

# Hubungan Struktur & Proses Metabolisme Obat

Penyaji Kuliah

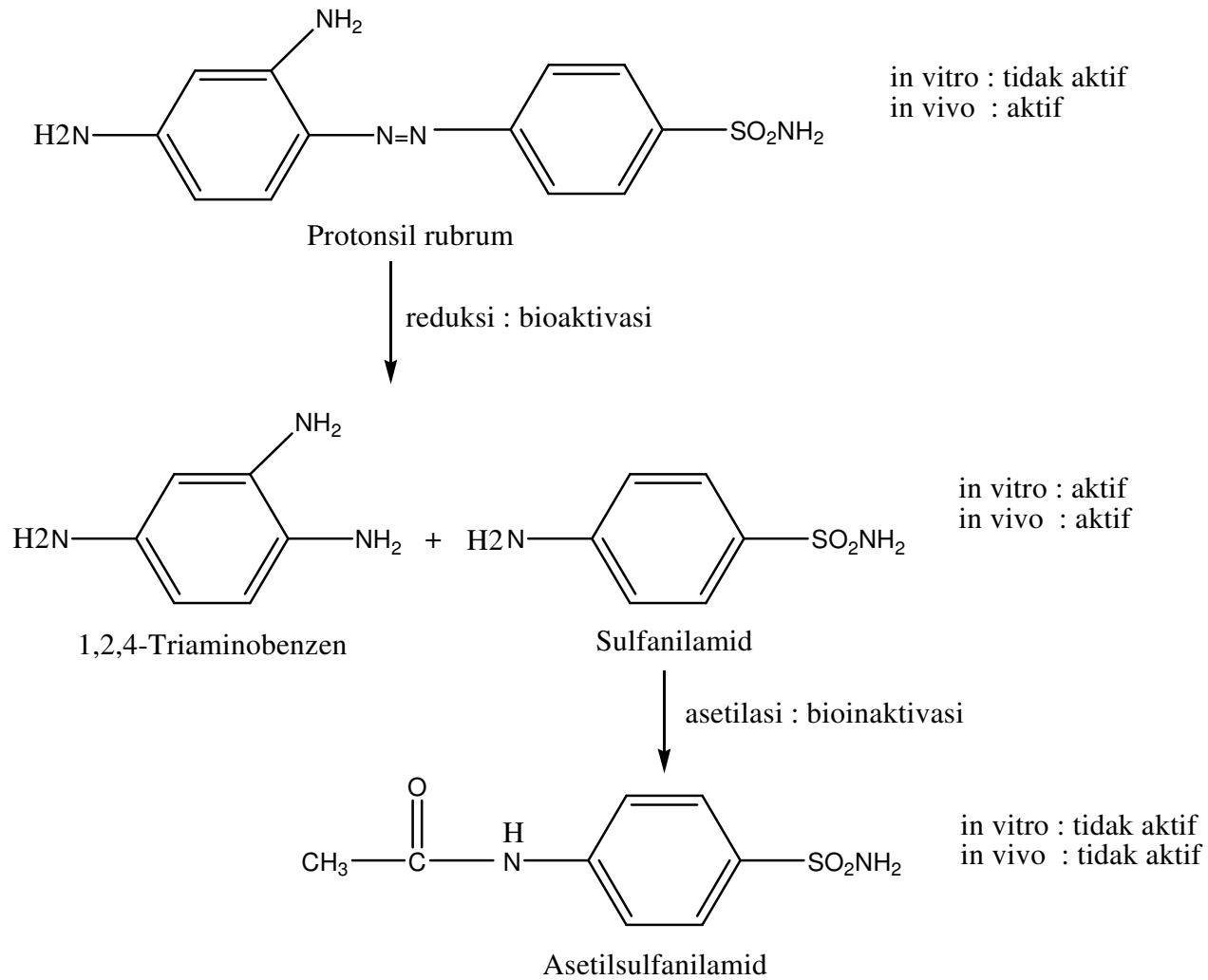
Prof.Dr.rer.nat. Effendy De Lux Putra, SU, Apt.

- Proses mtb dpt mempengaruhi
  - aktiv biol
  - Masa kerja
  - Toksisitas obat
- Shg pengetahuan ttg mtb O & seny Organik asing (xenobiotika) sgt ptg dlm kimia medisinal
- Stdi ini sgt ptg, krn can be used for:
  - a. Menilai or menaksir efikasi & keamanan O
  - b. Merancang pengaturan dosis
  - c. Menaksir kmgkn tjadi resiko or bhy dr zat p'otor
  - d. M'evaluasi toksisitas bhn kimia
  - e. M'embangkn BTM, peptisida, herbisida, dgn m'tahui proses mtb pd manusia, hewan & tbhn
  - f. Dsr pjlsn tjadi proses toksik: karsinogenik, teratogenik & nekrosis jaringan

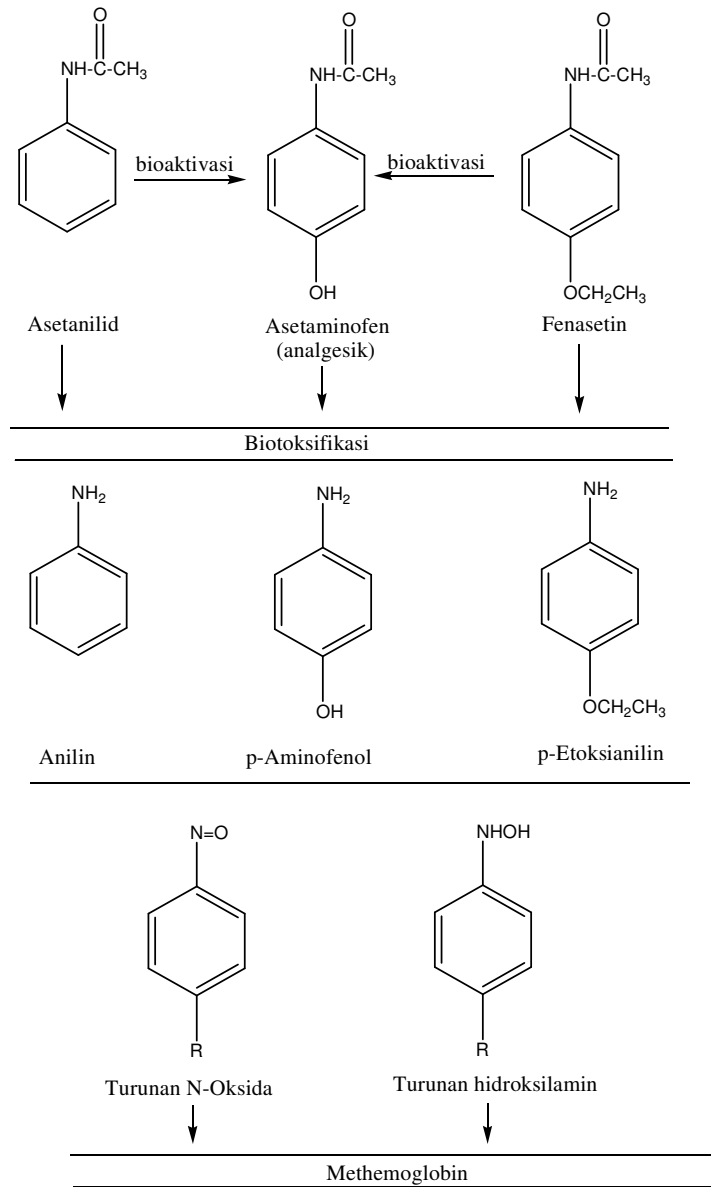
- Suatu O dpt menimbulkan r.b. melalui dua jalur:
  1. O aktif stlh msk k p'daran drh, lgsg b'interaksi dgn reseptor & menimbulkan respons biologis
  2. Pra-O stlh msk k p'daran drh m'alami proses mtb mjdi O aktif, b'interaksi dgn reseptor & menimbulkan r.b. (bioaktivasi)

