

DASAR-DASAR KIMIA UNTUK ILMU BIOMEDIS

Buku referensi "Dasar-Dasar Kimia untuk Ilmu Biomedis" ini dirancang khusus untuk mahasiswa, praktisi, dan profesional di bidang kesehatan yang ingin memahami konsep dasar kimia dan aplikasinya dalam konteks biomedis. Dengan pendekatan yang komprehensif, buku ini mengintegrasikan prinsip-prinsip kimia fundamental dengan fenomena biologis dan aplikasi medis.

Melalui tujuh bab yang disusun secara sistematis, pembaca akan dipandu mulai dari konsep dasar kimia medis hingga topik-topik kompleks seperti termokimia dalam metabolisme sel, farmakokinetika, struktur biomolekul, sistem pernapasan, sistem dispersi dalam tubuh, hingga aspek toksikologi dalam kesehatan masyarakat. Setiap bab dilengkapi dengan ilustrasi, contoh kasus, dan penjelasan yang mudah dipahami untuk membantu pembaca menguasai materi dengan lebih efektif.

Keunggulan buku ini terletak pada:

- Penjelasan yang sistematis dan terstruktur
- Integrasi teori kimia dengan aplikasi biomedis praktis
- Contoh kasus yang relevan dengan praktik klinis
- Pendekatan interdisipliner yang menghubungkan kimia dengan ilmu kesehatan
- Materi yang update dan sesuai dengan perkembangan ilmu terkini

Buku ini merupakan sumber referensi yang sangat berharga bagi:

- Mahasiswa kedokteran dan ilmu kesehatan
- Praktisi kesehatan dan tenaga medis
- Farmasis dan peneliti biomedis
- Profesional di bidang kesehatan masyarakat

Dengan membaca buku ini, pembaca akan memperoleh pemahaman yang solid tentang dasar-dasar kimia dan aplikasinya dalam konteks biomedis, yang sangat penting untuk pengembangan karir di bidang kesehatan.

DASAR-DASAR KIMIA UNTUK ILMU BIOMEDIS



DASAR-DASAR KIMIA UNTUK ILMU BIOMEDIS

MADE AGUS MAHENDRA INGGAS | AFIANTI SULASTRI |
LEONNY DWI RIZKITA | TENGKU ARIEF BUANA PERKASA |
AFIFAH KHOIRU NISA | WAHYUDIN | A. TENRIUGI DAENG PINE

Penerbit Mafy (PT MAFY MEDIA LITERASI INDONESIA)

Tanah Garam, Kota Solok, Sumatera Barat 27312

Anggota IKAPI 041/SBA/2023

✉ penerbitmafya@gmail.com

🌐 penerbitmafya.com

📄 Penerbit Mafy

📱 Mafy Media Literasi



**DASAR-DASAR KIMIA UNTUK
ILMU BIOMEDIS**

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

Undang-Undang No. 28 Tahun 2014 Tentang Hak Cipta

- I. 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 Rp 100.000.000 (seratus juta rupiah).
- II. 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 Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- III. 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).
- IV. 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 Rp 4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

DASAR-DASAR KIMIA UNTUK ILMU BIOMEDIS

Made Agus Mahendra Inggas | Afianti Sulastri | Leonny Dwi Rizkita
| Tengku Arief Buana Perkasa | Afifah Khoiru Nisa | Wahyudin |
A. Tenriugi Daeng Pine



DASAR-DASAR KIMIA UNTUK ILMU BIOMEDIS

Penulis:

**Made Agus Mahendra Inggas | Afianti Sulastri |
Leonny Dwi Rizkita | Tengku Arief Buana Perkasa |
Afifah Khoiru Nisa | Wahyudin | A. Tenriugi Daeng Pine**

Tata Letak:

Bhaskara B.B. Barung

Desainer:

Tim SMI-Kesehatan

Sumber Gambar Cover:

www.freepik.com

Ukuran:

vii, 196 hlm., 15,5 cm x 23 cm

ISBN: 978-634-220-281-4

Cetakan Pertama:

Maret 2025

**Hak Cipta Dilindungi oleh Undang-undang. Dilarang
menerjemahkan, memfotokopi, atau memperbanyak sebagian
atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari Penerbit.**

PT MAFY MEDIA LITERASI INDONESIA

ANGGOTA IKAPI 041/SBA/2023

Kota Solok, Sumatera Barat, Kode Pos 27312

Kontak: 081374311814

Website: www.penerbitmafy.com

E-mail: penerbitmafy@gmail.com

Dengan nama Allah Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang. Ilmu biomedis merupakan bidang yang terus berkembang pesat di era modern ini, menjembatani kesenjangan antara ilmu dasar dan aplikasi klinis. Dalam perkembangannya, pemahaman yang kokoh tentang dasar-dasar kimia menjadi fondasi penting bagi setiap praktisi dan peneliti di bidang kesehatan. Buku "DASAR-DASAR KIMIA UNTUK ILMU BIOMEDIS" ini hadir sebagai upaya untuk memenuhi kebutuhan tersebut.

Karya ini disusun dengan pendekatan terpadu yang mengintegrasikan prinsip-prinsip kimia dasar dengan aplikasi praktisnya dalam konteks biomedis. Melalui tujuh bab komprehensif, pembaca akan diajak memahami hubungan erat antara konsep kimia dan fenomena biologis dalam tubuh manusia. Mulai dari landasan historis kimia medis, aspek termodinamika dalam metabolisme sel, hingga implikasi kimia lingkungan terhadap kesehatan masyarakat.

Keunggulan buku ini terletak pada kemampuannya menjelaskan konsep-konsep kompleks dengan bahasa yang mudah dipahami tanpa mengurangi kedalaman ilmiah. Setiap bab dirancang secara sistematis untuk membangun pemahaman yang berkelanjutan, mengembangkan kemampuan analitis, dan mendorong pemikiran kritis mahasiswa dan peneliti di bidang biomedis.

Kami berharap karya ini dapat menjadi referensi berharga bagi mahasiswa kedokteran, farmasi, biokimia, dan ilmu kesehatan lainnya. Semoga buku ini turut berkontribusi dalam mengembangkan kualitas pendidikan dan riset biomedis di Indonesia, serta mendorong lahirnya inovasi-inovasi baru di bidang kesehatan.

Akhir kata, kami menyadari bahwa kesempurnaan hanya milik Tuhan Yang Maha Esa. Oleh karena itu, saran dan kritik konstruktif dari pembaca sangat kami harapkan demi perbaikan karya ini di masa mendatang.

Penulis

KATA PENGANTAR (v)

DAFTAR ISI (vi)

BAB 01**Pengantar Kimia Medis: Sejarah dan Konsep Dasar** (*Made Agus Mahendra Inggas*) (1)

BAB 02**Termokimia: Metabolisme dan Energetika Sel** (*Afianti Sulastri*) (23)

BAB 03**Kinetika Kimia: Farmakokinetika dan Metabolisme Obat** (*Leonny Dwi Rizkita*) (54)

BAB 04**Kimia Organik: Struktur dan Fungsi Biomolekul** (*Tengku Arief Buana Perkasa*) (83)

BAB 05**Gas: Pertukaran Gas dalam Sistem Pernapasan** (*Afifah Khoiru Nisa*) (113)

BAB 06**Koloid: Sistem Dispersi dalam Tubuh dan Formulasi Obat** (*Wahyudin*) (136)

BAB 07
Kimia Lingkungan: Toksikologi dan Kesehatan
Masyarakat (A. Tenriugi Daeng Pine) (184)





BAB 1

PENGANTAR KIMIA MEDIS: SEJARAH DAN KONSEP DASAR

MADE AGUS MAHENDRA INGGAS,
E-mail: made.inggas@lecturer.uph.edu

PENDAHULUAN

Kimia medis, juga dikenal sebagai kimia farmasi, adalah disiplin ilmu yang berfokus pada desain, sintesis, dan pengembangan obat-obatan farmasi. Bidang ini mencakup identifikasi entitas kimia baru yang memiliki potensi terapeutik dan studi tentang obat-obatan yang sudah ada serta sifat biologisnya. Kimia medis ditandai dengan sifatnya yang lintas disiplin, menggabungkan kimia organik dengan biokimia, farmakologi, biologi molekuler, dan kimia komputasional. Tujuan utama dari bidang ini adalah menciptakan obat-obatan baru yang memenuhi kebutuhan medis yang belum terpenuhi sambil memastikan keamanan dan keefektifan.

Ruang lingkup kimia medis telah berkembang secara signifikan selama bertahun-tahun. Awalnya berfokus pada sintesis molekul bioaktif, kini mencakup desain obat

secara rasional, studi hubungan struktur-aktivitas, dan optimisasi formulasi obat. Kemajuan teknologi dan metode analitis baru telah memperluas aplikasi kimia medis, memungkinkan pengembangan berbagai agen terapeutik, termasuk molekul kecil, peptida, protein, dan antibodi monoklonal. Akibatnya, kimia medis tidak lagi terbatas pada obat-obatan berbasis molekul kecil, tetapi juga mencakup beragam inovasi farmasi.

Pentingnya kimia medis dalam bidang kedokteran dan ilmu kesehatan tidak dapat dipandang sebelah mata. Dengan memfasilitasi penemuan dan pengembangan obat-obatan baru, kimia medis memiliki dampak langsung pada kesehatan masyarakat. Bidang ini menyediakan solusi inovatif untuk melawan berbagai penyakit, termasuk penyakit menular, kanker, kondisi kardiovaskular, dan gangguan metabolik. Kemampuan untuk merancang obat yang menargetkan jalur biologis tertentu memungkinkan pengobatan yang lebih efektif dan minim efek samping, meningkatkan hasil perawatan bagi pasien.

Ahli kimia medis memainkan peran penting di sepanjang proses pengembangan obat, dari penemuan senyawa awal hingga uji klinis. Pekerjaan mereka memastikan bahwa obat-obatan baru memenuhi standar regulasi yang ketat untuk kualitas dan keamanan sebelum mencapai pasar. Evolusi terus-menerus dalam bidang ini sangat penting untuk menghadapi tantangan kesehatan yang muncul dan meningkatkan opsi terapi bagi pasien di seluruh dunia, menjadikan kimia medis sebagai penggerak utama dalam kemajuan perawatan kesehatan.

Kimia medis bersifat lintas disiplin, menjembatani berbagai bidang ilmiah untuk meningkatkan penemuan dan pengembangan obat. Disiplin terkait utama mencakup biokimia, yang membantu menjelaskan interaksi biokimia antara obat dan sistem biologis; farmakologi, di mana kolaborasi sangat penting untuk menilai farmakokinetika dan farmakodinamika; serta kimia komputasional, yang menggunakan teknik pemodelan untuk memprediksi bagaimana struktur kimia memengaruhi aktivitas biologis. Selain itu, wawasan dari biologi molekuler membantu dalam mengidentifikasi target obat baru dan memahami mekanisme penyakit, sedangkan biologi kimia mempelajari bagaimana senyawa memengaruhi sistem biologis, membimbing desain obat yang lebih efektif. (DellaVecchia et al., 2020)

PENGEMBANGAN SEJARAH KIMIA MEDIS

Awal mula dari kimia medis dapat ditelusuri hingga praktik-praktik kuno, di mana manusia menggunakan zat alami untuk penyembuhan. Alkimia, yang muncul di peradaban kuno seperti Mesir dan Tiongkok, meletakkan dasar bagi kimia modern dengan mengeksplorasi transformasi material dan pencarian batu filsuf—zat legendaris yang diyakini memberikan keabadian dan mengubah logam dasar menjadi emas. Pada masa Renaissance, alkemis seperti Paracelsus mulai menganjurkan pendekatan yang lebih sistematis terhadap pengobatan, dengan menekankan potensi zat-zat kimia yang berasal dari mineral dan tumbuhan. Hal ini menandai pergeseran menuju identifikasi "bahan aktif" dalam sumber alami untuk penggunaan terapeutik,

semakin mendekati pendekatan ilmiah dalam pengobatan.

Praktik-praktik pengobatan tradisional di seluruh dunia sangat berkontribusi pada perkembangan awal kimia medis. Misalnya, bangsa Sumeria menggunakan opium sekitar 2100 SM, mengenali khasiatnya sebagai pereda nyeri, sementara pengobatan tradisional Tiongkok menggunakan tumbuhan seperti *ma huang* (*efedra*) sekitar 3000 SM untuk mengatasi gangguan pernapasan.(Lee, 2011) Praktik-praktik kuno ini menunjukkan pengetahuan empiris tentang ramuan nabati, yang memperlihatkan pemahaman praktis mengenai senyawa alami untuk tujuan pengobatan jauh sebelum munculnya farmakologi modern.

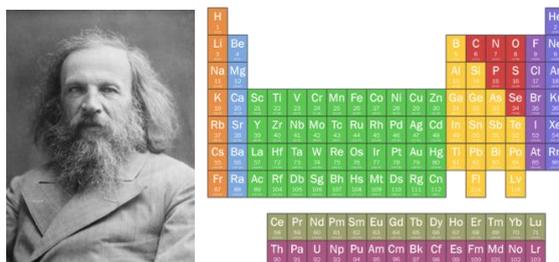


Gambar 1.1. Efedra tanaman yang dijadikan sebagai salah satu metode pengobatan tradisional Tiongkok.

(Sumber: Britannica)

Peralihan dari obat-obatan tradisional ke obat-obatan yang divalidasi secara ilmiah melibatkan beberapa penemuan dan tonggak penting. Salah satu terobosannya adalah identifikasi unsur-unsur esensial

melalui pengembangan tabel periodik oleh Dmitri Mendeleev pada tahun 1869, yang memberikan pemahaman sistematis tentang sifat-sifat unsur. Karya dasar ini memfasilitasi kemajuan dalam sintesis dan formulasi obat di masa mendatang. Pada akhir abad ke-19, kemajuan besar terjadi dengan sintesis aspirin oleh Felix Hoffmann pada tahun 1897, yang menawarkan model pengembangan obat melalui modifikasi kimia. Penemuan penisilin oleh Alexander Fleming pada tahun 1928 semakin merevolusi bidang ini, menunjukkan potensi senyawa alami sebagai agen terapeutik.



Gambar 1.2. Dmitri Mendeleev dengan temuannya tabel periodik.

(Sumber: Wikimedia Commons)



Gambar 1.3. Felix Hoffman dengan model pengembangan aspirin melalui modifikasi kimia.

(Sumber: Wikimedia Commons)



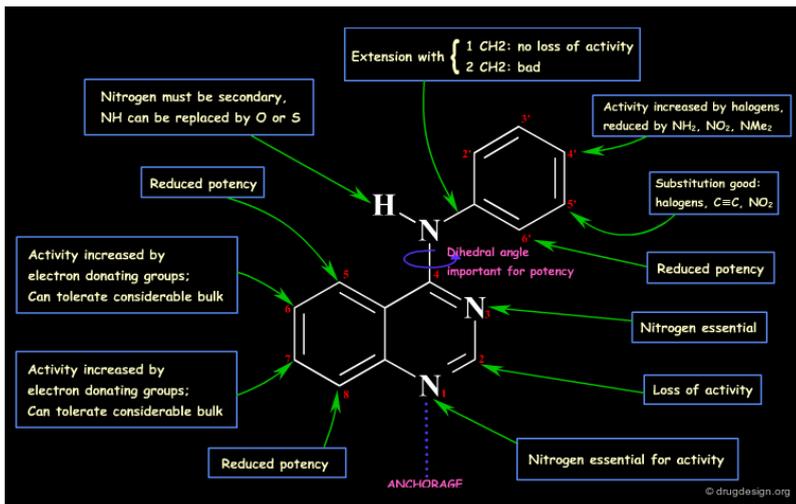
Gambar 1.4. Alexander Fleming dan penemuannya berupa antibiotic, penisilin.
(Sumber: Wikimedia Commons)

Pada awal abad ke-20, isolasi dan identifikasi vitamin, seperti Vitamin C oleh Albert Szent-Györgyi, menyoroti peran biokimia dalam memahami kesehatan dan nutrisi. (Cerullo et al., 2020) Periode ini menunjukkan bagaimana senyawa-senyawa spesifik dapat mencegah atau mengobati penyakit tertentu, menetapkan hubungan antara senyawa kimia dan dampaknya terhadap kesehatan manusia. Pengakuan vitamin sebagai nutrisi esensial membuka peluang baru dalam kimia medis, yang mengarah pada pemahaman yang lebih luas tentang bagaimana zat kimia memengaruhi proses biologis.

Setelah Perang Dunia II, kimia medis mulai terbentuk sebagai disiplin ilmiah yang khas. Periode ini ditandai dengan pemahaman farmakologi di tingkat molekuler yang lebih dalam, membuka jalan bagi metodologi desain obat yang rasional. Para ilmuwan mengembangkan metrik seperti nilai IC₅₀ untuk mengukur aktivitas biologis, yang menunjukkan efektivitas suatu senyawa dalam menghambat fungsi biologis tertentu. (Mir et al., 2024) Pendekatan kuantitatif

ini memungkinkan para peneliti untuk mengevaluasi dan mengoptimalkan kandidat obat secara sistematis, membawa kimia medis menuju disiplin yang lebih presisi dan terarah.

Kemajuan penting dalam kimia medis adalah pengembangan studi hubungan struktur-aktivitas (*structure-activity relationship/SAR*), yang memungkinkan para ilmuwan untuk memodifikasi struktur molekul guna meningkatkan efek terapeutik sambil meminimalkan efek samping. Pendekatan SAR ini telah berkembang seiring kemajuan teknologi, seperti metode skrining berkecepatan tinggi yang memungkinkan pengujian ribuan senyawa secara cepat. Metode ini secara signifikan mempercepat proses penemuan obat, menghasilkan identifikasi agen terapeutik baru dengan tingkat presisi dan efisiensi yang lebih tinggi.



Gambar 1.5. Ilustrasi *structure-activity relationship*.
(Sumber: drugdesign.org)

Saat ini, kimia medis terus berkembang dengan mengintegrasikan wawasan dari genomik, proteomik, dan biologi komputasional. Pertumbuhan ini telah memperluas cakupannya, tidak hanya mencakup molekul kecil, tetapi juga biologik, terapi berbasis gen, dan interaksi protein kompleks. Perkembangan modern ini mencerminkan komitmen untuk meningkatkan hasil kesehatan melalui pendekatan inovatif dalam penemuan dan pengembangan obat, menempatkan kimia medis sebagai bidang yang vital dalam pencarian berkelanjutan untuk terapi yang efektif dan aman.

KONSEP DASAR DALAM KIMIA MEDIS

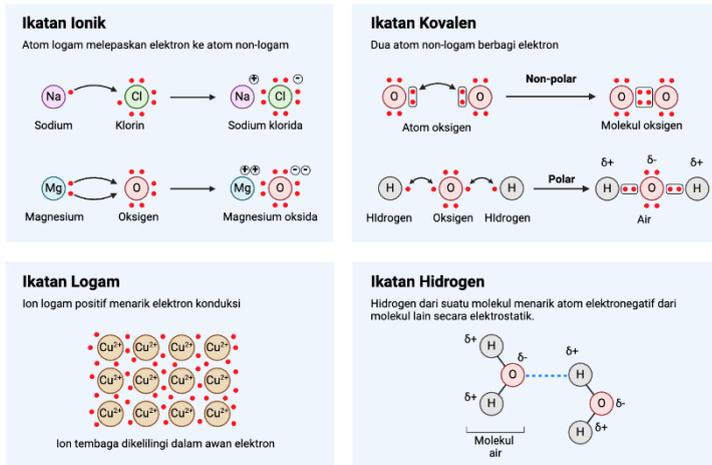
Atom merupakan unit dasar materi, terdiri dari inti yang mengandung proton dan neutron, dikelilingi oleh elektron dalam berbagai tingkat energi. Atom-atom ini dapat bergabung membentuk molekul, yaitu kelompok dua atau lebih atom yang terikat bersama. Interaksi yang menyatukan atom-atom ini disebut ikatan kimia, yang menjadi dasar pembentukan senyawa kimia dalam kimia medis.

Struktur atom didefinisikan oleh susunan proton, neutron, dan elektron. Tabel Periodik mengorganisasi unsur-unsur berdasarkan nomor atom (jumlah proton) dan konfigurasi elektron mereka, yang memengaruhi sifat kimianya. Unsur-unsur dalam kelompok yang sama (kolom vertikal) cenderung menunjukkan perilaku kimia yang serupa karena memiliki jumlah elektron valensi yang sama. Pemahaman tentang tabel periodik ini membantu

dalam mengidentifikasi reaktivitas dan potensi interaksi kimia dari berbagai elemen dalam senyawa obat.

Ikatan kimia dapat dikategorikan berdasarkan cara atom berinteraksi satu sama lain:

- **Ikatan Ionik:** Terbentuk melalui transfer elektron dari satu atom ke atom lain, menghasilkan ion bermuatan—kation (bermuatan positif) dan anion (bermuatan negatif). Daya tarik elektrostatik antara ion-ion bermuatan berlawanan ini menyatukan mereka. Contoh umum adalah natrium klorida (NaCl), di mana natrium menyumbangkan elektron kepada klorin.
- **Ikatan Kovalen:** Melibatkan pembagian elektron antara dua atom, terutama terjadi di antara non-logam. Ikatan kovalen dapat dibedakan lagi menjadi:
 - **Ikatan Kovalen Nonpolar:** Elektron dibagi secara merata antar atom (misalnya, H_2).
 - **Ikatan Kovalen Polar:** Elektron dibagi secara tidak merata, menghasilkan molekul dengan muatan positif dan negatif parsial (misalnya, air, H_2O) karena perbedaan keelektronegatifan antar atom yang terikat.



Gambar 1.6. Jenis-jenis Ikatan Kimia
(Sumber: *Ilustrasi penulis*)

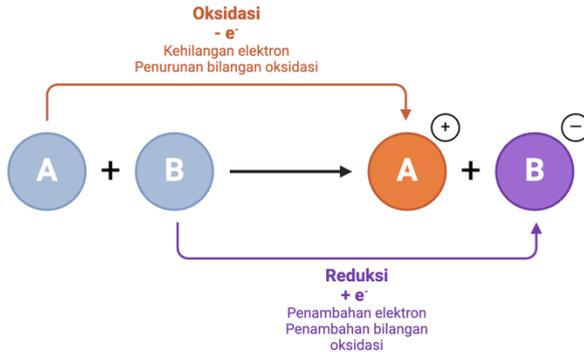
Ikatan hidrogen adalah jenis ikatan yang lebih lemah yang terjadi ketika atom hidrogen yang terikat secara kovalen dengan atom yang sangat elektronegatif (seperti oksigen atau nitrogen) mengalami tarikan elektrostatik ke atom elektronegatif lain. Ikatan ini sangat penting dalam banyak proses biologis, termasuk struktur DNA dan sifat unik air. Ikatan hidrogen mendukung stabilitas struktur molekul dan memainkan peran penting dalam reaksi biologis dan biokimia.

Dalam sistem biologis, reaksi kimia sangat penting bagi fungsi proses seluler dan metabolisme. Reaksi-reaksi ini terbagi dalam berbagai kategori, masing-masing berperan dalam transformasi molekul yang diperlukan untuk kehidupan. Sistem biologis bergantung pada reaksi kompleks, dari konstruksi makromolekul hingga pemecahan sumber energi, untuk menjaga fungsi seluler dan kesehatan organisme.

Salah satu jenis reaksi utama adalah reaksi sintesis, di mana zat-zat sederhana bergabung untuk membentuk molekul yang lebih kompleks. Contoh dari reaksi sintesis adalah pembentukan protein, di mana asam amino dihubungkan oleh ikatan peptida untuk membentuk protein yang kompleks. Proses ini sangat penting untuk membangun struktur sel, enzim, dan molekul fungsional lainnya yang mendukung pertumbuhan dan perbaikan organisme.

Sebaliknya, reaksi hidrolisis melibatkan pemecahan molekul kompleks menjadi komponen yang lebih sederhana, menggunakan air sebagai reaktan. Hidrolisis memainkan peran penting dalam pencernaan, di mana makromolekul seperti protein, karbohidrat, dan lipid dipecah menjadi bentuk monomernya—asam amino, gula, dan asam lemak—sehingga dapat diserap dan digunakan oleh tubuh.

Kategori penting lainnya adalah reaksi oksidasi-reduksi (redoks), yang melibatkan transfer elektron antara molekul. Dalam reaksi ini, satu molekul kehilangan elektron (oksidasi) sementara yang lain menerimanya (reduksi). Reaksi redoks sangat penting untuk produksi energi dalam sel, terutama selama respirasi seluler, di mana oksidasi glukosa melepaskan energi yang disimpan dalam bentuk ATP, mata uang energi utama sel.



Gambar 1.7. Reaksi redoks
(Sumber: Ilustrasi penulis)

Efisiensi reaksi biologis seringkali ditingkatkan oleh enzim, yaitu protein yang bertindak sebagai katalis dengan menurunkan energi aktivasi yang dibutuhkan untuk reaksi. Enzim memungkinkan reaksi berlangsung pada laju yang diperlukan untuk kehidupan. Enzim membentuk kompleks enzim-substrat yang menstabilkan keadaan transisi, memungkinkan substrat diubah dengan cepat menjadi produk, sehingga memainkan peran penting dalam hampir setiap jalur metabolisme.

Beberapa faktor mempengaruhi laju reaksi yang dikatalisasi oleh enzim. Suhu adalah salah satu faktor tersebut; peningkatan suhu umumnya meningkatkan laju reaksi karena gerakan molekul yang lebih tinggi. Namun, jika suhu terlalu tinggi, enzim dapat terdenaturasi dan kehilangan bentuk fungsionalnya. Tingkat pH juga mempengaruhi aktivitas enzim, karena setiap enzim memiliki rentang pH optimal, di luar itu aktivitasnya dapat menurun akibat perubahan struktur.

Konsentrasi substrat dan konsentrasi enzim juga memengaruhi laju reaksi. Peningkatan konsentrasi substrat meningkatkan laju reaksi sampai situs aktif enzim jenuh. Begitu pula, peningkatan konsentrasi enzim biasanya meningkatkan laju reaksi selama ada pasokan substrat yang memadai. Setelah titik jenuh tercapai dalam kedua kasus, penambahan substrat atau enzim tidak lagi meningkatkan laju reaksi.

DASAR KIMIAWI DARI PROSES BIOLOGIS

Dalam sistem biologis, reaksi kimia sangat penting bagi fungsi proses seluler dan metabolisme. Reaksi-reaksi ini terbagi dalam berbagai kategori, masing-masing berperan dalam transformasi molekul yang diperlukan untuk kehidupan. Sistem biologis bergantung pada reaksi kompleks, dari konstruksi makromolekul hingga pemecahan sumber energi, untuk menjaga fungsi seluler dan kesehatan organisme.

Salah satu jenis reaksi utama adalah reaksi sintesis, di mana zat-zat sederhana bergabung untuk membentuk molekul yang lebih kompleks. Contoh dari reaksi sintesis adalah pembentukan protein, di mana asam amino dihubungkan oleh ikatan peptida untuk membentuk protein yang kompleks. Proses ini sangat penting untuk membangun struktur sel, enzim, dan molekul fungsional lainnya yang mendukung pertumbuhan dan perbaikan organisme.

Sebaliknya, reaksi hidrolisis melibatkan pemecahan molekul kompleks menjadi komponen yang lebih sederhana, menggunakan air sebagai reaktan. Hidrolisis memainkan peran penting dalam pencernaan, di mana

makromolekul seperti protein, karbohidrat, dan lipid dipecah menjadi bentuk monomeriknya—asam amino, gula, dan asam lemak—sehingga dapat diserap dan digunakan oleh tubuh.

Biomolekul merupakan senyawa organik penting yang berperan vital dalam struktur dan fungsi organisme hidup. Empat kelas utama biomolekul adalah karbohidrat, protein, lipid, dan asam nukleat, dengan setiap kelas memiliki sifat kimia yang mendukung peran biologisnya masing-masing.(Ijaz et al., 2023)

Karbohidrat adalah senyawa organik yang terdiri dari karbon, hidrogen, dan oksigen dengan rasio hidrogen terhadap oksigen sekitar 2:1. Berdasarkan struktur, karbohidrat dapat diklasifikasikan menjadi monosakarida, disakarida, dan polisakarida. Sifat kimia yang penting dari karbohidrat adalah kelarutannya dalam air, berkat gugus hidroksil yang memungkinkan pembentukan ikatan hidrogen dengan molekul air. Sebagai sumber energi utama, karbohidrat memberikan sekitar 4 kkal energi per gram dan menjalani berbagai reaksi kimia, termasuk oksidasi, reduksi, dan hidrolisis.

Protein terdiri dari asam amino yang dihubungkan oleh ikatan peptida dan memiliki struktur kompleks dengan empat tingkatan: primer, sekunder, tersier, dan kuartener. Setiap asam amino mengandung gugus amino, gugus karboksil, atom hidrogen, dan rantai samping yang menentukan sifat uniknya. Berkat keragaman struktur ini, protein mampu menjalankan berbagai fungsi, termasuk sebagai enzim yang mengkatalisis reaksi biokimia dengan menurunkan energi aktivasi.

Lipid adalah senyawa organik yang bersifat hidrofobik, terdiri dari karbon dan hidrogen, yang mencakup lemak, minyak, fosfolipid, dan steroid. Sifat kimia utama lipid adalah ketidaklarutannya dalam air dan kelarutannya dalam pelarut nonpolar, menjadikannya penyimpan energi jangka panjang yang sangat efisien, dengan kapasitas 9 kkal per gram. Lipid dapat mengalami hidrolisis untuk menghasilkan asam lemak dan gliserol serta saponifikasi, yaitu reaksi dengan alkali untuk membentuk sabun.

Asam nukleat, yaitu DNA dan RNA, adalah polimer yang terdiri dari nukleotida, yang masing-masing mengandung gula lima karbon, gugus fosfat, dan basa nitrogen. DNA biasanya berstruktur heliks ganda, sedangkan RNA beruntai tunggal. Asam nukleat memainkan peran penting dalam penyimpanan dan transfer informasi genetik yang dibutuhkan untuk pertumbuhan, perkembangan, dan reproduksi, serta terlibat dalam sintesis protein melalui RNA pengirim (*messenger RNA/mRNA*).

Tabel 1.1. Ringkasan daripada empat kelas utama biomolekul yang sangat penting bagi kehidupan. (Morris & Mohiuddin, 2024)

Kelas Biomolekul	Komposisi	Fungsi Utama	Energi (kkal/g)	Contoh
Karbohidrat	Karbon, Hidrogen, Oksigen (H ≈ 2:1)	Sumber energi utama	4	Glukosa, Sukrosa, Pati

Protein	Rantai asam amino (Nitrogen, Karbon, Hidrogen, Oksigen)	Struktur, enzim, transport, hormon	4	Kolagen, Hemoglobin, Amilase
Lipid	Gliserol dan asam lemak (hidrofobik)	Cadangan energi, pelindung organ, komponen membran sel	9	Lemak jenuh, Lemak tak jenuh
Asam Nukleat	Nukleotida (Gula, Fosfat, Basa nitrogen)	Penyimpanan dan ekspresi informasi genetik	-	DNA, RNA

APLIKASI KIMIA MEDIS

Kimia medis memainkan peran penting dalam penemuan dan desain obat, yaitu proses mengidentifikasi kandidat terapeutik baru dan mengoptimalkan sifat-sifatnya untuk efektivitas dan keamanan. Proses ini umumnya dimulai dengan identifikasi dan validasi target, di mana target biologis, seperti protein atau enzim yang terkait dengan penyakit, dipilih dan dipelajari struktur serta fungsinya. Setelah target ditentukan, para peneliti menggunakan teknologi skrining untuk menemukan

senyawa utama (*lead compound*) yang menunjukkan aktivitas biologis terhadap target tersebut. (Czarna et al., 2010) Selanjutnya, dilakukan studi SAR untuk menganalisis bagaimana modifikasi kimia memengaruhi aktivitas biologis senyawa utama, yang membantu mengoptimalkan sifat farmakologis kandidat obat.

Kimia komputasional juga digunakan untuk mempercepat desain obat melalui teknik pemodelan *in silico* yang memprediksi interaksi senyawa dengan target biologis sebelum disintesis dan diuji. Dengan menggunakan simulasi komputer, ilmuwan dapat memfokuskan upaya pada kandidat yang paling menjanjikan, mengurangi biaya dan waktu penelitian. Pendekatan ini memungkinkan tim peneliti lebih cepat mendapatkan senyawa obat yang efektif sekaligus meminimalkan potensi efek samping yang tidak diinginkan.

Di bidang kimia diagnostik, peran kimia medis mencakup deteksi penyakit atau kondisi melalui biomarker—molekul biologis yang menunjukkan adanya penyakit. Misalnya, penemuan biomarker dilakukan dengan berbagai teknik seperti spektrometri massa dan kromatografi untuk mendeteksi dini penyakit dan memantau perkembangan serta respons pengobatan. Selain itu, pengembangan tes diagnostik yang menggunakan biomarker, seperti ELISA dan PCR, memungkinkan diagnosis penyakit yang lebih akurat, mencakup penyakit kanker, kardiovaskular, dan infeksi.

Dalam aplikasi terapeutik, memahami mekanisme kerja obat sangat penting untuk efektivitasnya. Farmakodinamika, yaitu cara obat memengaruhi tubuh,

seringkali berfokus pada interaksi obat dengan enzim atau reseptor untuk menghasilkan efek terapeutik. Selain itu, studi farmakokinetika—tentang cara tubuh menyerap, mendistribusikan, memetabolisme, dan mengekresikan obat—sangat membantu dalam menentukan dosis dan cara pemberian yang tepat. Terapi kombinasi, yaitu penggunaan beberapa obat sekaligus, juga dieksplorasi untuk meningkatkan hasil pengobatan dan mengurangi efek samping.

Toksikologi merupakan aspek penting lain dari kimia medis yang berfokus pada pemahaman efek berbahaya bahan kimia terhadap organisme hidup. Melalui berbagai studi toksikologi, kandidat obat diuji keamanannya melalui tes *in vitro* dan studi *in vivo* untuk mengetahui hubungan dosis-respons dan potensi efek samping. Penilaian risiko yang melibatkan identifikasi bahaya, paparan, dan karakterisasi risiko membantu memastikan bahwa risiko terkait bahan kimia dievaluasi dengan saksama sebelum penggunaan klinis.

Selain itu, pendekatan baru dalam toksikologi seperti skrining teknologi tinggi dan toksikologi komputasional sedang dikembangkan untuk meningkatkan prediksi mengenai keamanan obat. Dengan metode ini, para ilmuwan dapat memahami lebih baik mekanisme toksisitas dan mengurangi penggunaan uji hewan. Inovasi ini membantu industri farmasi memastikan bahwa obat-obatan baru yang dihasilkan lebih aman bagi pasien, sekaligus meningkatkan kecepatan pengembangan obat.

- Cerullo, G., Negro, M., Parimbelli, M., Pecoraro, M., Perna, S., Liguori, G., Rondanelli, M., Cena, H., & D'Antona, G. (2020). The Long History of Vitamin C: From Prevention of the Common Cold to Potential Aid in the Treatment of COVID-19. *Frontiers in Immunology*, *11*, 574029. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.574029>
- Czarna, A., Beck, B., Srivastava, S., Popowicz, G. M., Wolf, S., Huang, Y., Bista, M., Holak, T. A., & Dömling, A. (2010). Robust generation of lead compounds for protein-protein interactions by computational and MCR chemistry: P53/Hdm2 antagonists. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, *49*(31), 5352–5356. <https://doi.org/10.1002/anie.201001343>
- DellaVecchia, M. J., Marrero, R. J., James, J. L., Vanscoy, T. D., & Lendoiro, J. E. (2020). Rebooting a sports pharmacy advanced pharmacy practice experience: Utilizing medicinal chemistry as a foundational approach to get pharmacists back in the game. *Currents in Pharmacy Teaching & Learning*, *12*(8), 981–1003. <https://doi.org/10.1016/j.cptl.2020.04.009>
- Ijaz, F., Tahir, H. M., Ali, S., Ali, A., Khan, H. A., Muzamil, A., Manzoor, H. H., & Qayyum, K. A. (2023). Biomolecules based hydrogels and their potential biomedical applications:

- A comprehensive review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 253(Pt 6), 127362. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.127362>
- Lee, M. R. (2011). The history of Ephedra (ma-huang). *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 41(1), 78–84. <https://doi.org/10.4997/JRCPE.2011.116>
- Mir, M. A., Memish, L. A., Elbehairi, S. E., Bashir, N., Masoud, F. S., Shati, A. A., Alfaifi, M. Y., Alamri, A. M., Alkahtani, S. A., & Ahmad, I. (2024). Antimycobacterial and Anticancer Properties of Myrtus communis Leaf Extract. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 17(7), 872. <https://doi.org/10.3390/ph17070872>
- Morris, A. L., & Mohiuddin, S. S. (2024). Biochemistry, Nutrients. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554545/>



Dr. dr. Made Agus Mahendra Inggas, SH., MH., SpBS., FINPS., FICS, IFAANS adalah seorang Dosen Pengajar senior di Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan, Tangerang Banten.

