Indonesian Research Journal on Education

e-ISSN: 2775 – 8672, p-ISSN: 2775 – 9482
Volume 5 Nomor 2 Tahun 2025
Halaman: 1239 – 1243

Web: https://irje.org/index.php/irje

RESEARCH ARTICLE

Sildenafil sebagai Molekul Prototipe: Kajian Literatur Struktur-Kimia dan Relevansinya dalam Desain Inhibitor Fosfodiesterase 5 (PDE5)

Saeful Amin[1], Tia Setiawati[2*], Isma Aenul Jannah[3], Rifki Ibadurrahman[4]
Universitas Bakti Tunas Husada, Indonesia

tiasetiawati99924@gmail.com[2]

Kata Kunci:
Sildenafil, PDE5, Struktur-Kimia, Inhibitor, QSAR, Molecular Docking

Abstrak

Sildenafil telah menjadi molekul prototipe yang penting dalam desain inhibitor fosfodiesterase 5 (PDE5), yang digunakan dalam pengobatan disfungsi ereksi dan hipertensi pulmonal. Artikel ini menyajikan kajian literatur yang membahas struktur-kimia sildenafil dan relevansinya dalam desain inhibitor PDE5 generasi baru, dengan merujuk pada lima artikel ilmiah terbaru. Temuan menunjukkan bahwa modifikasi struktural sildenafil, seperti perubahan pada cincin fenil dan gugus piperazin, dapat meningkatkan potensi dan selektivitasnya terhadap PDE5. Penggunaan pendekatan QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) dan molecular docking dalam desain obat semakin mempercepat identifikasi senyawa dengan potensi lebih baik. Selain itu, sildenafil dan turunannya juga menunjukkan potensi aplikasi lebih luas dalam pengobatan kanker. Secara keseluruhan, sildenafil tetap menjadi molekul prototipe yang relevan dalam pengembangan PDE5 inhibitor yang lebih selektif dan efektif.

***Key Word**:*
Sildenafil, PDE5, Chemical Structure, Inhibitor, QSAR, Molecular Docking

Abstract

Sildenafil has become an important prototype molecule in the design of phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitors, which are used in the treatment of erectile dysfunction and pulmonary hypertension. This article presents a literature review discussing the chemical structure of sildenafil and its relevance in the design of new generation PDE5 inhibitors, referring to five recent scientific articles. The findings suggest that structural modifications of sildenafil, such as changes in the phenyl ring and piperazine group, can improve its potency and selectivity against PDE5. The use of QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) and molecular docking approaches in drug design further accelerates the identification of compounds with better potency. In addition, sildenafil and its derivatives also show potential for broader applications in cancer treatment. Overall, sildenafil remains a relevant prototype molecule in the development of more selective and effective PDE5 inhibitors.

Copyright © 2025 Saeful Amin, Tia Setiawati, Isma Aenul Jannah, Rifki Ibadurrahman
*This work is licensed under an **Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0)***

PENDAHULUAN

Fosfodiesterase tipe 5 (PDE5) adalah enzim yang berperan penting dalam regulasi tingkat siklik guanosin monofosfat (cGMP) di dalam tubuh. PDE5 berfungsi untuk mengkatalisis degradasi cGMP, suatu molekul yang terlibat dalam proses vasodilatasi dan relaksasi otot polos. Aktivitas PDE5 yang berlebihan dapat menyebabkan gangguan pada sistem vaskular dan berkontribusi pada berbagai kondisi patologis, seperti disfungsi ereksi (DE) dan hipertensi pulmonal (HP) (Zhang et al., 2014). Oleh karena itu, penghambatan PDE5 telah menjadi pendekatan terapeutik yang efektif untuk mengobati kondisi-kondisi ini.

Sildenafil, yang pertama kali diperkenalkan oleh Pfizer pada tahun 1998 dengan nama komersial Viagra, adalah inhibitor selektif PDE5 yang paling dikenal. Sildenafil menghambat aktivitas PDE5 dengan cara mengikat situs aktif enzim tersebut, meningkatkan konsentrasi cGMP dalam tubuh, yang pada gilirannya menyebabkan relaksasi otot polos dan vasodilatasi, terutama pada pembuluh darah korpus kavernosum penis (Becker et al., 2017). Keberhasilan sildenafil dalam pengobatan disfungsi ereksi menjadi batu loncatan untuk pengembangan inhibitor PDE5 lainnya yang memiliki mekanisme kerja serupa, seperti vardenafil dan tadalafil, yang kini tersedia di pasaran dengan berbagai indikasi tambahan, termasuk untuk pengobatan hipertensi pulmonal (Mochizuki et al., 2019).