- Sec umum, tujuan mtb O: m'ubah O mjdi mtblt tdk aktif & tdk toksik (bioinaktivasi & detoksifikasi), mdh lrt dlm air & kmd diekskresikan dr tubuh
- Hsl mtblt bbrp O bsft lbh toksik dbdg dgn seny induk (biotoksifikasi)
- Ada pula hsl mtblt memp efek farmakologis bbeda dgn seny induk

- Cth:
  1. Bioaktivasi & bioinaktivasi.
    - Protonsil rubrum, suatu antibi tri sulfonamida,
    - dlm tbh m'alami reduksi mjdi sulfanilamid yg aktif sbg antibi tri (bioaktivasi)
    - kmd terasetilasi mbtk asetilsulfanilamid yg tdk aktif (bioinaktivasi), Gbr 15
  2. Bioaktivasi & biotoksifikasi.
    - O analgesik trn p-aminofenol, spt asetanilid & fenasetin,
    - di tbh m'alami mtb mbtk parasetamol (asetaminofen), aktif sbg analgesik (bioaktivasi), seny-seny ini kmd dimtbls lbh lnjt mjadi p-aminofenol, trn anilin, N-oksida & hidroksilamin, yg diduga sbg penyebab tjadin methemoglobin (biotoksifikasi), Gbr 16

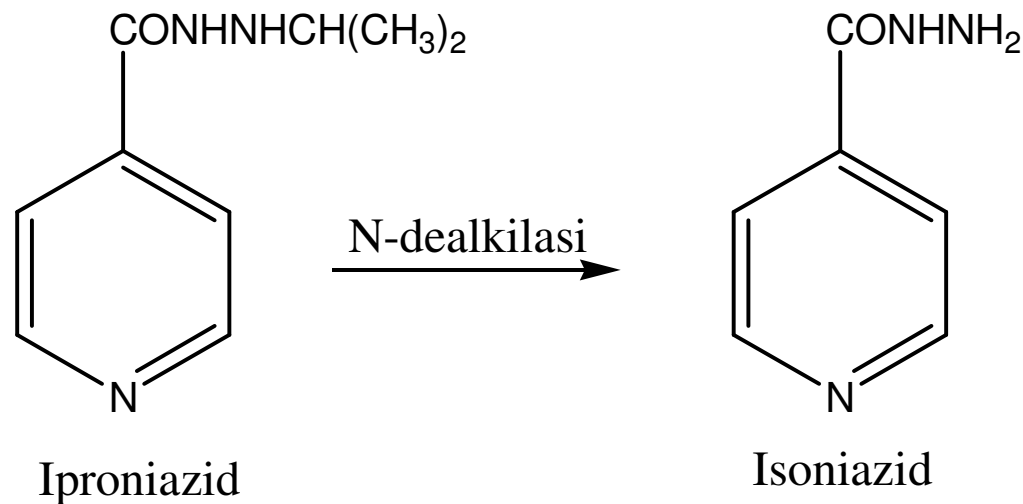


Gbr 15. Mekanisme proses bioaktivasi & bioinaktivasi protonsil rubrum



Gbr 16. Mekanisme bioaktivasi & biotoksifikasi turunan p-aminofenol

- Cth O yg mtblinya memp efek f'klgsn bbeda dgn seny induk : iproniazid
- **Iproniazid**, O stimulans SSP, dlm tbh dmtblis mjadi **isoniazid**, sbg antituberkulosis

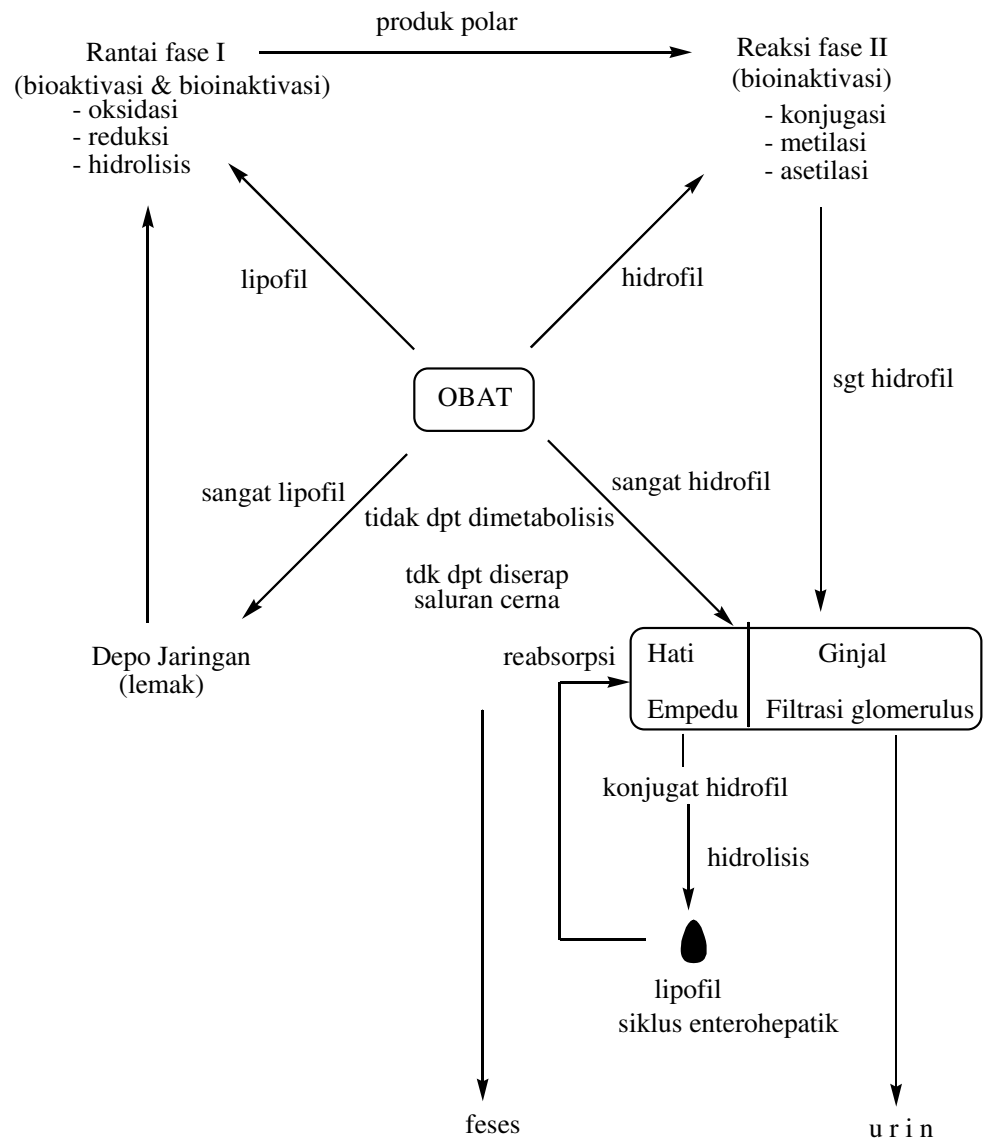




- Bbrp seny tdk dimtblsme & diekskresikan dari tubuh dlm btk tdk berubah
- Cth:
  - a. Seny yg tdk lrt dlm cairan tbh, tdk diserap oleh saluran cerna & tahan thd pengaruh kimiawi enzimatik sal cerna. Seny ini lgsg dikeluarkan via tinja: BaSO<sub>4</sub> & Oleum ricini
  - b. Seny yg mdh lrt dlm cairan tbh & tahan thd pengaruh kimia & enzimatik. Seny ini relatif tdk toksik & cpt dikeluarkan via urin: asam mandelat, asam sulfonat alifatik & aromatik

