



www.esaunggul.ac.id

PENGANTAR FARMAKOLOGI SYARAF DAN KARDIOVASKULAR

Dr. Aprilita Rina Yanti Eff., M.Biomed., Apt
Prodi Farmasi
FAKULTAS ILMU-ILMU KESEHATAN

VISI DAN MISI UNIVERSITAS ESA UNGGUL

VISI

Menjadi perguruan tinggi kelas dunia berbasis intelektualitas, kreatifitas dan kewirausahaan, yang unggul dalam mutu pengelolaan dan hasil pelaksanaan Tridarma Perguruan Tinggi

MISI

- 1. Menyelenggarakan pendidikan tinggi yang bermutu dan relevan**
- 2. Menciptakan suasana akademik yang kondusif**
- 3. Memberikan pelayanan prima kepada seluruh pemangku kepentingan**

Materi Sebelum UTS

01. PENGANTAR FARMAKOLOGI SARAF DAN KARDIOVASKULAR

02. OBAT OTONOM ; Pengantar

03. Obat Otonom: Kolinergik-Antikolinergik

04. OBAT OTONOM : ADRENERGIK-ANTIADRENERGIK

05. OBAT PENGHAMBAT NEUROMUSKULAR DAN GANGLION

06. OBAT SSP: PSIKOFARMAKA

07. ANTIEPILEPSI

Materi Setelah UTS

08. ANALGETIK-ANTIINFLAMASI NON STEROID
09. ANESTESI LOKAL DAN ANESTESI UMUM
10. ANTIHIPERTENSI
11. OBAT GAGAL JANTUNG
12. ANTIARITMIA
13. ANTIANGINA DAN VASODILATOR
14. ANTIDISLIPIDEMIA

Farmakologi

(Definisi & ruang lingkup)

