

**BAG.FARMAKOLOGI &
TERAPEUTIK FK UNDIP**

SELAMAT DATANG

inmaret04ed2

KULIAH FARMAKOLOGI & TERAPEUTIK

Deskripsi singkat.

Membekali mahasiswa utk mengerti prinsip-prinsip interaksi obat dg sistem biologi sehingga mampu menggunakan obat secara rasional aman, efektif dan efisien

Tujuan instruksional umum.

Agar mempunyai kemampuan memahami & menjelaskan tentang

- 1.Eksistensi “Obat dan Pengobatan” di komunitas (makro)
- 2.Farmakologi sebagai disiplin akademik → obat dalam tubuh (mikro)
- 3.Farmakolog sebagai ilmu terapan (Obat & Pengobatan) :→ klinik
- 4.Obat sebagai komoditas vital → barang dagangan → promosi canggih
- 5.Mengerti prosedur & proses Pengembangan obat (R&D)

Pokok bahasan.

- 1.Pendahuluan
- 2.Farmakokinetik
- 3.Farmakodinamik
- 4.Efek Farmakologi
- 5 Klasifikasi ineraksi obat & SAR

Inas,Maret 04

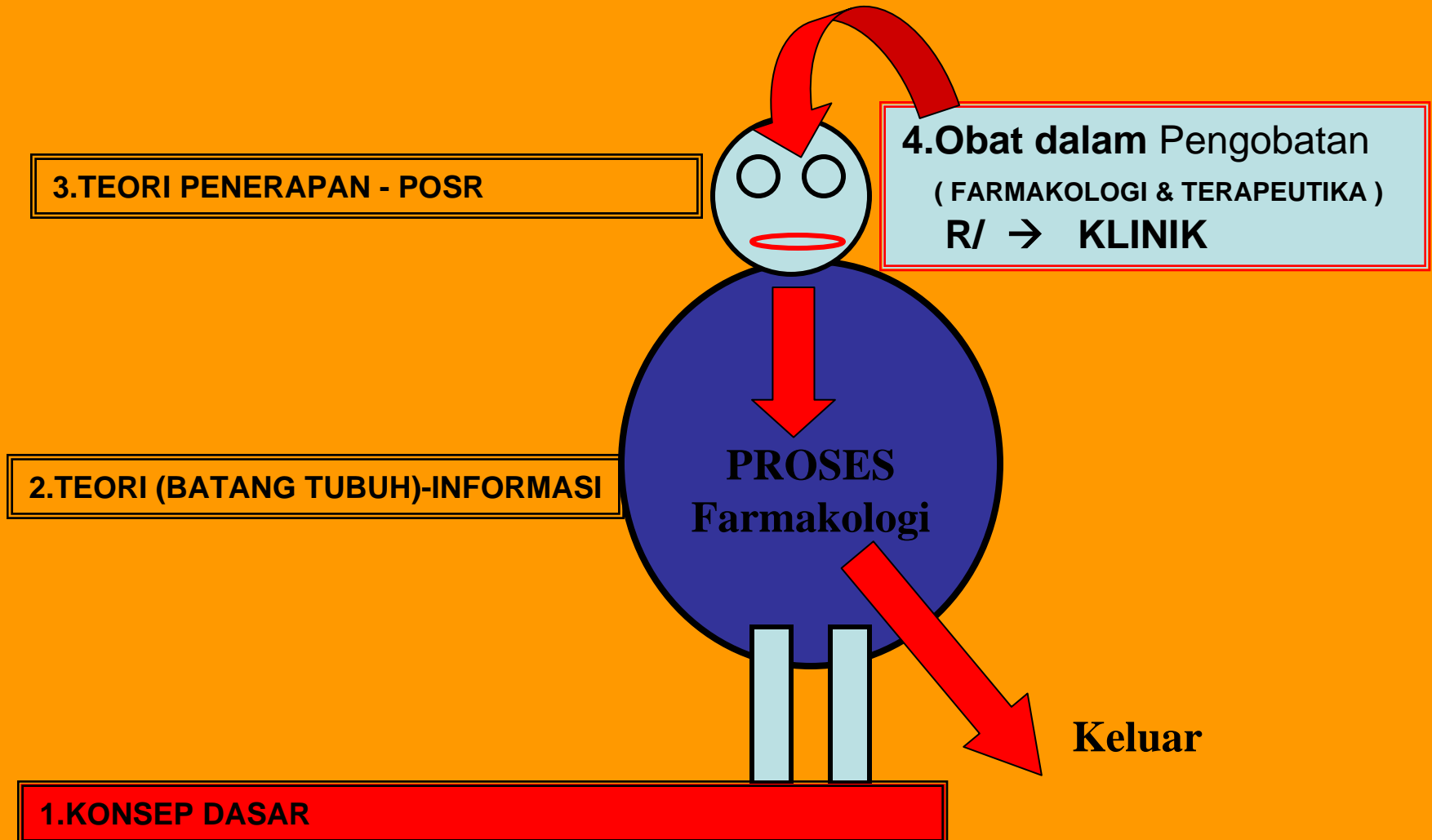
TAHAP PEMBELAJARAN

1. **KONSEP DASAR** : Interaksi obat dg tubuh (Sistem biologi)
(Farmakokinetik & Farmakodinamik)
2. **TEORI FARMAKOLOGI** : Sistematika/Kelas terapi/informasi
obat → AB,AK, SSP,Ch-Ach,A-Aa,AH, , NSAID,Steroid ...dst.
3. **TEORI PENERAPAN** : Pemakaian obat secara rasioal (POSR)
→ Obat :aman,efektif dan efisien
