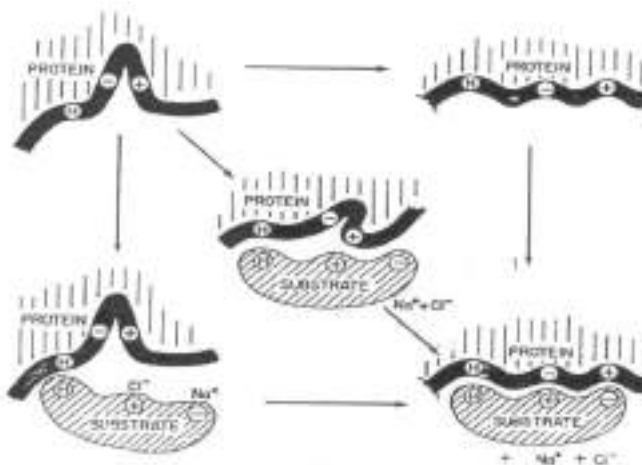
Pada awalnya, Koshland mengemukakan teori *Induced-Fit* untuk aksi substrat dengan enzim. Akan tetapi, teori ini dapat digunakan dengan baik pada interaksi obat dengan reseptor. Berdasarkan teori ini, reseptor (enzim) tidak perlu berada pada konformasi yang tepat (yang diperlukan) untuk berikatan dengan obat (substrat). Ketika suatu obat (substrat) mendekati reseptor (enzim) akan menginduksi perubahan konformasi yang mengarah pada sisi ikatan yang penting (katalitik).

Perubahan konformasi reseptor merupakan awal dari respon biologis. Reseptor (enzim) bersifat elastis dan bisa kembali ke bentuk konformasi asal obat (substrat) telah dilepaskan. Perubahan konformasi tidak hanya diperlukan pada reseptor, obat (substrat) juga bisa mengalami deformasi sekalipun ini dihasilkan dalam strain suatu obat (substrat).

Berdasarkan teori *Induced-Fit*, suatu agonis akan menginduksi perubahan dan menimbulkan suatu respon, tetapi suatu antagonis akan berikatan tanpa perubahan konformasi. Teori ini juga bisa disesuaikan dengan *Rate Theory*. Suatu agonis akan menginduksi perubahan konformasi pada reseptor dan akan mengakibatkan suatu konformasi di mana agonis terikat kurang kuat dan terurai lebih mudah.

Jika kompleks obat-reseptor tidak mengakibatkan perubahan konformasi pada reseptor, maka kompleks obat-reseptor akan stabil dan akan menghasilkan suatu antagonis. Suatu agonis parsial bisa mengakibatkan perubahan parsial. Dua teori yang disusun dari teori *Induced-Fit* adalah teori gangguan makromolekul (*macromoleculer perturbation*) dan teori aktivasi-agregasi.

~~~~~  
*Berdasarkan teori Induced-Fit, suatu agonis akan menginduksi perubahan dan menimbulkan suatu respon, tetapi suatu antagonis akan berikatan tanpa perubahan konformasi.*  
~~~~~



Gambar 15. Skema Teori *Induced-Fit* antara Protein dan Substrat

4. Teori Gangguan Makromolekul (Macromolecular Perturbation Theory)

Dengan mempertimbangkan fleksibilitas konformasi reseptor, Belleau mengemukakan bahwa dalam interaksi obat dengan reseptor terdapat dua tipe umum dari *macromolecular perturbation* bisa terjadi, yaitu: *specific conformational perturbation* yang memungkinkan ikatan molekul tertentu yang menghasilkan suatu respon biologis (agonis) dan *nonspecific conformational perturbation* yang mengakomodasi tipe lain dari molekul yang tidak menimbulkan suatu respon (antagonis).

Jika suatu obat berperan dalam kedua *macromolecular perturbation* akan menghasilkan campuran dua kompleks tersebut (agonis parsial). Teori ini menawarkan suatu dasar

fisikokimia untuk pemahaman fenomena molekuler yang melibatkan reseptor.

5. Teori Aktivasi-Agregasi

Perluasan dari teori *Macromolecular Perturbation* (yang didasarkan pada teori *Induced-Fit*) menghasilkan suatu teori aktivasi-agregasi yang dikemukakan oleh Changeux dan Karlin. Berdasarkan pada teori ini meskipun dalam keadaan tidak ada obat, suatu reseptor berada dalam keseimbangan dinamik antara bentuk aktif (R_o) yang berperan untuk menimbulkan efek respon biologis dan bentuk tidak aktif (T_o).

Agonis mengubah kesetimbangan ke dalam bentuk aktif, antagonis berikatan pada bentuk inaktif, dan partial agonis berikatan dengan kedua konformasi tersebut. Dalam model ini, *agonis binding site* pada konformasi R_o bisa berbeda dengan *antagonis binding site* pada konformasi T_o . Jika ada dua *binding site* dan konformasi yang berbeda, maka dapat dijelaskan perbedaan struktur dalam suatu kelompok senyawa dan bisa menjelaskan mengapa suatu agonis dapat menimbulkan suatu respon biologis, tetapi suatu antagonis tidak dapat menimbulkan suatu respon biologis. Teori ini bisa menjelaskan kemampuan suatu agonis parsial untuk mempunyai kedua sifat agonis dan antagonis.

~~~~~

*Jika suatu obat berperan dalam kedua  
macromolecular perturbation akan  
menghasilkan campuran dua kompleks  
tersebut (agonis parsial).*

~~~~~

Secara umum, teori ini dapat diterima di dalam bidang enzimologi bahwa perubahan konformasi cukup penting untuk

fungsi enzim. Meskipun demikian, hal ini cukup beralasan untuk dilakukan eksplorasi mengenai apa yang kita tahu tentang enzim terhadap semua tipe reseptor dan untuk menerima secara umum peran penting perubahan konformasi dalam interaksi obat-reseptor.

METABOLISME OBAT

Pada dasarnya, tubuh akan merespon setiap benda asing yang masuk dengan membentuk antibodi dan menghancurkannya. Akan tetapi, molekul-molekul yang berukuran kecil tidak dapat memicu respon imun. Untuk senyawa-senyawa toksik yang berukuran kecil, tubuh melindungi diri dengan mekanisme utama yaitu mengubah senyawa toksik (nonpolar) menjadi non toksik (polar) sehingga mudah dikeluarkan dari dalam tubuh. Pengubahan senyawa toksik menjadi non toksik memerlukan enzim (non spesifik enzim).

Mengapa obat yang masuk dalam tubuh tidak menimbulkan respon biologis? Pada umumnya, obat mempunyai ukuran molekul kecil, tetapi tetap akan dikeluarkan dari dalam tubuh. Biotransformasi enzimatis obat dikenal sebagai metabolisme obat karena banyak obat yang mempunyai struktur yang mirip dengan senyawa-senyawa endogen sehingga obat dapat dimetabolisme menggunakan enzim-enzim spesifik seperti pada senyawa-senyawa endogen padanannya (ada dalam tubuh). Hal ini dapat berlangsung dengan baik seperti proses metabolisme yang menggunakan enzim non spesifik.

~~~~~  
*Mengapa obat yang masuk dalam tubuh tidak menimbulkan respon biologis? Pada umumnya, obat mempunyai ukuran molekul kecil, tetapi tetap akan dikeluarkan dari dalam tubuh.*  
~~~~~

Pemahaman akan suatu obat belum lengkap tanpa memahami proses metabolisme obat yang terjadi dalam organisme mamalia. Pengetahuan tentang transformasi

biokimia membantu untuk memahami serta memprediksi toksisitas dan kemungkinan interaksinya dengan obat lain. Penelitian pada bidang farmakologi sering kali berfokus pada produk hasil metabolisme dan tempat akumulasinya karena hal itu mencakup suatu senyawa bioaktif, jalur, dan kecepatan ekskresinya. Ahli kimia medisinal sangat tertarik dengan potensi yang ada pada suatu obat dan untuk meningkatkan kemampuan obat, serta membuat suatu agen terapeutik baru yang didasarkan pada penelitian terdahulu mengenai nasib senyawa asing (obat) dalam tubuh.

Tempat utama terjadinya metabolisme obat adalah di hati, tetapi ginjal, paru-paru dan saluran pencernaan juga merupakan tempat metabolisme obat yang penting. Ketika suatu obat digunakan secara oral, obat diabsorpsi melalui membran mukosa usus halus atau dari lambung. Ketika obat keluar dari saluran pencernaan biasanya dibawa melalui aliran darah menuju hati di mana akan mengalami metabolisme pertama kali.

Metabolisme oleh enzim-enzim di hati disebut dengan *presystemic* atau *first-pass effect* yang bisa mendeaktivasi obat. Jika sebagian fraksi obat mengalami metabolisme maka diperlukan dosis obat yang lebih besar atau *multiple dose* untuk mendapatkan efek yang diinginkan. Efek lain yang signifikan tetapi tidak diinginkan adalah senyawa metabolit hasil metabolisme obat yang mungkin bersifat toksik meskipun obat induk tidak bersifat toksik.

First pass effect bisa diatasi dengan mengubah rute penggunaan obat. Ada beberapa rute pemberian obat untuk menghindari *first pass effect*, seperti: sublingual (nitroglycerin); rectal (ergotamin); intravena; intramuscular; subcutaneous; *pulmonary absorption*; dan topikal. Tidak semua obat dapat digunakan melalui rute alternatif (selain peroral). Agar obat

dapat diberikan melalui rute alternatif maka diperlukan modifikasi struktur.

~~~~~  
*Metabolisme oleh enzim-enzim di hati disebut dengan presystemic atau first-pass effect yang bisa mendeaktivasi obat*  
~~~~~

Meskipun *first pass effect* dapat dihindari, ada banyak enzim yang berada di luar hati yang dapat mengatalisis reaksi metabolisme obat. Saat obat telah mencapai tempat aksi dan menimbulkan respon yang diinginkan, biasanya obat yang diinginkan untuk mengalami metabolisme dan eliminasi. Hal sebaliknya akan terjadi jika obat masih ada atau tertinggal dalam tubuh dan menghasilkan efek yang lebih lama dari pada yang diinginkan atau menjadi toksik terhadap sel.

Penelitian tentang metabolisme obat sangat penting untuk menentukan keamanan penggunaan obat. Sebelum obat dapat digunakan pada manusia, metabolit yang dihasilkan harus dapat diisolasi dan dibuktikan tidak toksik. Penelitian ini juga bisa digunakan sebagai penuntun dalam pendekatan modifikasi obat. Setelah hasil metabolisme diketahui sangat memungkinkan untuk dapat mendesain suatu senyawa yang tidak aktif ketika digunakan tetapi dapat berubah menjadi aktif setelah mengalami perubahan atau metabolisme oleh enzim-enzim metabolik. Senyawa seperti ini biasanya disebut dengan *prodrug*. Biasanya hanya sejumlah kecil obat yang diperlukan untuk menimbulkan respon yang diinginkan sehingga akan sulit untuk dapat mendeteksi semua produk metabolitnya. Pada bagian ini akan ditekankan pada berbagai macam reaksi yang terlibat dalam metabolisme obat.

JALUR DEAKTIVASI DAN ELIMINASI OBAT

Reaksi metabolisme obat (xenobiotik) secara umum dibagi menjadi dua yaitu reaksi fase I dan reaksi fase II. Transformasi (reaksi) fase I pada umumnya merupakan reaksi penambahan atau perubahan gugus fungsional atau penyiapan obat (xenobiotik) untuk memasuki transformasi fase II yang meliputi reaksi: oksidasi, reduksi, hidrolisis.

Hasil dari transformasi fase I dapat langsung dikeluarkan dari dalam tubuh tetapi jika hasil transformasi fase I masih kurang polar (belum bisa dikeluarkan dari dalam tubuh) maka bisa masuk ke transformasi fase II. Transformasi fase II disebut juga dengan reaksi konjugasi dan pasti menghasilkan derivat senyawa yang polar. Transformasi fase II seperti: glukuronidasi dan ester sulfat di mana hasil transformasi fase II akan diekskresikan melalui ginjal dan keluar dari tubuh bersama urin.

Kecepatan dan jalur metabolisme obat dipengaruhi oleh spesies; strain; jenis kelamin; umur; hormon; keadaan kehamilan; dan penyakit liver seperti, sirosis, hepatitis, porphyria, dan hematoma. Metabolisme obat bisa mempengaruhi efek obat. Pada dasarnya, metabolisme obat mengakibatkan deaktivasi efek farmakologis obat dengan mengubah struktur obat sehingga tidak dapat dengan tepat berikatan pada reseptor target lebih lama dan menjadi lebih mudah diekskresikan. Metabolisme obat bagaimana pun juga bisa mengaktifkan suatu obat seperti pada obat yang disebut dengan *prodrug*. Respon farmakologis suatu obat mungkin bisa berubah jika metabolit mempunyai aktivitas baru; dalam beberapa kasus metabolit mempunyai aktivitas sama dan mempunyai potensi yang mirip dengan obat. Perubahan absorpsi dan distribusi obat (dalam jaringan atau organ di mana obat terakumulasi) juga bisa diakibatkan bila obat diubah menjadi spesies yang jauh lebih polar.

Kebanyakan enzim-enzim yang terlibat dalam metabolisme obat juga mengatalisis pada reaksi senyawa-senyawa endogen. Fungsi sebenarnya dari enzim ini mungkin sebagai pemetabolisme senyawa endogen dan enzim-enzim ini mungkin saja secara kebetulan juga memetabolisme obat dan senyawa xenobiotik lainnya.

Afinitas substrat endogen yang lebih besar dari pada obat pada banyak kejadian nampaknya mendukung dugaan ini. Bagaimana pun juga banyak enzim-enzim ini mempunyai spesifitas yang sangat lebar sehingga tidak jelas apakah beberapa enzim-enzim ini telah berkembang untuk melindungi organisme dari senyawa yang tidak diinginkan.



Kecepatan dan jalur metabolisme obat dipengaruhi oleh spesies; strain; jenis kelamin; umur; hormon; keadaan kehamilan; dan penyakit liver seperti, sirosis, hepatitis, porphyria, dan hematoma.



Transformasi Fase I

1. Reaksi Oksidasi

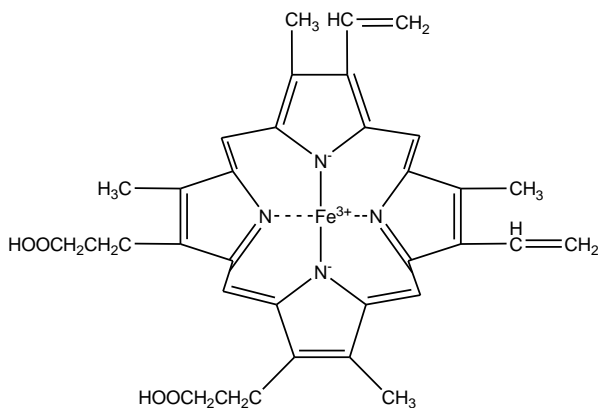
Oksidasi merupakan jenis reaksi yang paling sering dijumpai. Reaksi oksidasi dikatalis oleh suatu kompleks enzim yang merupakan bagian integral dari retikulum endoplasmik sel hati. Enzim kunci dalam reaksi oksidasi adalah besi-hemesitokrom P-450 yang merupakan suatu flavoprotein yang berpengaruh pada reaksi reduksi dan reoksidasi yang dapat mengubah NADPH menjadi NADP⁺. Angka 450 menunjukkan puncak serapan enzim pada 450 nm setelah bereaksi dengan karbon monoksida. Obat yang berinteraksi dengan enzim ini dapat diukur dengan melihat perubahan spektrum serapannya. Berbagai macam reaksi oksidasi yang dapat terjadi seperti: oksidasi alifatik; hidroksilasi aromatik; N-dealkilasi; O dan S-dealkilasi; N-oksidasi menjadi N-oksida; N-hidroksilasi; Oksidasi pada sulfur menjadi sulfoksida.

