



KIMIA MEDISINAL

HUBUNGAN STRUKTUR DENGAN AKTIVITAS BIOLOGIS SENYAWA OBAT SSP



Shafira Nor Holilah, Dkk.

**HUBUNGAN STRUKTUR DENGAN
AKTIVITAS BIOLOGIS
SENYAWA OBAT SSP**

HUBUNGAN STRUKTUR DENGAN AKTIVITAS BIOLOGIS SENYAWA OBAT SSP

Shafira Nor Holilah
Najwa Ramadina
Rahmadani
Tuti Alawiyah



HUBUNGAN STRUKTUR DENGAN AKTIVITAS BIOLOGIS SENYAWA OBAT SSP

Penulis:
Shafira Nor Holilah
Najwa Ramadina
Rahmadani
Tuti Alawiyah

Editor:
Aima Pitriya

Layouter :
Tim Kreatif PRCI

Cover:
Rusli

Cetakan Pertama : November 2024

Hak Cipta 2024, pada Penulis. Diterbitkan pertama kali oleh:

**Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia
ANGGOTA IKAPI JAWA BARAT**

Pondok Karisma Residence Jalan Raflesia VI D.151
Panglayungan, Cipedes Tasikmalaya – 085223186009

Website : www.rcipress.rcipublisher.org
E-mail : rumahcemerlangindonesia@gmail.com

Copyright © 2024 by Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia
All Right Reserved

- Cet. I – : Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia, 2024
; 14,8 x 21 cm
ISBN 978-623-8750-91-7 (PDF)

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak buku ini dalam bentuk dan dengan
cara apapun tanpa izin tertulis dari penulis dan penerbit

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang
Hak Cipta Pasal 72

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang Hak Cipta
Pasal 72

Barang siapa dengan sengaja melanggar dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam pasal ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling sedikit 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp.1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).

Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran hak cipta terkait sebagai dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah)

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberi rahmat, petunjuk dan hidayah-Nya sehingga kami dapat menyelesaikan buku saku ini tepat pada waktunya. Adapun buku ini berjudul Hubungan Struktur dengan Aktivitas Biologis Senyawa Obat SSP. TBuku ini berisi mengenai sistem saraf pusat, kemudian struktur kimia dan mekanisme kinerja sampai dengan hubungan struktur aktivitas obat.

Kami menyadari bahwa buku saku ini jauh dari kata sempurna dan ini merupakan awal yang baik dari pembelajaran yang sesungguhnya. Oleh karena itu, kami membuka diri atas saran dan kritik membangun dari pembaca guna perbaikan pengembangan ilmu pengetahuan dan penelitian di masa yang akan datang.

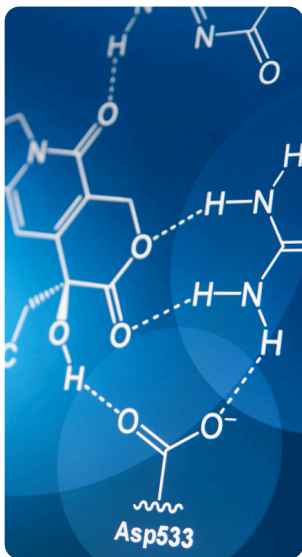
Akhir kata semoga Tuhan YME selalu melindungi dan membalas kebaikan pada mereka yang memberi bantuan dalam pengerjaan buku saku ini dan semoga ini dapat memberikan banyak manfaat untuk kami, dan pihak lain yang berkepentingan.

Banjarmasin, 29 oktober 2024

Tim Penyusun

DAFTAR ISI

Cover.....	i
Kata pengantar.....	ii
Daftar isi.....	iii
Pendahuluan.....	1
Sistem Saraf Pusat.....	3
Struktur Kimia dan Mekanisme Kerja	8
Hubungan Struktur Aktifitas Obat.....	16
Turunan Barbiturat(Ureida Siklik).....	20
Contoh Glutetimid, Meliprilon, dan Talidomid.....	31
Kesimpulan.....	48
Daftar Pustaka.....	52



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,

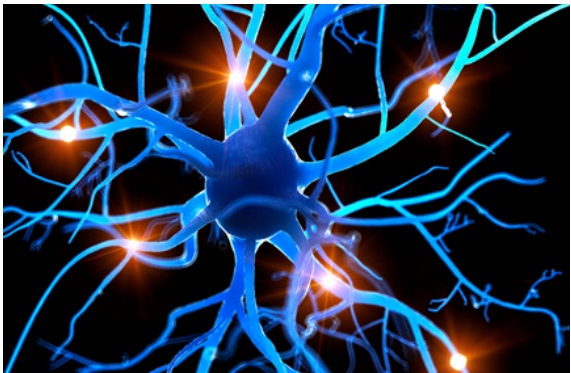
Elusidasi interaksi dengan berbagai macam reseptor termasuk enzim dan DNA, menentukan absorpsi, transport, dan parameter distribusinya, serta mempelajari perubahan metabolisme suatu senyawa kimia menjadi senyawa kimia yang lain (Rollando, 2017).