- Metabolisme Obat : mengubah seny yg rltf nonpolar, mjdi seny yg lbh polar, shg mdh dikeluarkan dari tubuh
- Banyak mol seny orgnk mdh lrt dlm lmk, diserap oleh sal cerna & msk kprdrn drh
- Mol tsb kmd menembus m.b. sec difusi psf, mcpai organ ssrn & mn'bulkn efek fmklgs
- Krn ada reabsorpsi di tubulus ginjal, sgt sikit mol lipofil diekskresikan via urin
- If obat bsft lipofil tsb tdk m'alami mtbsm, O tetap dlm p'edaran drh or pd jrgn, akan menunjukkan efek biologis yg tdk tbatas

- Krn ada usaha tubuh utk m'eliminasi seny asing, mk sbgn bsr O m'alami mtblm, diubah mjdi seny bsft lbhplr, sec fklgs tdk aktif & rltf tdk toksik, kmd diekskresi via urin or tinja
- Sec kslrhn proses mtbl mol O & seny endogen, spt protein, lemak & steroid, hanya mlbtkn sjml bsr sistem enzim, baik yg khas maupun tdk khas
- Sec skematik proses mtb dpt dlht pd Gbr berikut:



# **A. Faktor yg Mempengaruhi Metabolisme Obat**

1. Faktor Genetik atau Keturunan
2. Perbedaan spesies dan galur
3. Perbedaan jenis kelamin
4. Perbedaan umur
5. Penghambatan enzim metabolisme
6. Induksi enzim metabolisme
7. Faktor lain-lain

- Mtb O sec normal melibatkan lbh dr 1 proses kimiawi & enzimatik shg m'hsik lbh dr 1 mtblt
- Jml mtblt ditentukan oleh kdr & aktivitas enzim yg berperan pd proses mtblm
- Kcptn mtblm dpt mntukn intensitas & masa kerja
- Kcptn mtblm km'kinan bbeda pd msg-msg individu
- ↓ kcptn mtblm akan ↑ intensitas & mp'panjang masa kerja O, & km'kinan ↑ toksisitas O
- ↑ kcptn mtblm akan ↓ intensitas & mp'pendek masa kerja O shg O mjdi tdk efektif pd dosis normal

# 1. Faktor Genetik atau Keturunan

- Perbedaan individu pada proses metabolisme jumlah obat kadang-kadang terjadi dalam sistem kehidupan
- Hal ini menunjukkan bahwa faktor genetik ikut berperan terhadap adanya perbedaan metabolisme
- Contoh: metabolisme INH, suatu antibiotik antituberkulosis, termetabolisme melalui proses N-asetilasi
- Studi terhadap kecepatan asetilasi INH menunjukkan bahwa ada perbedaan kemampuan asetilasi dari individu-individu
- Orang Jepang & Eskimo merupakan asetilator cepat, sedang orang Eropa timur & Mesir adalah asetilator lambat

- Waktu paro INH pd asetilator cpt 45-80'; pd asetilator lbt 140-200'
- Reaksi asetilasi mlbatkn p'pindahan ggs asetil & dikatalisis enzim N-asetil transferase.
- Asetilator cpt memp ensim N-asetil transferase yg jauh lbh bsr dbdng asetilator lbt
- Aktivitas antituberkulosis INH sgt tgtg pd kcptn asetilasinya
- Pd asetilator cpt, INH cpt diekskresikan dlm btk asetilisoniazid yg tdk aktif, shg O memp masa kerja pdk & need dosis terapi yg lbh bsr
- Pd asetilator lbt, km'kinan tjadi efek spng yg tdk dikhendaki, lbh bsr, mis neuritis perifer
- Hidralazin, prokainamid & dapson jg mn'jukkan kcptn asetilasi yg bbeda sec genetik
- Faktor genetik jg b'pengaruh thd kcptn oksidasi dr fenitoin, fenilbutazon, dikumarol & nortriptilin



## 2. Perbedaan Spesies & Galur

- Pd proses mtbm O, prubhn kimia yg tjdi pd spesies & galur km'kinan sama or sdkt bbeda
- Ttp kdg-kdg ada pbedaan ckp bsr pd reaksi mtb
- p'amatan p'aruh pbedaan spesies & galur thd mtbm O sdh bnyk dilakukan, yi pd tipe reaksi mtblik or pbedaan kualitatif & pd kcptn mtbm or pbedaan kuantitatif
- Cth:
  - a. Fenilasetat, pd manusia tkonjugasi dgn glisin & glutamin; sdg pd kelinci & tikus tkonjugasi dgn glisin saja

- b. Asam benzoat, pd bebek diekskresikan sbg asam orniturat; sdg pd anjing diekskresikan sbg asam hipurat
- c. Ametaminf;, pd manusia, kelinci & marmut m'alami deaminasi oksidatif; sdg pd tikus m'alami hidrosilasi aromatik
- d. Fenol, pd kucing tkonjugasi dgn sulfat; sdg pd babi tkonjugasi dgn asam glukuronat, krn kucing contains lbh sdkt enzim glukuronil transferase
- e. Fenitoin, pd manusia m'alami oksidasi aromatik m'hsik S(-)-parahidroksifenitoin, sdg pd anjing m'hsik R(+)-orto-hidroksifenitoin

# 3. Perbedaan Jenis Kelamin

- Pd bbrp spesies binatang mn'jukkan ada p'aruh jenis kelamin thd kcptn mtb O
- Banyak O dmtbls dgn kcptn sama baik pd tikus betina maupun jantan
- Tikus betina dewasa tnyata mmtbls bbrp O dgn kcptn lbh rdh dbndng tikus jantan
- Cth: N-demetilasi aminopirin, oksidasi heksobarbital & glukoronidasi o-aminofenol
- Hal ini mn'jukkan bhw selain pbedaan jenis kelamin, mtbm jg tgtg pd macam substrat

- Studi efek hormon androgen, spt testosteron, pd sistem mikrosom hati mn'jukkan bhw rangsangan enzi oksidasi pd tikus jantan ternyata bhubngan dgn aktivitas anabolik & tdk bhubngn dgn efek androgenik
- Pd manusia baru sdkt yg diketahui ttg adanya p'aruh pbedaan jenis kelamin thdp proses mtb O
- Cth: nikotin & asetosal dimetabolisis sec bbeda pd pria & wanita

## 4. Perbedaan Umur

- Bayi dlm kandungan & bayi baru lahir, jml enzim-enzim mikrosom hati yg diperlukan utk memetabolisis O rltf msh sdkt shg sgt peka thd O
- Cth p'aruh umur thd mtbm O:
  - a. Heksobarbital, bila diberikan pd tikus yg baru lahir dgn dosis 10 mg/kg BB, tikus ttdur selama lbh 6 jam; sdg p'berian dgn dosis sama pd tikus dws hanya mnyebabkan ttdur < 5 menit
  - b. Tolbutamid, pd bayi baru lhr memp waktu paro  $\pm$  40 jam; sdg pd org dws  $\pm$  8 jam. Hal ini disebabkan kemampuan bayi utk mtblsm oksidatif msh rdh