Sitokrom P-450 merupakan enzim yang penting sekali untuk metabolisme secara oksidatif aneka ragam substrat endogen (steroid, asam lemak, prostaglandin, leukotriena), maupun substrat eksogen (obat, karsinogen kimia, mutagen, dan pencemar lingkungan lainnya). Enzim-enzim yang terkait atau berhubungan dengan sitokrom P-450 menunjuk sebagai suatu isoenzim. Pada pembahasan terbatas suatu isoenzim merupakan suatu enzim (saling terkait) yang mengkatalis reaksi yang sama dengan substrat yang sama.

~~~~~  
*Reaksi oksidasi dikatalis oleh suatu kompleks enzim yang merupakan bagian integral dari retikulum endoplasmik sel hati.*  
~~~~~

Sistem sitokrom P-450 terdiri dari: sitokrom P-450, NADPH-sitokrom P-450 reduktase, dan lipid yang terikat pada retikuloendoplasma halus. Seperti telah diketahui sitokrom P-450 merupakan suatu protein heme. Semua isozim protein tersebut mengandung satu molekul besi-protoporfirin IX sebagai gugus prostetik atau gugus aktifnya. Di antara isoenzim P-450, yang berbeda adalah berat molekul (48.000 – 55.000 dalton), kekhasan spektra, urutan asam amino, tingkat putaran ion besi heme, sifat imunokimia, dan katalitik, serta keterpaciannya.

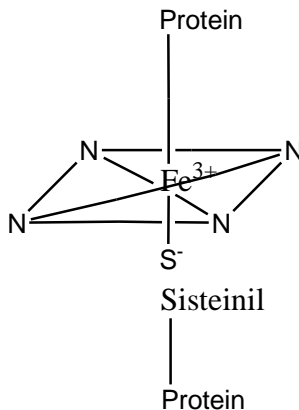
Heme atau protoporphyrin IX merupakan suatu besi (III) yang mengandung kofaktor porphyrin. Heme merupakan gugus aktif atau bagian yang penting pada sitokrom P-450 untuk reaksi oksidasi xenobiotik (obat). Mekanisme kerja dari sitokrom P-450 dimulai dari ikatan antara oksigen molekuler dengan kofaktor heme (setelah reduksi Fe^{3+} menjadi Fe^{2+}) dan diubah menjadi bentuk reaktif yang digunakan pada berbagai macam reaksi oksigenasi khususnya reaksi hidroksilasi dan epoksidasi.



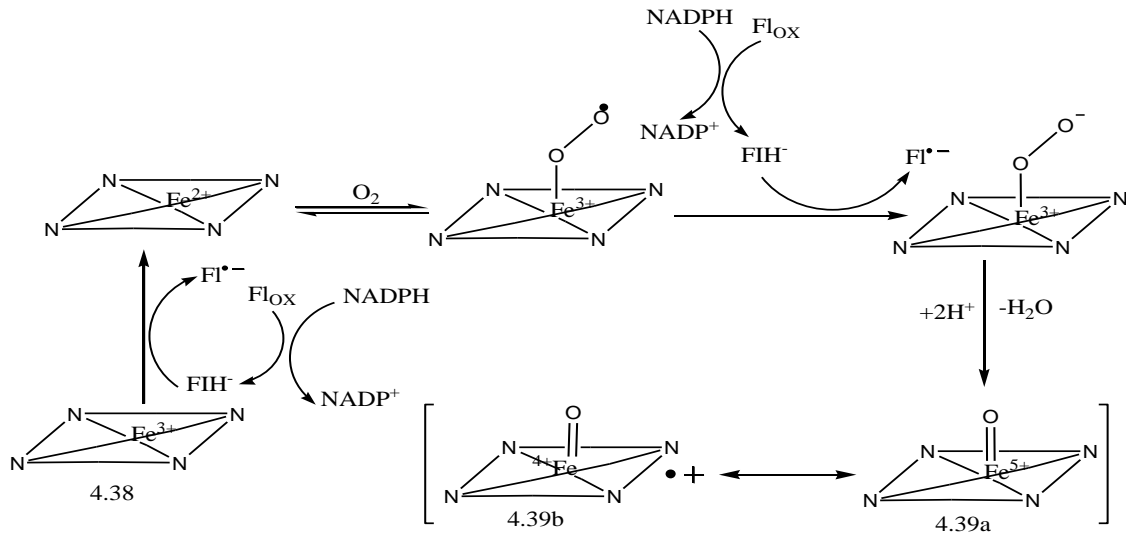
Gambar 16. Struktur Heme

Reaksi hidroksilasi nampaknya sering terjadi pada atom karbon yang tidak diaktifkan. Mekanisme reaksi hidroksilasi masih dalam perdebatan, tetapi suatu spesies besi-oxo yang berenergi tinggi pasti terlibat. Bentuk resmi dari spesies besi-oxo yang berenergi tinggi di gambar, tetapi karena besi (V) merupakan bentuk oksidasi yang sangat tinggi oleh karena itu memungkinkan untuk menuliskannya seperti suatu spesies besi (IV) dengan radikal kation pada cincin porphyrin.

Bentuk heme dapat disingkat seperti pada gambar di mana nitrogen pada tepi mewakili empat cincin pirol nitrogen. Ligan kelima (axial) merupakan suatu sistein tiolat dari protein (gambar sitokrom P-450). NADPH diperlukan pada heme-dependent enzim untuk mereduksi flavin koenzim yang digunakan untuk transfer elektron ke heme dan kompleks heme-oksigen. Sebagai catatan muatan dan elektron yang ditunjukkan pada gambar hanya untuk tujuan penjelasan elektronik pada buku saja dan tidak merupakan struktur pasti.

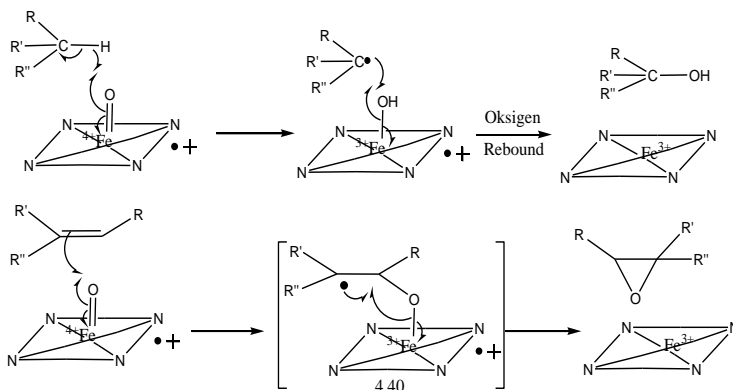


Gambar 17. Kompleks sitokrom P-450



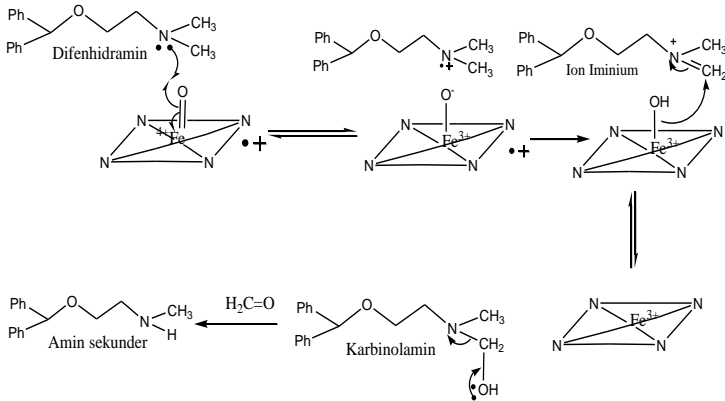
Gambar 18. Mekanisme Pembentukan Spesies Besi-Oxo Energi Tinggi

Gambar 18 menunjukkan kemungkinan mekanisme hidroksilasi dari suatu atom karbon (hidrokarbon) yang tidak diaktifkan dan epoksidasi dari alkena. Model penelitian secara kimia menunjukkan bahwa epoksidasi alkena mungkin diawali dengan kompleks transfer muatan antara spesies besi-oxo dengan alkena yang diikuti dengan suatu proses yang serentak. Jika senyawa terbentuk merupakan suatu senyawa radikal dengan umur yang singkat sehingga reaksi radikal tidak dapat diamati.



Gambar 19. Mekanisme Hidroksilasi dan Epoksidasi oleh Sitokrom P-450

Ketika gugus yang lebih mudah teroksidasi terlibat seperti: atom nitrogen dan sulfur maka heme-dependent oksigenase bisa juga berfungsi sebagai oksidator dan proses terjadi dengan mekanisme elektron transfer. Gambar di atas menunjukkan mekanisme hipotetik untuk hidroksilasi antihistamin difenhidramin.



Gambar 20. Mekanisme hidroksilasi difenhidramin oleh sitokrom P-450

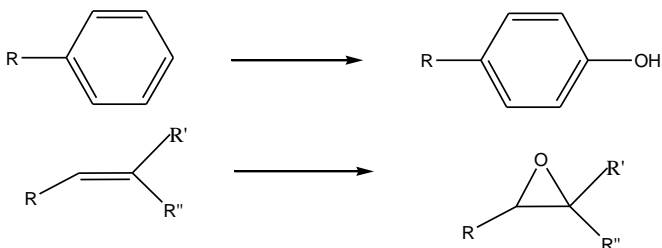
Tempat utama sitokrom P-450 adalah di hati, tetapi juga terdapat di paru-paru, ginjal, korteks adrenal, usus, kulit, otak, aorta, dan jaringan epitel yang lain. Heme terikat secara non kovalen pada apoprotein. Sitokrom P-450 berhubungan dengan enzim lain seperti NADPH-sitokrom P-450 reduktase {suatu flavoenzim yang mengandung satu molekul untuk setiap flavin adenine dinucleotide (FAD) dan flavin mononucleotide (FMN)}.

Secara umum sitokrom P-450 mengkatalisis reaksi hidroksilasi atau epoksidasi pada berbagai macam substrat dan reaksi berlangsung melalui intermediate radikal. Ketika konsentrasi sitokrom P-450 dan enzim pemetabolisme obat yang lain bervariasi maka metabolisme obat menjadi berubah. Adanya obat-obat lain dan kondisi lingkungan kimia akan menginduksi metabolisme obat itu sendiri dan obat-obat lain yang ada dalam tubuh sebagai akibat dari hasil aktivasi sitokrom P-450 dan NADPH-sitokrom P-450 reduktase. Senyawa kimia yang berbeda akan menginduksi isozymes sitokrom P-450 yang berbeda. Masalah akan muncul ketika

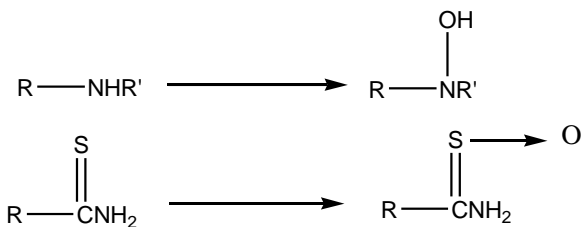
berbagai macam obat (*multiple drug*) digunakan di mana salah satu obat menghambat metabolisme obat yang lain. Hal ini diakibatkan oleh adanya inhibisi sitokrom P-450 dan enzim pemetabolisme yang lain.

Enzim lain yang terlibat dalam oksidasi obat adalah mikrosomal flavin monooksigenase. Flavin monooksigenase merupakan anggota kelompok *liver microsomal mixed function oxygenases* yang penting dalam proses oksigenase xenobiotik yang masuk ke dalam tubuh termasuk obat. Substrat untuk enzim ini pada umumnya senyawa obat atau xenobiotik yang mengandung gugus amin atau thiol atau senyawa yang bersifat nukleofil.

Enzim-enzim lain yang terlibat dalam reaksi oksidasi metabolisme obat adalah: prostaglandin H sintase, alkohol dehidrogenase, aldehida dehidrogenase, xanthin oksidase, monoamin oksidase, dan aromatase. Enzim-enzim ini juga terlibat dalam metabolisme senyawa endogen.



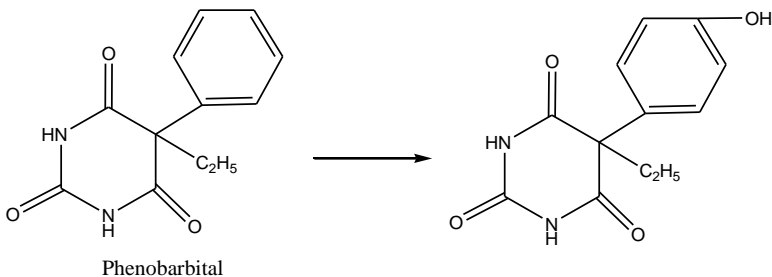
Gambar 21. Substrat untuk Sitokrom P-450



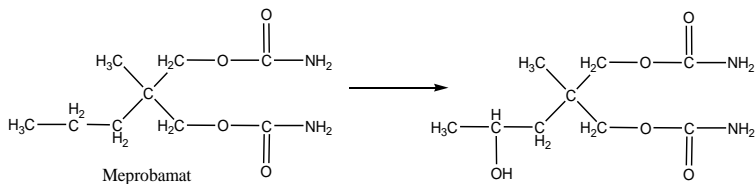
Gambar 22. Substrat untuk Flavin Monooksigenase

~~~~~  
 Enzim lain yang terlibat dalam oksidasi obat  
 adalah mikrosomal flavin monooksigenase.  
 ~~~~~

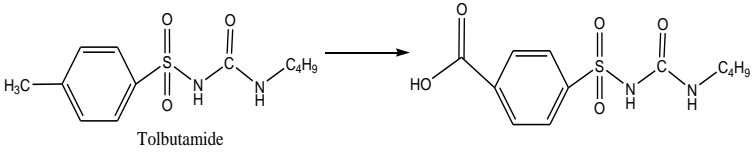
A. Senyawa Aromatis



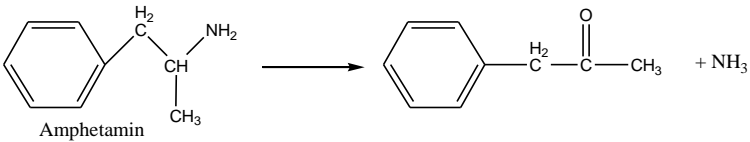
B. Gugus alkil (rantai samping)



C. Alkil menjadi gugus karbonil dan karboksil

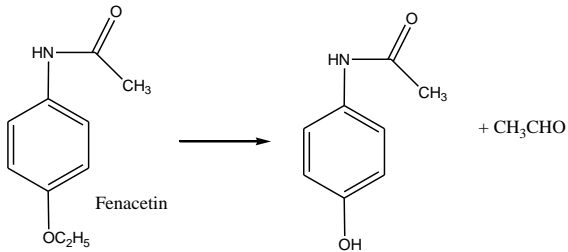


D. Oksidasi deaminasi

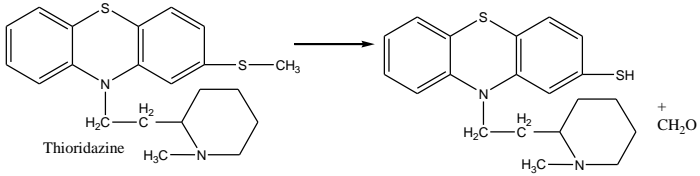


~~~~~  
*Secara umum sitokrom P-450 mengkatalisis reaksi hidroksilasi atau epoksidasi pada berbagai macam substrat dan reaksi berlangsung melalui intermediate radikal.*  
~~~~~

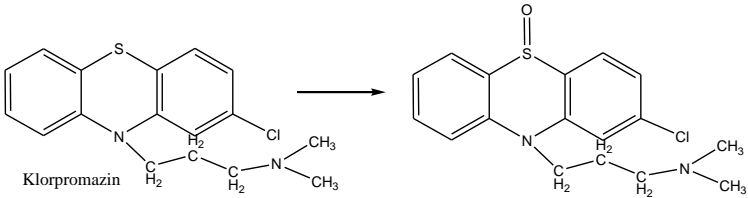
E. O-dealkilasi (eter cleavage)