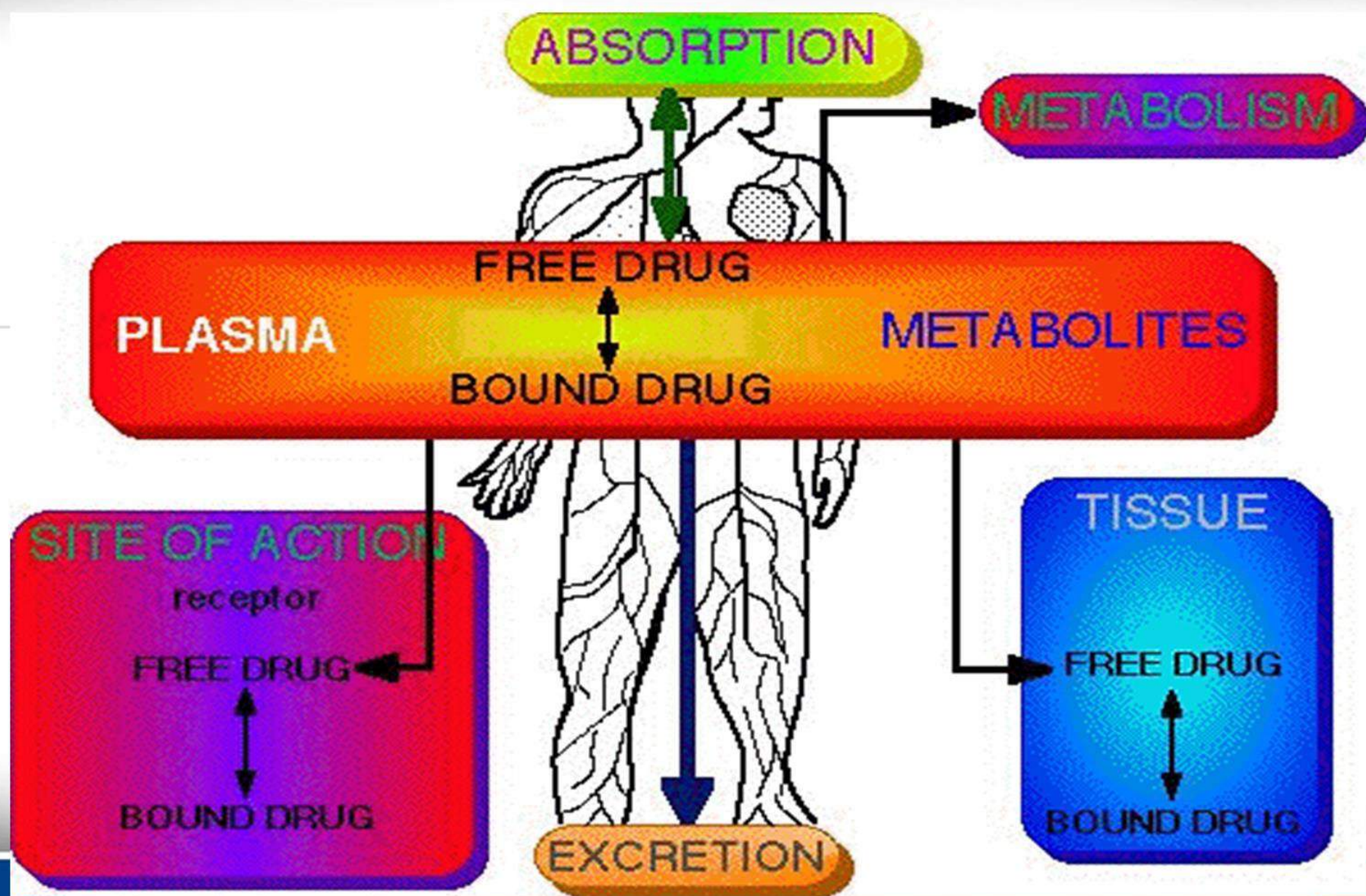
Farmakologi : ILMU TENTANG OBAT

- Sejarah
- Sumber
- Sifat fisik
- Sifat kimia
- Mekanisme kerja*

Farmakologi

(Definisi & ruang lingkup)

- Absorpsi
 - Distribusi
 - Biotransformasi
 - Ekskresi
- } Farmakokinetik
- Interaksi obat –reseptor :
farmakodinamik



Sub disiplin farmakologi

- Farmakognosi
- Farmasi : pembuatan ; penyimpanan
formulasi ; penyediaan
- Farmakologi klinik
- Farmakologi komparatif
- Farmakologi eksperimental
- Toksikologi
- Farmakoepidemiologi
- Farmakoekonomi

Pengetahuan Dasar Obat

Apakah Obat ?

Suatu zat untuk :

- Mengobati
- Mencegah
- Menimbulkan kondisi tertentu →
(kontrasepsi)

Kelompok obat berdasarkan target kerja obat

1. Obat farmakodinamik : bekerja meningkatkan atau menghambat fungsi suatu organ
2. Obat kemoterapeutik : tidak bekerja pada organ tubuh, tapi pada agen penyebab penyakit, mis : kuman , virus , jamur, sel kanker
3. Lain-lain : Narcotic Analgesics, Local Anesthetics

Apakah racun ?

Suatu zat yang dalam jumlah kecil
menyebabkan kerusakan organ tubuh
(< 30 g)

Obat = Racun \neq Obat

Kapan suatu obat \rightarrow racun

- Takaran $>>$
- Fungsi tubuh terganggu

Lingkup asal obat

Dari alam :

- Tanaman : efedrin, morfin, digitalis
- Hewan : serum, hormon
- Lain-lain : mineral mis. : sulfur
kalsium

Semi sintetik :

dari alam → proses kimia → obat
(tanaman, hewan)

Sintetik : melalui proses kimia

pengadaan besar-besaran lebih mudah

→ paling banyak

! Rekayasa genetik mahal

Farmakokinetik

Perjalanan (nasib) obat dalam tubuh : ~

- Absorpsi
- Distribusi
- Metabolisme
- Ekskresi

Farmakodinamik

- Pengaruh obat terhadap sel hidup ~ kerja obat “action”
efek obat yang teramati pada fungsi organ

Farmakodinamik

- Mekanisme kerja : aksi primer - sub selular
- Efek obat : aksi sekunder - sistem

Selektivitas

Reseptor

: titik tangkap obat :
tempat interaksi

Receptor Site Interactions

neuro-transmitter

Receptor site

neuro-transmitter

gives pharmacological response

agonist

Receptor site

agonist

gives pharmacological response

antagonist

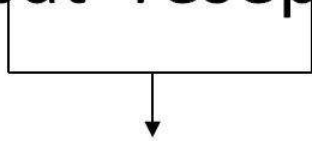
Receptor site

antagonist

gives NO pharmacological response

Obat sel hidup

obat+reseptor :



kompleks OR

rentetan reaksi ?