Sildenafil tidak hanya berfungsi sebagai obat untuk disfungsi ereksi, tetapi juga berperan sebagai molekul prototipe dalam pengembangan inhibitor PDE5 generasi baru. Struktur kimia sildenafil yang kompleks, dengan beberapa gugus fungsional penting, memungkinkan untuk interaksi yang sangat spesifik dengan PDE5, sehingga meningkatkan potensi dan selektivitasnya. Sebagai contoh, gugus piperazina pada

e-ISSN: 2775 – 8672
p-ISSN: 2775 – 9482

sildenafil terbukti meningkatkan kelarutan senyawa, sedangkan struktur cincin aromatik triazol memainkan peran penting dalam interaksi dengan residu aromatik pada situs aktif PDE5 (Zhao et al., 2020).

Penelitian lebih lanjut tentang hubungan struktur-aktivitas (SAR) dari sildenafil telah menunjukkan bahwa perubahan pada bagian-bagian tertentu dari struktur kimianya dapat mempengaruhi potensi dan durasi penghambatannya terhadap PDE5. Modifikasi kecil pada gugus tertentu, seperti penggantian gugus etil dengan metil, atau perubahan pada cincin piperazina, dapat meningkatkan aktivitas biologis dan memperpanjang durasi efek dari obat (Chang et al., 2018). Hal ini menunjukkan bahwa sildenafil memiliki potensi yang besar untuk dijadikan scaffold dalam desain molekul inhibitor PDE5 yang lebih efisien dan selektif.

Sildenafil juga telah diusulkan sebagai molekul prototipe untuk pengembangan obat untuk berbagai kondisi patologis lainnya yang melibatkan disfungsi vaskular, termasuk gagal jantung dan gangguan neurodegeneratif, di mana pengaturan sirkulasi darah memainkan peran penting. Sildenafil atau analognya dapat menjadi kandidat terapeutik potensial untuk memperbaiki fungsi endotelial dan aliran darah di berbagai jaringan (Giannetta et al., 2020). Keberhasilan sildenafil dalam meningkatkan kualitas hidup pasien dengan disfungsi ereksi dan hipertensi pulmonal menekankan pentingnya memahami lebih dalam mekanisme kerjanya serta pengembangan inhibitor PDE5 lainnya berdasarkan struktur sildenafil. Selain itu, perkembangan pemahaman mengenai struktur-fungsi PDE5 telah mengarah pada penemuan aspek regulasi alosterik dan isoform PDE5 yang dapat dimanfaatkan dalam desain inhibitor yang lebih spesifik, seperti yang dijelaskan oleh Ahmed et al. (2021), yang menyoroti pentingnya domain GAF dalam aktivasi dan regulasi PDE5.

Artikel ini bertujuan untuk mengulas secara mendalam struktur kimia sildenafil, menjelaskan hubungan struktur-aktivitas (SAR) dari molekul ini, serta meneliti relevansinya sebagai molekul prototipe dalam desain inhibitor PDE5 yang lebih selektif dan efisien. Dengan kajian literatur yang sistematis dari berbagai sumber ilmiah antara tahun 2014 hingga 2024, diharapkan dapat diperoleh pemahaman yang lebih komprehensif mengenai kontribusi sildenafil dalam desain obat medis yang lebih inovatif.

METODE

Metode yang digunakan adalah kajian literatur sistematis (systematic literature review) terhadap artikel ilmiah yang dipublikasikan antara tahun 2014 hingga 2024. Pencarian dilakukan melalui database seperti PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar dengan kata kunci: “sildenafil”, “PDE5 inhibitor”, “structure-activity relationship (SAR)”, dan “drug design”. Kriteria inklusi mencakup artikel asli dan tinjauan yang membahas struktur kimia sildenafil, interaksi dengan PDE5, serta desain molekul inhibitor berbasis scaffold sildenafil.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Struktur Kimia Sildenafil sebagai Molekul Prototipe

Sildenafil pertama kali dikembangkan sebagai inhibitor selektif untuk PDE5 dan telah menjadi molekul prototipe dalam desain inhibitor PDE5 generasi baru. Menurut Gong et al. (2023), struktur dasar sildenafil yang terdiri dari inti pyrazolopyrimidinone, cincin fenil, dan gugus piperazin memberikan stabilitas dan kemudahan untuk berinteraksi dengan situs aktif PDE5. Struktur ini sangat penting untuk aktivitas inhibisi terhadap PDE5, dan modifikasi pada bagian-bagian tertentu dalam struktur ini membuka potensi untuk pengembangan senyawa yang lebih efektif.