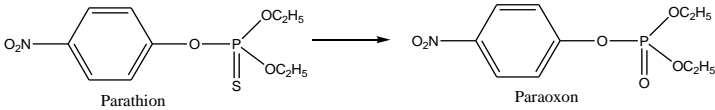
F. S-dealkilasi



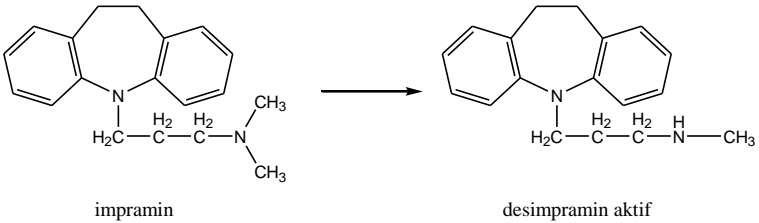
G. Sulfoksidasi



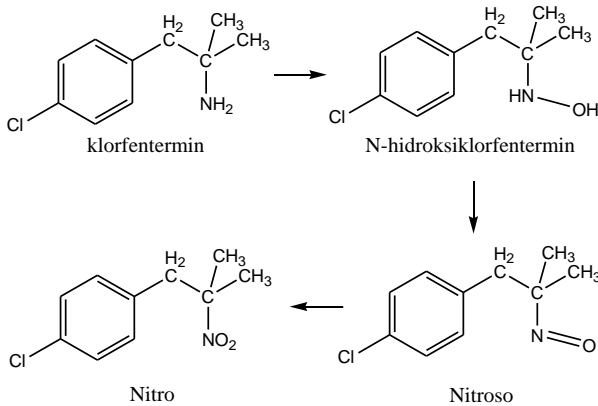
H. Penggantian sulfur dengan oksigen (desulfurasi)



I. N-Dealkilasi



J. N-Oksidasi



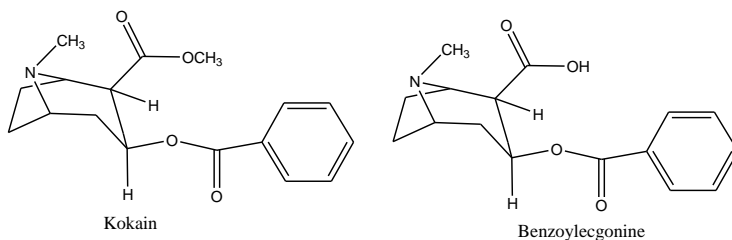
Gambar 23. Contoh Reaksi Oksidasi yang Terjadi pada Berbagai Tipe Senyawa Obat

2. Reaksi Hidrolisis

Metabolisme secara hidrolisis senyawa-senyawa ester dan amida akan menghasilkan asam karboksilat, alkohol, dan amina. Semua senyawa hasil hidrolisis tersebut cukup mudah untuk mengalami reaksi konjugasi fase II dan diekskresikan. Hidrolisis dengan katalis basa akan dipercepat secara non enzimatis ketika gugus penarik elektron disubstitusikan pada sisi ikatan ester atau amida. Ketika gugus karbonil berkonjugasi dengan suatu π sistem, hidrolisis dengan katalis basa akan diperlambat.

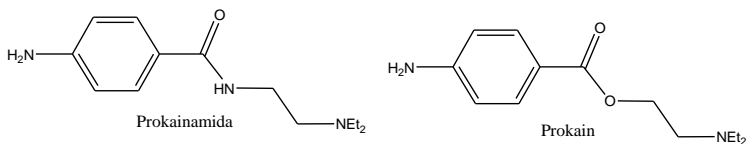
Berbagai macam jenis enzim esterase dan amidase non spesifik yang terlibat dalam metabolisme obat ditemukan pada plasma, hati, ginjal, usus. Semua jaringan mamalia berperan pada hidrolisis obat. Hati, saluran pencernaan, dan darah mempunyai kapasitas hidrolisis paling besar. Aspirin merupakan contoh obat yang dihidrolisis oleh semua jaringan manusia. Hidrolisis xenobiotik sangat mirip pada semua mamalia, tetapi masih tetap ada perkecualian dan perbedaan

yang semakin besar antar spesies dapat diamati. Beberapa enzim esterase mengkatalisis hidrolisis ester alifatik dan enzim esterase yang lain mengkatalisis hidrolisis ester aromatis. Benzoil ester pada kokain dihidrolisis oleh hati manusia secara *in-vitro* bukan pada bagian alisiklik ester, tetapi metabolit utama kokain adalah benzoilecgonin yang merupakan hasil hidrolisis pada bagian alisiklik ester.



Gambar 24. Hidrolisis Kokain menjadi Benzoylecgonine

Secara umum amida mengalami hidrolisis lebih lambat dibanding ester. Sebagai contoh hidrolisis enzimatik obat antiaritmik prokainamida yang relatif lebih lambat dibanding anestetik lokal prokain. Stereoselktifitas dari suatu senyawa obat akan berpengaruh pada kecepatan hidrolisisnya.



Gambar 25. Hidrolisis Gugus Amida pada Prokainamida menjadi Prokain

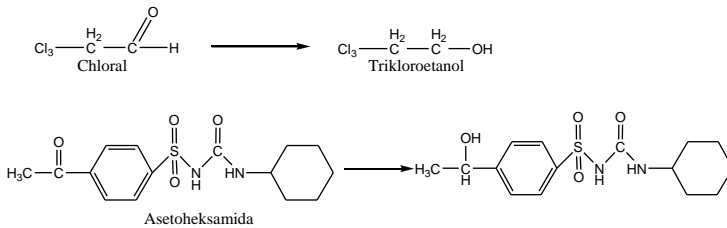
Selain oleh enzim esterase dan amidase reaksi hidrolisis juga dikatalis oleh berbagai macam enzim mamalia yang lain seperti fosfatase, β -glukoronidase, sulfatase, dan deasetilase.

3. Reaksi Reduksi

Reaksi reduksi merupakan reaksi biotransformasi yang penting untuk senyawa obat (xenobiotik) untuk pembentukan gugus hidroksil dan amino yang membuat senyawa obat (xenobiotik) lebih hidrofilik dan menyiapkannya untuk reaksi konjugasi fase II. Berbagai macam reaksi reduksi dapat dilihat pada contoh dibawah ini:

a. Reduksi Karbonil

Reduksi karbonil secara khas dikatalis oleh aldo-keto reduktase yang memerlukan NADPH atau NADP sebagai koenzim. Seperti telah disebutkan pada bagian sebelumnya alkohol dehidrogenase mengkatalis reduksi aldehida sebaik pada proses oksidasi alkohol oleh enzim tersebut.

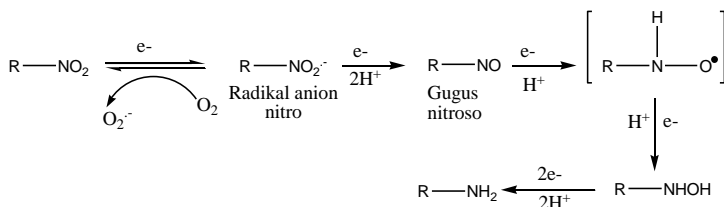


Gambar 26. Reduksi Karbonil

b. Reduksi Nitro

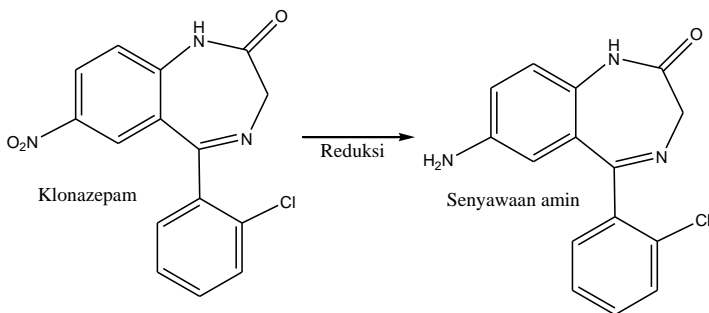
Reduksi nitro aromatis yang dikatalis oleh sitokrom P-450 dengan adanya bantuan dari NADPH (kecuali dalam kondisi anaerobik dimana oksigen menghambat reaksi) dan flavin dependent NADPH-sitokrom-P-450 reduktase merupakan suatu rangkaian proses. Reduksi gugus nitro menjadi gugus nitroso merupakan suatu *rate-determining step*. Berdasarkan spektrum EPR dan hubungan antara kecepatan pembentukan radikal dengan kecepatan pembentukan produk dapat diusulkan bahwa radikal anion nitro merupakan intermediet pertama dari reduksi gugus nitro. Reoksidasi radikal anion

nitro dengan oksigen menghasilkan senyawa nitro kembali dan suatu anion radikal superoksida bisa menjelaskan penghambatan jalur metabolisme ini oleh oksigen. Enzim lain yang mengkatalisis reduksi gugus nitro adalah: bakteri nitro reduktase dalam saluran pencernaan, xantin oksidase, aldehida oksidase, dan quinone reduktase [NAD(P)H dehidrogenase(quinone); DT-diaphorase]. Siklus metabolisme oksidasi-reduksi obat mungkin bisa terjadi. Keseimbangan antara jalur oksidasi dan reduksi penting untuk menentukan profil farmakologis dan toksikologis suatu obat.



Gambar 27. Reduksi Gugus Nitro

Contoh reduksi nitro adalah metabolisme obat antikonvulsan klonazepam menjadi suatu senyawa amin. Dalam beberapa kasus metabolit hasil reduksi tidak dapat diamati karena senyawa tersebut dapat dengan mudah dioksidasi kembali oleh udara menjadi senyawa induk.



Gambar 28. Reduksi Klonazepam menjadi Senyawa Amin

c. Reduksi Senyawa Azo

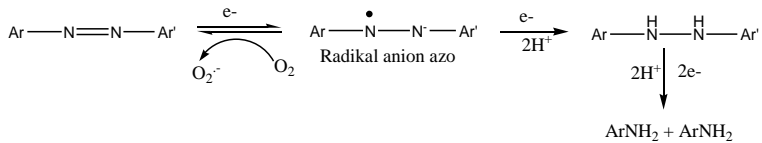
Mekanisme reduksi gugus azo (RN=NR) mirip dengan reduksi gugus nitro. Reduksi gugus azo diperantarai oleh sitokrom P-450, NADPH-sitokrom-P-450 reduktase, dan adanya oksigen sering kali menghambat reaksi reduksi. Bakteri dalam saluran pencernaan juga penting dalam reduksi azo. Reduksi metabolisme senyawa sensitif oksigen melalui proses radikal azo anion, oksigen nampaknya membalik proses reduksi dan secara bersamaan dengan perubahan oksigen menjadi radikal anion superoksida. Reduksi senyawa azo insensitif oksigen berlangsung dengan reduksi dua elektron senyawa azo langsung menjadi intermediet hidrazo.

~~~~~

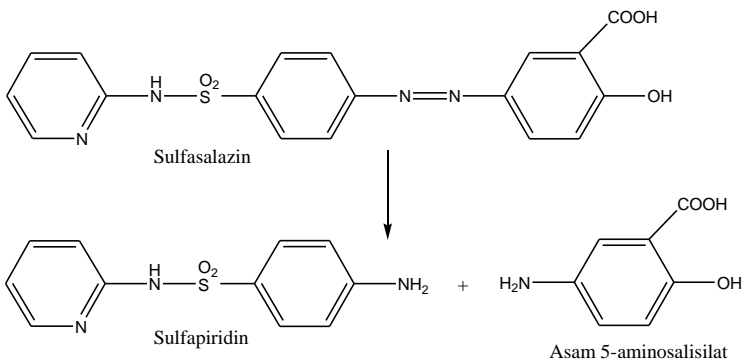
*Reduksi gugus azo diperantarai oleh sitokrom P-450, NADPH-sitokrom-P-450 reduktase, dan adanya oksigen sering kali menghambat reaksi reduksi.*

~~~~~

Reduksi sulfasalazin yang digunakan dalam pengobatan ulseratif colitis menjadi sulfapiridin dan asam 5-aminosalisilat utamanya terjadi dalam kolon yang dilakukan oleh bakteri intestinal.



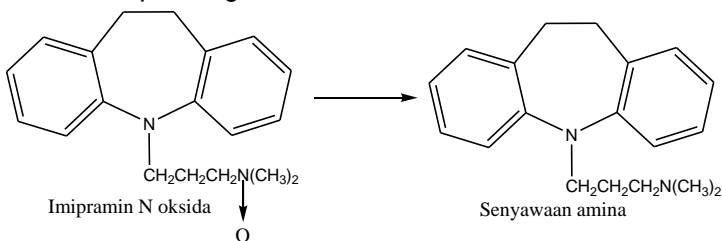
Gambar 29. Reduksi Gugus Azo



Gambar 30. Metabolisme Reduksi Sulfasalazin

d. Reduksi Amina Oksida Tersier

Berbagai macam senyawa amina oksida tersier, baik alifatis maupun aromatis, seperti imipramin N-oksida direduksi menjadi menjadi senyawa amina oleh sitokrom P-450 dalam keadaan tanpa oksigen.

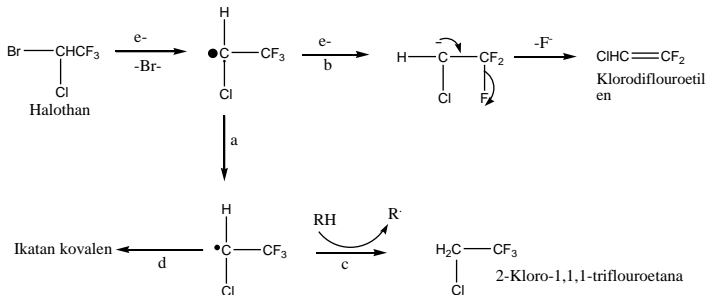


Gambar 31. Reduksi Gugus Amina Oksida Tersier

e. Reduksi Dehalogenasi

Dalam keadaan hipoksia atau anaerob suatu senyawa anestetik volatil seperti halothan mengalami reduksi dehalogenasi oleh sitokrom P-450. Pertama kali elektron dipindahkan ke halothan dari sitokrom yang direduksi oleh NADPH sitokrom P-450 reduktase. Pemindahan elektron ini

melepaskan ion bromida dan menghasilkan sitokrom P-450 yang terikat radikal 1 kloro-2,2,2-trifluoroetil. Jika radikal ini meninggalkan sisi aktif (jalur a), maka bisa direduksi oleh transfer atom hidrogen (jalur c) untuk menghasilkan 2-kloro-1,1,1-trifluoroetana atau bisa membentuk suatu ikatan kovalen dengan protein seluler (jalur d). Reduksi elektron kedua halothan (jalur b) menghasilkan karbanion; β -eliminasi ion flourida menghasilkan kloro difluoro etilen. Jalur d menghasilkan ikatan kovalen dengan protein, seperti yang telah dikemukakan bahwa jalur d menjadi penyebab *halothan hepatitis* yaitu suatu reaksi toksik yang disebabkan paparan halothan pada hati. Transfer elektron yang kedua (jalur b) lebih dahulu berasal dari sitokrom b5, ini akan menghasilkan produk non toksik dan bersaing dengan jalur a, sehingga dapat membantu detoksifikasi dalam proses metabolisme.



Gambar 32. Reduksi Dehalogenasi Halothan

Transformasi Fase II: Reaksi Konjugasi

Transformasi fase II atau konjugasi enzimatis secara umum mengatalisis penambahan suatu molekul kecil endogen polar, seperti asam glukoronat, sulfat, dan asam amino ke suatu obat atau lebih sering ke metabolit hasil dari reaksi fase I.

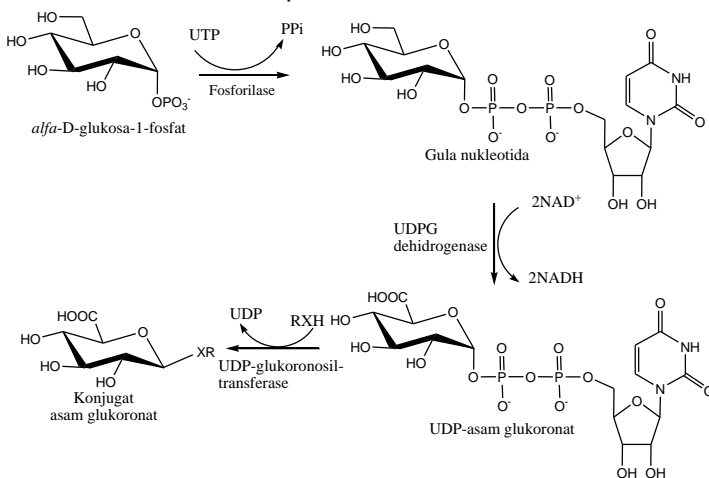
Hasil dari reaksi fase II akan mendeaktivasi obat dan menghasilkan metabolit larut air yang siap untuk diekskresikan dalam urin atau empedu. Reaksi fase II seperti metilasi dan asetilasi tidak menghasilkan metabolit yang lebih polar tetapi digunakan untuk mengakhiri atau melemahkan aktivitas biologis obat. Reaksi metabolisme dengan nukleofil glutathion yang poten digunakan untuk memerangkap metabolit yang sangat elektrofil sebelum mengakibatkan kerusakan makromolekul biologis yang penting seperti: protein, RNA, dan DNA.