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 (Rollando, 2017).



Sistem Saraf Pusat

Sistem saraf merupakan suatu kombinasi kombinasi sinyal listrik dan kimiawi yang dapat membuat sel-sel saraf (neuron) mampu berkomunikasi antara satu sama lain. Sistem saraf terdiri dari jutaan sel saraf yang sering disebut dengan neuron. Neuron dikhususkan untuk menghantarkan dan mengirimkan pesan (impuls) yang berupa rangsangan atau tanggapan. Setiap satu sel saraf (neuron) terdiri atas bagian utama berupa badan sel saraf, dendrit, dan akson (Meutia et al., 2021).



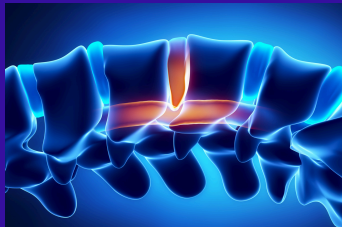
Badan sel saraf merupakan bagian yang paling besar didalamnya terdapat nukleus dan sitoplasma. Di dalam sitoplasma terdapat mitokondria yang berfungsi membangkitkan energi untuk membawa rangsangan. Dendrit berfungsi untuk menerima impuls (rangsang) yang datang dari ujung akson neuron lain. Kemudian impuls dibawa ke badan sel saraf. Akson atau neurit merupakan serabut yang panjang dan umumnya tidak bercabang. Akson berfungsi meneruskan rangsangan yang berasal dari badan sel saraf ke kelenjar dan serabut-serabut otot (Meutia et al., 2021).



Secara umum, sistem saraf memiliki 3 fungsi pokok yang saling tumpang tindih, yaitu input sensoris, integrasi, dan output motoris. Input ialah penghantaran atau konduksi sinyal dari reseptor sensoris. Integrasi adalah proses penerjemahan informasi yang berasal dari stimulasi reseptor sensoris oleh lingkungan, kemudian dihubungkan dengan respon yang sesuai. Output motorik adalah penghantaran sinyal dari pusat integrasi, yaitu Sistem Saraf Pusat ke sel efektor, sel-sel otot, atau sel kelenjar yang mengaktualisasikan respon tubuh terhadap stimulus tersebut (Meutia et al., 2021).



istem saraf pusat meliputi otak dan sumsum tulang belakang. Otak merupakan pusat koordinasi dalam tubuh, yang terletak di dalam tulang tengkorak dan diselubungi oleh jaringan yang disebut selaput meninges. Selaput meninges dibedakan menjadi tiga, yaitu lapisan keluar yang melekat pada tulang (duramater), lapisan tengah yang berbentuk saraf laba-laba (arachnoid), dan lapisan dalam yang melekat pada permukaan otak (piamater).



Terdiri dari otak besar (serebrum), Kotak kecil (serebelum) dan medula spinalis, yang terletak di dalam rongga kranium dan kanalis vertebralis. Sumsum tulang belakang merupakan bagian dari sistem saraf pusat yang berada di dalam ruas-ruas tulang belakang (Meutia et al., 2021).

Sistem saraf tak sadar (sistem saraf otonom) terdiri dari neuron sensori dan neuron motor yang terdapat di antara sistem saraf pusat (khususnya hipotalamus) dan berbagai organ dalam jantung, jeroan, dan banyak kelenjar, baik eksokrin maupun endokrin (Meutia et al., 2021).



Sistem saraf tepi terdiri dari sistem sadar (somatik) dan sistem saraf tidak sadar (sistem saraf otonom). Sistem saraf sadar mengontrol aktivitas yang kerjanya diatur oleh otak, sedangkan saraf otonom mengontrol aktivitas yang tidak dapat diatur otak antara lain denyut jantung, gerak saluran pencernaan, dan seras keringat. Sistem saraf sadar (somatik) disusun oleh saraf otak (saraf kranial), yaitu saraf-saraf yang keluar dari otak, dan saraf sumsum tulang belakang, yaitu saraf-saraf yang keluar dari sumsum tulang belakang (Meutia et al., 2021).

