

Studi Sifat Farmakokinetik dari Kompleks Co(II) Sistein-Prolin-Dipeptida

Rizal Irfandi^{1*}

¹Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Makassar, Makassar, Indonesia

ARTICLE INFORMATION

Received: 02, Mei, 2025
Accepted: 02, Juni, 2025
Published: 9, Juni, 2025

KEYWORD

Farmakokinetik, Co(II), Logam transisi, Peptida, Sistein, Prolin

Pharmacokinetics; Co(II); Transition metals; Peptides; Cysteine; Proline

CORRESPONDING AUTHOR

E-mail : rizalirfandi043@gmail.com

ABSTRACT

Tujuan penelitian ini untuk mengkaji sifat farmakokinetik dari senyawa kompleks yang melibatkan peptide Sistein-Prolin sebagai ligan dan ion kobalt(II) sebagai atom pusat. Dengan pendekatan desain senyawa logam yang mengintegrasikan pendekatan organometalik dan farmakogenetik, senyawa ini dianalisis menggunakan prediksi *in silico* untuk mengukur sifat farmakokinetik secara komprehensif, yang meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas. Hasil studi menunjukkan bahwa kompleks ini memiliki potensi sebagai obat dengan bioavailabilitas oral yang tinggi dan interaksi metabolik yang minimal, meskipun perlu diperhatikan aspek hepatotoksitas.

The purpose of this study was to examine the pharmacokinetic properties of a complex compound involving Cysteine-Proline peptide as a ligand and cobalt(II) ion as the central atom. With a metal compound design approach that integrates organometallic and pharmacogenetic approaches, this compound was analyzed using in silico prediction to measure comprehensive pharmacokinetic properties, including absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity. The results of the study indicate that this complex has potential as a drug with high oral bioavailability and minimal metabolic interactions, although hepatotoxicity aspects need to be considered.

PENDAHULUAN

Kemunculan resistensi bakterial terhadap antibiotik konvensional menuntut penemuan molekul baru dengan mekanisme kerja yang berbeda. Senyawa kompleks logam memberikan solusi inovatif karena sifat koordinasi dan reaktivitasnya yang dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan aktivitas biologis dari kompleks serta mengoptimalkan profil farmakokinetiknya. Pada penelitian ini, fokus diarahkan pada penggunaan dipeptida Cystein-Prolin yang difungsikan sebagai ligan organik untuk meningkatkan stabilitas, selektivitas, dan permeabilitas, dalam rangka mengombinasikannya dengan ion Co(II) yang memiliki keunggulan sebagai atom pusat dalam membentuk ikatan koordinasi yang kuat dan mampu berinteraksi dengan biomolekul target.

Studi kompleks logam-ligan organik telah menarik perhatian besar karena perannya yang beragam dalam proses biologis dan aplikasi terapeutik (Adeyemi & Onwudiwe, 2020). Kompleks yang melibatkan logam transisi seperti kobalt dan ligan peptida tertentu menunjukkan sifat kimia dan biologis yang unik, menjadikannya subjek yang menarik untuk eksplorasi lebih lanjut (Qurrataayun et al., 2022). Sistein, prolin, merupakan asam amino yang berkontribusi pada struktur, fungsi, dan aktivitas biologis dalam tubuh manusia. Interaksi ligan ini dengan ion kobalt dapat menghasilkan kompleks dengan sifat farmakokinetik yang berbeda, yang selanjutnya dapat memengaruhi kemanjuran dan keamanannya sebagai agen terapeutik (Torreggiani et al., 2002).

Memahami sifat farmakokinetik kompleks Co(II)-sistein-prolin-dipeptida sangat penting untuk pengembangan obat dan personalisasi rejimen pengobatan (Tjandrawinata, 2025). Dengan menyelidiki mekanisme penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi kompleks ini, kita dapat memperoleh wawasan tentang bagaimana kompleks Co(II) berinteraksi dengan tubuh pada tingkat molekuler, membuka jalan bagi desain dan pengiriman obat yang lebih efektif. Dengan demikian, penelitian ini bertujuan mengembangkan dan mengevaluasi sifat farmakokinetik senyawa kompleks Co(II) sebagai kandidat obat melalui pendekatan desain senyawa logam dan studi farmakogenetik secara *in silico*.

METODE

Penelitian ini menggunakan pendekatan multidisiplin yang terdiri dari tahapan sintesis virtual, desain struktur, dan evaluasi sifat farmakogenetik melalui perangkat lunak prediksi *in silico*. Secara garis besar, metode yang digunakan adalah sebagai berikut:

1. Desain Senyawa dan Pemilihan Pendekatan Desain Logam

Pendekatan Desain Organometalik: Strategi desain memanfaatkan interaksi koordinasi antara atom logam dan ligan organik. Pemilihan pendekatan ini didasarkan pada keunggulan ikatan koordinasi yang relatif stabil, yang memungkinkan modifikasi struktur untuk meningkatkan afinitas terhadap target biomolekuler, dalam hal ini membran dan enzim bakteri.