Reaksi konjugasi utamanya terjadi pada gugus hidroksil, karboksil, amino, nitrogen heterosiklik, dan thiol. Jika gugus ini tidak ada dalam molekul obat maka pada reaksi fase I akan ditambahkan gugus-gugus tersebut dalam molekul obat. Pada umumnya, gugus pengonjugasi merupakan suatu molekul endogen yang diaktifkan lebih dulu dalam bentuk koenzim sebelum ditransferkan ke gugus akseptor. Enzim yang mengkatalisis reaksi ini disebut dengan transferase.

1. Konjugasi Asam Glukoronat

Glukoronidasi merupakan jalur konjugasi paling umum pada mamalia dan terjadi pada semua jaringan mamalia kecuali pada kucing. Bentuk koenzim dari asam glukoronat adalah asam 5'-difosfo- α -D-glukoronat (UDP-asam glukoronat) yang berasal (jalur biosintesis) dari α -D-glukosa-1-

fosfat yang mengalami fosforilasi dengan katalis fosforilase sehingga menjadi gula nukleotida kemudian diikuti dengan oksidasi oleh enzim UDP-glukosa dehidrogenase sehingga menjadi UDP-asam glukoronat. UDP-asam glukoronat mengandung asam D-glukoronat dengan konfigurasi α , tetapi konjugat asam glukoronat merupakan β -glikosida. Dari hasil ini diketahui bahwa reaksi glukoronidasi melibatkan pembalikan stereo kimia pada atom karbon asimetris.

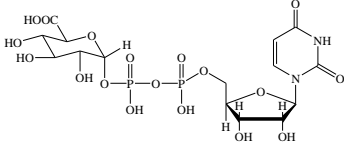
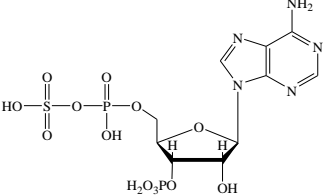
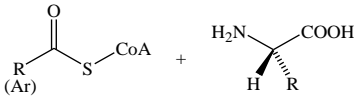


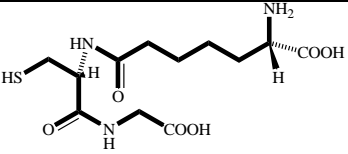
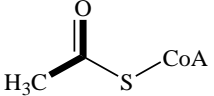
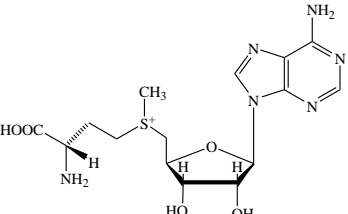
Gambar 33. Jalur Biosintesis dan Reaksi UDP-Asam Glukoronat

Gugus karboksilat dan hidroksil merupakan gugus sasaran dari glukoronilasi (*glucoronyl moiety*). Glukoronida sangat larut dalam air dan oleh karena itu siap untuk diekskresikan. Glukoronida umumnya diekskresikan dalam urin tetapi ketika bobot molekul konjugat lebih dari 300 maka ekskresi dalam empedu merupakan jalur ekskresi utama. Ada beberapa bukti bahwa UDP-glukoronosil-transferase berhubungan dekat dengan sitokrom P-450 sehingga ketika obat mengalami

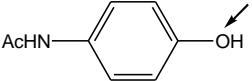
oksidasi oleh sitokrom P-450 pada fase I maka metabolit yang dihasilkan akan mengalami konjugasi secara efisien. Empat kelompok umum glukoronida telah disusun yaitu: O-, N-, S-, dan C-glukoronida.

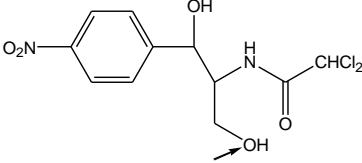
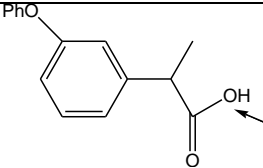
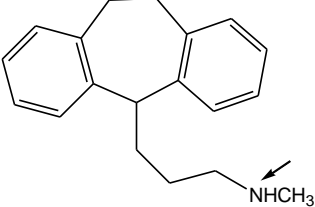
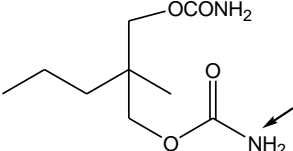
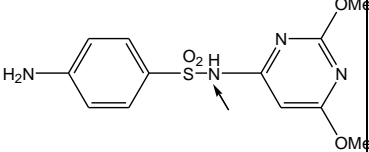
Tabel 1. Agen Pengonjugasi Fase II pada Mamalia

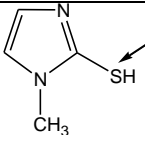
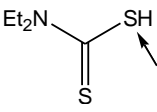
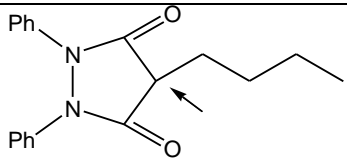
Konjugat	Bentuk Koenzim	Gugus Terkonjugasi	Enzim Transferase
Glukuronida	<p>Uridine-5'-diphospho-α-D-glucuronic acid (UDPGA)</p> 	-OH, -COOH, -NH ₂ , NR ₂ , -SH, -C-H	UDP-Glucuronosyl-transferase
Sulfat	<p>3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate (PAPS)</p> 	-OH, -NH ₂	Sulfo-transferase
Glisin dan glutamin	<p>Kosubstrat asil atau aroyl koenzim A teraktivasi</p> 	-COOH	<p>Glisin N-asiltransferase</p> <p>Glutamin N-asiltransferase</p>
Glutathione	Glutathione (GSH)	Ar-X, Aren oksida, epoksida, karkabation	Glutathione S-transferase

Konjugat	Bentuk Koenzim	Gugus Terkonjugasi	Enzim Transferase
			
Asetil	<p>Asetil Koenzim A</p> 	-OH, -NH ₂	Asetil-transferase
Metil	<p>S-Adenosil methionin SAM</p> 	-OH, -NH ₂ , -SH, Heterosiklik N	Metil-transferase

Tabel 2. Berbagai Macam Senyawa yang Dapat Membentuk Glukoronida

Type	Contoh	Struktur (tanda panah menunjukkan letak glukuronidasi)
O-glukuronida		
Hidroksil Fenol	Asetaminofen	

Tipe	Contoh	Struktur (tanda panah menunjukkan letak glukuronidasi)
Alkohol	Kloramfenikol	
Karboksil	Fenoprofen	
N-glukuronida		
Amina	Desipraraine	
Amida Karbamat	Meprobamate	
Sulfonamida	Sulfadimetoksin	

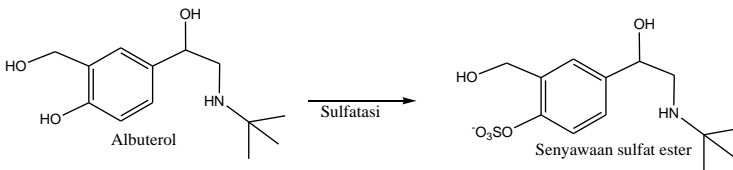
Tipe	Contoh	Struktur (tanda panah menunjukkan letak glukuronidasi)
S-glukuronida		
Sulfhidril	Methimazole	
Asam Karbodithioat	Disulfiram	
C-glukuronida		
	Fenilbutazone	

2. Konjugasi Sulfat

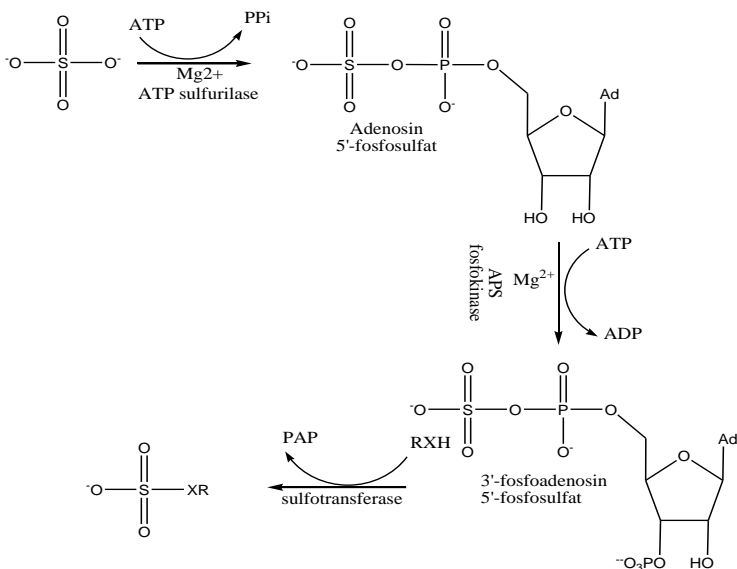
Konjugasi dengan sulfat lebih sedikit terjadi dibanding konjugasi dengan glukoronat (glukuronidasi), hal ini disebabkan karena keterbatasan jumlah sulfat inorganik dalam mamalia dan jumlah gugus fungsional (fenol, alkohol, arilamin, N-hidroksi) yang mengalami reaksi konjugasi dengan sulfat lebih sedikit. Ada tiga enzim sebagai katalis dalam reaksi konjugasi sulfat. Sulfat inorganik diaktifkan oleh ATP-sulfurilase (sulfat adenilil transferase) yang mengkatalisis reaksi dengan ATP untuk menghasilkan adenosin 5'-fosfo-sulfat (APS) yang akan mengalami fosforilasi dengan katalis APS fosfokinase (adenililsulfat kinase) yang mengkatalisis reaksi sehingga menghasilkan 3'-fosfoadenosin 5'-fosfosulfat (PAPS) yang merupakan koenzim untuk digunakan dalam

sulfatasi. Molekul akseptor (RXH) mengalami reaksi sulfatasi dengan dikatalisis oleh sulfotransferase menjadi konjugat sulfat dan melepaskan 3'-fosfoadenosin 5'-fosfat (PAP).

Ada berbagai macam enzim sulfotransferase yang terdapat pada hati dan jaringan yang lainnya. Substrat utama untuk enzim ini adalah senyawa fenol, tetapi alkohol alifatis, amina, dan thiol (meskipun kurang reaktif). Sering kali glukoronidasi dan sulfatasi terjadi pada substrat yang sama tetapi K_m untuk sulfatasi biasanya lebih kecil sehingga sulfatasi lebih sering terjadi (lebih dominan). Perbedaan ikatan dengan substrat di mana sulfotransferase merupakan enzim sitoplasmik (*soluble*) dan glukoronosiltransferase merupakan enzim mikrosomal (membran). Bronkodilator albuterol dimetabolismekan menjadi senyawaan sulfat ester. Sebagai catatan disini meskipun ada tiga gugus hidroksil dalam albuterol tetapi sulfatasi fenolik lebih dominan.



Gambar 34. Reaksi Konjugasi Sulfat pada Albuterol

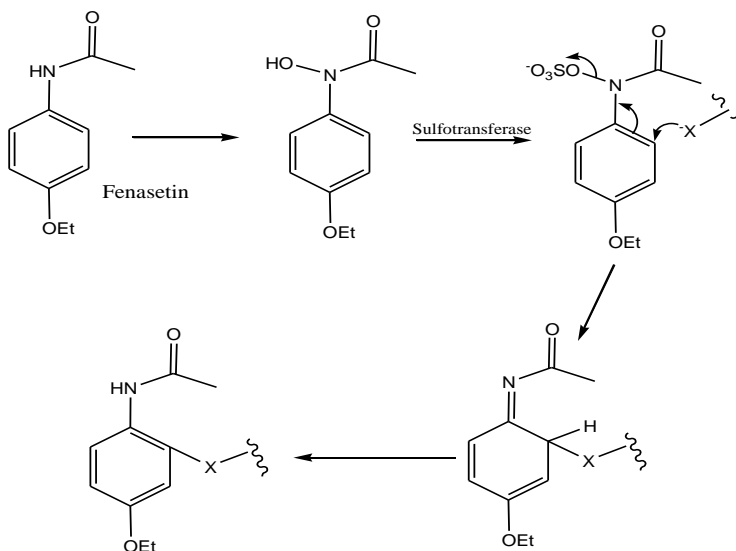


Gambar 35. Mekanisme Reaksi Konjugasi Sulfat

Dalam beberapa hal situasi yang berlawanan bisa terjadi. Pada orang dewasa parasetamol utamanya dimetabolismekan menjadi O-glukoronida meskipun beberapa metabolit sulfat ester juga dapat dideteksi (jumlah lebih kecil). Pada bayi yang baru lahir dan anak-anak umur 3-9 tahun parasetamol utamanya diekskresikan dalam bentuk konjugat sulfat karena adanya keterbatasan kemampuan pada tubuh mereka untuk mengadakan konjugasi dengan asam glukoronat. Sulfatasi pada alkohol alifatis dan arilamin juga dapat terjadi tetapi ini adalah jalur metabolisme minor. Konjugat sulfat bisa dihidrolisis kembali menjadi senyawa induk oleh berbagai macam enzim sulfatase.

Konjugasi dengan sulfat memainkan peran penting pada hepatotoksitas dan karsinogenitas senyawa N-hidroksiarilamida. Senyawa N-hidroksiarilamin cukup

elektrofilik dan dapat bereaksi dengan protein dan DNA (nukleofil). Senyawa N-hidroksisulfatasi merupakan senyawa yang mempunyai elektrofilisitas tinggi (spesies nitrenium-like). Sebagai contoh sulfokonjugasi senyawa N-hidroksilasi yang merupakan metabolit analgesik fenasetin menghasilkan suatu metabolit reaktif yang bertanggung jawab terhadap hepatotoksitas dan nefrotoksitas dari fenasetin.



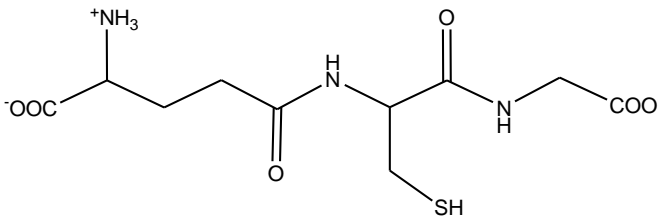
Gambar 36. Bioaktivasi Fenasetin

3. Konjugasi Glutathion

Glutathion (GSH) tripeptida ditemukan pada semua jaringan mamalia. GSH mempunyai gugus thiol yang merupakan suatu nukleofilik yang poten dan mempunyai fungsi sebagai penangkap (*scavenger*) senyawa elektrofilik berbahaya yang dihasilkan dalam proses metabolisme. Sumber senyawa elektrofilik dalam tubuh bisa berasal dari senyawa xenobiotik yang dikonjugasi dengan glutathion

(senyawa dengan elektrofilitas yang tinggi) atau xenobiotik yang dimetabolisme menjadi senyawa elektrofilik sebelum dikonjugasi.

Toksistas suatu obat bisa dihasilkan dari reaksi antara senyawa nukleofilik seluler dengan metabolit elektrofilik (jika glutathion tidak menangkap senyawa elektrofilik yang dihasilkan). Senyawa elektrofilik dapat melakukan reaksi SN-2 atau SN-aromatis (alkil halida, epoksida, dan aril halida), reaksi asilasi (anhidrida dan sulfonat ester), addisi michael (adisi terhadap ikatan rangkap dua atau tiga yang berkonjugasi dengan gugus karbonil atau gugus lain yang berhubungan), dan reduksi (disulfida dan radikal). Semua reaksi dikatalisis oleh glutathion-S-transferase (GST).

