Ahyar Ahmad

Pendekatan Biokimia dan Medisinal Senyawa Kimia Obat

ISBN 978-602-18631-1-4

Pendekatan Biokimia dan Medisinal
Senyawa Kimia Obat

Oleh: Ahyar Ahmad

Desain Cover: Ruslan

Layout: Ruslan

Hak cipta dilindungi undang-undang
All rights reserved

Cetakan: Pertama September 2012

Diterbitkan Oleh
DUA SATU PRESS
Jl. Perintis Kemerdekaan 9 No. 5A Makassar
Sulawesi-Selatan Telp (0411) 5386286
Web: www.cv-21com, email:ruslan21c@yahoo.co.id

Perpustakaan Nasional: Katalog Dalam Terbitan (KDT)
Pendekatan Biokimia dan Medisinal Senyawa Kimia Obat

Cet. 1— Makassar: DUA SATU PRESS, 2012
iv, 178 hlm; 21 cm x 29 cm
ISBN 978-602-18631-1-4

Hak Cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun , baik secara elektronis maupun mekanis, termasuk memfotocopy, merekam atau dengan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari penerbit.

Sanksi Pelanggaran Pasal 44
Undang-undang Nomor 7 tahun 1987,
Tentang Perubahan atas Undang-undang
Nomor 6 Tahun 1982 Tentang Hak Cipta:

1. Barang siapa dengan sengaja dan tanpa hak mengumumkan atau memperbanyak suatu ciptaan atau memberi izin untuk itu, dipidana dengan pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp. 100.000.000,- (seratus juta rupiah).
2. Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran hak cipta sebagaimana dimaksud dalam ayat 1, dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/ataudenda paling banyak Rp. 50.000.000,- (lima puluh juta rupiah)

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT karena atas berkah dan hidayah serta inayah-Nya sehingga buku Pendekatan Biokimia dan Medisinal Senyawa Kimia Obat ini dapat diselesaikan dengan baik. Kebutuhan akan tersedianya buku-buku teks yang berbahasa Indonesia di perguruan tinggi memang sangat dirasakan hingga saat ini, terutama oleh para mahasiswa dalam menunjang penerimaan materi kuliah. Buku ajar ini merupakan penunjang utama untuk perkuliahan Kimia Medisinal di Perguruan Tinggi, khususnya di Jurusan Kimia Fakultas MIPA Universitas Hasanuddin. Buku ini sangat cocok untuk melengkapi buku teks Kimia Medisinal yang sudah tersedia walaupun pada saat ini masih sangat terbatas. Buku ini menjelaskan berbagai aspek struktur dan mekanisme kerja senyawa kimia obat, faktor-faktor yang mempengaruhi aktivitas senyawa tersebut, aspek biokimia dan perkembangan terapi kanker, efek samping dan karsinogenitas senyawa kimia obat.

Buku ajar ini telah disusun secara sungguh sungguh yang diambil dari berbagai sumber buku teks Kimia Medisinal baik yang berbahasa asing dan berbahasa Indonesia, maupun dari diktat yang telah kami susun sebelumnya dan telah dilakukan perbaikan semaksimal mungkin yang isinya disesuaikan dengan perkembangan ilmu Biokimia dan Kimia Medisinal pada umumnya. Penulis akan senang menerima kritik yang membangun dan berguna dari semua pihak, yang kiranya akan dapat menjadi bahan masukan untuk perbaikan pada penyusunan edisi selanjutnya.

Akhirnya penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu baik moril maupun dana hingga penulisan buku ajar Kimia Medisinal ini dapat terlaksana dan semoga dapat bermanfaat bagi para mahasiswa tingkat diploma dan sarjana pada program studi Kimia, Farmasi, Kedokteran maupun Keperawatan serta masyarakat pada umumnya.