- Kloramfenikol bagi bayi baru lahir menimbulkan sindrom bayi kelabu. Krn bayi contains enzim glukuronil transferase dlm jml rltf sdkt, shg kemampuan mmtbls klramfenikol rdh, akibatnya tjadi penumpukan O pd jrngn & menimbulkan efek yg tdk diinginkan
- Bayi br lhr contain enzim glukuronil sdkt. Pberian salisilat, klrmfenikol, klorpromazin dpt menimbulkan neonatal hyperbilirubinemia (kern ichterus). Hal ini disebabkan tjadi kompetisi pd proses konjugasi antara bilirubin, suatu seny endogen hsl pmcahan hemoglobin, dgn O di atas, shg bilirubin yg tdk tmtbls tkumpul pd jrngn & menimbulkan efek yg tdk diinginkan

## 5. Penghambatan Enzim Metabolisme

- Kdg-kdg pberian tlbh dahulu or sec b-sama-sama suatu seny yg dpt mghbt kerja enzim mtbm dpt :
  1. ↑ intensitas efek O
  2. mp'pjng masa kerja O
  3. kemungkinan jg ↑ efek samping
  4. ↑ efek toksisitas

## contoh :

- Dikumarol, kloramfenikol, sulfonamida & fenilbutazon dpt mhbt enzim yg mmtbls tolbutamid & klorpopamid, shg ↑ respons glikemi
- Dikumarol, kloramfenikol & isoniazid dpt mhbt enzim mtblm dr fenitoin, sulfonamida, sikloserin & para-amino salisilat, shg kadar O dlm serum drh ↑ & toksisitasnya ↑ pula.
- Fenilbutazon, sec stereoselektif dpt mhbt mtblm (s)-warfarin, shg ↑ aktivitas antikoagulannya (hipoprotombonemi). Bila luka tjdi prdrhn yg hebat



## 6. Induksi enzim metabolisme

- Fenobarbital, dpr m'induksi enzim mikrosom shg mn'katkan mtblm warfarin & ↓ efek antikoagulannya. Oki, p'derita yg diobati dgn warfarin & akan diberi fenobarbital, dosis warfarin hrs disesuaikan (diperbesar)
- Rokok contain polisiklik aromatik hidrokarbon, spt **benzo(a)piren**, yg dpt m'induksi enzim mikrosom, yi sitokrom P-450, shg ↑ oksidasi dr bbrp O spt teofilin, fenasetin, pentazosin & propoksifen. Cth: waktu paro teofilin pd perokok 4,1 jam; pd tdk perokok 7,2 jam

- Fenobarbital, dpt ↑ kecep mtblm griseofulvin, kumarin, fenitoin, hidrokortison, testosteron, bilirubin, asetaminofen & O kontrasepsi oral
- Fenitoin, dpt ↑ kcptn mtblm kortisol, nortriptilin, & O kontrasepsi oral
- Fenilbutazon, dpt ↑ kcptn mtblm aminopirin & kortisol

Induksi enzim jg mp'aruhi toksisitas bbrp O krn dpt mn'katkan mtblm & pbtkn mtblt reaktif.

Cth: induksi enzim sitokrom P-450 oleh fenobarbital akan ↑ oksidasi asetaminofen, shg pbtkn mtblt reaktif imidokuinon ↑ & hepatotoksitasnya mjadi lbh bsr.

# 7. Faktor lain-lain

- Faktor lain yg dpt mp'aruhi mtblm O adalah :
  1. Diet makanan
  2. Keadaan kekurangan gizi
  3. Gangguan keseimbangan hormon
  4. Kehamilan
  5. Pengikatan O oleh protein plasma
  6. Distribusi O dlm jaringan
  7. Keadaan patologis hati, msl kanker hati.

## B. Tempat Metabolisme Obat

- Prbhn kimia O dlm tbh trtm tjadi pd jrngn & organ-organ spt : hati, ginjal, paru & saluran cerna
- Hati is organ tbh yg mrpkn t4 utama mtblm O, krn contain lbh banyak enzim-enzim mtblm dbding organ lain
- Stlh pberian oral, O diserap sal cerna, msk ke prdrn drh, kmd ke hati via efek lintas l
- Aliran drh yg mbawa O or seny organik asing melewati sel-sel hati sec perlahan & tmtbls mjadi seny yg mdh lrt dlm air kmd diekskresikan melalui urin.

- Cth O dmtbls melalui efek lintas I:
  - Isoproterenol
  - Meperidin
  - Propoksifen
  - Salisilamid
  - Lidokain
  - Morfin
  - Propranolol
- Hati mhslk cairan empedu yg diekskresikan ke duodenum melalui sal empedu
- Cairan empedu bfgsi mbantu pencernaan lemak & sbg media utk ekskresi mtblt bbrp O yg melalui tinja
- Mtblm O di hati tjdi ps m retikulum endoplasma sel

- Retikulum endoplasma tdd 2 tipe yg berbeda baik btk maupun fungsinya

Tipe 1 memp permukaan m yg kasar, tdd ribosom-ribosom tersusun sec khas & bfgsi m'atur ssnn genetik asam amino yg dperlukan utk stsis prot

Tipe 2 memp permukaan m yg halus & tdk contain ribosom

- Kedua tipe ini mrpkn t4 enzim yg diperlukan utk mtblm O
- Sbgn bsr O diberikan sec oral
- Usus ternyata jg memp peran penting dlm proses mtblm O

- Adanya flora bakteri normal di usus halus & usus besar dpt mmtbls O dgn cara kerja yg sama dgn enzim-enzim mikrosom hati
- Sjml konjugat glukuronida dikeluarkan oleh empedu ke usus.
- Di usus konjugat tsb thdrls oleh enzim beta glukuronidase mhslk O bbs bsft lipofil.
- O bbs diserap sec dif pasif melalui ddg usus, msk kprdrn drh & kembali ke hati

- Di hati terjadi konjugasi kembali m'hsik konjugat yg hidrofili, kmd dikeluarkan lagi melalui empedu
- Di usus konjugat thdris lagi, demikian strusnya shg mrpkn suatu siklus
- Proses siklus ini disebut siklus enterohepatik
- Konjugat O yg tdk m'alami hidrolisis langsung diekskresikan melalui tinja.



## C. Jalur Umum Metabolisme Obat & Senyawa Organik Asing

- Reaksi mtblm O & seny ognk asing ada dua tahap

### **1. Reaksi fase I or reaksi fungsionalisasi**

Tmsk reaksi f I : Oksidasi, reduksi, hidrolisis

Tujuan : utk memasukkan ggs fungsional ttt yg bsft polar, OH, COOH, NH<sub>2</sub> & SH ke str mol seny.

