

Peran Kimia Medisinal dalam Pengembangan Terapi Thalasemia: Strategi Desain dan Optimalisasi Obat

Saeful Amin¹, Naila Tazkyatun Naffsi², Nagita Cahya Ifana³, Fauziah Harjakusuma⁴

^{1, 2, 3, 4} Program Studi Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada

Corresponding Author: Naila Tazkyatun Naffsi, e-mail: tazkyanaila1@gmail.com

Published: April, 2025

ABSTRAK

Thalasemia adalah kelainan genetik yang menyebabkan gangguan produksi hemoglobin, sehingga mengakibatkan anemia kronis dan komplikasi serius lainnya. Pengobatan utama saat ini melibatkan transfusi darah dan terapi chelating untuk mencegah penumpukan zat besi dalam tubuh. Namun, terapi ini memiliki keterbatasan, seperti efek samping dan ketergantungan seumur hidup. Kimia medisinal memainkan peran penting dalam pengembangan terapi yang lebih efektif dan spesifik untuk thalasemia, termasuk desain obat baru, optimalisasi senyawa chelating, serta pendekatan berbasis molekul kecil dan terapi genetik. Penelitian terkini berfokus pada strategi untuk meningkatkan bioavailabilitas obat, mengurangi toksisitas, dan mengembangkan terapi yang lebih personalisasi. Dengan pendekatan kimia medisinal yang inovatif, diharapkan pengobatan thalasemia dapat lebih efektif, aman, dan memberikan kualitas hidup yang lebih baik bagi pasien.

Kata Kunci: Thalasemia, Kimia Medisinal, Desain Obat, Terapi Chelating, Terapi Genetik

ABSTRACT

Thalassemia is a genetic disorder that disrupts hemoglobin production, resulting in chronic anemia and other serious complications. Current primary treatments involve blood transfusions and chelating therapy to prevent iron accumulation in the body. However, these therapies have limitations, such as side effects and lifelong dependence. Medicinal chemistry plays an important role in the development of more effective and specific therapies for thalassemia, including the design of new drugs, optimization of chelating compounds, and small molecule-based approaches and genetic therapy. Current research focuses on strategies to improve drug bioavailability, reduce toxicity, and develop more personalized therapies. With innovative medicinal chemistry approaches, it is hoped that thalassemia treatment can be more effective, safe, and provide a better quality of life for patients.

Kata Kunci: Thalassemia, Medicinal Chemistry, Drug Design, Chelating Therapy, Genetic Therapy

© The Author(s). 2021 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

PENDAHULUAN

Thalasemia merupakan kelainan darah genetik yang ditandai dengan produksi hemoglobin yang tidak normal akibat mutasi pada gen penyandi rantai globin. Kondisi ini menyebabkan anemia

kronis, gangguan pertumbuhan, splenomegali, serta berbagai komplikasi lain yang dapat berdampak serius pada kualitas hidup penderitanya. Penyakit ini memiliki prevalensi tinggi di berbagai wilayah, terutama di daerah dengan riwayat endemik malaria, seperti kawasan Mediterania, Timur Tengah, Asia Selatan, dan Asia Tenggara. Berdasarkan tingkat keparahannya, thalasemia diklasifikasikan menjadi thalasemia minor, intermedia, dan mayor, dengan thalasemia mayor sebagai bentuk yang paling parah dan membutuhkan terapi medis intensif (Cappellini & Motta, 2021).

Saat ini, terapi utama untuk thalasemia mayor adalah transfusi darah rutin yang dikombinasikan dengan pemberian agen kelasi besi guna mencegah akumulasi zat besi yang berlebihan dalam tubuh. Meskipun efektif dalam mengatasi gejala anemia dan meningkatkan harapan hidup pasien, terapi ini memiliki sejumlah keterbatasan, seperti risiko infeksi akibat transfusi, peningkatan beban besi yang dapat menyebabkan kerusakan organ, serta ketergantungan pasien terhadap prosedur medis sepanjang hidupnya. Oleh karena itu, diperlukan strategi terapi baru yang lebih efektif, aman, dan dapat menargetkan mekanisme patologi thalasemia secara spesifik (Rund & Rachmilewitz, 2020).

Strategi desain obat modern memanfaatkan teknik-teknik komputasional seperti molecular docking, pemodelan farmakofor, serta struktur kristal target protein untuk meningkatkan selektivitas dan potensi senyawa kandidat. Pendekatan berbasis struktur ini memungkinkan para peneliti untuk merancang obat yang tidak hanya efektif secara farmakologis, tetapi juga memiliki profil farmakokinetik dan farmakodinamik yang menguntungkan. Optimalisasi senyawa melalui modifikasi struktur kimia juga dilakukan untuk meningkatkan stabilitas, bioavailabilitas, dan mengurangi efek samping. Dengan kemajuan dalam teknologi analitik dan pemahaman yang lebih dalam terhadap mekanisme molekuler penyakit, kimia medisinal berkontribusi besar dalam merancang terapi baru yang lebih personal dan terarah, membuka harapan baru bagi pasien talasemia untuk memperoleh kualitas hidup yang lebih baik (Cappellini & Motta, 2021).