Dalam penelitian ini, Eros et al. (2024) menekankan bahwa struktur fenil dan piperazin pada sildenafil memainkan peran penting dalam selektivitas terhadap PDE5. Modifikasi gugus-gugus ini dapat meningkatkan potensi inhibitor terhadap PDE5, yang juga diakui oleh Kim et al. (2023). Mereka menunjukkan bahwa perubahan pada cincin fenil dapat meningkatkan interaksi dengan situs aktif PDE5, yang mengarah pada desain inhibitor PDE5 yang lebih kuat.

Hubungan Struktur-Aktivitas (SAR)

Keterkaitan antara struktur kimia dan aktivitas biologis sildenafil menjadi fokus utama dalam desain inhibitor PDE5 yang lebih baik. Yulianti (2022) mengkaji hubungan struktur-aktivitas (SAR) dari sildenafil dan turunannya menggunakan pendekatan QSAR. Temuan ini menunjukkan bahwa gugus lipofilik dan donor hidrogen sangat penting untuk afinitas senyawa terhadap PDE5. Hal ini memperkuat argumen yang diajukan oleh Kim et al. (2023) dan Gong et al. (2023) yang juga menyoroti pentingnya perubahan pada gugus fenil dan piperazin dalam meningkatkan aktivitas inhibisi PDE5. Modifikasi kecil pada struktur, seperti substitusi pada cincin fenil, ternyata memberikan efek signifikan terhadap selektivitas dan potensi senyawa sebagai inhibitor PDE5.

Selain itu, Zhang et al. (2022) juga menekankan bahwa hubungan antara SAR sildenafil dan inhibitor PDE5 dapat diperluas ke berbagai isoform PDE lainnya. Hal ini membuka peluang untuk merancang inhibitor

e-ISSN: 2775 – 8672
p-ISSN: 2775 – 9482

yang tidak hanya selektif terhadap PDE5 tetapi juga terhadap isoform PDE lain yang relevan dengan kondisi medis tertentu, seperti gangguan penglihatan yang terkait dengan PDE6.

Pendekatan In Silico dan Molecular Docking

Pendekatan in silico, seperti molecular docking, menjadi penting dalam memprediksi interaksi antara molekul dan target enzim. Zhang et al. (2022) menggunakan molecular docking untuk mengevaluasi afinitas senyawa turunan sildenafil terhadap PDE5, dan hasilnya menunjukkan bahwa beberapa senyawa memiliki potensi yang lebih tinggi dibandingkan dengan sildenafil. Ini menunjukkan keterkaitan antara struktur kimia dan interaksi molekul dengan targetnya, serta pentingnya menggunakan teknik in silico untuk mempercepat proses desain obat.

Selain QSAR dan molecular docking, pendekatan *quantum mechanical* seperti Density Functional Theory (DFT) juga dapat digunakan untuk memprediksi interaksi awal antara molekul template dan monomer fungsional dalam desain *molecularly imprinted polymer* (MIP). Studi oleh Amin et al. (2018) menunjukkan bagaimana pemilihan monomer berbasis interaksi non-kovalen antara dimethylamylamine (DMAA) dengan berbagai kandidat monomer dapat dilakukan menggunakan metode DFT dengan basis set B3LYP/6-311G. Hasil menunjukkan bahwa monomer seperti 2-acrylamido-1-ethanesulfonic acid dan itaconic acid memiliki nilai energi bebas Gibbs negatif ($\Delta G < -10$ kcal/mol), yang menunjukkan reaksi spontan dan interaksi kuat dengan DMAA, memperkuat potensi monomer ini dalam sintesis MIP selektif.

Studi yang dilakukan oleh Indratmoko et al. (2022) menunjukkan bahwa senyawa alami icariin memiliki nilai afinitas yang bahkan lebih rendah dibanding sildenafil dalam simulasi docking terhadap PDE5, yaitu -9.2 kcal/mol dibandingkan -8.2 kcal/mol, mengindikasikan potensi pengembangan inhibitor berbasis bahan alam. Pendekatan ini juga mendukung temuan dari Yulianti (2022) yang menggunakan QSAR untuk memetakan hubungan antara struktur dan aktivitas biologis sildenafil dan senyawa turunan. Molecular docking, yang dikombinasikan dengan model QSAR, dapat memberikan gambaran lebih lengkap tentang bagaimana modifikasi struktural tertentu dapat meningkatkan afinitas terhadap PDE5.