Pendekatan Rational Drug Design: Menggunakan pengetahuan struktur molekuler dan parameter farmakogenetik, desain dilakukan untuk memperoleh senyawa dengan bioavailabilitas tinggi dan efek toksik yang terukur.

2. Logam Co(II)

Kobalt merupakan logam transisi golongan VIIIB, mempunyai nomor atom 27 dan massa atom 58,933 g/mol. Kobalt berwarna abu-abu seperti baja dan bersifat sedikit magnetis serta dapat melebur pada suhu 1490°C (Candrawati, I. 2017) kobalt mudah larut dalam asam-asam encer dan mempunyai bilangan oksidasi +2 dan +3, dimana bilangan oksidasi +2 relatif lebih stabil (Cotton & Wilkinson, 1988) Ion kobalt(II) dipilih karena kemampuannya membentuk koordinasi yang stabil dengan ligan peptida serta memiliki sifat redoks yang dapat menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) pada lingkungan mikroba, yang berpotensi menekan pertumbuhan bakteri.

Kobalt juga memiliki profil interaksi yang rendah dengan enzim metabolisme utama, sehingga mengurangi risiko interaksi obat saat digunakan secara sistemik.

3. Ligan Cystein-Prolin-Dipeptida

Cystein mengandung gugus tiol (-SH) yang dapat berperan dalam pembentukan ikatan koordinasi yang kuat dan memiliki potensi antioksidan (Wijayanti, A.N, 2024)

Prolin: Kontributor terhadap kekakuan struktur peptida, yang dapat meningkatkan selektivitas dalam berikatan dengan target bakteri dan meningkatkan stabilitas konformasi senyawa kompleks.

Kombinasi Cystein-Prolin diharapkan menghasilkan ligan yang mampu mendukung pembentukan struktur kompleks yang optimal, sekaligus meningkatkan permeabilitas membran bakteri melalui interaksi hidrofobik dan polar.

4. Evaluasi Sifat Farmakogenetik

Prediksi ADMET: Parameter seperti kelarutan dalam air, absorpsi usus, permeabilitas kulit, distribusi (termasuk penetrasi sawar darah-otak), serta interaksi dengan enzim CYP450 dievaluasi menggunakan perangkat lunak SwissADME, pkCSM, dan metode *in silico* lainnya.

Analisis Toksisitas: Uji prediksi toksisitas genetik (AMES), toksisitas akut dan kronis oral pada model hewan, serta risiko hepatotoksitas juga dihitung untuk menilai potensi efek samping senyawa.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Senyawa kompleks Cystein-Prolin dipeptida Co(II) CoCl_2 menunjukkan profil farmakogenetik yang cukup menjanjikan dari segi sifat fisikokimia dan biologis, sebagaimana dianalisis secara komprehensif melalui prediksi *in silico*. Berikut adalah pembahasan mendalam terkait pendekatan desain senyawa, pemilihan atom pusat dan ligan, serta sifat farmakogenetik dari kompleks Co(II).

1. Pendekatan Desain Senyawa Logam

Desain Organometalik dan Rational Drug Design: Dalam penelitian ini, senyawa dirancang dengan mempertimbangkan kekuatan ikatan koordinasi antara atom logam dan ligan, dengan tujuan memperoleh struktur yang stabil dan bioaktif. Pendekatan ini memungkinkan perancangan senyawa sehingga dapat memaksimalkan interaksi dengan target bakteri melalui peningkatan penetrasi membran dan aktivasi mekanisme redoks. Desain ini juga mengoptimalkan parameter ADMET untuk memastikan bahwa senyawa tidak hanya efektif secara *in vitro* tetapi juga memiliki profil yang mendukung aplikasi klinis. Desain rasional dalam penelitian ini bertujuan menghasilkan senyawa stabil dan bioaktif dengan memanfaatkan ikatan logam-ligan. Pendekatan ini meningkatkan penetrasi membran, aktivasi redoks,

dan optimasi ADMET. Hal ini penting untuk menargetkan SSP, karena senyawa harus mampu menembus BBB secara selektif tanpa dieliminasi oleh transporter keluar, sehingga efektif secara biologis dan layak untuk aplikasi klinis (Huggins, D, J. 2012:1437)