- Hal ini dpt dicapai dgn:
  - a. Sec lgsg mmskn ggs fungsional, cth :  
hidroksilasi seny aromatik & alifatik
  - b. Modifikasi ggs fungsional yg ada dlm str mol  
cth:
    1. Reduksi ggs keton or aldehid mjdi alkohol
    2. Oksidasi alkohol mjdi as karboksilat
    3. Hidrolisis ester & amida, mhslk ggs – ggs  
COOH, OH, NH<sub>2</sub>
    4. Reduksi seny azo & nitro mjdi ggs NH<sub>2</sub>
    5. Dealkilasi oksidatif dr atom N, O & S mhslk  
ggs NH<sub>2</sub>, OH & SH

- Meskipun reaksi f I km'kinan tdk mhslk seny yg cukup hidrofil, ttp sec umum dpt mhslk suatu ggs fungsional yg mudah terkonjugasi or m'alami reaksi f II

## **2. Reaksi fase II or reaksi konjugasi**

- Tmsk reaksi f II: konjugasi, metilasi & asetilasi
- Tujuan : m'ikat ggs fungsional hsl mtblt rksi f I dgn seny endogen yg mdh terionisasi & bsft polar, spt: as glukuronat, sulfat, glisin & glutamin, mhslk konjugat yg mdh lrt dlm air

- Seny induk yg sdh contain ggs fungsional, spt: OH, COOH, NH<sub>2</sub> sec lgsg tkonj oleh enzim-enzim pd f II
- Konj dgn glutathion or asam merkapturat bertujuan utk melindungi tubuh dari seny or mtblt reaktif bsft toksik
- Hsl konj yg tbtk (konjugat) kehilangan aktivitas & toksisitasnya, kmd diekskresikan melalui urin
- Reaksi metilasi & asetilasi btujuan mbuat seny mjdi tdk aktif

# Reaksi Fase I

## **a. Reaksi oksidasi:**

- 1) oks ggs aromatik, ik rkp, at C benzilik & anilik, at C dr ggs karbonil & imin
- 2) oks at C alifatik & alisiklik
- 3) oks sistem C-N, C-O & C-S
- 4) oks alkohol & aldehid
- 5) reaksi oksidasi lain-lain

## **b. Reaksi reduksi:**

- 1) reduksi aldehid & keton
- 2) reduksi seny azo & nitro
- 3) reduksi lain-lain

## **c. Reaksi hidrolisis**

- 1) hidrolisis ester & amida
- 2) hidrolisis epoksida & arena oksida

# Reaksi fase II

a. Reaksi konjugasi:

1) konjugasi asam glukuronat

2) konjugasi sulfat

3) konjugasi dgn glisin & glutamin

4) konjugasi dgn glutation or asam merkapturat

b. Reaksi asetilasi

c. Reaksi metilasi

## D. Peranan Sitokrom P-450 Dalam Metabolisme Obat

- Pd mtblm O, gbrn sec tepat sistem enzim yg btgjwb thd proses oksidasi & reduksi, msh blm diketahui sec jelas
- Sec umum diketahui bhw sbgn bsr reaksi mtblk akan mlbtkn proses oksidasi
- Proses ini need enzim sbg kofaktor, yi btk tereduksi dr nikotinamid-adenin-dinukleotida fosfat (NADPH) & nikotnamid-adenin-dinukleotida (NADH)

- Sistem oksidasi ini sgt kompleks, tdk hanya mlbtk NADPH saja, ttp jg flavoprotein NADPH-sitokrom C reduktase, sitokrom B5 & feri heme-protein (feri sitokrom P-450)
- Substrat (RH) bkombinasi dgn O<sub>2</sub> mbtk mtblt t'oksidasi (ROH) & air.
- Reaksi oksidasi substrat ini blsg krn bantuan sitokrom P-450



# Mekanisme reaksi oksidasi substrat

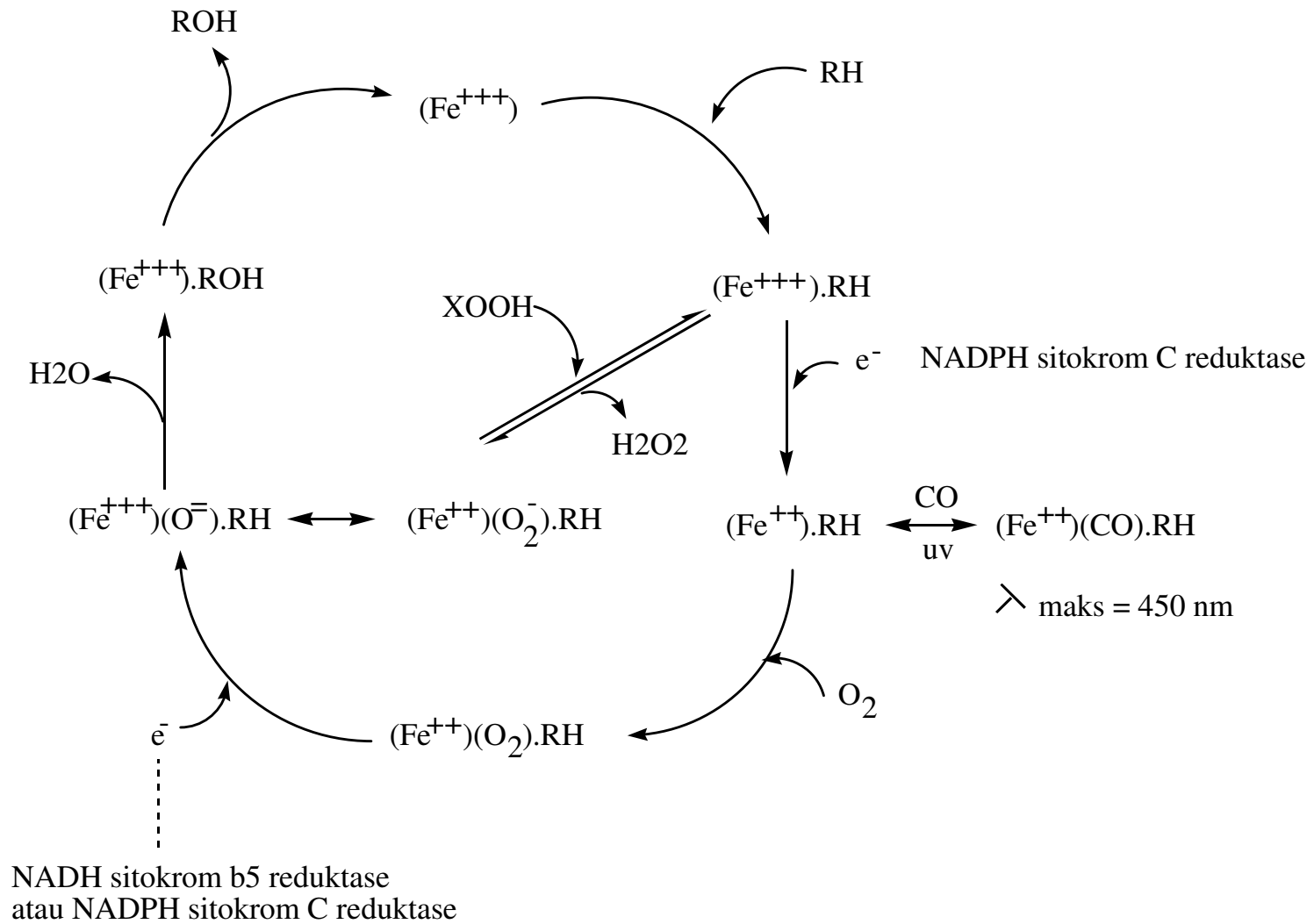
- $\text{NADPH} + \text{A} + \text{H}^+ \longrightarrow \text{AH}_2 + \text{NADP}^+$
- $\text{AH}_2 + \text{O}_2 \longrightarrow \text{"Oksigen Aktif"} + \text{H}_2\text{O}$
- $\text{"Oksigen Aktif"} + \text{O}_2 + \text{RH} \longrightarrow \text{ROH} + \text{A}$

---

- $\text{ROH} + \text{O}_2 + \text{NADPH} + \text{H}^+ \longrightarrow \text{ROH} + \text{H}_2\text{O} + \text{NADP}$