Struktur Kimia dan Mekanisme Aksi di Sistem Saraf Pusat

Berdasarkan efek farmakologinya obat penekan sistem saraf dibagi menjadi lima golongan, yaitu anastesi sistemik, sedatif-hipnotik, relaksan pusat, obat penenang dan obat anti kejang (Siswandono dan soekardjo, 2000).

Anastesi sistemik

Semua zat anastesi umum menghambat sistem saraf pusat secara bertahap, mula-mula fungsi yang kompleks akan dihambat dan paling akhir dihambat medula oblongata dimana terletak pusat vasomotor dan pusat pernafasan yang vital. Anastesi sistemik adalah senyawa yang dapat menekan aktivitas fungsional sistem saraf pusat sehingga menyebabkan hilangnya kesadaran, menimbulkan efek analgesik, dan relaksasi otot serta menurunkan aktivitas refleks.

Efek samping yang ditimbulkan dari pemakaian obat anestesi sistemik antara lain delirium, takikardia (kecuali halotan), aritmia jantung, depresi pernapasan, spasma pada bronki dan laring, hipotensi, mual dan rasa pusing sesudah operasi, kadang-kadang ada yang menimbulkan hepatotoksik, nefrotoksik dan bersifat karsinogenik.

Contoh obat penekan sistem saraf pusat yang termasuk golongan sistemik antara lain: enfluran, eter, kloroform, isofluran, metoksifluran, metoksital Na, timal Na, tiopental Na (Ganiswara, 1995; Siswandono dan Soekardjo, 2000).



Sedatif-hipnotik

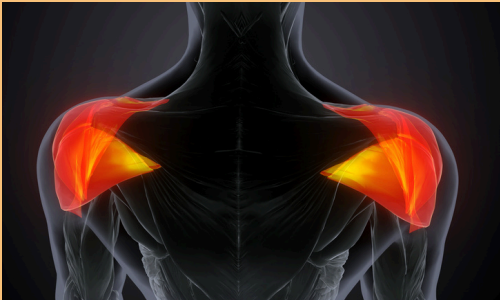
Semua zat anestesi umum menghambat sistem saraf pusat secara bertahap, mula-mula fungsi yang kompleks akan dihambat dan paling akhir dihambat medula oblongata dimana terletak pusat vasomotor dan pusat pernafasan yang vital. Anestesi sistemik adalah senyawa yang dapat menekan aktivitas fungsional sistem saraf pusat sehingga menyebabkan hilangnya kesadaran, menimbulkan efek analgesik, dan relaksasi otot serta menurunkan aktivitas refleks. Efek samping yang ditimbulkan dari pemakaian obat anestesi sistemik antara lain delirium, takikardia (kecuali halotan), aritmia jantung, depresi pernapasan, spasma pada bronki dan laring, hipotensi, mual dan rasa pusing sesudah operasi, kadang-kadang ada yang menimbulkan hepatotoksik, nefrotoksik dan bersifat karsinogenik.

Contoh obat penekan sistem saraf pusat yang termasuk golongan sistemik antara lain: enfluran, eter, kloroform, isofluran, metoksifluran, metoksital Na, timital Na, tiopental Na (Ganiswara, 1995; Siswandono dan Soekardjo, 2000).

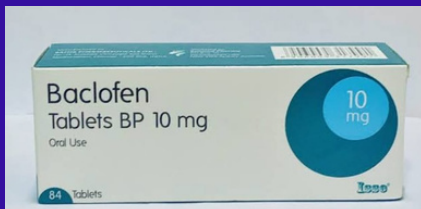


Relaksan pusat

Relaksan pusat adalah senyawa yang dapat menekan fungsi saraf pusat dan menimbulkan relaksasi otot rangka (otot bergaris) pada keadaan kekejangan atau spasma juga dapat digunakan untuk pengobatan tetanus. Relaksan otot kerangka bekerja secara sentral pada otak dan saraf tulang belakang. Efek farmakologi lain yang dimiliki oleh kebanyakan obat relaksan otot adalah sedatif hipnotik, antipsikotik, dan anxiolitik. Obat obat relaksan pusat memiliki efek samping antara lain: mengantuk, lesu, pusing dan penglihatan kabur.



