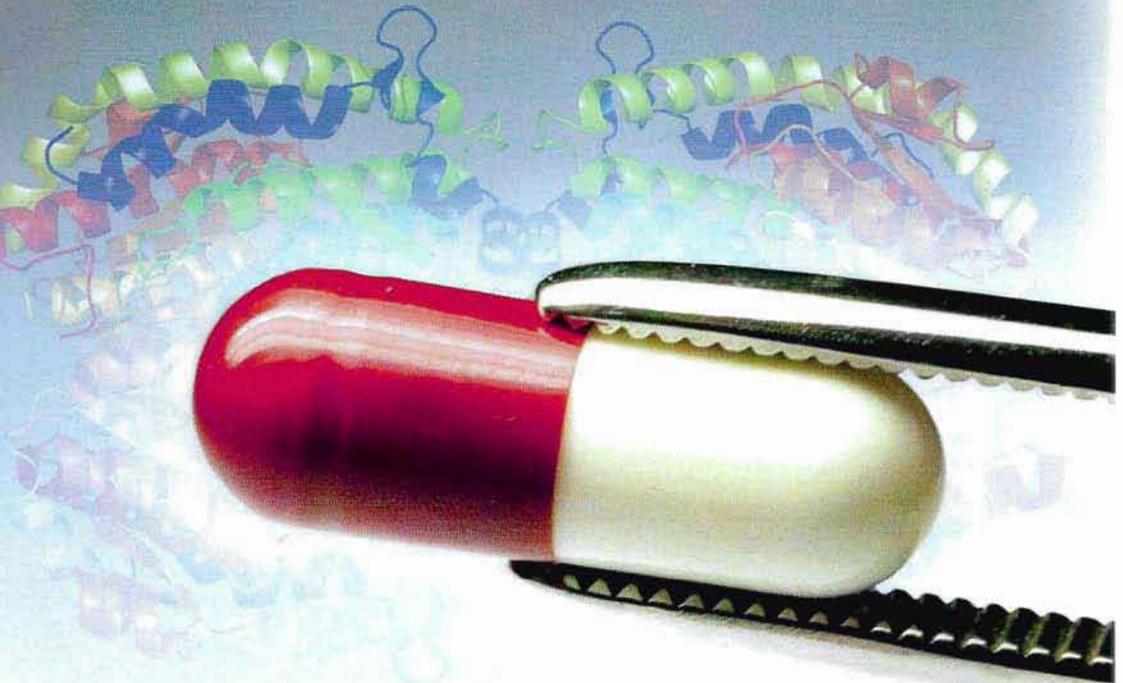




# Pengembangan Obat Penekan Susunan Saraf Pusat Turunan Ureida



**BAMBANG TRI PURWANTO**

Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

# Pengembangan Obat Penekan Susunan Saraf Pusat Turunan Ureida

Dr. BAMBANG TRI PURWANTO, Apt., M.S.



**A**irlangga  
**U**niversity  
**P**ress

■ Pusat Penerbitan dan Percetakan  
Universitas Airlangga

# **Pengembangan Obat Penekan Susunan Saraf Pusat Turunan Ureida**

Bambang Tri Purwanto

© Penerbit **Airlangga University Press** 2020

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur

Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115

Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248 E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Layout (Djaiful) – Cover (Erie Febrianto)

## **Dicetak oleh:**

Pusat Penerbitan dan Percetakan UNAIR

AUP 924/07.19 - RK003/01.20

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang

Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

## **Perpustakaan Nasional RI. Data Katalog Dalam Terbitan (KDT)**

**Purwanto, B.T.**

Pengembangan Obat Penekan Susunan Saraf Pusat Turunan Ureida / Bambang Tri Purwanto. -- Surabaya: Airlangga University Press, 2020.  
xvi, 106 hlm. ; 23 cm

ISBN 978-602-473-383-4

1. Obat-obatan. I. Judul.

615.1

# Prakata

Pertama-tama kami panjatkan puja dan puji syukur ke hadirat Allah SWT., atas karunia, ide, dan semangat yang diberikan kepada kami untuk menulis sehingga buku "Pengembangan Obat Penekan Susunan Saraf Pusat Turunan Ureida" ini dapat diterbitkan. Buku ini merupakan rangkuman dari beberapa hasil penelitian pengembangan turunan urea yang dilakukan oleh kelompok keilmuan Kimia Medisinal di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, khususnya dalam pengembangan obat penekan sistem saraf pusat.

Buku "Pengembangan Obat Penekan Susunan Saraf Pusat Turunan Ureida" tersusun dalam 4 Bab. Bab 1 berisi pendahuluan tentang depresi, dan secara umum membahas proses pengembangan obat yang terkini. Bab 2 membahas secara mendalam tentang mekanisme kerja obat-obat penekan SSP (sistem saraf pusat), terutama reseptor GABA<sub>A</sub> yang menjadi target obat penekan sistem saraf pusat turunan ureida. Dalam Bab 3 dibahas hubungan struktur-aktivitas obat penekan sistem saraf pusat turunan ureida, dengan contoh obat yang pada saat ini beredar di Indonesia. Bab 4 merupakan inti dari isi buku ini, yang membahas tentang pengembangan senyawa penekan SSP turunan ureida secara mendalam dan komprehensif melalui rancangan obat yang rasional. Dimulai dengan studi *in silico* untuk memprediksi perubahan sifat kimia fisika, sifat farmakokinetika (ADME) dan toksisitas senyawa yang akan disintesis, dilanjutkan dengan studi pemodelan molekul (docking) untuk memprediksi aktivitas biologis senyawa terhadap reseptor GABA<sub>A</sub>. Hubungan struktur dengan proses interaksi obat-reseptor, kekuatan kimia dan asam-asam amino yang

terlibat dalam interaksi, sintesis dan konfirmasi struktur turunan ureida juga dibahas secara mendalam. Hubungan kuantitatif struktur kimia dan aktivitas biologis melalui parameter sifat kimia fisika lipofilik, elektronik dan sterik, yang diolah dengan bantuan statistik juga dibahas secara komprehensif dalam upaya mendapatkan persamaan terpilih, untuk pengembangan turunan senyawa lebih lanjut.

Buku ini terutama untuk referensi bagi para mahasiswa yang sedang studi lanjut di bidang kimia medisinal dan pengembangan obat, juga bagi para ahli dan peneliti yang berkecimpung dalam bidang kefarmasian, bidang kimia, bidang kedokteran atau bidang kesehatan lainnya. Buku ini tentu saja masih jauh dari sempurna sehingga kami sangat mengharapkan kritik dan saran dari teman sejawat dan pemakai buku ini untuk perbaikan dan penyempurnaan lebih lanjut.

Tak lupa kami sampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Siswandono, Apt., M.S., yang telah memberikan banyak saran dan masukan untuk perbaikan dan penyempurnaan buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi pembaca.

Surabaya, Desember 2019

Penulis

# Daftar Isi

Prakata.....	v
Daftar Tabel.....	ix
Daftar Gambar.....	xi
Daftar Singkatan .....	xiv

## 1

PENDAHULUAN.....	1
Daftar Pustaka.....	10

## 2

MEKANISME KERJA OBAT-OBAT PENEKAN SISTEM SARAF PUSAT.....	11
Obat-Obat Golongan Anestetika Sistemik.....	13
Mekanisme Kerja .....	14
Obat-Obat Golongan Sedatif-Hipnotik.....	16
Obat-Obat Golongan Relaksan Pusat .....	23
Obat-Obat Golongan Antipsikotik.....	24
Obat-Obat Golongan Antikejang.....	26
Daftar Pustaka.....	27

# 3

HUBUNGAN STRUKTUR-AKTIVITAS OBAT PENEKAN SISTEM SARAF PUSAT TURUNAN UREIDA .....	27
Obat Sedatif-Hipnotik .....	31
Hubungan Struktur-Aktivitas .....	32
Turunan Barbiturat (Ureida Siklik) .....	34
Hubungan Struktur-Aktivitas .....	34
Turunan Ureida Asiklik .....	41
Turunan Piperidindion .....	41
Obat Antikejang .....	42
Turunan Barbiturat .....	43
Turunan Hidantoin .....	45
Turunan Oksazolidindion .....	47
Obat Turunan Suksinimida .....	47
Daftar Pustaka .....	49

# 4

PENGEMBANGAN SENYAWA PENEKAN SISTEM SARAF PUSAT TURUNAN UREIDA .....	45
Daftar Pustaka .....	102

# Daftar Tabel

Tabel 3.1	Gugus polar dalam struktur obat sedatif-hipnotik.....	33
Tabel 3.2	Turunan asam barbiturat yang digunakan sebagai obat sedatif-hipnotik .....	38
Tabel 3.3	Struktur anestetika sistemik turunan barbiturat .....	39
Tabel 3.4	Turunan obat antikejang yang mengandung struktur ureida .....	44
Tabel 3.5	Struktur obat turunan hidantoin.....	46
Tabel 3.6	Struktur obat turunan oksazolidindion.....	48
Tabel 3.7	Struktur obat turunan suksinimida .....	48
Tabel 4.1	Data hubungan struktur-aktivitas turunan benzoilurea dengan aktivitas penekan SSP pada mencit ( <i>Mus musculus</i> ) .....	57
Tabel 4.2	Struktur turunan <i>N</i> -benzoil- <i>N'</i> -fenilurea.....	60
Tabel 4.3	Nilai parameter lipofilik ( $\pi$ ), elektronik ( $\sigma$ ) dan sterik ( $E_s$ ) dari gugus-gugus yang disubstitusikan pada inti aromatis senyawa <i>N</i> -benzoil- <i>N'</i> -fenilurea .....	61
Tabel 4.4	Prediksi sifat fisikokimia dari senyawa turunan <i>N</i> -benzoil- <i>N'</i> -fenilurea, senyawa pembanding bromisoval dan senyawa awal fenilurea.....	64
Tabel 4.5	Prediksi ADME dari senyawa turunan <i>N</i> -benzoil- <i>N'</i> -fenilurea, senyawa pembanding bromisoval dan senyawa awal fenilurea .....	65
Tabel 4.6	Prediksi toksisitas dari senyawa turunan <i>N</i> -benzoil- <i>N'</i> -fenilurea, senyawa pembanding bromisoval dan senyawa awal fenilurea.....	66

<b>Tabel 4.7</b>	Nilai <i>Rerank Score</i> dan ikatan yang terjadi pada interaksi senyawa-senyawa turunan <i>N</i> -benzoil- <i>N'</i> -fenilurea, bromisoval, fenilurea dan ligan benzamidin dengan asam-asam amino reseptor GABA- <i>beta</i> 3- <i>homopentamer</i> (4COF) .....	76
<b>Tabel 4.8</b>	Organoleptis dan persen hasil sintesis 12 senyawa turunan <i>N</i> -benzoil- <i>N'</i> -fenilurea .....	82
<b>Tabel 4.9</b>	Rekapitulasi nilai $R_f$ hasil KLT senyawa-senyawa hasil sintesis dengan menggunakan tiga fase gerak yang berbeda kepolarannya.....	83
<b>Tabel 4.10</b>	Rekapitulasi hasil penentuan jarak lebur senyawa-senyawa hasil sintesis .....	84
<b>Tabel 4.11</b>	Rekapitulasi hasil uji aktivitas penekan sistem saraf pusat senyawa turunan <i>N</i> -benzoil- <i>N'</i> -fenilurea dan senyawa pembanding bromisoval .....	92
<b>Tabel 4.12</b>	Hasil rekapitulasi perhitungan prosentase (%) perpanjangan waktu tidur mencit dari senyawa turunan <i>N</i> -benzoil- <i>N'</i> -fenilurea dan senyawa pembanding bromisoval .....	93
<b>Tabel 4.13</b>	Nilai $ED_{90}$ senyawa turunan <i>N</i> -benzoil- <i>N'</i> -fenilurea dan pembanding bromisoval .....	94
<b>Tabel 4.14</b>	Hasil penentuan nilai-nilai parameter sifat kimia fisika berdasarkan sifat gugus ( $\pi$ , $\sigma$ , dan $E_s$ ) dari masing-masing senyawa turunan <i>N</i> -benzoil- <i>N'</i> -fenilurea.....	96
<b>Tabel 4.15</b>	Hasil penentuan nilai-nilai parameter sifat kimia fisika berdasarkan sifat molekul dari masing-masing senyawa turunan <i>N</i> -benzoil- <i>N'</i> -fenilurea.....	96
<b>Tabel 4.16</b>	Hasil uji korelasi bivariat antara aktivitas ( $\log 1/C$ ) dengan nilai parameter kimia fisika sifat gugus ( $\pi$ , $\sigma$ dan $E_s$ ) turunan <i>N</i> -benzoil- <i>N'</i> -fenilurea.....	97
<b>Tabel 4.17</b>	Hasil uji korelasi bivariat antara aktivitas ( $\log 1/C$ ) dengan nilai parameter sifat kimia fisika (lipofilik, elektronik dan sterik) sifat molekul turunan <i>N</i> -benzoil- <i>N'</i> -fenilurea.....	98
<b>Tabel 4.18</b>	Persamaan HKSA turunan senyawa <i>N</i> -benzoil- <i>N'</i> -fenilurea, untuk satu, dua dan tiga parameter sifat kimia fisika .....	99

# Daftar Gambar

<b>Gambar 1.1</b>	Proporsi gangguan jiwa di Indonesia pada penduduk usia 15 tahun ke atas.....	4
<b>Gambar 1.2</b>	Proporsi gangguan mental emosional di Indonesia pada penduduk 15 tahun ke atas.....	4
<b>Gambar 1.3</b>	Proporsi depresi di Indonesia pada penduduk 15 tahun ke atas.....	5
<b>Gambar 1.4</b>	Skema proses pencarian senyawa induk sampai menjadi obat.....	10
<b>Gambar 2.1</b>	Reseptor GABA: reseptor GABA <sub>A</sub> dan GABA <sub>C</sub> yang bersifat ionotropik dan reseptor GABA <sub>B</sub> yang bersifat metabotropik.....	18
<b>Gambar 2.2</b>	Reseptor GABA <sub>A</sub> (Kode PDB: 4COF), sebagai subunit transmembran heteropentamer yang tersusun dari lima subunit polipeptida, setiap subunit memiliki domain N-terminal ekstraseluler.....	19
<b>Gambar 2.3</b>	Berbagai sisi pengikatan obat (ligan) pada reseptor GABA <sub>A</sub> yang berbeda-beda pada membran neuron di SSP.....	20
<b>Gambar 2.4</b>	Pengikatan ligan dengan reseptor GABA <sub>A</sub> pada sisi aktif menyebabkan saluran ion klorida (Cl) membuka sehingga meningkatkan Cl-influx.....	20
<b>Gambar 2.5</b>	Kombinasi paling umum reseptor GABA pentamerik yang terbentuk dari dua subunit $\alpha 1$ , dua subunit $\beta 2$ , dan satu subunit $\gamma 2$ , dilihat dari atas, dan struktur 3-dimensi dari GABA.....	21
<b>Gambar 2.6</b>	Bentuk konformasi keadaan padat dari (a) klorpromazin dan (b) haloperidol, yang hampir sama dengan bentuk dopamin yang memanjang (c)...	24