4. **TERAPEUTIKA** : Peraktek pemakaian & monitoring
obat di Klinik (Drs.Med)



MEDIKUS PRAKTIKUS

TAHAP PEMBELAJARAN



FARMAKOLOGI

I.Nasution
Bag.Farmakologi & Terapeutik FK Undip

Farmasi : Pembuatan obat

Farmakologi : Penggunaan obat

Farmakologi klinik : Penggunaan obat pada manusia

Farmakoterapi → Farmakoepidemiologi → Farmakoekonomi

FARMAKOLOGI & TERAPEUTIK

Farmakon = obat logos = ilmu → Ilmu khasiat obat

Terapeutik = pengobatan → Ilmu Obat dalam pengobatan
(utk penyembuhan, pencegahan, promosi
dan rehabilitasi kesehatan/"kwalitas hidup")

Konsep dasar : interaksi obat dg tubuh
→ aplikasi medik, penelitian dan pengembangan



FARMAKOLOGI KLINIK

Pemakaian Obat secara Ilmiah utk Terapi yg Rasional : aman, efektif dan efisien



Kosep dasar :



Farmakodinamik

Farmakokinetik



Aplikasi medik

FARMAKOLOGI ADALAH DISIPLIN ILMU

- ILMU : - menjelaskan → eksistensi kejadian
- meramalkan → perubahan keadaan
- mengontrol → perubahan (manajemen)



**Objektif-Kritis
Analitis-Sintetis**

- OBAT: - dalam komunitas (Farmakoepidemiologi)
- dalam tubuh (interaksi → Farmakoterapi)
- alat intervensi (Farmakologi klinik)
- komoditas vital (Farmakoekonomi)
- Objek riset (Inovasi & pengembangan) →
melalui Uji Preklinik & Uji Klinik