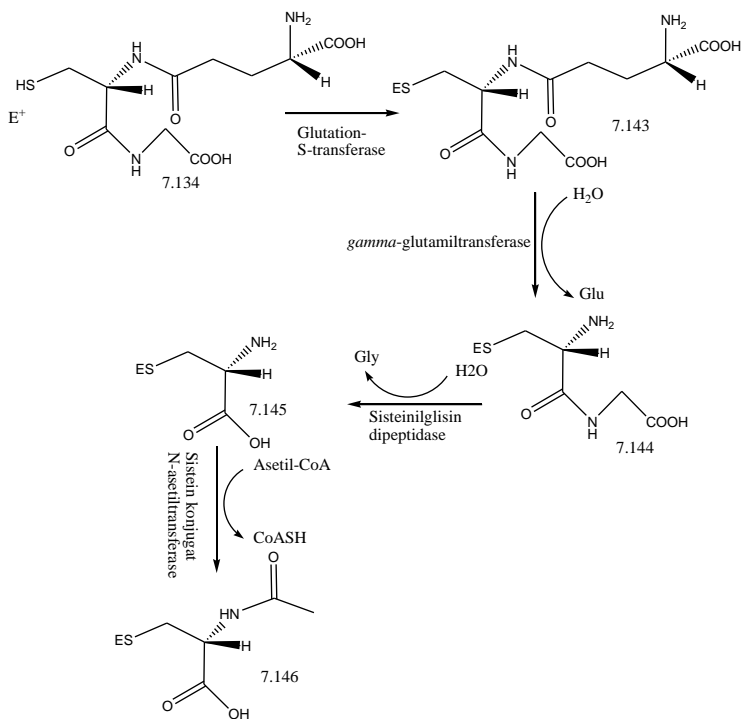


Gambar 37. Struktur Glutathion (GSH)

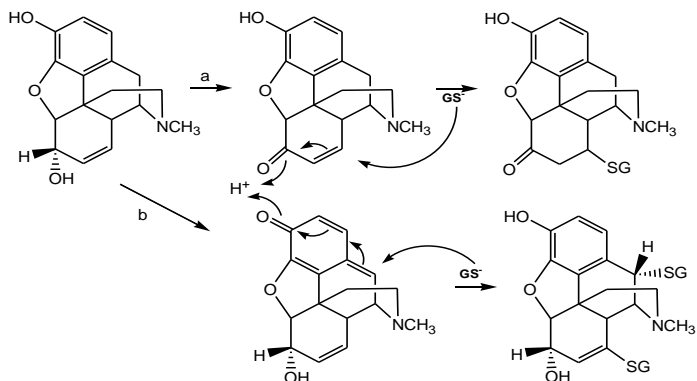
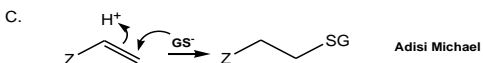
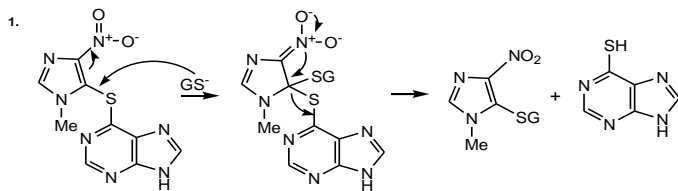
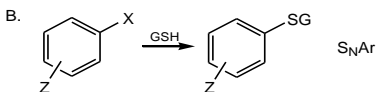
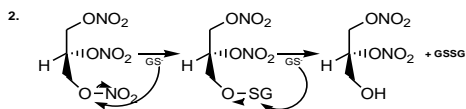
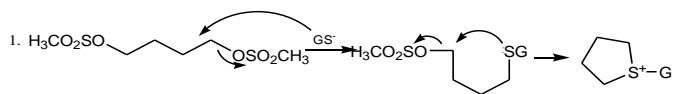
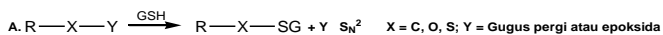
Contoh reaksi SN-2 adalah reaksi antara glutathion dengan obat leukemia busulfan dan vasodilator koroner nitroglicerine. Reaksi antara glutathion dengan obat immunosupresif azathioprin merupakan contoh reaksi SN-aromatis, reaksi ini secara langsung mendeaktivasi obat. Morfin dilaporkan mengalami reaksi oksidasi dengan dua jalur yang berbeda, keduanya menghasilkan suatu senyawa akseptor michael yang poten dan akan mengalami reaksi konjugasi dengan glutathion. Jalur pertama dikatalisis oleh morfin-6-dehidrogenase menghasilkan morfinon yang akan mengalami reaksi adisi michael dengan glutathion menghasilkan glutathion morfinon. Jalur kedua dikatalisis oleh sitokrom P-450

menghasilkan senyawa quinone methide yang sangat elektrofilik. Konjugasi glutathion secara stereospesifik menghasilkan.

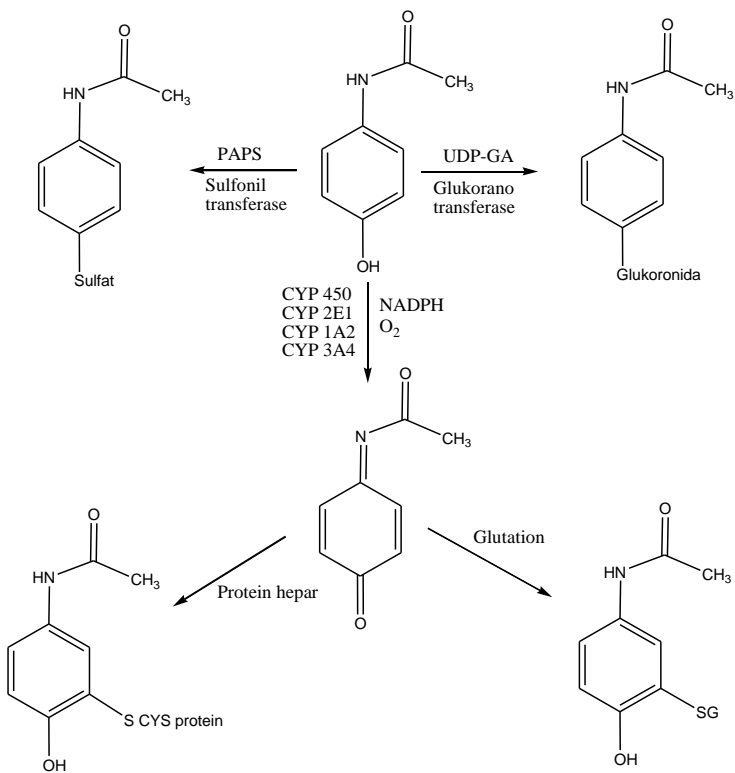
Konjugat glutathion sangat jarang dikeluarkan dalam urin tetapi dalam empedu karena konjugatnya mempunyai bobot molekul yang tinggi dan sifat amfifilik. Kebanyakan konjugat glutathion tidak diekskresikan (dalam urin) tetapi akan mengalami reaksi metabolisme lebih lanjut dan diekskresikan dalam bentuk konjugat N-asetil-L-sistein (yang juga dikenal dengan nama asam merkapturat). Jalur metabolisme asam merkapturat dimulai dari konjugat glutathion. Residu γ -glutamil dihidrolisis menjadi glutamat dan konjugat sisteinil-glisin dalam reaksi yang dikatalisis oleh γ -glutamiltransferase. Sisteinil-glisin dipetidase mengkatalisis hidrolisis menghasilkan pelepasan glisin dan pembentukan konjugat sistein yang mengalami N-asetilasi oleh asetil-CoA dalam reaksi yang dikatalisis oleh sistein-S-konjugat N-asetiltransferase. Beberapa ahli dalam bidang ini menganggap metabolisme lebih lanjut dari konjugat glutathion sebagai metabolisme fase II. Konjugasi dengan glutathion terjadi dalam sitoplasma pada kebanyakan sel khususnya dalam hati dan ginjal dimana konsentrasi glutathion sebesar 5-10 mM.



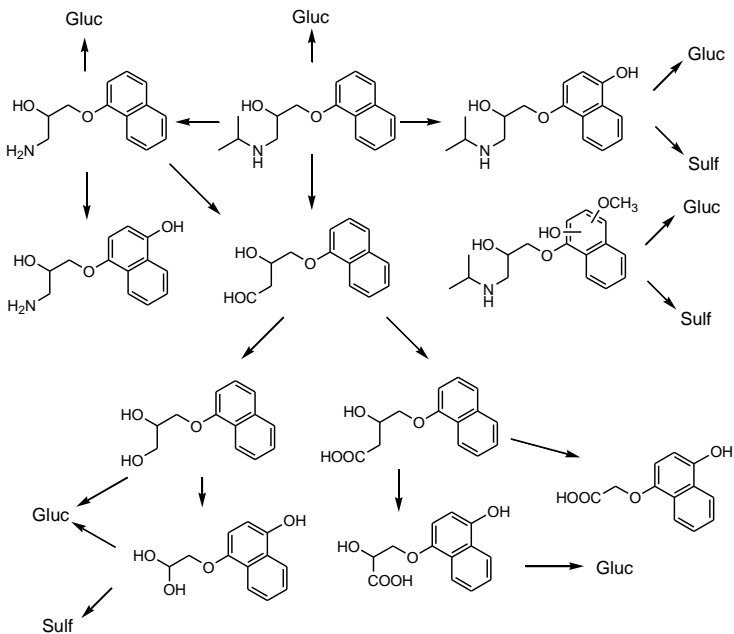
Gambar 38. Metabolisme Konjugat Glutathion menjadi Konjugat Asam Merkapturat



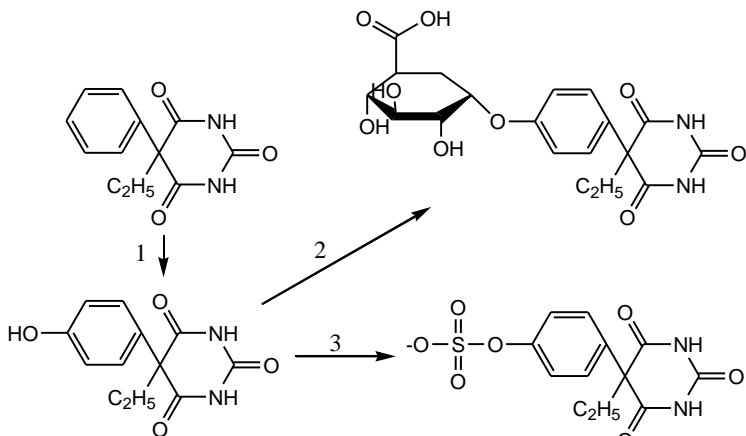
Gambar 39. Contoh Reaksi Konjugasi dengan Glutathion



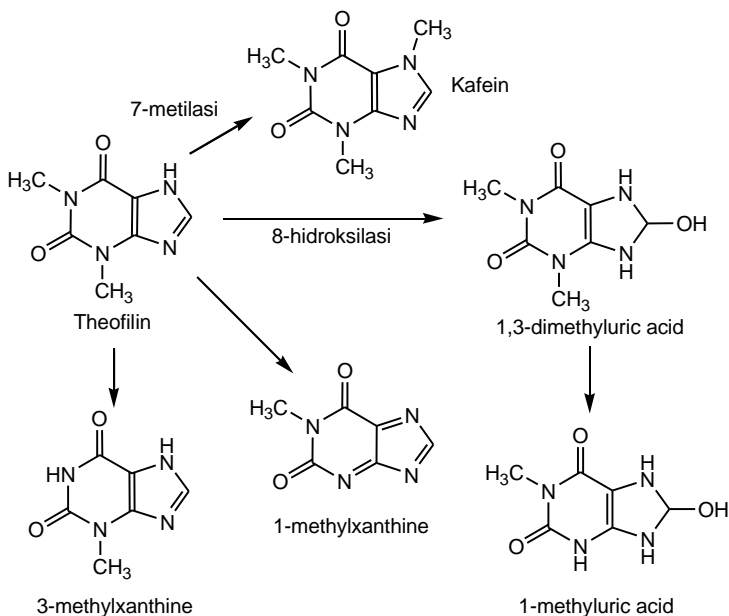
Gambar 40. Metabolisme Parasetamol



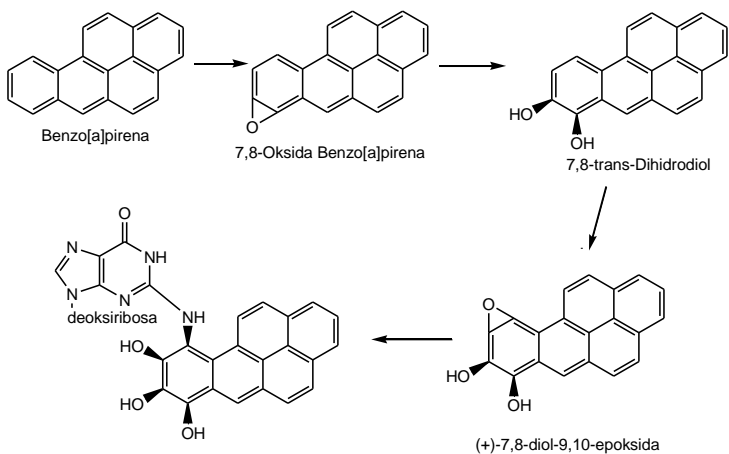
Gambar 41. Biotransformasi Propranolol



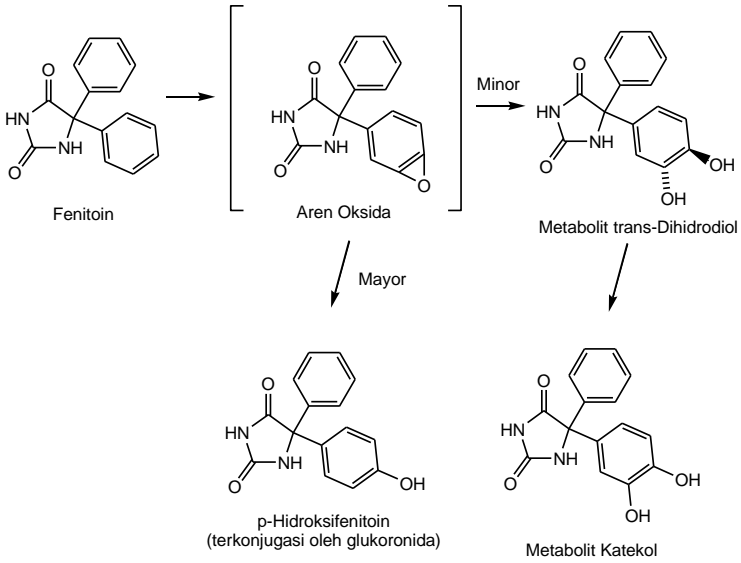
Gambar 42. Biotransformasi Fenobarbital



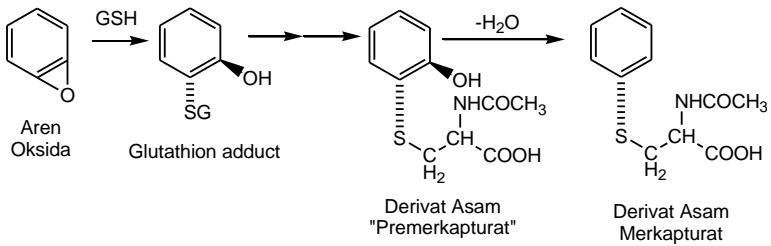
Gambar 43. Biotransformasi Theofilin



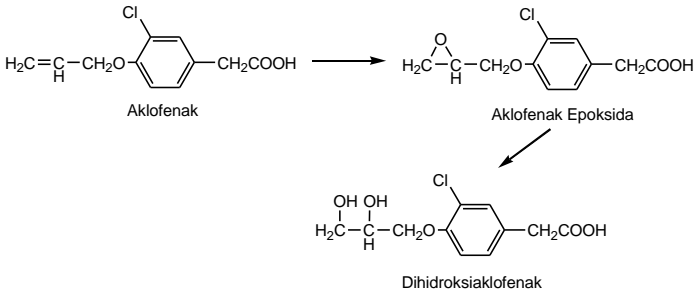
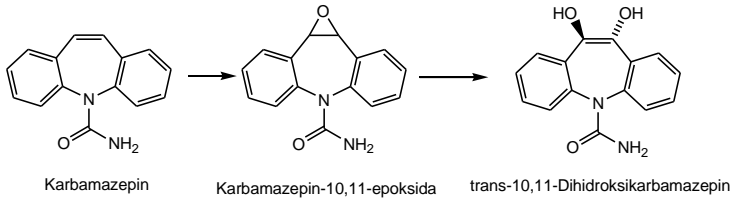
Gambar 44. Biotransformasi Benzo[a]pirena dan Reaksinya dengan Guanisin