<b>Gambar 2.7</b>	Bentuk konformasi S dari (a) turunan tioksanten dan (b) turunan difenilbutilamin, yang hampir sama dengan bentuk dopamin yang memanjang (c). .....	25
<b>Gambar 3.1</b>	Perhitungan nilai logP amobarbital.....	33
<b>Gambar 3.2</b>	Automeri laktam-laktim dan keto-enol membentuk gugus OH yang bersifat asam.....	35
<b>Gambar 3.3</b>	Proses ionisasi dari 5-substitusi (5-etilbarbiturat) dan 5,5-disubstitusi barbiturat (5,5-dietilbarbiturat). .....	36
<b>Gambar 3.4</b>	Struktur karbromal (a) dan bromisoval (b) yang mempunyai gugus ureida asiklik.....	41
<b>Gambar 3.5</b>	Struktur glutetimid (a), metiprilon (b), dan talidomid (c)	42
<b>Gambar 3.6</b>	Struktur fenobarbital (a), metarbital (b) dan primidon (c)..	45
<b>Gambar 4.1</b>	Struktur isovalerilurea (a), bromisoval (b) dan fenobarbital (c), dengan gugus farmakofor ureida asiklik dan siklik. ....	54
<b>Gambar 4.2</b>	Struktur D-1-fenil-2-ureidopropana (a) dan 1-siklobutankarbonil-3-fenilurea (b) .....	55
<b>Gambar 4.3</b>	Struktur 1-(4-metoksifenil)-3-(4-okso-2-propil-4H-kuinazolin-3-il)-urea (a) dan 4-amidofenilurea (b).....	58
<b>Gambar 4.4</b>	Struktur benzoiltiourea (a) dan turunan benzoiltiourea (b) .....	59
<b>Gambar 4.5</b>	<i>Gamma-Aminobutyric Acid Receptor-beta3-homopentamer</i> , kode PDB: 4COF, dalam bentuk backbone, dilihat dari samping (A) dan depan (B), beserta ligan-ligannya .....	72
<b>Gambar 4.6</b>	Struktur 2-D benzamidin (a), ligan yang terdapat pada reseptor 4COF, dan senyawa induk N-benzoil-N'-fenilurea (b), yang mempunyai kemiripan gugus farmakofor.....	72
<b>Gambar 4.7</b>	Gambaran proses interaksi ligan dengan asam-asam amino reseptor 4COF dalam bentuk struktur 2-D dan 3-D dari benzamidin (A), fenilurea (B), bromisoval (C) dan N-benzoil-N'-fenilurea (D) .....	73
<b>Gambar 4.8</b>	Gambaran bentuk struktur 2-D proses interaksi sebelas senyawa turunan N-benzoil-N'-fenilurea (LKM 51-61) dengan asam-asam amino reseptor 4COF.....	75
<b>Gambar 4.9</b>	Reaksi sintesis turunan N-benzoil-N'-fenilurea .....	80

<b>Gambar 4.10</b>	Reaksi katalisis piridin pada sintesis <i>N</i> -benzoil- <i>N'</i> -fenilurea.....	81
<b>Gambar 4.11</b>	Mekanisme reaksi substitusi asil nukleofilik .....	81
<b>Gambar 4.12</b>	Tahapan reaksi asilasi nukleofilik pada sintesis <i>N</i> -benzoil- <i>N'</i> -fenilurea .....	82

# Daftar Singkatan

2-D	= 2-Dimensi
3-D	= 3-Dimensi
5-HT	= 5-Hydroxytryptamine
ADMET	= Absorpsi Distribusi Metabolisme Ekskresi Toksisitas
ADP	= Adenosine Di Phosphate
AMP	= Adenosine Mono Phosphate
ATP	= Adenosine Tri Phosphate
BBB	= Blood Brain Barrier
BM	= Berat Molekul
CADD	= Computer Assisted Drug Design
CAMD	= Computer-Aided Molecular Design
CLogP	= Corrected Logarithm Partition Coefficient
CLTOT	= Total clearance
CMC-Na	= Carboxy Methyl Cellulose-Natrium
CMR	= Corrected Molar Refractivity
CYP2D6	= Cytochrome P2D6
CYP3A4	= Cytochrome P3A4
D1	= Dopamine-1 receptor
ED	= Effective Dose
Etot	= Total energy minimize
FAD	= Flavin Adenine Dinucleotide
FT-IR	= Fourier-Transform Infrared Spectroscopy
GABA	= Gamma Amino Butyric Acid
HBA	= Hydrogen Bond Acceptors
HBD	= Hydrogen Bond Donors

HIV/AIDS	= Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immuno Deficiency Syndrome
HKSA	= Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas
HOMO	= Highest Occupied Molecular Orbital
ip.	= intra peritoneal
IUPAC	= International Union of Pure and Applied Chemistry
KLT	= Kromatografi Lapis Tipis
LD	= Lethal Dose
LEMO	= Lowest Energy Molecular Orbital
LFER	= Linear Free Energy Relationship
Log P	= Logarithm Partition Coefficient
MOE	= Molecular Operating Environment
MR	= Molar Refractivity
MS	= Mass Spectroscopy
mg/kgBB	= miligram per kilogram berat badan
NADH	= Nicotinamide-Adenine-Dinucleotide
NAD	= Nicotinamide-Adenine
NT	= Neurotransmitter
NMR	= Nuclear Magnetic Resonance
OTC	= Over the Counter
PDB	= Protein Data Bank
pKa	= Tetapan ionisasi asam
PSA	= Polar Surface Activity
QSAR	= Quantitative Structure-Activity Relationships
Renal OCT2	= Renal Organic Cation Transporter 2
Rf	= Retention factor
Rm	= Retention modified
Riskesdas	= Riset Kesehatan Dasar
RS	= Rerank Score
SMILES	= Simplified Molecular-Input Line-Entry system
SPSS	= Statistical Package for the Social Sciences
SSP	= Sistem Saraf Pusat
VDSS	= Steady State of Volume Distribution
WHO	= World Health Organization

**Penjelasan Dosis:**

- 50–100 mg –23 dd = 50 sampai 100 miligram 2 sampai 3 kali per hari.  
250–1.500 mg/hari = 250 sampai 1500 miligram per hari.  
50–100 mg = 50 sampai 100 miligram dalam sediaan farmasi.

## Pendahuluan

Depresi merupakan gangguan kesehatan mental yang ditandai dengan suasana hati yang terus-menerus merasa tertekan, kesedihan, kehilangan minat atau kesenangan, perasaan bersalah atau harga diri rendah, gangguan tidur atau nafsu makan, perasaan lelah, serta konsentrasi yang buruk sehingga mengakibatkan penurunan kualitas hidup sehari-hari (World Health Organization, 2017). Depresi dapat dialami oleh setiap orang dan tidak memandang usia karena depresi merupakan kondisi yang penyebabnya tidak terlalu jelas dan biasanya yang terserang adalah mental dan perilaku. Depresi sangat sering dijumpai di masyarakat karena banyaknya problematik kehidupan yang dapat terjadi.

Beberapa gejala depresi atau stres, antara lain adalah selalu merasa bersalah, merasa putus asa, rendah diri dan tidak berharga, kecemasan dan kekhawatiran yang berlebihan, suasana hati yang buruk atau sedih yang berkelanjutan, mudah marah atau sensitif, mudah menangis, sulit berkonsentrasi, berpikir, dan mengambil keputusan, kehilangan motivasi terhadap segala hal, timbul pikiran untuk menyakiti diri sendiri atau bunuh diri, merasa kelelahan dan menurunnya gairah seksual, gangguan tidur, serta nafsu makan yang menurun. Pada wanita, siklus menstruasi

dapat menyebabkan ketidakteraturan (Vida dan Yevich, 2003; Lam, 2018).

Beberapa penyebab depresi, antara lain adalah faktor genetik, faktor biologis, jenis kelamin, trauma psikis, penyakit kronis dan serius, penyalahgunaan alkohol dan obat-obatan, serta kondisi lingkungan. Seseorang yang memiliki anggota famili dengan riwayat depresi atau gangguan kesehatan mental lebih cenderung menderita depresi. Depresi dapat terjadi apabila kadar serotonin (salah satu neurotransmiter) dalam otak tidak mencukupi. Wanita diketahui lebih mudah kena depresi karena selalu ada perubahan hormon pada dirinya, sehingga dapat muncul pada saat tertentu seperti saat menstruasi, kehamilan, melahirkan dan menjelang menopause. Seseorang yang mengalami kejadian traumatik, seperti kekerasan seksual, kematian, kehilangan orang yang dicintai, masalah keuangan, atau situasi yang dapat membuat stres, seperti menderita penyakit kronis atau serius, seperti HIV/AIDS, diabetes, kanker, stroke, nyeri kronis, atau penyakit jantung, dapat memicu timbulnya depresi. Kondisi ketergantungan pada alkohol/obat akibat penyalahgunaan obat, kondisi di lingkungan, seperti menumpuknya pekerjaan, hubungan antar pegawai yang tidak harmonis, dan atasan yang selalu menekan, juga memicu timbulnya depresi (World Health Organization, 2017; Lam, 2018).

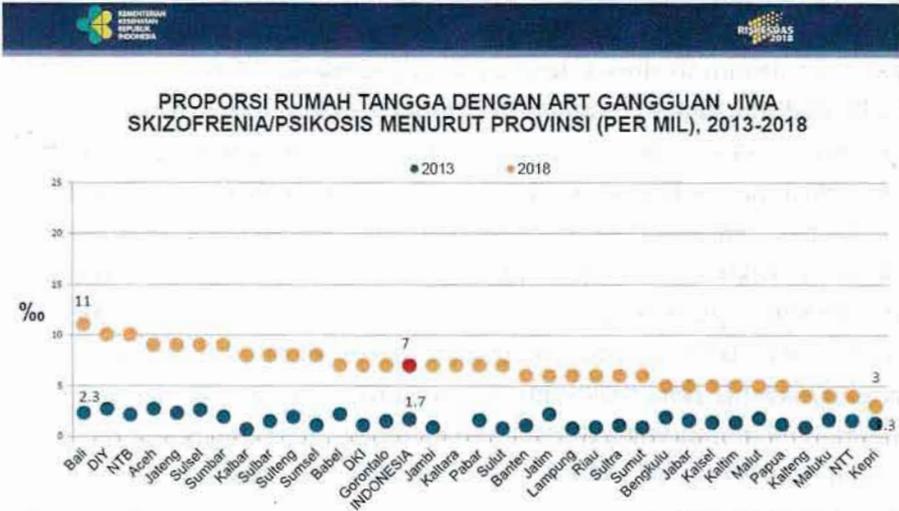
Beberapa upaya yang dapat dilakukan untuk mencegah depresi, antara lain menghindari kebiasaan menyendiri dengan mencari komunitas pergaulan yang baik, menghindari konsumsi minuman beralkohol serta obat-obatan terlarang, selalu berpikiran positif, hidup lebih santai dan menghindari penyebab stres. Beberapa cara untuk mengatasi depresi, antara lain melakukan psikoterapi, *cognitive behavior therapy* (CBT) untuk membantu penderita melepaskan pikiran dan perasaan negatif, serta menggantinya dengan respons positif; *problem-solving therapy* (PST) untuk meningkatkan kemampuan penderita menghadapi pengalaman yang memicu rasa tertekan; *interpersonal therapy* (IPT) untuk membantu mengatasi masalah yang muncul saat berhubungan dengan orang lain, dan terapi psikodinamis untuk membantu penderita memahami apa yang dirasakannya dan bagaimana merespons perasaan tersebut. Selain itu, juga diberikan obat-obat antidepresan, seperti *escitalopram*, *paroxetine*, *sertraline*,

*fluoxetine, citalopram, venlafaxine, duloxetine, dan bupropion* yang harus selalu dalam pengawasan dokter karena menimbulkan efek samping yang cukup banyak (Mihic *et al.*, 2017; Trevor, 2018).

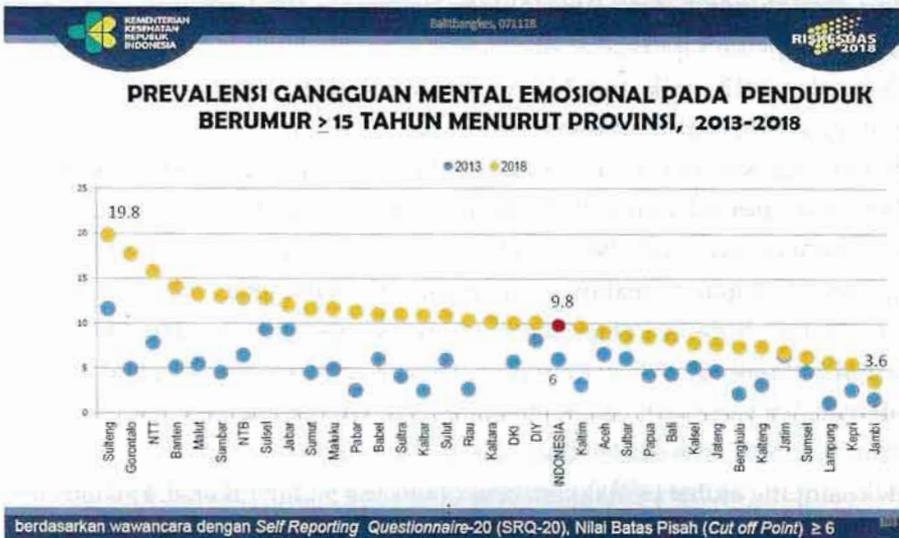
Kesehatan jiwa masih menjadi salah satu permasalahan kesehatan yang signifikan di dunia, termasuk di Indonesia. Menurut data WHO (2017) di dunia diperkirakan terdapat lebih dari 300 juta orang yang terkena depresi atau 4,4% dari total populasi. Di negara yang sedang mengalami perkembangan pesat, seperti Indonesia, dengan berbagai faktor biologis, psikologis, dan sosial dengan keanekaragaman penduduk; maka jumlah kasus penyakit stres dan gangguan jiwa terus bertambah karena makin kompleksnya permasalahan yang ada. Hal ini akan berdampak pada penambahan beban negara dan penurunan produktivitas manusia untuk jangka panjang. Data Riskesdas 2018 menunjukkan prevalensi gangguan mental emosional yang ditunjukkan dengan gejala-gejala depresi dan kecemasan untuk usia 15 tahun ke atas mencapai sekitar 26 juta orang atau 9,8% dari jumlah penduduk Indonesia (data BPS tahun 2017 adalah 261,891 juta jiwa). Sedangkan prevalensi gangguan jiwa berat, seperti skizofrenia mencapai sekitar 1,8 juta orang atau sebanyak 7 per 1.000 dari jumlah penduduk. Peningkatan proporsi gangguan jiwa pada data yang didapatkan Riskesdas 2018 cukup signifikan jika dibanding dengan Riskesdas 2013, naik dari 1,7 menjadi 7 per mil, sedangkan prevalensi gangguan mental emosional yang ditunjukkan dengan gejala-gejala depresi dan kecemasan untuk usia 15 tahun ke atas naik dari 6% menjadi 9,8% (Gambar 1.1 dan 1.2). Prevalensi depresi untuk usia 15 tahun ke atas pada tahun 2018 sebesar 6,1%, dan hanya 9% penderita depresi yang minum obat atau menjalani pengobatan medis (Gambar 1.3).

Dalam bidang kefarmasian, tuntutan penemuan obat-obat baru semakin meningkat karena makin bervariasinya jenis penyakit, belum adanya obat yang baik untuk penyakit tertentu, banyaknya kuman-kuman yang sudah kebal terhadap obat-obat tertentu, dan ditemukannya berbagai efek samping akibat pemakaian obat-obat yang sudah dikenal. Hal tersebut mendorong penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan struktur obat yang telah ada atau mencari dan menemukan obat baru. Penemuan obat baru tersebut bertujuan untuk pengobatan suatu jenis penyakit tertentu, meningkatkan efektivitas dan keterandalan obat, menurunkan

efek samping atau toksisitas, serta meningkatkan selektivitas obat dan meningkatkan kenyamanan pemakaian obat (Liu, 2011).



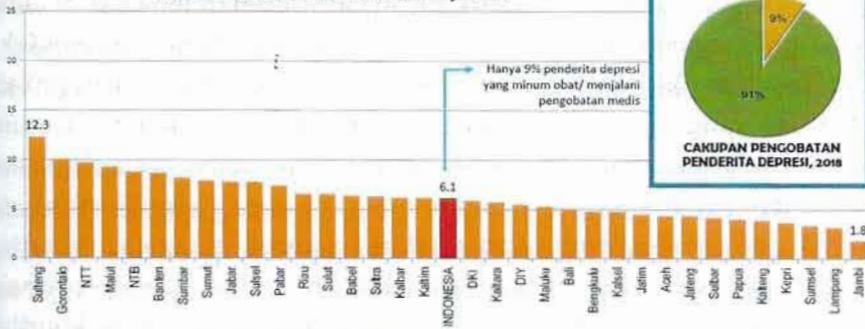
Gambar 1.1 Proporsi gangguan jiwa di Indonesia pada penduduk usia 15 tahun ke atas (Riskesdas, 2013; Riskesdas, 2018)



berdasarkan wawancara dengan Self Reporting Questionnaire-20 (SRQ-20), Nilai Batas Pisah (Cut off Point)  $\geq 6$

Gambar 1.2 Proporsi gangguan mental emosional di Indonesia pada penduduk 15 tahun ke atas (Riskesdas, 2013; Riskesdas, 2018)

**PREVALENSI DEPRESI\* PADA PENDUDUK UMUR ≥15 TAHUN MENURUT PROVINSI, 2018**



\*berdasarkan wawancara dengan *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI)

**Gambar 1.3** Proporsi depresi di Indonesia pada penduduk 15 tahun ke atas (Risikesdas, 2018)

Dewasa ini penemuan obat baru cenderung didapatkan dengan mengembangkan senyawa yang sudah diketahui aktivitasnya dibandingkan menemukan senyawa induk baru karena biayanya relatif lebih murah. Hal ini dapat dipahami karena untuk menemukan satu senyawa induk baru yang digunakan sebagai obat dibutuhkan biaya sangat besar, menurut *Tufts Center for the Study of Drug Development* diperkirakan kurang lebih \$2,558 billion atau 37 triliun rupiah (Dimasi *et al.*, 2016).