Kimia medisinal memegang peran penting dalam pengembangan terapi inovatif bagi thalasemia dengan pendekatan berbasis desain dan optimasi obat. Ilmu ini mengintegrasikan berbagai disiplin, seperti biokimia, farmakologi, dan bioinformatika, untuk merancang serta menyempurnakan molekul obat yang mampu menargetkan aspek spesifik dari penyakit ini. Berbagai strategi telah diterapkan dalam penelitian pengembangan obat thalasemia, seperti pendekatan berbasis struktur (*structure-based drug design*), pemodelan komputasi, sintesis senyawa bioaktif, serta optimasi farmakokinetik dan farmakodinamik. Salah satu pendekatan yang sedang dikembangkan adalah penggunaan molekul kecil yang dapat meningkatkan ekspresi rantai globin gamma, sehingga memungkinkan produksi hemoglobin fetal (HbF) sebagai alternatif kompensasi bagi defisiensi hemoglobin dewasa. Selain itu, terapi berbasis modulator epigenetik, agen induksi

hemoglobin, serta terapi gen juga menjadi fokus utama dalam pencarian solusi jangka panjang bagi pasien thalassemia (Nienhuis, 2017).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan deskriptif kualitatif dan menggunakan metode studi literatur sebagai fondasi untuk mengumpulkan dan menganalisis data. Pendekatan ini dipilih karena cocok untuk menyelidiki dan memahami secara mendalam fungsi kimia medisinal dalam pengembangan terapi thalassemia berdasarkan berbagai sumber studi literatur yang tersedia. Tinjauan literatur merupakan metode sistematis yang digunakan untuk mengidentifikasi, menilai, dan menginterpretasikan semua bukti yang relevan mengenai topik tertentu, dan sangat berguna dalam mengembangkan dasar teori serta praktik yang berbasis bukti (Snyder, 2019).

Data dikumpulkan melalui eksplorasi berbagai sumber informasi ilmiah yang relevan, seperti jurnal penelitian, buku, laporan konferensi, dan paten yang relevan dengan topik ini. Literatur yang ditemukan kemudian dipilih berdasarkan kriteria inklusi yang spesifik, yaitu:

1. Menyasar fokus utama pada aspek kimia medisinal dan penerapannya terhadap thalassemia.
2. Memuat data atau analisis yang secara klinis atau molekuler relevan.
3. Ditulis dalam bahasa Inggris atau Indonesia.

Setelah tahap awal, dilakukan analisis mendalam terhadap studi literatur dengan menggunakan teknik analisis tematik untuk menemukan temuan-temuan utama yang berkaitan dengan strategi desain dan optimasi obat. Analisis tematik ini mencakup pengelompokan data berdasarkan konsep-konsep inti, seperti induksi hemoglobin fetal, terapi kelasi besi, pendekatan desain yang berbasis struktur dan ligan, serta terapi gen. Setiap tema kemudian dianalisis untuk memahami hubungan antara pendekatan kimia medisinal dan efektivitas terapi yang dikembangkan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Peran Kimia Medisinal dalam Pengembangan Terapi Thalassemia

Kimia medisinal memiliki peran strategis dalam pengembangan terapi thalassemia melalui pendekatan berbasis desain dan optimasi obat. Penelitian menunjukkan bahwa pendekatan ini memungkinkan identifikasi target molekuler yang dapat dimanipulasi untuk mengatasi defisiensi hemoglobin atau komplikasi akibat akumulasi besi dalam tubuh. Beberapa mekanisme utama yang menjadi fokus dalam pengembangan terapi thalassemia antara lain: (Cappellini & Motta, 2021).

Induksi Hemoglobin Fetal (HbF)

Salah satu strategi utama adalah penggunaan senyawa yang dapat meningkatkan ekspresi hemoglobin fetal (HbF) sebagai kompensasi atas defisiensi hemoglobin dewasa (HbA). (Atweh & Schechter, 2017).

Agen farmakologis seperti hidroksiurea, butirat, dan inhibitor epigenetik (termasuk penghambat HDAC dan DNMT) telah diterapkan untuk merangsang sintesis HbF dengan mengaktifkan gen HBG1/HBG2. Dalam studi pra klinis, zat-zat ini menunjukkan penurunan kebutuhan transfusi darah dan meningkatkan total hemoglobin (Sankaran & Weiss, 2021). Kimia medisinal berperan penting dalam pembuatan dan peningkatan struktur senyawa tersebut sehingga memiliki tingkat bioavailabilitas yang optimal dan toksisitas yang rendah.