:

efek : aktivitas alat ↑

aktivitas alat ↓

Obat = SAR

Hubungan struktur & aktivitas
perubahan kecil → # efek

l - isomer aktif

d - isomer tidak aktif

Reseptor fisiologik : reseptor Ach. NE

Reseptor non fisiologik :

ATP ase, asetilkolinesterase

Hasil yang terlihat

Efek farmakologi =
Efek non spesifik + efek plasebo



- Relasi pasien - dokter
- Bisa positif / negatif
- Untuk obat yang efektivitasnya tidak drastis, menentukan berhasil tidaknya pengobatan

Efek obat

```
graph TD; A[Efek obat] --> B[Yang diharapkan]; A --> C[Yang tidak diharapkan = efek samping];
```

Yang
diharapkan

Yang tidak
diharapkan =
efek samping

Klasifikasi ESO berdasarkan jenisnya

1. *dose-dependent (type A)* → jika dosis di \uparrow → ES makin $>$, mis: insulin, ADO → hipoglikemia
2. *dose-independent (type B)* → tidak tergantung dosis → hipersensitivity, alergi
3. penggunaan jangka lama (*type C*) → makin lama → ESO makin \uparrow , misal: kontrasepsi hormonal → DVT, OAINS → gangguan fungsi ginjal, kortikosteroid → osteoporosis

Klasifikasi ESO berdasarkan jenisnya

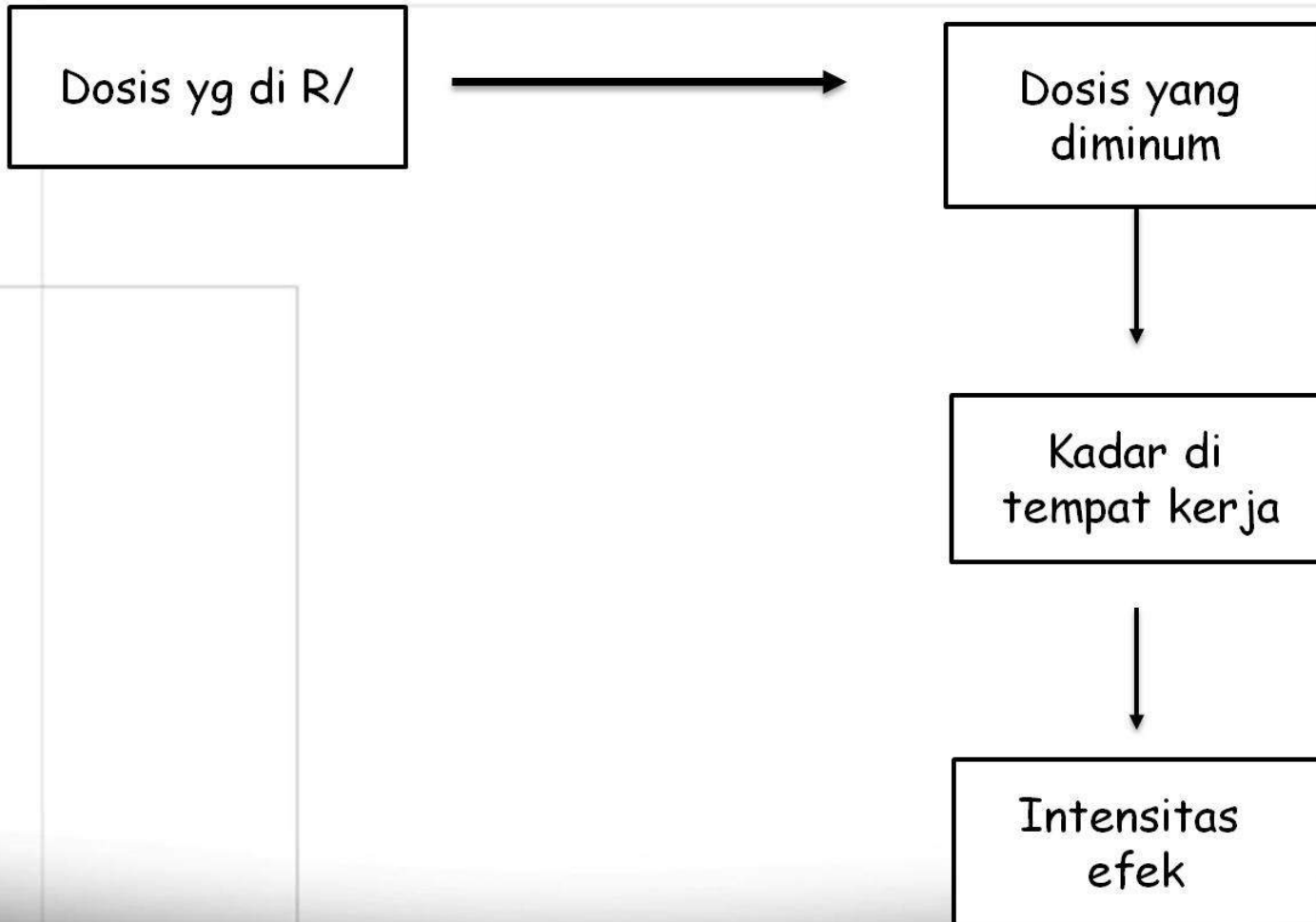
4. *delayed effect (type D)* → obat sudah lama dihentikan ESO baru timbul