Pengembangan senyawa obat pada umumnya dimulai dari kajian hubungan struktur-aktivitas. Perubahan struktur kimia akan memengaruhi sifat kimia fisika senyawa, kemudian perubahan sifat tersebut memengaruhi aktivitas biologisnya. Sifat-sifat kimia fisika yang memengaruhi aktivitas biologis dikelompokkan menjadi tiga yaitu sifat lipofilik, elektronik, dan sterik. Sifat lipofilik terutama memengaruhi kemampuan senyawa dalam menembus membran sel, sifat elektronik memengaruhi proses penembusan membran biologis dan juga berperan pada proses interaksi obat-reseptor, sedangkan sifat sterik menentukan keserasian interaksi senyawa dengan reseptor dalam sel (Siswandono, 2014).

Pada umumnya, penderita depresi, gangguan mental emosional, dan gangguan jiwa diobati dengan obat-obat penekan sistem saraf pusat. Oleh karena itu, perlu diusahakan dan dikembangkan senyawa baru sebagai penekan sistem saraf pusat untuk mengatasi masalah tersebut di atas. Usaha untuk mendapatkan obat baru dengan efek yang dikehendaki relatif masih sedikit dilakukan di Indonesia. Sintesis obat baru merupakan penelitian yang relatif masih sedikit dikerjakan di Indonesia karena banyaknya kendala yang ada, seperti kurangnya sumber daya manusia, sarana, dan prasarana yang ada dan besarnya dana yang dibutuhkan. Banyak pengobatan yang telah dilakukan untuk mengatasi kondisi depresi, obat-obat yang banyak digunakan antara lain adalah turunan asam barbiturat dan benzodiazepin. Semakin bervariasinya kondisi depresi akan semakin memicu untuk mengembangkan senyawa bahan obat baru yang lebih poten dengan efek samping rendah untuk dapat mengatasi hal tersebut (Mihic *et al.*, 2017).

Untuk merancang dan mengembangkan obat baru, baik yang berasal dari bahan alam maupun hasil sintesis, sebelum dilakukan proses sintesis diperlukan suatu metode untuk memprediksi sifat kimia fisika molekul obat dan mengetahui bagaimana gambaran senyawa dalam berinteraksi dengan reseptor. Hal tersebut untuk meminimalkan faktor coba-coba (*trial and error*) sehingga lebih ekonomis dan sangat menghemat waktu. Metode yang sekarang sedang dikembangkan untuk mengatasi permasalahan di atas adalah dengan melalui pendekatan pemodelan molekul (*molecular modeling*) (Schlick, 2010). Pemodelan molekul merupakan suatu cabang ilmu kimia untuk evaluasi sifat-sifat molekul dan struktur, menggunakan kimia komputasi modern, dan grafik molekul dengan teknik visualisasi tiga dimensi (IUPAC, 1998). Pemodelan molekul banyak digunakan dalam bidang kimia dan biologi komputasional untuk mempelajari sifat molekul dari sistem yang kecil (obat) hingga molekul biologis yang besar (reseptor), serta untuk memahami aksi obat pada tingkat molekul dan atom, melalui simulasi proses interaksi obat-reseptor (*docking*) dengan bantuan komputer. Teknik *in silico* ini sangat penting dalam bidang ilmu Kimia Medisinal untuk merancang, menemukan dan optimisasi senyawa bioaktif dalam proses pengembangan obat (Vida dan Yevich, 2003; Patrick, 2013).

Interaksi obat-reseptor sangat tergantung pada sifat-sifat geometri, konformasi, dan elektronik dari molekul obat dan reseptor. Reseptor merupakan makromolekul protein yang terdiri atas rangkaian ribuan asam-asam amino, yang mengandung gugus-gugus yang bersifat polar, seperti: karboksilat dan amino, dan gugus yang bersifat nonpolar, seperti fenil dan alkil (Nogrody dan Weaver, 2005). Perkembangan teori kimia dan metode komputasional modern yang dipadukan dengan teknologi komputer yang canggih serta menggunakan metode mekanika kuantum (*quantum mechanics*) dan mekanika molekul (*molecular mechanics*) mampu menyimulasikan proses interaksi obat-reseptor. Prinsip dasarnya adalah mengekspresikan sifat-sifat geometri, konformasi, dan elektronik dari molekul obat dan reseptor menjadi fungsi energi dan dengan meminimalkan fungsi energi akan didapat bentuk geometri yang optimal dan paling stabil yang mencerminkan kekuatan ikatan obat-reseptor. Kekuatan ikatan obat-reseptor inilah yang dapat mempresentasikan aktivitas biologis obat, yang dinyatakan dengan nilai doking (*docking score*). Doking adalah identifikasi energi terendah dari proses interaksi ligan (molekul kecil) dengan sisi aktif makromolekul protein (reseptor), yang strukturnya sudah diketahui. Interaksi ligan-reseptor melibatkan ikatan-ikatan kimia, seperti ikatan-ikatan kovalen, hidrogen, van der Waals, hidrofobik, ionik (elektrostatik), dipol-dipol, dan transfer muatan (Gringauz, 1997; Schaeffer, 2015; Dos Santos *et al.*, 2018).

Sekarang telah banyak dikembangkan CADD (*computer-aided drug design*) dan CAMD (*computer-aided molecular design*) untuk merancang, menemukan, dan melakukan optimisasi molekul bioaktif sebagai calon obat yang menjanjikan. Rancangan obat dengan bantuan komputer terutama berhubungan dengan parameter kimia fisika (deskriptor) yang terlibat dalam aktivitas obat, model kimia kuantum atau perhitungan orbital molekul, farmakologi kuantum, simulasi interaksi obat-reseptor dan ikatan kimia yang terlibat, dan HKSA (hubungan kuantitatif struktur-aktivitas) turunan obat (Martin, 2010). Perkembangan lebih lanjut teknologi komputer dan kimia komputasi menyebabkan fungsi pemodelan molekul menjadi lebih luas, antara lain untuk skrining calon obat dan kimia kombinatorial secara virtual, identifikasi farmakofor, prediksi jalur kimia sintesis, dan memprediksi ADMET (absorpsi, distribusi, metabolisme,

ekskresi dan toksisitas) senyawa calon obat. Selain itu, uji *in silico* di atas juga dapat digunakan untuk memprediksi toksisitas ( $LD_{50}$ ), efek teratogenik, dan mutagenik dari senyawa calon obat (Pires *et al.*, 2014). Setelah memilih senyawa yang akan disintesis, langkah selanjutnya adalah merancang proses sintesis, baik sintesis secara konvensional, kombinatorial atau paralel, dan kemudian dilakukan proses sintesis. Senyawa hasil sintesis diuji kemurniannya dengan uji titik lebur dan uji kromatografi, dan dikonfirmasi strukturnya dengan analisis unsur, spektrofotometer infra-merah, *nuclear magnetic resonance* (NMR), spektrometer massa, atau kristalografi sinar-X (Silverstein *et al.*, 2015; Pavia *et al.*, 2015).

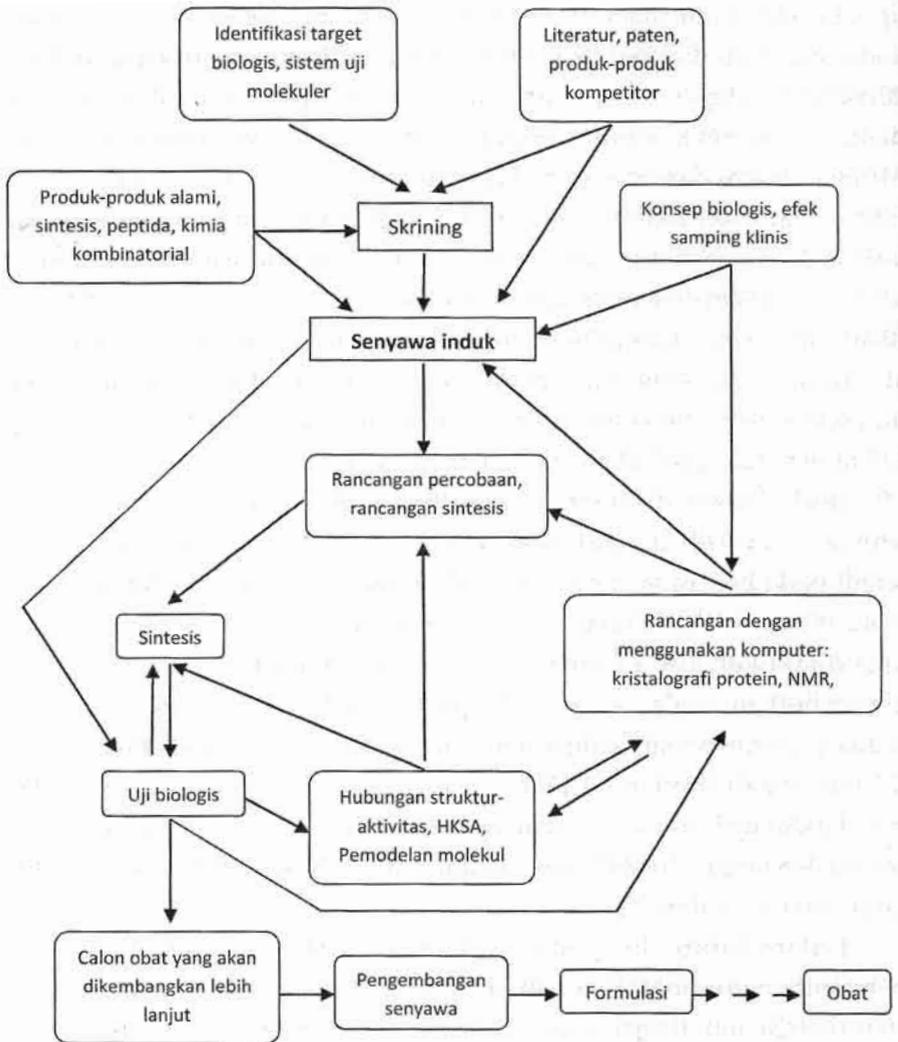
Setelah semua hal di atas dilakukan, berikutnya adalah menguji aktivitas farmakologi senyawa hasil sintesis, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*, sesuai dengan studi *bioassay* yang telah dilakukan (Hock, 2016). Hasil uji aktivitas tersebut digunakan untuk merumuskan sementara HKSA dari turunan senyawa yang jumlahnya terbatas dengan menggunakan statistik analisis regresi dengan bantuan komputer. Pada tahap ini umumnya digunakan model ekstratermodinamik LFER (*linear free energy relationship*) Hansch atau model *de novo* Free-Wilson. Parameter sifat kimia fisika (deskriptor) yang sering digunakan dalam HKSA model Hansch adalah parameter lipofilik seperti  $\log P$ ,  $\text{Clog}P$ ,  $\pi$ ,  $f$ ,  $f$ , dan  $R_m$ , parameter elektronik, seperti  $pK_a$ ,  $\sigma$ ,  $\sigma_i$ ,  $\sigma^*$ ,  $F$  dan  $R$ ,  $E_{\text{tot}}$ ,  $E_{\text{HOMO}}$ ,  $E_{\text{LUMO}}$  kekuatan ikatan-ikatan kimia, serta parameter sterik, seperti  $BM$ ,  $MR$ ,  $CMR$ ,  $[P]$ ,  $Es$ ,  $L$ , dan  $B_1$ - $B_5$  (Martin, 2010; Block, 2011).

Parameter-parameter (deskriptor) tersebut dapat ditentukan melalui percobaan atau perhitungan teoretis, diambil dari data hasil percobaan terdahulu yang banyak tercantum dalam buku-buku kimia medisinal, atau dengan dihitung menggunakan program komputer. Sebagai contoh perhitungan teoretis parameter sifat kimia fisika adalah perhitungan parameter lipofilik  $\log P$  dengan menggunakan tetapan  $\pi$  dari Hansch-Fujita, tetapan fragmentasi  $f$  Hansch-Leo dan tetapan fragmentasi  $f$  Rekker-Mannhold; menentukan nilai  $\log P$  dan  $\text{Clog}P$  dengan program komputer tertentu, seperti *ChemDraw*, *Discovery Studio*, *Maestro*, *QSAR Toolbox* dan sebagainya atau secara *online* melalui situs ACD/I-Lab, *pkCSM*, *SwissADME*, dan *PreADMET*. Dengan kemajuan teknologi komputer, hampir semua deskriptor yang digunakan dalam HKSA, baik parameter

lipofilik, elektronik maupun sterik, dapat dihitung menggunakan program komputer, atau diakses secara *online* melalui situs tertentu (Siswandono, 2014). HKSA dapat dilakukan secara dua atau tiga dimensi dan dihitung dengan program komputer tertentu, seperti IBM SPSS, Statgraphics, SAS, Minitab, Stata, dan Statistica. Hasil analisis regresi adalah persamaan HKSA, yang kemudian dievaluasi untuk merancang senyawa analog lain, dalam upaya mengembangkan dan menyempurnakan hubungan tersebut. Peneliti harus sudah yakin bahwa senyawa sejenis yang akan disintesis merupakan pilihan “terbaik” secara hipotesis. Dari proses di atas didapatkan senyawa-senyawa terpilih untuk dijadikan calon obat, dan selanjutnya dipatenkan. Proses ini memerlukan waktu lebih kurang 2–3 tahun (Kar, 2007; Doucet dan Panaye, 2010).

Berikutnya, dilakukan penelitian lebih mendalam terhadap senyawa terpilih dengan melakukan percobaan farmakologi lebih lanjut pada beberapa spesies hewan, seperti tikus, anjing dan primata, yaitu uji toksisitas subakut, studi teratogenik dan mutagenik, selain itu juga dilakukan studi farmakokinetik pada hewan dan uji dosis yang menimbulkan gejala toksisitas dan kematian. Proses pencarian senyawa induk (*lead compound*) sampai menjadi calon obat secara skematis dapat dilihat pada Gambar 1.4 (Klebe, 2013). Langkah selanjutnya adalah melakukan uji klinis calon obat pada manusia, yang memerlukan waktu sekitar 4–8 tahun. Proses ini belum dapat dilakukan di Indonesia sehingga tidak dibahas dalam buku ini.

Dalam buku ini, penulis membahas secara lebih mendalam pengembangan obat penekan sistem saraf pusat (SSP) turunan urea atau tiourea, mulai dari studi pustaka penelitian sebelumnya, uji *in silico* (memprediksi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas senyawa dengan bantuan program komputer, serta aktivitas penekan SSP melalui proses doking pada reseptor dengan bantuan program komputer), pengembangan metode sintesis, konfirmasi struktur senyawa hasil sintesis, uji aktivitas penekan SSP, sampai dengan analisis HKSA sehingga mendapatkan persamaan terbaik, yang akan digunakan untuk model pengembangan turunan lebih lanjut (Siswandono, 1999; Purwanto, 2009).