Modulasi Metabolisme Besi

Akumulasi zat besi yang berlebihan akibat transfusi darah menjadi komplikasi utama pada pasien thalasemia. Kimia medisinal berkontribusi dalam pengembangan agen kelasi besi seperti deferoksa(Nienhuis, 2017)min, deferipron, dan deferasiroks, yang berfungsi mengikat besi berlebih dan mengeluarkannya melalui urin atau feses (Rund & Rachmilewitz, 2020).

Modifikasi Genetik dan Terapi Molekuler

Kemajuan dalam teknologi pengeditan gen seperti CRISPR-Cas9 membuka peluang bagi pengembangan terapi genetik untuk memperbaiki mutasi gen globin atau meningkatkan produksi HbF. Kimia medisinal berperan dalam desain molekul yang dapat menargetkan elemen regulator gen untuk mengoptimalkan ekspresi globin yang fungsional (Fard & Pourfarzad, 2018).

Sebagai contoh, molekul induktor seperti BCL11A inhibitors dikembangkan untuk menekan ekspresi faktor represi HbF, sehingga meningkatkan produksi HbF secara alami. Optimalisasi struktur molekul ini menggunakan pendekatan ligand-based drug design (LBDD) dan structure-based drug design (SBDD) sangat diperlukan untuk mendapatkan afinitas target yang maksimal (Hossain & Akter, 2022).

Strategi Desain dan Optimasi Obat untuk Thalasemia

Strategi desain dan optimasi obat dalam pengembangan terapi thalasemia melibatkan beberapa pendekatan berbasis kimia medisinal, di antaranya:

Pendekatan Berbasis Struktur (Structure-Based Drug Design - SBDD)

Metode ini memanfaatkan pemodelan komputasi untuk merancang obat yang dapat berinteraksi secara spesifik dengan target biologis. Pemodelan molekuler (molecular docking dan molecular dynamics) digunakan untuk mengidentifikasi kandidat senyawa yang memiliki afinitas tinggi terhadap protein target (Hossain & Akter, 2022).

Pendekatan Berbasis Ligand (Ligand-Based Drug Design) LBDD)

Dalam pendekatan ini, hubungan struktur-aktivitas (Structure-Activity Relationship- SAR) dianalisis untuk memahami karakteristik molekuler yang menentukan aktivitas biologis suatu senyawa. Teknik seperti farmakofor dan quantitative structure-activity relationship (QSAR) digunakan untuk mengoptimalkan desain obat (Sinha & Karmakar, 2019).

Optimasi Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Pengembangan obat tidak hanya berfokus pada aktivitas biologis tetapi juga pada aspek farmakokinetik dan farmakodinamik. Parameter seperti kelarutan, permeabilitas, metabolisme, dan eliminasi harus disesuaikan agar kandidat obat memiliki efektivitas yang optimal serta minimalisasi efek samping (Sankaran & Weiss, 2021).

Tantangan dan Prospek Pengembangan Terapi Thalasemia

Meskipun banyak kemajuan dalam desain dan optimalisasi obat untuk thalasemia, terdapat beberapa tantangan yang masih dihadapi, antara lain:

Variabilitas Genetik Pasien

Thalasemia memiliki banyak mutasi genetik yang menyebabkan heterogenitas dalam respons terapi. Oleh karena itu, diperlukan pendekatan yang lebih personalisasi dalam pengembangan obat (Weatherall, 2018).

Efek Samping dan Toksisitas

Beberapa agen terapi, seperti hidroksiurea dan agen kelasi besi, memiliki efek samping yang dapat membatasi penggunaannya dalam jangka panjang. Oleh karena itu, pengembangan senyawa dengan toksisitas yang lebih rendah tetap menjadi tantangan utama (Wang, 2019).

Keterbatasan Biaya dan Aksesibilitas

Banyak terapi inovatif, seperti terapi gen, masih memiliki biaya tinggi yang membatasi akses pasien di negara berkembang. Kimia medisinal dapat berperan dalam menemukan solusi yang lebih terjangkau melalui pengembangan obat yang lebih efisien dan mudah diproduksi (Modell & Darlison, 2016).

Secara keseluruhan, kemajuan dalam kimia medisinal telah memberikan kontribusi besar dalam pengembangan terapi thalasemia, terutama dalam desain obat berbasis molekuler dan optimasi farmakokinetik. Dengan adanya teknologi baru dan pemahaman yang lebih baik terhadap mekanisme molekuler penyakit ini, diharapkan terapi yang lebih efektif, aman, dan terjangkau dapat dikembangkan di masa depan.