Penulis lahir di Desa Bubunan, Kecamatan Seririt Singaraja Bali tanggal 18 Januari 1974. Penulis adalah Lektor, Dosen tetap di Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan, Tangerang Banten. penulis juga seorang Dokter Spesialis Bedah Saraf yang berpraktek di MRCCC Siloam Hospital Semanggi, Siloam Hospital Kebun Jeruk, dan Siloam Hospital Lippo Karawaci. Penulis menamatkan pendidikan S1 Kedokteran Umum dari Universitas Gadjah Mada (1999), setelahnya mengambil studi Spesialis Bedah Saraf/S2 di Universitas Airlangga (2009) dan Program Doktor/S3 Ilmu Kedokteran di Universitas Hassanudin Makassar (2015). Penulis juga menamatkan pendidikan Ilmu Hukum dengan pendidikan Sarjana Hukum (2023) dan Magister Hukum (2024). Penulis dapat dihubungi melalui email:

made.inggas@lecturer.uph.edu





BAB 2

TERMOKIMIA: METABOLISME DAN ENERGETIKA SEL

AFIANTI SULASTRI
E-mail: afiantisulastri@upi.edu

PENDAHULUAN

Termokimia adalah cabang ilmu kimia yang mempelajari perubahan panas dan energi yang terkait dengan reaksi kimia dan transformasi fisik. Bidang ini mencakup prinsip-prinsip termodinamika, yang menggambarkan bagaimana energi ditransfer dan diubah dalam proses kimia. Konsep dasar dalam termokimia meliputi entalpi, entropi, dan energi bebas Gibbs, yang sangat penting untuk memahami spontanitas dan keseimbangan reaksi. Entalpi (ΔH) mengukur total kandungan panas dalam suatu sistem, sementara entropi (ΔS) mengukur tingkat ketidakteraturan atau acak dalam suatu sistem. Energi bebas Gibbs (ΔG) menggabungkan kedua konsep ini untuk menentukan kelayakan suatu reaksi pada suhu dan tekanan konstan, di mana ΔG negatif menunjukkan proses yang spontan (Hack, 2011).

Dalam konteks biomedis dan metabolisme seluler, termokimia berperan penting dalam memahami jalur metabolik dan transformasi energi di dalam organisme hidup. Metabolisme seluler melibatkan serangkaian reaksi biokimia yang mengubah nutrisi menjadi energi, terutama melalui proses seperti glikolisis, siklus asam sitrat, dan fosforilasi oksidatif. Proses-proses ini diatur oleh prinsip-prinsip termokimia, karena melibatkan perubahan energi yang signifikan yang penting untuk mempertahankan fungsi sel dan homeostasis. Sebagai contoh, konsep termogenesis tanpa menggigil, yang penting untuk termoregulasi pada mamalia, bergantung pada sifat termokimia dari mekanisme pelepasan proton di mitokondria (Rajagopal *et al.*, 2019). Memahami proses-proses termokimia ini memungkinkan peneliti untuk menjelaskan bagaimana energi dihasilkan dan digunakan dalam sistem biologis, yang penting untuk mengembangkan strategi terapeutik bagi gangguan metabolik.

Aplikasi praktis termokimia dalam memahami proses tubuh sangat beragam. Sebagai contoh, studi interaksi protein-DNA melalui metode termokimia memberikan wawasan tentang stabilitas dan dinamika kompleks biomolekul ini, yang fundamental bagi proses seperti ekspresi dan regulasi gen (Berezovski and Krylov, 2005). Selain itu, data termokimia sangat penting untuk memodelkan jalur metabolik dan memprediksi hasil reaksi biokimia di bawah kondisi fisiologis yang bervariasi. Hal ini sangat relevan dalam desain dan pengembangan obat, di mana pemahaman tentang termodinamika interaksi obat-reseptor dapat memberikan

informasi mengenai efektivitas dan keamanan agen terapeutik (Bartberger, Fukuto and Houk, 2001). Lebih jauh lagi, termokimia komputasional telah muncul sebagai alat yang kuat dalam pengaturan akademik dan industri, memungkinkan simulasi dan prediksi perilaku kimia yang sulit diamati secara eksperimental (Zhang, Xu and Goddard, 2009; Hack, 2011).

PRINSIP DASAR TERMODINAMIKA

Hukum-hukum termodinamika adalah prinsip dasar yang mengatur perilaku energi dan materi dalam sistem fisik, termasuk sistem biologis. Hukum pertama, yang dikenal sebagai hukum kekekalan energi, menyatakan bahwa energi tidak dapat diciptakan atau dimusnahkan, hanya dapat diubah dari satu bentuk ke bentuk lainnya. Prinsip ini sangat penting dalam biologi, di mana organisme mengubah energi dari makanan menjadi bentuk yang dapat digunakan untuk proses seluler. Hukum kedua termodinamika memperkenalkan konsep entropi, yang menyatakan bahwa dalam setiap transfer energi, total entropi suatu sistem tertutup akan cenderung meningkat seiring waktu, yang mengarah ke keadaan yang lebih tidak teratur. Hukum ini sangat relevan dalam sistem biologis, yang merupakan sistem terbuka yang melakukan pertukaran energi dan materi dengan lingkungannya untuk mempertahankan keteraturan dan menopang kehidupan (Lucia, 2014; Chen, Lin and Zhang, 2018).

Dalam konteks biologis, energi sering dijelaskan dalam hal energi internal, entalpi, entropi, dan energi bebas Gibbs. Energi internal mengacu pada total energi

yang terkandung dalam suatu sistem, termasuk energi kinetik dan potensial pada tingkat molekuler. Entalpi (H) adalah besaran termodinamika yang mencerminkan total kandungan panas dalam suatu sistem pada tekanan konstan, yang penting untuk memahami pertukaran panas selama reaksi biokimia. Entropi (S) mengukur tingkat ketidakteraturan atau kebebasan dalam suatu sistem, dan memainkan peran penting dalam menentukan spontanitas reaksi. Energi bebas Gibbs (G), yang didefinisikan sebagai $G = H - TS$ (di mana T adalah suhu), menggabungkan konsep-konsep ini untuk memprediksi apakah suatu reaksi akan berlangsung secara spontan pada kondisi suhu dan tekanan konstan. Perubahan negatif dalam energi bebas Gibbs ($\Delta G < 0$) menunjukkan bahwa reaksi dapat berlangsung secara spontan, yang penting untuk proses metabolisme (Friston, 2012; Huang *et al.*, 2017).

Keseimbangan energi dalam reaksi kimia biologis merupakan aspek penting dari metabolisme. Sistem biologis harus mempertahankan keseimbangan yang cermat antara asupan energi dan pengeluaran energi untuk menopang kehidupan. Konsep keseimbangan energi melibatkan penilaian energi yang dikonsumsi melalui jalur metabolik dan energi yang dilepaskan selama proses tersebut. Sebagai contoh, selama respirasi seluler, glukosa dioksidasi untuk menghasilkan ATP, mata uang energi sel. Efisiensi konversi energi ini dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti energi aktivasi yang dibutuhkan untuk reaksi dan perubahan entropi yang terkait dengan pembentukan produk (Martino, 2011; AshrafMuhammad and FaheemMuhammad, 2021).

Selain itu, produksi entropi selama proses metabolisme menunjukkan ketidakterbalikan dari beberapa reaksi, yang menekankan pentingnya manajemen energi dalam organisme hidup (Chen, Lin and Zhang, 2018).

ENERGI DAN REAKSI KIMIA DALAM SEL

Proses eksotermik dan endotermik adalah konsep penting dalam metabolisme yang menggambarkan bagaimana energi dipertukarkan selama reaksi biokimia. Reaksi eksotermik melepaskan energi, biasanya dalam bentuk panas, ke lingkungan sekitarnya. Hal ini umum terjadi pada proses katabolik, di mana molekul yang lebih besar dipecah menjadi molekul yang lebih kecil, melepaskan energi yang dapat dimanfaatkan untuk fungsi seluler. Sebagai contoh, pemecahan glukosa selama respirasi seluler adalah reaksi eksotermik yang melepaskan energi yang tersimpan dalam ikatan kimia, yang kemudian digunakan untuk menghasilkan ATP, mata uang energi sel (Chmielewski *et al.*, 2018; Pilon, Andrade and Lopes, 2018). Sebaliknya, reaksi endotermik menyerap energi dari lingkungan sekitarnya, yang menyebabkan penurunan suhu. Reaksi ini sering terkait dengan proses anabolik, di mana molekul yang lebih kecil digabungkan untuk membentuk molekul yang lebih besar dan kompleks, seperti sintesis protein dari asam amino (Chen *et al.*, 2011).

Pembedaan antara reaksi anabolik dan katabolik sangat mendasar dalam memahami metabolisme. Reaksi katabolik adalah reaksi yang memecah molekul kompleks menjadi molekul yang lebih sederhana, melepaskan energi dalam prosesnya. Energi ini dapat digunakan

untuk berbagai aktivitas seluler, termasuk kontraksi otot, transport aktif, dan biosintesis. Contoh jalur katabolik adalah glikolisis, di mana glukosa diubah menjadi piruvat, menghasilkan ATP dan NADH (Chmielewski *et al.*, 2018; Pilon, Andrade and Lopes, 2018). Sebaliknya, reaksi anabolik membangun molekul kompleks dari molekul yang lebih sederhana dan membutuhkan input energi. Reaksi ini penting untuk pertumbuhan, perbaikan, dan pemeliharaan struktur seluler. Sebagai contoh, sintesis nukleotida untuk replikasi DNA adalah proses anabolik yang memerlukan energi (Huber, Schreiber and Schiller, 2019).

Konsep energi aktivasi sangat penting dalam reaksi biokimia, karena ini merujuk pada energi minimum yang diperlukan agar reaksi dapat berlangsung. Enzim bertindak sebagai katalis dalam sistem biologis, menurunkan energi aktivasi yang dibutuhkan agar reaksi dapat berlangsung. Tindakan katalitik ini memungkinkan reaksi metabolik terjadi dengan laju yang cukup untuk menopang kehidupan dalam kondisi fisiologis. Sebagai contoh, enzim seperti fosfoenolpiruvat karboksikinase memfasilitasi langkah-langkah penting dalam jalur metabolik dengan menyediakan jalur reaksi alternatif dengan energi aktivasi yang lebih rendah (Gerosa *et al.*, 2015; Machová *et al.*, 2015). Kehadiran katalis sangat penting dalam jalur anabolik dan katabolik, memastikan bahwa reaksi yang diperlukan terjadi secara efisien dan efektif.

Energi dalam reaksi kimia biologis terkait erat dengan konsep energi internal, entalpi, entropi, dan energi bebas Gibbs. Energi internal dari suatu sistem

mencakup semua bentuk energi yang terdapat di dalamnya, sedangkan entalpi mencerminkan kandungan panas pada tekanan konstan. Entropi mengukur tingkat ketidakteraturan dalam suatu sistem, dan energi bebas Gibbs menggabungkan konsep-konsep ini untuk menentukan spontanitas reaksi. Perubahan negatif dalam energi bebas Gibbs ($\Delta G < 0$) menunjukkan bahwa reaksi dapat berlangsung secara spontan, yang penting untuk proses metabolik (Ebenhöh, 2023; Golan *et al.*, 2023). Dalam sistem biologis, keseimbangan antara reaksi anabolik dan katabolik sangat penting untuk mempertahankan homeostasis, karena energi yang dilepaskan dari reaksi katabolik harus cukup untuk mendorong proses anabolik (Golan *et al.*, 2023).

METABOLISME: JALUR DAN KONVERSI ENERGI

Metabolisme didefinisikan sebagai keseluruhan reaksi biokimia yang terjadi dalam organisme hidup, yang memungkinkannya untuk mempertahankan kehidupan. Reaksi-reaksi ini dapat diklasifikasikan ke dalam dua kategori utama: katabolisme dan anabolisme. Jalur katabolik melibatkan pemecahan molekul kompleks menjadi molekul yang lebih sederhana, disertai dengan pelepasan energi, sedangkan jalur anabolik bertanggung jawab untuk mensintesis molekul kompleks dari prekursor yang lebih sederhana, yang membutuhkan input energi (Cortassa, Aon and Sollott, 2019). Klasifikasi ini penting untuk memahami bagaimana organisme mengubah makanan menjadi energi dan bagaimana energi tersebut digunakan untuk pertumbuhan, perbaikan, dan pemeliharaan fungsi seluler.

Jalur-jalur utama katabolik mencakup glikolisis, siklus asam sitrat (juga dikenal sebagai siklus Krebs), dan rantai transpor elektron. Glikolisis adalah langkah awal dalam metabolisme glukosa, yang terjadi di sitoplasma, di mana satu molekul glukosa diubah menjadi dua molekul piruvat, menghasilkan keuntungan bersih dua molekul ATP dan dua molekul NADH (Cortassa, Aon and Sollott, 2019). Jalur ini sangat penting untuk produksi energi, terutama dalam kondisi anaerob. Setelah glikolisis, piruvat memasuki mitokondria, di mana ia dioksidasi lebih lanjut dalam siklus asam sitrat. Siklus ini menghasilkan pembawa elektron berenergi tinggi, NADH dan FADH₂, serta ATP melalui fosforilasi tingkat substrat (Cortassa, Aon and Sollott, 2019). Rantai transpor elektron, yang terletak di membran dalam mitokondria, memanfaatkan elektron dari NADH dan FADH₂ untuk menciptakan gradien proton yang mendorong sintesis ATP melalui fosforilasi oksidatif. Proses ini sangat efisien dan bertanggung jawab atas sebagian besar ATP yang dihasilkan selama respirasi seluler (Cortassa, Aon and Sollott, 2019).

Di sisi lain, jalur utama anabolik mencakup sintesis protein, glikogenesis, dan lipogenesis. Sintesis protein melibatkan translasi mRNA menjadi rantai polipeptida, yang kemudian melipat menjadi protein fungsional. Proses ini penting untuk struktur, fungsi, dan regulasi seluler (Picanço *et al.*, 2019). Glikogenesis adalah sintesis glikogen dari glukosa, yang terutama terjadi di hati dan jaringan otot. Jalur ini penting untuk penyimpanan energi, memungkinkan organisme menyimpan glukosa untuk digunakan di masa mendatang (Ucci *et al.*, 2019).

Lipogenesis mengacu pada sintesis asam lemak dan trigliserida dari asetil-KoA, yang sangat penting selama periode surplus energi. Proses ini membantu menyimpan energi dalam bentuk lemak, yang dapat dimobilisasi saat energi dibutuhkan (Bulduum and Reneker, 2014).

Konsep energi aktivasi adalah dasar dalam memahami reaksi biokimia. Energi aktivasi adalah energi minimum yang diperlukan agar suatu reaksi dapat terjadi. Dalam sistem biologis, enzim bertindak sebagai katalis yang menurunkan energi aktivasi, sehingga meningkatkan laju reaksi tanpa habis dalam proses tersebut. Tindakan katalitik ini sangat penting untuk jalur katabolik dan anabolik, karena memungkinkan reaksi metabolik berlangsung pada laju yang diperlukan untuk kehidupan (Yamamoto *et al.*, 2019). Sebagai contoh, enzim yang terlibat dalam glikolisis dan siklus asam sitrat memfasilitasi pemecahan glukosa dan produksi ATP dengan menurunkan energi aktivasi yang dibutuhkan untuk reaksi-reaksi ini (McLeod *et al.*, 2011).

PRODUKSI ENERGI DALAM SEL: ATP DAN TRANSFER ENERGI

Adenosin trifosfat (ATP) sering disebut sebagai "mata uang energi" seluler karena perannya yang penting dalam menyimpan dan mentransfer energi di dalam sel. ATP adalah nukleotida yang terdiri dari adenina, ribosa, dan tiga gugus fosfat. Energi yang tersimpan dalam ATP terutama ditemukan dalam ikatan berenergi tinggi antara gugus fosfatnya. Ketika ATP dihidrolisis menjadi adenosin difosfat (ADP) dan fosfat anorganik (Pi), energi dilepaskan, yang dapat digunakan untuk berbagai proses

seluler, termasuk kontraksi otot, transport aktif, dan reaksi biosintetik (Periasamy, 2019; Pinna *et al.*, 2022). Kemampuan ATP untuk melepaskan energi saat dihidrolisis menjadikannya molekul penting dalam mendukung reaksi metabolik dan menjaga fungsi seluler.

Proses fosforilasi sangat penting untuk pembentukan ATP. ATP disintesis melalui dua mekanisme utama: fosforilasi tingkat substrat dan fosforilasi oksidatif. Pada fosforilasi tingkat substrat, gugus fosfat ditransfer langsung ke ADP dari suatu intermediat yang terfosforilasi, seperti yang terlihat pada glikolisis dan siklus asam sitrat (Martínez-Reyes *et al.*, 2016). Sebaliknya, fosforilasi oksidatif terjadi di mitokondria dan melibatkan rantai transpor elektron (ETC). Di sini, elektron yang dihasilkan dari NADH dan FADH₂, yang dihasilkan selama jalur katabolik, ditransfer melalui serangkaian kompleks protein di membran dalam mitokondria. Transfer elektron ini menciptakan gradien proton melintasi membran, yang mendorong sintesis ATP melalui ATP sintase, sebuah proses yang dikenal sebagai kemiosmosis (Bonanomi *et al.*, 2021; Cordier-Bussat *et al.*, 2023). Kaitan antara transport elektron dengan produksi ATP merupakan ciri khas respirasi aerobik dan penting untuk produksi energi yang efisien dalam sel eukariotik.

Transfer energi melalui reaksi redoks adalah aspek penting lainnya dalam metabolisme seluler. Reaksi redoks melibatkan transfer elektron antar molekul, yang merupakan dasar dari metabolisme energi. Dalam sistem biologis, nikotinamida adenina dinukleotida (NAD⁺) dan flavin adenina dinukleotida (FAD) berfungsi sebagai

koenzim penting yang memfasilitasi reaksi redoks ini. NAD⁺ direduksi menjadi NADH selama glikolisis dan siklus asam sitrat, sedangkan FAD direduksi menjadi FADH₂ dalam siklus asam sitrat (Yang *et al.*, 2022). Bentuk yang telah direduksi ini, NADH dan FADH₂, membawa elektron berenergi tinggi ke rantai transpor elektron, di mana mereka dioksidasi kembali menjadi bentuk oksidasinya, melepaskan energi yang dimanfaatkan untuk memompa proton melintasi membran mitokondria dan menghasilkan ATP (Sadri *et al.*, 2023). Efisiensi produksi ATP sangat dipengaruhi oleh ketersediaan NADH dan FADH₂, karena berbagai substrat dapat menghasilkan jumlah ekuivalen pereduksi yang berbeda selama katabolisme (Sadri *et al.*, 2023).

ENERGETIKA SEL DALAM KONDISI FISIOLOGIS DAN PATOLOGIS

Kondisi fisiologis seperti olahraga, stres, dan puasa sangat memengaruhi metabolisme energi seluler. Selama olahraga, tubuh mengalami peningkatan kebutuhan energi, yang mengarah pada produksi ATP yang lebih besar. Ini dicapai melalui berbagai jalur metabolik, termasuk glikolisis, siklus asam sitrat, dan fosforilasi oksidatif. Olahraga merangsang biogenesis mitokondria dan meningkatkan efisiensi produksi energi, sehingga memperbaiki kesehatan metabolik secara keseluruhan (Perry and Hawley, 2017; Lagzdina, 2023). Sebaliknya, selama periode puasa, tubuh beralih dari menggunakan glukosa sebagai sumber energi utama menjadi menggunakan asam lemak dan badan keton. Adaptasi metabolik ini membantu mempertahankan glukosa untuk

fungsi penting, seperti menjaga aktivitas otak, sambil mendorong oksidasi lemak untuk memenuhi kebutuhan energi (Schrauwen and Lichtenbelt, 2016). Stres dapat meningkatkan pengeluaran energi dan mengubah jalur metabolik, yang sering kali menghasilkan keadaan katabolik di mana tubuh memecah cadangan energi yang tersimpan untuk mengatasi tuntutan fisiologis (Oakhill *et al.*, 2010).

Perubahan metabolik dalam kondisi patologis, seperti diabetes dan kanker, lebih lanjut menggambarkan kompleksitas metabolisme energi. Pada diabetes, terutama diabetes tipe 2, terdapat ketidakmampuan untuk memanfaatkan glukosa akibat resistensi insulin, yang mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah dan perubahan metabolisme lipid (Bacchi *et al.*, 2013). Olahraga telah terbukti meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi kandungan lemak hati pada individu dengan diabetes tipe 2, menyoroti pentingnya aktivitas fisik dalam mengelola kondisi ini (Bacchi *et al.*, 2013). Pada kanker, pemrograman ulang metabolik adalah ciri khas, di mana sel kanker sering mengandalkan glikolisis aerobik (efek Warburg) untuk produksi energi, bahkan di hadapan oksigen. Pergeseran ini memungkinkan sel kanker berkembang biak dengan cepat dan bertahan di lingkungan dengan oksigen rendah dengan memproduksi energi melalui fosforilasi tingkat substrat daripada fosforilasi oksidatif (Seyfried and Shelton, 2010; Kim, 2014). Selain itu, sel kanker mungkin menunjukkan peningkatan oksidasi asam lemak dan perubahan metabolisme asam amino untuk mendukung

kebutuhan energi dan biosintetik mereka (Zhang *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2023).

Penggunaan termokimia untuk memahami gangguan metabolik memberikan wawasan berharga tentang dinamika energi dalam proses seluler. Prinsip-prinsip termokimia dapat membantu menjelaskan bagaimana keseimbangan energi terganggu dalam kondisi seperti obesitas, diabetes, dan kanker. Sebagai contoh, studi jalur metabolik melalui analisis termodinamika memungkinkan peneliti mengidentifikasi ketidakefisienan dalam produksi dan pemanfaatan energi, yang dapat berkontribusi pada pengembangan strategi terapeutik (Zhang *et al.*, 2019). Dengan menelaah perubahan energi yang terkait dengan berbagai reaksi metabolik, para ilmuwan dapat lebih memahami mekanisme dasar dari gangguan metabolik dan mengeksplorasi potensi intervensi untuk mengembalikan fungsi metabolik normal (Joshi *et al.*, 2020). Selain itu, integrasi data metabolomik dan termokimia dapat mengungkap tanda-tanda metabolik yang terkait dengan penyakit tertentu, membantu dalam identifikasi biomarker untuk diagnosis dan pengobatan (Zhang *et al.*, 2019).

PENGUKURAN DAN ANALISIS ENERGI DALAM PENELITIAN BIOMEDIS

Pengukuran dan analisis energi merupakan komponen penting dalam penelitian biomedis, terutama dalam memahami proses metabolik dan energi seluler. Berbagai metode tersedia untuk mengukur pengeluaran energi dan laju metabolik, dengan kalorimetri menjadi salah satu teknik yang paling banyak digunakan. Kalorimetri dapat diklasifikasikan menjadi dua jenis utama: kalorimetri langsung dan tidak langsung. Kalorimetri langsung mengukur panas yang dihasilkan oleh organisme secara langsung, sedangkan kalorimetri tidak langsung memperkirakan pengeluaran energi dengan mengukur konsumsi oksigen dan produksi karbon dioksida selama proses metabolik (Kaiyala and Ramsay, 2011; Wang *et al.*, 2017).

1. Metode Kalorimetri dalam Studi Metabolik

Kalorimetri langsung melibatkan penempatan subjek dalam kalorimeter, sebuah perangkat yang mengukur panas yang dilepaskan dari tubuh. Metode ini menyediakan pengukuran pengeluaran energi yang akurat, namun sering kali tidak praktis untuk studi berskala besar karena kompleksitas dan biayanya. Sebaliknya, kalorimetri tidak langsung lebih sering digunakan dalam pengaturan klinis dan penelitian karena lebih tidak invasif dan dapat dilakukan di berbagai lingkungan. Dengan menganalisis *respiratory quotient* (RQ), yaitu rasio karbon dioksida yang diproduksi terhadap oksigen yang dikonsumsi, peneliti dapat menyimpulkan

jenis substrat yang dioksidasi (karbohidrat, lemak, atau protein) (Wang et al., 2017).

Sebagai contoh, studi oleh Sakai et al. menggunakan kalorimetri tidak langsung untuk menilai efek L-karnitin pada metabolisme energi pada pasien dengan sirosis hati. Hasilnya menunjukkan bahwa suplementasi L-karnitin meningkatkan metabolisme energi, menunjukkan kegunaan kalorimetri dalam mengevaluasi intervensi metabolik (Sakai et al., 2016). Studi lain oleh Reddavid et al. menunjukkan bahwa individu dengan penyakit hati berlemak non-alkohol (NAFLD) memiliki pengeluaran metabolik yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol, yang dinilai melalui kalorimetri tidak langsung (Reddavid et al., 2019). Temuan ini menyoroti pentingnya kalorimetri dalam memahami gangguan metabolik dan respons fisiologis terhadap berbagai pengobatan.

2. Teknik Analisis Termokimia untuk Penelitian Biomedis

Teknik analisis termokimia melengkapi kalorimetri dengan menyediakan wawasan tentang perubahan energi yang terkait dengan reaksi biokimia. Teknik-teknik ini meliputi isothermal titration calorimetry (ITC), *differential scanning calorimetry* (DSC), dan kalorimetri bom. ITC mengukur panas yang dilepaskan atau diserap selama reaksi kimia, memungkinkan peneliti untuk menentukan afinitas pengikatan dan parameter

termodinamika dari interaksi biomolekul. Ini sangat berguna dalam penemuan obat dan studi pengikatan protein-ligan (Kaiyala and Ramsay, 2011).

Differential scanning calorimetry (DSC) adalah teknik berharga lainnya yang mengukur aliran panas yang terkait dengan transisi fase dalam biomolekul, seperti denaturasi protein atau perubahan fase lipid. Informasi ini sangat penting untuk memahami stabilitas dan fungsionalitas biomolekul di bawah berbagai kondisi fisiologis (Kaiyala and Ramsay, 2011). Misalnya, DSC telah digunakan untuk mempelajari stabilitas termal protein, yang memberikan wawasan tentang mekanisme pelipatan dan penguraian protein yang penting untuk memahami energi seluler.

3. Studi Kasus dan Hasil Penelitian Terkait Energi Seluler

Banyak studi kasus yang menggambarkan penerapan kalorimetri dan analisis termokimia dalam memahami energi seluler. Sebagai contoh, studi oleh Burnett dan Grobe membandingkan efek dari berbagai diet pada tingkat metabolisme istirahat pada tikus menggunakan kalorimetri langsung dan tidak langsung. Temuan tersebut menunjukkan perbedaan signifikan dalam pengeluaran energi berdasarkan komposisi diet, menekankan pentingnya kalorimetri dalam studi nutrisi (Burnett and Grobe, 2014).

Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Frankenfield et al. memvalidasi kalorimeter tidak

langsung menggunakan metodologi n-of-1, menunjukkan keandalan teknik ini dalam praktik nutrisi klinis untuk menilai pengeluaran energi istirahat (Frankenfield et al., 2016). Studi semacam ini berkontribusi pada bertambahnya bukti yang mendukung penggunaan kalorimetri dalam penelitian metabolik, terutama di lingkungan klinis di mana pengukuran pengeluaran energi yang akurat sangat penting untuk pengelolaan pasien.

Secara keseluruhan, pengukuran dan analisis energi melalui teknik kalorimetri dan termokimia sangat penting untuk meningkatkan pemahaman kita tentang proses metabolik dalam penelitian biomedis. Metode-metode ini menyediakan wawasan berharga tentang energi seluler, memungkinkan peneliti untuk menyelidiki efek dari kondisi fisiologis dan patologis terhadap metabolisme energi. Studi kasus menggambarkan aplikasi praktis dari teknik-teknik ini, menyoroti signifikansinya dalam penelitian dasar dan klinis.

4. Aplikasi Klinis dan Biomedis Termokimia

Terapi berbasis metabolisme adalah pendekatan yang berkembang dalam penelitian biomedis, berfokus pada penggunaan obat dan intervensi yang menargetkan metabolisme energi seluler untuk mengobati berbagai penyakit, terutama kanker dan gangguan metabolik. Strategi terapi ini bertujuan untuk memanipulasi jalur metabolik guna mengembalikan fungsi seluler normal atau menargetkan sel yang sakit

dengan metabolisme yang telah berubah. Sebagai contoh, obat-obatan yang mempengaruhi aktivitas enzim metabolik kunci atau jalur metabolik dapat memengaruhi keseimbangan energi dalam sel, yang berpotensi meningkatkan hasil terapi (Udhane et al., 2017).

Salah satu contoh terapi berbasis metabolisme yang terkenal adalah penggunaan metformin, obat yang umum diresepkan untuk diabetes tipe 2. Metformin bekerja terutama dengan menghambat kompleks I dari rantai pernapasan mitokondria, yang mengurangi produksi ATP dan meningkatkan rasio AMP/ATP. Perubahan ini mengaktifkan AMP-activated protein kinase (AMPK), enzim pengindera energi yang mengatur metabolisme seluler dan mempromosikan proses katabolik sambil menghambat jalur anabolik (Udhane et al., 2017). Efek metformin melampaui metabolisme glukosa; metformin juga menunjukkan efek anti-kanker dengan mengubah lanskap metabolik sel kanker, membuatnya lebih rentan terhadap kemoterapi (Andrzejewski et al., 2014).

TERMOKIMIA DALAM DIAGNOSIS DAN PEMANTAUAN KONDISI METABOLIK

Termokimia memiliki peran penting dalam diagnosis dan pemantauan kondisi metabolik dengan memberikan wawasan tentang perubahan energi yang terkait dengan reaksi biokimia. Teknik seperti kalorimetri dapat digunakan untuk menilai laju metabolisme dan

pengeluaran energi pada pasien dengan berbagai kondisi, termasuk obesitas, diabetes, dan kanker. Sebagai contoh, kalorimetri tidak langsung dapat digunakan untuk mengevaluasi laju metabolisme istirahat (RMR) pada individu dengan sindrom metabolik, yang membantu dalam penyesuaian intervensi diet dan olahraga (Eyler, Kılıç and Idil, 2020).

Selain itu, pengukuran produksi panas selama reaksi metabolik dapat memberikan informasi berharga tentang efisiensi pemanfaatan energi dalam berbagai kondisi metabolik. Dalam konteks kanker, teknik termokimia dapat membantu memantau perubahan metabolik yang terjadi sebagai respons terhadap pengobatan. Sebagai contoh, profil metabolik jaringan tumor dapat mengungkapkan perubahan dalam metabolisme energi yang mungkin menunjukkan efektivitas atau resistensi pengobatan (Kimura and Huang, 2016). Dengan mengintegrasikan analisis termokimia dengan metode diagnostik lain, klinisi dapat memperoleh pemahaman komprehensif tentang status metabolik pasien dan menyesuaikan strategi pengobatan sesuai kebutuhan.

PENGEMBANGAN OBAT DAN SUPLEMEN BERDASARKAN PRINSIP TERMOKIMIA

Pengembangan obat dan suplemen berdasarkan prinsip termokimia adalah area penelitian yang aktif. Memahami termodinamika interaksi obat dengan target biologis dapat membantu dalam perancangan terapi yang lebih efektif. Sebagai contoh, afinitas pengikatan dan stabilitas interaksi obat-target dapat dianalisis menggunakan isothermal titration calorimetry (ITC),

yang memberikan wawasan tentang energi dari proses pengikatan (Martins et al., 2020). Informasi ini dapat memandu optimasi kandidat obat untuk meningkatkan efikasi dan mengurangi efek samping.

Selain itu, penggunaan prinsip-prinsip termokimia dalam formulasi obat dapat meningkatkan pengantaran dan ketersediaan hayati agen terapi. Sebagai contoh, perancangan sistem pengantaran obat berbasis nanopartikel yang merespon kondisi fisiologis tertentu (misalnya, pH atau suhu) dapat meningkatkan pengantaran terarah obat anti-kanker (Choi et al., 2016). Dengan memanfaatkan wawasan termokimia, peneliti dapat mengembangkan formulasi obat inovatif yang mengoptimalkan hasil terapi sambil mengurangi toksisitas sistemik.

- Andrzejewski, S. *et al.* (2014) 'Metformin Directly Acts on Mitochondria to Alter Cellular Bioenergetics', *Cancer & Metabolism*, 2(1). doi:10.1186/2049-3002-2-12.
- Ashraf Muhammad, A. and Faheem Muhammad (2021) 'Editorial: Energy Balances in Biological Systems', *Nanomaterials and Energy*, 10(1), p. 1. doi:10.1680/jnaen.2021.10.1.1.
- Bacchi, E. *et al.* (2013) 'Both Resistance Training and Aerobic Training Reduce Hepatic Fat Content in Type 2 Diabetic Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease (The RAED2 Randomized Trial)', *Hepatology*, 58(4), pp. 1287–1295. doi:10.1002/hep.26393.
- Bartberger, M.D., Fukuto, J.M. and Houk, K.N. (2001) 'On the Acidity and Reactivity of HNO in Aqueous Solution and Biological Systems', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(5), pp. 2194–2198. doi:10.1073/pnas.041481598.
- Berezovski, M. V and Krylov, S.N. (2005) 'Thermochemistry of Protein–DNA Interaction Studied With Temperature-Controlled Nonequilibrium Capillary Electrophoresis of Equilibrium Mixtures', *Analytical Chemistry*, 77(5), pp. 1526–1529. doi:10.1021/ac048577c.
- Bonanomi, M. *et al.* (2021) 'Transcriptomics and Metabolomics Integration Reveals Redox-Dependent Metabolic Rewiring in Breast Cancer Cells', *Cancers*, 13(20), p. 5058. doi:10.3390/cancers13205058.

- Buldum, A. and Reneker, D.H. (2014) 'Fullerene-Porphyrin Supramolecular Nanocables', *Nanotechnology*, 25(23), p. 235201. doi:10.1088/0957-4484/25/23/235201.
- Burnett, C.M. and Grobe, J.L. (2014) 'Dietary Effects on Resting Metabolic Rate in C57bl/6 Mice Are Differentially Detected by Indirect (O₂/Co₂ Respirometry) and Direct Calorimetry', *Molecular Metabolism*, 3(4), pp. 460–464. doi:10.1016/j.molmet.2014.03.003.
- Chen, B., Lin, X. and Zhang, W. (2018) 'On the System Entropy and Energy Dissipativity of Stochastic Systems and Their Application in Biological Systems', *Complexity*, 2018(1). doi:10.1155/2018/1628472.
- Chen, J. *et al.* (2011) 'Lmo0036, an Ornithine and Putrescine Carbamoyltransferase in *Listeria Monocytogenes*, Participates in Arginine Deiminase and Agmatine Deiminase Pathways and Mediates Acid Tolerance', *Microbiology*, 157(11), pp. 3150–3161. doi:10.1099/mic.0.049619-0.
- Chmielewski, J.P. *et al.* (2018) 'CD38 Inhibits Prostate Cancer Metabolism and Proliferation by Reducing Cellular NAD⁺ Pools', *Molecular Cancer Research*, 16(11), pp. 1687–1700. doi:10.1158/1541-7786.mcr-17-0526.
- Choi, J.Y. *et al.* (2016) 'Nanoparticle-Based Combination Drug Delivery Systems for Synergistic Cancer Treatment', *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 46(4), pp. 325–339. doi:10.1007/s40005-016-0252-1.

- Cordier-Bussat, M. *et al.* (2023) ‘A Novel Inhibitor of the Mitochondrial Respiratory Complex I With Uncoupling Properties Exerts Potent Antitumor Activity’. doi:10.21203/rs.3.rs-3144730/v1.
- Cortassa, S., Aon, M.A. and Sollott, S.J. (2019) ‘Control and Regulation of Substrate Selection in Cytoplasmic and Mitochondrial Catabolic Networks. A Systems Biology Analysis’, *Frontiers in Physiology*, 10. doi:10.3389/fphys.2019.00201.
- Ebenhöh, O. (2023) ‘Microbial Pathway Thermodynamics: Structural Models Unveil Anabolic and Catabolic Processes’. doi:10.1101/2023.12.01.569601.
- Eyler, Y., Kılıç, T.Y. and Idil, H. (2020) ‘Nasal Capnography Monitoring of a Patient With Diabetic Ketoacidosis’, *Prehospital and Disaster Medicine*, 35(2), pp. 229–230. doi:10.1017/s1049023x20000187.
- Frankenfield, D.C. *et al.* (2016) ‘Validation of an Indirect Calorimeter Using N-of-1 Methodology’, *Clinical Nutrition*, 35(1), pp. 163–168. doi:10.1016/j.clnu.2015.01.017.
- Friston, K.J. (2012) ‘A Free Energy Principle for Biological Systems’, *Entropy*, 14(11), pp. 2100–2121. doi:10.3390/e14112100.
- Gerosa, L. *et al.* (2015) ‘Pseudo-Transition Analysis Identifies the Key Regulators of Dynamic Metabolic Adaptations From Steady-State Data’, *Cell Systems*, 1(4), pp. 270–282. doi:10.1016/j.cels.2015.09.008.
- Golan, O. *et al.* (2023) ‘Overall Biomass Yield on Multiple Nutrient Sources’. doi:10.1101/2023.02.16.528813.