Makassar, September 2012

Penulis,

DAFTAR ISI

Hal

Kata Pengantar ……. iv

Daftar Isi …… v

BAB I. Pendahuluan dan Sejarah Perkembangan Kimia Medisinal …… 1

1.1 Pendahuluan …… 1

1.2 Batasan dan ruang lingkup kimia medisinal……..……. 2

1.3 Perkembangan kimia medisinal ……. 7

BAB II. Hubungan Struktur dengan penyerapan, Distribusi dan Ekskresi Obat ……. 14

2.1 Pendahuluan……. 14

2.2 Beberapa istilah dalam farmakologi obat…… 15

2.3 Cara pemberian obat…… 19

2.4 Hubungan struktur, sifat fisika kimia dengan proses metabolisme dan distribusi obat……. 20

2.5 Hubungan struktur dan sifat fisika kimia dengan proses ekskresi Obat……. 25

BAB III. Hubungan Kelarutan dengan Aktivitas Biologis Obat …… 29

3.1 Pendahuluan…… 29

3.2 Aspek farmakokinetika…….. 30

3.3 Aktivitas biologis senyawa obat pada seri homolog…….. 33

3.4 Hubungan koefisien partisi dengan efek anestesi sistemik……. 34

3.5 Prinsip Ferguson pada aktivitas obat…… …… 35

BAB IV. Interaksi Obat dengan Reseptor ……. 40

4.1 Pendahuluan…… 40

4.2 Teori Obat-reseptor……. 43

4.3 Interaksi obat dengan reseptor…… 49

4.4 Agonis dan agonisme…….. 50

4.5 Antagonis dan antagonisme…… 54

BAB V. Ikatan Kimia pada Interaksi Obat dengan Reseptor ……. 58

5.1 Pendahuluan…… 58

5.2 Interaksi obat – reseptor……. 60

5.3 Interaksi farmakokinetik obat dengan reseptor……. 74

5.4 Reseptor dan Aksi Obat…… 76

BAB VI. Metabolisme Obat dan Senyawa Kimia Asing Lainnya ……. 78
6.1 Pendahuluan……. 78
6.2 Faktor-faktor yang mempengaruhi metabolisme obat……..... 80
6.3 Lokasi proses metabolisme obat…….…… 85
6.4 Jalur umum metabolisme obat dan senyawa organik asing…..... 86
6.5 Peranan sitokrom P-450 dalam metabolisme obat……. 88
BAB VII. Hubungan Rancangan dan Modifikasi Struktur terhadap
Metabolime dan Aktivitas Obat ……. 103
7.1 Pendahuluan……. 103
7.2 Hubungan pra-obat, metabolisme dan aktivitas obat…….. 103
7.3 Rancangan pra-obat untuk mengembangkan sifat fisika dan
biologis obat ……..... 108
BAB VIII. Biotransformasi Obat ……119
8.1 Pendahuluan……. 119
8.2 Interaksi farmakokinetika pada proses biotransformasi…….. 123
8.3 lnteraksi farmakodinamik pada proses biotransformasi…… 124
BAB IX Aspek Biokimia dan Pengembangan Terapi Kanker …… 127
9.1 Pendahuluan……. 127
9.2 Biologi molekuler asam nukleat dan sel…….. 128
9.3 Mutagen dan karsinogen……... 133
9.4 Onkogen…….…….…….…… 139
9.5 Antionkogen (*Tumor suppressor gene*)…….…….…. 140
9.6 Hubungan onkogen dan antionkogen dengan transduksi signal…. 141
9.7 Terapi kanker……. 146
BAB X Efek Samping dan Karsinogenitas Kimiawi Senyawa Obat..... 163
10.1 Pendahuluan……. 163
10.2 Pengertian efek samping obat …….. 164
10.3 Pembagian efek samping.……. 165
10.4 Faktor-faktor pendorong terjadinya efek samping obat……. 167
10.5 Upaya pencegahan dan penanganan efek samping obat…… 168
10.6 Alergi obat…….. 169
10.7 Ketergantungan obat…… 175
Daftar Pustaka ……...178

BAB I

PENGANTAR DAN SEJARAH PERKEMBANGAN KIMIA MEDISINAL

1.1 Pendahuluan

Kimia medisinal merupakan perpaduan dari beberapa cabang ilmu yang meliputi ilmu kimia, farmasi, dan biologi. Pada awal perkembangannya, kimia medisinal dikenal dengan nama kimia farmasi (*Pharmaceutical Chemistry*) atau kimia terapi (*Therapeutical Chemistry*), yang menggambarkan pada sekitar abad ke sembilan belas, para ahli kimia dan farmasi bekerja sama di dalam laboratorium untuk mempelajari dan memurnikan obat dari bahan alam. Beberapa tugas dari ahli kimia medisinal dewasa ini dimasukkan dalam bidang ilmu biokimia dan farmasi. Pada tahun 1876, seorang ahli farmakologi asal Belanda, Buchheim, menulis bahwa misi dari farmakologi adalah untuk menetapkan zat aktif (alami) dalam obat, dan menemukan sifat-sifat kimia yang bertanggung jawab terhadap aktivitasnya serta membuat senyawa sintetik yang lebih efektif. Untuk mempelajari perubahan obat yang berada dalam organisme, para ahli kimia dan farmasi melakukan serangkaian isolasi dan identifikasi kandungan kimia tanaman nabati dengan latar belakang pengobatan tradisional. Mereka juga mulai melakukan sintesis dari senyawa yang mempunyai kemiripan rumus struktur dari beberapa prototipe senyawa yang mempunyai aktivitas terapeutik yang potensial. Secara bertahap hal ini membuka jalan untuk penelitian baru dengan memilih senyawa organik sintesis, yang mempunyai atau tidak mempunyai hubungan khasiat dengan obat yang didapat dari alam. Semakin banyak senyawa obat yang mempunyai aktivitas biologi diketahui, didapatkan bahwa senyawa sintesis sering lebih berguna secara medis bila dibandingkan dengan senyawa bahan alam, mungkin karena metabolit dari tanaman pada umumnya tidak dimaksudkan secara alami sebagai senyawa yang bernilai terapeutik, dalam sistem kehidupan binatang dan manusia.

Perbandingan rumus struktur senyawa kimia dengan sifat-sifat biologis memacu untuk memformulasikan hipotesis pada mekanisme aktivitas obat. Beberapa hipotesis yang modern telah mendorong memajukan dalam merencanakan rancangan obat, tetapi modifikasi molekuler secara sistematik dari struktur prototipe mendorong

penemuan secara tidak sengaja yang berdasarkan atas pengamatan pada kejadian biologis, namun belum dapat menggantikan kedudukan penemuan cara modifikasi kimia obat yang baru.

Rancangan obat telah ditambah dengan pengertian metabolisme biokimia, biosintesis dengan analisis statistik, dan hubungan sifat fisiko-kimia dengan penampilan sifat-sifat biologisnya. Kemajuan tersebut telah mengurangi cara penemuan medis secara acak, dan dapat mengembangkan kimia medisinal kepada bidang ilmu yang tepat.