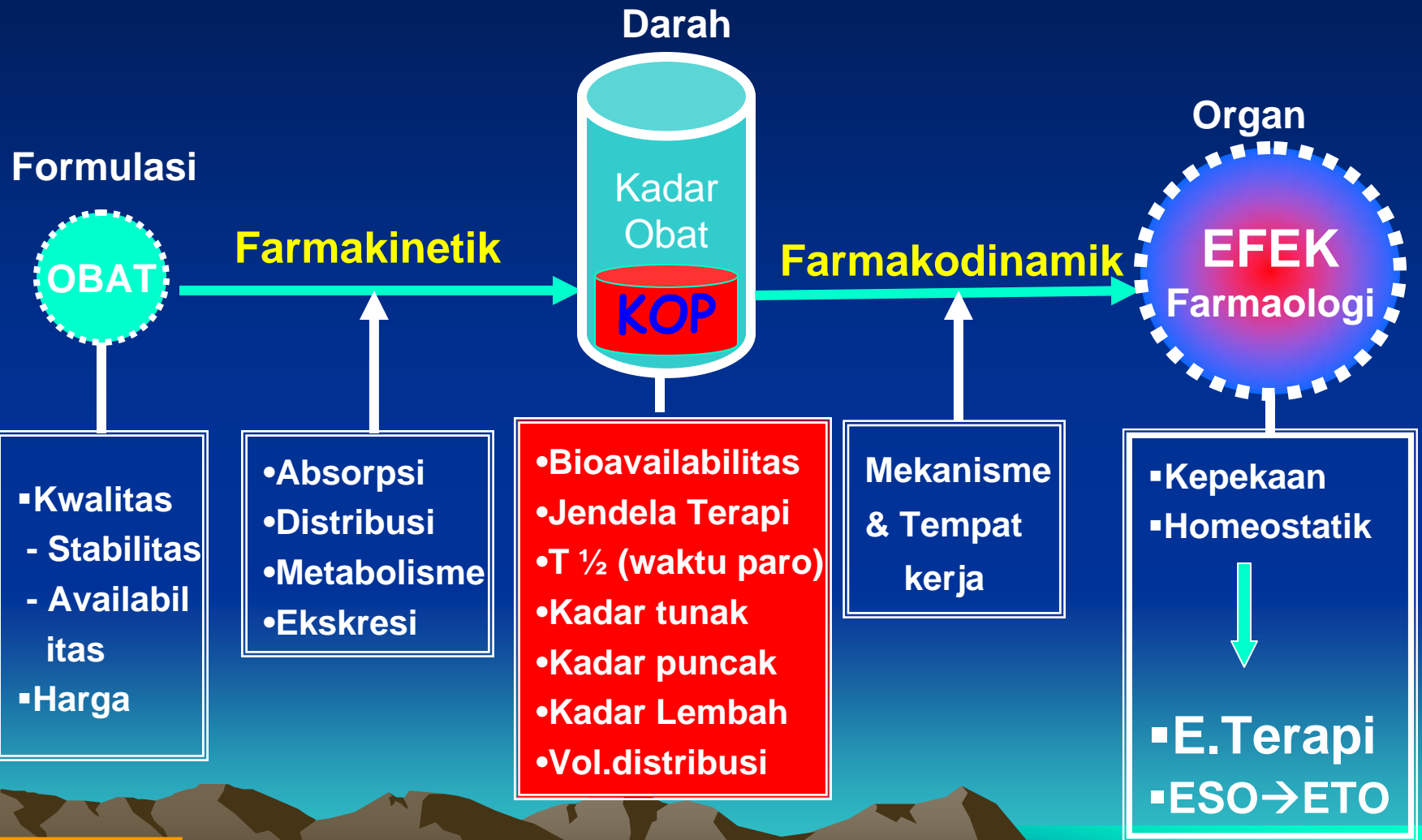
SEJARAH PENGOBATAN

OBAT MENGIKUTI KONSEP PENYAKIT

| FASE | KONSEP PENYAKIT | PAWANG & OBAT |
|---|--|--|
| 1. Mistik (“Kepercayaan”) | Roh jahat supranatural ↓ kutukan | Dukun -Jopa-japu -ramuan aneh |
| 2. Empirik ↓ Filosofis | Natural (dari alam) - masuk angin ,perut kotor - darah kotor (Indonesia ?) → Ayurveda & Taoisme | Tabib, Shinse,Shaman, Paranormal - pijat,kerokan - ramuan |
| 3. Sainifik (Rasional-Empirik) Cartesian 1596-1650 | Sebab – akibat ↓ proses patofisiologi | Dokter - preskripsi,tindakan - nasehat → terkotak |