- Hack, K. (2011) 'Computational Thermodynamics: A Mature Scientific Tool for Industry and Academia', *Pure and Applied Chemistry*, 83(5), pp. 1031–1044. doi:10.1351/pac-con-10-12-06.
- Huang, L. *et al.* (2017) 'The Free-Energy Cost of Interaction Between DNA Loops', *Scientific Reports*, 7(1). doi:10.1038/s41598-017-12765-x.
- Huber, M.C., Schreiber, A. and Schiller, S. (2019) 'Minimalist Protocell Design: A Molecular System Based Solely on Proteins That Form Dynamic Vesicular Membranes Embedding Enzymatic Functions', *Chembiochem*, 20(20), pp. 2618–2632. doi:10.1002/cbic.201900283.
- Joshi, A. *et al.* (2020) 'The Mitochondrial HSP90 Paralog TRAP1 Forms an OXPHOS-regulated Tetramer and Is Involved in Mitochondrial Metabolic Homeostasis', *BMC Biology*, 18(1). doi:10.1186/s12915-020-0740-7.
- Kaiyala, K.J. and Ramsay, D.S. (2011) 'Direct Animal Calorimetry, the Underused Gold Standard for Quantifying the Fire of Life', *Comparative Biochemistry and Physiology Part a Molecular & Integrative Physiology*, 158(3), pp. 252–264. doi:10.1016/j.cbpa.2010.04.013.
- Kim, A. (2014) 'Mitochondrial DNA Somatic Mutation in Cancer', *Toxicological Research*, 30(4), pp. 235–242. doi:10.5487/tr.2014.30.4.235.
- Kimura, K. and Huang, R.C.C. (2016) 'Tetra-O-Methyl Nordihydroguaiaretic Acid Broadly

- Suppresses Cancer Metabolism and Synergistically Induces Strong Anticancer Activity in Combination With Etoposide, Rapamycin and UCN-01', *Plos One*, 11(2), p. e0148685. doi:10.1371/journal.pone.0148685.
- Lagzdina, R. (2023) 'Circulating Levels of IL-8 and McP-1 in Healthy Adults: Changes After an Acute Aerobic Exercise and Association With Body Composition and Energy Metabolism', *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), p. 14725. doi:10.3390/ijms241914725.
- Lucia, U. (2014) 'The Gouy-Stodola Theorem in Bioenergetic Analysis of Living Systems (Irreversibility in Bioenergetics of Living Systems)', *Energies*, 7(9), pp. 5717–5739. doi:10.3390/en7095717.
- Machová, I. *et al.* (2015) 'Structural and Functional Studies of Phosphoenolpyruvate Carboxykinase From Mycobacterium Tuberculosis', *Plos One*, 10(3), p. e0120682. doi:10.1371/journal.pone.0120682.
- Martínez-Reyes, I. *et al.* (2016) 'TCA Cycle and Mitochondrial Membrane Potential Are Necessary for Diverse Biological Functions', *Molecular Cell*, 61(2), pp. 199–209. doi:10.1016/j.molcel.2015.12.002.
- Martino, D.D. (2011) 'Computing Fluxes and Chemical Potential Distributions in Biochemical Networks: Energy Balance Analysis of the Human Red Blood Cell'. doi:10.48550/arxiv.1107.2330.
- Martins, M.L. *et al.* (2020) 'Effect of Paclitaxel in the Water Dynamics of McF-7 Breast

- Cancer Cells Revealed by Dielectric Spectroscopy', *Acs Omega*, 5(30), pp. 18602–18607. doi:10.1021/acsomega.0c00897.
- McLeod, A. *et al.* (2011) 'Global Transcriptome Response in *Lactobacillus Sakei* During Growth on Ribose', *BMC Microbiology*, 11(1), p. 145. doi:10.1186/1471-2180-11-145.
- Oakhill, J.S. *et al.* (2010) 'B-Subunit Myristoylation Is the Gatekeeper for Initiating Metabolic Stress Sensing by AMP-activated Protein Kinase (AMPK)', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(45), pp. 19237–19241. doi:10.1073/pnas.1009705107.
- Periasamy, A. (2019) 'Special Issue on Metabolism Cytometry A', *Cytometry Part A*, 95(1), pp. 10–12. doi:10.1002/cyto.a.23712.
- Perry, C.G.R. and Hawley, J.A. (2017) 'Molecular Basis of Exercise-Induced Skeletal Muscle Mitochondrial Biogenesis: Historical Advances, Current Knowledge, and Future Challenges', *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(9), p. a029686. doi:10.1101/cshperspect.a029686.
- Picanço, G. d. A. *et al.* (2019) 'Partial Inhibition of the Main Energetic Pathways and Its Metabolic Consequences After *in Vivo* Treatment With Benzimidazole Derivatives in Experimental Neurocysticercosis', *Parasitology*, 146(12), pp. 1578–1582. doi:10.1017/s0031182019000933.
- Pilon, A.C., Andrade, L.P. d. and Lopes, N.P. (2018) 'New Perspectives on Chlorogenic

- Acid Accumulation in Harvested Leaf Tissue: Impact on Traditional Medicine Preparations', *Acs Omega*, 3(12), pp. 18380–18386.
doi:10.1021/acsomega.8b02409.
- Pinna, S. *et al.* (2022) 'A Prebiotic Basis for ATP as the Universal Energy Currency', *Plos Biology*, 20(10), p. e3001437.
doi:10.1371/journal.pbio.3001437.
- Rajagopal, M.C. *et al.* (2019) 'Transient Heat Release During Induced Mitochondrial Proton Uncoupling', *Communications Biology*, 2(1). doi:10.1038/s42003-019-0535-y.
- Reddavid, R. *et al.* (2019) 'Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Higher Metabolic Expenditure in Overweight and Obese Subjects: A Case-Control Study', *Nutrients*, 11(8), p. 1830.
doi:10.3390/nu11081830.
- Sadri, S. *et al.* (2023) 'Computational Modeling of Substrate-Dependent Mitochondrial Respiration and Bioenergetics in the Heart and Kidney Cortex and Outer Medulla', *Function*, 4(5).
doi:10.1093/function/zqad038.
- Sakai, Y. *et al.* (2016) 'Effect of L-Carnitine in Patients With Liver Cirrhosis on Energy Metabolism Using Indirect Calorimetry: A Pilot Study', *Journal of Clinical Medicine Research*, 8(12), pp. 863–869.
doi:10.14740/jocmr2734w.
- Schrauwen, P. and Lichtenbelt, W.D. van M. (2016) 'Combatting Type 2 Diabetes by Turning Up the Heat', *Diabetologia*, 59(11),

- pp. 2269–2279. doi:10.1007/s00125-016-4068-3.
- Seyfried, T.N. and Shelton, L.M. (2010) ‘Cancer as a Metabolic Disease’, *Nutrition & Metabolism*, 7(1), p. 7. doi:10.1186/1743-7075-7-7.
- Ucci, S. *et al.* (2019) ‘Thyroid Hormone Protects From Fasting-Induced Skeletal Muscle Atrophy by Promoting Metabolic Adaptation’, *International Journal of Molecular Sciences*, 20(22), p. 5754. doi:10.3390/ijms20225754.
- Udhane, S.S. *et al.* (2017) ‘Combined Transcriptome and Metabolome Analyses of Metformin Effects Reveal Novel Links Between Metabolic Networks in Steroidogenic Systems’, *Scientific Reports*, 7(1). doi:10.1038/s41598-017-09189-y.
- Wang, X. *et al.* (2017) ‘An Accurate Indirect Calorimetry for Measuring Resting Energy Expenditure or Basal Metabolic Rate’, *Destech Transactions on Engineering and Technology Research [Preprint]*, (tmcm). doi:10.12783/dtetr/tmcm2017/12609.
- Yamamoto, T. *et al.* (2019) ‘Kynurenine Signaling Through the Aryl Hydrocarbon Receptor Maintains the Undifferentiated State of Human Embryonic Stem Cells’, *Science Signaling*, 12(587). doi:10.1126/scisignal.aaw3306.
- Yang, F. *et al.* (2023) ‘Metabolic Reprogramming and Its Clinical Implication for Liver Cancer’, *Hepatology*, 78(5), pp. 1602–1624. doi:10.1097/hep.0000000000000005.
- Yang, S.-B. *et al.* (2022) ‘Peptide-Based

- Bioconjugates and Therapeutics for Targeted Anticancer Therapy', *Pharmaceutics*, 14(7), p. 1378. doi:10.3390/pharmaceutics14071378.
- Zhang, I.Y., Xu, X. and Goddard, W.A. (2009) 'Doubly Hybrid Density Functional for Accurate Descriptions of Nonbond Interactions, Thermochemistry, and Thermochemical Kinetics', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(13), pp. 4963–4968. doi:10.1073/pnas.0901093106.
- Zhang, X. *et al.* (2020) 'Transcriptome Analysis Reveals a Reprogramming Energy Metabolism-Related Signature to Improve Prognosis in Colon Cancer', *Peerj*, 8, p. e9458. doi:10.7717/peerj.9458.
- Zhang, Z. *et al.* (2019) 'Brain-Targeted Drug Delivery by Manipulating Protein Corona Functions', *Nature Communications*, 10(1). doi:10.1038/s41467-019-11593-z



Dr. apt. Afianti Sulastri, S.Si., M.Pd lahir di Bandung, pada 28 Juli 1980. Ia tercatat sebagai lulusan Doktor dari Institut Teknologi Bandung. Saat ini, penulis bekerja sebagai staf pengajar di Prodi Keperawatan Universitas Pendidikan Indonesia, mengampu mata kuliah Metodologi Penelitian, Biostatistika, Ilmu Biomedik, dan Farmakologi Keperawatan. Selain mengajar, penulis juga aktif menulis artikel ilmiah baik di jurnal nasional maupun internasional. Kegiatan rutin lainnya, penulis juga merupakan penanggung jawab kefarmasian di Klinik Pratama Universitas Pendidikan Indonesia.





BAB 3

KINETIKA KIMIA: FARMAKOKINETIKA DAN METABOLISME OBAT

LEONNY DWI RIZKITA

E-mail: leonny.rizkita@med.uad.ac.id

PENDAHULUAN

Obat merupakan salah satu jenis xenobiotik dengan cakupan penggunaan yang sangat besar dan luas. Dalam dunia medis dan farmasetik, ilmu terkait obat selalu menempati popularitas tertinggi. Sejatinya, obat dimaksudkan untuk memberi efek menyembuhkan. Namun, kemampuan terapeutik obat sangat bergantung pada banyak hal. Sehingga, lahirlah cabang ilmu farmakologi yang di dalamnya banyak membahas mengenai cara kerja obat di dalam tubuh manusia dan respon tubuh manusia terhadap obat itu sendiri.

Setiap obat yang masuk ke dalam tubuh akan melalui serangkaian proses yang panjang dan kompleks. Pada dasarnya, nasib obat di dalam tubuh disebut juga dengan farmakokinetika. Farmakokinetika menelaah

proses kinetika atau pergerakan molekul obat selama berada di dalam tubuh manusia hingga akhirnya melakukan interaksi dengan reseptor pada seluler (farmakodinamika). Konsep farmakokinetika dimulai dari bagaimana obat diabsorpsi, didistribusikan, dimetabolisme hingga dieliminasi (ADME). Proses absorpsi obat merupakan langkah pertama perjalanan suatu molekul obat yaitu terjadinya penyerapan, beberapa molekul obat terkadang harus melewati metabolisme fase satu terlebih dahulu sebelum mengalami distribusi ke seluruh sistem organ, dan yang terakhir obat akan dikeluarkan melalui organ ekskretorik seperti ginjal.

Perjalanan obat untuk mencapai lokasi target terapi di tingkat farmakodinamika juga ditentukan oleh banyak hal dan faktor, salah satunya adalah kondisi fisiologis dan enzimatis organ-organ yang dilewatinya, terutama jika obat diberikan secara oral. Kondisi fisiologis yang ekstrem dalam tubuh manusia menuntut agar obat dapat didesain untuk memiliki kepekaan yang baik apabila terpapar oleh berbagai komponen di sepanjang saluran sistem organ tersebut. Hal tersebut ditujukan agar obat tidak mudah rusak maupun memberikan efek yang merugikan bagi tubuh. Oleh karena itu, penting untuk memahami bagaimana sifat fisik dan kimiawi obat sangat menentukan keberhasilan terapi yang diinginkan.

Pengaruh perbedaan tingkat suasana asam basa di antara dua kompartemen tubuh menjadi salah satu faktor yang sangat menentukan besaran molekul obat yang dapat diabsorpsi. Selain itu, kemampuan obat dalam

menembus membran *lipid bilayer* perlu dipertimbangkan agar kapasitas konsentrasi obat di sirkulasi berada pada posisi yang efektif dan efisien. Bentuk polaritas suatu obat juga menjadi kajian penting untuk dipahami sebelum mendesain suatu obat. Pemahaman yang utuh terkait farmakokinetika akan menunjang dalam mengaplikasikan hingga di tingkat klinis, sebagai contoh konsep *ion trapping* pada kasus intoksikasi. Oleh karena itu, untuk mendukung pemahaman yang holistik terkait proses perjalanan obat dalam tubuh, perlu dijabarkan lebih detil konsep-konsep dasar kimiawi obat dan efek yang ditimbulkan agar proses farmakokinetika obat dapat berlangsung dengan baik.

Melalui pembahasan pada bab ini, pembaca diharapkan dapat memperoleh kajian yang terstruktur mengenai proses farmakokinetika obat, dimulai dari tingkat absorpsi hingga mencapai eliminasi, serta penjelasan mengenai bagaimana suatu obat diharuskan memiliki karakteristik tertentu agar kemampuan dalam mencapai fungsi terapeutik dapat terjadi sesuai dengan kondisi fisiologis dan kimiawi tubuh manusia. Dengan demikian, penggunaan dan pemanfaatan obat akan menjadi lebih baik dan optimal serta potensi *harmful* obat akan berkurang.

PERMEABILITAS OBAT DAN KAITANNYA TERHADAP PROSES ABSORPSI

Memahami proses farmakokinetika obat dengan utuh akan lebih mudah jika membayangkan obat diadministrasikan secara oral. Pada prinsipnya, perlu diketahui terlebih dahulu bahwa kemampuan

berpindahnya molekul obat dari satu kompartemen ke kompartemen lainnya di dalam tubuh tergantung pada besaran kecepatan absorpsi melewati membran *lipid bilayer* jaringan. Konsep *lipid bilayer* merujuk pada adanya area hidrofobik dan hidrofilik yang tersusun bersamaan sehingga terbentuk dinding pelindung yang utuh antar kompartemen. Proses difusi molekul obat hampir menyerupai molekul-molekul fisiologis lainnya yang akan melewati ruang antar sel atau bahkan intrasel, seperti ion-ion mineral hingga mikromolekul dari zat nutrisi dalam makanan. Beberapa faktor yang menentukan kemampuan permeabilitas suatu molekul obat melalui *lipid bilayer* antara lain ukuran molekul serta fitur strukturnya, derajat ionisasi, solubilitas terhadap lipid saat berada dalam bentuk terionisasi dan tidak terionisasi, dan kemampuan berikatan pada protein plasma seperti albumin. Proses pergerakan molekul obat ke dalam sel dan sekitar lingkungan biologis tubuh manusia disebut dengan permeasi. Beberapa jenis permeasi yang dilakukan obat antara lain difusi akuos, difusi lemak dan transportasi yang difasilitasi oleh pembawa tertentu (Buxton, 2023).

Struktur *lipid bilayer* yang ada di dalam tubuh manusia tersusun atas lapisan ganda antara lipid amfipatik dengan rantai hidrokarbon yang mengarah ke dalam/tengah lalu terbentuk fase hidrofobik dan hidrofilik yang mengarah ke luar. Hanya molekul yang memiliki solubilitas yang tinggi terhadap lemak yang dapat menembus secara mudah lapisan *lipid bilayer*. Salah satu contoh zat terlarut fisiologis yang memiliki kemampuan difusi terbesar pada *lipid bilayer* ialah hormon steroid

seperti kortisol hingga hormon-hormon reproduksi lainnya (contoh: estrogen, progesteron, testosteron, dst). Hormon termasuk dalam molekul organik fisiologis dengan tingkat solubilitas terhadap lemak tertinggi. Kemampuan solubilitas suatu molekul organik dapat dihitung berdasarkan koefisien partisi oktanol-air dalam satuan log P. Sebagai contoh, log P 3 memiliki arti bahwa konsentrasi molekul dalam oktanolnya 1000 kali lebih besar dibandingkan saat berada di dalam air. Kecepatan permeasi suatu molekul obat kemudian dapat dijelaskan dalam Hukum Fick's yaitu: (Buxton, 2023; Palmer et al., 2012)

$\text{Kecepatan difusi} = (K_1 - K_2) \times \frac{\text{Koefisien permeabilitas}}{\text{Tebal membran}} \times \text{Luas area}$

*(K₁-K₂) merupakan delta atau gradien konsentrasi antara molekul yang sudah melakukan permeasi terhadap molekul yang tersisa

Dapat disimpulkan dari Hukum Fick's bahwa luas area permukaan organ atau jaringan yang melakukan kontak dengan molekul obat berbanding lurus terhadap kecepatan permeasi dan berbanding terbalik dengan tebal membran *lipid bilayer*. Sehingga, meskipun terkesan kecil, usus halus menjadi lokasi terbesar untuk proses permeasi molekul obat karena memiliki luas permukaan mencapai 200m² (Buxton, 2023; Palmer et al., 2012; Trevor et al., 2015).

Molekul-molekul dengan solubilitas tinggi cenderung akan bersifat non-polar. Polaritas didefinisikan

sebagai kondisi suatu molekul yang mengalami ionisasi atau *charged*. Solubilitas terhadap lemak akan menghalau molekul-molekul dengan tingkat polaritas yang besar untuk menembus *lipid bilayer* tersebut. Diketahui bahwa salah satu karakteristik molekul yang mudah terpolarisasi ialah memiliki sifat asam. Semakin rendah pH suatu molekul, maka aktivitas permeabilitasnya akan semakin sulit terhadap *lipid bilayer*. Hal ini dijelaskan oleh Meyer dan Overton dalam studinya secara terpisah yang mengamati efek dari obat-obatan narkotika beragam kelas berdasarkan besaran koefisien partisipasinya masing-masing dalam minyak zaitun dan air. Dari studinya disimpulkan bahwa senyawa obat yang lebih lipofilik akan menembus membran lipid lebih tinggi dibandingkan yang lipofobik. Selain itu, fakta dari studi yang dilakukan oleh Travell pada tahun 1940 membuktikan bahwa obat-obatan yang tidak terionisasi/non-polar cenderung lebih mudah menembus mukosa lambung. Kecepatan absorpsi molekul obat memiliki linearitas terhadap banyaknya bentuk molekul tidak terionisasi dibandingkan yang terionisasi. Hal tersebut juga didukung oleh konsep persamaan Henderson-Hasselbalch yang menjelaskan perihal adanya kontribusi kondisi elektrostatis suatu molekul dalam bentuk derajat ionisasi terhadap tingkat solubilitasnya dalam lingkungan larut air atau larut lemak (Setiawati et al., 2016; Talevi & Bellera, 2022; Trevor et al., 2015).

Ada alasan penting mengapa mayoritas obat harus didesain dalam bentuk elektrolit lemah yaitu asam atau basa lemah. Secara sifat, molekul yang bersifat asam lemah adalah molekul asam yang memberikan atom

hidrogennya sedangkan basa lemah adalah molekul basa yang menerima atom hidrogen. Baik asam dan basa lemah memiliki bentuk terionisasi dan tidak terionisasi. Di dalam air, baik asam maupun basa lemah akan terionisasi menjadi bentuk ionnya. Bentuk tidak terionisasi suatu asam dan basa lemah akan memiliki solubilitas terhadap lipid dan memudahkan proses permeasi melalui membran *lipid bilayer*. Sedangkan, bentuk molekul yang terionisasi akan sangat bergantung pada tingkat resistensi kelistrikan permukaan membran akibat aktivitas polaritas yang dimilikinya. Selain itu, persamaan Henderson-Hasselbalch juga membantu dalam memprediksi kapasitas permeasi molekul obat asam atau basa lemah di antara kompartemen yang memiliki kondisi pH yang ekstrem. Terdapat dua parameter utama pada persamaan tersebut, yaitu pKa obat dan pH larutan di mana molekul obat berada. pKa merupakan bentuk logaritma dari konstanta derajat ionisasi. pKa juga menjadi penentu seberapa kuat keasaman suatu senyawa. Dibandingkan pH, pKa lebih baik dalam menjelaskan kemampuan suatu molekul melepas atau menerima ion bermuatan dalam larutannya. Persamaan Henderson-Hasselbalch dijelaskan dalam bentuk sebagai berikut: (Talevi & Bellera, 2022)

Untuk asam lemah monoprotik seperti AH, bentuk persamaan asam-basanya akan menjadi $HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$

$$\text{Sehingga konstanta derajat ionisasinya (Ka) = } \frac{[H^+] + [A^-]}{[HA]}$$

Untuk basa lemah B, disosiasi dari asam terkonjugasinya akan menjadi $BH \rightleftharpoons B + H^+$

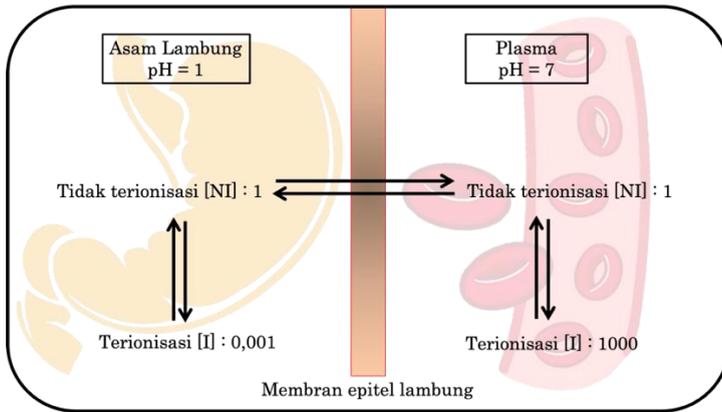
$$\text{Sehingga konstanta derajat ionisasinya (Ka) = } \frac{[B]+[H^+]}{[BH^+]}$$

Asam terkonjugasi merupakan basa yang telah memperoleh atom hidrogen. Berdasarkan kedua persamaan tersebut, dapat diperoleh nilai logaritma p sebagai berikut :

$$pKa - pH = \frac{[\text{asam terkonjugasi}]}{\log [\text{basa terkonjugasi}]}$$

$\text{Derajat ionisasi} = \frac{[\text{Ion}]}{[\text{Nonion}]} = 10^{pH-pKa}$

Derajat ionisasi obat adalah kemampuan molekul obat untuk memisahkan diri menjadi bentuk ion tertentu, dalam hal ini ialah bentuk ionisasi dan tidak terionisasi. Dari persamaan Henderson-Hasselbalch maka pengaruh pKa suatu obat akan sangat mempengaruhi keberhasilan permeasinya menuju antar kompartemen. Sebagai contoh, kita dapat mendapatkan suatu penggambaran bahwa obat asam lemah akan memiliki kelarutan yang sangat tinggi jika berada pada lingkungan asam. Akibatnya, obat tersebut akan memiliki bentuk non ion yang lebih besar dibandingkan bentuk ionnya (Setiawati et al., 2016). Hal tersebut dapat dijelaskan melalui Gambar 3.1. Suatu obat asam lemah dengan pKa = 4 berada di dalam kompartemen lambung (pH = 1). Berdasarkan persamaan Henderson-Hasselbalch, maka nilai derajat ionisasi obat tersebut ialah 0,001 sedangkan di dalam darah, derajat ionisasi berubah menjadi 1000.

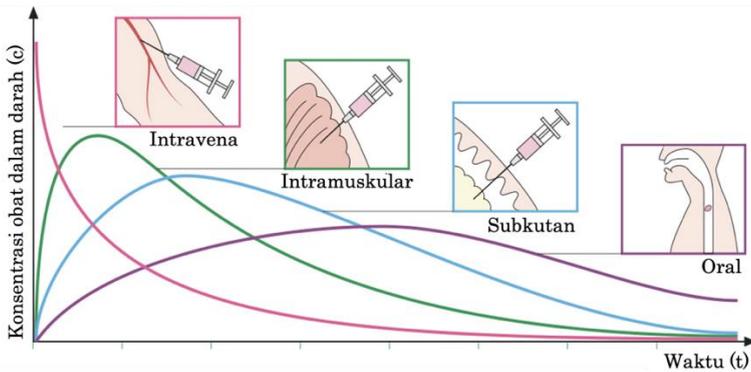


Gambar 3.1. Derajat ionisasi pada kompartemen dengan pH yang berbeda dan kemampuan permeasi yang terjadi

Aplikasi klinis derajat ionisasi dapat dimanfaatkan pada kasus-kasus intoksikasi substansi/zat. Penambahan substansi/zat lain yang dapat memicu asidifikasi atau alkalinisasi pada urin akan memicu *ion trapping* sehingga proses reabsorpsi substansi toksikan di sistem tubulus ginjal dapat terhindarkan. Sebagai contoh, pemberian ammonium klorida guna menurunkan pH urin dapat menjebak molekul metamfetamin dalam urin sehingga tidak kembali ke sirkulasi sistemik oleh proses reabsorpsi tubular nefron (Katzung, 2018).

Beberapa parameter farmakokinetika yang penting dalam proses absorpsi obat antara lain K_a (kecepatan absorpsi), T_{max} (waktu obat mencapai konsentrasi maksimum), C_{max} (konsentrasi maksimum obat), AUC (*area under the curve*—sebagai salah satu faktor untuk mengetahui besaran bioavailabilitas obat dalam sirkulasi). Rute administrasi obat mempengaruhi bentuk

kurva AUC setiap obat. Sebagai contoh, obat yang diberikan secara oral akan memiliki nilai bioavailabilitas (F) lebih kecil dibandingkan rute intravena ($F=1$) akibat metabolisme fase satu yang terjadi (Luellmann et al., 2018). Oleh karenanya, kurva AUC setiap rute obat juga akan tampak berbeda seperti dalam ilustrasi Gambar 3.2.



Gambar 3.2. Perbedaan kurva farmakokinetika (waktu vs konsentrasi obat) terhadap beragam rute administrasi
 Sumber : Color Atlas of Pharmacology 5th ed (2018)

INTERAKSI MOLEKUL OBAT DENGAN PROTEIN PLASMA DAN PROSES DISTRIBUSI OBAT

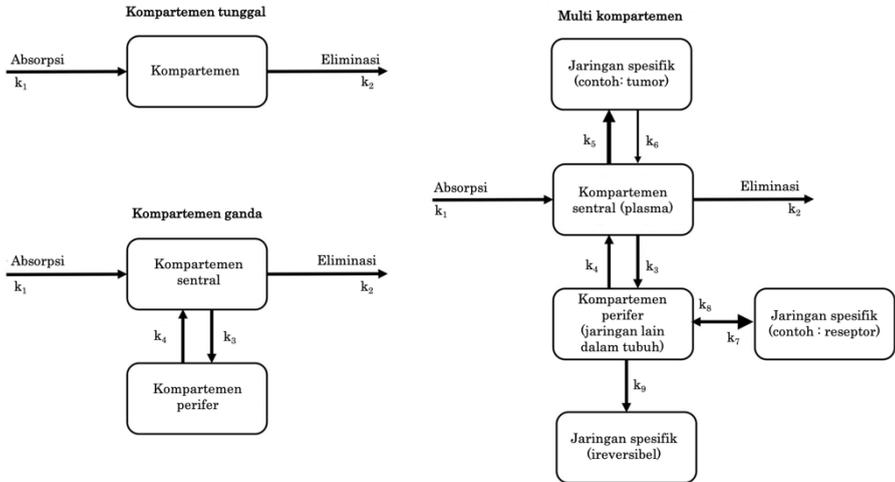
Molekul obat yang berhasil mencapai kompartemen tubuh akan bertemu dengan berbagai jaringan, plasma hingga cairan fisiologis. Beberapa lokasi utama untuk distribusi obat antar lain ruang intravaskuler, ruang ekstraseluler (plasma dan ruang intersisial), ruang intraseluler, dan berikatan dengan protein plasma. Molekul obat berukuran besar akan cenderung lebih lama di dalam sirkulasi sedangkan molekul obat berukuran kecil dan bersifat lipofilik akan sangat mudah terdeposit ke dalam sel adiposa. Sebagian besar obat asam lemah

akan berikatan dengan albumin sedangkan obat basa lemah akan berikatan dengan α 1-Acid Glycoprotein. Albumin mengangkut sebagian besar asam lemak bebas di darah dan memiliki jumlah lokasi ikatan dengan molekul obat lipofilik yang sangat besar. Berbeda halnya dengan molekul obat, hormon akan berikatan dengan jenis protein plasma khusus pembawa hormon, seperti estrogen atau testosterone yang berikatan dengan *hormone-binding* globulin (Mansoor & Mahabadi, 2023; Trevor et al., 2015).

Bentuk ikatan molekul obat dengan protein plasma cenderung bersifat *reversible*. Hanya sepersekian jenis obat yang melakukan ikatan secara kovalen seperti agen pengalkilasi. Jumlah protein plasma yang lebih besar di ruang intravaskuler dibandingkan pada ruang intersisial akan menahan molekul obat dalam waktu tertentu. Oleh karena sifat ikatan yang *reversible*, protein plasma dan molekul obat dapat melakukan proses disosiasi. Obat yang tidak terikat dengan protein plasma (*free drug*) akan berpindah ke kompartemen intraseluler karena ukuran protein plasma yang besar dalam bentuk ikatan bersama molekul obat tidak bisa melakukan permeasi ke dalam intraseluler dan melakukan proses farmakodinamik obat (Buxton, 2023).

Untuk memahami proses distribusi obat, volume distribusi (Vd) menjadi parameter farmakokinetik yang berkaitan dengan mekanisme ini. Volume distribusi (Vd) tidak menunjukkan ukuran volume secara nyata tetapi Vd memperlihatkan rasio jumlah obat di seluruh tubuh terhadap kadarnya di plasma. Obat yang bersifat basa akan memiliki kapasitas Vd yang lebih tinggi

dibandingkan obat asam. Hal ini disebabkan secara kimiawi, molekul alkali (basa) memiliki interaksi yang kuat dengan gugus kepala fosfolipid yang bermuatan negatif pada membran fosfolipid. Sebaliknya, obat asam memiliki V_d yang lebih rendah karena tingkat ikatan dengan albumin yang jumlahnya lebih banyak meskipun pada kondisi lipofilisitas yang rendah sehingga membuat molekul obat tetap berada di dalam plasma lebih lama. Dapat disimpulkan bahwa tingkat pengikatan molekul obat dengan protein plasmanya bergantung pada lipofilisitas obat secara keseluruhan (Mansoor & Mahabadi, 2023; Palmer et al., 2012).



Gambar 3.3. Skema beberapa model kompartemen dalam memahami konsep V_d . k merupakan konstanta kecepatan obat. Pada model multikompartemen, kecepatan obat bervariasi mengikuti derajat perfusi setiap jaringan yang dilewati.

Sumber : Currie GM. Pharmacology: Part 2. Introduction to Pharmacokinetics (2018)

Proses distribusi obat akan terjadi hingga semua obat yang terikat dan tidak terikat dengan protein plasma berada dalam posisi setimbang (ekuilibrium) di antara kompartemen tubuh. Kompartemen tubuh dalam kajian Vd dibagi menjadi kompartemen tunggal, ganda dan multi kompartemen. Perbedaan antara ketiga kompartemen dititikberatkan pada tingkat solubilitas molekul obat dalam menembus membran lipid jaringan berdasarkan kecepatan perfusi menuju organ. Kompartemen tunggal melihat obat akan segera didistribusikan menuju organ penting dalam tubuh dalam waktu yang bersamaan. Namun, kompartemen ganda dan multikompartemen memandang proses distribusi obat melalui ruang-ruang semu yang berbeda. Sebagai contoh, Thiopental merupakan obat yang sangat lipofilik dan dapat menembus sawar darah otak dengan cepat. Dalam beberapa waktu, molekul obat tersebut akan meninggalkan otak dan terdeposit di beberapa jaringan lain seperti otot skelet dan adiposa. Obat tidak segera dieliminasi namun terakumulasi pada jaringan lain (Gambar 6.3). Pada kasus lain, molekul obat yang berada dalam organ perifer bisa berpindah kembali ke organ sentral sebagai bentuk *reversibel* dari mode kompartemen yang terjadi (Palmer et al., 2012).

AKTIVITAS GINJAL DALAM ELIMINASI OBAT

Eliminasi obat sebagian besar terjadi di ginjal dan hepar dengan ginjal sebagai organ utama yang mengekskresikan obat. Obat yang tidak terikat oleh protein plasma berada dalam keadaan bebas (*unbound*)

sehingga akan menemui ginjal sebagai organ dengan fungsi ekskretorik terbesar untuk semua molekul xenobiotik dalam tubuh. Nasib akhir obat setelah dieliminasi dapat menjadi metabolit maupun bentuk tidak berubah (*parent drug*). Secara prinsip, proses eliminasi obat terdiri dari tiga tahap berdasarkan fungsi anatomis bagian-bagian ginjal. Tahap pertama ialah proses filtrasi yang terjadi di glomerulus, tahap berikutnya dilanjutkan dengan sekresi aktif dan reabsorpsi tubular di sistem tubulus-tubulus ginjal. Proses ekskresi di ginjal akan membuat obat menjadi lebih polar dan larut air sehingga ultrafiltrat urin yang terbentuk tidak mengandung komponen protein di dalamnya. Perlu dipahami bahwa setiap tahapan proses eliminasi obat di ginjal mengandalkan sifat elektrostatis dan kimiawi dari membran sel nefron (Luellmann et al., 2018)

Fungsi glomerulus ginjal ialah 'saringan raksasa' bagi molekul substansi yang ikut bersama darah. Hanya molekul obat dengan berat molekular <70000 Da yang diperbolehkan untuk melewati struktur vaskuler di glomerulus dan selanjutnya menjadi filtrat urin. Faktor utama yang menentukan kecepatan filtrasi di glomerulus ialah GFR (*glomerular filtration rate*), ukuran dan bentuk molekul substansi serta perbedaan gradien elektrostatis dari konstituen plasma. Dalam sehari, sekitar 180 liter darah dari arteri aferen ginjal akan melalui proses filtrasi glomerular di ginjal dengan 125 ml cairan dalam plasma difiltrasi per menitnya. Terdapat tiga struktur utama yang bertanggung jawab untuk proses filtrasi antara lain: sel endotel fenestrata, membran basalis, dan sel podosit.

Setiap kapiler dalam ginjal hanya mampu melewatkan tidak lebih dari 10000 Da molekul substansi dengan dibantu mekanisme perbedaan tekanan gradien antara kapiler dan jaringan menggunakan sistem osmosis-koloid untuk dilanjutkan ke proses berikutnya. Muatan yang bersifat lebih negatif akan lebih mudah melewati glomerulus. Selain itu, proses penetrasi substansi secara transkapiler glomerular dicegah oleh adanya struktur yang disebut *slit diaphragm* yang merupakan penghubung interseluler khusus antara podosit ginjal (Palmer et al., 2012; Talevi & Bellera, 2022).

Selanjutnya, ultrafiltrat yang terbentuk dari glomerulus akan bergerak ke arah sistem tubulus ginjal. Transporter seperti P-*glycoprotein* dan MRP2 (*multidrug-resistance-associated protein type 2*) memfasilitasi dalam perpindahan molekul obat ke tubulus proksimal ginjal untuk selanjutnya mengalami proses sekresi aktif. Proses transfer molekul obat terjadi di antara kapiler peritubular menuju ke cairan intraseluler tubular dan ke lumen tubular. Sekresi aktif dimulai ketika sejumlah kation dan anion tertentu disekresikan oleh epitel tubulus proksimal ke dalam cairan tubulus melalui transport aktif. Beberapa faktor akan mempengaruhi proses sekresi aktif terutama jika terdapat lebih dari satu jenis substrat yang dilewatkan dalam filtrat urin. Faktor-faktor tersebut antara lain kejenuhan konsentrasi substrat, ikatan dengan protein plasma, perfusi ginjal dan kemampuan saling berkompetisi antar substrat. Hal tersebut yang menyebabkan kemampuan transport aktif oleh protein transporter menjadi terbatas (Buxton, 2023; Luellmann et al., 2018; Talevi & Bellera, 2022).

Sel-sel pada tubulus ginjal memiliki tingkat permeasi yang rendah terhadap bentuk polar suatu molekul substrat elektrolit lemah (asam atau basa lemah). Namun, molekul obat yang sangat lipofilik tetapi terionisasi cukup tinggi, proses eliminasi di ginjal akan sangat bergantung pada derajat pH urin melalui proses difusi pasif dan bukan secara aktif. Selain pH, derajat asosiasi juga mempengaruhi tingkat reabsorpsi pasif suatu substansi yang terprotonasi. Konsep reabsorpsi pasif menggunakan pH dan derajat asosiasi dapat pula dijelaskan dengan teori Henderson-Hasselbalch. Hal tersebut dapat dipaparkan menggunakan ilustrasi sebagai berikut : rentang pH urin berkisar 4,5-8 dengan pH 7 dinyatakan sebagai netral. Jika diketahui suatu substansi amina dengan $pK_a = 7$, maka jumlah zat yang terprotonasi dan tidak terprotonasi dalam urin akan seimbang berdasarkan teori Henderson-Hasselbalch (1:1 atau 50%:50%). Zat yang tidak terprotonasi akan meninggalkan lumen tubulus sesuai dengan gradien konsentrasi yang dihasilkan dan zat yang terprotonasi akan direabsorpsi. Apabila urin dibuat menjadi lebih asam, maka bentuk yang terionisasi akan lebih kecil sehingga jumlah zat yang direabsorpsi akan jauh lebih kecil. Begitu pula sebaliknya jika urin menjadi lebih basa (Luellmann et al., 2018).

Dalam proses eliminasi obat, parameter farmakokinetika yang utama ialah kecepatan eliminasi (k_{el}) dan waktu paruh ($t_{1/2}$). Namun penggambaran eliminasi melalui ginjal tergantung pada mode kinetika obat: *zero-order* atau *first-order kinetics*. Waktu paruh ($t_{1/2}$) pada orde nol relatif stabil mengikuti waktu,

sedangkan tingkat eliminasi pada orde pertama sangat bergantung pada volume obat dalam plasma. Namun, obat anti-kejang seperti fenitoin menggunakan prinsip *mixed-order kinetics*. Pada tingkat terapeutik, eliminasi mengikuti kinetika orde pertama. Eliminasi berubah menjadi orde nol saat konsentrasi meninggi mencapai toksik. Perhatikan tabel 3.1 dan 3.2 untuk menilai perbedaan konsentrasi obat yang tersisa pada dua mode kinetika yang berbeda (Chua et al., 2000; Currie, 2018).