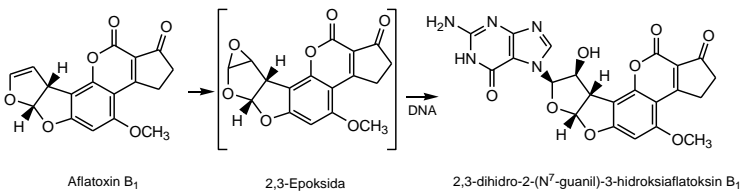
Gambar 45. Biotransformasi Fenitoin



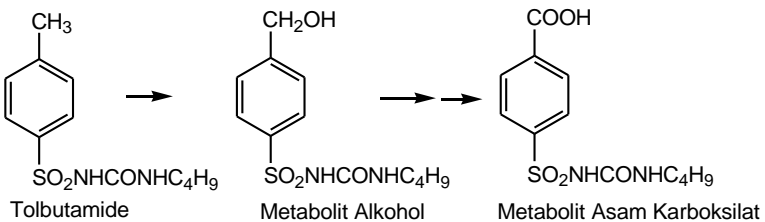
Gambar 46. Biotransformasi Aren Oksida dan Pembentukan Turunan Merkapturat



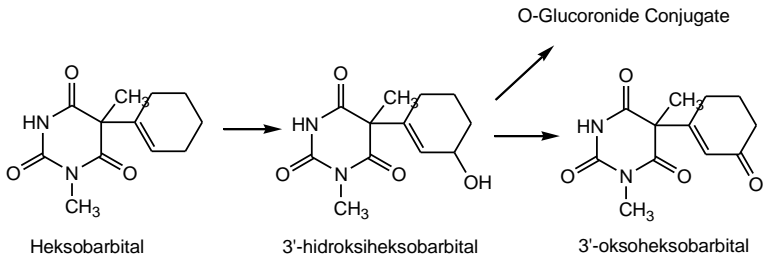
Gambar 47. Biotransformasi Karbamazepin dan Aklofenak



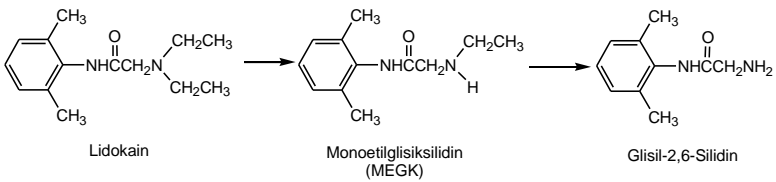
Gambar 48. Biotransformasi Aflatoxin B₁



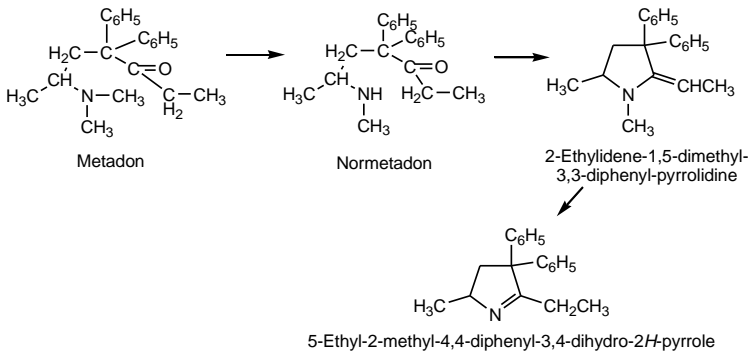
Gambar 49. Biotransformasi Tolbutamide



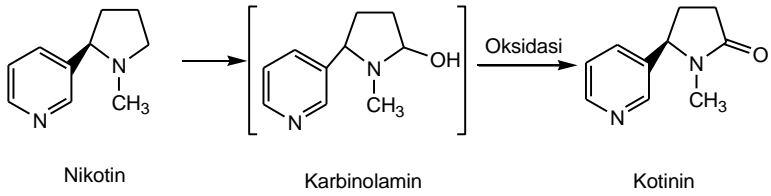
Gambar 50. Biotransformasi Heksobarbital



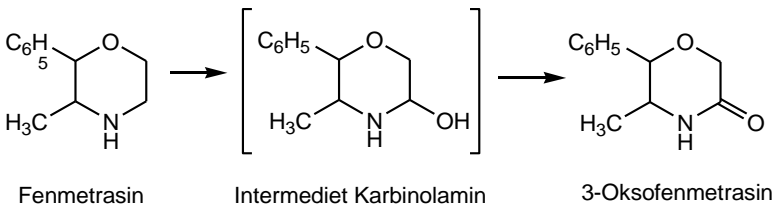
Gambar 51. Biotransformasi Lidokain



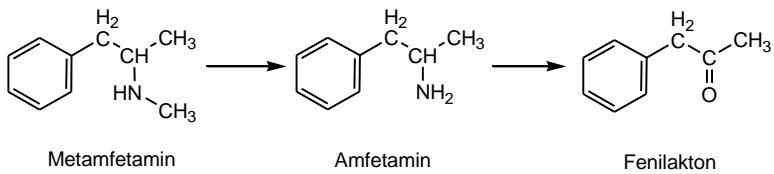
Gambar 52. Biotransformasi Metadon



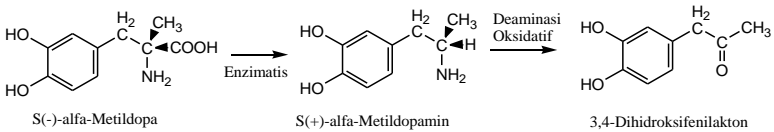
Gambar 53. Biotransformasi Nikotin



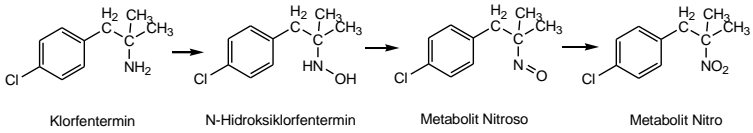
Gambar 54. Biotransformasi Fenmetrasin



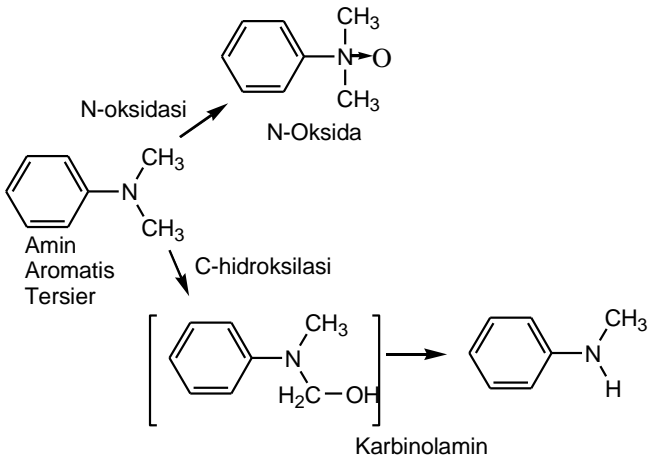
Gambar 55. Biotransformasi Metamfetamin



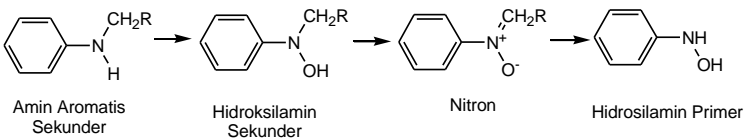
Gambar 56. Biotransformasi S(-)-Alfa-Metildopa



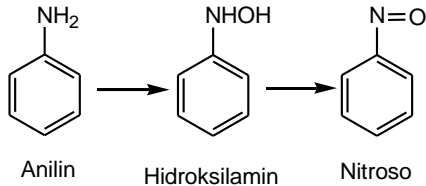
Gambar 57. Biotransformasi Klorfentermin



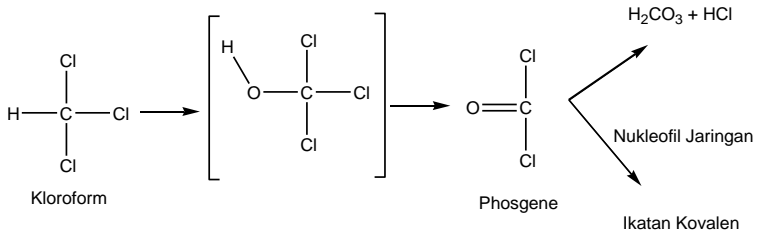
Gambar 58. Biotransformasi Amin Aromatis Tersier



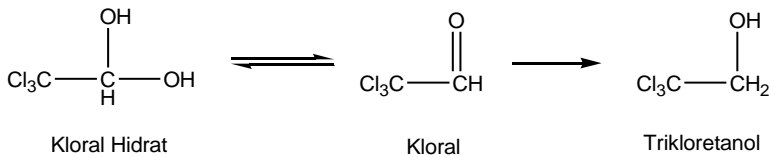
Gambar 59. Biotransformasi Amin Aromatis Sekunder



Gambar 60. Biotransformasi Amin Aromatis Primer



Gambar 61. Biotransformasi Kloroform



Gambar 62. Biotransformasi Kloral Hidrat

ANALISIS METABOLIT

Reaksi pada biotransformasi obat terdiri atas dua reaksi, yaitu: reaksi **mikrosomal** dan reaksi **non-mikrosomal**. Biotransformasi dengan reaksi mikrosomal adalah biotransformasi dengan enzim-enzim yang terdapat dalam fraksi mikrosomal. Enzim-enzim yang ada dibagi menjadi dua, yaitu: mikrosomal dan non-mikrosomal. Disebut sebagai fraksi mikrosomal karena enzim-enzim tersebut banyak ditemukan dalam fraksi mikrosomal, sementara fraksi non-mikrosomal terdiri atas enzim yang terdapat dalam fraksi lain, termasuk fraksi 1, 2, dan 4.

Untuk mengetahui apakah suatu obat dikatalisis oleh enzim mikrosomal atau non-mikrosomal dapat dilakukan dengan melakukan fraksinasi homogenate sel-sel hati melalui prosedur berikut. Liver yang akan difraksinasi diiris kecil-kecil terlebih dahulu dan dengan menggunakan homogeniser Potter-Elvehjem dengan larutan NaCl 0,9%.

Untuk mendapatkan larutan akhir 0,9% dengan mencampur 1 bagian irisan liver dengan 9 bagian larutan NaCl 1%. Setelah mendapatkan homogenate liver dalam larutan NaCl (konsentrasi akhir 0,9%), untuk memisahkan enzim-enzim mikrosomal dan non-mikrosomal dengan fraksinasi bertingkat.

~~~~~  
*Reaksi pada biotransformasi obat terdiri atas  
dua reaksi, yaitu: reaksi **mikrosomal** dan  
reaksi **non-mikrosomal**.*  
~~~~~

Fraksinasi Homogenat Hepar

Untuk memisahkan enzim-enzim yang terdapat dalam mikrosomal, dan non-mikrosomal dilakukan fraksinasi homogenat seperti yang telah dilakukan di atas dengan menggunakan alat sentrifugasi dingin. Dengan sentrifugasi dingin dapat dipisahkan menjadi fraksi-fraksi, yaitu sebagai berikut.

- Untuk mendapatkan fraksi 1, homogenat dimasukkan dalam tabung sentrifus dan dimasukkan dalam rotor yang sesuai. Selanjutnya, diputar dengan $10.000 \times g$ selama 30 menit. Dalam tabung sentrifus akan terjadi endapan dan bagian atas yang disebut dengan supernatan. Supernatan dipisahkan dan dimasukkan ke dalam tabung sentrifus yang sesuai. Endapan merupakan fraksi 1 yang di dalamnya berisi fraksi dinding sel.
- Untuk mendapatkan fraksi 2, supernatan fraksi 1 dimasukkan dalam tabung sentrifus dan dimasukkan dalam rotor yang sesuai. Selanjutnya, diputar dengan $15.000 \times g$ selama 30 menit. Dalam tabung sentrifus akan terjadi endapan dan bagian atas yang disebut dengan supernatan. Supernatan dipisahkan dan dimasukkan ke dalam tabung sentrifus yang sesuai. Endapan merupakan fraksi 2 yang di dalamnya berisi fraksi mitokondria.
- Untuk mendapatkan fraksi 3, supernatan fraksi 2 dimasukkan dalam tabung sentrifus dan dimasukkan dalam rotor yang sesuai. Selanjutnya, diputar dengan $100.000 \times g$ selama 30 menit. Dalam tabung sentrifus akan terjadi endapan dan bagian atas yang disebut dengan supernatan. Supernatan dipisahkan dan dimasukkan ke dalam tabung sentrifus yang sesuai. Endapan merupakan fraksi 3 yang di dalamnya berisi fraksi mikrosomal.

- Untuk mendapatkan fraksi 4, supernatan fraksi 3 dimasukkan dalam tabung sentrifus dan dimasukkan dalam rotor yang sesuai. Selanjutnya, diputar dengan 150.000 x g selama 30 menit. Dalam tabung sentrifus akan terjadi endapan dan bagian atas yang disebut dengan supernatan. Supernatan dipisahkan dan dimasukkan ke dalam tabung sentrifus yang sesuai. Endapan merupakan fraksi 4, yaitu fraksi yang mengandung enzim-enzim yang larut dalam sitosol atau yang di dalamnya berisi enzim-enzim yang larut sitosol.

Mengetahui Metabolisme Obat

Untuk mengetahui hasil metabolisme atau yang disebut dengan metabolit suatu obat, obat yang akan dipakai dibuat spectra atau dianalisis spektroskopi, kemudian menginkubasi obat dengan fraksi yang dikehendaki, misalnya untuk mengetahui hasil metabolisme obat dengan enzim mikrosomal, maka obat diinkubasi dengan suhu tertentu (37°C) dengan fraksi mikrosomal dalam waktu tertentu (30 menit). Setelah diinkubasi, metabolit diisolasi dengan pelarut tertentu dan dimurnikan untuk mendapatkan senyawa murni yang akan dianalisis secara spektroskopi. Hasil spektra dibandingkan antara senyawa murni dengan hasil metabolisme dengan enzim mikrosomal, maka mendapatkan perbedaan antara keduanya. Perubahan merupakan hasil kerja enzim-enzim yang terdapat dalam fraksi yang digunakan. Perubahan struktur merupakan hasil metabolisme metabolit.

Reaksi Mikrosomal

Reaksi oksidasi (reaksi yang umum) dikatalisis oleh enzim non-spesifik dalam mikrosom (hepar). Enzim tersebut mengkatalisis berbagai reaksi, yaitu: oksidasi alkana, senyawa aromatic, epoksidasi alkena, hidrokarbon poliinti, benzena terhalogenasi, dealkilasi amina sekunder dan tersier, deaminasi, konversi amina menjadi N-oksidasi, hidroksilamina, serta derivat nitroso. Enzim tersebut juga mengkatalisis pembelahan secara oksidatif eter, ester tiofosfat organik, sulfoksidasi beberapa tioeter, dan konversi fosfonat menjadi derivat fosfat.

~~~~~  
*Untuk mengetahui hasil metabolisme atau yang disebut dengan metabolit suatu obat, obat yang akan dipakai dibuat spectra atau dianalisis spektroskopi*  
~~~~~

Peranan *Mixed Function Oxidase* (MFO)

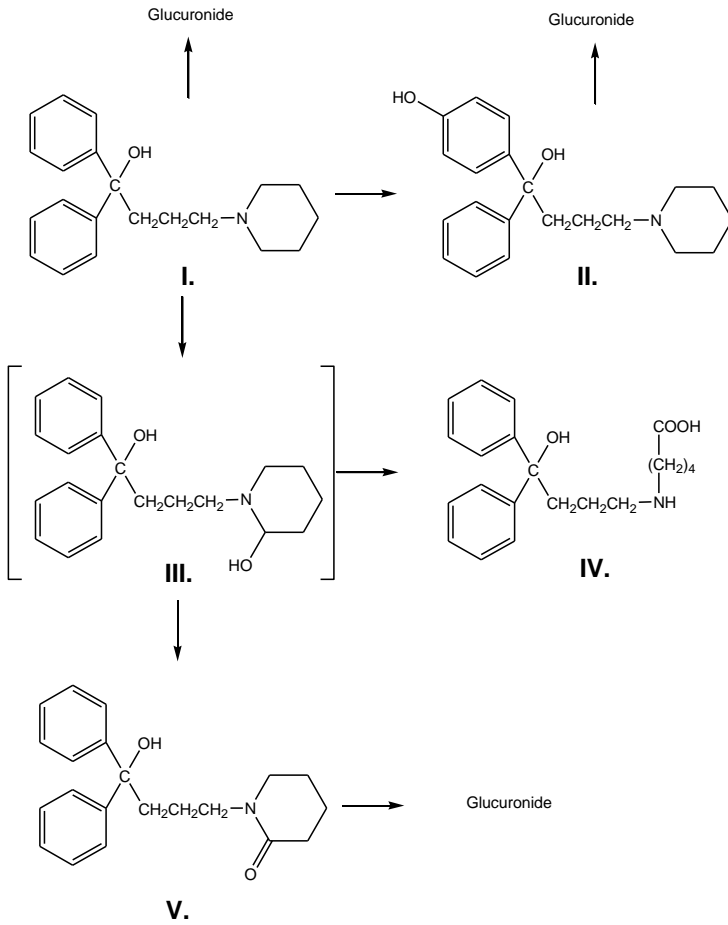
Mixed Function Oxidase (MFO) atau sitokrom P450 berperan dalam membuat aktif molekul oksigen, 1 atom oksigen bergabung dengan substrat dan 1 atom oksigen yang lain menjadi air (H_2O). Enzim ini mengkatalisis reduksi senyawa azo dan nitro menjadi amin primer aromatik, serta membutuhkan NADPH (Nikotinamid Adenin Dinukleotida Fosfat dalam bentuk tereduksi). NADPH bertindak sebagai koenzim (kofaktor: dari senyawa organik dan anorganik; mudah terdisosiasi atau sulit terdisosiasi).