2. Logam Co(II)

Co(II) dipilih karena sifat redoksnya yang relatif mudah diubah dalam lingkungan biologis, memungkinkan pembentukan ROS yang dapat merusak struktur sel bakteri secara selektif. Selain itu, stabilitas ikatan koordinasi yang terbentuk antara Co(II) dan ligan peptida menghasilkan kompleks yang tahan terhadap degradasi metabolik. Senyawa kompleks kobalt(II) dipilih sebagai kandidat obat karena tidak menunjukkan interaksi signifikan dengan enzim sitokrom P450 (CYP450), sehingga berpotensi mengurangi risiko efek samping yang disebabkan oleh gangguan metabolisme obat. Hal ini sangat penting mengingat enzim CYP450 berperan utama dalam metabolisme sekitar 75% obat di hati, dan interaksi obat melalui penghambatan atau induksi enzim ini dapat menyebabkan akumulasi obat dalam tubuh atau penurunan efektivitas terapi, yang berujung pada efek samping serius (Lustig, 2017; Sari et al., 2023). Dengan demikian, stabilitas senyawa kobalt(II) terhadap interaksi CYP450 menjadikannya pilihan ideal untuk mengembangkan obat yang aman dan efektif.

3. Ligan (Cystein-Prolin)

Penggunaan dipeptida Cystein-Prolin didorong oleh sinergi fungsi yang dihasilkan antara gugus tiol dari Cystein dan kekakuan konformasional yang dihasilkan oleh Prolin. Gugus -SH pada Cystein mendukung pembentukan ikatan koordinasi yang kuat dengan ion logam dan juga berperan dalam mekanisme penjernihan radikal bebas, sedangkan struktur siklik Prolin meningkatkan stabilitas tiga dimensi kompleks, sehingga meningkatkan afinitasnya terhadap target.

4. Sifat Farmakokinetik

Tabel 1. Sifat Farmakokinetik Senyawa Kompleks

No.	Parameter	Keterangan
1	Kelarutan dalam air	-2,854
2	Permeabilitas CaCO ₂	1,118
3	Penyerapan usus manusia	100
4	Permeasi kulit	-3,769
5	Substrat P- glikoprotein	Tidak
6	Penghambat P- glikoprotein I	Tidak
7	Penghambat P- glikoprotein II	Tidak
8	VDes (manusia)	-0,023
9	Bagian dari riba (manusia)	0,712
10	Permeabilitas BBB	-0,287
11	Permeabilitas CNS	-3,171
12	Substrat CYP2D6	Tidak
13	Substrat CYP3A4	Tidak
14	Penghambat CYP1A2	Tidak
15	Penghambat CYP2C19	Tidak
16	Penghambat CYP2C9	Tidak
17	Penghambat CYP2D6	Tidak
18	Penghambat CYP3A4	Tidak
19	Izin Total	-0,025
20	Substrat OCT2 ginjal	Tidak
21	Toksistas AMES	Tidak
22	Dosis maksimum yang ditoleransi (manusia)	0,316
23	Penghambat hERG 1	Tidak
24	Penghambat hERG II	Tidak
25	Toksistas akut oral tikus (LD50)	2,735
26	Toksistas kronis oral pada tikus (LOAEL)	0,54
27	Hepatotoksistas	Ya
28	Sensitisasi kulit	Tidak
29	Toksistas T.pyniformis	0,263

a. Absorpsi dan Distribusi

Hasil analisis menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki absorpsi usus sebesar 100%, yang mengindikasikan bioavailabilitas oral yang optimal. Namun, permeabilitas kulit yang rendah ($-3,769 \log \text{ cm/s}$) mengindikasikan bahwa sediaan topikal kurang efektif untuk aplikasi ini. Distribusi senyawa cenderung terbatas, dengan volume distribusi rendah ($-0,023 \text{ L/kg}$) dan kemampuan penetrasi sawar darah-otak (BBB) serta sistem saraf pusat (CNS) yang juga rendah, yang mengindikasikan bahwa senyawa ini akan lebih berfokus pada sirkulasi sistemik daripada distribusi luas ke seluruh jaringan tubuh. Meskipun senyawa ini menunjukkan penyerapan usus yang sangat baik (100%), yang mendukung bioavailabilitas oral, permeabilitas kulitnya yang rendah menunjukkan bahwa aplikasi topikal tidak efektif. Distribusinya dalam tubuh pun terbatas, dengan volume distribusi rendah dan kemampuan rendah menembus sawar darah-otak (BBB) maupun sistem saraf pusat (CNS). Hal ini sejalan dengan fungsi BBB sebagai penghalang selektif yang membatasi masuknya molekul besar atau hidrofilik, sehingga senyawa ini cenderung tetap berada dalam sirkulasi sistemik dan tidak menyebar luas ke jaringan otak atau sistem saraf (Zhang, S. 2020:70)

b. Metabolisme dan Ekskresi

Kompleks ini tidak berperan sebagai substrat maupun inhibitor utama enzim CYP450 (misalnya CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, dan CYP3A4), sehingga menunjukkan potensi rendah untuk terjadi interaksi obat. Tidak adanya interaksi dengan transporter seperti P-glycoprotein dan OCT2 ginjal mendukung kemungkinan senyawa ini memiliki laju ekskresi yang stabil dan tidak terpengaruh oleh mekanisme eliminasi aktif yang mengganggu distribusinya (Zhao, M. 2021:5).