Tabel 3.1. Ilustrasi kadar plasma obat pada mode kinetika *zero-order kinetics*

Waktu setelah pemberian obat (jam)	Kadar obat dalam plasma (mg/mL)
0	100
2	90
4	80
6	70
8	60

Berdasarkan tabel 6.1 terlihat bahwa kadar obat berkurang 10 mg/mL setiap 2 jam sehingga didapatkan k_0 ialah 5 mg/ml jam⁻¹. Waktu paruh dengan *zero-order kinetics* akan tidak konstan sehingga jarang digunakan dalam penerapan secara klinis. Berbeda halnya dengan tabel 3.2 yang memperlihatkan pada 2 jam setelah pemberian obat, kadar obat mulai menjadi setengahnya pada jam ke-5 (4,6 mg/mL menjadi 2,4 mg/mL). Pola pengurangan obat juga terlihat pada jam ke-3 dan ke-6 (3,7 mg/mL menjadi 1,9 mg/mL). Sehingga waktu paruh obat ialah 3 jam. Mayoritas eliminasi obat mengikuti

mode kinetika pertama karena waktu paruh dapat diprediksi lebih akurat (Currie, 2018).

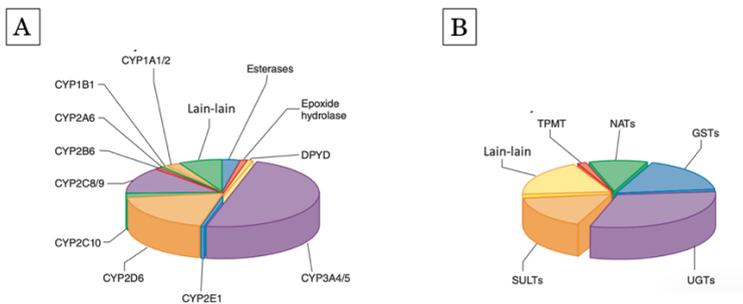
Tabel 3.2. Ilustrasi kadar plasma obat pada mode kinetika *first-order kinetics*

Waktu setelah pemberian obat (jam)	Kadar obat dalam plasma (mg/mL)
0	18
0,5	10
1	5,8
2	4,6
3	3,7
4	3
5	2,4
6	1,9
8	1,3

BIOTRANSFORMASI (METABOLISME) OBAT : FASE I DAN FASE II

Sebagai bagian dari xenobiotik, obat sebagian besar akan dimetabolisme di hepar dan dapat dibagi menjadi dua fase, yaitu fase I dan fase II. Proses yang terjadi pada fase I antara lain reaksi oksidasi, reduksi atau hidrolisis, sedangkan proses katalisis terenzimatis pada konjugat substrat (produk fase I) akan dilakukan pada fase II. Selain hepar, lokasi metabolisme sebagian kecil molekul obat berada di usus halus dan usus besar. Semua obat yang diadministrasikan secara oral akan mengalami metabolisme hepatic melalui sistem porta hepatica. Sehingga, lokasi mula terjadinya metabolisme ialah epitel yang berada di sepanjang saluran pencernaan. Dalam

proses metabolisme obat, dikenal juga istilah *first pass metabolisme* yaitu adanya sejumlah molekul obat yang dimetabolisme terlebih dahulu karena telah memasuki sirkulasi porta hingga pada akhirnya semua molekul obat mengalami metabolisme yang ekstensif. Saat memasuki jaringan hepar, sel hepatosit bertanggung jawab terhadap proses metabolisme. Di dalam hepatosit terutama pada membran retikulum endoplasma ditemukan banyak jenis enzim pemetabolisme obat antara lain CYP (*Cytochrome P450*), FMO (*flavin-containing monooxygenase*), EH (*epoxide hydrolase*), DPYD (*dihydropyrimidine dehydrogenase*), UGT (*uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyltransferase*), TPMT (*thiopurine methyltransferase*), NAT (N-acetyltransferase), GST (*glutathione-S-transferase*), SULT (*sulfotransferase*). Selain itu, ditemukan pula enzim yang secara fungsi tidak untuk memetabolisme xenobiotik tetapi metabolit fisiologis, antara lain *monoamine oxidase*, *xanthine oxidase* dan *nitric oxide synthase*. Beberapa jenis enzim pemetabolisme obat diperlihatkan pada Gambar 3.4 (Buxton, 2023; Palmer et al., 2012; Talevi & Bellera, 2022).

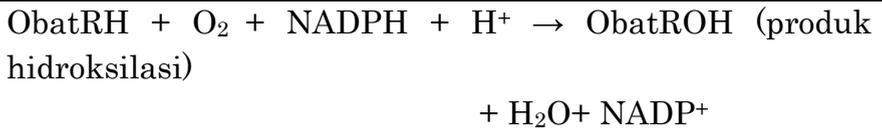


Gambar 3.4. Berbagai jenis enzim pemetabolisme obat yang utama pada proses metabolisme (A) fase I dan (B) fase II

Sumber : Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th ed. (2023)

Penamaan CYP 450 berasal dari interaksi antara bentuk reduksi kompleks hemoprotein dengan karbon monoksida yang dapat terbaca pada panjang gelombang 450 nm. Terdapat 57 gen CYP pada manusia yang terbagi dalam 18 famili. Hanya beberapa jenis CYP yang berkontribusi terhadap proses metabolisme obat, seperti CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, dan CYP3A4. Sekitar hampir 50% jenis obat yang beredar di pasaran dimetabolisme oleh enzim CYP3A4. Aktivitas enzim CYP akan lebih banyak terlihat saat metabolisme fase I. Metabolisme obat fase I dimulai dengan penetrasi molekul obat lipofilik melalui membran lipid bilayer. Setelah itu, obat akan mulai berinteraksi dengan enzim pemetabolisme obat fase I pada sitoplasma sel hepatosit seperti CYP, FMO dan EH. Untuk memulai proses oksidasi obat, suatu enzim CYP 450 reduktase berperan untuk mentransfer satu elektron dalam reaksi redoks dari NADPH ke enzim CYP 450 oksidase (Magoma, 2013;

Palmer et al., 2012). Reaksi tersebut dijabarkan dalam bentuk sebagai berikut :



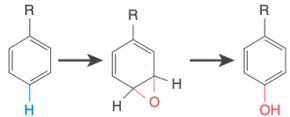
Dalam proses ikatan dengan substrat (molekul obat), transfer elektron dan interaksi antara CYP 450 dengan reduktasenya membutuhkan fosfolipid pada retikulum endoplasma. Tetapi, tidak semua reaksi oksidasi dikatalisis oleh CYP 450. Reaksi reduksi digunakan untuk mengubah beberapa obat yang memiliki ikatan azo (RN=NR, seperti prontosil) dan gugus nitrogen (RNO₂, seperti kloramfenikol). Reaksi reduksi obat yang mengandung gugus *quinine* juga dipengaruhi oleh enzim reduktase CYP 450 dan NADPH-CYP 450 yang mengkatalisis reaksi oksidasi. Bentuk transformasi tersebut akan memicu pembentukan radikal bebas *semiquinone*. Obat-obat jenis polipeptida seperti insulin dan hormon pertumbuhan akan dimetabolisme secara hidrolisis oleh enzim peptidase di plasma dan eritrosit. Selain itu, obat yang mengandung gugus ester (R₁COO₂) seperti prokain akan dikatalisis oleh enzim esterase di hepar sementara jenis obat yang memiliki ikatan amida akan dihidrolisis oleh enzim amidase di hepar (Magoma, 2013).

Berikutnya, obat dapat langsung dikonjugasikan oleh enzim UGT (di dalam lumen retikulum endoplasma) atau oleh enzim transferase sitosolik seperti GST dan SULT. Bentuk akhir pasca fase I ialah sebagian besar

membuat obat menjadi lebih inaktif. Namun, dalam kasus tertentu, metabolisme, biasanya hidrolisis ikatan ester atau amida, justru menghasilkan bioaktivasi obat. Obat tidak aktif yang mengalami metabolisme menjadi obat aktif disebut *pro-drug*. Melalui reaksi konjugasi, enzim fase II akan menghasilkan metabolit dengan solubilitas pada air yang lebih baik, suatu sifat yang memfasilitasi eliminasi obat dari jaringan, biasanya melalui transporter efluks yang dilanjutkan ke proses eliminasi via ginjal. Sehingga, dapat disimpulkan reaksi fase II akan membuat molekul obat menjadi suatu bentuk metabolitnya yang bersifat lebih elektrofilik (Buxton, 2023; Li et al., 2019; Palmer et al., 2012). Berbagai bentuk reaksi fase I dan II dijabarkan dalam tabel 3.2.

Reaksi konjugasi pada fase II melibatkan interaksi antara molekul obat dengan enzim (ko-substrat) yang mengandung gugus fungsional yang lebih kecil atau lebih besar namun dalam bentuk inaktif. Beberapa efek yang ditimbulkan dari proses konjugasi antara lain (1) hilangnya efek farmakologi suatu obat terutama pada obat yang memiliki polaritas sedang dan berukuran besar, (2) mengurangi potensi toksik obat, (3) meningkatkan polaritas dari konjugat sehingga akan lebih mudah dieliminasi oleh ginjal (Palmer et al., 2012).

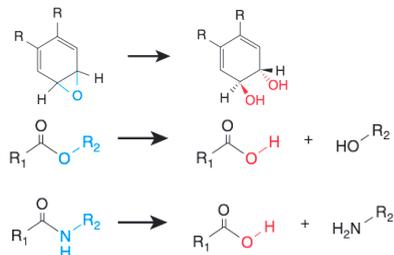
Tabel 3.2. Reaksi-reaksi utama yang terkait dalam proses metabolisme obat

	Reaksi	Contoh obat
1.		Reaksi oksidatif
<i>N-Dealkylation</i>	$\text{R}-\overset{\text{H}}{\text{N}}-\text{CH}_3 \longrightarrow \text{R}-\text{NH}_2 + \text{CH}_2\text{O}$	Imipramine, diazepam, kodein, eritromisin, morfin, tamoxifen, teofilin, kafein
<i>O-Dealkylation</i>	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\text{O}}-\text{CH}_3 \longrightarrow \text{R}-\text{OH} + \text{CH}_2\text{O}$	Kodein, indometasin, dextromethorphan
<i>Aliphatic hydroxylation</i>	$\text{R}-\overset{\text{H}}{\text{C}}(\text{H})-\text{CH}_3 \longrightarrow \text{R}-\overset{\text{H}}{\text{C}}(\text{OH})-\text{CH}_3$	Tolbutamide, ibuprofen, fenobarbital, meprobamate, siklosporin, midazolam
<i>Aromatic hydroxylation</i>		Fenitoin, fenobarbital, propranolol, ethynyl estradiol, amfetamin, warfarin
<i>N-oxidation</i>	$\text{R}-\text{NH}_2 \longrightarrow \text{R}-\overset{\text{H}}{\text{N}}(\text{OH})$ $\text{R}_1-\overset{\text{H}}{\text{N}}(\text{R}_2) \longrightarrow \text{R}_1-\overset{\text{H}}{\text{N}}(\text{OH})(\text{R}_2)$	Chlorpheniramine, dapson, meperidine
<i>S-oxidation</i>	$\text{R}_1-\overset{\text{S}}{\text{S}}(\text{R}_2) \longrightarrow \text{R}_1-\overset{\text{O}}{\text{S}}(\text{R}_2)$	Cimetidine, chlorpromazine, thioridazine, omeprazole
<i>Deamination</i>	$\text{R}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}(\text{H})-\text{NH}_2 \longrightarrow \text{R}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}(\text{OH})-\text{NH}_2 \longrightarrow \text{R}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}(\text{O}) + \text{NH}_3$	Diazepam, amfetamin

Reaksi

Contoh obat

2.



Karbamazepin

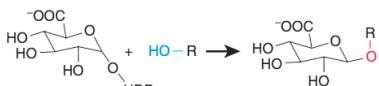
Procaine, aspirin, clofibrate, meperidine, enalapril, kokain

Lidokain, prokainamid, indometasin

Reaksi konjugasi

3.

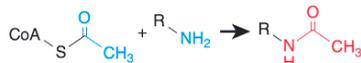
Glucuronidation



Sulfation



Acetylation



Methylation



Glutathionylation



Asetaminofen, morfin, exazepam, lorazepam

Asetaminofen, steroid, metildopa

Sulfonamide, isoniazid, dapson, klonazepam

L-dopa, metildopa, mercaptopurine, captopril

Adriamycin, fosfomicin, busulfan

Sumber : Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th ed. (2023)

Tidak semua obat akan mengalami metabolisme sempurna. Beberapa obat ada yang hanya mengalami salah satu dari reaksi fase metabolisme. Morfin adalah salah satu jenis obat yang mengalami metabolisme sempurna. Di akhir fase I, morfin memiliki dua gugus hidroksil yang bebas yang di mana selanjutnya enzim UGT yang terletak di membran retikulum endoplasma hepatosit akan melakukan proses glukoronidase. Produk metabolitnya akan diekskresikan baik di urin maupun feses (Palmer et al., 2012; Trevor et al., 2015).

SIMPULAN

Setiap obat yang masuk ke dalam tubuh akan melalui proses kinetika sesuai rute administrasinya. Obat oral merupakan jenis rute pemberian obat yang akan mengalami keseluruhan proses farmakokinetika, dimulai dari absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi. Berbagai faktor seperti kondisi asam-basa tubuh, kondisi jaringan dan kapiler yang dilalui molekul obat hingga enzim-enzim tubuh akan sangat mempengaruhi kemampuan obat diproses hingga memberikan efek yang diinginkan. Selain itu, terdapat beberapa parameter yang dapat membantu dalam menentukan besaran kemampuan tubuh melakukan proses kinetika tersebut. Mempelajari farmakokinetika obat akan membantu dalam mencapai respon terapeutik yang terbaik untuk pasien.

- Buxton, I. L. O. (2023). Pharmacokinetics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination. In L. Brunton & B. C. Knollmann (Eds.), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (14th ed.). The McGraw-Hill Companies.
- Chua, H. C., Venketasubramanian, N., Tjia, H., & Chan, S. P. (2000). Elimination of phenytoin in toxic overdose. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *102*, 6–8.
- Currie, G. M. (2018). Pharmacology, Part 2: Introduction to Pharmacokinetics. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, *46*(3), 221–230.
<https://doi.org/https://doi.org/10.2967/jnmt.117.199638>
- Katzung, B. G. (2018). *Basic & Clinical Pharmacology* (14th ed.). McGraw-Hill Education.
- Li, Y., Meng, Q., Yang, M., Liu, D., Hou, X., Tang, L., Wang, X., Lyu, Y., Chen, X., Liu, K., Yu, A. M., Zuo, Z., & Bi, H. (2019). Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, *9*(6), 1113–1144.
<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.10.001>
- Luellmann, H., Mohr, K., & Hein, L. (2018). *Color Atlas of Pharmacology* (5th ed.). Thieme Publishing Group.
- Magoma, G. (2013). Introduction to Biochemical Pharmacology and Drug Discovery. In H. El-Shemy (Ed.), *Drug Discovery* (pp. 1–

- 526). IntechOpen.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.5772/3388>
- Mansoor, A., & Mahabadi, N. (2023). *Volume of Distribution*. StatPearls Publishing.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545280/>
- Palmer, M., Chan, A., Dicekmann, T., & Honek, J. (2012). *Biochemical Pharmacology*. John Wiley & Sons,.
- Setiawati, A., Suyatna, F. D., & Gan, S. (2016). *Farmakologi dan Terapi* (S. G. Gunawan, R. S. Nafrialdi, & Elysabeth, Eds.; 6th ed.). Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Talevi, A., & Bellera, C. L. (2022). The ADME Encyclopedia : A Comprehensive Guide on Biopharmacy and Pharmacokinetics. In A. Talevi (Ed.), *The ADME Encyclopedia: A Comprehensive Guide on Biopharmacy and Pharmacokinetics*. Springer Nature.
- Trevor, A. J., Katzung, B. G., & Kruidering-Hall, M. (2015). *Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review* (11th ed.). McGraw-Hill Education.



dr. Leonny Dwi Rizkita, M. Biomed lahir di Ujung Pandang, pada 13 Agustus 1991. Ia tercatat sebagai lulusan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (S1 dan Profesi Dokter) serta Fakultas Kedokteran UGM (S2). Fokus bidang keilmuan yang diminati adalah farmakologi. Wanita yang kerap disapa Onny ini adalah anak dari pasangan Budi Nurwahyu (ayah) dan Kiki Suprihardini (ibu). Leonny Dwi Rizkita memiliki hobi menulis sejak kecil terutama cerita pendek genre fantasi dan fiksi ilmiah. Hal tersebut yang membantu penulis dalam membuat berbagai artikel ilmiah dan tulisan lainnya.





BAB 4

KIMIA ORGANIK: STRUKTUR DAN FUNGSI BIOMOLEKUL

TENGGU ARIEF BUANA PERKASA

E-mail: tengkuariefbuanap@unja.ac.id

PENDAHULUAN

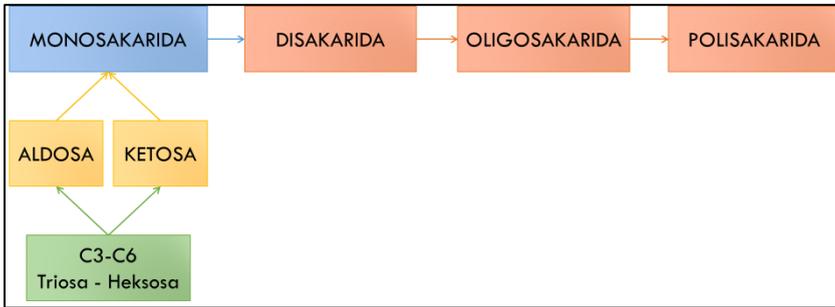
Kimia organik merupakan salah satu dasar untuk memahami biokimia yakni dengan menghubungkan prinsip-prinsip kimia dengan proses yang menunjang kehidupan makhluk hidup. Hal ini terlihat dari inti kimia organik yang berfokus pada senyawa yang berbasis karbon, esensinya akan terlihat ketika diterapkan untuk memahami biomolekul. Bab ini bertujuan untuk untuk menjelaskan peran empat kelas utama biomolekul yaitu karbohidrat, lipid, protein, dan asam nukleat. Setiap kelas memiliki karakteristik struktural unik dan fungsi biologis spesifik yang berkontribusi pada kompleksitas organisme hidup.

Bab ini akan mengeksplorasi struktur dan fungsi karbohidrat, lipid, protein, dan asam nukleat secara mendetail, menyoroti keterkaitan dan signifikansinya

dalam konteks kimia organik. Melalui eksplorasi ini, kami berharap dapat memberikan pemahaman komprehensif tentang bagaimana biomolekul ini berkontribusi pada proses biokimia yang mendukung kehidupan.

KARBOHIDRAT

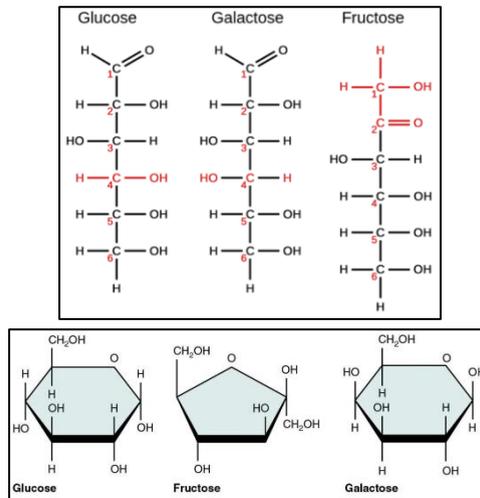
Karbohidrat atau bisa juga disebut sebagai glikan adalah biomolekul yang memiliki fungsi sebagai sumber energi, komponen struktural, penyimpanan energi dan media interaksi atau komunikasi antarsel. Secara struktural karbohidrat dapat terbentuk sebagai senyawa monomer, dimer ataupun polimer yang biasa disebut sebagai monosakarida, disakarida dan polisakarida. Monomer karbohidrat atau biasa yang disebut monosakarida bisa berupa polihidroksi aldehyd (disebut sebagai aldosa) atau polihidroksi keton (disebut sebagai ketosa). Struktur molekulnya ditandai oleh beragam monosakarida yang terhubung melalui ikatan glikosidik, yang dapat bervariasi dalam jenis dan konfigurasinya, menghasilkan keragaman yang signifikan dalam struktur karbohidrat (Nguan & Ni, 2022; Gray *et al.*, 2019). Kompleksitas struktural karbohidrat tidak hanya berasal dari berbagai jenis monosakarida, tetapi juga dari stereokimia dan percabangan molekul ini, yang penting bagi fungsi biologisnya (Frank & Schloissnig, 2010; Rodwell *et al.*, 2018). Adapun peta konsep klasifikasi karbohidrat ditunjukkan pada bagan pada Gambar 4.1 berikut:



Sumber: Milik pribadi

Gambar 4.1. Peta konsep klasifikasi karbohidrat

Peta konsep yang ditunjukkan pada Gambar 4.1 menunjukkan bahwa dalam mempelajari struktur karbohidrat, kita harus memahami monosakarida terlebih dahulu. Monosakarida merupakan bentuk paling sederhana dari karbohidrat. Apabila ditinjau dari gugus fungsinya, monosakarida dapat berupa aldosa atau ketosa, namun bila ditinjau dari jumlah rantai karbonnya dapat berupa triosa (3 karbon), tetrosa (4 karbon), pentosa (5 karbon) dan heksosa (6 karbon). Sebenarnya monosakarida dengan jumlah rantai karbon lebih banyak daripada heksosa masih ada namun tidak terlalu umum untuk dibahas (Rodwell *et al.*, 2018; Nelson & Cox, 2013).



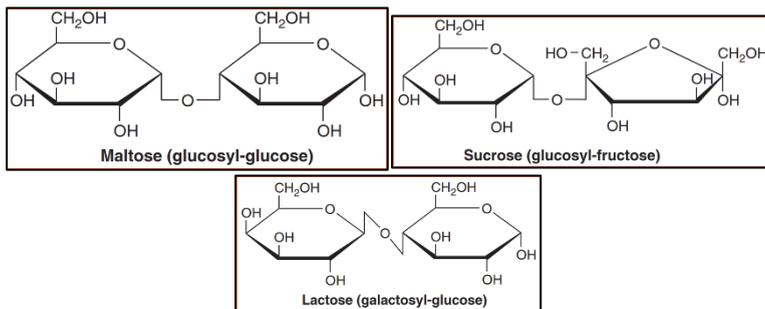
Sumber: <https://theory.labster.com/isomers/>;
<https://pressbooks.bccampus.ca/kinsnew/chapter/2-5-organic-compounds-essential-to-human-functioning-anatomy-and-physiology-2/>

Gambar 4.2. Struktur glukosa, galaktosa dan fruktosa. (a) struktur Fischer dan (b) Struktur Haworth

Monosakarida yang paling umum dibahas meliputi glukosa, fruktosa, dan galaktosa. Ketiga struktur ini dapat dilihat pada Gambar 4.2. Ketiga jenis monosakarida ini merupakan gula heksosa yang dicirikan dengan jumlah atom karbon sebanyak 6 buah. Jika diperhatikan dengan detail pada Gambar 4.2, setiap atom karbon pasti mengikat setidaknya 1 buah gugus hidroksil kecuali yang mengikat gugus karbonil. Inilah alasan mengapa karbohidrat disebut-sebut sebagai polihidroksi aldehyd ataupun polihidroksi keton. Glukosa dan galaktosa hanya memiliki perbedaan pada atom karbon ke-4 sementara fruktosa perbedaannya lebih mencolok yakni pada gugus karbonilnya berada ditengah. Simpulan dari ketiga jenis monosakarida ini adalah bahwa glukosa

dan galaktosa merupakan aldosa sementara fruktosa adalah ketosa. Perbedaan antara aldosa dan ketosa akan lebih terlihat ketika molekul monosakarida ini mengalami siklilisasi dan ditulis dengan proyeksi Haworth (Nelson & Cox, 2013; Rodwell, 2018).

Antara monosakarida dengan monosakarida lainnya dapat bergabung membentuk disakarida, seperti sukrosa, maltosa dan laktosa, melalui kondensasi dua monosakarida yang akhirnya membentuk ikatan glikosidik. Penggabungan dua buah glukosa akan menghasilkan matlosa, penggabungan glukosa dan galaktosa membentuk laktosa dan penggabungan glukosa dan fruktosa menghasilkan sukrosa. Struktur penggabungan ini dapat dilihat pada Gambar 4.3. Dengan demikian, keanekaragaman monosakarida akan menghasilkan keanekaragaman disakarida pula dan begitu seterusnya (Wang *et al.*, 2018).



Sumber: Rodwell *et al*(2018)

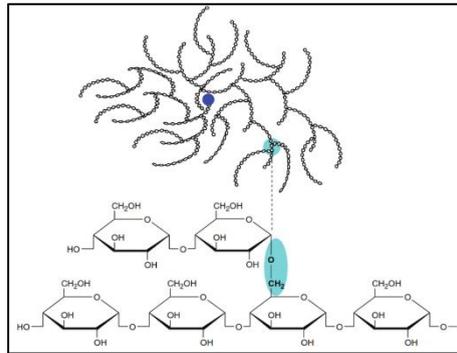
Gambar 4.3. Struktur beberapa disakarida yaitu maltosa, sukrosa dan laktosa

Kompleksitas karbohidrat akan terus meningkat dengan polisakarida, yang dapat terdiri dari ratusan hingga ribuan unit monosakarida yang terhubung,

membentuk struktur seperti pati, glikogen, dan selulosa (Wang *et al.*, 2018). Polisakarida dapat diklasifikasikan menjadi polisakarida penyimpanan, seperti pati dan glikogen, serta polisakarida struktural, seperti selulosa dan kitin. Pati, yang terutama ditemukan pada tumbuhan, berfungsi sebagai cadangan energi utama, sedangkan glikogen, yang disimpan dalam jaringan hewan, menyediakan sumber energi yang mudah diakses saat terjadi peningkatan kebutuhan (Mees *et al.*, 2016). Selulosa, komponen utama dinding sel tumbuhan, memberikan integritas struktural dan tahan terhadap degradasi enzimatik dalam sistem pencernaan manusia, sehingga berkontribusi sebagai serat makanan (Cantarel *et al.*, 2012).

Keragaman struktural karbohidrat tidak hanya dihasilkan oleh variasi monosakarida, tetapi juga oleh berbagai jenis ikatan glikosidik yang dapat terjadi di antara mereka. Ikatan ini dapat bervariasi dalam hal stereokimia, yang sangat memengaruhi sifat fisik dan fungsi biologis dari karbohidrat yang dihasilkan. Sebagai contoh, perbedaan antara ikatan alfa dan beta pada glukosa menghasilkan polisakarida yang berbeda, seperti pati (alfa) dan selulosa (beta), yang masing-masing berperan dalam sistem biologis (Wang *et al.*, 2018; Roy & Shiao, 2015). Contoh lainnya yaitu seperti perbedaan antara ikatan 1,4 glikosidik dan 1,6 glikosidik yang mana ikatan 1,6 glikosidik berperan dalam pembentukan rantai cabang susunan monomer dalam polisakarida yang akhirnya berperan terhadap pembentukan cabang pada struktur polimer polisakarida yang menyebabkan kekakuan, kekerasan dan ketidaklarutannya di dalam air (Tymoczko *et al.*, 2015). Ilustrasi peristiwa ini dapat dilihat pada Gambar 4.4 berikut. Penggambaran

Kompleksitas struktural ini memungkinkan karbohidrat untuk berpartisipasi dalam berbagai fungsi biologis, termasuk penyimpanan energi, dukungan struktural, dan pensinyalan sel (Hevey, 2019; Oldenkamp *et al.*, 2018).



Sumber: Rodwell *et al* (2018)

Gambar 4.4. Ikatan 1,6 glikosidik pada polisakarida menyebabkan percabangan pada struktur polimer polisakarida

Selain peran strukturalnya, karbohidrat juga penting dalam proses pengenalan seluler. Glikan, yang merupakan karbohidrat kompleks, sering ditemukan melekat pada protein dan lipid, membentuk glikoprotein dan glikolipid. Glikokonjugat ini memainkan peran penting dalam interaksi antar sel, respons imun, dan pengenalan patogen (Hevey, 2019; Pai *et al.*, 2016). Urutan dan struktur spesifik glikan dapat menentukan afinitas pengikatan lektin dan protein pengikat karbohidrat lainnya, yang memengaruhi berbagai proses fisiologis (O'Neil *et al.*, 2018). Aspek fungsi karbohidrat ini sangat signifikan dalam konteks perkembangan penyakit, di mana perubahan pola glikosilasi dapat memengaruhi komunikasi seluler dan penghindaran

kekebalan oleh patogen (Blaszczyk *et al.*, 2019; Fernández-Tejada *et al.*, 2015).

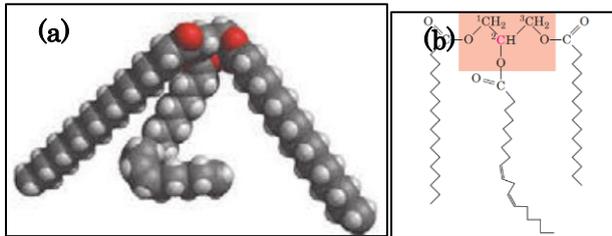
LIPID

Lipid merupakan kelompok biomolekul yang beragam dan memiliki peran penting dalam berbagai proses biologis termasuk sebagai cadangan energi, pembentukan struktur seluler khususnya membran, pensinyalan sel dan terlibat dalam sistem biologis lainnya (Alberts *et al.*, 2019). Berdasarkan strukturnya, secara garis besar lipid yang terlibat pada tubuh manusia dapat diklasifikasikan kedalam 4 bagian yakni (Nelson & Cox, 2013; Vasudevan *et al.*, 2019):

1. Lipid sederhana (triasilgliserol/trigliserida)
2. Fosfolipid
3. Sfingolipid
4. Lipid derivatif (steroid)

Triasilgliserol atau yang memiliki nama lain trigliserida merupakan lipid sederhana yang terbentuk akibat esterifikasi antara 3 asam lemak (sebagai asam karboksilat) sebagai ekor dengan 1 gliserol (sebagai trialkohol) sebagai kepala (Alberts *et al.*, 2019). Triasilgliserol merupakan bentuk lipid yang paling melimpah di dalam tubuh (Urry *et al.*, 2018). Fungsi utama dari triasilgliserol adalah sebagai molekul penyimpan energi dan menyediakan sumber energi yang dapat dimobilisasi saat kita dalam keadaan kelaparan atau saat kebutuhan energi meningkat (Jiang & Napoli, 2013). Penyimpanan trigliserida terjadi terutama di jaringan adiposa yang mana disimpan dalam droplet lipid, organel khusus yang juga berperan dalam metabolisme dan sinyal lipid (Farmer *et al.*, 2020; Walther & Farese, 2012). Droplet lipid ini merupakan struktur dinamis yang

tidak hanya menyimpan lipid netral, tetapi juga berperan dalam berbagai proses seluler, termasuk sintesis membran dan regulasi jalur metabolik (Pol *et al.*, 2014). berikut adalah contoh strukturnya (Gambar 4.5).



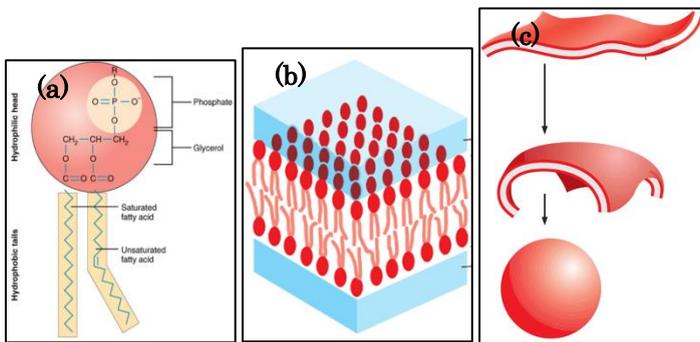
Sumber: Nelson & Cox (2013)

Gambar 4.5. Struktur 1-stearoil, 2-linoleil, 3-palmitoil gliserol yang merupakan contoh salah satu triasilgliserol yang merupakan lipid sederhana. (a) struktur tiga dimensi (b) struktur skeletal

Apabila ditinjau dari strukturnya pada Gambar 4.5, letak keanekaragaman triasilgliserol berada pada bagian ekornya yang merupakan asam lemak baik itu panjang rantai karbonnya, jumlah ikatan rangkapnya dan sebagainya. Hal ini juga merujuk pada keanekaragaman asam lemak yang terikat pada gliserol tersebut. Selain itu apabila salah satu ekor triasilgliserol disubstitusi dengan gugus fosfat maka akan membentuk fosfolipid yang merupakan klasifikasi lain dari lipid (Alberts *et al.*, 2019).

Sebagaimana yang telah dijelaskan pada paragraf sebelumnya, fosfolipid adalah klasifikasi besar lipid lainnya yang merupakan komponen fundamental membran seluler. Fosfolipid terdiri dari tulang punggung gliserol, dua ekor asam lemak, dan satu gugus fosfat, yang memberikan sifat hidrofilik pada salah satu ujung molekul. Sifat amfipatik ini memungkinkan fosfolipid

untuk membentuk bilayer, menciptakan fondasi struktural bagi membran sel (Chen *et al.*, 2010). Fluiditas dan integritas membran ini dipengaruhi oleh komposisi fosfolipid, termasuk jenis asam lemak dan keberadaan kolesterol, yang memodulasi stabilitas dan permeabilitas membran (Chen *et al.*, 2022). Gambar 4.6 merupakan ilustrasi struktur fosfolipid beserta bagaimana fosfolipid ini membentuk bilayer yang kemudian diakhiri dengan terbentuknya kompartemen atau yang dikenal dengan membran.



Sumber: Chen *et al.*, (2022); Ochs (2022); Alberts *et al* (2019)

Gambar 4.6. Fosfolipid dan perilakunya sebagai akibat dari sifat amfifatiknya. (a) struktur fosfolipid (b) pembentukan bilayer pada fosfolipid (c) pembentukan kompartemen tertutup pada bilayer fosfolipid

Gugus fosfat pada fosfolipid tersebut kemudian dapat juga berikatan dengan substituen senyawa lainnya membentuk sub-tipe dari fosfolipid ini sendiri seperti gliserofosfolipid, lipoprotein, fosfatidiletanolamina, fosfatidilkolin, sfingomyelin dan masih banyak lagi. Oleh karenanya, fosfolipid juga berperan dalam pensinyalan sel dan menjaga integrasi membran sel (Chen *et al.*, 2022).

Sfingolipid adalah lipid yang terbentuk dari konjugasi antara 1 asam lemak dengan 1 sfingosin melalui gugus aminnya (melalui reaksi konjugasi asam karboksilat) yang kemudian gugus -OH yang terikat pada atom karbon nomor 1 dari membentuk senyawa eter dengan substituen senyawa -X. Senyawa X dapat beragam-ragam menghasilkan sub-tipe dari sfingolipid ini sendiri. Struktur umumnya terlihat pada Gambar 4.7 berikut:



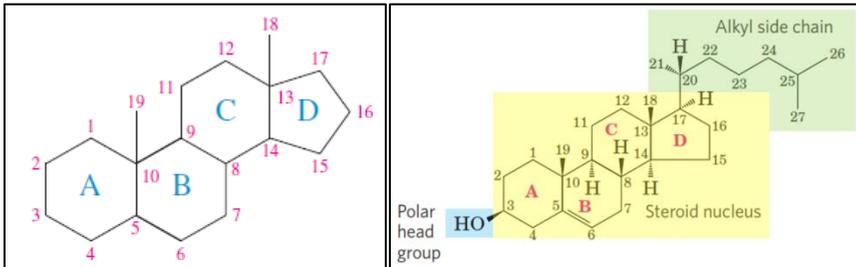
Sumber: Nelson & Cox (2013)

Gambar 4.7. Struktur sfingolipid yang terdiri dari asam lemak, sfingosin dan satu substituen X

Sfingolipid sangat melimpah dalam sistem saraf dan berperan dalam jalur sinyal yang mengatur pertumbuhan sel, diferensiasi, dan apoptosis (George & Wu, 2012). Sfingolipid dapat membentuk raft lipid, mikrodomin khusus dalam membran yang memfasilitasi pengelompokan molekul sinyal, sehingga meningkatkan efisiensi transduksi sinyal (George & Wu, 2012; Kao *et al.*, 2020). Disregulasi metabolisme sfingolipid telah dikaitkan dengan berbagai penyakit, termasuk gangguan neurodegeneratif dan kanker (Kao *et al.*, 2020).

Lipid derivatif merupakan turunan lipid umum dalam bentuk monomer yang berbeda dengan klasifikasi sebelumnya salah satunya adalah steroid. Steroid adalah senyawa yang struktur dasarnya memiliki sistem tetrasiklik androstane yang terlihat pada Gambar 4.8.

Berdasarkan gambar tersebut, sistem cincin yang dimaksud adalah cincin yang terdiri atas siklik A, B, C dan D (Wade & Simek, 2017).