Reaksi Non-mikrosomal

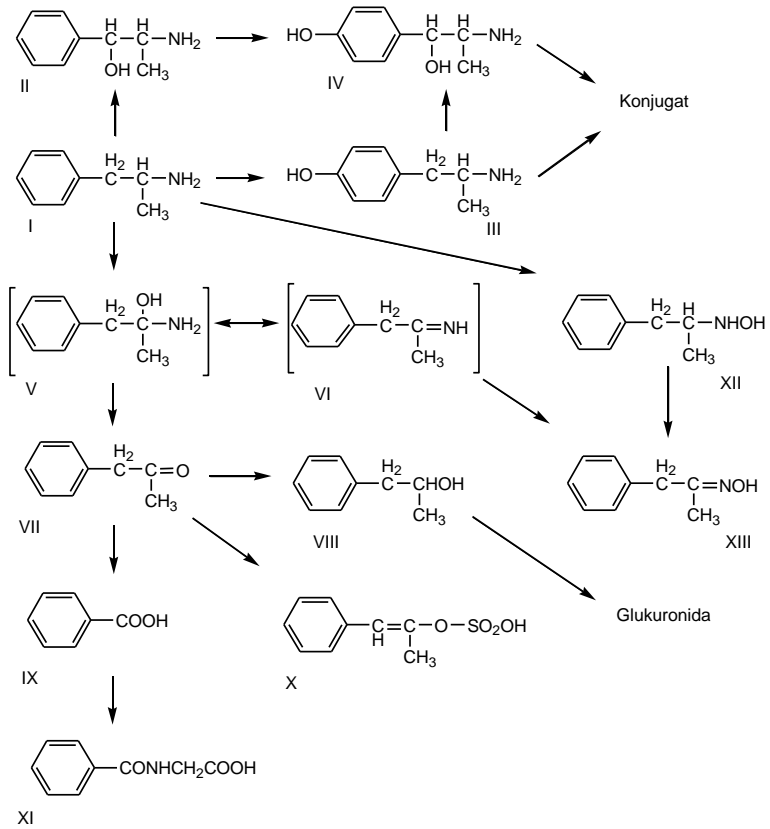
Enzim dikelompokkan menjadi mikrosomal dan non-mikrosomal. Hal ini karena sebagian besar enzim yang berperan dalam biotransformasi berada dalam fraksi mikroribosomal dan kelompok yang lain yang berada dalam sitosol, mitokondria, dan organel sel lain dimasukkan dalam kelompok non-mikrosomal. Reaksi yang umum dikatalisir oleh enzim yang terdapat dalam mikrosomal dan kelompok dikatalisir oleh enzim di luar mikrosomal. Oleh karena itu, reaksi biotransformasi dikelompokkan menjadi reaksi mikrosomal dan yang lain reaksi non-mikrosomal.