**Gambar 1.4** Skema proses pencarian senyawa induk sampai menjadi obat (Klebe, 2013).

## DAFTAR PUSTAKA

Block, J.H. 2011. Drug Design Strategies. Dalam *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*. 12<sup>th</sup> ed. Disunting oleh Beale, J.M. & Block, J.H. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

- DiMasi, J.A., Grabowski, H.G. & Hansen, R.W. 2016. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*, 47:20–33.
- Dos Santos, R.N., Ferreira, L.G. & Andricopulo, A.D. 2018. Practices in Molecular Docking and Structure-Based Virtual Screening. Dalam *Computational Drug Discovery and Design, Methods in Molecular Biology 1762*. Disunting oleh Gore, M. & Jagtap, U.B. New York: Humana Press.
- Doucet, J.P. & Panaye, A. 2010. *Three Dimensional QSAR, Applications in Pharmacology and Toxicology*. Boca Raton: CRC Press.
- Gringauz, A. 1997. *Introduction to Medicinal Chemistry, How Drugs Act and Why*. New York: Wiley-VCH.
- Hock, F.J. (Ed.). 2016. *Drug Discovery and Evaluation, Pharmacological Assays*. 4<sup>th</sup> ed. Heidelberg: Springer International Publishing Switzerland.
- IUPAC Recommendations. 1998. Glossary of Terms Used in Medicinal Chemistry. Diakses dari: <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/medchem/>.
- Kar, A. 2007. *Medicinal Chemistry*. 4<sup>th</sup> ed. New Delhi: New Age International (P) Ltd., Publishers.
- Klebe, G. 2013. *Drug Design, Methodology, Concepts, and Mode-of-Action*. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin.
- Lam, R.W. 2018. *Depression*. 3<sup>rd</sup> ed. Oxford: Oxford University Press.
- Liu, S. 2011. Central Nervous System Depressants. Dalam Wilson and Gisvold's *Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*. 12<sup>th</sup> ed. Disunting oleh Beale, J.M. & Block, J.H. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Martin, Y.C. 2010. *Quantitative Drug Design, A Critical Introduction*. 2<sup>nd</sup> ed. Boca Raton: CRC Press.
- Mihic, S.J., Mayfield, J. & Harris, R.A. 2017. Hypnotics and Sedatives. Dalam *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13<sup>th</sup> ed. Disunting oleh Brunton, L.L., Hilal-Dandan, R. & Knollmann, B.C. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Nogrody, T. & Weaver, D.F., 2005. *Medicinal Chemistry, A Molecular and Biochemical Approach*. 3<sup>rd</sup> ed. Oxford: Oxford University Press.
- Patrick, G.L. 2013. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 5<sup>th</sup> ed. Oxford: Oxford University Press.

- Pavia, D.L., Lampman, G.M., Kriz, G.S. & Vyvyan, J.R. 2015. *Introduction to Spectroscopy*. 5<sup>th</sup> ed. Stamford: Cengage Learning.
- Pires, D.E.V., Blundell, T.L. & Asher, D.B. 2015. pKCSM: Predicting Small molecules Pharmacokinetics and toxicity properties using Graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9):4066–4072.
- Purwanto, B.T. 2009. *Modifikasi Struktur dan Hubungan Struktur-Aktivitas Penekan Sistem Saraf Pusat Senyawa-Senyawa Baru Turunan Fenilurea*. (Disertasi, tidak dipublikasikan). Surabaya: Universitas Airlangga.
- Kementerian Kesehatan RI. 2018. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Schaeffer, L. 2015. The Role of Functional Groups in Drug-Receptor Interactions. Dalam *The Practice of Medicinal Chemistry*. 4<sup>th</sup> ed. Disunting oleh Wermuth, C.G., Aldous, D., Raboisson, P. & Rognan, D. Amsterdam: Elsevier Ltd.
- Schlick, T. 2010. *Molecular Modeling and Simulation, An Interdisciplinary Guide*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Springer Science+Business Media.
- Silverstein, R.M., Webster, F.X., Kiemle, D.J. & Bryce, D.L. 2015. *Spectroscopy of Organic Compounds*. 8<sup>th</sup> ed. New York: John Wiley & Sons Inc.
- Siswandono. 1999. *Modifikasi struktur dan hubungan kuantitatif struktur-aktivitas senyawa baru turunan benzoilurea*. (Disertasi). Surabaya: Universitas Airlangga.
- Siswandono. 2014. *Pengembangan Obat Baru*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Trevor, A.J. 2018. Sedative-Hypnotic Drugs. Dalam *Basic & Clinical Pharmacology*. 14<sup>th</sup> ed. Disunting oleh Katzung, B.G., Masters, S.B. & Trevor, A.J. New York: The McGraw-Hill Education.
- Vida, J.A. & Yevich, J. 2003. Sedatives-Hypnotics. Dalam *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*. 6<sup>th</sup> ed. Vol 6, *Nervous System Agents*. Disunting oleh Abraham, D.J., Hoboken: A Wiley-Interscience Publication.
- World Health Organization. 2017. *Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates*. Jenewa: WHO.

## Mekanisme Kerja Obat-obat Penekan Sistem Saraf Pusat

Berdasarkan efek farmakologisnya obat-obat penekan sistem saraf pusat dibagi menjadi lima golongan, yaitu anestetika sistemik, sedatif dan hipnotik, relaksan pusat, obat antipsikotik, serta obat antikejang. Masing-masing golongan obat tersebut memiliki mekanisme kerja yang berbeda yang dapat dijelaskan lebih lanjut sebagai berikut.

### **OBAT-OBAT GOLONGAN ANESTETIKA SISTEMIK**

Obat-obat golongan anestetika sistemik adalah obat anestesi yang bekerja secara sistemik, dan digunakan untuk operasi-operasi besar yang memakan waktu lama. Obat tersebut bekerja dengan memblok sinyal saraf di otak dan tubuh, sehingga penderita kehilangan kesadaran dan tidak merasakan sakit sama sekali selama prosedur operasi berlangsung.

## MEKANISME KERJA

Struktur kimia, sifat kimia fisika, dan efek farmakologis golongan anestetika sistemik sangat bervariasi. Hal ini menunjukkan bahwa anestetika sistemik menekan sistem saraf pusat secara tidak selektif dan aktivitasnya lebih ditentukan oleh sifat kimia fisika dan bukan oleh interaksinya dengan reseptor spesifik. Dengan kata lain, anestetika sistemik termasuk golongan senyawa yang berstruktur tidak spesifik (Korolkovas, 1998). Teori terjadinya efek anestesi sistemik dibagi dua, yaitu teori fisik dan teori biokimia.

### 1. Teori Fisik

Pada teori ini, efek anestesi dihasilkan oleh interaksi fisik. Teori fisik dapat dibedakan menjadi tiga yaitu teori kelarutan dalam lemak, teori ukuran molekul dan teori klatrat.

#### a. Teori kelarutan dalam lemak

Overton dan Meyer (1899) memberikan tiga postulat yang berhubungan dengan efek anestesi suatu senyawa, yang dikenal dengan teori kelarutan dalam lemak, sebagai berikut.

Senyawa kimia yang tidak reaktif dan mudah larut dalam lemak, seperti eter, hidrokarbon, dan hidrokarbon terhalogenasi dapat memberikan efek narkosis pada jaringan hidup, sesuai dengan kemampuannya untuk terdistribusi ke dalam jaringan sel.

Efek terlihat jelas terutama pada sel-sel yang banyak mengandung lemak, seperti sel saraf.

Efisiensi anestesi atau hipnotik tergantung pada koefisien partisi lemak/air atau distribusi senyawa dalam fase lemak dan fase air jaringan.

Teori ini hanya mengemukakan afinitas suatu senyawa terhadap tempat kerja saja dan tidak menunjukkan bagaimana mekanisme kerja biologisnya. Teori ini juga tidak dapat menjelaskan mengapa suatu senyawa yang mempunyai koefisien partisi lemak/air tinggi tidak selalu menimbulkan efek anestesi (Vandam, 1966; Korolkovas, 1998).

### b. Teori ukuran molekul

Wulf dan Featherstone (1957) mengemukakan teori anestesi sistemik yang dikenal sebagai teori ukuran molekul. Beberapa bahan anestesi yang tidak reaktif dapat menimbulkan efek anestesi sistemik karena ada hubungan yang mendasar antara sifat molekul dengan efek penekan sistem saraf pusat. Wulf dan Featherstone menduga bahwa ada hubungan antara tetapan volume molekul suatu senyawa dengan ada tidaknya kemampuan untuk menimbulkan anestesi. Tetapan volume molekul tersebut dapat dihitung melalui persamaan van der Waals sebagai berikut.

$$(P + a/V^2)(V - b) = R T$$

a = tetapan kepolarisasian gas ideal.

b = tetapan volume molekul.

Volume molekul (b) obat anestesi selalu lebih besar dari 4,4, contoh: harga b dari nitrogen oksida = 4,4, xenon = 5,1, etilen = 5,7, siklopropan = 7,5, kloroform = 10,2 dan eter = 13,4. Ruang lateral yang memisahkan molekul-molekul lemak dan protein dalam jaringan otak, secara normal ditempati oleh senyawa-senyawa yang mempunyai harga b lebih kecil dari 4,4, contoh: harga b dari  $H_2O = 3,05$ ,  $O_2 = 3,18$  dan  $N_2 = 3,91$ . Wulf dan Featherstone menduga bahwa obat-obat anestesi di atas dapat menduduki ruang lateral, menyebabkan pemisahan lapisan-lapisan lemak dan mengubah struktur molekul. Perubahan struktur ini menyebabkan penekanan fungsi sel saraf sehingga terjadi efek anestesi.

### c. Teori klatrat

Pauling (1961) mengemukakan suatu teori anestesi yang penekanannya tidak pada fase lemak sistem saraf pusat tetapi pada fase air, yang dikenal dengan teori klatrat atau teori air. Obat anestesi yang berupa gas atau larutan mudah menguap dan bersifat inert, seperti xenon dan kloroform, mempunyai potensiasi sama, dan hanya berbeda pada kemampuan untuk mencapai reseptor. Pada percobaan *in vitro*, xenon dan kloroform dalam lingkungan

air dapat membentuk mikrokristal hidrat (klatrat) yang stabil. Pauling menganggap bahwa secara *in vivo*, xenon dan kloroform akan menduduki ruang-ruang yang berisi molekul air, kemudian bersama-sama dengan rantai samping protein dan solut-solut mengubah struktur media air yang mengelilinginya sehingga lebih terorganisasi, distabilkan oleh ikatan van der Waals, dan membentuk mikrokristal hidrat. Mikrokristal hidrat yang stabil ini menyebabkan penurunan daya hantar rangsangan elektrik yang diperlukan untuk memelihara kesadaran mental sehingga terjadi efek anestesi.

## 2. Teori Biokimia

Pada teori ini, kerja anestesi dihasilkan oleh perubahan biokimia. Quastel (1965) mencoba menjelaskan mekanisme kerja anestetika sistemik secara biokimia dengan memperkenalkan teori penghambatan oksidasi. Pada percobaan *in vitro* terlihat bahwa senyawa anestetika sistemik dapat menekan *uptake* oksigen di otak dengan cara menghambat oksidasi koenzim NADH (nikotinamid-adenin-dinukleotida) menjadi NAD<sup>+</sup>. Pencegahan proses oksidasi ini menimbulkan penekanan fungsi siklus asam sitrat karena NAD<sup>+</sup> terlibat dalam proses dekarboksilasi oksidatif dalam siklus asam trikarboksilat (siklus Krebs). Karena oksidasi NADH juga dikontrol oleh proses fosforilasi ADP menjadi ATP, anestetika sistemik juga menghambat proses fosforilasi oksidatif tersebut dan menurunkan pembentukan ATP. Pengurangan *uptake* oksigen di atas menyebabkan penurunan aktivitas sistem saraf pusat sehingga terjadi anestesi (Vandam, 1966).

## OBAT-OBAT GOLONGAN SEDATIF-HIPNOTIK

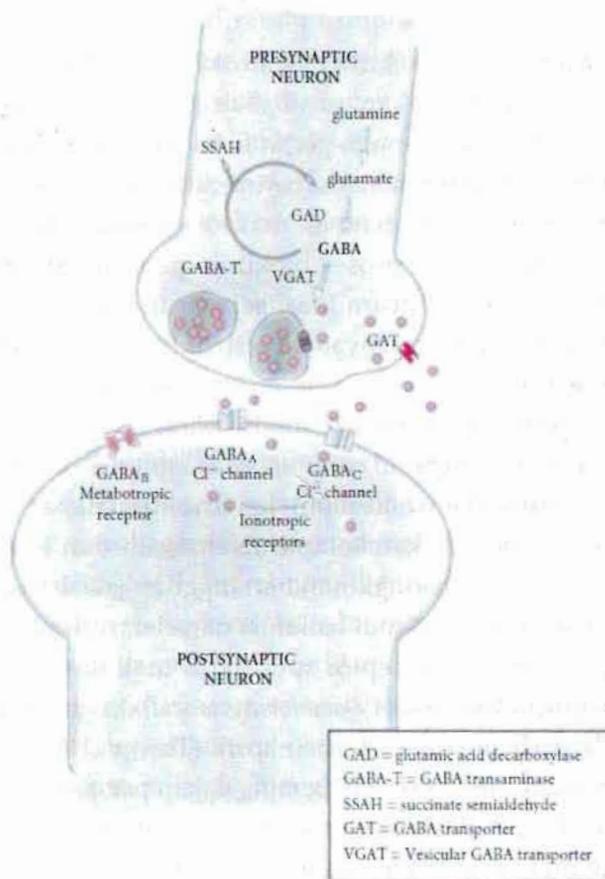
Secara umum, golongan sedatif-hipnotik bekerja dengan memengaruhi fungsi pengaktifan retikula, rangsangan pusat tidur, dan menghambat fungsi pusat arousal. Beberapa obat sedatif-hipnotik, seperti turunan alkohol, aldehida, dan karbamat adalah senyawa yang berstruktur tidak spesifik, dan kerjanya dipengaruhi oleh sifat kimia fisika. Meskipun

struktur berbeda, tetapi pada umumnya mempunyai dua gambaran umum yang sama, yaitu mempunyai gugus yang dapat melibatkan ikatan hidrogen; mempunyai gugus yang dapat menurunkan tetapan dielektrik air (Liu, 2011).

Modifikasi tetapan dielektrik dan struktur biopolimer dari air yang mengelilinginya menyebabkan perubahan konformasi makromolekul dan hal ini berhubungan dengan peran fisiologisnya. Struktur turunan barbiturat mirip dengan timin, dapat berinteraksi melalui ikatan hidrogen dengan gugus adenin dari banyak makromolekul, seperti FAD dan NADH, yang terlibat pada proses biokimia penting. Sedatif-hipnotik yang banyak digunakan secara luas, seperti turunan barbiturat dan benzodiazepin, merupakan senyawa berstruktur spesifik dan kerjanya dipengaruhi oleh ikatan dengan reseptor spesifik. Kerja sedatif sebagai antikecemasan pada tingkat molekul masih belum diketahui secara penuh, tetapi dari percobaan diketahui bahwa sedatif-hipnotik bekerja pada jalur katekolamin. Turunan benzodiazepin dan barbiturat dapat menurunkan pergantian norepinefrin, katekolamin, serotonin dan lain-lain amin biogenik di otak yang kemungkinan bertanggung jawab pada beberapa efek farmakologisnya. Dari studi biokimia dan elektrofisiologis, turunan benzodiazepin mengikat reseptor spesifik di otak dan meningkatkan transmisi sinaptik GABA-ergik (*γ-aminobutyric acid*) dengan meningkatkan aliran klorida pada membran postsinaptik (Trevor *et al.*, 2018). Sistem defisiensi aktivitas GABA pada SSP penting dalam patofisiologi kecemasan dan insomnia. GABA adalah penghambat neurotransmitter (NT) yang paling umum dan utama di otak dan sebagian besar melalui hambatan reseptor GABA. Ada dua jenis sifat reseptor GABA, yaitu reseptor GABA<sub>A</sub> dan GABA<sub>C</sub> yang bersifat ionotropik dan reseptor GABA<sub>B</sub> yang bersifat metabotropik (Gambar 2.1). Reseptor GABA<sub>A</sub> terlibat dalam berbagai gangguan neurologis dan merupakan target yang menarik dari berbagai obat untuk pengobatan insomnia, kecemasan, epilepsi, nyeri, gangguan kognitif, serta beberapa bentuk depresi dan skizofrenia (Guerrinni *et al.*, 2018).