Sumber: Wade & Simek (2017); Nelson & Cox (2013)

Gambar 4.8. Struktur steorid yang mana (a) adalah cincin tetrasiklik androstane yang menjadi ciri khas steroid dan (b) adalah struktur kolesterol yang merupakan salah satu steroid yang paling dikenal

Kolesterol tersebar di dalam bilayer fosfolipid yang mana berperan untuk memodulasi sifat fisik membran, mempengaruhi fluiditas dan permeabilitasnya (Chen *et al.*, 2022; Nelson & Cox, 2013). Selain peran struktural, kolesterol merupakan prekursor untuk sintesis hormon steroid dan asam empedu (Fahy *et al.*, 2011). Keseimbangan kadar kolesterol sangat penting untuk homeostasis seluler, dan disregulasi dapat menyebabkan kondisi seperti aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular lainnya (Krahmer *et al.*, 2013).

PROTEIN

Protein merupakan senyawa polimer yang terdiri dari monomer-monomer asam amino yang terikat satu sama lain melalui ikatan peptida. Berbicara tentang protein tentu saja tidak lepas dari asam amino karena asam amino adalah monomernya. Protein tersusun atas

20 asam amino standar, yang masing-masing menyumbangkan sifat unik yang memengaruhi konformasi tiga dimensi protein dan pada akhirnya, fungsinya secara biologis. Urutan asam amino dalam protein, yang dikenal sebagai struktur primernya, menentukan bagaimana protein akan terlipat menjadi struktur sekunder, tersier, dan kuaterner yang penting bagi fungsinya. Hubungan antara urutan asam amino dan struktur protein adalah konsep dasar dalam biologi molekuler, sering dirangkum dalam prinsip Anfinsen, yang menyatakan bahwa informasi yang diperlukan untuk mencapai konformasi fungsional suatu protein terkandung dalam urutan asam amino tersebut (Ma *et al.*, 2006; Rodwell *et al.*, 2018; Alberts *et al.*, 2019).

Asam amino adalah asam karboksilat yang mengandung gugus amina pada atom karbon alfa. Atom karbon alfa pada asam amino merupakan atom karbon kiral (kecuali asam amino glisin yang akan dijelaskan kemudian) yang mengikat hidrogen, gugus amina, gugus karboksil dan rantai alkil. Perbedaan asam amino satu dengan asam amino lainnya terletak pada rantai alkilnya. Rantai alkil pada asam amino akan menentukan sifat spesifik dari asam amino tersebut. Nelson & Cox (2013) membagi 20 asam amino ini kedalam 5 golongan yakni asam amino nonpolar, asam amino polar tak bermuatan, asam amino polar negatif, asam amino polar positif dan asam amino aromatik. Di sumber lain seperti Alberts *et al* (2019) membagi asam amino hanya kedalam 4 golongan saja yang mana asam amino aromatik dikelompokkan dalam 4 golongan tersebut dan sistein dianggap belum memenuhi syarat sebagai asam amino yang polar. Disisi lain jika ditinjau dari bagaimana cara memperoleh asam amino tersebut dalam tubuh,

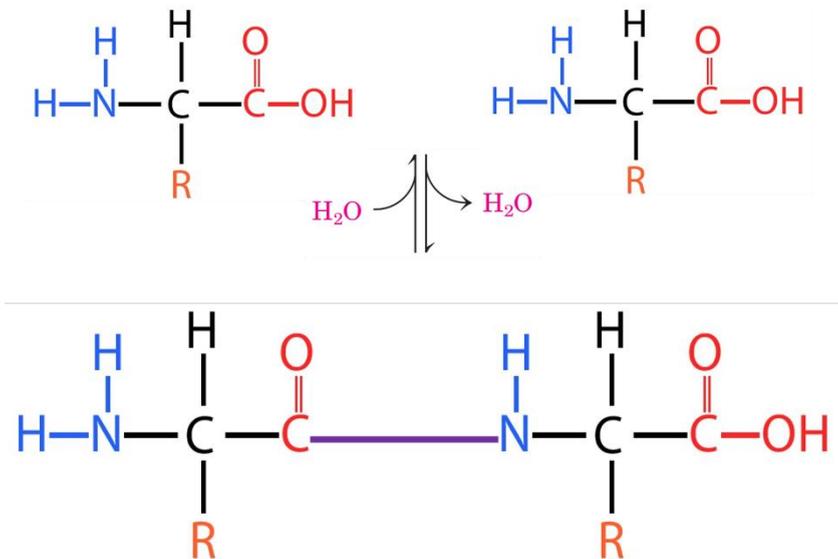
dapat dikategorikan sebagai asam amino esensial dan non-esensial. Asam amino esensial adalah asam amino yang tidak dapat disintesis oleh tubuh sehingga perlu asupan dari luar untuk memperolehnya, sementara asam amino non-esensial adalah asam amino yang tidak dapat disintesis oleh tubuh (Rodwell *et al.*, 2018). Tabel 1.1 menjelaskan bagaimana penggolongan asam amino ini berdasarkan strukturnya dan berdasarkan bagaimana memperolehnya.

Tabel 1.1. Penggolongan asam amino

Asam Amino	Klasifikasi Strukturnya		Klasifikasi Cara Memperolehnya
	Nelson & Cox (2013)	Alberts <i>et al</i> (2019)	Rodwell <i>et al</i> (2018)
Glisin	Nonpolar	Nonpolar	Non-esensial
Alanin	Nonpolar	Nonpolar	Non-esensial
Prolin	Nonpolar	Nonpolar	Non-esensial
Valin	Nonpolar	Nonpolar	Esensial
Leusin	Nonpolar	Nonpolar	Esensial
Isoleusin	Nonpolar	Nonpolar	Esensial
Metionin	Nonpolar	Nonpolar	Esensial
Sistein	Polar tak Bermuatan	Nonpolar	Non-esensial
Serin	Polar tak Bermuatan	Polar tak Bermuatan	Non-esensial
Thereonin	Polar tak Bermuatan	Polar tak Bermuatan	Esensial
Asparagin	Polar tak Bermuatan	Polar tak Bermuatan	Non-esensial
Glutamin	Polar tak	Polar tak	Non-esensial

Asam Amino	Klasifikasi Strukturnya		Klasifikasi Cara Memperolehnya
	Nelson & Cox (2013)	Alberts <i>et al</i> (2019)	Rodwell <i>et al</i> (2018)
Lisin	Bermuatan Polar Positif	Bermuatan Polar Positif	Esensial
Arginin	Polar Positif	Polar Positif	Esensial
Histidin	Polar Positif	Polar Positif	Esensial
Aspartat	Polar Negatif	Polar Negatif	Non-esensial
Glutamat	Polar Negatif	Polar Negatif	Non-esensial
Fenilalanin	Aromatik	Nonpolar	Esensial
Tirosin	Aromatik	Polar tak Bermuatan	Non-esensial
Triptofan	Aromatik	Nonpolar	Esensial

Asam amino satu dengan lainnya terhubung satu dengan lainnya dengan membentuk ikatan peptida. Ikatan peptida terbentuk dari reaksi kodensasi antara sisi amina asam amino satu yang bermuatan positif (basa lewis) dengan sisi karboksil asam amino lainnya yang bermuatan negatif (asam lewis) (Nelson & Cox, 2013). Penggambaran peristiwa ini dapat dilihat pada Gambar 4.9.

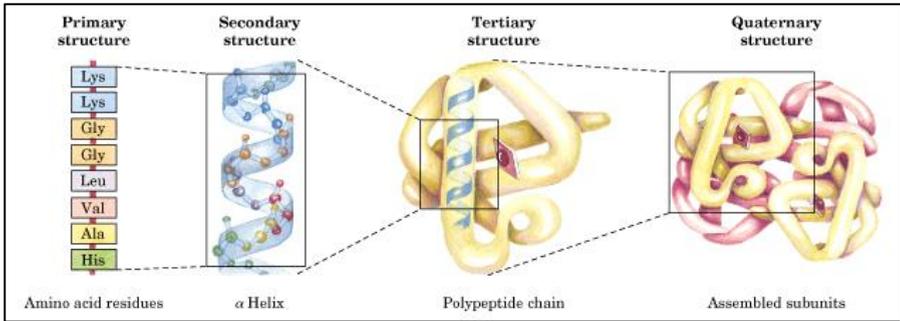


Sumber: Milik Pribadi

Gambar 4.9. Proses pembentukan ikatan peptida dua asam amino. Warna merah menunjukkan sisi karboksil, warna biru menunjukkan sisi amina, warna jingga menunjukkan sisi alkil dan garis bewarna ungu menunjukkan ikatan peptida

Ikatan peptida ini kemudian akan diperpanjang hingga membentuk struktur primer protein. Struktur primer kemudian akan mengalami pelipatan sesuai dengan urutan asam aminonya. Hal ini terjadi adanya interaksi ikatan hidrogen, efek hidrofobik pada lingkungan berair, interaksi Van der Waals, ikatan disulfida dan ikatan ionik pada struktur primer tersebut. Akibatnya struktur primer protein akan membentuk struktur tiga dimensi ke struktur yang lebih tinggi yakni struktur sekunder dan struktur tersier. Struktur tersier protein kemudian akan dikenal sebagai satu subunit (Urry *et al.*, 2018). Beberapa protein sebagai contoh

hemoglobin memiliki empat subunit sehingga protein semacam ini dikenal dengan istilah struktur tersier protein. Secara ilustrasi struktur primer, sekunder, tersier dan kuarterner protein disajikan dalam Gambar 4.10.



Sumber:

https://www.researchgate.net/publication/241322899_MutationMiner_integration_of_text_mining_and_database_management_to_support_protein_mutation_analysis

Gambar 4.10. Struktur primer, sekunder, tersier dan kuarterner protein

Struktur tiga dimensi protein merupakan aspek fundamental yang menentukan fungsi spesifiknya karena memengaruhi cara protein berinteraksi dengan molekul lain, stabilitasnya, dan peran biologis keseluruhannya. Hubungan antara struktur dan fungsi protein menjadi landasan biomedis bahwa susunan spasial asam amino dalam protein memengaruhi sifat biokimia dan interaksinya (Alberts *et al.*, 2019; Rodwell *et al.*, 2018). Konsep ini didukung oleh berbagai penelitian yang menunjukkan bagaimana perubahan struktural dapat menyebabkan perubahan fungsional, sehingga memengaruhi proses seluler (Rodwell *et al.*, 2018). Struktur tiga dimensi protein ini juga rentan dirusak

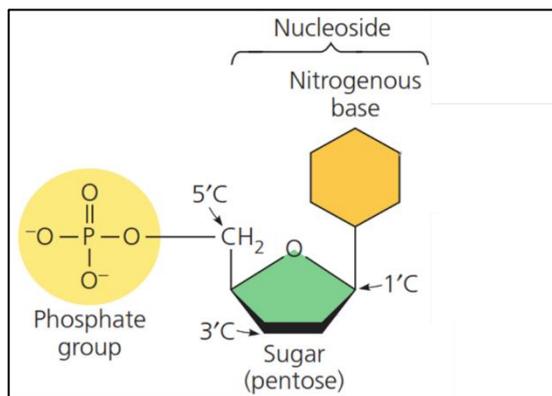
akibat faktor-faktor tertentu. Rusaknya struktur tiga dimensi protein ini kemudian dikenal dengan istilah denaturasi protein (Nelson & Cox, 2013).

Denaturasi protein adalah fenomena rusaknya struktur asli tiga dimensi protein yang pada akhirnya menyebabkan hilangnya fungsi biologisnya. Proses ini dapat diinduksi oleh berbagai faktor, termasuk suhu, pH, dan bahan denaturan kimia seperti urea dan guanidinium klorida. Denaturasi termal biasanya mengarah pada peningkatan entropi konformasi struktur protein sehingga menghasilkan keadaan yang lebih memanjang dan kurang terstruktur (Ruzza *et al.*, 2021). Saat protein mengalami denaturasi, umumnya protein akan berubah dari bentuk yang larut menjadi tidak larut, yang dapat mengakibatkan agregasi dan presipitasi (Chanda & Juvekar, 2018). Selain itu, peran hidrasi dalam stabilitas protein tidak dapat diabaikan. Hidrasi memengaruhi interaksi antara protein dan denaturan, yang mempengaruhi stabilitas keseluruhan struktur protein. Kehadiran molekul air dapat menstabilkan atau mendestabilkan konformasi protein, tergantung pada interaksi spesifik yang terlibat (Goyal *et al.*, 2014). Proses denaturasi bukan hanya perubahan fisik; tetapi juga melibatkan perubahan signifikan dalam interaksi kimia protein, termasuk ikatan hidrogen, interaksi ionik, dan interaksi hidrofobik (Kohn *et al.*, 2018).

ASAM NUKLEAT

Asam nukleat yang paling fundamental di dalam tubuh manusia adalah DNA dan RNA. DNA dan RNA tersusun atas unit-unit nukleotida yang masing-masing terdiri dari monosakarida pentosa yakni ribosa atau deoksiribosa dan basa nitrogen (satu nukleosida) serta

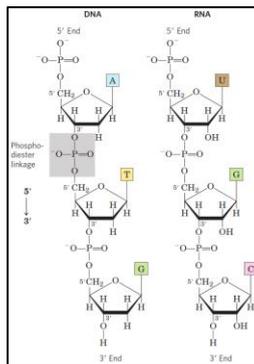
gugus fosfat. Jika ditinjau dari ribosa atau deoksiribosa, basa nitrogen akan tersubstitusi pada atom karbon nomor 1 dan gugus fosfat akan tersubstitusi pada atom karbon nomor 5. Basa nitrogen dapat berupa basa pirimidin (sitosin, timin dan urasil) atau basa purin (adenin dan guanin). Letak perbedaan nukleotida pada DNA dan RNA ialah terletak pada atom karbon nomor 2 ribosa yang mana pada DNA ribosa tidak mengikat atom oksigen dan langsung mengikat atom H (biasa dikenal juga dengan deoksiribosa). Selain itu, basa nitrogen timin hanya terdapat pada DNA sedangkan basa nitrogen urasil hanya terdapat pada RNA (Alberts *et al.*, 2019; Nelson & Cox, 2013). Susunan dan interaksi komponen-komponen ini menentukan stabilitas dan fungsi keseluruhan struktur asam nukleat. Hal ini juga mendasari alasan mengapa DNA cenderung membentuk struktur *double helix* sementara RNA hanya berupa *single strand* (Alberts *et al.*, 2019; Nelson & Cox, 2013). Struktur dasar satu nukleotida dapat dilihat pada Gambar 4.11.



Sumber: Urry *et al* (2018)

Gambar 4.11. Struktur dasar satu buah nukleotida

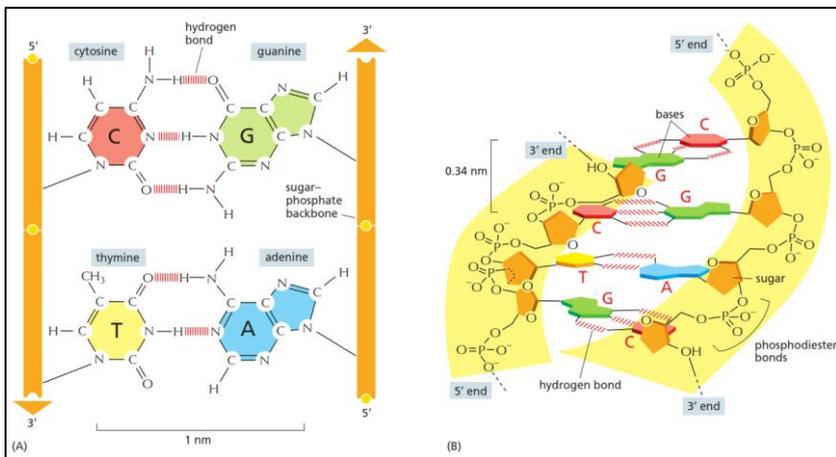
Antara nukleotida satu dengan nukleotida lainnya dapat berikatan satu sama lain melalui ikatan fosfodiester. Ikatan ini berasal dari atom oksigen yang terikat dengan atom karbon nomor 3 ribosa atau deoksiribosa dengan gugus fosfat (terikat pada atom karbon nomor 5) yang mengikat nukleotida lainnya. Akhirnya terbentuklah untai polinukleotida dengan urutan basa nitrogen tertentu. Kemudian angka 5 dan 3 digunakan untuk merujuk pada posisi ujung atom karbon masing-masing ujung. Ujung 5 untuk gugus fosfat pada nukleotida awal sementara ujung 3 untuk gugus hidroksil pada nukleotida terakhir. Urutan basa nitrogen yang mengikat antara nukleotida inilah yang kemudian menjadi kode genetik spesifik. Pembentukan satu untai polinukleotida dapat dilihat pada Gambar 4.12. Rantai polinukleotida yang merupakan satu untai (*single strand*) biasa disebut RNA sedangkan pada DNA terbentuk heliks ganda (*double helix*) antara untai yang terikat satu sama lain dengan urutan basa nitrogen antiparalel (Nelson dan Cox, 2013; Urry *et al.*, 2018; Alberts *et al.*, 2019).



Sumber: Nelson & Cox (2013)

Gambar 4.12. Ikatan fosfodiester yang mengikat antarnukleotida membentuk polinukleotida atau RNA

Struktur kanonik DNA berbentuk heliks ganda yang dibentuk oleh dua untai komplementer yang dihubungkan oleh ikatan hidrogen antara basa nitrogen. Model pasangan basa Watson-Crick menjelaskan bahwa adanya ikatan hidrogen spesifik antara adenin dan timin (atau urasil dalam RNA) serta antara guanin dan sitosin. Interaksi antara basa nitrogen pada satu untai dengan untai lain muncul dari interaksi ikatan π - π antara basa aromatik (Alberts *et al.*, 2019; Nelson & Cox, 2013). Struktur *double helix* pada DNA ditampilkan pada Gambar 4.13.



Sumber: Alberts *et al* (2019)

Gambar 4.13. Ikatan hidrogen antara basa nitrogen yang mengikuti model Watson-Crick menyebabkan terhubungnya dua untai pada DNA secara antiparalel

Studi tentang interaksi asam nukleat semakin diperkaya dengan pemodelan komputasi dan simulasi dinamika molekul. Pendekatan ini memungkinkan eksplorasi lanskap konformasi asam nukleat, memberikan

wawasan tentang perilaku dinamisnya dan stabilitas di berbagai kondisi. Sebagai contoh, simulasi docking molekuler digunakan untuk memodelkan kompleks RNA/DNA, mengungkapkan kompleksitas interaksi asam nukleat yang sering sulit ditangkap secara eksperimental (He *et al.*, 2019). Alat komputasi semacam itu sangat berharga untuk memprediksi perilaku asam nukleat dalam berbagai konteks biologis.

SIMPULAN

Karbohidrat atau yang memiliki nama lain glikan sangat penting untuk penyimpanan dan penyediaan energi. Karbohidrat dapat diklasifikasikan menjadi gula sederhana (monosakarida) dan bentuk kompleks (disakarida dan polisakarida). Keanekaragaman struktural karbohidrat muncul dari variasi komposisi monosakarida dan jenis ikatan glikosidik yang terbentuk antara monosakarida satu dengan lainnya. Keanekaragaman karbohidrat berperan dalam metabolisme energi, integritas struktural, dan pensinyalan sel.

Lipid mencakup berbagai senyawa hidrofobik seperti lemak triasilgliserol, fosfolipid, spingolipid dan steroid. Lipid dapat bersifat amfifatik ketika dalam bentuk fosfat dan berperan untuk pembentukan membran sel yang penting untuk mengelompokkan proses-proses seluler. Selain itu, lipid berfungsi sebagai cadangan energi dan berperan dalam jalur pensinyalan yang mengatur berbagai fungsi fisiologis.

Protein adalah senyawa polimer yang terdiri dari asam amino yang dihubungkan oleh ikatan peptida. Urutan dan komposisi asam amino menentukan struktur tiga dimensi protein, yang sangat penting untuk fungsi

beragamnya sebagai enzim, komponen struktural, transporter, dan molekul pensinyalan. Memahami hubungan struktur-fungsi protein merupakan landasan dari biokimia dan biologi molekuler.

Asam nukleat, berupa DNA dan RNA, memiliki struktur kompleks yang tersusun dari nukleotida yang masing-masing terdiri atas gula pentosa, basa nitrogen, dan gugus fosfat. Perbedaan utama antara DNA dan RNA terletak pada gula pentosa serta jenis basa nitrogen yang dikandungnya, di mana DNA menggunakan deoksiribosa dan timin, sedangkan RNA menggunakan ribosa dan urasil. Ikatan fosfodiester menghubungkan nukleotida untuk membentuk rantai polinukleotida, dengan DNA membentuk struktur heliks ganda dan RNA berupa untai tunggal. Ikatan hidrogen antar basa nitrogen serta interaksi π - π menjaga stabilitas dan fungsi struktur DNA.

- Alberts, B., Johnson., A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., *et al.* (2019). *Molecular Biology of Cell 7th Ed.* Garland Science, New York.
- Blaszczyk, S., Homan, T., & Tang, W. (2019). Recent advances in site-selective functionalization of carbohydrates mediated by organocatalysts. *Carbohydrate Research*, 471, 64-77.
- Cantarel, B., Lombard, V., & Henrissat, B. (2012). Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome. *Plos One*, 7(6), e28742.
- Chanda, S. & Juvekar, A. (2018). In vitro anti-inflammatory activity of syringic acid. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 71-73.
- Chen, T., Wei, X., Chen, Z., Morin, D., Alvarez, S.V., Yoon, Y. & Huang, Y. (2022). Designing energy-efficient separation membranes: Knowledge from nature for a sustainable future. *Advanced Membranes*, 2, p.100031.
- Fahy, E., Cotter, D., Sud, M., & Subramaniam, S. (2011). Lipid classification, structures and tools. *Biochimica Et Biophysica Acta (Bba) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1811(11), 637-647.
- Farmer, B., Walsh, A., Kluemper, J., & Johnson, L. (2020). Lipid droplets in neurodegenerative disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 14.
- Fernández-Tejada, A., Cañada, F., & Jiménez-Barbero, J. (2015). Recent developments in synthetic

- carbohydrate-based diagnostics, vaccines, and therapeutics. *Chemistry - A European Journal*, 21(30), 10616-10628.
- Frank, M. and Schloissnig, S. (2010). Bioinformatics and molecular modeling in glycobiology. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 67(16), 2749-2772.
- George, K. and Wu, S. (2012). Lipid raft: a floating island of death or survival. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 259(3), 311-319.
- Goyal, M., Chaudhuri, T., & Kuwajima, K. (2014). Irreversible denaturation of maltodextrin glucosidase studied by differential scanning calorimetry, circular dichroism, and turbidity measurements. *Plos One*, 9(12), e115877.
- Gray, C., Migas, L., Barran, P., Pagel, K., Seeberger, P., Eyers, P. *et al.* (2019). Advancing solutions to the carbohydrate sequencing challenge. *Journal of the American Chemical Society*, 141(37), 14463-14479.
- He, J., Wang, J., Tao, H., Xiao, Y., & Huang, S. (2019). Hnadock: a nucleic acid docking server for modeling rna/dna-rna/dna 3d complex structures. *Nucleic Acids Research*, 47(W1), W35-W42.
- Hevey, R. (2019). Strategies for the development of glycomimetic drug candidates. *Pharmaceuticals*, 12(2), 55.
- Jiang, W. & Napoli, J. (2013). The retinol dehydrogenase rdh10 localizes to lipid droplets during acyl ester biosynthesis. *Journal of Biological Chemistry*, 288(1),

589-597.

- Kao, Y., Ho, P., Tu, Y., Jou, I., & Tsai, K. (2020). Lipids and alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1505.
- Kohn, E., Lee, J., Calabro, A., Vaden, T., & Caputo, G. (2018). Heme dissociation from myoglobin in the presence of the zwitterionic detergent n,n-dimethyl-n-dodecylglycine betaine: effects of ionic lipids. *Biomolecules*, 8(4), 126.
- Krahmer, N., Farese, R., & Walther, T. (2013). Balancing the fat: lipid droplets and human disease. *Embo Molecular Medicine*, 5(7), 973-983.
- Ma, B., Guo, J., & Zhang, H. (2006). Direct correlation between proteins' folding rates and their amino acid compositions: an ab initio folding rate prediction. *Proteins Structure Function and Bioinformatics*, 65(2), 362-372.
- Mees, M., Effenberg, C., Appelhans, D., & Hoogenboom, R. (2016). Sweet polymers: poly(2-ethyl-2-oxazoline) glycopolymers by reductive amination. *Biomacromolecules*, 17(12), 4027-4036.
- Nelson, D. L & Cox, M. M. (2013). *Lehninger Principles of Biochemistry 6th Ed.* W. H Freeman and Company, New York.
- Nguan, H. and Ni, C. (2022). Collision-induced dissociation of α -isomaltose and α -maltose. *The Journal of Physical Chemistry A*, 126(47), 8799-8808.
- Oldenkamp, H., Ramirez, J., & Peppas, N. (2018). Re-evaluating the importance of

- carbohydrates as regenerative biomaterials. *Regenerative Biomaterials*, 6(1), 1-12.
- O'Neil, C., Stine, K., & Demchenko, A. (2018). Immobilization of glycans on solid surfaces for application in glycomics. *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 37(4), 225-249.
- Pai, J., Hyun, J., Jeong, J., Loh, S., Cho, E., Kang, Y., ... & Shin, I. (2016). Carbohydrate microarrays for screening functional glycans. *Chemical Science*, 7(3), 2084-2093.
- Pol, A., Gross, S., & Parton, R. (2014). Biogenesis of the multifunctional lipid droplet: lipids, proteins, and sites. *The Journal of Cell Biology*, 204(5), 635-646.
- Rodwell, V. W., Bender, D. A., Botham, K. M., Kennelly, P. J & Weil, P. A. (2018). *Harper's Illustrated Biochemistry 31st Ed.* Mc Graw Hill Education, New York.
- Roy, R. and Shiao, T. (2015). Glyconanosynthons as powerful scaffolds and building blocks for the rapid construction of multifaceted, dense and chiral dendrimers. *Chemical Society Reviews*, 44(12), 3924-3941.
- Ruzza, P., Honisch, C., Hussain, R., & Siligardi, G. (2021). Free radicals and ROS induce protein denaturation by UV photostability assay. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), 6512.
- Tymoczko, J. L., Berg, J. M. & Stryer, L. (2015). *Biochemistry: A Short Course*. W. H Freeman and Company, New York.
- Urry, A. L., Chain, M. L., Wasserman, S. A.,

- Minorsky, P. V. & Reece, J. B. (2018). *Campbell: Biology 11th Ed.* Pearson, New York.
- Walther, T. and Farese, R. (2012). Lipid droplets and cellular lipid metabolism. *Annual Review of Biochemistry*, 81(1), 687-714.
- Wang, H., Blaszczyk, S., Xiao, G., & Tang, W. (2018). Chiral reagents in glycosylation and modification of carbohydrates. *Chemical Society Reviews*, 47(3), 681-701.



Tengku Arief Buana Perkasa, M.Biomed. lahir di Pekanbaru, pada tanggal 28 Oktober 1998. Ia merupakan lulusan Jurusan Sarjana Kimia Universitas Riau pada tahun 2020 dan lulusan Magister Ilmu Biomedik Universitas Gadjah Mada pada tahun 2023 untuk peminatan spesifik di Biokimia. Saat ini pria yang kerap disapa Arief ini merupakan seorang dosen di Jurusan Pendidikan Kedokteran Universitas Jambi untuk bidang kekhususan Biokimia tahun 2024.





BAB 5

GAS : PERTUKARAN GAS DALAM SISTEM PERNAPASAN

Afifah Khoiru Nisa

E-mail: afifah.nisa@med.uad.ac.id

PENDAHULUAN

Sistem pernapasan manusia memiliki struktur yang kompleks untuk mendukung fungsi vital pertukaran gas. Hal ini merupakan sebuah proses penting dalam mempertahankan keseimbangan fisiologis. Udara dihirup melalui hidung atau mulut melewati trakea dan bronkus kemudian sampai ke alveoli di dalam paru-paru. Alveoli tersusun dari lapisan epitel tipis dan dikelilingi banyak kapiler. Hal ini menyediakan area luas untuk difusi oksigen (O_2) dari alveoli ke dalam darah dan eliminasi karbon dioksida (CO_2) dari darah menuju alveolu untuk selanjutnya dikeluarkan bersama udara ekspirasi. Struktur khusus ini mendukung pertukaran gas yang cepat dan efisien serta esensial untuk mempertahankan suplai oksigen yang stabil ke seluruh tubuh (Tortora & Derrickson, 2017; West & Luks, 2016).

Oksigen dari proses pertukaran gas pada sistem pernapasan mendukung respirasi seluler untuk menghasilkan energi dalam bentuk adenosin trifosfat (ATP). Oksigen yang berdifusi dari alveoli ke darah diangkut oleh hemoglobin ke jaringan tubuh untuk digunakan dalam proses produksi energi melalui fosforilasi oksidatif di dalam mitokondria. Di sisi lain, karbon dioksida, hasil sampingan dari metabolisme sel, harus dieliminasi melalui sistem pernapasan untuk menghindari akumulasi yang dapat mengganggu keseimbangan asam-basa dalam tubuh. Dengan demikian, integritas proses pertukaran gas ini sangat penting dalam menjaga homeostasis yang mendukung fungsi normal berbagai sistem organ tubuh (Barrett et al., 2019; Tortora & Derrickson, 2017).

Gangguan pertukaran gas dalam sistem pernapasan dapat menyebabkan ketidakseimbangan asam-basa tubuh, yang berdampak pada homeostasis secara keseluruhan. Hipoksia terjadi ketika oksigen tidak terangkut cukup ke darah sedangkan hiperkapnia terjadi ketika terdapat akumulasi karbon dioksida dalam darah. Kondisi ini dapat mengganggu pH tubuh. Sebagai contoh pada pasien dengan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), gangguan pertukaran gas sering menyebabkan asidosis respiratorik dimana penumpukan karbon dioksida menurunkan pH darah (Levitzky, 2022; West & Luks, 2016). Sebaliknya, hiperventilasi dapat mengeluarkan terlalu banyak karbondioksida dan menyebabkan alkalosis respiratorik yang meningkatkan pH darah (Barrett et al., 2019; Kennelly & Rodwell, 2020). Gangguan ini mempengaruhi keseimbangan asam-basa

yang seharusnya dikompensasi oleh ginjal, tetapi jika pernapasan tidak cukup untuk menstabilkan kadar gas, sistem tubuh lainnya dapat terpengaruh (Tortora & Derrickson, 2017).

HUKUM GAS

Pada tingkat kimiawi, hukum gas, khususnya Hukum Dalton dan Hukum Henry, mendasari mekanisme difusi gas selama proses pernapasan. Hukum Dalton menyatakan bahwa setiap gas dalam suatu campuran gas memberikan tekanannya sendiri seolah-olah tidak ada gas lain, tekanan ini disebut sebagai tekanan parsial (P_x , x merupakan rumus kimia gas yang bersangkutan). Hal ini menyatakan bahwa tekanan total dari campuran gas adalah jumlah dari tekanan parsial gas-gas komponennya. Sebagai contoh, udara atmosfer merupakan campuran dari berbagai gas yakni Nitrogen (N_2), Oksigen (O_2), Argon (Ar), Karbondioksida (CO_2), uap air (H_2O) dan gas lain dalam jumlah yang lebih sedikit sehingga tekanan atmosfer merupakan penjumlahan dari tekanan parsial gas-gas tersebut (Tortora & Derrickson, 2017).

$$\begin{aligned} \text{Tekanan atmosfer (760 mmHg)} = \\ P_{N_2} + P_{O_2} + P_{Ar} + P_{H_2O} + P_{CO_2} + P_{\text{gas-gas lain}} \end{aligned}$$

Gas akan berdifusi mengikuti perbedaan gradien tekanan parsialnya dari tekanan yang lebih tinggi menuju tekanan yang lebih rendah. Di alveoli, tekanan parsial oksigen lebih tinggi dibandingkan dengan darah kapiler. Hal ini memungkinkan oksigen berdifusi ke dalam darah.

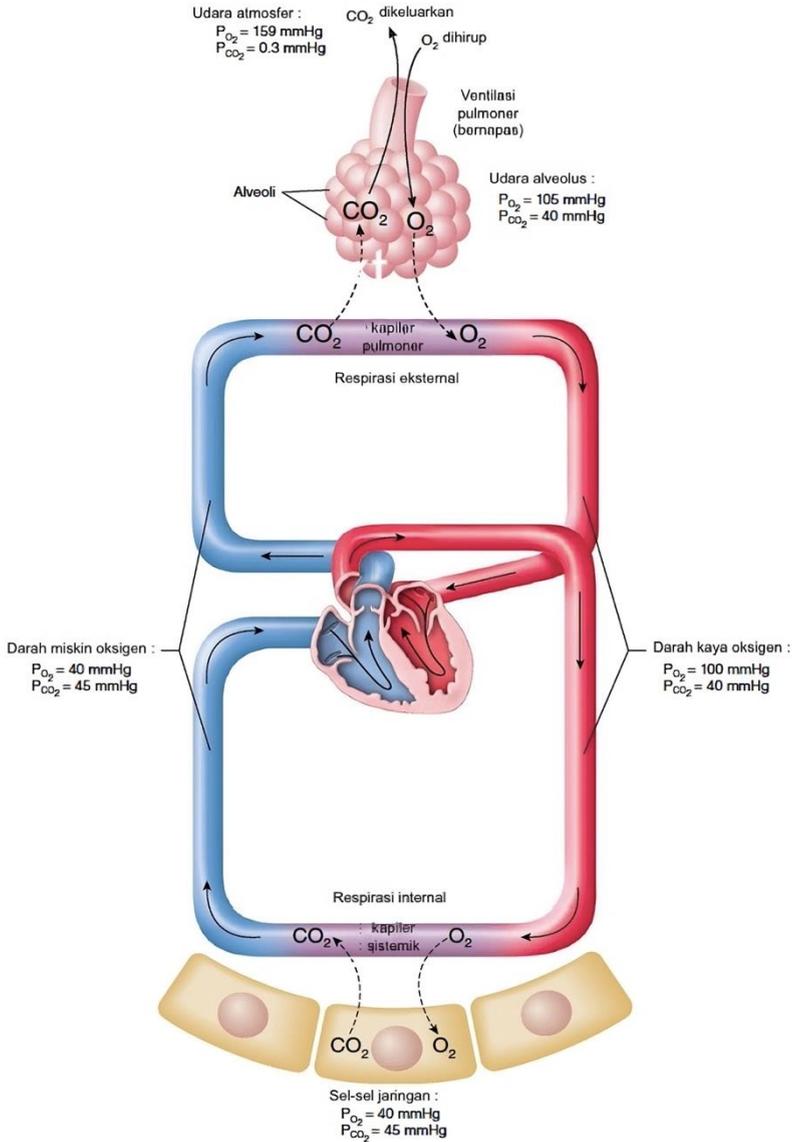
Sebaliknya, tekanan parsial karbon dioksida lebih tinggi di darah kapiler memungkinkannya berdifusi meninggalkan kapiler ke alveolus (Levitzky, 2022; West & Luks, 2016).

Sementara itu, Hukum Henry menguraikan bahwa jumlah gas yang larut dalam cairan sebanding dengan tekanan parsial gas tersebut dan kelarutannya. Ini berarti bahwa peningkatan tekanan parsial oksigen di alveoli akan meningkatkan kelarutannya dalam darah, memungkinkan distribusi oksigen ke seluruh tubuh. Selain itu, karbon dioksida dapat jauh lebih larut dalam plasma darah karena kelarutannya 24 kali lebih tinggi daripada oksigen. Pada udara atmosfer yang kita hirup, meskipun nitrogen merupakan komponen utama, gas ini tidak berpengaruh signifikan terhadap fungsi tubuh. Pada tekanan permukaan laut, hanya sedikit nitrogen yang larut dalam plasma darah karena kelarutannya yang sangat rendah. Prinsip ini penting dalam memahami dinamika difusi gas, terutama dalam situasi di mana tekanan parsial gas mengalami perubahan ekstrem, seperti pada ketinggian atau di bawah air (Tortora & Derrickson, 2017; West & Luks, 2016).

PERTUKARAN GAS

Dalam sistem pernapasan, dua jenis pertukaran gas terjadi pada respirasi eksternal dan respirasi internal, yang keduanya dipengaruhi oleh perbedaan tekanan parsial gas, sesuai dengan Hukum Dalton dan Hukum Henry. Perbedaan tekanan parsial oksigen (O_2) dan karbon dioksida (CO_2) antara udara alveolus dan darah kapiler serta antara darah kapiler dan jaringan

memungkinkan pertukaran gas yang efisien (West & Luks, 2016).



Sumber : (Tortora & Derrickson, 2017)

Gambar 5.1. Pertukaran Gas pada Respirasi Eksternal & Internal

Pada tingkat respirasi eksternal, perbedaan tekanan parsial gas terjadi di antara dua struktur anatomi yang berbeda, yaitu alveolus paru dan kapiler darah. Tekanan parsial oksigen (PO_2) seseorang yang sehat yang bernapas di permukaan laut menurun dari sekitar 159 mmHg di atmosfer menjadi sekitar 105 mmHg di alveolus. Penurunan ini terjadi karena proses pelembaban udara di saluran pernapasan dan penyerapan oksigen selama pertukaran gas dengan aliran darah (Boron, 2017; Tortora & Derrickson, 2017). Tekanan parsial oksigen di alveolus ini lebih tinggi dibandingkan dengan PO_2 darah yang masuk ke kapiler dari jaringan (sekitar 40 mmHg). Sebaliknya, darah dari jaringan membawa CO_2 dalam jumlah tinggi (PCO_2 sekitar 45 mmHg) sedangkan alveolus yang memiliki PCO_2 lebih rendah (sekitar 40 mmHg). Perbedaan tekanan parsial ini memungkinkan terjadinya difusi oksigen dari alveolus ke kapiler paru kemudian menuju jantung melalui vena pulmonalis dan karbon dioksida dari kapiler paru ke alveolus untuk dikeluarkan dari tubuh saat ekspirasi. Difusi terus berlangsung hingga tercapai tekanan yang sama yakni PO_2 100 mmHg dan PCO_2 40 mmHg di kapiler darah (Barrett et al., 2019).