contoh:

- ✓ teratogenisitas akibat tetrasiklin, kortikosteroid (tergantung masa kehamilan pd waktu obat digunakan)
- ✓ sulfasalazin → infertilitas pria

5. *type E*, penggunaan jangka lama → dihentikan tiba-tiba, misal: kortikosteroid, narkotik, antihipertensi

Faktor penentu efek obat



- Kepatuhan pasien
- Kesalahan pemberian
- Kec & kelengkapan absorpsi
- BB & komposisi
- Distribusi cairan tubuh
- Ikatan plasma & jaringan
- Kecepatan eliminasi

- Variabel fisiologik
- Faktor patologik
- Interaksi obat
- Keadaan toleransi
- Interaksi obat-reseptor
- Status fungsional
- Efek plasebo

Plasebo

- Zat inert yg digunakan dlm penelitian untuk mengukur faktor non obat
- Efek obat = efek teramati – efek plasebo

Plasebo

- Efek plasebo dipengaruhi
 - Bentuk & warna obat
 - Si pemberi obat
 - Sikap pasien : mudah sugesti
 - Jenis gangguan : subyektif >>>
 - Lingkungan

- Bervariasi dari 5 - 70%
- Kesembuhan : ada faktor individual yang sulit diukur
- Berguna sebagai pembanding dalam uji klinis
- Bila peny. berat dan obat sudah ada plasebo tidak etis untuk digunakan
 mis : - epilepsi
 - penyakit pirai

- Bila gangguan ringan :
 - reumatoid
 - sakit kepala
 - nyeri haid

Plasebo boleh digunakan sebagai pembandingan

Berbagai keadaan ~ obat sifat

Efek toksik : ~ >> dosis

Toksisitas : kerusakan

Toleransi : respons kurang

Kumulasi : ditimbun

Adiksi ; ketergantungan fisik
& mental

Idiosinkrasi	: reaksi aneh
Alergi	: antibodi terhadap obat ≠ dosis
Hipereaktif	: respons berlebihan
Teratogenik	: mengganggu janin
Karsinogenik	: menyebabkan kanker hipertensif

MEKANISME KERJA OBAT

- Efek obat timbul karena interaksi obat dengan reseptor
- Reseptor : komponen makromolekul fungsional yang jika berinteraksi dg obat mencetuskan perubahan biokimiawi & fisiologis
- Setiap komponen makromolekul fungsional dapat berperan sbg reseptor obat
- Sekelompok reseptor obat ttt berperan berperan sbg reseptor utk ligand endogen (hormon, neurotransmitter)

Istilah

- **Agonis** : substansi yang efeknya menyerupai senyawa endogen
- **Antagonis** : senyawa yang tdk punya aktivitas intrinsik tapi menghambat secara kompetitif efek agonis di tempat ikatan agonis

Agonists and Antagonists

Agonists Drugs that occupy receptors and activate them.