LATIHAN SOAL

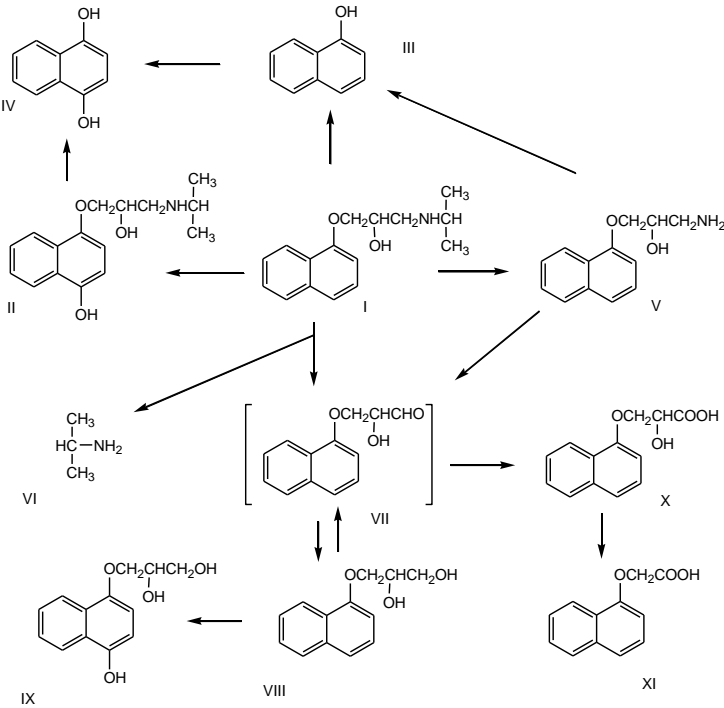
Biotransformasi Difenidol



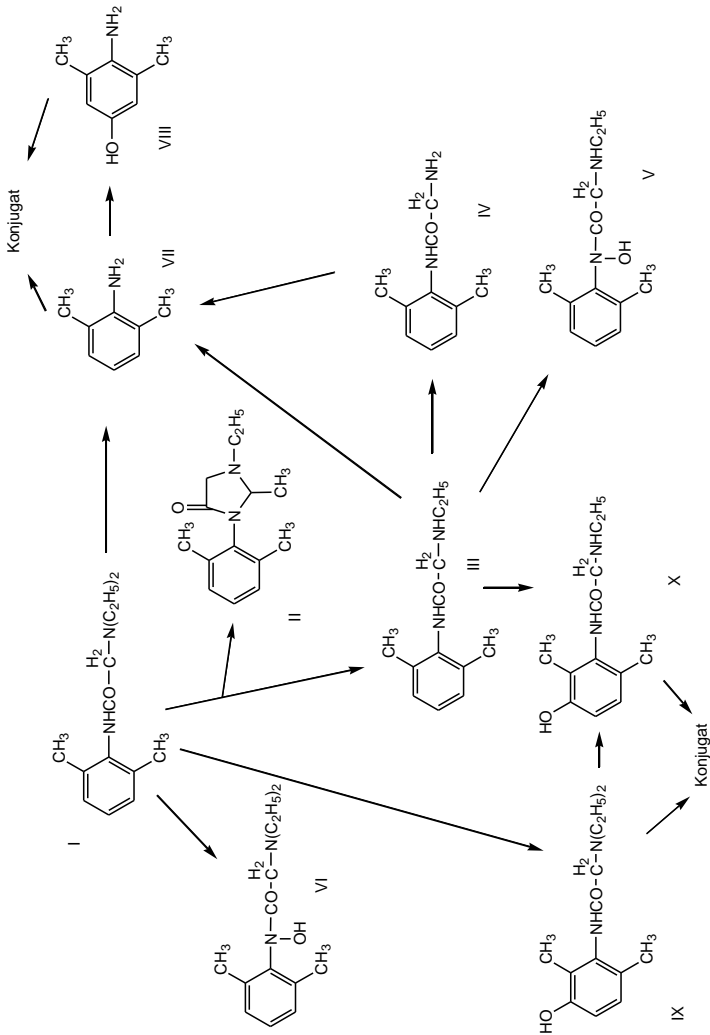
Biotransformasi Amfetamin



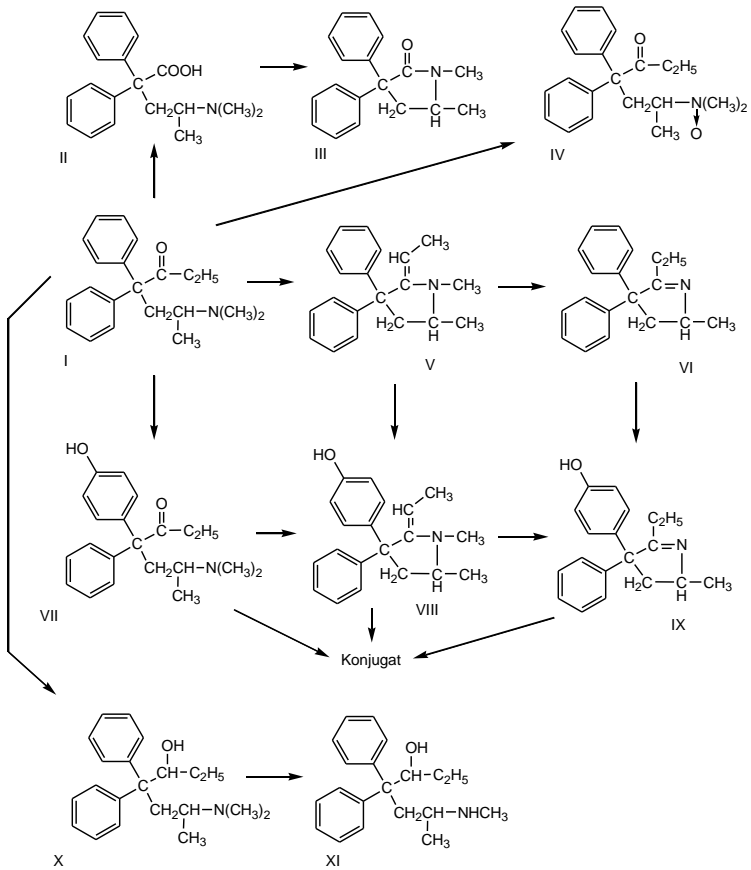
Biosintesis Propranolol



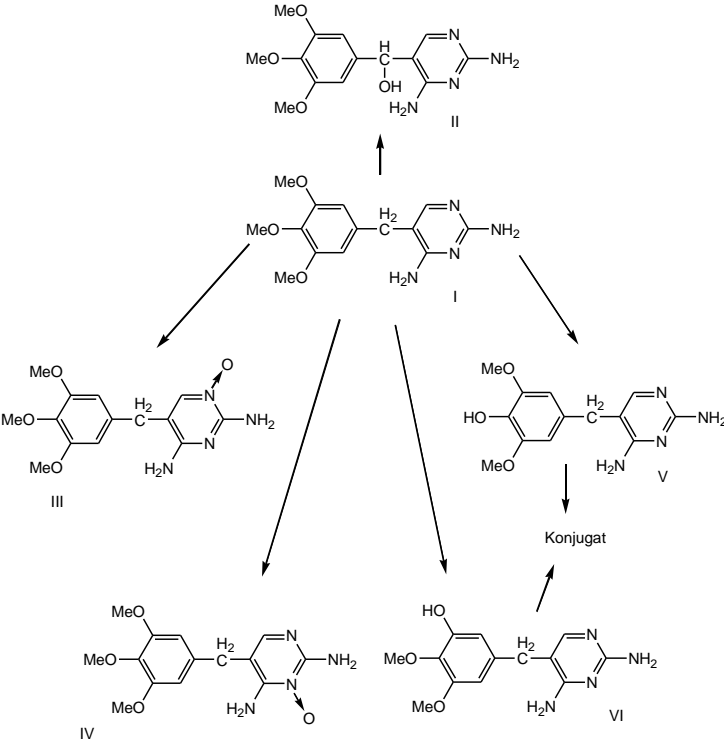
Biotransformasi Lidokain



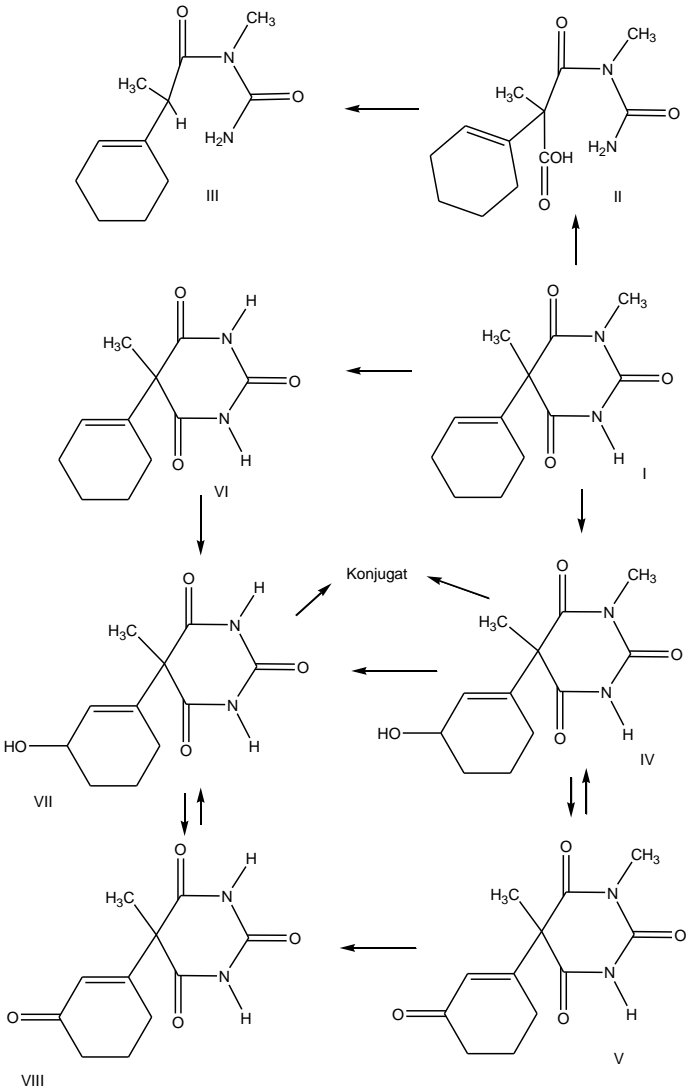
Biotransformasi Metadon



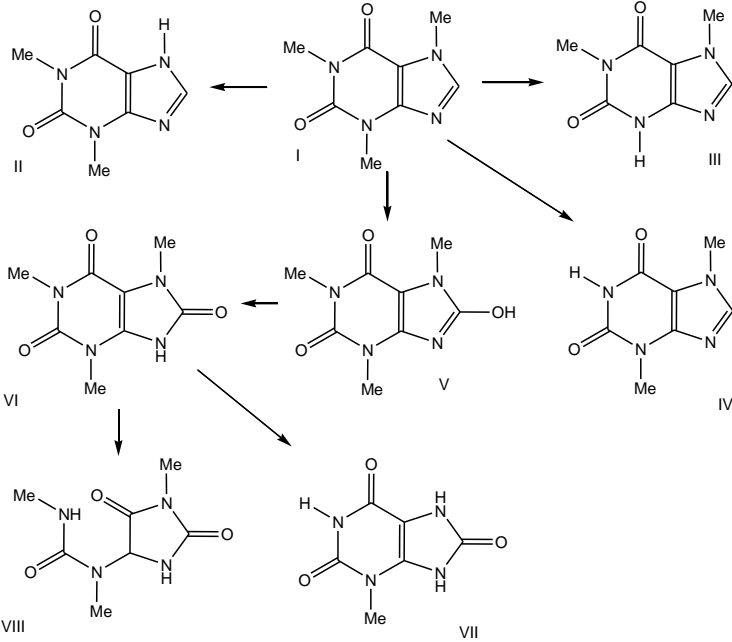
Biotransformasi Trimetoprim



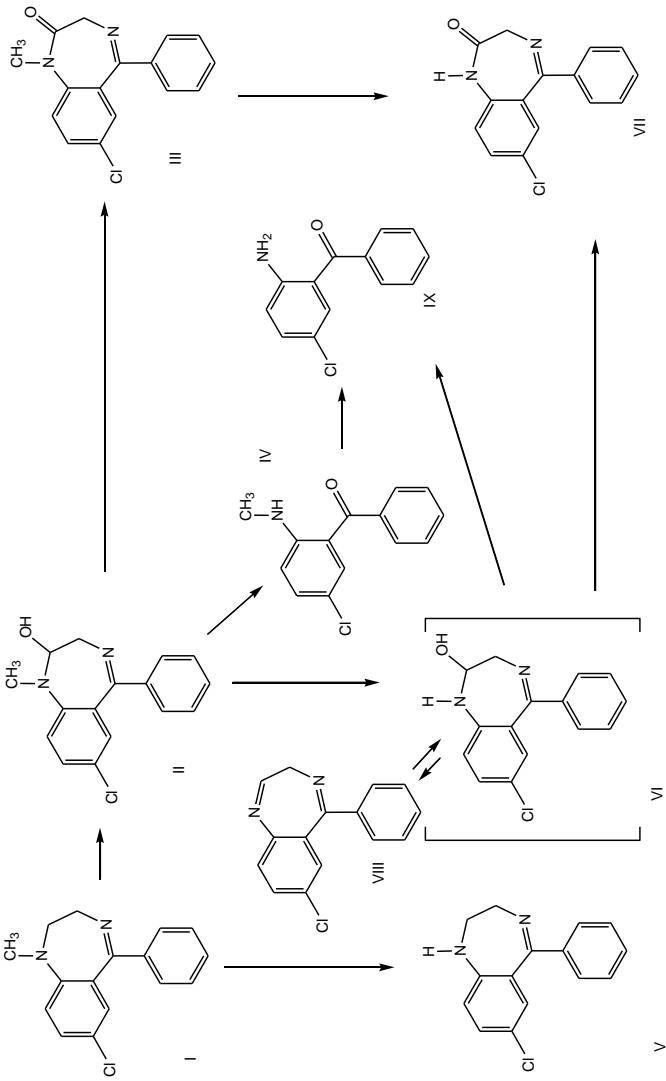
Biotransformasi Hexobarbital



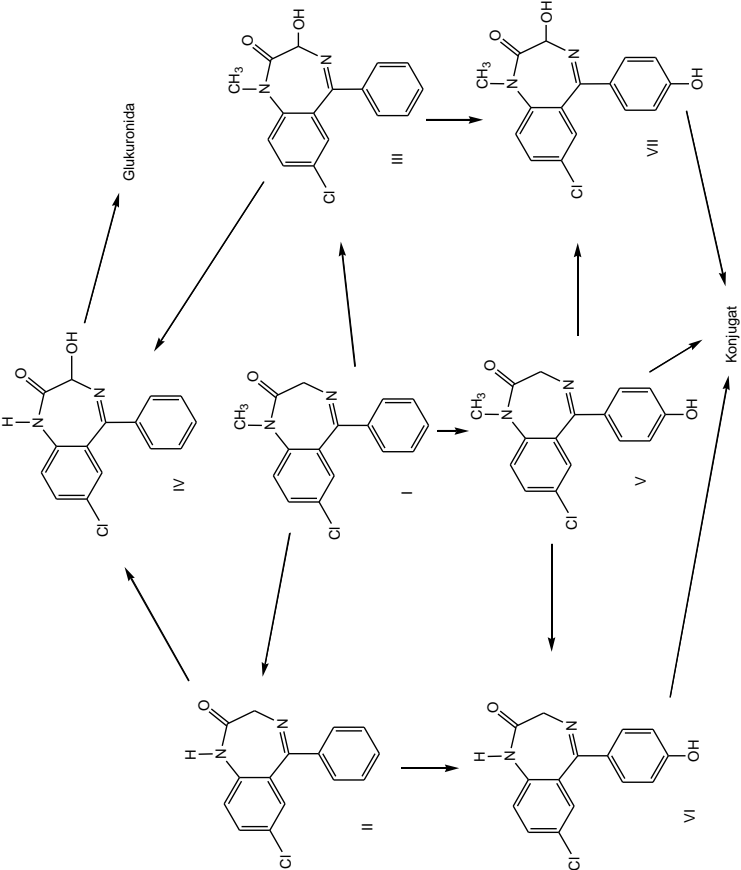
Biotransformasi Kofein



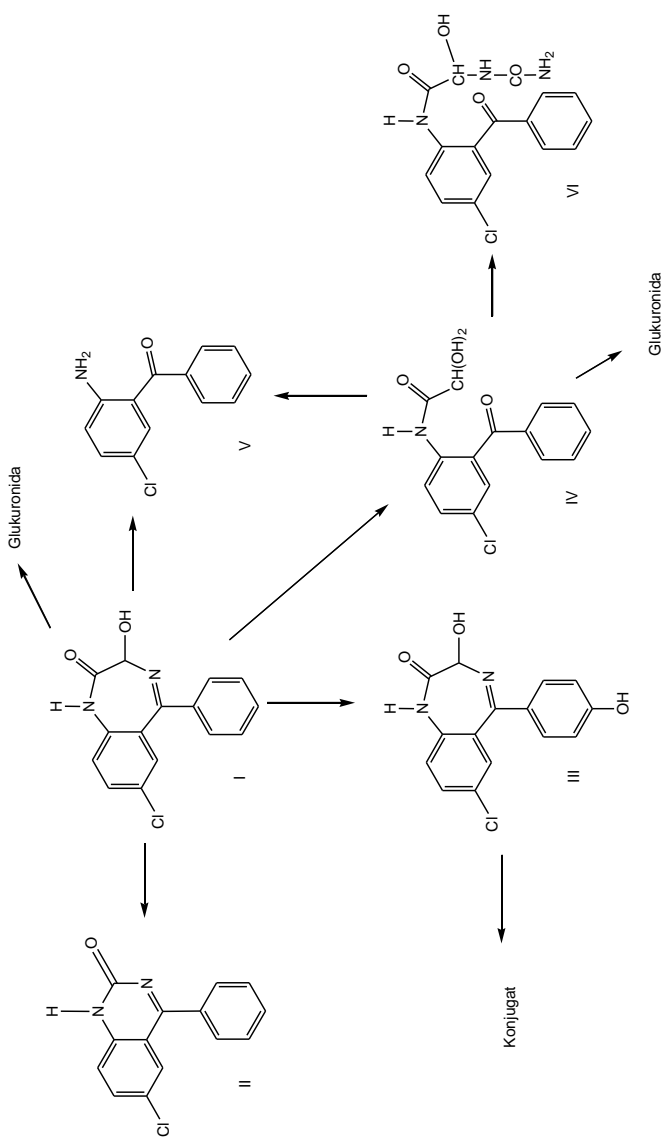
Biotransformasi Medazepam



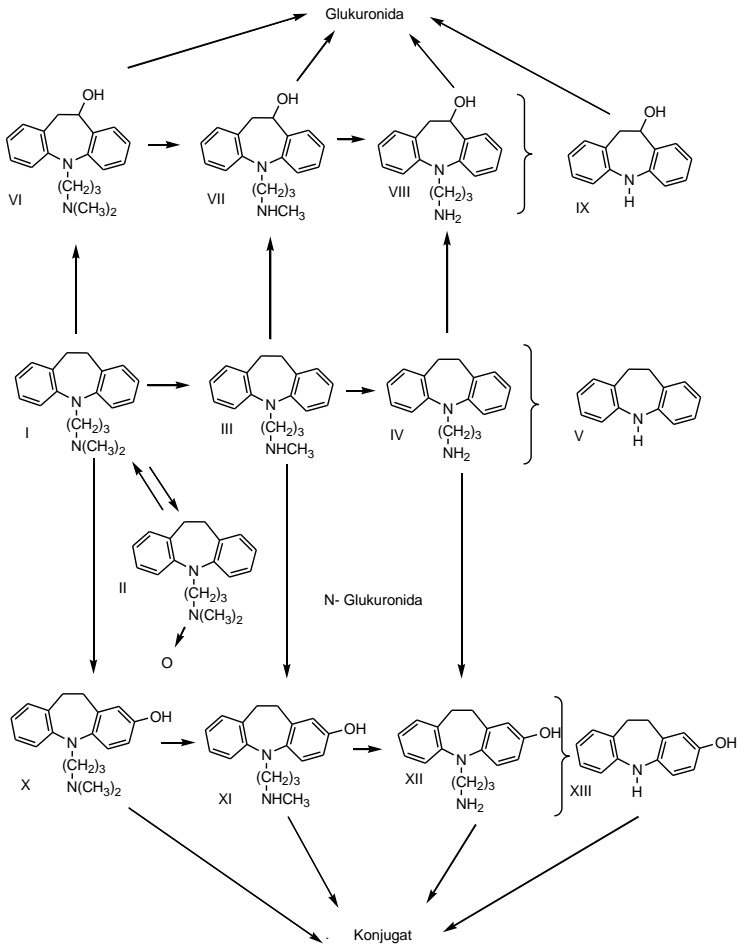
Biotransformasi Diazepam



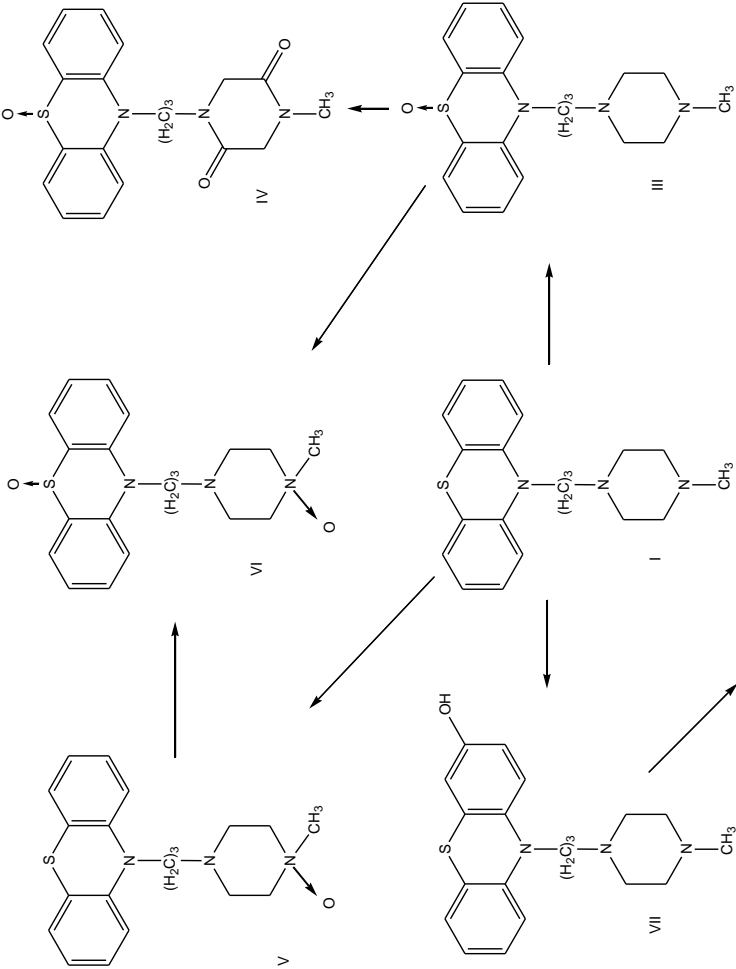
Biotransformasi Oxazepam



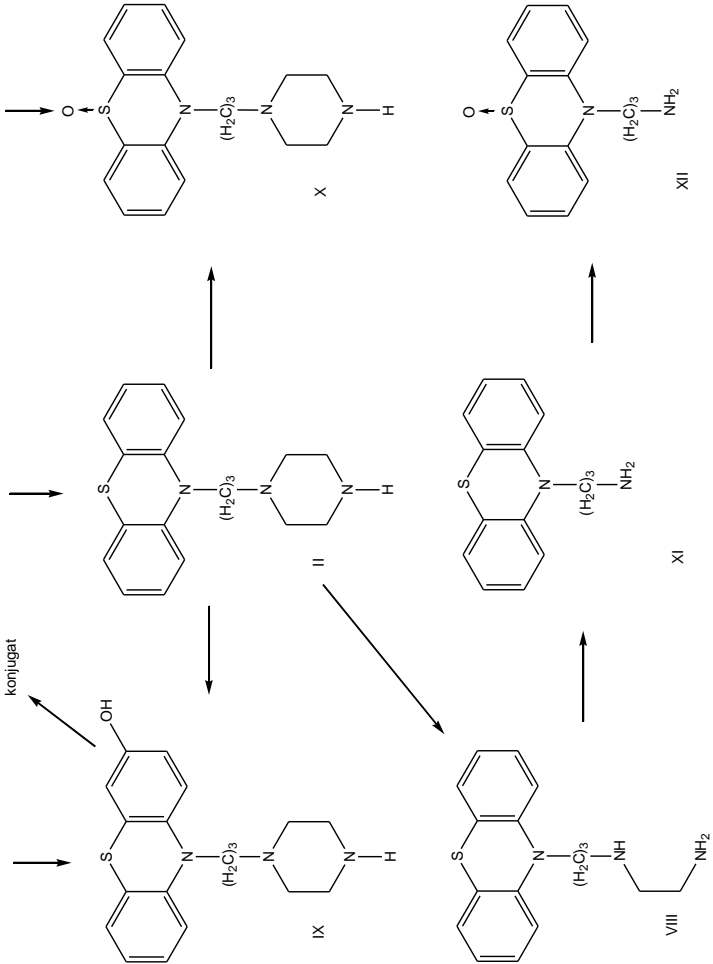
Biotransformasi Imipramin



Biotransformasi Perazin



Lanjutan Biotransformasi Perazin




~~~~~  
*Halaman ini sengaja dikosongkan*  
~~~~~

DAFTAR BACAAN

- Block J. H. and Beale J. M. (Editors), Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, Eleventh Edition, Lippincott-Raven, 2004.
- Delgado JN, and Remers AW, Eds. Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 9th ed., Philadelphia, Toronto: J.B Lippincott Company, 1991
- Foye W., O., *Principles of Medicinal Chemistry*, 5th ed., Lea and Febiger. 2002.
- Gringauz A., *Introduction to Medicinal Chemistry, How Drugs Act and Why*, Wiley-VCH, New York. 1997.
- King F. D. (Editor), *Medicinal Chemistry, Principles and Practice*, Second Edition, The Royal Society of Chemistry, 2002.
- Korolkovas A., *Essential of Medicinal Chemistry*, 2th ed., John Wiley and Sons, New York. 1988.
- Patrick G. L., *An Introduction to Medicinal Chemistry*, Third Edition, Oxford University Press, 2005.
- Siswandono, dan Bambang Soekarjo. *Kimia Medisinal Edisi I*. Airlangga university Press. Surabaya. 1995.
- Smith H. J. (Editor), *Smith and Williams' Introduction to the Principles of Drug Design and Action*, Third Edition, Harwood Academic Publishers, 1998.
- Wermuth C. G. (Editor), *The Practice of Medicinal Chemistry*, Second Edition, Academic Press, 2003.
- Wolff M.E., Ed., *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 5 nd ed., Vol. I-IV, John Wiley & Sons, New York 1th. 1997.

BIODATA PENULIS

Rollando, M.Sc.,Apt. lahir di Ngabang, 18 November 1989. Menyelesaikan S1 pada tahun 2012, Program Profesi Apoteker pada tahun 2013, dan S2 pada tahun 2015 di UGM di bidang Studi Farmasi dengan konsentrasi penemuan obat. Penulis bekerja sebagai Dosen di Program Studi Farmasi Universitas Ma Chung pada tahun 2016 sampai sekarang. Penulis yang meminati kimia bahan alam juga banyak menulis jurnal penelitian yang diterbitkan dalam skala nasional dan internasional.



**Program Studi Farmasi
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Ma Chung
Villa Puncak Tidar N-01 Malang 65151
Telp 0341 - 550171**

ISBN 978-6-02-72738-6-3



9 786027 273863 >