1.2 Batasan dan Ruang Lingkup Kimia Medisinal

Batasan kimia medisinal menurut **Burger** (1970) adalah Ilmu pengetahuan yang merupakan cabang dari ilmu kimia dan biologi dan digunakan untuk memahami dan menjelaskan mekanisme kerja obat. Sebagai dasar adalah mencoba menetapkan hubungan struktur kimia dan aktivitas biologis obat, serta menghubungkan perilaku biodinamik melalui sifat-sifat fisik dan kereaktifan kimia senyawa obat. Kimia medisinal melibatkan isolasi, karakterisasi dan sintesis senyawa-senyawa yang digunakan dalam bidang kedokteran untuk mencegah dan mengobati penyakit serta memelihara kesehatan.

Batasan kimia medisinal menurut *The International Union of Pure and Applied Chemistry* (**IUPAC,** 1974) adalah Ilmu pengetahuan yang mempelajari penemuan, pengembangan, identifikasi dan interpretasi cara kerja senyawa biologis aktif (obat) pada tingkat molekul. Kimia medisinal juga melibatkan tentang studi, identifikasi, dan sintesis produk metabolisme obat dan senyawa yang berhubungan dengan obat tersebut.

Batasan kimia medisinal menurut **Taylor** dan **Kennewell** (1981) adalah Studi kimiawi senyawa atau obat yang dapat memberikan efek menguntungkan dalam sistem kehidupan, dan melibatkan studi hubungan struktur kimia senyawa dengan aktivitas biologis serta mekanisme cara kerja senyawa pada sistem biologis dalam usaha mendapatkan efek pengobatan yang maksimal dan memperkecil efek samping yang tidak menguntungkan.

Ruang lingkup bidang kimia medisinal menurut Burger (1980), adalah :

1. Isolasi dan identifikasi senyawa aktif dalam tanaman yang secara empirik telah digunakan untuk pengobatan.
2. Sintesis struktur analog dari bentuk dasar senyawa yang mempunyai aktivitas pengobatan potensial.
3. Mencari struktur induk baru dengan cara sintesis senyawa organik, dengan ataupun tanpa berhubungan dengan zat aktif alamiah.
4. Menghubungkan struktur kimia obat dengan mekanisme kerjanya.
5. Mengembangkan rancangan obat.
6. Mengembangkan hubungan struktur kimia dan aktivitas biologis melalui sifat fisiko kimia dengan bantuan analisis statistik.

Beberapa abad yang lalu, pada periode perkembangan bahan obat organik, telah banyak perhatian diberikan untuk mencari kemungkinan adanya hubungan antara struktur kimia, sifat-sifat kima fisika dan aktivitas biologi senyawa aktif atau obat. Pada abad ke 19, bahan alamiah yang secara empirik telah digunakan oleh manusia untuk pengobatan, mulai dikembangkan lebih lanjut dengan cara isolasi zat aktif, diidentifikasi struktur kimianya dan kemudian diusahakan untuk dapat dibuat secara sintetik. Telah pula dilakukan berbagai modifikasi struktur zat aktif, dengan cara sintesis, dalam usaha mendapatkan senyawa baru dengan aktivitas yang lebih tinggi.

Berdasarkan sumbernya obat yang ada dewasa ini digolongkan menjadi tiga jenis yaitu :

1. **Obat alamiah**, obat yang terdapat di alam, yaitu pada tanaman, contoh : quinina dan atropina, pada hewan, contoh : minyak ikan dan hormon, serta mineral, contoh : belerang (S) dan kalium bromida (KBr).
2. **Obat semisintetik**, obat hasil sintesis yang bahan dasarnya berasal dari bahan obat yang terdapat di alam, contoh : morfin disintesis menjadi kodein dan diosgenin disintesis menjadi progesteron.
3. **Obat sintetik**, obat yang bahan dasarnya tidak berkhasiat, setelah disintesis akan didapatkan senyawa dengan khasiat farmakologis tertentu, contoh : obat-obat golongan analgetik-antipiretika (parasetamol), dan antihistamin (CTM).

Obat yang berasal dari alam sudah banyak dibuat secara sintetik, seperti metilsalisilat, kamfer, mentol dan asam amino. Ada pula beberapa senyawa alamiah yang digunakan sebagai obat, yang tidak dapat dibuat secara sintetik atau biaya produksinya terlalu mahal sehingga diproduki dengan cara isolasi dari sumber alam, contoh : glikosida jantung, kuinin, atropine dan insulin (sekarang sudah diproduksi dari sel bakteri *E.coli* dengan teknik rekayasa genetika).

Dewasa ini diperkirakan lebih dari 6 juta senyawa kimia yang sudah diidentifikasi, dan jumlah tersebut terus bertambah sekitar 120.000 senyawa kimia baru setiap tahun. Dari jumlah tersebut telah digunakan secara umum sebagai obat sekitar 5000 jenis, sebagai bahan tambahan makanan sekitar 4500 jenis, dan sebagai pestisida sekitar 2000 jenis.