Contoh obat relaksan pusat yaitu: klormezanon, klorzoksazon, baklofen, dan mefelsin (Siswandono dan Soekardjo, 2000). Turunan propandiol, seperti rnefenesin, dan golongan lain lain seperti klormezanon dan klorzoksazon, bekerja dengan memblok atau memperlambat transmisi rangsangan saraf sinaptik internunsial pacta saraf tulang belakang, pada batang otak, talamus dan basal ganglia. Baklofen bekerja sebagai antagonis neurotransmitter pada reseptor GABA beberapa relaksan otot bekerja pada perifer penghubung saraf otot dari otot rangka dan dinamakan kuraremimetik.



Obat penenang

Obat penenang (antipsikotik) juga dikenal dengan nama neuroleptik, mayor tranquilizer atau ataraktik. Berbeda dengan sedatif-hipnotik, obat penenang dapat menghasilkan efek penekan sistem saraf pusat secara selektif yaitu memberikan efek sedasi kuat tanpa menurunkan kesadaran atau menekan pusat vital, meskipun dalam dosis besar (Siswandono dan Soekardjo, 2000). Obat antipsikotik menimbulkan efek farmakologi dengan mempengaruhi pusat dopaminergik, yaitu dengan bekerja sebagai antagonis pada reseptor dopamin, memblokir dopamin sehingga tidak dapat berinteraksi dengan reseptor.



Obat penenang

Ciri terpenting dari obat penenang adalah:

- Berefek antipsikosis, yaitu berguna mengatasi agresivitas, hiperaktivitas, dan labilitas emosional pada pasien psikosis.
- Dosis besar tidak menyebabkan koma yang dalam atau anastesia.
- Dapat menimbulkan gejala ekstrapiramidal yang reversibel atau ireversibel.
- Tidak ada kecenderungan untuk menimbulkan ketergantungan fisik dan psikis.

Obat penenang memiliki batas keamanan cukup lebar. Efek samping umumnya merupakan perluasan efek farmakodinamiknya. Gejala idiosinkrasi mungkin timbul berupa ikterus, dermatitis dan leukopenia. Reaksi ini disertai dengan eosinofilia dalam darah perifer (Caniswara, 1995).



Obat anti kejang

Obat anti kejang bekerja secara selektif menekan sistem saraf pusat dan digunakan untuk mengontrol dan mencegah serangan tiba-tiba dari epilepsi tanpa menimbulkan depresi pernafasan. Obat ini bersifat simpatomatik hanya meringankan gejala saja tetapi tidak menyembuhkan sehingga pengobatan epilepsi diberikan untuk seumur hidup. Efek samping yang ditimbulkan oleh obat anti kejang antara lain: kerusakan sumsum tulang, hati dan ginjal, neuropati, gangguan saluran cerna dan alopesia. Beberapa contoh obat anti kejang adalah fenitoin, diazepam, fenobarbital, dan lain lain (Siswandono dan Soekardjo, 2000).



Hubungan Struktur Aktivitas Obat Penekan Sistem Saraf Pusat Turunan Ureida

Berdasarkan lima golongan obat penekan sistem saraf pusat, yang struktur kimianya merupakan turunan ureida ada dua, yaitu obat sedatif-hipnotik dan obat antikejang (Liu, 2011).

Obat sedatif-hipnotik

Obat sedatif-hipnotik merupakan obat yang dapat menekan sistem saraf pusat hingga menimbulkan efek sedasi lemah sampai tertidur pulas. Efek sedasi merupakan suatu keadaan terjadinya penurunan kepekaan terhadap rangsangan dari luar karena ada penekanan pada sistem saraf pusat yang ringan. Pada dosis besar, obat sedatif akan berfungsi sebagai hipnotik, yang akan menyebabkan tidur pulas yang digunakan untuk menekan kecemasan yang diakibatkan oleh ketegangan emosi dan tekanan kronik yang disebabkan oleh penyakit atau faktor sosiologis, untuk menunjang pengobatan hipertensi, untuk mengontrol kejang dan untuk menunjang efek anestesi sistemik, sedang obat hipnotik digunakan untuk pengobatan gangguan tidur, seperti insomnia. (Purwanto dan Widiandani, 2016).