Antagonists Drugs that occupy receptors but do not activate them.
Antagonists block receptor activation by agonists.

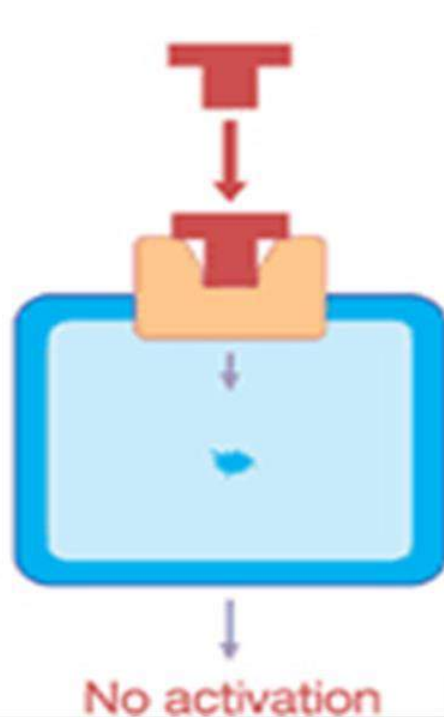
Agonist alone



Agonist + antagonist



Antagonist alone



Reseptor obat

- Komponen terpenting adalah protein
- Struktur kimia suatu obat berhubungan erat dg afinitasnya terhadap reseptor

Transmisi sinyal biologis

- Penghantaran sinyal biologis : proses yg menyebabkan suatu substansi ekstraseluler menimbulkan respon seluler fisiologis yg spesifik.
- Sinyal biologi → mencapai sel → menimbulkan reaksi

Messenger dalam bentuk kimia

- Neurotransmitter
- Hormon
- Peptida
- Antigen
- Ligan imunoglobulin

Pembawa pesan kedua (SM)

- SM : molekul2 kecil yang dapat menimbulkan respon apabila suatu agonis berikatan dengan reseptornya
- Contoh SM : cAMP, cGMP, Ca²⁺ , IP3 dan DAG

Jenis-jenis reseptor

1. Enzim : tirosin kinase (insulin, EGF, PDGF, Limfokin); guanilat siklase (guanilin reseptor), tirosin fosfatase
2. Ligand gate ion chanel : menyampaikan signal dg merubah protein membran sel atau komposisi ion , mis : resept kolinergik, GABA A, Glutamat, aspartat & glisin

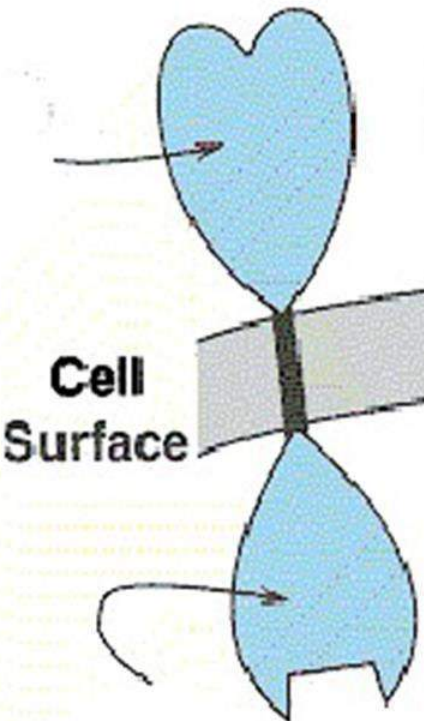
Jenis-jenis reseptor

3. G protein coupled reseptor : amin biogenik, eicosanoid, hormon peptida Efektor : enzim (adenilat siklase, PLA2, C dan D); kanal ion (ca, K dan Na); transport protein
4. Faktor transkripsi : reseptor sitosol : tiroid, steroid, retinoid , vit D Bekerja dg mengatur transkripsi gen scr spesifik