Perkembangan ilmu pengetahuan semakin pesat, didapatkan bahwa struktur kimia obat ternyata dapat menjelaskan sifat-sifat obat dan terlihat bahwa unit-unit struktur atau gugus-gugus molekul obat berkaitan dengan aktivitas biologisnya. Untuk mencari hubungan antara struktur kimia dan aktivitas biologis dapat dilakukan terutama dengan menghubungkan gugus fungsional tertentu dengan respons biologis. Hal ini kadang-kadang mengalami kegagalan karena terbukti bahwa senyawa dengan unit struktur kimia sama belum tentu menunjukkan aktivitas biologis sama, sebaliknya aktivitas biologis sama sering diperlihatkan oleh senyawa-senyawa dengan struktur kimia yang berbeda.

Contoh senyawa dengan gugus fungsional sama dan mempunyai aktivitas biologis sama :

1. Turunan fenol, contoh : fenol, kresol, eugenol dan timol, mengandung gugus fungsi hidroksil fenol dan berkhasiat sebagai antiseptik.
2. Turunan sulfonamide, contoh: sulfanilamid, sulfaguanidin, dan sulfametoksazol, mengandung gugus fungsi sulfonamide dan berkhasiat sebagai antibakteri.

   Senyawa dengan unit struktur sama tetapi dapat memberikan aktivitas biologis bermacam-macam adalah obat turunan sulfonamida, yang dapat berkhasiat sebagai antibakteri (sulfanilamid atau trisulfa), diuretic (hidroklorotiazid), antilepra (dapson), antimalaria (sulfadoksin), urikosurik (probenesid) dan antidiabetes (karbutamid).

Turunan senyawa dengan gugus fungsi yang sama dapat memberikan respon biologis yang sama oleh karena bekerja pada reseptor yang sama atau mempengaruhi proses biokimia yang sama pula. Sebagai contoh pada turunan fenol, gugus fungsi hidroksi pada fenol dapat menyebabkan koagulasi dan denaturasi protein sel bakteri, sedang pada turunan sulfonamide, gugus fungsi sulfonamida bekerja secara penghambatan bersaing (inhibitor kompetitif) dengan asam p-aminobenzoat, suatu senyawa yang diperlukan untuk pembentukan asam dihidropteroat, yang sangat diperlukan untuk pertumbuhan sel bakteri.

Turunan senyawa dengan struktur kimia yang berbeda dapat memberikan respon biologis yang sama oleh karena aktivitas turunan tersebut tidak tergantung pada struktur kimia yang spesifik, tetapi lebih tergantung pada sifat fisiko kimia, seperti kelarutan dan aktivitas termodinamika senyawa obat. Hal ini terjadi pada senyawa yang berstruktur tidak spesifik, seperti pada contoh obat anastesi sistemik. Untuk obat diuretik dapat menghasilkan respon farmakologis yang sama karena masing-masing turunan mempengaruhi proses biokimia yang berbeda, jadi mekanisme kerjanya berbeda, tetapi efek biologis yang ditimbulkan sama, yaitu diuresis. Fenomena ini menunjang pengertian bahwa mekanisme kerja obat pada tingkat molekul dapat melalui beberapa jalur, dan ini memberi penjelasan mengapa obat dengan tipe struktur berbeda dapat menunjukkan aktivitas farmakologis yang sama.

Senyawa dengan unit struktur kimia yang sama tetapi dapat memberikan aktivitas biologis bermacam-macam oleh karena unit struktur tersebut, dengan sedikit perubahan struktur, ternyata dapat berinteraksi dengan reseptor yang berbeda sehingga menimbukan respons farmakologis yang berbeda pula, seperti pada contoh obat turunan sulfonamide. Tidak semua senyawa obat dapat dijelaskan dengan hubungan struktur dan aktivitasnya. Seringkali kegagalan untuk mendapatkan hubungan antara struktur kimia, sifat fisiko kimia dan aktivitas biologis obat disebabkan oleh sifat sistem biologis tubuh yang sangat kompleks dan banyaknya faktor yang mempengaruhi aktivitas obat. Keragaman aktivitas biologis senyawa organik, baik yang mempunyai hubungan struktur maupun tidak, ternyata sangat dipengaruhi oleh sifat-sifat fisiko kimia. Sifat-sifat tersebut ditentukan oleh jumlah, jenis dan susunan atom dalam senyawa kimia obat.

Sifat-sifat fisiko kimia merupakan dasar yang sangat penting untuk menjelaskan aktivitas biologis obat, karena dua alasan utama yaitu :

1. Sifat kimia fisika memegang peranan penting dalam pengangkutan obat untuk mencapai reseptor. Sebelum mencapai reseptor, molekul obat harus melalui bermacam-macam sawar membran, berinteraksi dengan senyawa-senyawa dalam cairan luar dan dalam sel serta biopolimer. Di sini sifat kimia fisika berperan dalam proses absorpsi dan distribusi obat, sehingga kadar obat pada waktu mencapai reseptor cukup besar.
2. Hanya obat yang mempunyai struktur dengan kespesifikan yang tinggi saja yang dapat berinteraksi dengan reseptor biologis. Oleh karena itu sifat kimia fisika obat harus menunjang orientasi spesifik molekul pada permukaan reseptor.