Modifikasi Struktural untuk Peningkatan Potensi Inhibitor

Modifikasi struktural sildenafil, seperti yang dijelaskan dalam artikel oleh Kim et al. (2023), sangat relevan dengan penelitian Eros et al. (2024) yang menunjukkan bahwa substitusi pada gugus fenil atau piperazin dapat memperbaiki potensi inhibisi. Modifikasi ini meningkatkan afinitas terhadap PDE5, sehingga meningkatkan efektivitas terapeutik. Sebagai contoh, substitusi pada posisi tertentu pada cincin fenil dapat memperkuat interaksi dengan situs aktif PDE5, seperti yang diidentifikasi oleh Zhang et al. (2022).

Penelitian Gong et al. (2023) melanjutkan pemahaman ini dengan menunjukkan bahwa substitusi pada bagian fenil dapat juga meningkatkan efek samping yang dihasilkan dari interaksi dengan isoform PDE lainnya, seperti PDE6. Hal ini menggarisbawahi pentingnya merancang senyawa yang tidak hanya efektif terhadap PDE5, tetapi juga memiliki profil selektivitas yang baik untuk menghindari efek samping.

Dalam konteks meningkatkan selektivitas molekul terhadap target biologis, pendekatan Molecularly Imprinted Polymer (MIP) dapat menjadi strategi pelengkap yang relevan. Studi oleh Amin et al. (2018) mengembangkan MIP untuk deteksi DMAA dengan menggunakan akrilamida sebagai monomer fungsional. Hasil karakterisasi melalui FTIR dan SEM menunjukkan struktur morfologi khas dengan afinitas selektif terhadap DMAA. Meskipun fokus senyawa berbeda, prinsip MIP ini dapat diadaptasi untuk desain inhibitor PDE5 yang lebih selektif, terutama dalam tahap screening awal berbasis struktur.

Penerapan dan Implikasi Klinis

Dari hasil kajian literatur ini, dapat dilihat bahwa keterkaitan antara penelitian-penelitian yang dilakukan oleh Gong et al. (2023), Kim et al. (2023), Yulianti (2022), Eros et al. (2024), dan Zhang et al. (2022) memberikan wawasan yang lebih mendalam tentang potensi sildenafil dan turunannya dalam desain obat untuk terapi disfungsi ereksi, hipertensi pulmonal, dan bahkan kanker. Penelitian-penelitian tersebut menunjukkan bahwa modifikasi struktural dapat meningkatkan selektivitas dan potensi senyawa terhadap PDE5, yang membuka peluang untuk pengembangan terapi baru yang lebih efisien dan aman.

Pyrgidis et al. (2021) dalam sebuah overview sistematik menunjukkan bahwa sildenafil 50 mg dan 100 mg merupakan dosis paling efektif dalam meningkatkan fungsi ereksi pada populasi umum, meskipun penggunaan dosis tinggi juga dikaitkan dengan lebih banyak efek samping seperti sakit kepala dan flushing. Mereka juga menekankan perlunya studi head-to-head untuk membandingkan efektivitas antarinhibitor PDE5. Selanjutnya, meta-analisis oleh Goh et al. (2022) memperlihatkan bahwa penggunaan PDE5 inhibitor pasca-operasi prostatektomi radikal dengan pelestarian saraf (NSRP) secara signifikan meningkatkan pemulihan fungsi ereksi. Namun, insiden efek samping tetap lebih tinggi dibandingkan plasebo, sehingga selektivitas molekul sangat krusial untuk meminimalkan risiko terapi jangka panjang.

e-ISSN: 2775 – 8672
p-ISSN: 2775 – 9482

Keterkaitan antar studi ini menciptakan gambaran yang lebih komprehensif mengenai bagaimana pemahaman terhadap struktur kimia sildenafil dan modifikasinya dapat menghasilkan inhibitor PDE5 yang lebih poten dan selektif, serta dengan risiko efek samping yang lebih rendah. Pendekatan berbasis SAR, QSAR, molecular docking, dan eksperimen in vitro memberikan dasar yang kuat untuk pengembangan inhibitor PDE5 generasi baru yang memiliki aplikasi luas dalam berbagai kondisi medis.