Darah kaya oksigen akan menuju jantung lalu diedarkan ke seluruh tubuh menuju kapiler sistemik. Pertukaran oksigen dan karbondioksida antara kapiler sistemik dengan sel-sel jaringan disebut respirasi internal. Pertukaran gas ini juga berdasarkan perbedaan tekanan parsial namun pada skala yang lebih kecil dan kompleks. Tekanan parsial O_2 di dalam kapiler sistemik

(sekitar 100 mmHg) lebih tinggi daripada PO_2 di dalam sel-sel jaringan tubuh (sekitar 40 mmHg) karena sel menggunakan oksigen untuk menghasilkan ATP. Hal ini memungkinkan oksigen berdifusi ke dalam sel-sel tubuh. Sebaliknya, karbon dioksida dihasilkan oleh metabolisme seluler sehingga PCO_2 lebih tinggi di dalam sel (sekitar 45 mmHg) dibandingkan dengan PCO_2 kapiler darah (sekitar 40 mmHg). Oleh karena itu, CO_2 berdifusi ke dalam kapiler untuk dibawa kembali ke paru-paru dan dikeluarkan dari tubuh (Tortora & Derrickson, 2017).

Hukum Fick mengatur laju difusi gas pada kedua jenis respirasi ini dengan menjelaskan bahwa laju difusi gas berbanding lurus dengan luas permukaan jaringan dan tekanan parsial gas namun berbanding terbalik dengan ketebalan jaringan. Sawar gas-darah di paru sangat luas (sekitar 50 hingga 100 m²) sedangkan ketebalannya hanya 0,3 μ m diberbagai tempat sehingga mendukung efisiensi laju difusi oksigen dan karbondioksida. Selain itu, laju difusi juga berbanding lurus dengan kelarutan gas dalam jaringan namun berbanding terbalik dengan akar pangkat dua berat molekulnya. Hal ini menyebabkan karbondioksida dapat berdifusi 20 kali lebih cepat dibandingkan oksigen karena memiliki kelarutan jaringan yang lebih tinggi dengan berat molekul yang mirip. Adanya kelainan yang mempengaruhi luas permukaan dan ketebalan sawar difusi serta tekanan parsial gas dapat mempengaruhi efisiensi pertukaran gas ini (West & Luks, 2016).

TRANSPOR GAS

Darah mentranspor oksigen dan karbondioksida antara paru dengan jaringan tubuh. Oksigen dan karbondioksida memiliki sifat kelarutan serta kemampuan ikatan yang berbeda dan menggunakan mekanisme kimia spesifik selama proses transpor. Pengangkutan gas dilakukan dengan cara terlarut dalam plasma atau melalui reaksi kimia dengan hemoglobin di eritrosit yang kemudian memfasilitasi transpor gas antara paru dan jaringan tubuh (Hall & Hall, 2021; Levitzky, 2022).

Hemoglobin

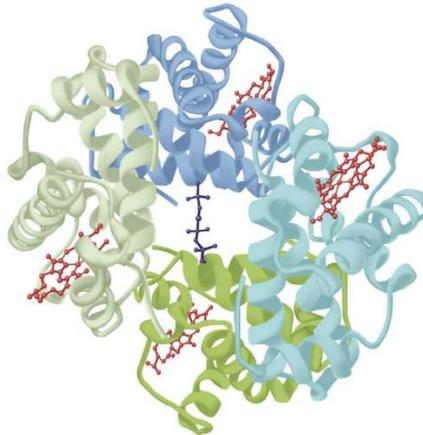
Hemoglobin, protein dalam eritrosit, memiliki peran penting dalam mengikat maupun melepaskan oksigen dan karbondioksida. Setiap molekul hemoglobin terdiri dari empat subunit globin (2 rantai alfa dan 2 rantai beta) yang masing-masing berikatan dengan satu gugus heme. Setiap gugus heme mengandung ion besi (Fe^{2+}) yang memungkinkan ikatan reversibel dengan oksigen membentuk oksihemoglobin. Selain itu, CO_2 dapat terikat pada gugus amino dalam hemoglobin membentuk karbaminohemoglobin yang mengurangi afinitas hemoglobin terhadap O_2 , suatu fenomena yang dikenal sebagai efek Bohr (West & Luks, 2016).

Pembentukan oksihemoglobin dalam proses transport oksigen melibatkan perubahan struktural hemoglobin, yang dikendalikan oleh keseimbangan antara dua keadaan, yaitu *T-state (tense)* dan *R-state (relaxed)*. Dalam keadaan *T-state*, hemoglobin memiliki afinitas rendah terhadap oksigen, sehingga memungkinkan

pelepasan oksigen ke jaringan tubuh. Sebaliknya, *R-state* memiliki afinitas tinggi terhadap oksigen, yang mempermudah penyerapan oksigen di paru-paru. Hemoglobin dapat mengikat hingga empat molekul O₂ per tetramer, satu molekul untuk setiap heme. Transisi dari *T-state* ke *R-state* terjadi setelah satu molekul O₂ berikatan dengan salah satu gugus heme, meningkatkan afinitas untuk O₂ di gugus heme yang tersisa dalam hemoglobin. Hal ini disebut sebagai fenomena pengikatan kooperatif dimana ikatan garam yang menghubungkan sub unit *T state* terputus secara bertahap saat oksigen ditambahkan. Pengikatan kooperatif memungkinkan hemoglobin memaksimalkan jumlah O₂ yang dimuat pada tekanan parsial oksigen (PO₂) di paru-paru dan jumlah O₂ yang dilepaskan pada PO₂ di jaringan perifer (Ahmed et al., 2020; Kennelly & Rodwell, 2020).

Transisi hemoglobin dari *T-state* ke *R-state* dipengaruhi oleh proton, karbon dioksida, klorida, dan 2,3-bisfosfoglisarat (2,3-BPG). Semakin tinggi konsentrasi zat-zat ini, semakin banyak oksigen yang harus terikat untuk memicu transisi tersebut. Molekul 2,3-BPG diproduksi sebagai bagian dari jalur metabolisme glikolisis di dalam eritrosit dan dapat berikatan dengan hemoglobin dalam *T-state*, menstabilkan struktur ini serta menurunkan afinitas hemoglobin terhadap oksigen yang penting untuk memungkinkan pelepasan oksigen secara efisien ke jaringan tubuh (Kennelly & Rodwell, 2020). Pada kondisi hipoksia atau aktivitas fisik berat kadar 2,3-BPG meningkat, menstabilkan *T-state* sehingga mendukung pelepasan oksigen lebih banyak ke jaringan yang memerlukan (Barrett et al., 2019; West & Luks,

2016). Mekanisme ini memungkinkan hemoglobin untuk menyesuaikan pengikatan dan pelepasan oksigen sesuai kebutuhan fisiologis tubuh.



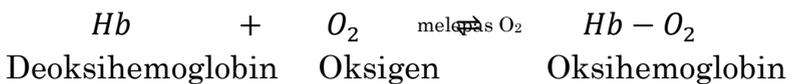
Sumber : (Kennelly & Rodwell, 2020)

Gambar 5.2. Struktur 3-Dimensi Hemoglobin.

Molekul 2,3-BPG (biru tua) terikat di tengah, 2 subunit α (hijau dan biru yang lebih gelap) 2 subunit β (hijau dan biru yang lebih terang), gugus prostetik heme (merah)

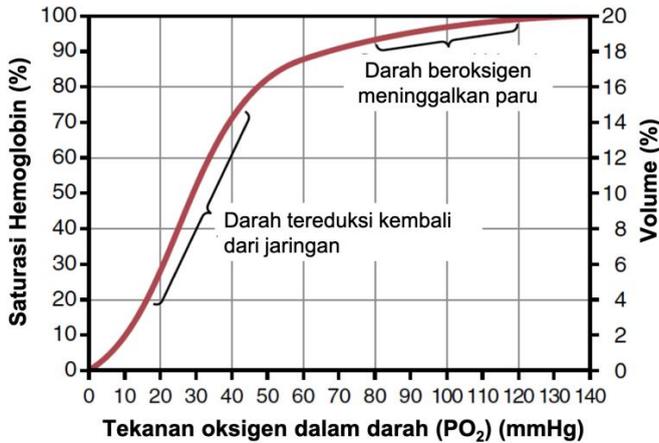
Pengantaran Oksigen

Oksigen tidak mudah larut sehingga hanya sekitar 1.5% dari oksigen yang dihirup larut dalam plasma. Sebanyak 98.5% oksigen darah berikatan dengan hemoglobin dalam eritrosit membentuk oksihemoglobin. Setiap 100 mL darah beroksigen mengandung sekitar 20 mL gas oksigen (Kennelly & Rodwell, 2020; Tortora & Derrickson, 2017).



Jumlah oksigen yang dapat berikatan dengan hemoglobin terutama ditentukan oleh tekanan parsial oksigen (PO_2). Semakin tinggi PO_2 , semakin banyak oksigen yang dapat berikatan dengan hemoglobin. Ketika hemoglobin sepenuhnya berikatan dengan oksigen membentuk oksihemoglobin ($Hb-O_2$), hemoglobin dianggap jenuh penuh/tersaturasi penuh. Sebaliknya, ketika hanya sebagian molekul hemoglobin yang terikat O_2 , maka Hb tersebut dikatakan memiliki kejenuhan parsial/tersaturasi sebagian. Persentase saturasi hemoglobin menunjukkan rata-rata jumlah oksigen yang terikat, dan kurva disosiasi $Hb-O_2$ menggambarkan hubungan ini. Misalnya, di paru-paru yang memiliki PO_2 tinggi, Hb mencapai hampir 100% kejenuhan, sedangkan pada jaringan tubuh dengan PO_2 yang lebih rendah, Hb akan melepaskan oksigen untuk memenuhi kebutuhan metabolik jaringan tersebut (Hall & Hall, 2021).

Kurva disosiasi $Hb-O_2$ juga menjelaskan bagaimana hemoglobin tetap sangat jenuh bahkan pada PO_2 rendah (sekitar 60 mmHg) yang umum terjadi di daerah pegunungan yang tinggi atau kondisi tertentu seperti penyakit jantung dan paru. Pada jaringan aktif, seperti otot yang berkontraksi, PO_2 dapat menurun di bawah 40 mmHg, yang menginduksi pelepasan besar oksigen dari hemoglobin untuk memenuhi kebutuhan metabolik yang tinggi di jaringan tersebut. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun PO_2 bervariasi, hemoglobin memiliki mekanisme adaptif yang memungkinkan pengiriman oksigen yang cukup sesuai dengan kebutuhan fisiologis tubuh (Barrett et al., 2019; Tortora & Derrickson, 2017).



Sumber : (Hall & Hall, 2021)

Gambar 5.3. Kurva Disosiasi Hb-O₂

Beberapa faktor dapat mempengaruhi pergeseran kurva disosiasi Hb-O₂ yang menyebabkan perubahan kecenderungan afinitas hemoglobin terhadap oksigen sehingga mempengaruhi pengantaran oksigen ke jaringan. Pergeseran kurva dapat ke kiri (afinitas lebih tinggi) maupun ke kanan (afinitas lebih rendah). Faktor tersebut diantaranya adalah perubahan pH (efek Bohr), konsentrasi 2,3-bisfosfoglisarat (2,3-BPG), dan suhu.

1) Perubahan pH dan Efek Bohr

Penurunan pH darah (menjadi lebih asam) menyebabkan berkurangnya afinitas hemoglobin terhadap oksigen sehingga oksigen lebih mudah dilepaskan. Asam yang utama diproduksi oleh jaringan aktif adalah asam laktat dan asam karbonat. Ketika pH turun, hemoglobin lebih tidak tersaturasi dengan oksigen dan kurva bergeser ke kanan. Efek ini, dikenal sebagai efek Bohr,

memastikan distribusi oksigen optimal sesuai kebutuhan jaringan yang mengalami metabolisme tinggi (seperti otot skeletal) atau saat aktivitas fisik intensif. Efek Bohr bekerja dalam dua arah : peningkatan konsentrasi ion hidrogen (H^+) dalam darah menyebabkan oksigen dilepaskan dari hemoglobin, dan sebaliknya, pengikatan oksigen pada hemoglobin menyebabkan pelepasan ion hidrogen (H^+) dari hemoglobin.

Peningkatan pH (lingkungan yang lebih basa) akan meningkatkan afinitas hemoglobin terhadap oksigen, menggeser kurva ke kiri, yang biasanya terjadi di paru-paru di mana oksigen perlu diikat erat oleh hemoglobin (Tortora & Derrickson, 2017; West & Luks, 2016).

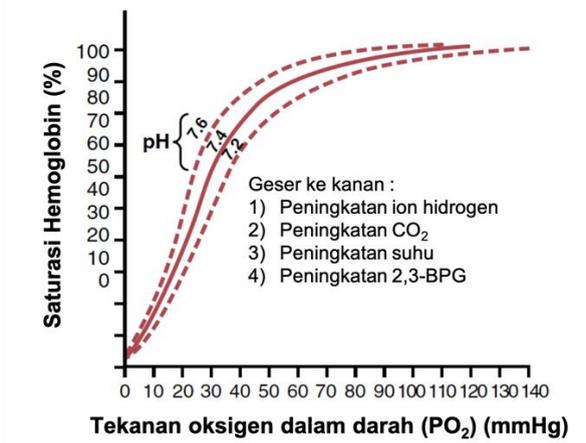
2) Peran 2,3-Bisfosfogliserat (2,3-BPG)

2,3-BPG diproduksi dalam eritrosit sebagai bagian dari glikolisis dapat mengikat hemoglobin dan menurunkan afinitasnya terhadap oksigen. Keberadaan 2,3-BPG menggeser kurva disosiasi ke kanan, membantu pelepasan oksigen di jaringan perifer. Peningkatan 2,3-BPG umumnya terjadi pada kondisi seperti hipoksia kronis, anemia, atau pada individu yang berada di daerah tinggi sebagai mekanisme adaptif untuk memastikan pasokan oksigen yang cukup (Kennelly & Rodwell, 2020).

3) Pengaruh Suhu

Suhu juga memainkan peran penting dalam afinitas hemoglobin terhadap oksigen. Ketika suhu meningkat, seperti pada kondisi demam atau aktivitas fisik berat, afinitas hemoglobin terhadap

oksigen menurun, menggeser kurva ke kanan. Ini mengoptimalkan pelepasan oksigen ke jaringan yang lebih aktif secara metabolik yang mengalami peningkatan kebutuhan oksigen (Hall & Hall, 2021). Sebaliknya, suhu yang lebih rendah meningkatkan afinitas hemoglobin terhadap oksigen dan menggeser kurva ke kiri, memperlambat pelepasan oksigen.



Sumber : (Hall & Hall, 2021)

Gambar 5.4. Pergeseran Kurva Disosiasi Hb-O₂

Pengantaran Karbondioksida

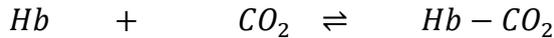
Terdapat sekitar 53 mL gas CO₂ dari setiap 100 mL darah tidak teroksigenasi pada keadaan normal dan istirahat. Karbondioksida ini diangkut dalam darah dalam 3 bentuk (Kennelly & Rodwell, 2020; Tortora & Derrickson, 2017; West & Luks, 2016):

1) Terlarut

Sekitar 5-10% CO₂ larut dalam plasma. Saat mencapai paru, CO₂ terlarut akan berdifusi menuju udara alveolar lalu dikeluarkan.

2) Senyawa karbaminohemoglobin

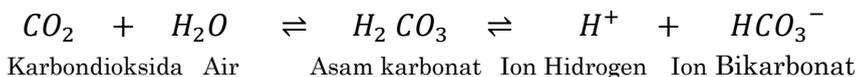
Sekitar 20-30% CO_2 berikatan dengan hemoglobin sebagai karbaminohemoglobin (Hb-CO_2). Karbondioksida dapat berikatan dengan ujung terminal asam amino pada 2 rantai globin alfa dan 2 rantai globin beta.



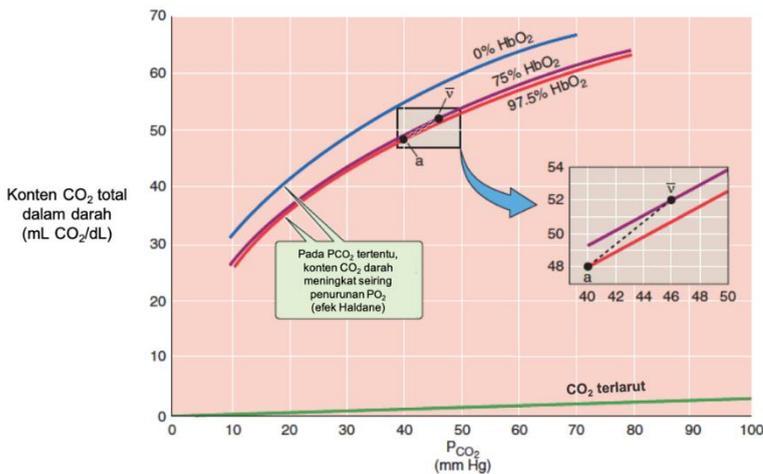
Deoksihemoglobin Karbondioksida Karbaminohemoglobin

3) Ion bikarbonat

Sebagian besar CO_2 (sekitar 60-70%) dikonversi menjadi ion bikarbonat (HCO_3^-) melalui reaksi dengan air dalam eritrosit yang dikatalisis oleh enzim karbonat anhidrase (*Carbonic Anhydrase/CA*). Reaksi ini menghasilkan asam karbonat (H_2CO_3) yang kemudian terdisosiasi menjadi H^+ dan HCO_3^- . Bikarbonat (HCO_3^-) lalu berdifusi keluar dari sel darah merah ke plasma mengikuti gradien konsentrasi sebagai bentuk utama transportasi. Hal ini diikuti dengan masuknya ion klorida (Cl^-) ke dalam sel darah merah sebagai pertukaran. Proses pertukaran ion negatif ini berfungsi untuk menjaga keseimbangan listrik antara plasma darah dan sitosol eritrosit, dikenal sebagai pergeseran klorida (*chloride shift*).



Pengangkutan total CO₂ dalam darah bergantung pada PCO₂, pH darah, dan PO₂. Hubungan ketiga parameter ini dengan pengangkutan CO₂ diilustrasikan melalui kurva disosiasi CO₂ (Gambar 5.5). Kurva disosiasi CO₂ memperlihatkan bagaimana variasi PCO₂ memengaruhi total kandungan CO₂ dalam darah. Meskipun nilai pH tidak secara langsung ditunjukkan, pH akan menurun seiring dengan meningkatnya PCO₂ pada sumbu x (menunjukkan kondisi asidosis respiratorik). Kurva biru menunjukkan disosiasi CO₂ saat PO₂ nol (saturasi O₂ atau SO₂ 0%). Kurva berikutnya menunjukkan disosiasi CO₂ pada PO₂ sebesar 40 mm Hg (SO₂ ≈ 75%, kurva ungu) dan 100 mm Hg (SO₂ ≈ 97,5%, kurva merah). Garis hijau di bagian bawah gambar menunjukkan bahwa komponen CO₂ terlarut dalam darah hanya sedikit meningkat saat PCO₂ bertambah (Boron, 2017).



Sumber : (Boron, 2017)

Gambar 5.5. Kurva Disosiasi CO₂ dan Efek Haldane

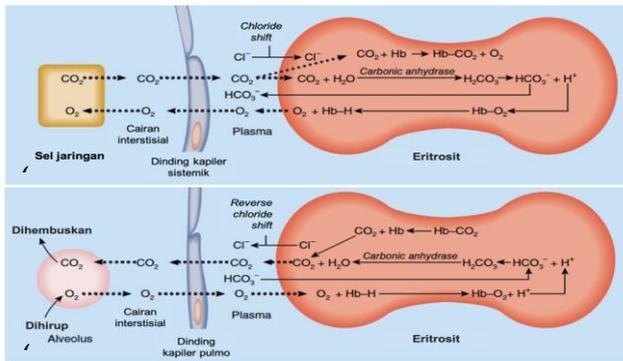
Pengangkutan CO_2 yang dipengaruhi saturasi hemoglobin oksigen ini dapat dijelaskan melalui efek Haldane. Semakin sedikit hemoglobin yang berikatan dengan oksigen (oksihemoglobin), semakin besar kemampuan darah untuk membawa CO_2 . Deoksihemoglobin memiliki dua karakteristik utama yang mendukung efek ini: (1) Deoksihemoglobin lebih banyak mengikat CO_2 dibandingkan oksihemoglobin, sehingga meningkatkan transport CO_2 . (2) Deoksihemoglobin juga lebih efektif dalam menetralkan ion H^+ dibandingkan oksihemoglobin. Hal ini menurunkan kadar H^+ dalam larutan dan memfasilitasi perubahan CO_2 menjadi HCO_3^- melalui reaksi yang dikatalisis oleh enzim karbonat anhidrase (Hall & Hall, 2021; Tortora & Derrickson, 2017; West & Luks, 2016).

Efek Haldane berperan penting dalam proses pertukaran gas di jaringan dan paru-paru. Saat oksigen dilepaskan dari hemoglobin di jaringan tubuh, kemampuan deoksihemoglobin untuk mengikat CO_2 dan H^+ meningkat, membantu pengangkutan gas buangan seperti CO_2 ke paru-paru untuk dieliminasi. Sebaliknya, ketika hemoglobin mengikat oksigen di paru-paru, kemampuan hemoglobin untuk mengangkut CO_2 menurun, yang memungkinkan gas ini untuk dikeluarkan dari tubuh secara efektif (Barrett et al., 2019).

Berbagai reaksi kimia memperantarai transpor oksigen dan karbondioksida di tubuh sedemikian rupa untuk memenuhi kebutuhan sel dalam metabolisme. Pada tingkat respirasi internal, CO_2 hasil metabolisme sel akan

melewati kapiler sistemik kemudian terlarut dalam plasma, berikatan dengan Hb di eritrosit membentuk karbaminohemoglobin, ataupun bereaksi dengan air membentuk ion bikarbonat (HCO_3^-). Sebagian HCO_3^- akan meninggalkan eritrosit mengikuti gradien konsentrasi diikuti dengan masuknya klorida (Cl^-) untuk menjaga keseimbangan listrik (*chloride shift*). Ion hidrogen yang terbentuk dari disosiasi spontan H_2CO_3 dapat menurunkan afinitas Hb terhadap oksigen sehingga oksigen dilepaskan ke jaringan dan hemoglobin membentuk Hb-H (efek Bohr). Semakin banyak terbentuk deoksihemoglobin, semakin banyak karbondioksida dapat diangkut ke paru (Kennelly & Rodwell, 2020; West & Luks, 2016).

Pada tingkat respirasi eksternal, tekanan parsial oksigen tinggi sehingga hemoglobin cenderung tersaturasi dengan oksigen membentuk Hb- O_2 (oksihemoglobin). Pembentukan Hb- O_2 ini melepaskan ion hidrogen yang dapat bereaksi dengan ion karbonat membentuk bikarbonat lalu dengan bantuan enzim karbonat anhidrase terdisosiasi menjadi air dan CO_2 . Pembentukan Hb- O_2 di paru juga menurunkan kemampuan hemoglobin mengikat CO_2 sehingga CO_2 dilepas kemudian dieliminasi bersama udara ekspirasi. Keseimbangan listrik dijaga dengan keluarnya ion klorida dari eritrosit melalui proses *reverse chloride shift* (Levitzky, 2022; Tortora & Derrickson, 2017).



Sumber : (Tortora & Derrickson, 2017)

Gambar 5.6. Pertukaran Gas O_2 dan CO_2 pada Respirasi Internal (a) dan Respirasi Eksternal (b)

SIMPULAN

Pertukaran oksigen dan karbondioksida pada sistem pernapasan melibatkan proses yang kompleks. Proses ini sangat penting untuk mempertahankan homeostasis tubuh dengan menyediakan oksigen yang diperlukan untuk metabolisme seluler dan membuang karbondioksida sebagai produk sampingan dari proses tersebut. Pertukaran gas yang efektif berlangsung melalui difusi pada alveolus di paru-paru. Mekanisme ini dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti luas permukaan alveolus, ketebalan membran alveolokapiler, serta tekanan parsial gas dalam darah dan udara. Sebagian besar oksigen ditranspor di darah bersama hemoglobin sedangkan karbondioksida membentuk ion bikarbonat. Proses transpor dan difusi gas ini terjadi di tingkat respirasi internal dan eksternal dipengaruhi oleh beberapa faktor mengikuti efek Bohr dan Haldane. Gangguan pada proses difusi dan transpor gas baik akibat

penyakit paru-paru atau gangguan sirkulasi dapat mengurangi efektivitas pertukaran gas yang berujung pada ketidakseimbangan oksigen dan karbon dioksida dalam tubuh.

- Amos, J., Rahmawati, Kartikasari, M.N.D., Wahyurianto, Ahmed, M. H., Ghatge, M. S., & Safo, M. K. (2020). Hemoglobin: Structure, Function and Allostery. *Springer, Cham, 94*, 345–382. https://doi.org/10.1007/978-3-030-41769-7_14.
- Barrett, K. E., Barman, S., Brooks, H., & Yuan, J. (2019). Gas Transport & pH. In *Ganong's Review of Medical Physiology* (26th ed.). McGraw-Hill Education.
- Boron, W. F. (2017). The Respiratory System. In E. L. Boulpaep (Ed.), *Medical Physiology* (3rd ed.). Elsevier.
- Hall, J. E., & Hall, M. E. (2021). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (14th ed.). Elsevier.
- Kennelly, P. J., & Rodwell, V. W. (2020). Proteins: Myoglobin & Hemoglobin. In *Harper's Illustrated Biochemistry* (31st ed., pp. 134–155). McGraw-Hill Education.
- Levitzky, M. J. (2022). *Pulmonary Physiology* (10th ed.). McGraw-Hill Education.
- Tortora, G., & Derrickson, B. (2017). The Respiratory System. In *Principles of Anatomy and Physiology* (15th ed., pp. 850–896). John Wiley & Sons, Inc.
- West, J. B., & Luks, A. M. (2016). *West's Respiratory Physiology: The Essentials* (10th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.



dr. Afifah Khoiru Nisa, M.Biomed lahir pada 23 April 1995. Wanita yang kerap disapa Nisa ini adalah anak dari pasangan MB Hendrie Anto (ayah) dan Any Purwati (ibu). Ia tercatat sebagai lulusan dokter dari Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat & Keperawatan Universitas Gadjah Mada lalu melanjutkan studi magister ilmu biomedik di intitusi yang sama. Selain menulis buku, ia juga kerap terlibat dalam penyusunan berbagai modul pengajaran maupun penelitian khususnya bidang Biokimia





BAB 6

KOLOID: SISTEM DISPERSI DALAM TUBUH DAN FORMULASI OBAT

WAHYUDIN

E-mail: wahyuwahyudin@unsoed.ac.id

PENDAHULUAN

Koloid adalah sistem dispers yang terdiri dari dua fase: fase terdispersi (partikel) dan medium pendispersi (Uriev and Kuchin, 2007). Dalam kimia, istilah "koloid" merujuk pada campuran di mana partikel-partikel kecil dari satu zat tersebar dalam zat lain. Ukuran partikel koloid umumnya berkisar antara 1-1000 nanometer, cukup besar untuk menghasilkan efek Tyndall—fenomena di mana cahaya tersebar ketika melewati campuran koloid, membuat partikel tampak berpendar. Ini berbeda dari larutan sejati, di mana partikel sepenuhnya larut dan tidak terlihat.

Sistem koloid memiliki sifat khas, yaitu kestabilan, yang menjadikan partikel dalam fase terdispersi tidak

mudah mengendap (Matter *et al.*, 2020). Kestabilan ini diatur oleh interaksi antarmuka antara partikel dan medium pendispersi, termasuk gaya Van der Waals, gaya elektrostatis, dan interaksi hidrofobik. Dalam sistem biologis dan formulasi farmasi, kestabilan koloid adalah faktor kunci yang memastikan partikel, seperti protein atau obat dalam bentuk nanopartikel, tetap terdispersi dan aktif di dalam tubuh (Narang *et al.*, 2013).

Koloid dapat diklasifikasikan berdasarkan fase terdispersi dan medium pendispersinya, yang mempengaruhi cara koloid berperilaku dalam lingkungan tertentu. Berikut adalah beberapa tipe utama koloid:

1. **Aerosol:** Sistem di mana fase terdispersi adalah partikel padat atau cair yang tersebar dalam gas. Contohnya adalah asap (padat dalam gas) dan kabut (cair dalam gas).
2. **Emulsi:** Koloid di mana fase terdispersi dan medium pendispersinya keduanya cair. Contoh khas adalah emulsi minyak dalam air, seperti dalam krim atau susu, dan air dalam minyak seperti emulsi dalam salep.
3. **Suspensi Koloidal:** Sistem di mana partikel padat terdispersi dalam cairan. Contoh sistem ini dalam farmasi termasuk obat-obatan berbentuk suspensi yang membutuhkan distribusi partikel yang stabil dalam cairan untuk efektivitas maksimal.
4. **Gelembung atau Busa:** Koloid dengan gas sebagai fase terdispersi dalam medium cair, seperti dalam busa sabun atau busa krim. Busa sering digunakan dalam terapi aerosol di dunia medis (Vilela *et al.*, 2018)

Sistem koloid memainkan peran penting dalam tubuh manusia dan dalam farmasi, terutama dalam pengantaran obat dan formulasi bahan biologis. Dalam tubuh, contoh sistem koloid yang vital adalah darah yang berfungsi sebagai suspensi koloidal, di mana sel-sel darah tersebar dalam plasma, memungkinkan transportasi oksigen, nutrisi, dan molekul lainnya. Dalam dunia farmasi, koloid sering dimanfaatkan untuk penyerapan obat yang optimal. Karena ukuran partikel koloid yang kecil, obat dapat diserap lebih efisien melalui membran sel, terutama dalam bentuk nanopartikel atau liposom (Ameeduzzafar *et al.*, 2016). Hal ini memungkinkan penargetan spesifik obat ke sel atau jaringan tertentu, yang penting dalam terapi kanker dan pengobatan penyakit kronis lainnya.

Sistem koloid juga memungkinkan penghantaran obat berkelanjutan (*sustained release*) yang sangat diperlukan untuk memastikan konsentrasi obat stabil dalam tubuh. Misalnya, nanopartikel yang terdispersi dapat direkayasa untuk melepaskan obat secara bertahap, mengurangi frekuensi dosis dan meningkatkan kepatuhan pasien. Secara keseluruhan, pemahaman mendalam mengenai koloid dan aplikasinya memberikan dasar kuat bagi penelitian dan pengembangan produk farmasi yang lebih efektif dan aman. Sifat unik koloid sebagai medium dispersi menjadikannya sangat bernilai dalam berbagai penerapan medis dan farmasi.

JENIS-JENIS SISTEM KOLOID DALAM TUBUH

Dalam tubuh manusia, cairan koloid memainkan peran penting dalam menjaga homeostasis, memfasilitasi

transportasi, dan mendukung fungsi biologis yang kompleks (Wiig and Swartz, 2012). Dua contoh utama dari koloid dalam cairan tubuh yaitu darah dan getah bening.

- ❖ **Darah:** Darah merupakan sistem koloid yang kompleks, di mana komponen-komponen besar seperti sel darah merah (eritrosit), sel darah putih (leukosit), dan trombosit tersuspensi dalam medium pendispersi yaitu plasma darah. Plasma, yang terdiri dari sekitar 90% air, mengandung protein-protein koloid seperti albumin, globulin, dan fibrinogen, yang membantu menjaga tekanan osmotik koloid. Tekanan ini sangat penting dalam mempertahankan cairan dalam pembuluh darah dan mencegah kebocoran cairan ke jaringan di sekitarnya, suatu mekanisme yang sangat penting dalam homeostasis cairan.
- ❖ **Getah Bening:** Getah bening juga merupakan contoh dari sistem koloid yang berperan dalam mengangkut limfosit dan makromolekul seperti protein ke dalam sistem limfatik. Getah bening memiliki peran penting dalam respon imun, karena ia mengangkut antigen dan sel-sel kekebalan tubuh ke kelenjar getah bening untuk pemrosesan lebih lanjut. Koloid dalam getah bening memastikan bahwa sel-sel kekebalan tubuh, serta sinyal molekuler seperti sitokin, dapat didistribusikan ke jaringan tubuh dengan efisien.

Fungsi Koloid dalam Stabilitas dan Transportasi Zat Gizi

Koloid dalam sistem biologi juga berfungsi untuk stabilitas dan distribusi zat gizi, termasuk vitamin, mineral, dan asam lemak esensial (Velikov and Pelan, 2008). Stabilitas zat gizi dalam bentuk koloid meningkatkan efisiensi transportasi dan mengurangi risiko pembentukan agregat atau endapan di dalam sistem vaskular, yang berpotensi menyebabkan penyumbatan atau gangguan sirkulasi. Misalnya:

- ✚ **Albumin sebagai Pembawa Molekuler:** Albumin, protein plasma yang sangat penting, merupakan koloid alami yang mengikat dan membawa berbagai molekul seperti asam lemak bebas, hormon, dan obat-obatan di dalam aliran darah. Albumin berperan sebagai pengikat molekul yang tidak larut dalam air, memastikan zat gizi dapat didistribusikan secara merata ke seluruh jaringan tubuh. Dalam konteks farmasi, albumin koloidal sering menjadi inspirasi dalam pembuatan sistem pembawa obat.
- ✚ **Lipoprotein:** Lipoprotein adalah koloid lain dalam darah yang bertugas mengangkut lipid atau lemak, yang secara alami bersifat hidrofobik. Terdapat beberapa jenis lipoprotein, seperti LDL (Low-Density Lipoprotein) dan HDL (High-Density Lipoprotein), yang membantu menjaga kestabilan lipid dalam bentuk koloidal, sehingga mereka dapat beredar bebas dalam sistem vaskular. Kestabilan koloidal ini sangat penting untuk menjaga

distribusi lipid esensial, seperti kolesterol dan trigliserida, yang dibutuhkan untuk berbagai fungsi seluler.

Peranan Koloid dalam Membran Sel dan Transportasi Antar-Sel

Sistem koloid juga memainkan peran kunci dalam fungsi dan struktur membran sel serta dalam mekanisme transportasi antar-sel (Salatin and Yari Khosroushahi, 2017). Beberapa diantaranya yaitu:

a. Struktur dan Kestabilan Membran Sel

Membran sel adalah struktur koloidal kompleks yang terbentuk dari lapisan ganda fosfolipid dengan protein tertanam, yang memberikan kestabilan serta fleksibilitas membran. Sistem koloid dalam membran ini menjaga sifat semipermeabel membran, memungkinkan transportasi selektif ion dan molekul penting. Selain itu, sifat koloidal membran ini memungkinkan interaksi langsung dengan partikel-partikel lain, termasuk reseptor dan molekul sinyal, untuk mengaktifkan respons biologis.

b. Transportasi Antar-Sel Melalui Eksositosis dan Endositosis

Koloid berperan dalam mekanisme endositosis dan eksositosis, di mana sel-sel menelan dan mengeluarkan partikel besar. Dalam endositosis, vesikel terbentuk sebagai koloid yang membawa partikel atau molekul besar ke dalam sel. Sebaliknya, pada eksositosis, vesikel koloidal

melepaskan isinya keluar sel, proses penting dalam sekresi hormon, neurotransmitter, dan molekul sinyal lain. Mekanisme ini memungkinkan transfer molekuler yang efisien antar-sel, mendukung komunikasi seluler yang vital bagi koordinasi fungsi fisiologis tubuh.

c. **Matriks Ekstraseluler (ECM)**

ECM juga merupakan sistem koloid yang berperan sebagai medium dispers bagi molekul seperti kolagen, proteoglikan, dan faktor pertumbuhan. Dalam konteks jaringan ikat, ECM mendukung struktur jaringan sekaligus memungkinkan difusi zat gizi dan sinyal molekuler antar-sel. Matriks ini membantu dalam pertumbuhan, perbaikan jaringan, dan komunikasi antar-sel, yang menjadikannya krusial dalam berbagai aplikasi klinis, seperti rekayasa jaringan dan terapi regeneratif.

SIFAT-SIFAT FISIKO-KIMIA KOLOID DALAM SISTEM BIOLOGIS

Dalam sistem biologis, sifat-sifat fisiko-kimia koloid sangat penting untuk mempertahankan fungsi dan kestabilan koloid dalam tubuh. Tiga faktor utama yang mempengaruhi perilaku dan stabilitas koloid adalah ukuran partikel, muatan permukaan, dan proses koagulasi (Sun *et al.*, 2019). Memahami faktor-faktor ini adalah kunci dalam pengembangan aplikasi biomedis, termasuk formulasi obat dan teknik penghantaran obat.

Ukuran Partikel Koloid dan Stabilitasnya

Ukuran partikel dalam sistem koloid berkisar antara 1 hingga 1000 nanometer. Ukuran partikel ini menentukan apakah koloid tersebut akan tetap stabil atau rentan mengalami pengendapan atau agregasi. Di dalam tubuh, ukuran partikel koloid berpengaruh besar terhadap kemampuan distribusi dan daya serap zat aktif ke dalam jaringan.