4. Holistik → sintesis 1 + 2 + 3 ???
 (Pengobatan Tradisional Modern)

PETA KONSEP FARMAKOLOGI



OBAT = SUBSTANSI KEMIS

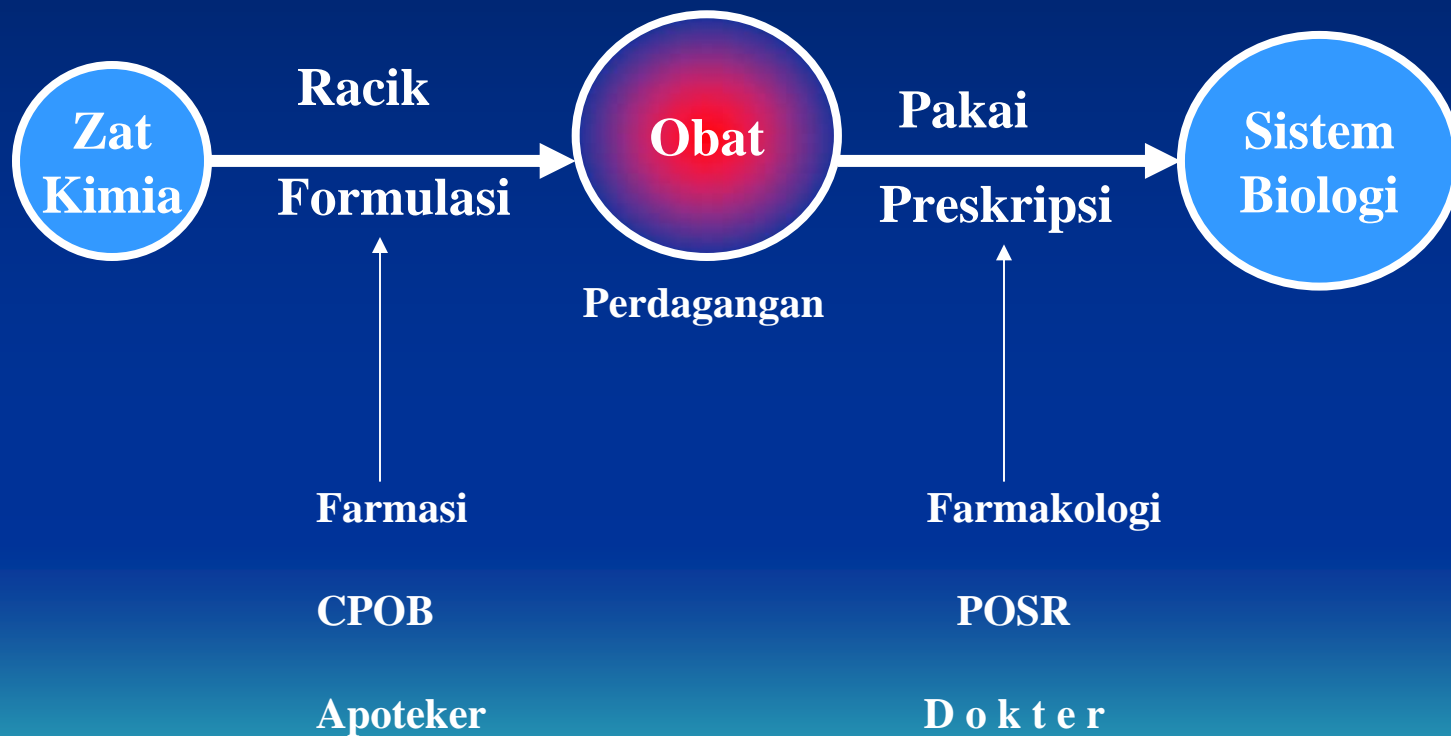
Setiap substansi yg dapat **merubah proses biologis** dlm keadaan sehat atau sakit dan dapat digunakan dlm upaya penyembuhan, pencegahan dan promosi kesehatan.

- memberikan efek yg **bermanfaat** pada sistem biologis
- Racun memberikan efek yg merugikan
- Obat dg dosis berlebihan akan menjadi racun
„ „ kurang tak bermanfaat.



Reseptor = tempat spesifik pada sel yg reseptif terhadap obat di membran sel, sitoplasma, enzim, atau DNA

DIMENSI & POSISI OBAT



OBAT = ZAT KIMIA

- ❑ Struktur spesifik
- ❑ BM 100 – 1000
- ❑ Asam – basa → **Drajat ionisasi**
- ❑ **Daya kelarutan lemak dan air**
- ❑ **Formulasi** : - bentuk (tab,kap,sir,puder dst)
 - takaran (mg,unit ,vol dst)
 - bahan pengisi
 - ukuran kristal
- ❑ **Kwalitas** : - stabilitas formulasi
 - availabilitas farmasi & sistemik
- ❑ **Harga** (keterjangkauan)
- ❑ **Ketersediaan** (logistik)

OBAT = KOMODITAS VITAL

- Manfaat dan mudarat (ESO) → multiefek
- Informasi : ilmiah dan “dagang → ilusi & tipuan”
- Nama : kimia, generik.dagang dan “gaul/sandi”
- Kualitas : CPOB → formulasi/availabilitas/stabilitas
- Formula : Magistrale, Officinale dan Spesialite (merk)
- Komposisi tunggal → jamak
- Sistem distribusi & perdagangan
- Regulasi : Obat bebas (OTC), Obat preskripsi (Ethical)
- Last But not least → banyak “KKN”

FORMULA SPECIALITE

Obat
bermerk

Medifarma

Decolgen :

| | |
|----------------------|--------|
| - asetaminofen | 300 mg |
| - fenilpropanolamina | 12,5 |
| - klorfeniramina | 1 |
| - vit.C | 25 |

Supra ferbindo

Contrex :

| | |
|----------------------|--------|
| - parasetamol | 500 mg |
| - fenilpropanolamina | 17,5 |
| - klorfeniramina | 2 |
| - kafein | 25 |

Konimex

Inza :

| | |
|---------------------|--------|
| - asetaminofen | 400 mg |
| - fenilpropanolamin | 25 mg |
| - klorfeniramina | 2 |