KESIMPULAN

Sildenafil telah terbukti menjadi molekul prototipe yang efektif dalam desain inhibitor PDE5 dan terus menjadi acuan dalam pengembangan terapi baru. Modifikasi struktural pada sildenafil, seperti substitusi pada cincin fenil dan gugus piperazin, dapat meningkatkan potensi dan selektivitas inhibitor terhadap PDE5, serta mengurangi efek samping. Pendekatan berbasis QSAR dan molecular docking memungkinkan desain obat yang lebih efisien, mengurangi waktu dan biaya dalam identifikasi senyawa yang lebih efektif. Selain itu, sildenafil dan turunannya menunjukkan potensi dalam terapi non-kardiovaskular, seperti kanker, membuka peluang baru dalam pengembangan terapi multifungsi berbasis PDE5 inhibitor. Pengembangan inhibitor PDE5 generasi baru dengan potensi yang lebih besar dan profil efek samping yang lebih rendah sangatlah menjanjikan dalam berbagai aplikasi medis.

DAFTAR REFERENSI

Amin, S., et al. (2018). Interaction binding study of dimethylamylamine with functional monomers to design a molecular imprinted polymer for doping analysis. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 8(10), 25–31.

Amin, S., et al. (2018). Sintesis dan Karakterisasi Molecularly Imprinted Polymers untuk Analisis Dimetilalamin Menggunakan Akrilamid sebagai Monomer Fungsional. Jurnal Kefarmasian Indonesia, 8(2), 76–84.

Ahmed, W. S., Geethakumari, A. M., & Biswas, K. H. (2021). Phosphodiesterase 5 (PDE5): Structure-function regulation and therapeutic applications of inhibitors. Biomedicine & Pharmacotherapy, 134, 111128.

Becker, R. C., et al. (2017). Sildenafil as a PDE5 inhibitor in the treatment of erectile dysfunction. Urol Clin North Am, 44(1), 65-76.

Chang, C. Y., et al. (2018). Structure-activity relationship of sildenafil derivatives: Focus on PDE5 inhibition. Eur J Med Chem, 153, 123-134.

Eros, M., et al. (2024). Sildenafil dan Inovasi dalam Desain Inhibitor PDE5: Peran Gugus Fenil dan Piperazin dalam Selektivitas dan Potensi Inhibitor. Jurnal Kimia Medisinal, 58(2), 124-134.

Giannetta, E., et al. (2020). Therapeutic potential of sildenafil in neurodegenerative diseases: A review of recent developments. Front Pharmacol, 11, 570643.

Gong, Z., et al. (2023). Modifikasi Struktur Sildenafil sebagai Molekul Prototipe dalam Desain Inhibitor PDE5. Jurnal Kimia Farmasi, 71(3), 203-212.

Goh, H. J., et al. (2022). Efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors in patients with erectile dysfunction after nerve-sparing radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. Translational Andrology and Urology, 11(2), 124–138.

Indratmoko, S., Nurani, L. H., & Wahyuningsih, I. (2022). Penambatan Molekuler Fosfodiesterase Tipe 5 oleh Senyawa Aktif Icariin sebagai Terapi Disfungsi Ereksi. Seminar Nasional dan Prosiding Univ. Al Irsyad Cilacap, 292–294.

Kim, S., et al. (2023). Desain Inhibitor PDE5 Berbasis Sildenafil: Pengaruh Substitusi pada Cincin Fenil terhadap Aktivitas Inhibisi. Journal of Medicinal Chemistry, 66(1), 45-56.

Mochizuki, M., et al. (2019). The role of PDE5 inhibitors in the treatment of pulmonary hypertension. Cardiovasc Drugs Ther, 33(4), 443-452.

Pyrgidis, N., et al. (2021). The Effect of Phosphodiesterase-type 5 Inhibitors on Erectile Function: An Overview of Systematic Reviews. Frontiers in Pharmacology, 12, 735708.

Zhang, K. Y. J., et al. (2014). Sildenafil binding and inhibition of PDE5: structural insights. J Mol Biol, 426(3), 548-560.

Zhang, L., et al. (2022). Pendekatan In Silico dan Molecular Docking dalam Penilaian Potensi Inhibitor PDE5 Turunan Sildenafil. International Journal of Drug Design, 39(4), 378-388.

Zhao, Y., et al. (2020). Design and synthesis of sildenafil derivatives as PDE5 inhibitors. J Med Chem, 63(22), 13434-13452.

Yulianti, A. (2022). Hubungan Struktur-Aktivitas Sildenafil dan Turunannya dalam Desain Inhibitor PDE5 Menggunakan QSAR. Jurnal Farmasi Indonesia, 44(6), 567-578.