- **Efek Ukuran Partikel pada Stabilitas:** Partikel koloid dengan ukuran yang sangat kecil cenderung lebih stabil karena gerak Brownian, yaitu gerakan acak yang terjadi karena tumbukan konstan molekul-molekul kecil medium pendispersi (seperti air) dengan partikel koloid. Gerakan acak ini mencegah partikel koloid untuk mengendap, karena gaya gravitasi pada partikel-partikel ini relatif lemah. Dalam sistem biologis, seperti dalam darah atau cairan sel, kestabilan partikel ini memungkinkan distribusi zat yang lebih merata, misalnya protein dan lipoprotein dalam plasma darah.
- **Ukuran Partikel dan Distribusi Biologis:** Ukuran partikel koloid juga berperan dalam pengangkutan zat melalui membran biologis. Partikel koloid yang lebih kecil memiliki rasio luas permukaan terhadap volume yang lebih besar, yang meningkatkan kemampuan mereka untuk berinteraksi dengan sel atau jaringan target. Contohnya, nanopartikel sering kali digunakan dalam teknologi penghantaran obat karena mereka dapat dengan mudah menembus membran sel dan memasuki

jaringan yang spesifik. Partikel koloid dengan ukuran kecil juga lebih stabil dalam lingkungan tubuh yang dinamis, sehingga mereka dapat tetap terdispersi dan efektif dalam menghantarkan molekul bioaktif.

Muatan Permukaan dan Interaksi Antar Partikel Koloid

Muatan permukaan partikel koloid memiliki peran penting dalam kestabilan dan interaksi antar partikel. Dalam sistem biologis, muatan ini bisa dihasilkan dari ionisasi gugus kimia di permukaan partikel atau dari adsorpsi ion dari medium di sekitarnya. Muatan ini mendorong terjadinya interaksi antar partikel melalui gaya elektrostatis, yang berperan besar dalam menentukan apakah koloid akan tetap stabil atau mengalami koagulasi (Liang *et al.*, 2007).

- **Muatan Permukaan dan Stabilitas Koloid:** Partikel koloid bermuatan cenderung saling menolak satu sama lain, sehingga mencegah partikel-partikel tersebut berkumpul atau beragregasi. Dalam lingkungan biologis seperti plasma darah, protein koloidal seperti albumin dan globulin memiliki muatan negatif pada pH fisiologis (sekitar 7,4), sehingga mereka saling tolak-menolak dan tetap terdispersi. Kestabilan ini sangat penting untuk memastikan protein dalam darah tetap aktif dan tidak mengalami koagulasi yang dapat mengganggu aliran darah.

- **Lapisan Ganda Elektrik (Electrical Double Layer):** Dalam sistem koloid, muatan permukaan biasanya diikuti oleh pembentukan lapisan ganda elektrik, yaitu lapisan ion yang bermuatan berlawanan yang mengelilingi partikel koloid. Lapisan ini terdiri dari lapisan stern, yang merupakan lapisan ion yang terikat kuat pada permukaan partikel, dan lapisan difusi, yang terdiri dari ion-ion yang bergerak bebas. Lapisan ganda elektrik ini menciptakan potensial zeta, yang merupakan potensial listrik antara permukaan partikel dan lapisan difusi. Potensial zeta ini penting dalam menentukan kestabilan koloid; semakin besar potensial zeta, semakin stabil koloid tersebut karena gaya tolak-menolak antar partikel lebih kuat.
- **Interaksi Antar Partikel: Gaya Van der Waals dan Gaya Tolak-Menolak Elektrostatis:** Stabilitas koloid juga dipengaruhi oleh keseimbangan antara gaya tarik-menarik van der Waals dan gaya tolak-menolak elektrostatis antar partikel. Dalam tubuh, keseimbangan ini perlu dijaga agar koloid tetap stabil dan tidak mengendap atau mengalami agregasi. Misalnya, dalam sistem penghantaran obat berbasis nanopartikel, interaksi antara partikel koloid perlu dioptimalkan agar partikel dapat menyebar dengan baik dan menargetkan area tertentu tanpa saling menempel.

Proses Koagulasi dan Kestabilan Sistem Koloid

Koagulasi adalah proses di mana partikel-partikel koloid bergabung dan membentuk agregat

yang lebih besar, yang pada akhirnya dapat menyebabkan pengendapan (Wang *et al.*, 2021). Dalam konteks biologis, koagulasi koloid seringkali dihindari, karena dapat mengganggu fungsi fisiologis normal dan menyebabkan pembentukan endapan yang tidak diinginkan dalam aliran darah atau jaringan.

- **Koagulasi pada Kondisi Elektrolit Tinggi:** Salah satu faktor yang dapat memicu koagulasi koloid adalah peningkatan konsentrasi elektrolit dalam medium. Ion-ion dalam elektrolit dapat menetralkan muatan permukaan partikel koloid, sehingga mengurangi gaya tolak-menolak antar partikel. Dalam sistem biologis, ini dapat terjadi, misalnya, pada kasus kelebihan ion kalsium atau natrium dalam plasma darah yang dapat menyebabkan protein terkoagulasi. Hal ini sangat relevan dalam kondisi seperti gagal ginjal, di mana ketidakseimbangan elektrolit dapat menyebabkan koagulasi protein dalam darah.
- **Efek pH pada Koagulasi:** pH lingkungan juga memainkan peran penting dalam proses koagulasi. Pada pH tertentu, partikel koloid dapat kehilangan muatannya, yang membuatnya lebih rentan terhadap agregasi. Dalam darah, misalnya, perubahan pH yang signifikan dapat menyebabkan protein plasma kehilangan muatannya, sehingga mereka cenderung mengalami koagulasi. Ini dapat menyebabkan kondisi seperti acidosis atau alkalosis yang dapat mengganggu homeostasis tubuh.

- **Koagulasi dalam Penghantaran Obat Berbasis Koloid:** Dalam teknologi penghantaran obat, koagulasi partikel koloid sering kali harus dicegah agar sistem penghantaran tetap stabil dan efektif. Salah satu pendekatan yang sering digunakan adalah dengan menambahkan surfaktan atau penstabil koloid yang dapat membentuk lapisan pelindung di sekitar partikel. Surfactant ini mencegah koagulasi dengan cara menciptakan hambatan sterik antara partikel-partikel koloid. Dalam sistem penghantaran obat, pencegahan koagulasi sangat penting untuk memastikan bahwa partikel koloid tetap dalam keadaan terdispersi dan dapat mencapai target sel atau jaringan dengan efisien.
- **Metode Stabilisasi Koloid untuk Mencegah Koagulasi:** Terdapat beberapa teknik yang digunakan untuk meningkatkan stabilitas koloid dalam sistem biologis, seperti penambahan polielektrolit atau polimer stabilisasi. Polielektrolit dapat meningkatkan muatan permukaan partikel koloid, sehingga mencegah koagulasi dengan memperkuat gaya tolak-menolak antar partikel. Selain itu, beberapa polimer stabilisasi dapat membentuk lapisan fisik di sekitar partikel koloid, mencegah agregasi dan memperpanjang waktu paruh partikel di dalam sistem biologis. Teknik-teknik ini sangat penting dalam pengembangan nanopartikel untuk penghantaran obat dan juga dalam bioteknologi untuk stabilisasi enzim atau protein yang disuspensikan.

Secara keseluruhan, pemahaman tentang ukuran partikel, muatan permukaan, dan koagulasi dalam koloid biologis memberikan dasar penting untuk pengembangan aplikasi medis yang lebih efektif dan aman. Sifat-sifat ini memungkinkan manipulasi dan rekayasa koloid untuk berbagai kebutuhan biomedis, termasuk penghantaran obat yang terarah dan formulasi terapi yang lebih stabil.

FORMULASI OBAT DALAM BENTUK KOLOID

Formulasi obat dalam bentuk koloid merupakan pendekatan yang semakin sering digunakan dalam farmasi modern. Dengan menggunakan sistem koloid, para ilmuwan dapat menciptakan bentuk sediaan obat yang lebih stabil, efektif, dan mampu menargetkan area spesifik dalam tubuh. Karena sifat unik koloid dalam hal stabilitas, pengantaran zat aktif, dan interaksi dengan membran sel, sistem ini menjadi platform ideal untuk penghantaran obat-obatan yang kompleks.

Formulasi obat berbasis koloid melibatkan pencampuran zat aktif obat dengan medium dispers yang mampu menjaga zat aktif dalam bentuk terdispersi (Phillips *et al.*, 2016). Ada beberapa prinsip dasar yang harus dipertimbangkan dalam pembuatan formulasi koloid untuk aplikasi farmasi, yaitu:

1. Pemilihan Fase Dispersi dan Fase Terdispersi

Dalam formulasi koloid, fase terdispersi adalah partikel obat aktif yang tersebar dalam fase pendispersi, yang bisa berupa air, minyak, atau kombinasi keduanya. Pemilihan fase ini sangat bergantung pada sifat fisiko-kimia obat, seperti

kelarutan, stabilitas, dan interaksi potensial dengan medium. Contohnya, obat-obatan hidrofobik sering kali diformulasikan dalam emulsi minyak dalam air (O/W) agar dapat terdispersi dengan baik dalam sistem tubuh yang berair.

2. Stabilisasi Koloid

Salah satu tantangan dalam formulasi koloid adalah memastikan bahwa partikel tetap stabil dan tidak mengalami agregasi atau pengendapan. Stabilitas koloid dapat dicapai dengan penggunaan agen stabilisasi, seperti surfaktan atau polimer, yang membentuk lapisan pelindung di sekitar partikel obat. Stabilitas ini memastikan bahwa obat tetap terdispersi sepanjang waktu, meningkatkan bioavailabilitas dan memastikan pelepasan zat aktif yang konsisten.

3. Kontrol Ukuran Partikel

Dalam formulasi koloid, ukuran partikel sangat penting karena memengaruhi penyerapan obat, stabilitas, dan kemampuan untuk menargetkan jaringan tertentu. Partikel yang lebih kecil memiliki luas permukaan yang lebih besar, memungkinkan penyerapan yang lebih cepat dan pengantaran yang lebih efektif ke jaringan target. Ukuran partikel koloid yang lebih kecil juga meningkatkan kemampuan partikel untuk melewati penghalang biologis, seperti sawar darah-otak.

KEUNGGULAN DAN KEKURANGAN PENGUNAAN KOLOID UNTUK OBAT

Penggunaan sistem koloid dalam formulasi obat memiliki beberapa keunggulan yang signifikan, namun juga memiliki keterbatasan. Memahami kedua sisi ini akan membantu dalam memilih aplikasi yang tepat untuk sistem koloid dalam terapi medis. Beberapa keunggulan penggunaan Koloid untuk Obat, yaitu:

- ✚ **Meningkatkan Bioavailabilitas:** Sistem koloid meningkatkan bioavailabilitas obat, terutama untuk obat-obatan yang kurang larut dalam air (Din *et al.*, 2018). Dengan menjaga obat dalam bentuk terdispersi, sistem koloid memastikan bahwa zat aktif lebih mudah diserap oleh tubuh dan lebih cepat mencapai konsentrasi terapeutik.
- ✚ **Penghantaran Obat Terarah (Targeted Drug Delivery):** Sistem koloid memungkinkan penghantaran obat secara terarah, di mana obat dapat diformulasikan untuk mencapai jaringan atau organ tertentu (Mishra *et al.*, 2010). Contoh yang umum adalah penggunaan nanopartikel liposom untuk mengantarkan obat ke jaringan kanker. Liposom berukuran nanometer dapat disesuaikan agar lebih mudah diambil oleh sel-sel kanker melalui endositosis, meningkatkan konsentrasi obat pada lokasi yang diinginkan dan mengurangi efek samping pada jaringan sehat.
- ✚ **Penghantaran Obat Secara Bertahap:** Koloid memungkinkan pelepasan obat yang lambat dan bertahap (sustained release), yang sangat berguna

untuk terapi jangka panjang (Natarajan *et al.*, 2014). Hal ini mengurangi frekuensi dosis dan memastikan bahwa konsentrasi obat dalam darah tetap stabil selama jangka waktu yang lebih panjang. Formulasi obat dalam bentuk emulsi atau nanopartikel dapat dirancang untuk melepaskan zat aktif secara bertahap ketika koloid terdegradasi atau terpecah dalam tubuh.

- ✚ **Mengurangi Efek Samping:** Dengan menargetkan lokasi tertentu dan mengurangi dosis yang diperlukan, sistem koloid membantu mengurangi efek samping obat. Misalnya, obat-obatan kardiovaskular yang diformulasikan dalam liposom dapat menurunkan efek toksik pada jaringan lain dengan cara menargetkan langsung jaringan jantung.

Sedangkan untuk kekurangan Penggunaan Koloid untuk Obat, yaitu:

- ✚ **Ketidakstabilan Fisiko-Kimia:** Sistem koloid cenderung rentan terhadap ketidakstabilan fisiko-kimia, seperti koagulasi atau pengendapan, terutama jika tidak dijaga dengan agen stabilisasi yang tepat. Hal ini dapat mengurangi umur simpan obat dan menurunkan efektivitasnya jika tidak dikendalikan dengan benar.
- ✚ **Kebutuhan Penyimpanan dan Pengolahan Khusus:** Formulasi koloid sering memerlukan kondisi penyimpanan khusus untuk menjaga stabilitasnya, seperti suhu rendah atau pengemasan kedap udara. Penyimpangan dalam kondisi penyimpanan dapat

mempengaruhi kestabilan koloid dan merusak efektivitas obat.

- ✚ **Biaya Produksi:** Formulasi obat dalam bentuk koloid, terutama dalam skala nanometer seperti nanopartikel, memerlukan teknologi dan peralatan canggih yang meningkatkan biaya produksi. Hal ini membuat obat-obatan koloidal lebih mahal dibandingkan dengan formulasi obat konvensional.

CONTOH OBAT-OBATAN DALAM BENTUK KOLOID

Beberapa bentuk sediaan obat dalam formulasi koloid yang umum digunakan dalam farmasi termasuk emulsi, suspensi, dan gel. Masing-masing memiliki karakteristik unik dan diaplikasikan dalam berbagai terapi medis.

❖ **Emulsi**

Emulsi adalah sistem koloid di mana dua cairan yang tidak bercampur, seperti minyak dan air, terdispersi satu sama lain dengan bantuan surfaktan (Umar *et al.*, 2018). Dalam farmasi, emulsi sering digunakan untuk obat-obatan topikal, seperti krim atau lotion, serta untuk sediaan oral dan parenteral. Contoh: Propofol adalah contoh obat anestesi umum yang diformulasikan dalam emulsi minyak dalam air (O/W). Emulsi ini membantu meningkatkan kelarutan obat, memungkinkan penghantaran yang efektif melalui injeksi intravena.

Keuntungan penggunaan emulsi adalah dapat meningkatkan bioavailabilitas obat lipofilik

dan memungkinkan pengaturan konsentrasi obat yang lebih tepat. Emulsi juga memberikan rasa lebih nyaman bagi pasien dalam aplikasi topikal karena dapat melembabkan dan melindungi kulit.

❖ **Suspensi**

Suspensi adalah sistem koloid di mana partikel padat yang tidak larut terdispersi dalam medium cair (Nutan and Reddy, 2010). Suspensi sering kali digunakan ketika obat aktif tidak larut dalam air atau medium pelarut lainnya. Contoh: Antasida seperti magnesium hidroksida, yang sering digunakan untuk mengobati asam lambung, diformulasikan dalam bentuk suspensi untuk memastikan distribusi partikel obat dalam lambung dan meningkatkan efisiensi kerja obat.

Keuntungan penggunaan suspensi adalah memungkinkan penghantaran dosis yang lebih besar tanpa perlu pelarut organik, yang mungkin tidak diinginkan dalam formulasi oral. Suspensi juga sering kali memberikan efek terapeutik yang lebih cepat, karena partikel obat dapat langsung berinteraksi dengan area target.

❖ **Gel**

Gel adalah sistem koloid semi-padat di mana fase terdispersi berupa partikel padat yang tersuspensi dalam medium yang lebih kental, seperti air atau minyak (Burey *et al.*, 2008). Gel sering digunakan untuk formulasi topikal dan sediaan mata, karena sifatnya yang lembut, dingin, dan mudah diaplikasikan. Contoh: Diklofenak gel adalah contoh obat antiinflamasi non-steroid

(NSAID) yang diformulasikan dalam bentuk gel untuk aplikasi topikal. Gel ini memberikan efek langsung pada area peradangan tanpa menyebabkan efek samping sistemik yang biasa terjadi pada tablet atau kapsul.

Keuntungan: Formulasi dalam bentuk gel meningkatkan kenyamanan pengguna dan memastikan obat tetap berada di area aplikasi untuk waktu yang lebih lama, yang meningkatkan efek terapeutik. Gel juga lebih mudah diserap kulit dan dapat membantu melembabkan area aplikasi.

SISTEM KOLOID UNTUK PENGHANTARAN OBAT TERARAH (TARGETED DRUG DELIVERY)

Penghantaran obat terarah atau targeted drug delivery berbasis koloid adalah salah satu inovasi penting dalam farmasi modern. Sistem ini dirancang untuk menargetkan lokasi tertentu dalam tubuh, seperti jaringan atau organ yang sakit, sehingga meminimalkan efek samping dan meningkatkan efektivitas terapi. Dengan memanfaatkan partikel koloid sebagai pembawa obat, penghantaran terarah ini menjadi lebih akurat, khususnya dalam terapi penyakit kronis seperti kanker dan penyakit sistemik.

Penghantaran obat terarah bertujuan untuk mendepositkan obat aktif tepat di lokasi target, mengurangi distribusi sistemik yang luas, dan menurunkan risiko efek samping. Sistem koloid sangat ideal untuk tujuan ini karena partikel-partikelnya dapat dimodifikasi untuk mengarahkan obat ke lokasi tertentu

(Burey *et al.*, 2008). Konsep penghantaran obat terarah melibatkan beberapa prinsip dasar, yaitu:

- a. **Peningkatan Permeabilitas dan Retensi (Enhanced Permeability and Retention - EPR):** Tumor dan jaringan yang meradang seringkali memiliki struktur pembuluh darah yang tidak normal, yang memungkinkan partikel-partikel kecil (seperti nanopartikel koloid) untuk menembus dan tertahan di area tersebut. Efek EPR memungkinkan obat yang diformulasikan dalam bentuk koloid untuk secara selektif menumpuk di jaringan target, seperti tumor, sementara mengurangi distribusi di jaringan sehat.
- b. **Penggunaan Ligand atau Penanda Permukaan:** Penghantaran obat terarah juga dapat dicapai melalui modifikasi permukaan partikel koloid dengan ligand, seperti antibodi, peptida, atau gula spesifik, yang dapat mengenali reseptor tertentu pada permukaan sel target. Teknik ini disebut sebagai *targeting* aktif dan memungkinkan partikel koloid untuk “mengunci” dan menargetkan sel-sel tertentu, seperti sel kanker, yang mengekspresikan reseptor spesifik.
- c. **Kontrol Pelepasan Obat:** Dengan menggunakan sistem koloid, obat dapat diformulasikan untuk dilepaskan secara bertahap ketika partikel koloid mencapai lokasi target. Pelepasan bertahap ini mengurangi kebutuhan akan dosis berulang dan menjaga konsentrasi obat yang stabil pada area target, meningkatkan efektivitas terapi.

NANOPARTIKEL DAN LIPOSOM SEBAGAI SISTEM PEMBAWA OBAT

Nanopartikel dan liposom adalah dua jenis koloid utama yang digunakan sebagai sistem pembawa dalam penghantaran obat terarah. Kedua sistem ini memiliki keunggulan unik yang membuatnya sangat efektif untuk penghantaran obat di lingkungan biologis. Berikut penjelasan dari keduanya:

- **Nanopartikel sebagai Pembawa Obat:** Nanopartikel adalah partikel ultra-kecil dengan ukuran yang umumnya berada di bawah 100 nanometer, memungkinkan mereka untuk masuk ke dalam sel atau melewati sawar darah-otak (Zhou *et al.*, 2018). Nanopartikel dapat terbuat dari berbagai material, seperti polimer, logam, atau lipid, yang masing-masing memberikan keuntungan tertentu dalam hal stabilitas, biodegradabilitas, dan kontrol pelepasan obat.
 - **Polymeric Nanoparticles:** Partikel ini dibuat dari polimer seperti PLGA (Polylactic-co-Glycolic Acid), yang dapat terdegradasi dalam tubuh dan melepaskan obat secara bertahap. Partikel ini sangat efektif dalam menghantarkan obat anti-kanker dan anti-inflamasi.
 - **Nanopartikel Logam (Metallic Nanoparticles):** Misalnya, nanopartikel emas yang sering digunakan dalam terapi kanker. Partikel ini dapat dimodifikasi untuk menargetkan sel kanker dan diaktifkan oleh sinar inframerah untuk memanaskan dan menghancurkan sel-sel

tersebut, suatu teknik yang dikenal sebagai terapi hipertermia.

- **Liposom sebagai Sistem Pembawa Obat:** Liposom adalah vesikel berbentuk bulat yang terdiri dari lapisan fosfolipid ganda yang mirip dengan membran sel (Lasic, 1995). Struktur liposom yang unik membuatnya sangat efektif untuk mengenkapsulasi obat-obatan yang larut dalam air di inti berair atau obat lipofilik dalam lapisan lipid. Keunggulan Liposom adalah bahwa liposom dapat dengan mudah melewati membran sel, yang meningkatkan pengantaran obat langsung ke dalam sel target. Selain itu, liposom dapat dimodifikasi dengan molekul penanda atau ligand yang memungkinkan targeting aktif. Liposom dapat disesuaikan untuk melepaskan obat dalam waktu tertentu, tergantung pada komposisi lipid dan kondisi lingkungan seperti pH. Misalnya, liposom yang sensitif terhadap pH dapat melepaskan obat ketika mencapai area tumor yang umumnya memiliki lingkungan asam.

CONTOH APLIKASI KOLOID DALAM TERAPI KANKER DAN PENYAKIT SISTEMIK LAINNYA

Sistem koloid berbasis nanopartikel dan liposom telah diadaptasi untuk berbagai terapi medis, terutama untuk pengobatan kanker dan penyakit sistemik lain yang memerlukan penghantaran obat yang tepat dan minim efek samping. Berikut beberapa penggunaannya dalam terapi, yaitu:

✚ **Terapi Kanker dengan Nanopartikel:** Dalam terapi kanker, nanopartikel sering digunakan untuk membawa obat kemoterapi langsung ke tumor, sehingga mengurangi toksisitas sistemik. Misalnya, Doxil®, sebuah formulasi doxorubicin berbasis liposom, dirancang untuk menghantarkan obat langsung ke jaringan kanker dengan menghindari sistem imun dan memperpanjang waktu sirkulasi dalam darah. Hal ini sangat berguna dalam mengurangi kerusakan pada jaringan sehat yang sering terjadi pada kemoterapi tradisional. Selain itu, penggunaan nanopartikel logam seperti nanopartikel emas dalam terapi kanker memberikan pendekatan inovatif yang dikenal sebagai terapi fototermal. Partikel emas yang telah dilapisi dengan ligand dapat dikirimkan ke tumor dan, ketika diaktifkan oleh sinar inframerah, akan menghasilkan panas yang membunuh sel kanker tanpa merusak jaringan di sekitarnya.

✚ **Pengobatan Penyakit Sistemik dengan Liposom dan Nanopartikel:** Penyakit sistemik seperti rheumatoid arthritis dan penyakit kardiovaskular juga dapat ditargetkan dengan menggunakan sistem koloid. Dalam pengobatan rheumatoid arthritis, nanopartikel yang mengandung obat anti-inflamasi dapat ditargetkan ke jaringan sendi yang meradang, mengurangi peradangan dan nyeri tanpa memberikan efek samping yang signifikan pada jaringan lain (Dolati *et al.*, 2016). Liposom juga digunakan dalam terapi penyakit infeksius, seperti tuberkulosis dan infeksi HIV. Dalam kasus

HIV, nanopartikel liposom yang mengandung antiretroviral dapat menargetkan reservoir virus di dalam tubuh, memungkinkan efek pengobatan yang lebih tahan lama dan efektif. Formulasi ini memaksimalkan konsentrasi obat pada tempat infeksi dan mengurangi dosis total yang diperlukan.

 **Pengobatan Penyakit Neurodegeneratif:** Nanopartikel polimer dan liposom dapat diformulasikan untuk melewati sawar darah-otak, yang biasanya merupakan penghalang bagi banyak obat konvensional. Ini sangat penting dalam terapi penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer dan Parkinson. Dengan menargetkan obat langsung ke otak, nanopartikel liposom yang mengandung neuroprotektor atau agen regeneratif dapat meningkatkan efektivitas terapi dan membantu memperlambat perkembangan penyakit (Akhtar *et al.*, 2021).

INTERAKSI OBAT DALAM SISTEM KOLOID DENGAN TUBUH

Sistem koloid menawarkan pendekatan inovatif dalam penghantaran obat dengan memengaruhi jalur farmakokinetik obat: penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Selain itu, sifat koloid yang unik memberikan peluang untuk meningkatkan efektivitas dan bioavailabilitas obat, sekaligus memungkinkan kontrol yang lebih baik terhadap pelepasan zat aktif.

Penyerapan, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi Obat dalam Sistem Koloid

- **Penyerapan:** Sistem koloid memengaruhi cara obat diserap oleh tubuh. Dalam formulasi koloid, partikel-partikel kecil seperti nanopartikel atau liposom dapat melewati penghalang biologis yang biasanya sulit ditembus oleh molekul obat biasa. Penyerapan obat yang terkandung dalam sistem koloid dapat terjadi melalui berbagai mekanisme:
 - ✓ **Penyerapan Transselular dan Paraselular:** Partikel koloid, khususnya nanopartikel, dapat menembus membran sel secara transselular melalui endositosis, di mana sel “menelan” partikel tersebut. Ini memungkinkan obat diserap langsung oleh sel target, yang sangat penting dalam penghantaran obat-obat hidrofobik. Penyerapan paraselular juga dimungkinkan, terutama untuk partikel kecil yang dapat melewati celah antar-sel.
 - ✓ **Penetrasi Sawar Darah-Otak:** Dalam terapi penyakit neurodegeneratif, sistem koloid membantu obat untuk melewati sawar darah-otak yang biasanya menjadi penghalang bagi banyak obat. Liposom dan nanopartikel tertentu dapat dimodifikasi untuk menargetkan reseptor pada sawar darah-otak, memungkinkan penyerapan obat ke dalam jaringan otak.
- **Distribusi:** Sistem koloid memengaruhi distribusi obat di seluruh tubuh, yang menentukan sejauh mana obat mencapai jaringan target. Koloid dapat membantu mendistribusikan obat secara lebih

selektif dengan memanfaatkan efek permeabilitas yang meningkat di area-area peradangan atau tumor, suatu fenomena yang dikenal sebagai Enhanced Permeability and Retention (EPR) (Zi *et al.*, 2022). Distribusi obat dalam sistem koloid juga tergantung pada ukuran dan muatan partikel. Partikel kecil dengan muatan yang sesuai dapat menghindari pengenalan oleh sistem retikuloendotelial (RES), sehingga meningkatkan waktu sirkulasi obat dalam tubuh. Ini memungkinkan obat untuk mencapai area target dengan lebih efektif dan mengurangi distribusi ke jaringan non-target, mengurangi efek samping sistemik.

- **Metabolisme:** Sistem koloid memengaruhi metabolisme obat dengan memberikan perlindungan terhadap degradasi enzimatik di hati atau plasma (Beija *et al.*, 2012). Dalam bentuk bebas, obat-obatan sering kali cepat dimetabolisme oleh enzim hati, yang dapat menurunkan efektivitasnya. Namun, obat yang dienkapsulasi dalam liposom atau nanopartikel dapat terlindungi dari enzim, sehingga metabolisme tertunda dan waktu paruh obat dalam tubuh meningkat. Selain itu, sistem koloid memungkinkan metabolisme yang lebih selektif. Dengan menargetkan organ tertentu, metabolisme obat dapat lebih efisien. Contohnya adalah terapi dengan liposom yang hanya akan terpecah dan melepaskan obat saat mencapai jaringan target yang memiliki lingkungan pH rendah atau enzim tertentu.

- **Ekskresi:** Sistem koloid juga dapat memengaruhi ekskresi obat. Partikel koloid dengan ukuran besar cenderung lebih lambat diekskresikan oleh ginjal dibandingkan molekul obat yang bebas (Zhang *et al.*, 2020). Partikel kecil, terutama yang bersifat hidrofobik, cenderung diekskresikan melalui hati dan dikeluarkan dalam empedu.

Pemilihan material koloid juga penting dalam menentukan rute ekskresi. Nanopartikel yang terbuat dari polimer biodegradabel, seperti PLGA, akan terurai secara alami dalam tubuh menjadi metabolit yang aman dan dapat diekskresikan. Dengan demikian, formulasi koloid memberikan fleksibilitas dalam mengatur bagaimana obat dikeluarkan dari tubuh, mempengaruhi waktu paruh, dan efek terapeutiknya.

PENGARUH KOLOID TERHADAP EFEKTIVITAS DAN BIOAVAILABILITAS OBAT

Sistem koloid memberikan banyak keuntungan dalam meningkatkan efektivitas dan bioavailabilitas obat melalui beberapa mekanisme:

- ✚ **Bioavailabilitas yang Lebih Tinggi untuk Obat yang Sulit Larut:** Banyak obat yang efektif memiliki kelarutan rendah dalam air, yang membatasi bioavailabilitasnya ketika diberikan secara oral atau intravena. Dalam formulasi koloid, partikel koloid memungkinkan obat hidrofobik tetap dalam bentuk terdispersi, yang meningkatkan bioavailabilitasnya secara signifikan. Misalnya, obat-obatan kemoterapi yang

kurang larut dapat dikemas dalam liposom atau nanopartikel lipid untuk meningkatkan penyerapan dan mencapai konsentrasi terapeutik dengan lebih cepat.

- ✚ **Efek Penghantaran Obat Terarah (Targeted Drug Delivery):** Dengan menargetkan lokasi tertentu, sistem koloid meningkatkan konsentrasi obat di jaringan target, seperti tumor atau area peradangan, sehingga meningkatkan efektivitasnya. Bioavailabilitas di jaringan target meningkat tanpa meningkatkan dosis total yang diperlukan, mengurangi toksisitas sistemik dan meningkatkan profil keamanan obat.
- ✚ **Pengurangan Efek Samping:** Sistem koloid memungkinkan pelepasan obat yang terkendali, sehingga konsentrasi obat tetap dalam rentang terapeutik tanpa melampaui ambang batas yang menyebabkan efek samping. Pengantaran obat terarah juga mengurangi interaksi obat dengan jaringan yang tidak diinginkan, yang berkontribusi dalam menurunkan efek samping yang biasa terjadi pada obat konvensional.

Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Pelepasan Obat dari Sistem Koloid

Pelepasan obat dari sistem koloid dipengaruhi oleh sejumlah faktor fisiko-kimia yang dapat disesuaikan untuk mencapai profil pelepasan yang optimal, termasuk:

- ✚ **Komposisi Material Koloid:** Material yang digunakan dalam sistem koloid, seperti lipid pada

liposom atau polimer pada nanopartikel, sangat memengaruhi kinetika pelepasan obat. Misalnya, polimer dengan laju degradasi lambat memungkinkan pelepasan obat yang bertahap, yang bermanfaat untuk terapi jangka panjang. Komposisi lipid pada liposom juga dapat disesuaikan untuk meningkatkan permeabilitas dan melepaskan obat saat mencapai lingkungan pH atau suhu tertentu.

- ✚ **Interaksi Obat dengan Material Pembawa:** Kekuatan interaksi antara obat dan material pembawa koloid (seperti ikatan hidrofobik atau ikatan elektrostatik) memengaruhi laju pelepasan obat. Obat yang terikat kuat dengan pembawa akan terlepas lebih lambat, sedangkan obat yang berikatan lemah akan lebih cepat terlepas. Hal ini memberikan fleksibilitas bagi perancang formulasi untuk menentukan laju pelepasan obat sesuai kebutuhan terapeutik.
- ✚ **Respons Terhadap Lingkungan Fisiologis:** Sistem koloid dapat dirancang untuk merespons perubahan lingkungan fisiologis di area target, seperti pH, suhu, atau keberadaan enzim spesifik (Howes *et al.*, 2014). Misalnya, nanopartikel yang sensitif terhadap pH dapat dirancang untuk melepaskan obat di lingkungan asam, seperti di jaringan tumor atau peradangan. Hal ini memungkinkan pelepasan obat secara tepat waktu dan meningkatkan konsentrasi obat di lokasi target.

- ✚ **Ukuran dan Bentuk Partikel Koloid:** Ukuran partikel koloid juga berperan penting dalam pelepasan obat. Partikel yang lebih kecil cenderung melepaskan obat dengan lebih cepat karena luas permukaannya yang lebih besar. Sebaliknya, partikel yang lebih besar atau berbentuk khusus dapat memperpanjang waktu pelepasan. Pemilihan ukuran dan bentuk partikel sangat penting untuk menentukan seberapa cepat atau lambat obat akan dilepaskan dan diambil oleh jaringan target.
- ✚ **Penggunaan Surfaktan dan Penstabil:** Surfaktan atau stabilizer yang ditambahkan dalam formulasi koloid tidak hanya meningkatkan kestabilan, tetapi juga mempengaruhi pelepasan obat. Misalnya, surfaktan yang mengatur interaksi antara partikel koloid dan medium pendispersi dapat memperlambat atau mempercepat pelepasan obat. Stabilizer yang tepat juga membantu mempertahankan struktur koloid agar tidak mudah terurai sebelum mencapai target.

TEKNOLOGI DAN METODE PEMBUATAN KOLOID UNTUK FORMULASI OBAT

Dalam pembuatan formulasi obat berbasis koloid, pemilihan teknologi yang tepat menjadi faktor kunci untuk memastikan sistem penghantaran obat yang efektif, stabil, dan terkontrol. Teknologi yang digunakan harus mempertimbangkan karakteristik obat, stabilitas sistem, dan respons terhadap kondisi fisiologis. Sub-bab ini menjelaskan teknologi pembuatan koloid dalam bentuk nanopartikel, emulsi, dan suspensi, serta teknik

stabilisasi dan evaluasi untuk menjaga kestabilan dan efikasi formulasi.

Nanopartikel, Emulsi, dan Suspensi Obat

Nanopartikel adalah partikel dengan ukuran di bawah 100 nanometer yang sering digunakan sebagai sistem penghantaran obat untuk meningkatkan bioavailabilitas dan kemampuan targeting. Berikut adalah beberapa metode utama yang digunakan dalam pembuatan nanopartikel obat (Howes *et al.*, 2014):

- a. **Metode Emulsi-Solvent Evaporation:** Metode ini sering digunakan untuk menghasilkan nanopartikel dari polimer yang dapat terdegradasi dalam tubuh, seperti PLGA. Dalam teknik ini, larutan polimer dan obat di dalam pelarut organik diemulsikan dalam medium air yang mengandung surfaktan. Kemudian, pelarut organik diuapkan, meninggalkan partikel polimer yang mengandung obat dalam medium air.
- b. **Metode Emulsi dan Polimerisasi Interfasial:** Digunakan untuk nanopartikel berbasis polimer, metode ini melibatkan reaksi kimia pada antarmuka antara dua fase cair yang tidak bercampur, yang menghasilkan partikel polimer dengan ukuran nano. Metode ini cocok untuk obat yang sangat tidak larut dan membutuhkan pengantaran terarah.
- c. **Nanopresipitasi:** Teknik ini melibatkan presipitasi obat dalam larutan organik yang ditambahkan ke medium air yang mengandung surfaktan. Saat pelarut organik menguap, partikel obat terkonsentrasi menjadi nanopartikel dalam

medium air. Teknik ini ideal untuk obat-obatan hidrofobik dan menghasilkan nanopartikel yang cukup stabil tanpa memerlukan banyak stabilizer.

Emulsi adalah campuran dua cairan yang tidak bercampur, biasanya minyak dan air. Dalam pembuatan emulsi obat, surfaktan atau emulsifier ditambahkan untuk menjaga kestabilan antara fase minyak dan air. Beberapa jenis emulsi, yaitu:

- a. **Emulsifikasi Mekanis:** Teknik ini melibatkan pencampuran kuat menggunakan peralatan seperti homogenizer tekanan tinggi, mikrofluidizer, atau ultrasonik untuk membentuk emulsi yang stabil dengan ukuran partikel yang kecil. Homogenizer tekanan tinggi, misalnya, menghasilkan gaya geser yang intens yang memecah partikel menjadi ukuran kecil dan mempertahankan kestabilannya dalam medium cair.
- b. **Metode Inversi Fase:** Dalam metode ini, fase minyak dalam air (O/W) atau fase air dalam minyak (W/O) dibalik dengan mengubah suhu atau konsentrasi surfaktan. Teknik ini menghasilkan emulsi stabil dengan ukuran partikel yang lebih seragam dan sering digunakan untuk formulasi yang memerlukan waktu stabilitas yang lama.

Pembuatan Suspensi: Suspensi adalah sistem koloid di mana partikel padat terdispersi dalam cairan. Teknologi pembuatan suspensi tergantung pada karakteristik fisik obat dan kestabilan partikel. Beberapa teknik dalam pembuatan suspensi yaitu:

- a. **Milling atau Penggilingan Basah:** Teknik ini melibatkan penghancuran partikel padat dalam

medium cair menggunakan penggiling berkecepatan tinggi atau bola baja. Penggilingan ini menghasilkan partikel dengan ukuran yang sangat kecil dan seragam. Teknik ini cocok untuk obat-obatan yang memiliki stabilitas rendah dalam larutan.