Sifat kimia fisika penting yang berhubungan dengan aktivitas biologis antara lain adalah kelarutan, koefisien partisi, adsorpsi, aktivitas permukaan, derajat ionisasi, isosterisme, ikatan kimia, seperti ikatan-ikatan kovalen, ion, hidrogen, dipol-dipol,van der Waal's, dan hidrofobik, jarak antar atom dari gugus-gugus fungsional, potensial redoks, pembentukan kelat dan konfigurasi molekul dalam ruang (isomer). Dalam keadaan tertentu sifat-sifat tersebut dikaitkan dengan fungsi kimia yang khas, seperti tetapan disosiasi (pKa), atau kadang-kadang dikaitkan dengan sifat molekul keseluruhan, seperti kelarutan dalam lemak/air (log P). Pada proses distribusi obat, penembusan membran biologis terutama dipengaruhi oleh sifat lipofil molekul obat, seperti kelarutan dalam lemak/air, sifat elektronik obat, seperti derajat ionisasi, dan suasana pH. Proses interaksi obat dengan reseptor spesifik dipengaruhi oleh tipe ikatan kimia, interaksi hidrofob, kerapatan elektron, ukuran molekul obat dan efek stereokimia sehingga sifat-sifat lipofil, elektronik dan sterik dari molekul obat sangat menunjang proses interaksi tersebut.

Sifat-sifat lipofil, elektronik dan sterik suatu gugus atau senyawa dapat dinyatakan dalam berbagai macam parameter sifat kimia fisika dan parameter-parameter tersebut digunakan untuk menghubungkan secara kuantitatif struktur kimia dan aktivitas biologis obat (Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas = HKSA atau *Quantitative Structure-Activity Relationships* = QSAR). Hubungan kuantitatif struktur-aktivitas merupakan bagian penting dari kimia medisinal dalam usaha mendapatkan suatu obat baru dengan aktivitas yang dikehendaki dan biaya yang lebih ekonomis.

Pengetahuan tentang proses metabolisme senyawa obat didalam tubuh juga sangat dibutuhkan dalam kimia medisinal oleh karena banyak senyawa yang diberikan dalam bentuk pra-obat dan kemudian dalam tubuh mengalami metabolisme

menghasilkan senyawa aktif. Proses metabolisme juga berperan untuk menilai dan memperkirakan efikasi dan keamanan obat, dan sebagai dasar penjelasan terjadinya efek samping dan toksisitas senyawa obat.

Metode pengembangan obat melalui modifikasi molekul dengan optimalisasi senyawa penuntun *(lead compound)* dan rancangan obat yang rasional juga merupakan tahap penting dalam usaha mencari dan menemukan senyawa baru yang lebih aktif, lebih selektif dengan efek samping dan toksisitas yang rendah.

1.3 Perkembangan Kimia Medisinal

1.3.1 Dari Tahun 300 BC sampai 1860 AD

Para filosof zaman dulu dan para muridnya menjadi orang pertama sebagai ilmuwan dalam bidang pengobatan, tetapi dalam kehidupan ilmu pengetahuan percobaan-percobaannya, pengamatannya dan interpretasinya harus disesuaikan dengan teori pendidikan agar peneliti dapat menemukan gambaran yang murni dan tidak atas dasar ketakhayulan sehingga tidak terjadi salah pengertian tentang fenomena alam dan tanpa praduga yang berlebihan tentang nilai terapeutik.

Sekalipun demikian pekerjaan spesifik pada abad pertengahan dan bahkan pada 350 tahun pertama dari abad modern ini tulisan tentang masalah itu merupakan suatu referensi yang menawan dan banyak diminati. Hanya beberapa pustaka yang terpilih, termasuk yang dapat menerangkan walaupun sudah kuno, ialah suatu pengobatan tradisional yang tidak menentu. Diantara bahan kuno pertama yang ditemukan ialah “Chiang Shang” di Cina (2735 BC) yang kemudian ternyata di tanaman tersebut berkhasiat anti malaria *Dichorn febrifuga* dan *mahuang* sebagai stimulant dan peluruh keringat yang sekarang dikenal dengan *Ephedra sinici* (dan spesies lainnya. “Ebers Papyrus” (Mesir ± 1550 BC), Penggunaan “squill” untuk tokinum jantung dan sebuah prekusor dari pengobatan dengan digitalis. Ipccacc dari spesies Bazilian *Cephalis* digunakan anti amuba dan *Chenopodium anthelminticium* dituliskan dalam berbagai istilah dalam bahasa Ibrani, Meksiko dan oleh para dokter di Roma. Salah satu kemoterapi yang terbesar ditemukannya penggunaan kulit kina oleh orang Indian Amerika bagian Selatan, seperti dituliskan pertama kali oleh Calencka pada tahun 1663, dan dilaporkan oleh Herman van der Heyden sebagai *Pulvus indicus* pada tahun 1643.

Para penambang perak di Pegunungan Andean mengunyah daun Coca sebagai stimulant dan penambah rasa nyaman. Selama upacara agama mereka juga memakan jamur yang mengandung senyawa bersifat psikometri dan halusinogenik. Anggur yang beracun, oleh orang Indian Amerika bagian Selatan dicampur dengan resin yang mengandung kurare (aurari, dan *uria* berarti burung dan *eor* membunuh) pertama digunakan untuk melapisi ujung panah dalam permainan perburuan dan perang antar suku.