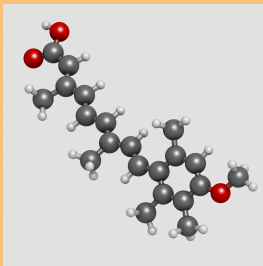
Obat sedatif-hipnotik

Efek samping yang umum terjadi adalah mengantuk dan perasaan tidak enak waktu bangun. Dosis yang berlebih dapat menimbulkan koma dan kematian karena terjadi depresi pusat medula yang vital di otak. Pengobatan jangka panjang dapat menyebabkan toleransi dan ketergantungan fisik (Lemke, 2017).



Hubungan struktur-aktivitas

Berdasarkan struktur kimia, obat sedatif-hipnotik dibagi menjadi enam kelompok yaitu turunan barbiturat, turunan benzodiazepin, turunan ureida asiklik, turunan alkohol, turunan piperidindion dan kuinazolin, serta turunan aldehida. Tidak semua obat sedatif-hipnotik merupakan turunan ureida, dari enam kelompok di atas hanya ada tiga kelompok turunan ureida, yaitu turunan barbiturat (ureida siklik), turunan ureida asiklik, dan turunan piperidindion (Vida dan Yevich, 2003).



Turunan barbiturat (ureida siklik)

Turunan barbiturat adalah turunan ureida siklik, dan merupakan obat sedatif yang banyak digunakan secara luas sebelum ditemukan turunan benzodiazepin. Turunan barbiturat bekerja sebagai penekan pada aksis serebrospinal dan menekan aktivitas saraf, otot rangka, otot polos dan otot jantung. Turunan barbiturat dapat menghasilkan derajat depresi yang berbeda yaitu sedasi, hipnotik atau anestesi, tergantung pada struktur senyawa, dosis dan cara pemberian (Korolkovas, 1988; Purwanto dan Widiandani, 2016).

Turunan barbiturat (ureida siklik)

- Aktivitas hipnotik akan meningkat dengan meningkatnya lipofilitas dan aktivitas optimum dicapai bila jumlah atom C pada kedua substituen antara 6-10. Bila jumlah atom C ditingkatkan lagi aktivitas akan menurun karena terlalu lipofilik, tidak larut dalam air sehingga absorpsinya sangat rendah.

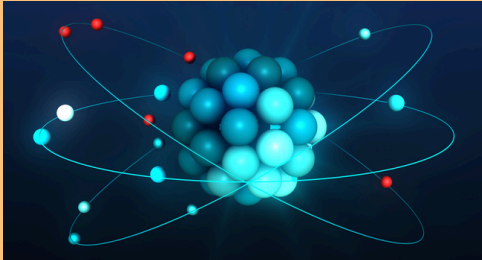


Turunan barbiturat (ureida siklik)

- Masa kerja obat terutama tergantung pada substituen-substituen alkil dan aril di posisi 5 yang memengaruhi lipofilitasnya.
- Pada seri yang sama, isomer dengan rantai cabang mempunyai aktivitas lebih besar dan masa kerja yang lebih singkat. Senyawa obat dengan percabangan yang lebih banyak aktivitasnya lebih besar, contoh: pentobarbital aktivitasnya lebih besar dibanding amobarbital.



Turunan barbiturat (ureida siklik)



- Pada seri yang sama, analog alil, alkenil, dan sikloalkenil tidak jenuh mempunyai aktivitas lebih besar dibanding analog jenuh dengan jumlah atom C yang sama.
- Substituen alisiklik dan aromatik memberikan aktivitas yang lebih besar dibanding substituen alifatik dengan jumlah atom C yang sama.
- Pemasukan atom halogen pada substituen 5-alkil dapat meningkatkan aktivitas.
- Pemasukan gugus-gugus yang bersifat polar, seperti gugus OH, NH₂, RNH, CO, COOH dan SO₃H, pada substituen 5-alkil akan menurunkan aktivitas secara drastis.

Turunan barbiturat (ureida siklik)

- Metilasi pada N, atau N, akan meningkatkan kelarutan dalam lemak dan menyebabkan awal kerja obat menjadi lebih cepat dan masa kerja obat menjadi lebih singkat. Makin besar jumlah atom C makin meningkat kelarutan dalam lemak, menurunkan sifat hidrofil sampai melewati batas yang diperlukan untuk timbulnya aktivitas, sehingga aktivitas akan menurun secara drastis. Meskipun demikian, adanya gugus alkil besar pada atom N akan meningkatkan sifat konvulsi dari turunan barbiturat. Alkilasi pada kedua atom N menghilangkan sifat keasaman sehingga senyawa menjadi tidak aktif.