Reseptor GABA<sub>A</sub> adalah subunit transmembran heteropentamer yang tersusun di sekitar pusat saluran ion klorida (Cl<sup>-</sup>), terdiri dari lima subunit polipeptida, di mana setiap subunit memiliki domain N-terminal

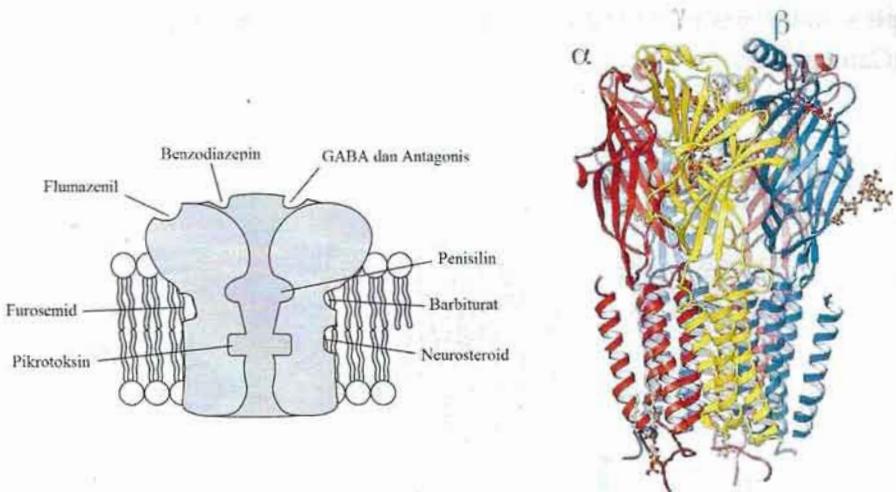
ekstraseluler (Gambar 2.2). Reseptor GABA<sub>A</sub> pentamerik terdiri dari berbagai kombinasi subunit  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\rho$ , dan  $\theta$  (Maher, 2013).



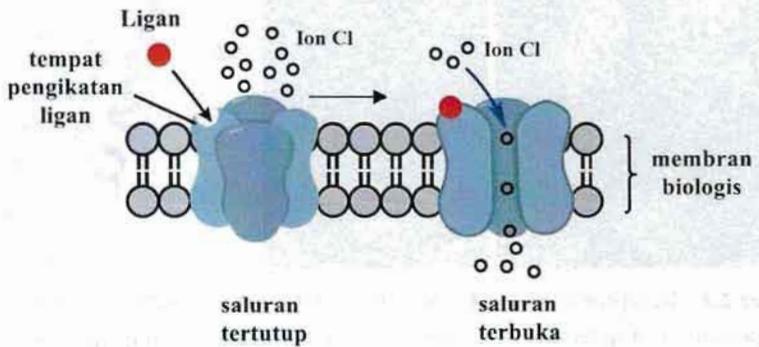
**Gambar 2.1** Reseptor GABA: reseptor GABA<sub>A</sub> dan GABA<sub>C</sub> yang bersifat ionotropik dan reseptor GABA<sub>B</sub> yang bersifat metabotropik (Maher, 2013)

Reseptor GABA<sub>A</sub> merupakan target bagi banyak obat ansiolitik dan obat sedatif-hipnotik termasuk turunan benzodiazepin, turunan barbiturat, zolpidem, zaleplon, eszopiklon, neurosteroid, obat antikonvulsi, dan banyak obat lain seperti turunan penisilin, flumazenil, furosemid, pikrotoksin, dan sebagainya yang mengikat berbagai sisi



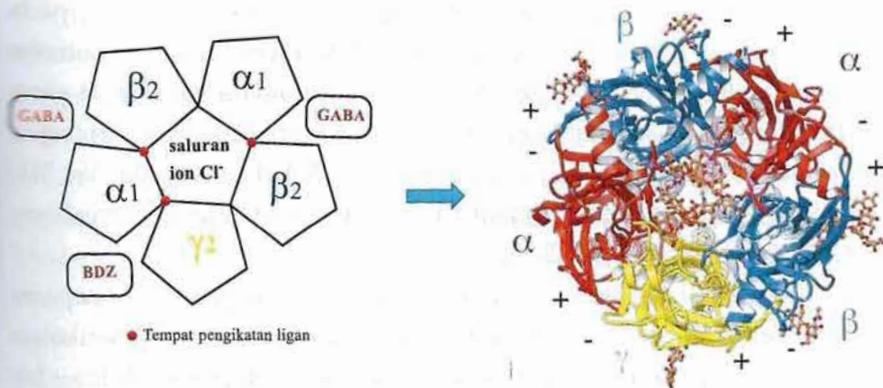


**Gambar 2.3** Berbagai sisi pengikatan obat (ligan) pada reseptor GABA<sub>A</sub> yang berbeda-beda pada membran neuron di SSP (Maher, 2013; Scott & Aricescu, 2019)



**Gambar 2.4** Pengikatan ligan dengan reseptor GABA<sub>A</sub> pada sisi aktif menyebabkan saluran ion klorida (Cl<sup>-</sup>) membuka sehingga meningkatkan Cl<sup>-</sup>-influx (Purwanto dan Widiandani, 2016)

Ada enam isoform dari  $\alpha$ -polipeptida ( $\alpha 1$ - $\alpha 6$ ), empat  $\beta$  dengan dua varian, dan tiga  $\gamma$  dengan dua varian. Sebagian besar reseptor terdiri dari kombinasi  $\alpha$ ,  $\beta$ , dan  $\gamma$ . Kombinasi reseptor GABA pentamerik yang paling umum meliputi dua subunit  $\alpha 1$ , dua  $\beta 2$ , dan satu  $\gamma 2$  (Gambar 2.5).



**Gambar 2.5** Kombinasi paling umum reseptor GABA pentamerik yang terbentuk dari dua subunit  $\alpha 1$ , dua subunit  $\beta 2$ , dan satu subunit  $\gamma 2$ , dilihat dari atas, dan struktur 3-dimensi dari GABA (Zhu *et al.*, 2018; Scott dan Aricescu, 2019)

Kombinasi subunit lain yang juga banyak diekspresikan adalah  $\alpha 2$ ,  $\beta 2$ ,  $\gamma 2$  dan  $\alpha 2$ ,  $\beta 3$ ,  $\gamma 2$ . Reseptor lain yang diidentifikasi secara umum mengandung  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ , dan  $\alpha 5$  serta bentuk subunit  $\beta$  dan subunit  $\gamma 2$ , dan selalu dalam stoikiometri 2: 2: 1. Komposisi subunit reseptor memiliki pengaruh besar terhadap respons benzodiazepin dan ligan-ligan lainnya. Banyaknya subunit menghasilkan heterogenitas dalam reseptor GABA<sub>A</sub> dan bertanggung jawab atas keragaman efek farmakologis dari benzodiazepin. Sebagai contoh, subunit  $\alpha$ ,  $\beta$ , dan  $\gamma$  berhubungan erat dengan sensitivitas benzodiazepin terhadap reseptor, sedang subunit  $\alpha$  dan  $\beta$  berhubungan dengan sensitivitas barbiturat. Sisi aktif benzodiazepin terletak pada N-terminal ekstraseluler dari subunit  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ , dan  $\alpha 5$ . Studi menunjukkan bahwa subunit  $\alpha 1$  diperlukan untuk efek hipnotik, dan antikonvulsan dari benzodiazepin, sedang subunit  $\alpha 2$  diperlukan untuk efek ansiolitik dan miorelaksan (Serra *et al.*, 2015; Knuttson *et al.*, 2018).

Mutasi ke arginin dari residu histidin reseptor  $\alpha 1$  GABA<sub>A</sub> membuat subunit reseptor tidak sensitif terhadap peningkatan efek hipnotik diazepam. Jika arginin menggantikan histidin dalam subunit  $\alpha 2$ , efek ansiolitik benzodiazepin akan hilang. Selain itu, subunit  $\alpha 3$  dan  $\alpha 5$  kemungkinan terlibat dalam aksi lain dari benzodiazepin; sedang subunit  $\alpha 4$  atau  $\alpha 6$  tidak memberikan respons terhadap benzodiazepin.

Meskipun domain pengikatan benzodiazepin dianggap berada pada N-terminal dari subunit, benzodiazepin juga membutuhkan subunit  $\gamma_2$  untuk efek alosteriknya. Residu asam amino dalam subunit  $\alpha_1$  yang telah diidentifikasi sebagai tempat pengikatan utama dari benzodiazepin adalah His 101, Tyr 161, Thr 162, Gly 200, Ser 204, Thr 206, dan Val 211. Dalam subunit  $\gamma$  juga telah diidentifikasi asam amino Phe 77 (Berezhnoy *et al.*, 2009; Sigel dan Ernst, 2018).

Ketika turunan benzodiazepin, seperti diazepam, oksazepam, klordiaksepoksid, flurazepam, lorazepam, dan temazepam, berikatan dengan sisi aktif reseptor, salah satu sisi alosterik yang memodulasi efek pengikatan GABA ke reseptor GABA<sub>A</sub> akan menginduksi terjadinya perubahan konformasi (alosterik) sehingga meningkatkan afinitas reseptor GABA. Akibatnya, frekuensi pembukaan saluran ion Cl meningkat, dan sel akan terpolarisasi menghasilkan penurunan rangsangan seluler. Benzodiazepin tidak memiliki efek langsung pada kompleks GABA<sub>A</sub> atau ionofor. Beberapa obat yang lebih baru memiliki karakteristik struktur yang terkait dengan benzodiazepin, termasuk imidazopiridin (zolpidem), pirazoloprimidin (zaleplon), dan sikloprolon (eszopiklon). Obat-obat tersebut bekerja secara selektif sebagai modulator positif pada sisi aktif benzodiazepin sehingga menimbulkan efek samping yang lebih kecil (Lemke, 2017).

Benzodiazepin dan senyawa terkait dapat bertindak sebagai agonis atau antagonis di tempat pengikatan benzodiazepin pada reseptor GABA<sub>A</sub>. Kebanyakan turunan benzodiazepin klasik adalah modulator positif (agonis), sedang beberapa turunan  $\beta$ -karbolin adalah modulator negatif (antagonis) di sisi modulasi benzodiazepin. Modulator negatif dapat menurunkan efek positif GABA pada aliran ion klorida, sehingga meningkatkan kecemasan, menghasilkan serangan panik, dan meningkatkan daya ingat. Ada juga senyawa yang dapat menempati sisi modulator benzodiazepin, tetapi tidak memengaruhi aliran ion klorida, dan dapat memblokir modulator positif dan negatif. Mereka disebut sebagai senyawa antagonis yang dapat menetralkan modulator alosterik. Salah satu contoh senyawa antagonis adalah flumazenil yang secara klinis digunakan untuk menetralkan efek sedatif dan overdosis benzodiazepin (Maher, 2013; Krall *et al.*, 2015).

Turunan barbiturat (ureida siklik), seperti fenobarbital, pentobarbital, sekobarbital, dan amobarbital, bekerja dengan mengikat sisi aktif pada reseptor GABA<sub>A</sub> dan pengikatan tersebut akan merangsang peningkatan interaksi GABA pada sisi aktifnya dan memperpanjang waktu pembukaan saluran ion klorida (Cl<sup>-</sup>). Aktivasi ini akan meningkatkan aliran ion Cl<sup>-</sup>, terjadi hiperpolarisasi membran yang menghasilkan hambatan neuronal. Turunan barbiturat juga dapat meningkatkan aliran ion klorida melalui mekanisme yang lain yaitu *GABA mimetic effect*. Meskipun sisi aktif yang tepat dari pengikatan barbiturat dengan reseptor GABA<sub>A</sub> masih belum begitu jelas, telah diketahui bahwa sisi aktif ini berbeda dari sisi aktif GABA dan benzodiazepin (Gambar 2.3), dan bahwa sisi aktif barbiturat kemungkinan tidak memerlukan subunit tertentu, tidak seperti sisi aktif benzodiazepin (Macdonald, 1989; Liu, 2011). Turunan ureida asiklik, seperti karbromal dan bromisoval, juga bekerja dengan mengikat sisi aktif pada reseptor GABA<sub>A</sub> seperti turunan barbiturat karena mempunyai gugus farmakofor yang sama yaitu gugus ureida.

## OBAT-OBAT GOLONGAN RELAKSAN PUSAT

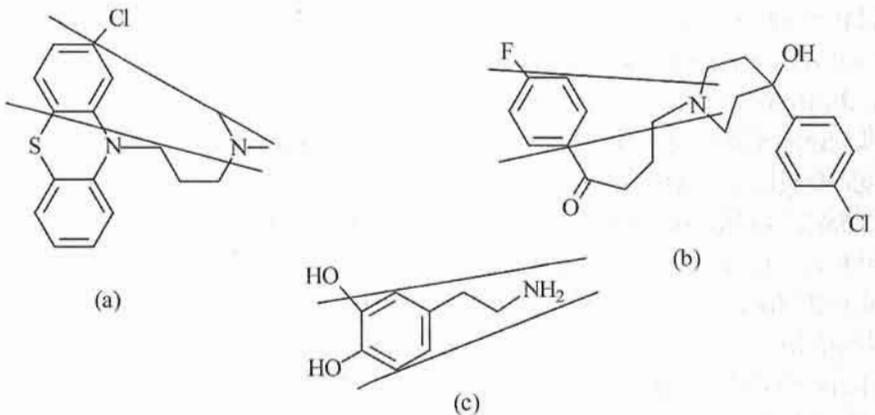
Relaksan pusat adalah senyawa yang dapat menekan fungsi sistem saraf pusat dan menimbulkan relaksasi otot rangka (otot bergaris). Golongan ini digunakan untuk meningkatkan relaksasi otot rangka, pada keadaan kekejangan atau spasma dan untuk pengobatan tetanus. Relaksan pusat juga berguna untuk membantu istirahat, fisioterapi, dan mengurangi berbagai keluhan akibat kekejangan otot rangka. Banyak obat-obat relaksan otot mempunyai efek farmakologis lain, seperti sedatif, hipnotik, antipsikotik dan anxiolitik. Efek samping relaksan pusat antara lain adalah mengantuk, lesu, pusing dan penglihatan kabur. Relaksan otot rangka bekerja secara sentral pada otak dan saraf tulang belakang. Turunan propandiol, seperti mefenesin, dan golongan lain-lain, seperti klormezanon dan klorzoksazon, bekerja dengan memblokir atau memperlambat transmisi rangsangan saraf sinaptik internunsial pada 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 rangka dan dinamakan kuraremimetik (Trevor, 2018; Whalen, 2018).

## OBAT-OBAT GOLONGAN ANTIPSIKOTIK

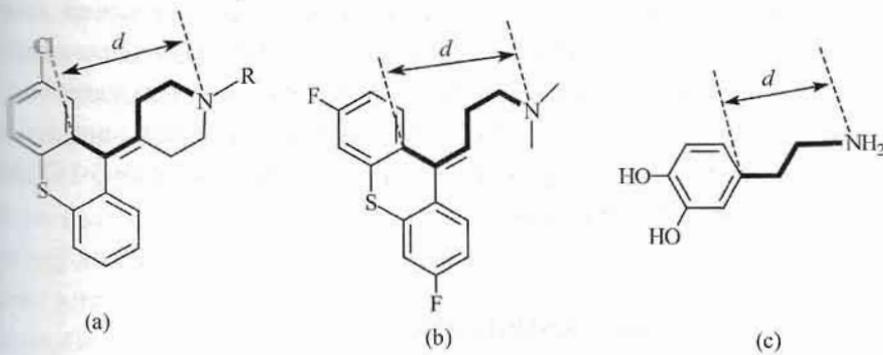
Obat antipsikotik menimbulkan efek farmakologis dengan memengaruhi mekanisme pusat dopaminergik, yaitu dengan bekerja sebagai antagonis pada reseptor dopamin, memblokir dopamin sehingga tidak dapat berinteraksi dengan reseptor. Pemblokiran tersebut terjadi pada pra dan postsinaptik reseptor dopamin sehingga kadar dopamin dalam tubuh meningkat dan menyebabkan terjadinya efek antipsikotik. Reseptor dopamin dibedakan menjadi lima, yaitu reseptor  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$  dan  $D_5$ . Obat antipsikotik dalam membentuk kompleks dengan reseptor dopamin kemungkinan melibatkan dua bentuk konformasi, yaitu sebagai berikut.