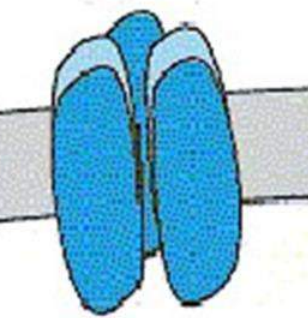
Four main types of receptors

	Type-1 Ligand-gated ion channels	Type-2 G-protein coupled receptor	Type-3 Enzyme-linked receptor	Type-4 Nuclear receptor
Location	Membrane	Membrane	Membrane	Intracellular
Effector	Channel	Channel or Enzyme	Enzyme	Gene transcription
Coupling	Direct	G- protein	Direct	Via DNA
Examples	Nicotinic Receptor, GABA _A R	Muscarinic receptor, Adrenoceptors	Insulin receptor, Growth factors, Cytokine R	Steroid/ Thyroid receptors
Time scale for cellular effects	Milliseconds	Seconds	Hours	Hours/Days

**Receptors
As Enzymes**



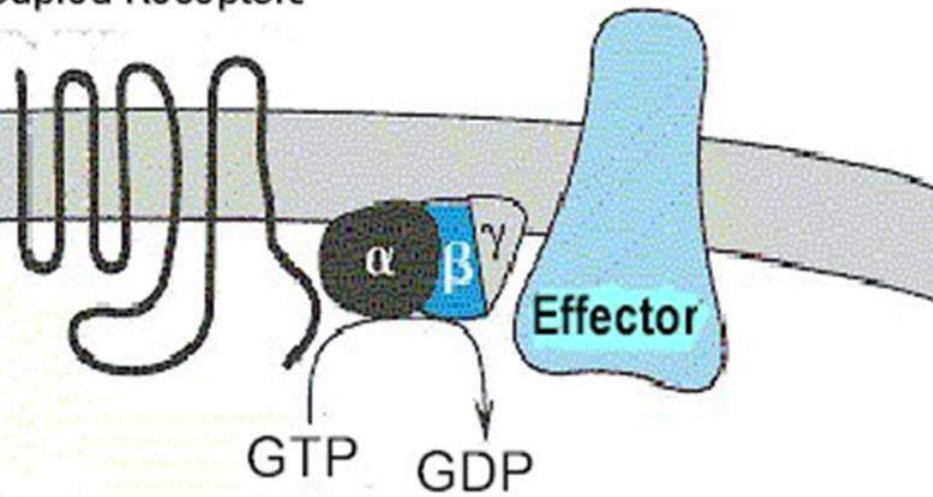
- Nicotinic ACh R
- Glutamate R
- GABA(a) R
- Glycine R
- Serotonin 5HT3 R



**Multisubunit
Ligand-Gated
Ion Channels**

G Protein-Coupled Receptor Systems

G Protein
Coupled Receptors



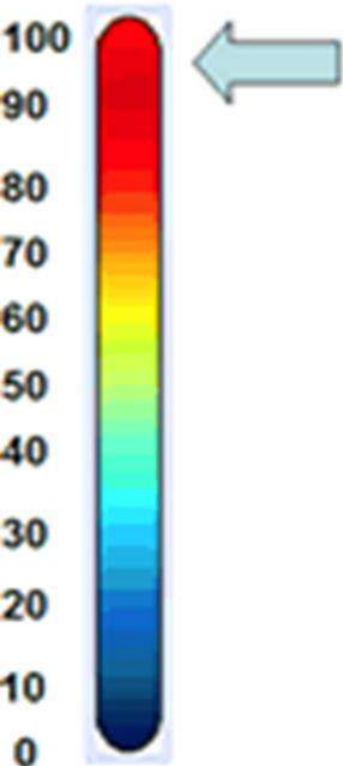
Catalysis:

- tyrosine kinases
- tyrosine phosphatases
- serine/threonine kinases
- guanylyl cyclase

**G Protein Coupled
Effectors:**

- Adenylyl cyclase
- Calcium currents
- Phospholipase
- Inward-rectifying potassium currents
- Phosphatidyl inositol-3-kinase