Di India menghidangkan anggur kepada tamunya diberi bius dengan *Datura Stramonium* sehingga bila orang tersebut akan dirampok tidak akan melawan. Datura berisi atropine dan skopolamin. Tanaman yang mirip dengan itu, bila di bakar di atas api dengan penyangga tiga kaki dari kayu, oleh pendeta wanita di lemari tempat sabda dewa Apollo di candi Dewi di Delphi; pendeta wanita yang mabuk oleh uap pembakaran, mengucapkan sesuatu yang tak berujung pangkal yan ditafsirkan sebagai sabda para dewa. Biji dari suatu tanaman yang disebut "bayangan malam maut" adalah sebuah tanaman yang beralkaloid dinamakan a*etropa belladonna* (Atripos pohon nasib yang tertua, memotong benang kehidupan), yang sering sebagai sumber malapetaka keracunan, tetapi juga untuk melebarkan pupil mata dan mata yang berkedip-kedip dari wanita Italia (*Bella Donna*). Contoh lain tanaman obat kuno adalah "autumn crocus" (meadow, saffron, *Colchium autamnale*) yang telah dianjurkan sebagai obat nyeri pada sendi oleh Alexander dari Tralles dalam abad ke enam A.D., dan untuk penyakit tulang akut oleh Barn Anton von Stork (1763) Benjamin Franklin mendengar cara pengobatan tersebut dan melaporkan kepada dokter di Amerika.

Sirup buah poppy disebut-sebut sebagai suatu analgetika oleh Theophratus (abad ketiga B.C.), ternyata telah diketahui sebelumnya. Seorang ahli kimia Swiss Philipus Paracelsus (1493-1541) meramu laudanum suatu larutan opium pekat yang telah dibersihkan. Merokok opium menjadi suatu kebiasaan pada abad ke VIII, tetapi hanya beberapa saat setelah terjadi penyalahgunaan itu. Dengan kepercayaan akan kemampuan kuratif dari ramuan tanaman yang dianjurkan oleh Galenus (131-200 A.D.) akhirnya berkurang, ketika seorang ahli kimia dari Arabia di abad ke XIII menolak ide khayalan dari filofos zaman batu yang mengharapkan kelangsungan hidup secara terus menerus dan menyeluruh seluruh kehidupan yang enak atau nyaman. Basilus Valentinus (± 1460) dan kemudian Paracelsus percaya juga bahwa

senyawa kimia organik, seperti misalnya garam sulfur dan merkuri merupakan prinsip hipotesisnya. Elemen yang terakhir dikenal dengan nama kolomel, yang kemudian sangat popular dalam bentuk "Guy's Hospital Pills" (kolomel, gitalis, dan squil) dan menyambung pada aksi diuretika pada sistem pengobatan modern.

Perkembangan mikroskopis pembedahan anatomi, dan ilmu fisika, secara bersama mendorong dengan kuat untuk mengetahui sirkulasi darah, pernapasan, dan sekresi yang ternyata merupakan fenomena yang mekanismenya melibatkan reaksi biokimia yang dikendalikan oleh kekuatan yang tak terukur. Hal ini memerlukan kelahiran ilmu kimia organik yang telah terkonsep dari kekuatan aneh yang menggolongkan produk-produk nabati dalam hal yang sama seperti kimia organik.

Pembakuan dari kemurnian dan potensi dibukukan dalam pompendia material medica yang menyebabkan disusunnya acuan kerja, Farmakope-Farmakope, edisi yang pertama di Florence (1498), Nuremberg (1535), Augsburg (1564), London (1618), dan Bassel (1561). Obat baru menunjukkan penampilan dan sifat fisiologis yang menonjol dan dari aktivitasnya mulai nampak jelas.

1.3.2 Riset obat-obatan pada abad terakhir

Studi tentang kemoterapi anti protozoa mengalami perkembangan, sekitar 1890, dan anti malaria sintetik yang pertama, berkembang bersama obat hipnotik, anti-inflamasi, adrenergik, kholonergik, hormon dan obat lain. Kemudian diikuti penemuan-penemuan yang lebih baik seperti antibakteria, antibiotika, antihistaminika, vitamin dan hormon-hormon, berkembang lebih maju. Setelah perang dunia ke II perencanaan dan perkembangan penelitian obat-obatan terpusat pada 3 pokok utama; ialah obat-obatan antituberkulosis, hormon dan kontrasepsi, antipsikotika, anksiolitika, dan antidepresan psikofarmakologik.

Penggunaan metode-metode canggih seperti analisis spektroskopi untuk elusidasi rumus struktur senyawa, pemakaian senyawa bertanda isotop, analisis secara otomatis, dan pemisahan menggunakan kromatografi dan cara partisi lainnya, membuka jalan untuk mempelajari bahan kimia dalam jumlah sangat kecil. Kemajuan cara monitoring biologi dari berbagai macam aktivitas obat menambah perkembangan ilmu itu, yang mulai meletakkan dasar biokimia kepada immunologi dan cara aksi biologi yang kompleks dari suatu obat. Perkembangan ilmu biokimia dan biologi

molekuler dan antagonisme metabolit dalam obat-obatan, membuka jalan secara bertahap untuk pengobatan kanker dan penyakit mental dengan cara kemoterapi. Walaupun percobaan dan penelitian biokimia mutakhir secara mengejutkan selama empat dekade terakhir, proses pemikiran intelektual tentang praduga rancangan obat mengalami kemajuan dengan diikuti banyak kebimbangan dan keraguan yang merupakan ciri khas dan filosofi dari perkembangan ilmu pengetahuan.