1. Bentuk konformasi keadaan padat dari obat antipsikotik, yang hampir sama dengan bentuk dopamin yang memanjang (Gambar 2.6).



**Gambar 2.6** Bentuk konformasi keadaan padat dari (a) klorpromazin dan (b) haloperidol, yang hampir sama dengan bentuk dopamin yang memanjang (c) (Korolkovas, 1988).

2. Bentuk konformasi S dari 4 atom berturutan yang menghubungkan cincin aromatik dengan atom N tersier basa (*d*) dari obat antipsikotik, yang juga hampir sama dengan bentuk dopamin yang memanjang (Gambar 2.7).



**Gambar 2.7** Bentuk konformasi S dari (a) turunan tioksanten dan (b) turunan difenilbutilamin, yang hampir sama dengan bentuk dopamin yang memanjang (c) (Korolkovas, 1988).

Kedua bentuk konformasi di atas menunjang penjelasan konsep bahwa aktivitas antipsikotik disebabkan oleh efek pemblokkan pada reseptor dopamin. Banyak peneliti memberikan postulat bahwa ada dua tipe reseptor dopamin, yaitu:

1. Reseptor tipe  $D_1$  ( $D_1$  dan  $D_5$ ), yang bekerja dengan merangsang enzim dopamin-sensitif adenilat siklase sehingga terjadi peningkatan pembentukan siklik-AMP.
2. Reseptor tipe  $D_2$  ( $D_2$ ,  $D_3$  dan  $D_4$ ), menghambat enzim dopamin-sensitif adenilat siklase. Rangsangan reseptor ini dapat menurunkan kapasitas sel untuk menyintesis siklik-AMP dan menurunkan respons terhadap agonis  $\beta$ -adrenergik (Lemke, 2017).

Obat antipsikotik generasi pertama, seperti turunan fenotiazin (klorpromazin) menunjukkan afinitas terhadap reseptor  $D_1$  yang lebih besar dibanding reseptor  $D_2$ , turunan tioksanten (tiotiksen) afinitas terhadap reseptor  $D_1$  dan  $D_2$  hampir sama, sedangkan turunan

fluorobutirofenon (haloperidol) selektif sebagai penghambat reseptor  $D_2$ . Obat antipsikotik generasi kedua bekerja melalui mekanisme yang berbeda yaitu menghambat reseptor serotonin (5-HT), terutama reseptor 5-HT<sub>2A</sub>. Klozapin memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor-reseptor D1, D4, 5-HT2, muskarinik, dan  $\alpha$ -adrenergik, tetapi juga merupakan antagonis reseptor D2 lemah. Risperidon, olanzapine, dan kuetiapin bekerja dengan memblokir reseptor 5-HT2A, dan antagonis lemah terhadap reseptor D2. Antipsikotik generasi kedua yang lain seperti aripiprazol, brekspiprazol, dan kariprazin adalah antagonis reseptor 5-HT2A, dan agonis parsial pada reseptor D2 dan 5-HT1A (Trevor, 2018; Whalen, 2018).

## OBAT-OBAT GOLONGAN ANTIKEJANG

Salah satu hipotesis mekanisme kerja obat antikejang adalah serupa dengan anestetika sistemik, yaitu termasuk obat berstruktur tidak spesifik, yang efek farmakologisnya dipengaruhi oleh sifat kimia fisika dan tidak oleh pembentukan kompleks dengan reseptor spesifik. Pada umumnya, obat antikejang mempunyai dua struktur karakteristik yaitu gugus yang bersifat polar, biasanya gugus imido dan gugus yang bersifat lipofil. Antikejang dengan struktur sederhana, kemungkinan berinteraksi secara tidak selektif dan menimbulkan beberapa tipe kerja, sedang struktur yang lebih kompleks menunjukkan keselektifan lebih besar dan spektrum kerja yang lebih sempit. Kemungkinan lain, gugus yang satu dapat terlokalisasi lebih luas pada satu daerah reseptor sedang gugus lain interaksinya lebih besar pada daerah reseptor lain sehingga masing-masing gugus menyebabkan kerja kualitatif yang berbeda. Contoh: gugus pertama kemungkinan bekerja pada serangan kejang parsial atau generalis sedang gugus kedua efektif bekerja pada serangan *grand mal* (Korolkovas, 1998).

Pada kasus lain, obat antikejang termasuk obat berstruktur spesifik, seperti lamotrigin, dapat berinteraksi dengan makromolekul reseptor menyebabkan perubahan konformasi struktur dan menghasilkan stabilisasi membran saraf presinaptik dengan memblokir saluran Na,

menghambat pengeluaran neurotransmitter sehingga terjadi efek antikejang. Gabapentin, merupakan GABA-mimetik, bekerja sebagai antikejang dengan menghambat *uptake* GABA, dengan menstabilkan terbukanya saluran ion  $\text{Ca}^{2+}$ . Obat antikejang seperti klonazepam, diazepam, fenobarbital, dan asam valproat bekerja dengan menstabilkan terbukanya saluran ion  $\text{Cl}^-$  dari  $\text{GABA}_A$  sehingga meningkatkan aktivitas sistem penghambatan mediator GABA.

Etoksuksimid, trimetadion dan juga asam valproat bekerja dengan memblok aktivitas yang menimbulkan serangan dari leusin enkefalin karena sistem neurotransmitter enkefalinergik terlibat dalam peristiwa hilangnya epilepsy (Lemke *et al.*, 2017). Fenitoin tidak mengubah sistem penghambatan neurotransmitter, tetapi menghilangkan hiperpolarisasi *post-tetanik* dan mengurangi potensiasi *post-tetanik* dari transmisi sinaptik. Efek ini memengaruhi pengangkutan ion Na, Ca dan K, serta meningkatkan kestabilan membran. Obat-obat antikejang turunan barbiturat, hidantoin, oksazolindion, dan suksinimida mempunyai persamaan menarik yaitu sama-sama mengandung struktur dasar ureida, merupakan gugus farmakofor yang dapat berinteraksi dengan reseptor yang sama sehingga dapat menimbulkan efek farmakologis yang sama dengan potensi yang berbeda (Trevor, 2018; Whalen, 2018).

## DAFTAR PUSTAKA

- Berezhnoy, D., Gibbs, T.T. & Farb, D.H. 2009. Docking of 1,4-Benzodiazepines in the  $\alpha_1/\gamma_2$  GABAA Receptor Modulator Site. *Molecular Pharmacology*, 76:440–450.
- Brickley, S.G., Franks, N.P. & Wisden, W. 2018. Modulation of GABAA receptor function and sleep. *Current Opinion in Physiology*, 2:51–57.
- Chua, H.C. & Chebib, M. 2017. GABAA Receptors and the Diversity in their Structure and Pharmacology. *Advances in Pharmacology*, 79:1–24.
- Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G. & Posey, L.M. 2016. *Pharmacotherapy, A Pathophysiologic Approach*. 10<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw Hill Education.
- Enna, S.J. & Möhler, H. (Eds.). 2007. *The GABA Receptors*. 3<sup>th</sup> ed. New Jersey: Humana Press Inc.

- Ernst, M., Bruckner, S., Boresch, S. & Sieghart, W. 2005. Comparative Models of GABAA Receptor Extracellular and Transmembrane Domains Important Insights in Pharmacology and Function. *Molecular Pharmacology*, 68: 1291–1300.
- Golan, D.E., Armstrong, E.J. & Armstrong, A.W. (Eds.). 2016. *Principles of Pharmacology, The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Gravielle, M.C. 2015. Activation-induced regulation of GABAA receptors. Is there a link with the molecular basis of benzodiazepine tolerance? *Pharmacological Research*, 109:92–100.
- Guerrini, G., Ciciani, G., Daniele, S., Martini, C., Costagli, C., Guarino, C. & Selleri, S. 2018. A new class of pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazines as  $\gamma$ -aminobutyric type A (GABAA) receptor subtype ligand: synthesis and pharmacological evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26(9): 2475–2487.
- Knutson, D.E., Kodali, R., Divović, B., Treven, M., Stephen, M.R., Zahn, N.M., Dobričić, V., Huber, A.T., Matheus A. Meirelles, M.A., Verma, R.S., Wimmer, L., Witzigmann, C., Arnold, L.A., Chiou, L-C., Ernst, M., Mihovilovic, M.D., Savić, M.M., Sieghart, W. & Cook, J.M. 2018. Design and Synthesis of Novel Deuterated Ligands Functionally Selective for the  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Type A Receptor (GABAAR)  $\alpha 6$  Subtype with Improved Metabolic Stability and Enhanced Bioavailability. *Journal of Medicinal Chemistry*, 61:2422–2446.
- Korolkovas, A. 1988. *Essentials of Medicinal Chemistry*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: John Wiley & Sons.
- Krall, J., Balle, T., Krogsgaard-Larsen, N., Sørensen, T.E., Krogsgaard-Larsen, P., Kristiansen, U., Frølund, B., 2015. GABAA Receptor Partial Agonists and Antagonists: Structure, Binding Mode, and Pharmacology. *Advances in Pharmacology*, 72:201–227.
- Lemke, T.L., Zito, S.W., Roche, V.F. & Williams, D.A. 2017. *Essentials of Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Liu, S. 2011. Central Nervous System Depressants. Dalam Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. 12th ed. Disunting oleh Beale, J.M. & Block, J.H. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

- Macdonald, R.L., Rogers, C.J. & Twyman, R.E.** 1989. Barbiturate regulation of kinetic properties of the GABAA receptor channel of mouse spinal neurones in culture. *Journal of Physiology*, 417:483–500.
- Maher, T.J.** 2013. Amino Acid Neurotransmitters in the Central Nervous System. Dalam *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. 7<sup>th</sup> ed. Disunting oleh Lemke, T.L., Williams, D.A., Roche, V.F. & Zito, S.W. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- Nograpy, T. & Weaver, D.F.,** 2005. *Medicinal Chemistry, A Molecular and Biochemical Approach*. 3<sup>rd</sup> ed. Oxford: Oxford University Press.
- Patrick, G.L.** 2013. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 5<sup>th</sup> ed. Oxford: Oxford University Press.
- Pauling, L.** 1961. A Molecular Theory of General Anesthesia. *Science*, 134(3471):15–21.
- Purwanto, B.T. & Widiandani, T.** 2016. Hubungan Struktur-Aktivitas Senyawa Penekan Sistem Saraf Pusat. Dalam *Kimia Medisinal II*. Edisi Kedua. Disunting oleh Siswandono. Surabaya: Airlangga University Press.
- Quastel, J.H.** 1965. Effects of drugs on metabolism of the brain in vitro. *British Medical Bulletin*, 21:49–56.
- Schaeffer, L.** 2015. The Role of Functional Groups in Drug-Receptor Interactions. Dalam *The Practice of Medicinal Chemistry*. 4<sup>th</sup> ed. Disunting oleh Wermuth, C.G., Aldous, D., Raboisson, P. & Rognan, D. Amsterdam: Elsevier Ltd.
- Scott, S. & Aricescu, A.R.** 2019. A structural perspective on GABAA receptor pharmacology. *Current Opinion in Structural Biology*, 54:189–197.
- Serra, M., Sanna, E. & Biggio, G.** 2015. GABAergic Transmission. Dalam *General and Molecular Pharmacology, Principles of Drug Action*. Disunting oleh Clementi, F. & Fumagalli, G. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.
- Sigel, E. & Ernst, M.** 2018. The Benzodiazepine Binding Sites of GABAA Receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 39(7):659–671.
- Vandam, L.D.** 1966. Anesthesia. *Annual Review Pharmacology*, 6:379–404.
- Whalen, K.** 2018. *Lippincott Illustrated Reviews, Pharmacology*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Wulf, R.J. & Featherstone, R.M.** 1957. A correlation of Van der Waals constants with anesthetic potency. *Anesthesiology*, 18:97–105.
- Zhu, S., Noviello, CM, Teng, J., Walsh Jr., R.M., Kim, J.J. & Hibbs, R.E.** 2018. Structure of a human synaptic GABA-A receptor. *Nature*, 559(7712): 67–72.

Trevor, A.J. 2018. Sedative-Hypnotic Drugs. Dalam *Basic & Clinical Pharmacology*. 14<sup>th</sup> ed. Disunting oleh Katzung, B.G., Masters, S.B. & Trevor, A.J. New York: The McGraw-Hill Education.

## Hubungan Struktur-Aktivitas Obat Penekan Sistem Saraf Pusat Turunan Ureida

Obat-obat penekan sistem saraf pusat berdasarkan efek farmakologisnya dibagi menjadi lima golongan, yaitu obat anestetika sistemik, obat sedatif-hipnotik, obat relaksan pusat, obat antipsikotik, dan obat antikejang. Dari kelima golongan tersebut yang struktur kimianya merupakan turunan ureida ada dua yaitu obat sedatif-hipnotik dan obat antikejang (Liu, 2011).

### OBAT SEDATIF-HIPNOTIK

Obat sedatif-hipnotik adalah obat yang dapat menekan sistem saraf pusat sehingga menimbulkan efek sedasi lemah sampai tidur pulas. Obat sedatif adalah obat yang menimbulkan sedasi, yaitu 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. Obat sedatif 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. Obat sedatif-hipnotik mengadakan potensiasi dengan obat analgesik dan obat penekan sistem saraf pusat yang lain (Purwanto dan Widiandani, 2016).

Efek samping yang umum golongan obat sedatif-hipnotik 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

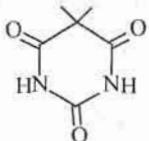
Dari penelitian Hansch *et al.* (1968) diketahui bahwa ada hubungan parabolik antara perubahan struktur obat sedatif-hipnotik, sifat lipofil ( $\log P$ ) dan aktivitas penekan sistem saraf pusat. Efek penekan sistem saraf pusat yang ideal dicapai bila senyawa mempunyai nilai koefisien partisi oktanol/air optimal = 100 atau  $\log P = 2$ .

Struktur obat sedatif-hipnotik pada umumnya mengandung gugus-gugus sebagai berikut.

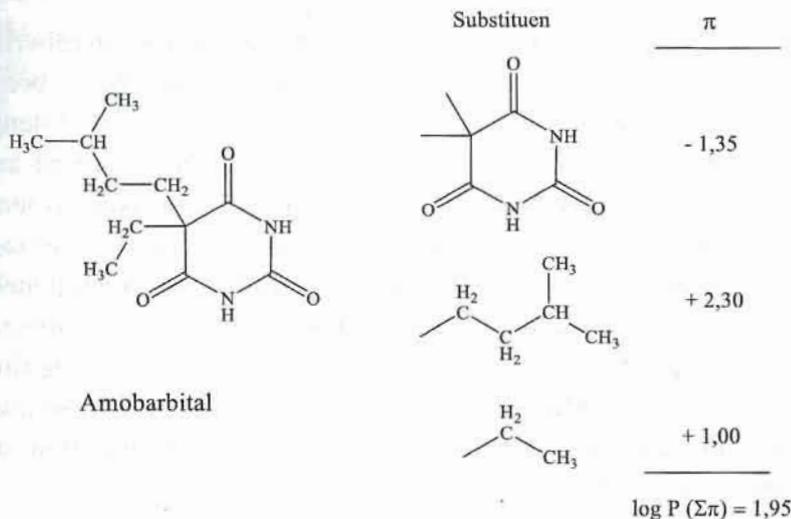
1. Gugus non ionik yang sangat polar dengan nilai (-)  $\pi$  besar. Contoh gugus tersebut dapat dilihat pada Tabel 3.1.
2. Gugus hidrokarbon (alkil, aril) atau hidrokarbon terhalogenasi (haloalkil) yang bersifat non polar, dengan nilai  $\pi$  berkisar antara (+) 1-3.