Contoh reseptor dan neurotransmitter



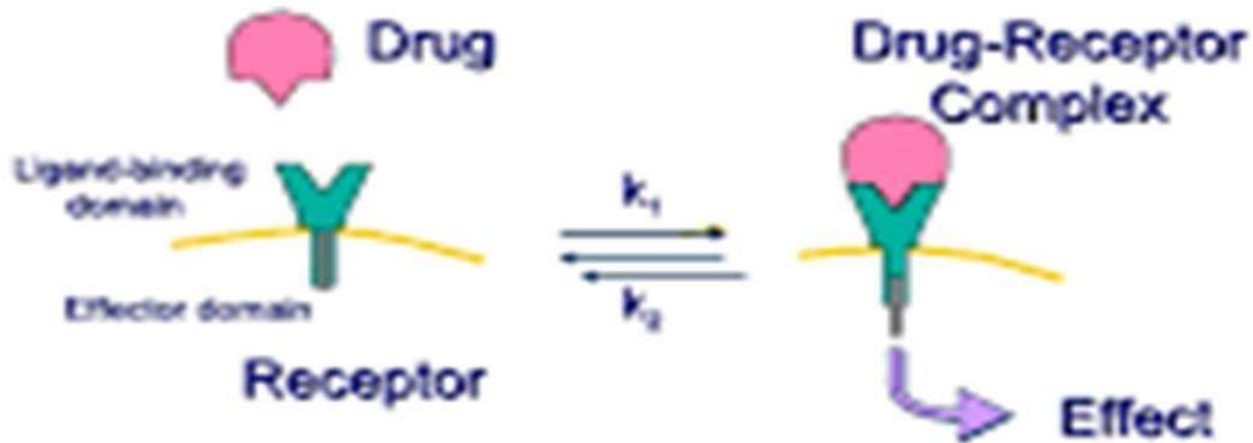
Drug	R Name	Natural transmitter
Opiates (Heroin)	Mu Kappa Delta	Endorphins
Nicotine	Nicotinic	Acetylcholine
Cannabinoids (marijuana)	Cannabinoid	Anandamide
LSD	Serotonin	Serotonin

Interaksi obat dengan reseptor

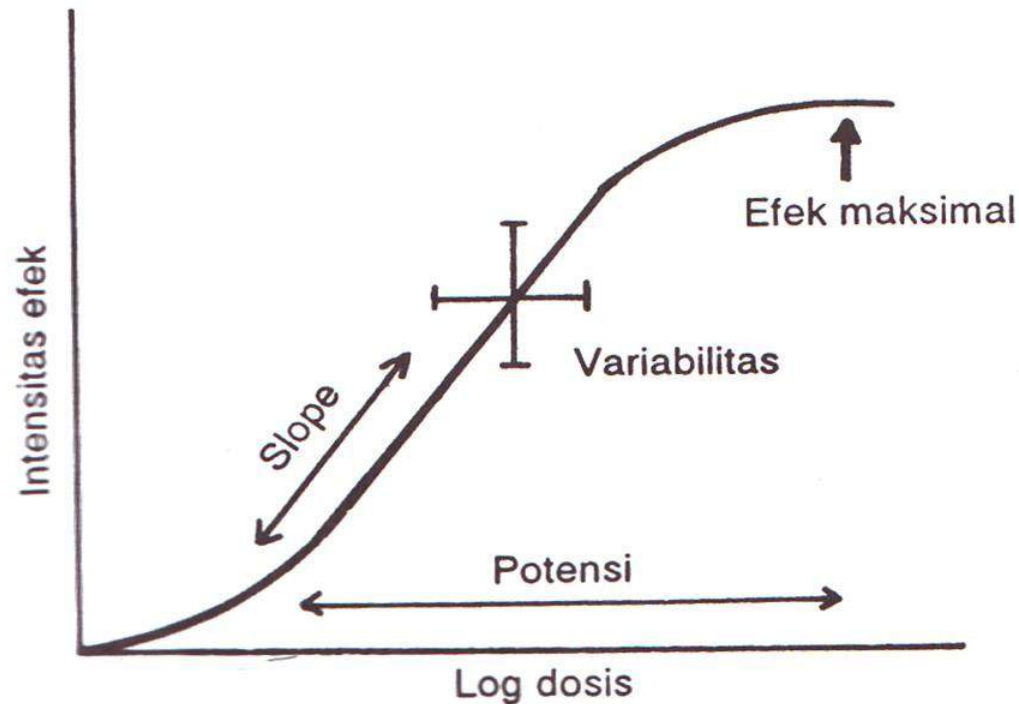
- Obat + reseptor \leftrightarrow OR \rightarrow efek
- Intesnsitas efek obat berbanding lurus dg fraksi reseptor yg diduduki oleh obat
- Intensitas mencapai maksimal jika seluruh reseptor diduduki
- $E = \frac{E_{\max} (D)}{KD + (D)}$