c. Toksisitas

Secara prediktif, senyawa ini menunjukkan hasil uji AMES negatif, yang berarti tidak bersifat mutagenik. Meskipun demikian, adanya indikasi hepatotoksisitas dan nilai LD50 oral pada tikus sebesar $2,735 \log \text{ mg/kg}$ serta LOAEL sebesar $0,54 \log \text{ mg/kg/hari}$ menunjukkan bahwa dosis yang tepat harus dioptimalkan dalam pengembangan selanjutnya untuk menghindari kerusakan pada hati, terutama pada penggunaan jangka panjang.

d. Ekotoksisitas

Analisis juga menunjukkan bahwa senyawa memiliki toksisitas yang moderat terhadap organisme percontohan, seperti *Tetrahymena pyriformis* dan ikan kecil, yang memberikan gambaran mengenai potensi dampak lingkungan bila senyawa ini digunakan secara skala besar. Secara keseluruhan, hasil dan pembahasan ini mendukung potensi penggunaan kompleks Co(II) Cystein-Prolin-dipeptida sebagai kandidat obat dengan mekanisme kerja yang melibatkan pembentukan ROS, disertai profil farmakogenetik yang cukup mendukung untuk aplikasi sistemik. Namun, perhatian khusus harus diberikan pada parameter toksisitas, terutama hepatotoksisitas, sehingga optimasi dosis dan rute pemberian perlu dilakukan dalam studi lanjutan.

KESIMPULAN

Penelitian ini telah mengembangkan dan mengevaluasi sifat farmakokinetik senyawa kompleks Co(II) Cystein-Prolin dipeptida menggunakan pendekatan desain senyawa logam dan analisis farmakogenetik melalui metode *in silico*, yang mengintegrasikan pemilihan atom pusat (Co(II)) dan ligan (Cystein-Prolin) berdasarkan sifat koordinasi. Hasil menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki bioavailabilitas oral tinggi, distribusi yang terkendali, dan tidak mengganggu enzim metabolisme utama, sehingga memenuhi kriteria sebagai kandidat obat. Walaupun terdapat tantangan terkait potensi hepatotoksisitas, langkah pengembangan lebih lanjut melalui uji *in vitro* dan *in vivo* menjadi sangat penting untuk mengoptimalkan dosis serta meminimalkan efek samping.

DAFTAR PUSTAKA

- Adeyemi, J. O., & Onwudiwe, D. C. (2020). The mechanisms of action involving dithiocarbamate complexes in biological systems. *Inorganica Chimica Acta*, 511, 119809. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119809>
- Candrawati, I. 2017. Sintesis dan uji toksisitas Kompleks Co(II) Dengan ligan 2(4-Klorifenil)-4,5-(Difenil-1H-Imidazol. *Skripsi*. Surabaya: Institut teknologi sepuluh November
- Cotton, F.A., & Wilkinson, G, 1988. *Advanced Inorganic Chemistry*. New York. : John Wiley and Sons.
- Higgins, D. J, dkk., 2012. Rational Approaches to Improving Selectivity in Drug Design. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55, 1424-1444.
- qurrataayun, S., rifai, Y., & rante, H. (2022). SINTESIS HIJAU NANOPARTIKEL PERAK (AgNP) MENGGUNAKAN EKSTRAK DAUN SERAI (Cymbopogon citratus) SEBAGAI BIOREDUKTOR.
- Sari, N. E., dkk. (2023) Potensi Interaksi Obat-obat yang dimediasi Sitokrom P450 pada pasien geriatri di rawat inap Rumah Sakit X. *Health Information : Jurnal Penelitian*. 15(02).
- Tjandrawinata, R. R. (2025). Farmasi Cerdas: Era Baru Penemuan Obat dengan AI dan Big Data. *MEDICINUS*, 38(1), 27. <https://doi.org/10.56951/rhvmjy22>
- Torreggiani, A., Taddei, P., Tinti, A., & Fini, G. (2002). Vibrational study on the cobalt binding mode of Carnosine. *Journal of Molecular Structure*, 641(1), 61. [https://doi.org/10.1016/s0022-2860\(02\)00314-9](https://doi.org/10.1016/s0022-2860(02)00314-9)
- Wijayanti, A.N., dkk. (2024). Review Artikel: Nanopartikel perak termodifikasi L- Cystein Untuk analisis Ion Logam Besi (II). *Prosiding seminar Nasional Kimia*.
- Zhang, S, dkk., 2022. The barrier and interface mechanisms of the brain barrier, and brain drug delivery. *Brain Research Bulletin*, 190, 69-83.
- Zhao, M, dkk., 2021. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12808), 1-16.