- b. **Sonikasi:** Menggunakan gelombang ultrasonik untuk memecah partikel padat menjadi partikel yang lebih kecil dan menyebarkannya dalam cairan. Sonikasi menghasilkan suspensi dengan partikel yang lebih kecil dan lebih stabil, yang sangat penting untuk memastikan distribusi seragam dari dosis obat dalam suspensi.

METODE STABILISASI KOLOID DALAM FORMULASI OBAT

Stabilitas adalah faktor kunci dalam formulasi koloid untuk mencegah penggumpalan, pengendapan, atau perubahan sifat fisiko-kimia yang bisa mengurangi efektivitas obat. Beberapa metode stabilisasi yang umum digunakan dalam formulasi obat berbasis koloid meliputi:

1. **Penggunaan Surfaktan:** Surfaktan adalah molekul amfilik yang memiliki gugus hidrofilik dan hidrofobik, yang berfungsi untuk mengurangi tegangan permukaan antara fase minyak dan air, mencegah penggumpalan partikel. Surfaktan membantu menjaga kestabilan emulsi dan suspensi dengan mengelilingi partikel dan mencegahnya berkumpul.
2. **Penstabilan Sterik:** Penstabilan sterik melibatkan pelapisan permukaan partikel koloid dengan

polimer atau molekul besar yang menciptakan penghalang fisik antar partikel, mencegah koagulasi. Polimer seperti PEG (polyethylene glycol) sering digunakan untuk tujuan ini. Penstabilan sterik tidak hanya meningkatkan stabilitas tetapi juga memperpanjang waktu sirkulasi partikel dalam tubuh, yang penting dalam penghantaran obat.

3. **Lapisan Muatan Elektrostatik:** Teknik ini mengandalkan muatan listrik pada permukaan partikel untuk mencegah agregasi. Partikel bermuatan cenderung saling tolak-menolak, sehingga mencegah pengendapan. Untuk meningkatkan stabilitas elektrostatik, surfaktan ionik atau polielektrolit dapat ditambahkan ke dalam formulasi. Stabilitas elektrostatik ini sering digunakan pada nanopartikel untuk menjaga distribusi seragam dalam darah.
4. **Penggunaan Penstabil Ganda:** Kadang-kadang, kombinasi metode stabilisasi digunakan untuk meningkatkan kestabilan. Misalnya, kombinasi surfaktan dan polimer dapat memberikan stabilisasi sterik dan elektrostatik, menjaga agar partikel tetap terdispersi dalam jangka waktu yang lebih lama. Teknik stabilisasi ganda ini sangat bermanfaat pada formulasi yang menghadapi kondisi penyimpanan atau pH yang ekstrem.

EVALUASI STABILITAS DAN EFIKASI SISTEM KOLOID

Untuk memastikan formulasi koloid yang efektif, evaluasi stabilitas dan efikasi sangat penting dalam pengembangan produk farmasi. Berikut adalah metode utama yang digunakan:

- ❖ **Uji Stabilitas Fisik:** Stabilitas fisik koloid diuji dengan mengamati perubahan dalam ukuran partikel, distribusi ukuran partikel, dan penggumpalan atau sedimentasi selama periode penyimpanan. Teknik yang digunakan meliputi:
 - **Dynamic Light Scattering (DLS):** Teknik ini mengukur ukuran partikel dengan mengamati pola hamburan cahaya dari partikel koloid. DLS memberikan informasi mengenai perubahan ukuran partikel seiring waktu, yang menunjukkan kestabilan sistem koloid.
 - **Pengamatan Mikroskopi Elektron:** Mikroskop elektron (seperti SEM dan TEM) digunakan untuk mengamati morfologi partikel dan perubahan ukuran yang mungkin terjadi. Teknik ini membantu menentukan apakah ada penggumpalan partikel atau perubahan dalam struktur.
- ❖ **Uji Stabilitas Kimia:** Stabilitas kimia obat dalam sistem koloid dievaluasi untuk memastikan bahwa obat tidak mengalami degradasi atau perubahan struktur selama penyimpanan. Teknik-teknik seperti kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC) digunakan untuk mengidentifikasi degradasi kimia obat. Uji stabilitas kimia ini penting untuk

memastikan bahwa formulasi tetap efektif dan aman digunakan selama periode simpan.

- ❖ **Uji Stabilitas Termal dan Penyimpanan:** Stabilitas termal dan penyimpanan diuji dengan menyimpan koloid dalam kondisi yang bervariasi (seperti suhu tinggi, suhu rendah, atau cahaya langsung) untuk mengevaluasi bagaimana formulasi bertahan dalam berbagai kondisi. Formulasi diuji pada titik waktu yang berbeda untuk menentukan umur simpan yang optimal dan apakah perlu pengemasan khusus untuk menjaga stabilitas.
- ❖ **Uji In Vitro dan In Vivo:** Untuk memastikan efikasi sistem koloid dalam penghantaran obat, uji in vitro dan in vivo dilakukan. Uji in vitro membantu menentukan laju pelepasan obat dari koloid dalam kondisi simulasi fisiologis, sementara uji in vivo mengevaluasi respons biologis dan efektivitas obat pada model hewan atau manusia (Wahyudin *et al.*, 2024).

Misalnya, dalam terapi kanker, sistem koloid diuji untuk melihat apakah partikel berhasil mencapai jaringan tumor tanpa terdegradasi atau terdispersi terlalu dini. Hasil ini memberikan data penting dalam menyempurnakan formulasi dan memastikan efektivitas terapi.

APLIKASI DAN TREN TERKINI DALAM PENGEMBANGAN SISTEM KOLOID UNTUK FARMASI

Di era farmasi modern, sistem koloid telah menjadi pilar penting dalam pengembangan formulasi obat yang

lebih aman, efektif, dan terarah. Berkat inovasi yang pesat, aplikasi sistem koloid dalam penghantaran obat kini tidak hanya sebatas meningkatkan bioavailabilitas, tetapi juga memperluas cakupan terapeutik untuk berbagai penyakit kompleks. Inovasi dalam sistem koloid untuk farmasi telah menghasilkan teknologi-teknologi canggih yang memungkinkan penghantaran obat dengan tingkat keamanan dan efektivitas yang jauh lebih tinggi. Berikut beberapa inovasi yang sedang berkembang, yaitu:

- a. **Liposom Multi-Lapis (Multilamellar Liposomes):** Inovasi dalam desain liposom memungkinkan pengembangan liposom multi-lapis, di mana setiap lapisan dapat mengandung dosis berbeda dari zat aktif. Ini memungkinkan pelepasan obat yang terkontrol dan bertahap, sangat bermanfaat dalam terapi jangka panjang seperti terapi kanker atau HIV, di mana konsentrasi obat yang stabil sangat penting untuk efektivitas terapi.
- b. **Nanopartikel Cerdas Berbasis Respons Stimulus:** Saat ini, nanopartikel dapat dirancang untuk merespons stimulus spesifik di lingkungan target, seperti perubahan pH, suhu, atau enzim tertentu. Misalnya, nanopartikel yang sensitif terhadap pH dapat melepaskan obat ketika mencapai lingkungan asam, seperti pada jaringan tumor atau situs infeksi. Ini membuka pintu untuk terapi yang lebih spesifik dan mengurangi paparan obat pada jaringan sehat, sehingga mengurangi efek samping.
- c. **Lipid Nanoparticles (LNPs) untuk Vaksinasi dan Terapi Genetik:** Penggunaan LNPs telah menjadi sorotan, terutama setelah kesuksesan vaksin

mRNA COVID-19. LNPs digunakan untuk mengantarkan materi genetik dengan aman ke dalam sel tanpa degradasi oleh sistem imun. Keberhasilan ini telah menginspirasi lebih banyak penelitian untuk menggunakan LNPs dalam terapi genetik untuk penyakit-penyakit langka dan dalam perawatan berbasis mRNA lainnya.

TANTANGAN DAN PROSPEK MASA DEPAN DALAM PENGEMBANGAN SISTEM KOLOID

Meskipun prospek sistem koloid dalam farmasi sangat menjanjikan, pengembangannya menghadapi berbagai tantangan yang perlu diatasi:

- ✚ **Tantangan Skala Produksi:** Produksi sistem koloid dalam skala laboratorium berbeda jauh dari produksi dalam skala industri. Proses produksi skala besar sering kali menemui masalah dalam menjaga stabilitas dan kualitas produk akhir. Skalabilitas tetap menjadi tantangan utama, terutama untuk formulasi kompleks seperti nanopartikel dan liposom.
- ✚ **Kendala Regulasi:** Sistem koloid yang inovatif, seperti nanopartikel dan liposom, masih menghadapi tantangan dalam hal persetujuan regulasi. Badan pengawas, seperti FDA, mensyaratkan uji keamanan yang ketat, yang dapat memakan waktu dan biaya besar. Proses ini menjadi tantangan bagi perusahaan farmasi dalam membawa produk koloid inovatif ke pasar.
- ✚ **Biokompatibilitas dan Toksisitas Jangka Panjang:** Meski banyak sistem koloid yang dirancang untuk

aman dan biokompatibel, penelitian tentang efek jangka panjangnya masih terbatas. Hal ini terutama berlaku pada nanopartikel yang dapat bertahan dalam tubuh lebih lama. Memastikan biokompatibilitas tanpa efek samping jangka panjang adalah tantangan yang perlu diatasi dalam penelitian lebih lanjut.

STUDI KASUS DAN IMPLEMENTASI KOLOID DALAM TERAPI MODERN

Untuk mengilustrasikan potensi sistem koloid dalam terapi modern, berikut beberapa contoh studi kasus yang menunjukkan bagaimana teknologi ini diterapkan dalam praktik klinis:

- **Penggunaan Liposom dalam Terapi Kanker (Contoh: Doxil®):** Doxil®, formulasi doxorubicin berbasis liposom, merupakan contoh sukses aplikasi koloid dalam terapi kanker. Liposom ini dirancang untuk menargetkan jaringan kanker dengan memanfaatkan efek permeabilitas yang meningkat di area tumor. Doxil® memungkinkan penghantaran obat secara terarah ke sel kanker dan mengurangi toksisitas pada jaringan sehat, memberikan efek terapeutik yang kuat dengan efek samping yang lebih rendah dibandingkan kemoterapi konvensional (Rivankar, 2014).
- **Terapi Nanopartikel Emas dalam Hipertermia Kanker:** Nanopartikel emas telah digunakan dalam terapi fototermal kanker. Partikel ini diinjeksikan dan diarahkan ke area tumor, di mana mereka kemudian dipanaskan dengan sinar laser

inframerah, menyebabkan sel kanker mati karena panas tanpa merusak jaringan sehat. Terapi hipertermia ini adalah bukti nyata dari potensi sistem koloid dalam menciptakan terapi kanker yang lebih terarah dan kurang invasive (Hainfeld *et al.*, 2014).

- **Lipid Nanoparticles (LNPs) dalam Vaksin mRNA COVID-19:** Salah satu keberhasilan terbesar dalam aplikasi koloid adalah vaksin mRNA COVID-19, di mana lipid nanoparticles (LNPs) digunakan untuk melindungi dan mengantarkan materi genetik (mRNA) ke dalam sel tubuh. LNPs melindungi mRNA dari degradasi selama perjalanan dan memastikan materi genetik mencapai targetnya dengan aman. Keberhasilan LNPs dalam vaksinasi ini memicu eksplorasi lebih lanjut dalam penerapan LNPs untuk vaksin dan terapi genetik penyakit lain (Wilson and Geetha, 2022).
- **Nanopartikel dalam Terapi Penyakit Neurodegeneratif:** Dalam penelitian penyakit Alzheimer, nanopartikel polimer telah dikembangkan untuk menghantarkan zat aktif langsung ke otak. Nanopartikel ini dirancang untuk melewati sawar darah-otak dan melepaskan obat dengan laju yang terkendali di dalam otak. Implementasi ini membuka peluang besar untuk perawatan penyakit neurodegeneratif, yang selama ini sulit ditangani karena keterbatasan penghantaran obat ke otak (Asefy *et al.*, 2021).

- Akhtar, A. *et al.* (2021) 'Neurodegenerative diseases and effective drug delivery: A review of challenges and novel therapeutics', *Journal of Controlled Release*, 330, pp. 1152–1167. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.11.021>.
- Ameeduzzafar *et al.* (2016) 'Colloidal drug delivery system: amplify the ocular delivery', *Drug Delivery*, 23(3), pp. 700–716. Available at: <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.923065>.
- Asefy, Z., Hoseinnejjhad, S. and Ceferov, Z. (2021) 'Nanoparticles approaches in neurodegenerative diseases diagnosis and treatment', *Neurological Sciences*, 42(7), pp. 2653–2660. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05234-x>.
- Beija, M. *et al.* (2012) 'Colloidal systems for drug delivery: from design to therapy', *Trends in Biotechnology*, 30(9), pp. 485–496. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2012.04.008>.
- Burey, P. *et al.* (2008) 'Hydrocolloid Gel Particles: Formation, Characterization, and Application', *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 48(5), pp. 361–377. Available at: <https://doi.org/10.1080/10408390701347801>.
- Din, F. ud *et al.* (2018) 'Advanced colloidal technologies for the enhanced bioavailability of drugs', *Cogent Medicine*. Edited by V. Khurana, 5(1), p. 1480572. Available at:

<https://doi.org/10.1080/2331205X.2018.1480572>.

- Dolati, S. *et al.* (2016) 'Utilization of nanoparticle technology in rheumatoid arthritis treatment', *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 80, pp. 30–41. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.03.004>.
- Hainfeld, J.F. *et al.* (2014) 'Gold nanoparticle hyperthermia reduces radiotherapy dose', *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 10(8), pp. 1609–1617. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.05.006>.
- Howes, P.D., Chandrawati, R. and Stevens, M.M. (2014) 'Colloidal nanoparticles as advanced biological sensors', *Science*, 346(6205), p. 1247390. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1247390>.
- Lasic, D.D. (1995) 'Chapter 10 - Applications of Liposomes', in R. Lipowsky and E.B.T.-H. of B.P. Sackmann (eds) *Structure and Dynamics of Membranes*. North-Holland, pp. 491–519. Available at: [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1383-8121\(06\)80027-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1383-8121(06)80027-8).
- Liang, Y. *et al.* (2007) 'Interaction forces between colloidal particles in liquid: Theory and experiment', *Advances in Colloid and Interface Science*, 134–135, pp. 151–166. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cis.2007.04.003>.
- Matter, F., Luna, A.L. and Niederberger, M. (2020) 'From colloidal dispersions to aerogels:

- How to master nanoparticle gelation', *Nano Today*, 30, p. 100827. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nantod.2019.100827>.
- Mishra, B., Patel, B.B. and Tiwari, S. (2010) 'Colloidal nanocarriers: a review on formulation technology, types and applications toward targeted drug delivery', *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 6(1), pp. 9–24. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nano.2009.04.008>.
- Narang, A., Chang, R.-K. and Hussain, M.A. (2013) 'Pharmaceutical Development and Regulatory Considerations for Nanoparticles and Nanoparticulate Drug Delivery Systems', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102(11), pp. 3867–3882. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jps.23691>.
- Natarajan, J. V *et al.* (2014) 'Sustained-release from nanocarriers: a review', *Journal of Controlled Release*, 193, pp. 122–138. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.05.029>.
- Nutan, M.T.H. and Reddy, I.K. (2010) 'General Principles of Suspensions BT - Pharmaceutical Suspensions: From Formulation Development to Manufacturing', in A.K. Kulshreshtha, O.N. Singh, and G.M. Wall (eds). New York, NY: Springer New York, pp. 39–65. Available at: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1087-5_2.
- Phillips, K.R. *et al.* (2016) 'A colloidoscope of

- colloid-based porous materials and their uses', *Chem. Soc. Rev.*, 45(2), pp. 281–322. Available at: <https://doi.org/10.1039/C5CS00533G>.
- Rivankar, S. (2014) 'An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy', *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 10(4). Available at: https://journals.lww.com/cancerjournal/fulltext/2014/10040/an_overview_of_doxorubicin_formulations_in_cancer.9.aspx.
- Salatin, S. and Yari Khosroushahi, A. (2017) 'Overviews on the cellular uptake mechanism of polysaccharide colloidal nanoparticles', *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 21(9), pp. 1668–1686. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jcmm.13110>.
- Sun, H. *et al.* (2019) 'The influence of particle size and concentration combined with pH on coagulation mechanisms', *Journal of Environmental Sciences*, 82, pp. 39–46. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jes.2019.02.021>.
- Umar, A.A. *et al.* (2018) 'A review of petroleum emulsions and recent progress on water-in-crude oil emulsions stabilized by natural surfactants and solids', *Journal of Petroleum Science and Engineering*, 165, pp. 673–690. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.petrol.2018.03.014>.
- Uriev, N.B. and Kuchin, I. V (2007) 'Modelling of flow processes of the structured two-phase

- disperse systems (solid phase–liquid medium)', *Advances in Colloid and Interface Science*, 134–135, pp. 249–267. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cis.2007.04.004>.
- Velikov, K.P. and Pelan, E. (2008) 'Colloidal delivery systems for micronutrients and nutraceuticals', *Soft Matter*, 4(10), pp. 1964–1980. Available at: <https://doi.org/10.1039/B804863K>.
- Vilela, A., Cosme, F. and Pinto, T. (2018) 'Emulsions, Foams, and Suspensions: The Microscience of the Beverage Industry', *Beverages*, 4(2). Available at: <https://doi.org/10.3390/beverages4020025>.
- Wahyudin Wahyudin; Fajar Wahyu Pribadi; Gita Nawangtantrini; Muhammad Riski Fatah; Zainuddin Zainuddin (2024) 'Black Garlic Supplementation and Glomerular Protection in Hyperuricemic Rats: A Study on Kidney Health Prevention', *Journal of Public Health and Pharmacy*, 4(3), pp. 290–299. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.56338/jphp.v4i3.5496>.
- Wang, L.K. *et al.* (2021) 'Physicochemical Treatment Consisting of Chemical Coagulation, Precipitation, Sedimentation, and Flotation BT - Integrated Natural Resources Research', in L.K. Wang, M.-H.S. Wang, and Y.-T. Hung (eds). Cham: Springer International Publishing, pp. 265–397. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-030-61002-9_6.
- Wiig, H. and Swartz, M.A. (2012) 'Interstitial

- Fluid and Lymph Formation and Transport: Physiological Regulation and Roles in Inflammation and Cancer', *Physiological Reviews*, 92(3), pp. 1005–1060. Available at: <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2011>.
- Wilson, B. and Geetha, K.M. (2022) 'Lipid nanoparticles in the development of mRNA vaccines for COVID-19', *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 74, p. 103553. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103553>.
- Zhang, A. *et al.* (2020) 'Absorption, distribution, metabolism, and excretion of nanocarriers in vivo and their influences', *Advances in Colloid and Interface Science*, 284, p. 102261. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cis.2020.102261>.
- Zhou, Y. *et al.* (2018) 'Crossing the blood-brain barrier with nanoparticles', *Journal of Controlled Release*, 270, pp. 290–303. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.12.015>.
- Zi, Y. *et al.* (2022) 'Strategies to enhance drug delivery to solid tumors by harnessing the EPR effects and alternative targeting mechanisms', *Advanced Drug Delivery Reviews*, 188, p. 114449. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114449>



Penulis lahir di Ujung Pandang (sekarang Makassar) pada tanggal 08 Februari 1983 dan terakhir menempuh pendidikan di Universitas Hasanuddin pada tahun 2017. Saat ini tercatat sebagai staff dosen di Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto.





BAB 7

KIMIA LINGKUNGAN: TOKSIKOLOGI DAN KESEHATAN MASYARAKAT

A. TENRIUGI DAENG PINE
E-mail: pinefarma@gmail.com

PENDAHULUAN

Zat kimia secara umum terbentuk alamiah di lingkungan. Semua benda yang ada di sekitar kita semuanya tersusun atas zat kimia. Setiap benda yang ada di lingkungan kita tidak semuanya aman meskipun tersusun atas zat kimia yang terbentuk secara alami. Zat kimia yang sifatnya berbahaya biasa disebut sebagai senyawa toksik. Senyawa toksik yang terbentuk secara alami antara lain toksin tumbuhan, toksin dari hewani, toksin yang berasal dari mikroorganisme. Selain itu, polusi lingkungan juga bisa menjadi sumber senyawa toksik (Widyastuti, 2006).

Secara umum toksik berarti racun; beracun; berkenaan dengan racun, sedangkan toksikologi adalah

ilmu tentang zat beracun yang berbahaya (Sugianto, 2023). Pencemaran lingkungan akan merubah biosfer. Pencemaran lingkungan biasanya terjadi karena adanya gaya hidup yang terkadang tidak dapat ditekan atau karena termakan "iklan". Sebagai contoh penggunaan aerosol dalam bentuk pewangi udara, rokok, dan freon dari pendingin udara. Ditambah lagi polusi dari kendaraan bermotor.

Oleh karena itu, perlu ditekankan kesadaran diri dalam menjaga lingkungan agar tetap asri dan sehat sehingga kesehatan manusia dan makhluk lainnya juga terjaga. Faktor yang perlu diperhatikan adalah konsep yang dimiliki seseorang mengenai kebutuhan hidup dan faktor kelangkaan sumber daya alam. Dengan adanya konsep ini, diharapkan manusia bisa lebih bijaksana dalam memenuhi kebutuhan hidupnya serta menjamin kelestarian alam di masa depan.

KIMIA LINGKUNGAN

Kimia lingkungan adalah studi tentang sumber, pengaruh, reaksi, dan senyawa kimia akhir yang terbentuk di dalam tanah, air, udara, dan di sekitar kita. Kimia lingkungan dapat dibagi sebagai berikut (Sastrawijaya, 2000).

1. Kimia hidrosfer

Kimia hidrosfer yakni mencakup segala bentuk air yang ada di sekitar kita seperti sungai, danau, es, salju, laut, gletser, dan air dalam tanah.

2. Kimia litosfer

Kimia litosfer yakni mencakup bagian luar bumi, tanah, mineral bumi, bahan organik alam, air, dan udara yang bercampur membentuk tanah.

3. Atmosfer

Atmosfer mencakup udara di bumi. Kimia atmosfer berbeda-beda bergantung kepada radiasi matahari, bahan pencemar yang dikandungnya, dan faktor lainnya.

4. Kimia biosfer

Kimia biosfer mencakup makhluk hidup dan lingkungannya. Biosfer dan kimia lingkungan saling mempengaruhi satu sama lain. Sebagai makhluk hidup, kita harus bisa menjaga kualitas lingkungan hidup kita di bumi. Bila suatu zat kimia berbahaya memasuki lingkungan kita maka hal ini akan mempengaruhi kualitas lingkungan tempat kita hidup dan pada akhirnya akan mempengaruhi kualitas hidup kita.

ZAT KIMIA ALAMI LINGKUNGAN

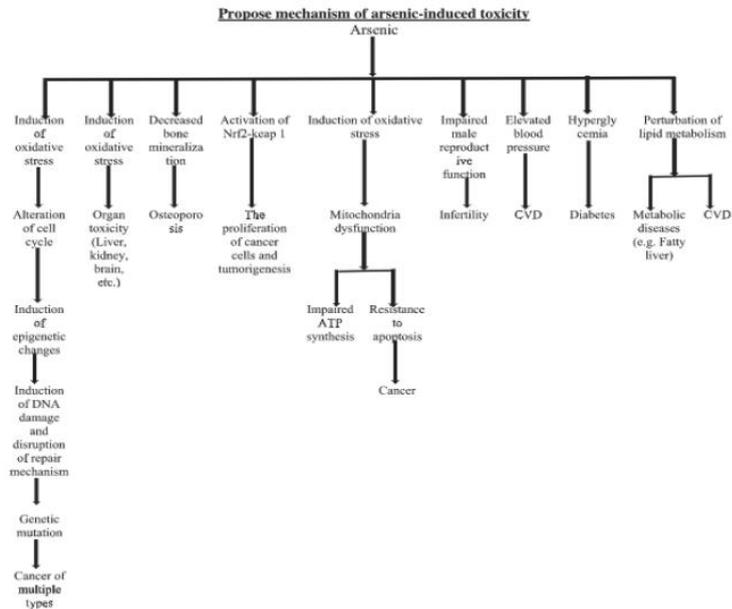
Zat kimia dapat berasal dari tumbuhan, hewan, mikroorganisme dan dapat dijumpai di mana saja. Berikut ini beberapa zat kimia alami yang ditemui di lingkungan (Widyastuti, 2006).

1. Unsur alami di lingkungan seperti Fluor dan arsenik.

Fluor merupakan zat kimia yang secara alami terdapat di air, tanah, udara, dan makanan. Kadar fluor dalam air kurang dari 0,5 mg/liter. Air di daerah kaki pegunungan dan di alur bawah laut

biasanya memiliki kandungan fluor yang tinggi. Dalam sebuah penelitian, kadar fluor 0,5-1,0 mg/liter dalam air memiliki manfaat dalam menurunkan prevalensi karies gigi. Namun, jika terjadi pemaparan yang lebih tinggi akan menyebabkan fluorosis gigi (ditandai dengan email gigi yang berwarna kuning sampai coklat tua dan memiliki bercak-bercak buram). Fluor dapat ditemukan di udara dari gas yang dikeluarkan oleh gunung vulkanis. Selain itu, beberapa tumbuhan tertentu juga mengandung kadar fluor yang tinggi, seperti talas, singkong, daun teh. Produk ikan sardin juga mengandung fluor dalam tulangnya sekitar 40 mg/kg.

Arsenik secara alami dapat terkandung dalam air akibat adanya erosi permukaan dan erosi batu-batuan vulkanis. Arsenik juga dapat berasal dari buangan industri. WHO memberikan batasan kandungan arsenik yang diperbolehkan dalam air minum sebesar 0,01 mg/liter. Arsenik dapat menyebabkan kanker (kulit, hati, ginjal, paru-paru, kandung kemih), gangguan saraf, gangguan hati, penyakit kulit, dan gangguan ginjal (Mallongi *et al.*, 2023).



Gambar 7.1. Mekanisme toksisitas arsenik dalam tubuh (Mallongi *et al.*, 2023)

2. Kontaminan alami pada makanan

Kontaminan alami pada makanan biasanya berasal dari tumbuhan dan hewani. Senyawa toksik yang terbentuk pada tumbuhan merupakan bentuk pertahanan diri dari tumbuhan dari pemangsanya. Contoh toksikan yang ada pada tumbuhan antara lain senyawa sianogen, glukosinolat, zat alergen, dan lain-lain. Pada hewan, senyawa toksik berupa tetrodoksin, saksitoksin yang terdapat dalam kerang-kerangan.

3. Zat kimia yang berasal dari industri

Zat kimia yang berasal dari industri dapat juga membahayakan kesehatan. Pada industri, pekerja dapat terpapar debu atau serat, asbestos, dan lain-lain.

4. Zat kimia yang berasal dari pertanian

Zat kimia yang berasal dari pertanian dapat berupa pupuk, pestisida, atau desinfektan. Yang paling sering digunakan adalah jenis pestisida yang biasanya disemprotkan sehingga dapat mencemari udara dan tanah secara tidak sengaja. Oleh karena itu, pemilihan pestisida harus tepat dan sesuai sehingga pencemaran dapat dikurangi.

5. Zat kimia yang berasal dari perkotaan

Zat kimia yang berasal dari perkotaan berasal dari asap kendaraan bermotor dan pabrik/industri yang ada di perkotaan. Selain itu bentuk zat kimia yang mencemari lingkungan perkotaan dapat berupa cairan maupun padatan. Limbah kimia yang tidak tertangani dengan baik dapat mencemari air, tanah, dan udara. Kecelakaan seperti kebakaran, tabrakan, dan ledakan juga dapat menyebabkan terlepasnya zat kimia berbahaya ke lingkungan.

EFEK ZAT KIMIA TERHADAP LINGKUNGAN

Zat kimia berbahaya dapat mempengaruhi kesehatan dan merusak ekosistem yang ada. Zat kimia berbahaya dapat mempengaruhi lingkungan akuatik, air tawar, ekosistem bumi/tanah, dan lingkungan secara global.

Pencemaran logam berat di daerah perairan, khususnya wilayah pesisir dapat diakibatkan oleh endapan logam berat yang berasal dari limbah industri, limbah domestik, limbah kapal, dan lain-lain. Ekosistem pesisir dan muara merupakan ekosistem yang paling produktif karena fungsi dan perannya dalam menyediakan berbagai produk dan layanan bagi kehidupan perekonomian manusia (Mallongi *et al.*, 2023).

Pemanasan global juga dipicu oleh kegiatan manusia yang berkaitan dengan alih guna lahan dan penggunaan bahan bakar minyak. Kegiatan tersebut dapat menghasilkan gas karbondioksida sehingga terjadi pemanasan global karena adanya efek rumah kaca. Sebenarnya efek rumah kaca dibutuhkan agar perbedaan suhu antara siang dengan malam tidak terlalu berbeda. Beberapa gas yang dapat menimbulkan efek rumah kaca antara lain gas metana (CH_4), nitrooksida (N_2O), perfluorokarbon (PFC), hidrofluorokarbon (HFC), dan gas sulfurheksafluorida (SF_6) (Achmad, 2011).

TOKSIKOLOGI LINGKUNGAN

Toksikologi lingkungan merupakan bagian dari ilmu toksikologi. Menurut Loomis dalam Irianti *et al.*, (2017), toksikologi lingkungan adalah ilmu yang mempelajari pengaruh berbahaya/merusak akibat paparan dari bahan kimia yang ada di lingkungan melalui aktivitas sehari-hari, kontak pekerjaan, atau konsumsi makanan dan minuman yang tercemar bahan kimia berbahaya. Tujuannya adalah untuk mengetahui dan mengkaji mekanisme efek toksik bahan kimia terhadap makhluk hidup agar penggunaannya tidak merugikan

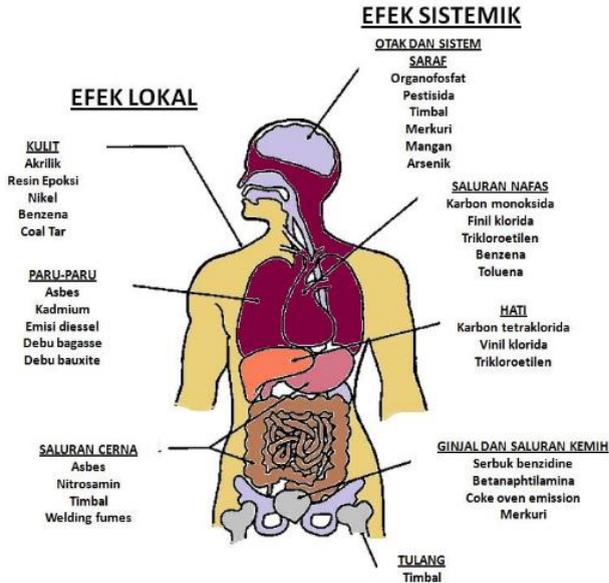
kesehatan dan lingkungan hidup (Sylvia *et al.*, 2022). Beberapa istilah yang sering digunakan dalam toksikologi antara lain(Sylvia *et al.*, 2022):

1. Xenobiotika adalah zat asing yang masuk ke dalam tubuh.
2. Toksikan adalah semua bahan yang berefek merugikan.
3. Toksisitas adalah kemampuan suatu toksikan memberikan efek bagi makhluk hidup
4. Toksin adalah toksikan yang berupa protein spesifik yang dihasilkan oleh makhluk hidup secara alami.
5. Dosis adalah unit yang menyatakan paparan terhadap bahan kimia, fisika, atau biologis yang sampai ke organ sasaran.

Pada dasarnya efek yang timbul dari adanya senyawa toksik pada lingkungan melalui 4 proses yaitu (Nurhayati and Wardani, 2021):

1. Pelepasan senyawa toksik ke lingkungan
2. Transport senyawa toksik oleh biota
3. Pengeksposan oleh organisme, baik satu atau pun lebih
4. Respon individu, populasi, dan komunitas

Beberapa senyawa kimia yang berefek toksik pada tubuh manusia dapat dilihat melalui gambar 7.2.



Gambar 7.2. Senyawa kimia yang memiliki efek toksik bagi organ tubuh manusia (Irianti *et al.*, 2017)

Mekanisme toksik pada umumnya dikelompokkan menjadi tiga fase yaitu (Nurhayati and Wardani, 2021):

1. Fase eksposisi

Fase ini terjadi jika ada kontak antara xenobiotika dengan organisme, baik melalui kulit, inhalasi (jalur pernapasan), oral, ataupun melalui injeksi. Penyerapan xenobiotika bergantung dari jumlah dan lama kontak yang terjadi.

2. Fase toksokinetik

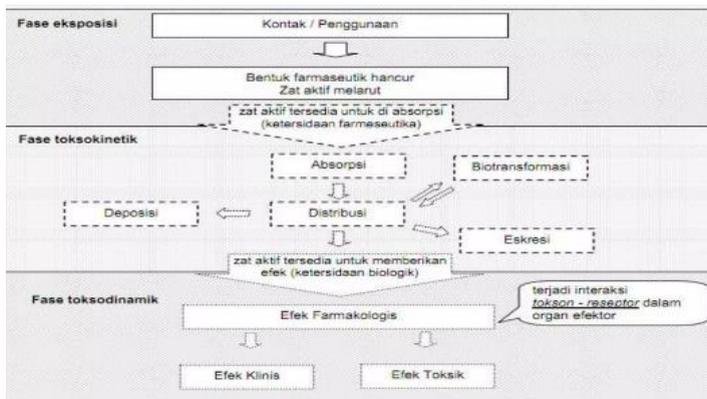
Fase ini berkaitan dengan proses ADME (absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi) xenobiotika di dalam tubuh. Pada proses inilah yang menentukan xenobiotika dapat menghasilkan efek atau tidak. Umumnya xenobiotika yang terikat

protein akan sulit untuk dieliminasi/dieksresi. Xenobiotika ini akan semakin lama di dalam cairan plasma dan xenobiotika yang terikat ini juga akan sulit dimetabolisme di hati maupun melewati filtrasi glomerulus di ginjal.

3. Fase toksodinamik

Fase ini melihat bagaimana senyawa xenobiotika dapat mempengaruhi kerja tubuh sehingga menimbulkan efek toksik.

Ketiga fase ini dapat digambarkan dalam deretan alur fase sebagai berikut (Irianti *et al.*, 2017).



Gambar 7.3. Fase Mekanisme Toksik (Irianti *et al.*, 2017)

MANAJEMEN Pencegahan Toksikologi Lingkungan

Ada beberapa langkah untuk mencegah kerusakan lingkungan dan kesehatan akibat zat kimia berbahaya antara lain:

1. Mendukung dan mendorong upaya efisiensi penggunaan energi.
2. Mendukung daur ulang limbah produksi untuk mengurangi sampah.
3. Mengurangi penggunaan kemasan yang tidak diperlukan untuk proses produksi.
4. Mengurangi penggunaan pestisida dalam proses pertanian
5. Mendukung penggunaan transportasi umum dan ramah lingkungan untuk mengurangi emisi lingkungan
6. Mendukung peraturan perundang-undangan yang membatasi penggunaan bahan kimia berbahaya.

- Achmad, R. (2011) 'Modul 1 Isu Lingkungan Global', in *Kimia Lingkungan*, pp. 1–34. Available at: <http://repository.ut.ac.id/4658/2/PEKI4312-M1.pdf>.
- Irianti, T. T. *et al.* (2017) *Toksikologi Lingkungan*. Yogyakarta.
- Mallongi, A. *et al.* (2023) *Dampak Bahan Kimia Beracun Di Perairan Pada Kesehatan Dan Sistem Ekologi*. Yogyakarta: Gosyen Publishing.
- Nurhayati, N. and Wardani, T. S. (2021) *Pengantar Toksikologi Untuk Farmasi*. Yogyakarta: Pustakabarupress.
- Sastrawijaya, A. T. (2000) *Pencemaran Lingkungan*. Jakarta: PT Rineka Cipta.
- Sugianto, R. (2023) 'KBBI Versi 1.0.0'. Jakarta: Badan Pengembangan Bahasa dan Perbukuan, Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia.
- Sylvia, D. *et al.* (2022) *Kimia Lingkungan*. Edited by A. Ruhadi. Tasikmalaya: PenerbitPerkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia (PRCI).
- Widyastuti, P. (2006) *Bahaya Bahan Kimia pada Kesehatan Manusia dan Lingkungan*. Edited by M. Ester. Jakarta: Pnerbit Buku Kedokteran EGC.



A. Tenriugi Daeng Pine, S.Si. M.Si. lahir di Ujung Pandang, Sulawesi Selatan pada tahun 1985; menjalani masa studi SD sampai SMA di kota Makassar. Pada tahun 2003 melanjutkan pendidikan S1 Jurusan Farmasi Unhas, dan melanjutkan S2 dan menjadi lulusan Magister Sains Farmasi di Unhas pada tahun 2011. Pernah bekerja sebagai administratif perbankan tahun 2010-2012, mengajar di SMK Muhammadiyah 3 Makassar tahun 2011-2012, sebagai dosen luar di Farmasi UIT Makassar tahun 2011-2012, sebagai dosen non-PNS di Farmasi UINAM sejak tahun 2013-2016, dan sebagai dosen di Akademi Farmasi Yamasi Makassar sejak tahun 2016 sampai sekarang.