S.C.F Hahnemann (1775-1843), penemu hemopati (mengobati penyakit dengan sedikit cara pemberian obat) percaya bahwa obat harus berlawanan dengan penyakit, dan hanya gejala-gejalanya dapat diobati, bukan penyebabnya. Larutan obat harus diencerkan sampai batas yang diizinkan, karena mengandung senyawa aktif dalam kadar tinggi dari obat tersebut akan menyebabkan keracunan, reaksi itu sama dengan penyakitnya. Dalam waktu yang persamaan dengan Hahnemann, Samuel Thomson (1769-1843) menyatakan bahwa semua penyakit adalah efek dari penyebab umum dan dihilangkan dengan suatu yang umum sebagai penyembuh. Ide itu terwujud segera setelah penyebab dari beberapa penyakit diketahui. Salah satu dari kenyataan itu dibuktikan oleh Louis Pasteur (1822-1895) yang menemukan parasit patogenik sebagai penyebab penyakit infeksi, kemudian mempersiapkan cara untuk menyembuhkan penyakit itu dengan zat kimia (secara kemoterapi). Pendapat Thomson tentang penyebab yang umum masih terdengar oleh Ehrlich yang berambisi untuk menemukan suatu pengobatan untuk semua penyakit infeksi.

Reaktivitas dari senyawa kimia berubah bila struktur kimia berubah. Atas dasar itu, perubahan struktur kimia akan membawa perubahan sifat biologis. Seorang ahli farmakologi Inggris Fraser dan seorang ahli kimia Scotlandia Crum-Brown mengatakan bahwa respon biologis merupakan fungsi dari struktur kimia suatu senyawa. Pendapatnya dibuktikan secara matematik tetapi tidak berhasil, namun diungkapkan lagi oleh Charles Richet ahli fisiologi Perancis (1893), dan Hans Horst Meyer seorang farmakolog dan Charles Overton yang menggolongkan aktivitas narkotik menurut perbandingan kelarutannya dalam darah dan lemak (air dan pelarut organik).

Paul Erlich (1854-1915) seorang dokter Jerman dan ahli immunologi yang beralih menjadi ahli kimia, merupakan eksponen nyata pertama dari penelitian obat yang kita ketahui sekarang. Dia mendefinisikan beberapa sarana intelektual dari ilmu

kimia medisinal, misalnya dengan ada dan terlihatnya fungsi reseptor untuk senyawa obat dan metabolitnya. Molekul obat dikelompokkan berdasarkan gugus farmakofornya, suatu istilah dipinjam dari kromofor dari zat warna. Zat warna menarik Ehrlich, karena dalam sifat zat warna (pewarna) merupakan suatu alat analisis yang baik di dalam pelajaran biologi, dan zat warna itu dapat menghasilkan pewarnaan secara selektif untuk beberapa sel, tapi tidak untuk sel yang lain. Sejak itu terjadi peluang untuk menghasilkan model binatang bagi infeksi klinis, dengan menginfeksi organisme patogen pada hewan uji, zat warna ternyata pada kondisi tertentu dapat dipakai sebagai senyawa kemoterapi pada penyakit infeksi.

Toksisitas dari zat pewarna kepada organisme patogen dapat ditingkatkan dengan cara membuat senyawa homolog atau turunannya yang mengandung unsur atau elemen yang toksin. Arsen yang telah diketahui mempunyai sifat antitripanosoma, apabila berhubungan dengan inti senyawa aromatik akan merupakan salah satu harapan yang logis, dan dalam arsfenamin sebuah senyawa yang mempunyai zat warna azo berwarna kuning pucat, dimana nitrogen digantikan oleh arsen, adalah pertama kali diciptakan secara klinis yang sangat berguna sebagai obat antispirocheta. Penelitian selanjutnya membuktikan bahwa metabolit arsfenamin adalah bentuk aktif obat, hal ini membuka peluang untuk mempelajari metabolisme senyawa obat secara detail dan komperehensif.

1.3.3 Perkembangan obat pada era modern

Gagasan bahwa zat pewarna kemungkinan berguna untuk melawan infeksi bakteri, bertahan selama 20 tahun dan mencapai puncaknya sampai ditemukan secara selektif zat warna merah potensial sebagai antibakteri. Begitu pula sifat-sifat bakteriostatik obat adalah metabolit zat warna, misalnya sulfonamide. Senyawa ini memberi pelajaran tentang biokimia medisinal dalam beberapa hal. Pertama senyawa ini telah disintesis selama 29 tahun sebelum ditemukan aktivitas antibakteri. Dalam hal yang sama telah ditemukan beberapa obat lain seperti bakteriostatik 4-aminosalisilat. Hal ini mengundang perhatian untuk memanfaatkan interpretasi secara dini dari kemampuan aktivitas biologis dari senyawa yang telah diketahui berdasarkan pada hubungan metabolit biokimia senyawa analog sterik, dan senyawa-senyawa yang mempunyai kerapatan elektron terlokalisasi yang sangat menarik dalam tipe struktur kimianya.