Bila gugus 1 dan 2 digabungkan didapatkan nilai jumlah  $\pi$  ( $\log P$ ) =  $\pm 2$  sehingga dihasilkan efek penekan sistem saraf pusat yang mendekati ideal (Purwanto dan Widiandani, 2016). Contoh: amobarbital, strukturnya mengandung gugus barbiturat yang bersifat sangat polar, dan gugus

Tabel 3.1 Gugus polar dalam struktur obat sedatif-hipnotik

Nama gugus	Gugus polar	Nilai $\pi$
Asam barbiturat tidak tersubstitusi		(-) 1,35
Alkohol	C—OH	(-) 1,16
Diureida asiklik	-CONHCONHCO-	(-) 1,68
Karbamat	-O-C(=O)-NH <sub>2</sub>	(-) 1,16
Karboksamida	-C(=O)-NH <sub>2</sub>	(-) 1,71
Sulfon	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(-) 1,26

isovaleril dan etil yang bersifat nonpolar. Amobarbital mempunyai nilai  $\log P (\Sigma\pi) = 1,95$ , dan perhitungan nilai  $\log P$  tersebut dapat dijabarkan pada Gambar 3.1 (Siswandono dan Susilowati, 1998).



Gambar 3.1 Perhitungan nilai  $\log P$  amobarbital.

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).

### **HUBUNGAN STRUKTUR-AKTIVITAS**

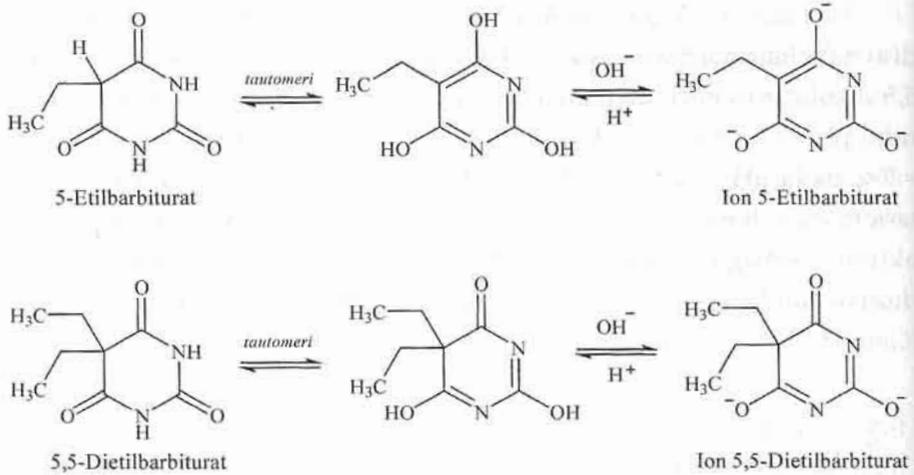
Sandberg (1951) membuat suatu postulat bahwa untuk memberikan efek penekan sistem saraf pusat, turunan asam barbiturat harus bersifat asam lemah dan mempunyai nilai koefisien partisi lemak/air dengan batas tertentu. Turunan 5,5-disubstitusi dan 1,5,5-trisubstitusi asam barbiturat serta 5,5-disubstitusi asam tiobarbiturat, keasaman lemah karena membentuk tautomeri triokso yang sukar terionisasi sehingga mudah menembus sawar darah-otak dan menimbulkan efek penekan sistem saraf pusat. Turunan tak tersubstitusi, 1-substitusi, 5-substitusi, 1,3-disubstitusi, 1,5-disubstitusi mempunyai sifat keasaman yang tinggi karena dapat membentuk tautomeri yang mudah terionisasi sehingga kemampuan menembus lemak rendah dan tidak menimbulkan efek penekan sistem saraf pusat.

Turunan 1,3,5,5-tetrasubstitusi tidak bersifat asam, pada *in vivo* dimetabolisis menjadi turunan 1,3,5-trisubstitusi yang aktif. Golongan 5,5-disubstitusi dari turunan barbiturat bersifat asam lemah, mempunyai nilai pKa ± 7 – 8,5, contoh: asam 5,5-dietilbarbiturat (fenobarbital) pKa = 7,4, pada pH fisiologis lebih dari 50% terdapat dalam bentuk tidak terionisasi sehingga mudah menembus jaringan lemak dan menunjukkan aktivitas sebagai penekan sistem saraf pusat. Sifat keasaman tersebut disebabkan karena terbentuknya tautomeri laktam-laktim dan keto-enol (Gambar 3.2).



**Gambar 3.2** Automeri laktam-laktim dan keto-enol membentuk gugus OH yang bersifat asam

Golongan 5-substitusi barbiturat bersifat lebih asam, contoh: asam 5-etilbarbiturat, pKa = 4,4, ada pH fisiologis mudah terionisasi (99,9%) sehingga kurang efektif dalam menembus sawar membran lipofil sistem saraf pusat dan tidak dapat menimbulkan efek penekan sistem saraf pusat (Lemke, 2017). Proses ionisasi dari 5-substitusi dan 5,5-disubstitusi barbiturat dapat dilihat pada Gambar 3.3 (Purwanto dan Widiandani, 2016).



**Gambar 3.3** Proses ionisasi dari 5-substitusi (5-etilbarbiturat) dan 5,5-disubstitusi barbiturat (5,5-dietilbarbiturat).

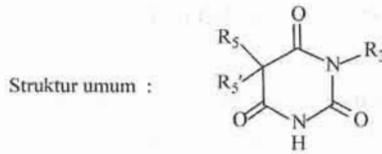
Dari studi hubungan struktur dan aktivitas turunan barbiturat didapatkan hal-hal sebagai berikut.

1. 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.
2. Masa kerja obat terutama tergantung pada substituen-substituen alkil dan aril di posisi 5 yang memengaruhi lipofilitasnya.
  - a. etil, pentil atau propenil,  $\log P = 2,10-2,36$ , mempunyai masa kerja yang pendek (contoh: sekobarbital).
  - b. etil, butil atau isopentil,  $\log P = 1,60-2,07$ , mempunyai masa kerja yang sedang (contoh: butabarbital).
  - c. cetil, fenil,  $\log P = 1,46$ , mempunyai masa kerja yang lama (contoh: fenobarbital).
3. 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.

4. Pada seri yang sama, analog alil, alkenil, dan sikloalkenil tidak jenuh mempunyai aktivitas lebih besar dibanding analog jenuh dengan jumlah atom C yang sama.
5. Substituen alisiklik dan aromatik memberikan aktivitas yang lebih besar dibanding substituen alifatik dengan jumlah atom C yang sama.
6. Pemasukan atom halogen pada substituen 5-alkil dapat meningkatkan aktivitas.
7. Pemasukan gugus-gugus yang bersifat polar, seperti gugus OH, NH<sub>2</sub>, RNH, CO, COOH dan SO<sub>3</sub>H, pada substituen 5-alkil akan menurunkan aktivitas secara drastis.
8. Metilasi pada N<sub>1</sub> atau N<sub>3</sub> 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.
9. Penggantian atom O dengan atom S pada atom C<sub>2</sub> menyebabkan awal kerja obat menjadi lebih cepat dan masa kerja obat lebih singkat. Penggantian atom O dengan atom S pada atom C<sub>2</sub> dan C<sub>4</sub> (2,4-ditio) akan menurunkan aktivitas. Turunan 2,4,6-tritio, 2-imino, 4-imino, 2,4-diimino dan 2,4,6-triimino akan menghilangkan aktivitas. Penggantian dengan atom S atau gugus imino lebih dari satu oksigen karbonil akan menurunkan sifat hidrofil, melewati batas kelarutan yang diperlukan, sehingga menghilangkan aktivitas.
10. C<sub>5</sub> adalah atom C kiral, isomer L lebih aktif dibanding isomer D, dan hal ini menunjukkan ikatan yang stereoselektif terhadap reseptor GABA<sub>A</sub>. (Vida dan Yevich, 2003; Schaeffer, 2015; Lemke, 2017).

Turunan asam barbiturat yang digunakan sebagai obat sedatif-hipnotik dapat dilihat pada Tabel 3.2.

**Tabel 3.2** Turunan asam barbiturat yang digunakan sebagai obat sedatif-hipnotik

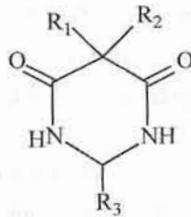


R <sub>5</sub>	R <sub>5'</sub>	R <sub>3</sub>	Nama obat	Mula kerja (menit)	Dosis sedatif (mg)	Dosis hipnotik (mg)
<b>Masa kerja panjang (&gt; 6 jam)</b>						
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Barbital	30-60	-	300-500
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Metarbital	30-60	50-100	100-300
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	Fenobarbital	20-40	15-30	100-200
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		CH <sub>3</sub>	Mefobarbital	30-60	30-100	30-100
<b>Masa kerja sedang (3-6 jam)</b>						
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	Probarbital	20-30	50	120-150
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-	H	Butabarbital	20-30	15-30	100
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	Amobarbital	20-30	20-40	100
CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	H	Alobarbital	15-30	30	100-300
CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	Aprobarbital	15-30	20-40	50-150
CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-	H	Talbutal	20-30	50	120
<b>Masa kerja pendek (&lt; 3 jam)</b>						
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	Siklobarbital	15-30	-	100-300
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	Heptabarbital	20-30	50-100	200-400
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	Heksetal	15-30	50	200-400
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-	H	Pentobarbital	20-30	30	100-200
CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-	H	Sekobarbital	15-30	15-30	100-200

(Liu, 2011; Lemke, 2017)

Tabel 3.3 Struktur anestetika sistemik turunan barbiturat

Struktur umum :



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Nama obat
CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> C≡CCH(CH <sub>3</sub> )-	ONa	Metoheksital Na
CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-	SNa	Tiamital Na
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-	SNa	Tiopental Na

Turunan barbiturat yang mempunyai masa kerja sangat pendek atau kurang dari setengah jam, pada umumnya menimbulkan efek anestesi sistemik. Contoh: metoheksital Na, tiamital Na dan tiopental Na. Struktur beberapa turunan barbiturat yang digunakan untuk anestesi sistemik dapat dilihat pada Tabel 3.3.

Berdasarkan masa kerjanya turunan barbiturat dibagi menjadi empat kelompok sebagai berikut.

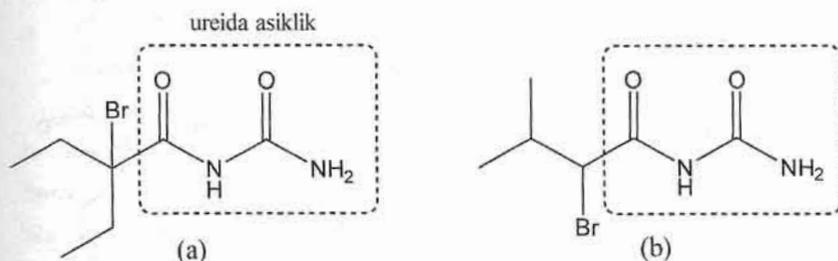
1. Turunan barbiturat dengan masa kerja panjang (6 jam atau lebih), contoh: barbital, mefobarbital, metarbital dan fenobarbital.
2. Turunan barbiturat dengan masa kerja sedang (3–6 jam), contoh: alobarbital (Dial), amobarbit al, aprobarbital dan butobarbital.
3. Turunan barbiturat dengan masa kerja pendek (0,5–3 jam), contoh: siklobarbital, heptabarbital, heksetal, pentobarbital dan sekobarbital (Seconal).
4. Turunan barbiturat dengan masa kerja sangat pendek (kurang dari 0,5 jam), contoh: tiopental, tiamital dan metoheksital (Korolkovas, 1988).

Contoh turunan barbiturat diuraikan sebagai berikut.

1. Barbital (Veronal), adalah obat turunan barbiturat dengan masa kerja panjang. Barbital digunakan sebagai obat hipnotik oral, awal kerja 0,5–1 jam dengan masa kerja 8–12 jam. Dosis obat hipnotik: 300 mg 2–3 dd.
2. Fenobarbital (Fenobarbiton, Luminal), adalah obat turunan barbiturat dengan masa kerja panjang. Aktivitas lebih tinggi dibanding barbital, dan digunakan sebagai obat sedatif, obat hipnotik dan obat antikejang. Awal kerja lambat  $\pm$  1 jam dengan masa kerja yang cukup panjang 10–16 jam. Obat diabsorpsi dalam saluran cerna  $\pm$  80%, kadar darah tertinggi dicapai dalam 6–18 jam setelah pemberian oral, dengan waktu paro 72–96 jam. Fenobarbital dapat mencegah serangan epilepsi, lebih efektif terhadap tipe *grand mal* dibanding tipe *petit mal*. Dosis obat sedatif: 15–30 mg 2–3 dd, untuk obat hipnotik: 100–200 mg 2–3 dd, dan untuk obat antikejang: 50–100 mg 2–3 dd.
3. Amobarbital (Amytal), adalah obat turunan barbiturat dengan masa kerja yang sedang, digunakan sebagai obat sedatif, obat hipnotik, dan obat antikejang. Awal kerja  $\pm$  0,5 jam dengan masa kerja 3–6 jam dan waktu paro 16–24 jam. Dosis obat sedatif: 15–50 mg 2–3 dd, untuk obat hipnotik: 100–200 mg 2–3 dd, dan untuk obat antikejang: 200–400 mg 2–3 dd.
4. Pentobarbital Na (Nembutal), adalah obat turunan barbiturat dengan masa kerja pendek, digunakan sebagai obat hipnotik dan sedatif, dan diberikan secara oral atau intravena. Kadar darah tertinggi obat dicapai dalam 1 jam setelah pemberian oral dengan waktu paro plasma 15–48 jam. Dosis obat sedatif: 30 mg 3–4 dd dan untuk obat hipnotik: 100 mg.
5. Tiopental Na (Pentothal Na), digunakan secara luas sebagai obat anestesi sistemik dan diberikan secara intravena. Awal kerja cepat  $\pm$  0,5 menit dengan masa kerja 10–30 menit dan waktu paro  $\pm$  11,5 jam. Dosis IV: larutan 2,5%, 2–3 mL, dengan kecepatan pemasukan 1 mL per 5 detik (Vida dan Yevich, 2003; McEvoy, 2011; MIMS Indonesia, 2019).

## TURUNAN UREIDA ASIKLIK

Ureida asiklik adalah obat penekan sistem saraf pusat turunan urea dan asam monokarboksilat dengan formula umum:  $R\text{-CONHCONH}_2$ . Turunan ini mengandung gugus ureida asiklik yang berperan sebagai gugus farmakofor dalam proses interaksi obat-reseptor. Gugus yang lain (R) berfungsi untuk mengatur lipofilitas senyawa yang akan memengaruhi proses penembusan membran biologis dan distribusi senyawa dalam tubuh (Purwanto dan Widiandani, 2016). Contoh: karbromal dan bromisoval (Gambar 3.4).



Gambar 3.4 Struktur karbromal (a) dan bromisoval (b) yang mempunyai gugus ureida asiklik.

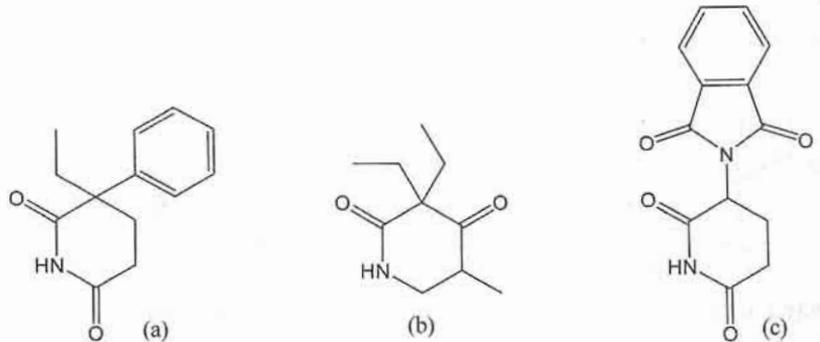
Obat-obat turunan ureida asiklik, seperti karbromal (Adalin) dan bromisoval (Bromural) digunakan untuk pengobatan kecemasan dan ketegangan saraf yang ringan, bila turunan barbiturat sudah tidak efektif. Penggunaan jangka panjang tidak dianjurkan karena pada *in vivo* senyawa akan melepas bromida dan menyebabkan hiperbromida. Dosis bromisoval untuk sedasi: 250–500 mg dan dosis hipnotik: 600–900 mg (Korolkovas, 1988).