A : bentuk teroksidasi dari sitokrom P-450

- Enzim sitokrom P-450 is suatu heme-protein
- Dinamakan sitokrom P-450 krn btk tereduksi enzim, yi  $(Fe^{++})\cdot RH$ , dpt mbtk kompleks dgn karbon monoksida (CO), yg diukur dgn spektrofotometer memberikan  $\lambda_{maks}$  450 nm
- Pola siklik interaksi sitokrom P-450 dengan mol substrat, donor elektron & oksigen dpt dilihat pada gambar berikut:



Gambar : Skema mekanisme siklik sitokrom P-450

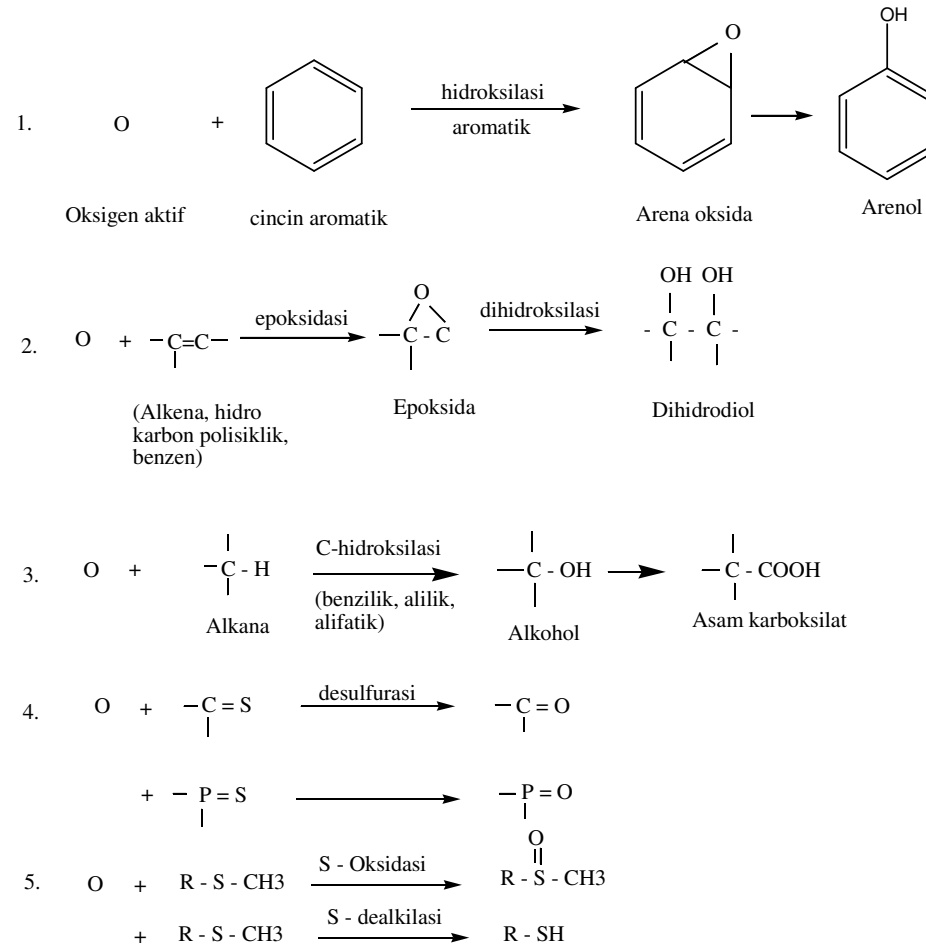
# Skema mekanisme siklik sitokrom P-450

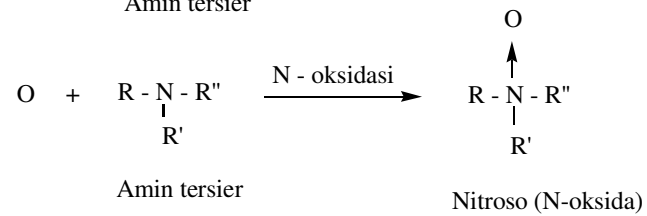
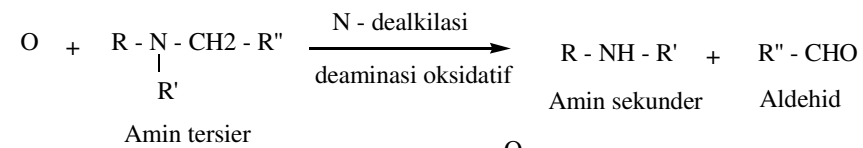
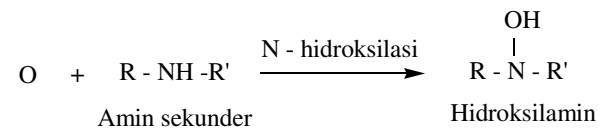
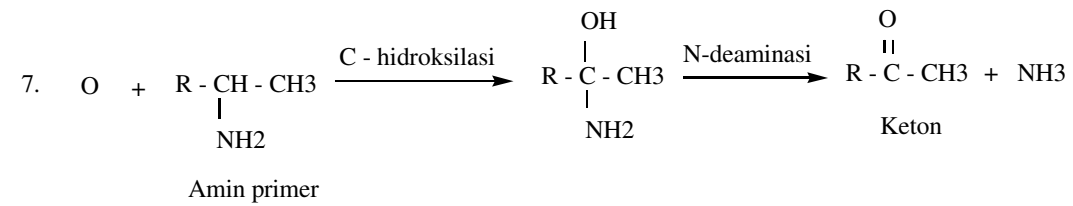
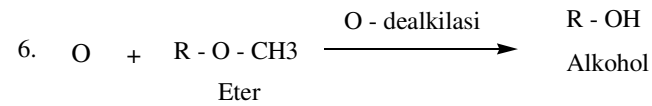
- Ferri sitokrom P-450 ( $\text{Fe}^{+++}$ ), m'ikat sec terpulihkan mol substrat (RH), mhsik kompleks subst-feri sitokrom P-450 [ $(\text{Fe}^{+++}).\text{RH}$ ]
- P'ikatan ini analog kompl enzim-substrat
- $(\text{Fe}^{+++}).\text{RH}$  kmd tereduksi mjdi kompl substr-fero sitokrom P-450 [ $(\text{Fe}^{++}).\text{RH}$ ], oleh elektron dari NADPH, & dipindahkan oleh flavoprotein (f.p2) NADPH-sitokrom C reduktase
- $(\text{Fe}^{++}).\text{RH}$  dpt bereaksi dgn oksigen, mbtk kompleks dioksi sitokrom P-450 [ $(\text{Fe}^{++})(\text{O}_2).\text{RH}$ ]

- $(\text{Fe}^{++})(\text{O}_2).\text{RH}$  dpt tereduksi oleh NADPH atau NADH, mbtk turunan anion peroksida dari ikatan substrat-heme-protein  $[(\text{Fe}^{++})(\text{O}_2^-).\text{RH}]$
- Diduga bhw p'berian elektron kedua ini tjadi melalui sitokrom B5
- Kompleks  $[(\text{Fe}^{++})(\text{O}_2^-).\text{RH}]$  km'kinan m'alami protonasi & tdisosiasi mlps anion superoksida ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), or m'alami penataulangan mbtk suatu turunan oksigen  $(\text{Fe}^{++})(\text{O}^-).\text{RH}$ , bsamaan dgn plpsn air
- $(\text{Fe}^{++})(\text{O}_2^-).\text{RH}$  disebut pula kompleks substrat-oksigen-P-450 yg t'aktifkan.