Drug(Ligand) \leftrightarrow Receptor interaction

Langley (1878)



Variabel hubungan dosis-intensitas efek



Gambar 1-6. Variabel hubungan dosis-intensitas efek obat.

- Potensi : rentang dosis obat yg menimbulkan efek, ditentukan oleh : kadar obat yg mencapai reseptor & afinitas obat thdp reseptor
- E max : respon maksimal yg ditimbulkan oleh obat jika diberikan pada dosis yg tinggi

- Slope / lereng : batas keamanan obat
 Makin curam slope , batas keamanannya makin sempit
- Indeks terapi : TD50 atau LD 50
 ED50 ED 50

Obat ideal

- Menimbulkan efek terapi pada semua pasien tanpa menimbulkan efek toksik pada seorang pasien pun

Sehingga indeks terapi = $\frac{TD1}{ED99}$ >> tepat

Untuk obat ideal : $\frac{TD1}{ED99} \geq 1$

Kerja obat yg tidak melalui reseptor

1. Efek non spesifik & gangguan pada membran
 - a. Perub sft osmotik: diuretik osmotik
 - b. Perub sifat asam basa : antasid
 - c. Kerusakan non spesifik : antiseptik dan disinfektan
 - d. Gangguan fungsi membran : anestesi umum

Kerja obat yg tidak melalui reseptor

2. Interaksi dg molekul kecil atau ion

- Diperlihatkan oleh chelating agent
- Mis : Penisilamin mengikat Cu bebas pada penyakit wilson
- Dimerkaprol (BAL) pada keracunan logam berat

Terminologi

- Obat spesifik : jika bekerja pada 1 reseptor
- Obat selektif : menghasilkan satu efek pada dosis rendah dan efek lain baru timbul pada dosis yg lebih tinggi
- Obat spesifik belum tentu selektif
- Selektifitas tgt pada dosis & cara pemberian

Terminologi

- Hipereaktif : penderita yang dg dosis rendah sekali sudah menimbulkan efek
- Supersensitif : keadaan hipereaktif akibat denervasi atau akibat pemberian kronik suatu betabloker
- Toleransi : keadaan hiporeaktif akibat pajanan obat bersangkutan sebelumnya
- Taksifilaksis : toleransi yg terjadi dg cepat setelah pemberian bbrp dosi obat

Pengembangan & penilaian obat

1. Pengujian pada hewan coba

- Disebut juga dg uji preklinik
- Studi dilakukan dlm 3 tahap : Toksisitas akut, toksisitas jangka panjang & toksisitas khusus

Pengembangan & penilaian obat

2. Pengujian pada manusia (uji klinik)

Fase I :

- meneliti keamanan obat
- pada sukarelawan sehat
- Menentukan besarnya dosis tunggal yg dpt diterima (MTD)
- Meneliti sifat f kin & f din
- Tanpa pembandingan dan tidak tersamar

Pengembangan & penilaian obat

2. Pengujian pada manusia (uji klinik)

Fase II :

- Pada sekelompok kecil pasien
- Meneliti efek farkol yg tampak pada fase 1 berguna utk pengobatan atau tdk
- Dilakuka oleh orang ahli
- Fase 2 awal : bersifat eksploratif
- Fase 2 akhir : menggunakan pembanding plasebo (acak, berpembanding, tersamar ganda)

Pengembangan & penilaian obat

2. Pengujian pada manusia (uji klinik)

Fase III

- Memastikan bahwa obat baru benar2 berefek
- Dilakuka pada sejumlah besar penderitanya yg tidak terseleksi ketat & dilakukan oleh orang yg tdk terlalu ahli
- Perbandingan : plasebo, obat yg sama dg dosis berbeda, obat standar dg dosis yg ekuiektif