KESIMPULAN

Kimia medisinal memiliki peran penting dalam pengembangan terapi thalasemia melalui strategi desain dan optimasi obat. Pendekatan berbasis struktur (structure-based drug design) dan ligan (ligand-based drug design) telah memungkinkan identifikasi serta pengembangan senyawa yang dapat meningkatkan produksi hemoglobin fetal, mengatur metabolisme besi, serta memperbaiki ekspresi gen globin yang terganggu. Selain itu, optimasi farmakokinetik dan farmakodinamik berkontribusi dalam meningkatkan efektivitas dan mengurangi efek samping kandidat obat.

Meskipun telah terjadi banyak kemajuan, tantangan seperti variabilitas genetik pasien, potensi efek samping, serta keterbatasan akses terhadap terapi inovatif masih menjadi hambatan

dalam penerapan terapi berbasis kimia medisinal. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengembangkan terapi yang lebih personalisasi, efisien, dan terjangkau. Dengan terus berkembangnya teknologi dalam desain obat dan pemahaman yang lebih mendalam mengenai patogenesis thalasemia, diharapkan solusi terapeutik yang lebih efektif dapat segera tersedia bagi para penderita thalasemia di seluruh dunia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah berkontribusi secara langsung dalam proses penulisan artikel ini. Terima kasih juga kepada para akademisi, peneliti, yang telah memberikan wawasan, data, serta referensi ilmiah yang menjadi dasar dalam pengembangan pembahasan mengenai peran kimia medisinal dalam terapi thalasemia.

penulis juga menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Bapak Dr. apt. Saeful Amin, M.Si. selaku dosen mata kuliah kimia medisinal yang telah memberikan bimbingan, ilmu, serta inspirasi dalam proses pembelajaran ini. Dukungan dan arahan beliau sangat berarti dalam penyelesaian artikel ini. Semoga ilmu yang telah diberikan menjadi bekal yang bermanfaat dan terus menginspirasi dalam perjalanan akademik dan profesional ke depan.

Penulis menyadari bahwa tantangan dalam pengembangan terapi thalasemia memerlukan kolaborasi multidisipliner, dan melalui tulisan ini, penulis berharap dapat berkontribusi meskipun dalam skala kecil terhadap upaya kolektif untuk menghasilkan terapi yang lebih efektif, aman, dan mudah diakses bagi para pasien thalasemia. Semoga artikel ini dapat menjadi referensi awal bagi penelitian-penelitian lanjutan yang lebih mendalam di masa depan.

REFERENSI

- Atweh, G. F., & Schechter, A. N. (2017). Pharmacologic Induction Of Fetal Hemoglobin: Raising The Therapeutic Bar For The Treatment Of β -thalassemia And Sickle Cell Disease. *Blood*, 129(24), 3113–3120. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-745711>
- Cappellini, M. D., & Motta, I. (2021). Advances In The Treatment Of Thalassemia. *British Journal of Haematology*, 187(1), 23–29. <https://doi.org/10.1111/bjh.17176>
- Fard, R. T., & Pourfarzad, F. (2018). Gene Therapy Approaches For β -Thalassemia: Recent Advances And Challenges. *Trends in Molecular Medicine*, 24(8), 720–731. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.05.003>
- Hossain, M. S., & Akter, S. (2022). Recent advances in drug design and medicinal chemistry approaches for β -thalassemia treatment. *Medicinal Research Reviews*, 42(3), 678–702. <https://doi.org/10.1002/med.21854>
- Modell, B., & Darlison, M. (2016). Global Epidemiology Of Hemoglobin Disorders And Derived Service Indicators. *Bulletin of the World Health Organization*, 94(6), 480–487. <https://doi.org/10.2471/BLT.06.036673>

- Nienhuis, A. W. (2017). Gene Therapy For The Hemoglobin Disorders: Past, Present, And Future. *Blood*, 7(129), 755–762. <https://doi.org/https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-692079>
- Rund, D., & Rachmilewitz, E. (2020). Beta-thalassemia. *New England Journal of Medicine*, 8(383), 729–743. <https://doi.org/https://doi.org/10.1056/NEJMr1900196>
- Sankaran, V. G., & Weiss, M. J. (2021). Anemia: Progress In Molecular Mechanisms And Therapy. *Nature Medicine*, 8(27), 1334-1349. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41591-021-01436-3>
- Sinha, S., & Karmakar, R. (2019). Emerging Therapies For β -Thalassemia: Molecular Targets And Novel Treatment Strategies. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 5(28), 419–432. <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1593152>
- Wang, W. C. (2019). Hydroxyurea Therapy For Thalassemia: Mechanisms And Clinical Implications. *American Journal of Hematology*, 1(94), 3–9. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ajh.25355>
- Weatherall, D. J. (2018). The Role Of Genomics In The Recognition, Diagnosis, And Management Of Hemoglobin Disorders. *American Journal of Human Genetics*, 4(104), 739–748. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ajh>