- $\text{H}_2\text{O}_2$  yg dlpsk di atas diduga dpt m'oksidasi kompleks Feri-heme-protein-substrat  $[(\text{Fe}^{+++}).\text{RH}]$
- Kompleks  $(\text{Fe}^{+++})(\text{O}_2^-).\text{RH}$  kmd t'urai mbtk substr yg t'hidroksilasi (ROH) & Feri-heme-protein  $(\text{Fe}^{+++})$
- $(\text{Fe}^{+++})$  akan m'ikat mol substr (RH) lagi, mhsik kompleks substrat-feri-sitokrom P-450  $[(\text{Fe}^{+++}).\text{RH}]$ , yg kmd tereduksi oleh elektron dari NADPH mjdi kompleks substrat-fero sitokrom P-450  $[(\text{Fe}^{++}).\text{RH}]$  lagi
- Demikian seterusnya shg mrpkn suatu proses siklik
-

# Tipe-tipe reaksi oksidasi oleh sitokrom P-450





8. Reaksi oksidasi lain

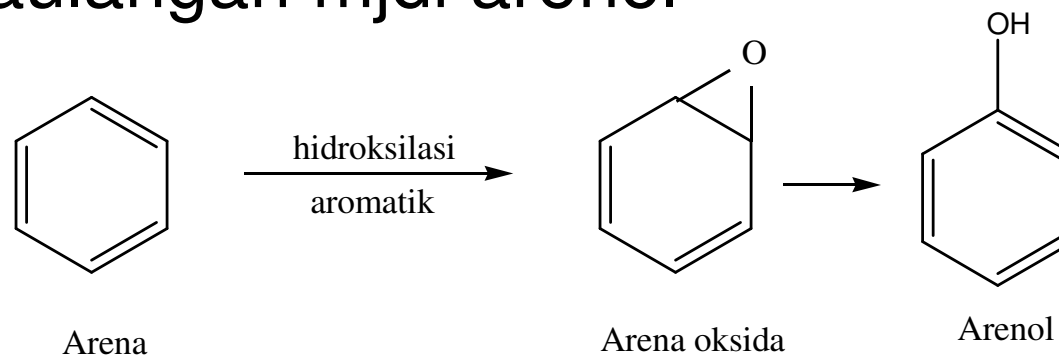


# E. Reaksi Metabolisme Fase I

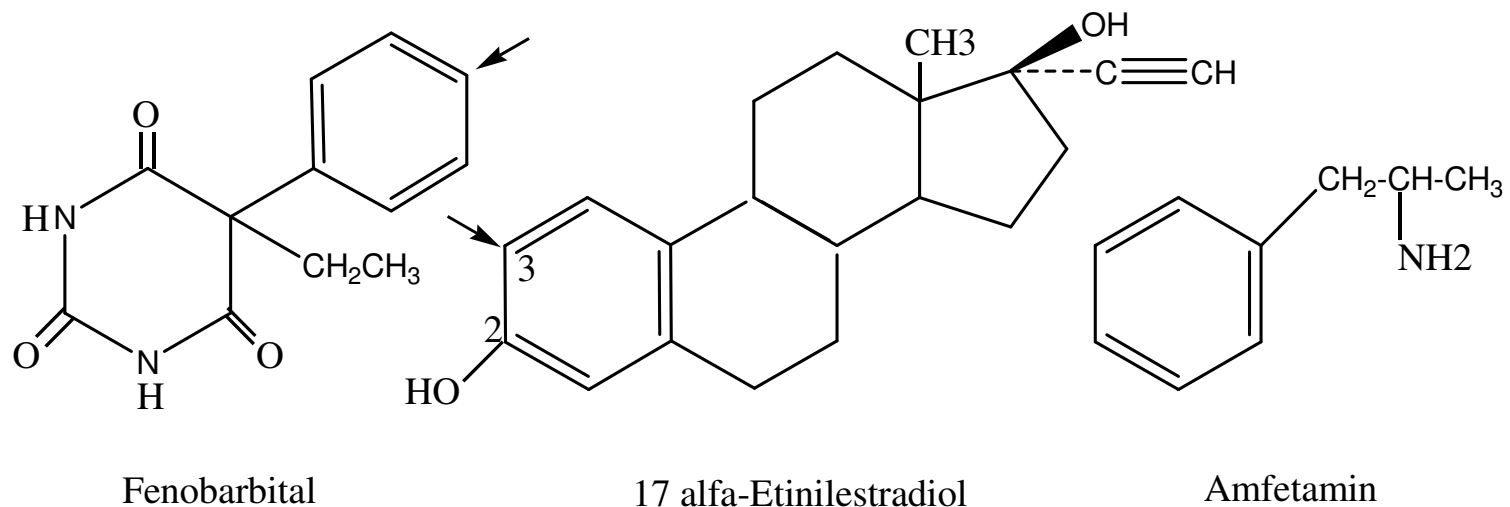
- Reaksi fase I disebut pula reaksi fungsionalisasi
- Yg tmsk reaksi fase I adalah:
  - 1. reaksi oksidasi
  - 2. reaksi reduksi
  - 3. reaksi hidrolisis

# 1. Reaksi Oksidasi

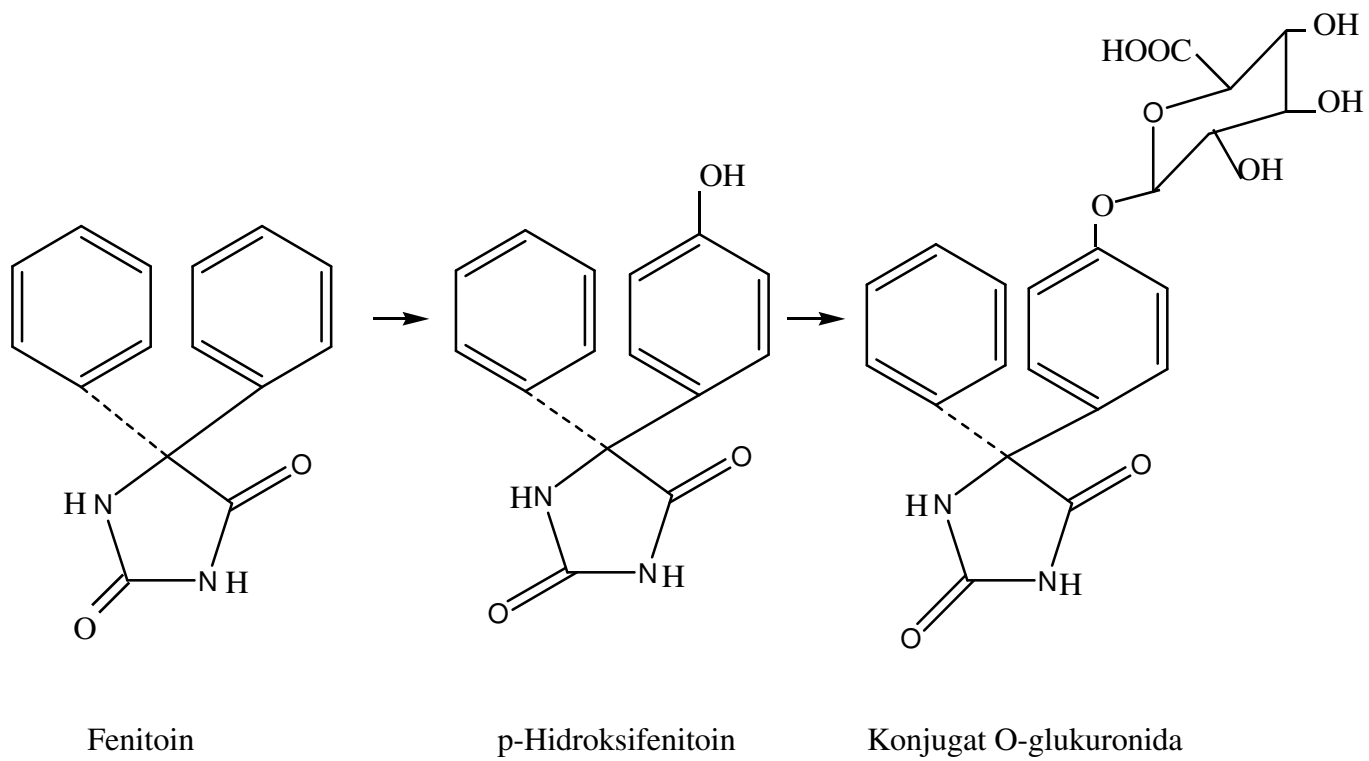
- Banyak O m'alami mtblm mlbtk reaksi oks dgn bantuan sitokrom-P-450
- Oks seny aromatik (arena) mhslk mtblt arenol
- Proses ini via pbtkn seny antara epoksida (arena oksida) yg segera m'alami penataulangan mjdi arenol