Kedua, pengamatan terhadap sulfonamida ternyata bersifat antagonis terhadap p-aminobenzoat. Penelitian ini melahirkan suatu pengertian dari aksi biokimia dari berbagai macam obat, misalnya obat melakukan antagonisme kompetitif atau non kompetitif kepada substrat biokimia terutama yang ikut berperan dalam proses biosintetis. Efek dari obat tidak selalu pada substrat tetapi dapat terjadi pada enzim yang mengkatalisis pada reaksi kimia berikutnya. Obat aktif terhadap enzim yang esensial dari zat asing atau neoplastik sel ganas yang berhubungan dengan biosintesis asam nukleat, protein, enzim, dan konstituen lain dari subseluler organel telah berhasil dengan baik. Kekhususannya dapat dinaikkan oleh munculnya perbedaan kecil antara isoenzim dari parasit yang lebih kuat berpengaruh. Kelainan seperti tersebut mungkin juga turut ambil bagian dalam aksi khusus secara relatif dari obat fungsional yang menimbulkan efek samping dari organ yang berbeda.

Ahli kimia medisinal menganggap bahwa konsep tentang interferensi obat dengan biokonversi dari substrat dalam reaksi enzimatis telah mempunyai efek pengalaman yang berharga. Hal ini telah memberi kemungkinan pada ide rancangan obat yang berdasarkan pada struktur dari substrat yang diketahui, seperti asam amino, karbohidrat, hormon, nukleotida, vitamin, biokatalis yang lain, amina biogenik, dan modulator lain dari neurotransmiter, kandungan lipid, steroid postaglandin, dan lain sebagainya. Modifikasi molekuler dari struktur ini sering menghasilkan senyawa antagonis. Apabila sebuah obat aktif tidak menyatu dengan substrat enzimatik, asumsi dapat dijelaskan bahwa perubahannya itu karena konformasi dari substrat dengan modifikasi allosterik pada enzim. Apabila efek obat berlangsung lama seperti yang diinginkan maka dipilih perubahan enzim inhibitor yang bersifat irreversibel, senyawa seperti itu sebagian besar berupa senyawa alkil yang membentuk ikatan hidrogen atau ikatan hidrofobik.

Sulfanilamida dan senyawa antihistamin dari tahun 1940 yang pertama digunakan untuk tes kesahihan dari aturan biosterik di dalam merancang obat. Untuk memodifikasi senyawa induk yang berguna secara biologis tetapi dapat dimanfaatkan untuk tujuan terapeutik, ahli kimia dihadapkan pada berbagai pertimbangan untuk membuat molekul sejenis itu. Seperti Marcelin Bertholat menyatakan bertahun-tahun yang lalu bahwa ilmu kimia mempunyai seni; kemampuan untuk berkreatif tetapi menakutkan dan mengerikan. Dalam kata-kata Aldous Huxley “Ilmu pengetahuan adalah pengurangan dari peristiwa unik yang membingungkan untuk membuat satu kesatuan dari sejumlah sistem simbol dan teknologi adalah seni untuk mengontrol dan mengorganisasikan peristiwa unik. Konsep dari isosetrik bermaksud untuk

menerangkan kesamaan antara berbagai pilihan dari molekul untuk mengontrol perbedaannya. Hal itu dipraktikkan pada penelitian obat-obatan oleh Hans Erlenmeyer dan batasannya telah berkembang secara bertahap hingga era modern sekarang ini. Mengkombinasikan intuisi dengan pengalaman yang didapat, berfikir panjang tentang bioisosterik telah mendesak dua generasi kimia medisinal, untuk menahan sejumlah analogi yang dipelajari dalam kursus dari modifikasi molekuler.

Aturan yang sama menuntun dan mengarahkan ahli kimia medisinal dalam menentukan variasi dari senyawa induk yang mengatur perkembangan selektivitas lain dari material yang toksin. Dalam hal ini termasuk insektisida penarik dan penolak insekta, pestisida, herbisida, fungisida, flavoran dedoran, dan bahan kimia industri yang toksik, yang harus diganti dengan senyawa baru yang kurang toksin tanpa menghilangkan sifat-sifatnya, bahkan lebih menguntungkan bagi industri dan kondisi lingkungan.

Sejak lebih kurang 1964 Hansch, Free, Wilson, dan lain-lain, telah mencoba untuk hal tersebut walaupun tak seluruhnya berhasil, dengan intuisi yang telah menduga adanya modifikasi molekuler senyawa obat. Mereka memulai dengan metode percobaan Hammett yang menegaskan konstanta substitusi untuk atom dan gugus, dan dengan suatu persamaan yang mendesak Hammett untuk menghitung harga subtituen lain yang belum dideterminasikan sebelumnya. Dengan membandingkan harga ketetapan seperti itu dengan koefisien partisi dari senyawa di antara air dan pelarut organik, Hansch menunjukkan bahwa intensitas dari aktivitas biologi senyawa tertentu cenderung paralel terhadap koefisien partisi. Potensi maksimum dari sederet turunan obat yang mempunyai kolerasi dengan aturan dari elektronik, sterik, dan faktor hidrofobik apabila obat berinteraksi dengan reseptornya.

Peranan bidang kimia organik fisis dalam rancangan obat masih terus dikembangkan. Bidang ini ternyata dapat memberikan pemecahan terbaik dalam proses penghambatan (inhibisi) enzim oleh calon obat yang mempunyai hubungan struktur dalam percobaan secara *in vitro*, dan menjadi kurang memuaskan dalam lingkungan biologis (kondisi *in vivo*) karena faktor yang kompleks dalam tubuh, dan masalah ini merupakan tantangan tersendiri bagi para ahli biokimia dan kimia medisinal untuk terus melakukan kajian secara holistik tentang senyawa kimia obat.