## TURUNAN PIPERIDINDION

Turunan piperidindion mempunyai struktur yang berhubungan dengan turunan barbiturat. Aktivitas sedatif-hipnotik lebih rendah dibandingkan turunan benzodiazepin maupun barbiturat. Sifat relaksasi otot, analgesik, dan tranquilizernya rendah dan efek samping hampir

sama dengan turunan barbiturat (Vida dan Yevich, 2003). Contoh: glutetimid, metiprilon, dan talidomid, yang strukturnya dapat dilihat pada Gambar 3.5.

1. Glutetimid, mempunyai aktivitas penekan sistem saraf pusat seperlima kali pentobarbital. Dosis obat sedatif untuk pengobatan kecemasan: 125–250 mg dan dosis obat hipnotik: 500 mg.
2. Metiprilon, mempunyai aktivitas dan masa kerja yang sebanding dengan amobarbital. Dosis obat sedatif: 50–100 mg dan untuk obat hipnotik: 200–400 mg.



Gambar 3.5 Struktur glutetimid (a), metiprilon (b), dan talidomid (c)

3. Talidomid, dahulu banyak digunakan untuk sedatif-hipnotik, tetapi karena mempunyai efek teratogenik yang dapat menyebabkan bayi cacat dalam kandungan maka ditarik dari peredaran (Vida dan Yevich, 2003; Lemke, 2017).

## OBAT ANTIKEJANG

Obat antikejang adalah senyawa yang secara selektif dapat menekan sistem saraf pusat dan digunakan untuk mengontrol dan mencegah serangan tiba-tiba dari epilepsi tanpa menimbulkan depresi pernapasan. Epilepsi adalah gejala kompleks yang dikarakterisasi oleh kambuhnya serangan hebat disritmia otak disertai dengan gangguan atau hilangnya kesadaran dan kadang-kadang disertai dengan pergerakan tubuh (kejang), biasanya

waktunya pendek dan terjadi pada orang tertentu. Obat antikejang bersifat simptomatik, hanya meringankan gejala saja tetapi tidak menyembuhkan sehingga pengobatan epilepsi diberikan untuk seumur hidup (Korolkovas, 1998; Mihic *et al.*, 2017).

Serangan epilepsi dapat diklasifikasikan sebagai berikut.

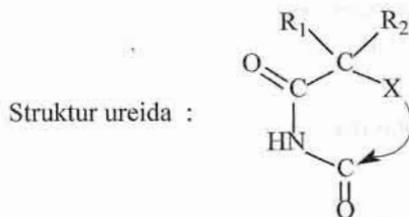
1. Serangan kejang parsial
  - a. gejala sederhana (gejala motorik, sensorik dan autonomik)
  - b. gejala kompleks (gejala pada kesadaran, gejala kognitif, afektif atau psikosensori dan gejala psikomotor).
2. Serangan kejang generalis
  - a. primer (*petit mal* sederhana atau kompleks, serangan mioklonik dan atonik, serangan klonik, tonik dan klonik-tonik atau *grand mal* dan serangan unilateral)
  - b. sekunder.
3. Serangan kejang yang tidak diklasifikasikan.
4. Status *epilepticus* (Korolkovas, 1988; Maher, 2013; Trevor *et al.*, 2018).

Efek samping obat antikejang antara lain adalah kerusakan sumsum tulang, hati dan ginjal, neuropati, serta gangguan saluran cerna dan alopesia. Turunan obat antikejang yang mengandung struktur ureida dapat dilihat pada Tabel 3.4.

## TURUNAN BARBITURAT

Turunan barbiturat dapat digunakan untuk mengontrol epilepsi, tetapi efeknya kurang selektif. Turunan ini efektif terutama untuk mengontrol serangan *grand mal* dan parsial (psikomotor), kurang bermanfaat untuk serangan *petit mal*. Mekanisme kerja turunan barbiturat dalam mengurangi fungsi korteks motor adalah dengan mengikat reseptor GABA<sub>A</sub>. Turunan ini mempunyai sisi aktif yang berbeda dengan GABA dan turunan benzodiazepin (Mihic *et al.*, 2017; Lemke *et al.*, 2017). Contoh: fenobarbital, metarbital, dan primidone, yang strukturnya dapat dilihat pada Gambar 3.6.

Tabel 3.4 Turunan obat antikejang yang mengandung struktur ureida



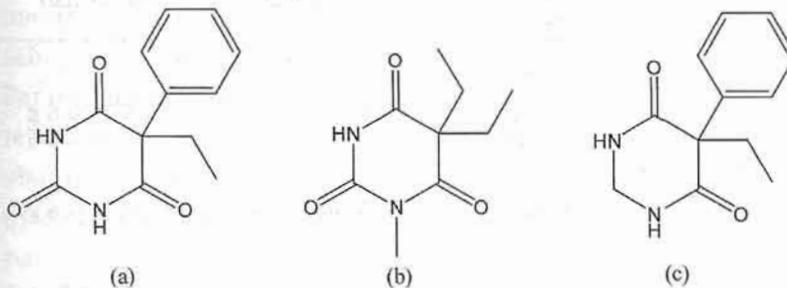
X	Senyawa turunan
	Barbiturat
	Hidantoin
	Oksazolidindion
	Suksinimida

Contoh diuraikan sebagai berikut.

1. Fenobarbital, adalah obat turunan barbiturat dengan masa kerja yang panjang, lebih efektif untuk mengontrol serangan *grand mal* dibanding *petit mal*. Dosis: 50–100 mg 2–3 dd.
2. Metarbital, adalah obat turunan barbiturat yang bekerja secara efektif untuk mengontrol serangan *grand mal*, *petit mal*, mioklonik atau tipe campuran. Dosis: 100 mg 1 - 3 dd.
3. Primidon (Mysoline), adalah obat turunan 2-deoksi dari fenobarbital. Primidon mempunyai spektrum aktivitas berbeda dengan fenobarbital dan menimbulkan toksisitas lebih rendah. Efek antikejangnya lebih

rendah dibanding fenobarbital dan dapat menyebabkan toleransi. Di tubuh primidon diubah menjadi dua senyawa aktif yaitu fenobarbital dan feniletilmalonamid.

Primidon digunakan terutama untuk mengontrol serangan *grand mal* dan psikomotor. Obat diabsorpsi oleh saluran cerna dengan cepat, kadar darah tertinggi dicapai setelah 3 jam pemberian, dengan waktu paro  $\pm$  10 jam. Dosis: 250 - 1500 mg/hari (Vida dan Yevich, 2003; Liu, 2011; MIMS Indonesia, 2019).



Gambar 3.6 Struktur fenobarbital (a), metarbital (b) dan primidon (c).

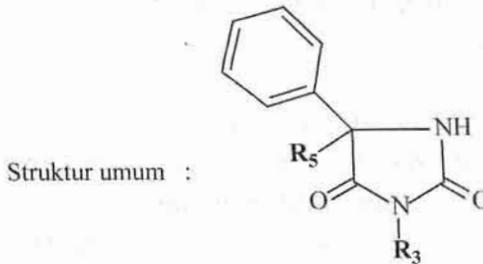
## TURUNAN HIDANTOIN

Turunan hidantoin sangat efektif terutama untuk mengontrol serangan *grand mal* dan parsial (psikomotor), kurang bermanfaat untuk serangan *petit mal* (Kar, 2007; Liu, 2011). Contoh: mefenitoin Na, mefenitoin dan etotoin. Struktur obat turunan hidantoin dapat dilihat pada Tabel 3.5.

Contoh diuraikan sebagai berikut.

1. Fenitoin Na (Difenilhidantoin Na, Dilantin), adalah obat antikejang dengan sifat sedatif sangat rendah. Fenitoin efektif untuk mengontrol serangan *grand mal*, terutama bila dikombinasi dengan fenobarbital. Fenitoin juga digunakan secara luas untuk mengontrol serangan kejang parsial (psikomotor). Tidak digunakan untuk serangan *petit mal* karena kemungkinan dapat meningkatkan frekuensi serangan. Batas keamanan relatif sempit. Efek samping antara lain

Tabel 3.5 Struktur obat turunan hidantoin



R <sub>3</sub>	R <sub>5</sub>	Nama obat	Dosis/hari
H		Fenitoin	0,2 - 0,6 g
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Mefenitoin	0,2 - 0,6 g
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Etotoin	1 - 3 g

menimbulkan hiperplasia gingival pada anak-anak dan hiperaktivitas. Pada pemberian secara oral, fenitoin diabsorpsi secara lambat tetapi sempurna, kadar darah tertinggi dicapai dalam 1,5–3 jam dengan waktu paro dalam plasma ± 24 jam.

2. Mefenitoin, jarang digunakan sebagai obat antikejang karena menimbulkan hepatotoksik, dermatitis, dan anemia aplastik.
3. Etotoin, mempunyai efek antikejang lebih rendah dibandingkan fenitoin dan menimbulkan efek sedasi yang lebih besar. Pada pemberian secara oral, etotoin diabsorpsi cukup baik, kadar darah tertinggi dicapai dalam waktu ± 2,5 jam dengan waktu paro dalam plasma ± 3–11 jam (Vida dan Yevich, 2003; McEvoy, 2011; MIMS Indonesia, 2019).

## TURUNAN OKSAZOLIDINDION

Turunan oksazolidindion efektif untuk pengobatan serangan *petit mal* dan tidak efektif terhadap serangan *grand mal*. Turunan ini menimbulkan efek samping seperti iritasi lambung, mual, pusing dan gangguan penglihatan, yang lebih serius: dapat menimbulkan anemia aplastik, depresi sumsum tulang belakang, dan kerusakan ginjal (Warrell *et al.*, 2010; McEvoy, 2011). Contoh: trimetadion dan parametadion. Struktur obat turunan oksazolidindion dapat dilihat pada Tabel 3.6.

1. Trimetadion, adalah pra-obat, dalam tubuh dimetabolisis (*N*-demetilasi) menjadi senyawa aktif dimetadion. Trimetadion diabsorpsi dalam saluran cerna dengan cepat dengan waktu paro plasma  $\pm$  16 jam.
2. Parametadion, mempunyai aktivitas hampir sama dengan trimetadion, tetapi efek samping yang ditimbulkan lebih rendah. Absorpsi obat dalam saluran cerna dengan cepat, pada *in vivo* dimetabolisis (*N*-demetilasi) menjadi senyawa aktif *N*-desmetilparametadion. Waktu paro plasma  $\pm$  16 jam (Warrell *et al.*, 2010; Liu, 2011; MIMS Indonesia, 2019).

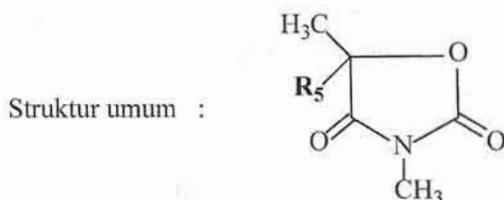
## OBAT TURUNAN SUKSINIMIDA

Obat turunan suksinimida mempunyai aktivitas yang moderat terhadap serangan *petit mal* dan tidak efektif terhadap serangan *grand mal*. Aktivitasnya relatif sama dengan turunan oksazolidindion dengan efek samping yang lebih rendah (Kar, 2007; Warrell *et al.*, 2010). Contoh: fensuksimid, metsuksimid dan etoksuksimid. Struktur obat turunan suksinimid dapat dilihat pada Tabel 3.7.

1. Etoksuksimid, merupakan obat pilihan untuk pengobatan serangan *petit mal* dan juga efektif untuk serangan mioklonik. Pada pemberian secara oral obat diabsorpsi dalam saluran cerna dengan cukup baik, kadar darah tertinggi dicapai dalam  $\pm$  3–7 jam dengan waktu paro dalam plasma  $\pm$  40–60 jam.
2. Metsuksimid, mempunyai aktivitas antikejang yang lebih tinggi dibandingkan fensuksimid dan etoksuksimid, tetapi menimbulkan

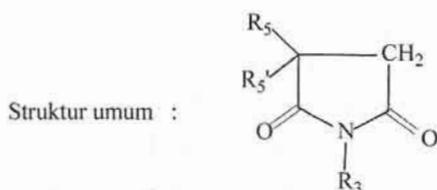
toksitas lebih besar. Absorpsi obat dalam saluran cerna cepat dengan waktu paro plasma  $\pm$  3 jam (Warrell *et al.*, 2010; Liu, 2011; MIMS Indonesia, 2019).

**Tabel 3.6** Struktur obat turunan oksazolidindion



$R_5$	Nama obat	Dosis/hari
$CH_3$	Trimetadion	0,9 - 2,4 g
$CH_2CH_3$	Parametadion	0,9 - 2,4 g

**Tabel 3.7** Struktur obat turunan suksinimida



$R_3$	$R_5$	$R_5$	Nama obat	Dosis/hari
$CH_3$		H	Fensuksimid	0,5 - 1,5 g
$CH_3$		$CH_3$	Metsuksimid	0,3 - 1,2 g
H	$CH_3$	$CH_3$	Etoksuksimid	1 - 3 g

## DAFTAR PUSTAKA

- Hansch, C, A. Ruth, S., Anderson, S.M. & Bentley D.L. 1968. Parabolic Dependence of Drug Action upon Lipophilic Character as Revealed by a Study of Hypnotics. *Journal of Medicinal Chemistry*, 11:1-11.
- Kar, A. 2007. *Medicinal Chemistry*. 4<sup>th</sup> ed. New Delhi: New Age International (P) Ltd., Publishers.
- Korolkovas, A. 1988. *Essentials of Medicinal Chemistry*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: John Wiley & Sons.
- Lemke, T.L., Zito, S.W., Roche, V.F. & Williams, D.A. 2017. *Essentials of Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Liu, S. 2011. Central Nervous System Depressants. Dalam Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. 12<sup>th</sup> ed. Disunting oleh Beale, J.M. & Block, J.H. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Maher, T.J. 2013. Amino Acid Neurotransmitters in the Central Nervous System. Dalam *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. 7<sup>th</sup> ed. Disunting oleh Lemke, T.L., Williams, D.A., Roche, V.F. & Zito, S.W. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- McEvoy, G.K. (Ed.). 2011. *AHFS Drug Information*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists.
- Mihic, S.J., Mayfield, J. & Harris, R.A. 2017. Hypnotics and Sedatives. Dalam *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13<sup>th</sup> ed. Disunting oleh Brunton, L.L., Hilal-Dandan, R. & Knollmann, B.C. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- MIMS Indonesia. 2019. *Indonesia Drug Info*. Diakses dari: <http://www.mims.com/Indonesia/drug/info/>.
- Patrick, G.L. 2013. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 5<sup>th</sup> ed. Oxford: Oxford University Press.
- Purwanto, B.T. & Widiandani, T. 2016. Hubungan Struktur-Aktivitas Senyawa Penekan Sistem Saraf Pusat. Dalam *Kimia Medisinal II*. Edisi Kedua. Disunting oleh Siswandono. Surabaya: Airlangga University Press.
- Sandberg, F. 1951. A quantitative study on the alcohol-barbiturate synergism. *Acta Physiologica Scandinavica*, 22(4):311-325.
- Schaeffer, L. 2015. The Role of Functional Groups in Drug-Receptor Interactions. Dalam *The Practice of Medicinal Chemistry*. 4<sup>th</sup> ed. Disunting oleh Wermuth, C.G., Aldous, D., Raboisson, P. & Rognan, D. Amsterdam: Elsevier Ltd.

- Siswandono. & Susilowati, R. 1998. Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas dalam Rancangan Obat. Dalam *Prinsip-prinsip Rancangan Obat*. Disunting oleh Siswandono dan Soekardjo, B. Surabaya: Airlangga University Press.
- Trevor, A.J. 2018. Sedative-Hypnotic Drugs. Dalam *Basic & Clinical Pharmacology*. 14<sup>th</sup> ed. Disunting oleh Katzung, B.G., Masters, S.B. & Trevor, A.J. New York: The McGraw-Hill Education.
- Vida, J.A. & Yevich, J. 2003. Sedatives-Hypnotics. Dalam *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*. 6<sup>th</sup> ed. Vol 6, *Nervous System Agents*. Disunting oleh Abraham, D.J., Hoboken: A Wiley-Interscience Publication.
- Warrell, D.A., Cox, T.M. & Firth J.D. 2010. *Oxford Textbook of Medicine*. 5<sup>th</sup> ed. Oxford: Oxford University Press.