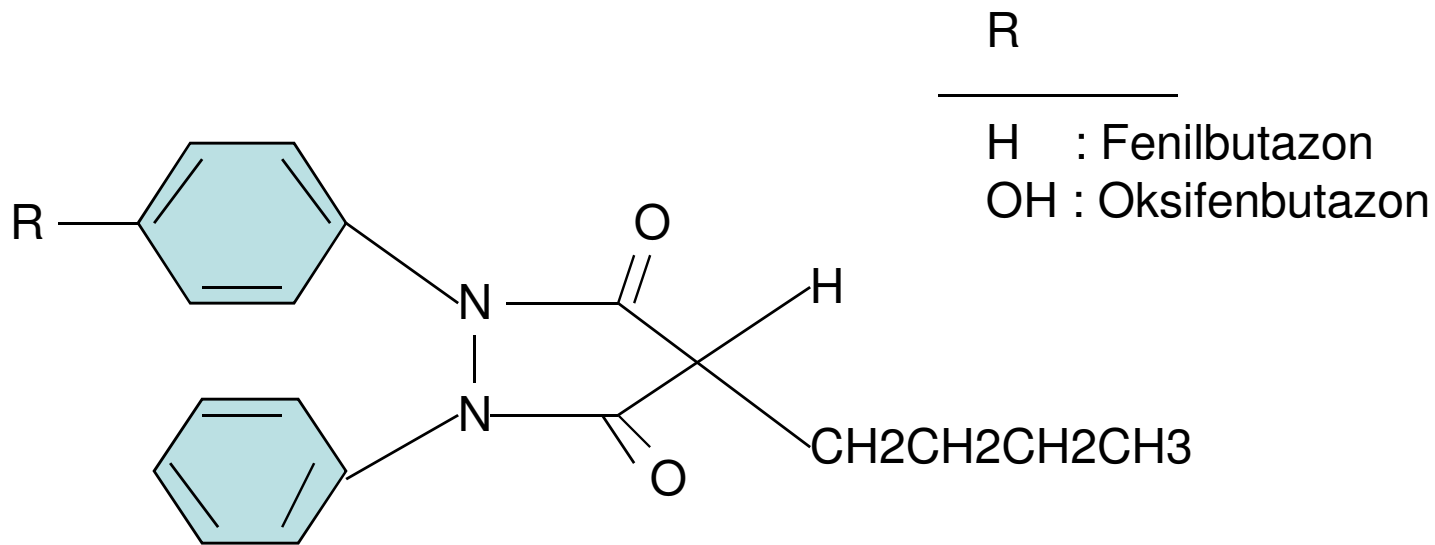
- Banyak seny mgdg cincin aromatik, fenobarbital, fenitoin, fenilbutazon, 17 $\alpha$ -etinilestradiol, propanolol, amfetamin & fenformin, m'alami hidroksilasi pd posisi para



- Reaksi hidroksilasi ini (fasa I) dilanjutkan dgn reaksi konjugasi (fasa II), dgn asam glukuronat atau asam sulfat, mbtk konjugat polar & mdh lrt dlm air, kmd diekskresikan via urin
- Cth: mtblt utama fenitoin adalah konjugat O-glukuronida dari p - hidroksifenitoin.

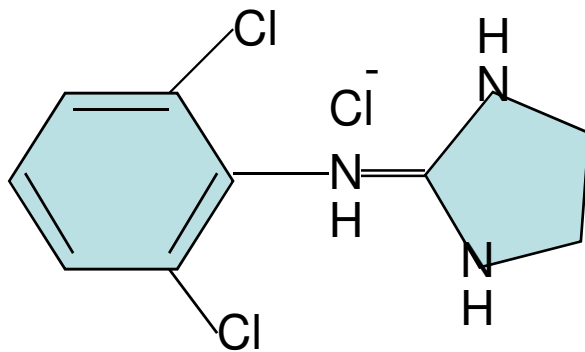


- Kdg-kdg hsl mtblt mrpkn seny yg lbh aktif dibanding senyawa semula
- Cth : fenilbutazon m'alami hidroksilasi pd posisi para, mhsik oksifenbutazon yg aktif sbg antiradang

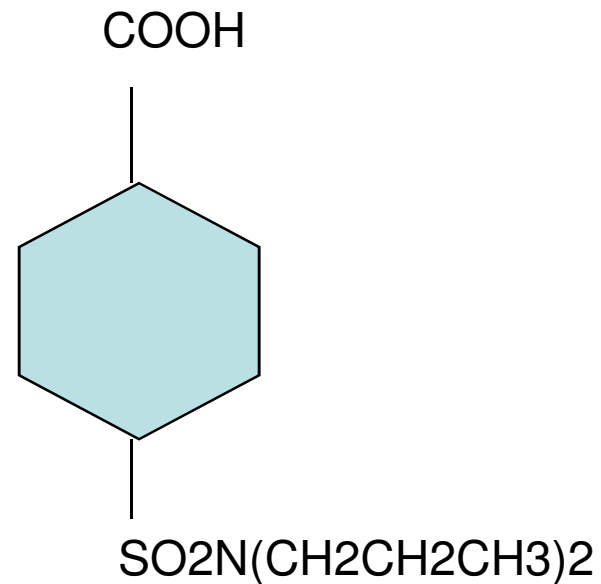


- Adanya ggs lain pd cincin aromatik dpt bpengaruh thd mdh atau tdknya proses hidroksilasi
- Sec umum reaksi hidroksilasi blgsg lbh cepat pd cincin aromatik t'aktifk yg kaya elektron
- Cincin aromatik yg tdk t'aktifk, msl yg mgdg ggs  $-Cl$ ,  $N^+R_3$ ,  $-COOH$ ,  $-SO_2NHR$  &  $-N^+H=C^-$ , tahan thd proses hidroksilasi atau t'hidroksilasi lbh lambat

- Contoh O yg tahan thd reaksi hidroksilasi antara lain adalah klonidin, O antihipertensi & probenesid, O urikosurik



Klonidin HCl



Probenesid



- Bila seny mgdg dua cincin aromatik, proses hidroksilasi tjdi pd cincin yg lbh kaya elektron
- Cth diazepam thdroksilasi mbtk 4'-hidroksidiazepam, sdg klorpromazin pd posisi C7