FORMULA MAGISTRALIS dan FORMULA OFFICINALIS

NAMA OBAT

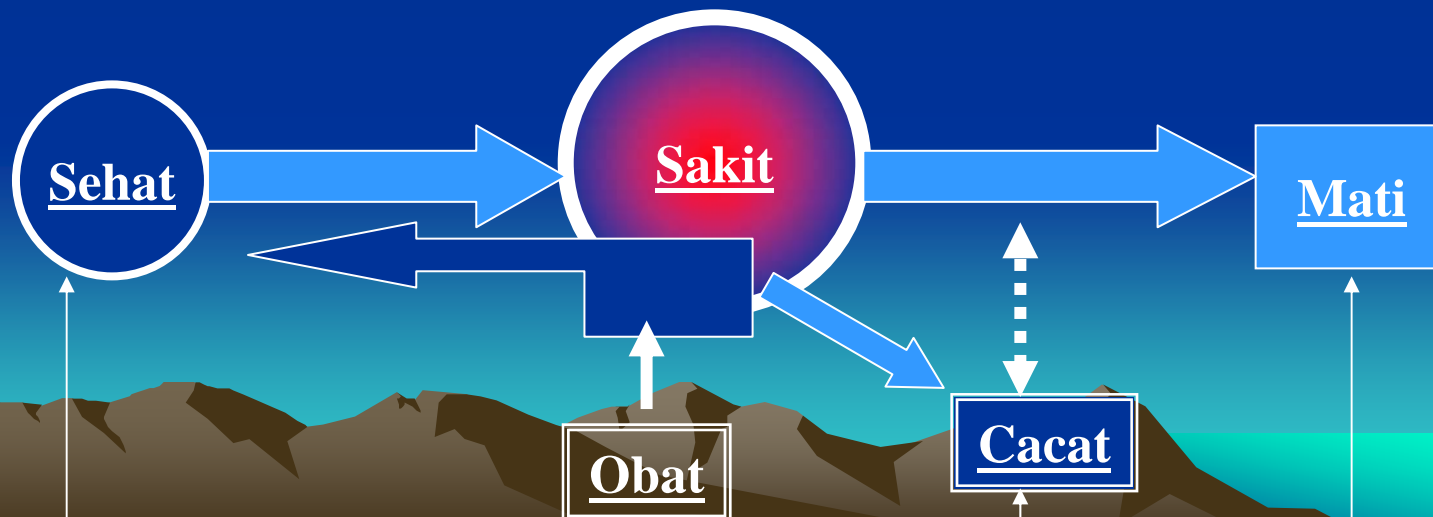
| Kimia | Generik | Dagang/merek |
|--|------------------------|---|
| Para acetamino-defenol | paracetamol | Tempra Panadol |
| Natrii dimethyl Phenyl pyrazo- lon methyl ami- no methan sulfon | antalgin metampiron | Novalgin Fastalgin Cetalgin Danalgin |
| Alpha amino -p- hydroxa benzil -p-hid.ampicillina | amoxicillin | Amoxyl Amoxan Kimoxil |

SUBSTANSI KEMIS → OBAT

Yang membuat sesuatu itu menjadi obat adalah :

- Selektivitas aksi/kerja (lokasi, fungsi organ)
- Reversibilitas aksi/kerja
- Kemampuan utk menimbulkan suatu efek yg bermanfaat

Substansi kimia yg dapat **merubah proses biologis** dlm keadaan sehat atau sakit shg dapat digunakan sebagai instrumen dlm upaya penyembuhan, pencegahan, promosi dan rehabilitasi kesehatan.



OBAT = ALAT BANTU

- ❖ Membebaskan manusia dari penyakit
- ❖ Memperbaiki kinerja fisik & mental yang terganggu



Pikiran menerabas (ilusif)



“KWALITAS HIDUP”

- ❖ **TIADA OBAT TANPA ESO**
- ❖ **Obat hanyalah ibarat tongkat bagi mereka yg susah berjalan, akan menjadi beban bagi mereka yg tak membutuhkan**

“PENGOBATAN ALTERNATIF”

Usia harapan hidup → ++

Penyakit kronis → +++

Kondisi lingkungan → - - -

Kedokteran modern → banjir obat & alkes

- Kompetensi terbatas → tak menjangkau
- Semakin tidak nyaman, banyak intervensi
- Semakin mahal & semakin berisiko (ESO)

ISU → Back to nature : Batantra

→ Terapi Alternatif : ramuan, olah energi (teknis dan tenaga dalam/spiritual) & suplemen makanan → obat

“NON STANDAR”

BANJIR OBAT → “OBAT”

INDUSTRI FARMASI



Orang Sehat

OBAT
“obat,obat”

Orang Sakit

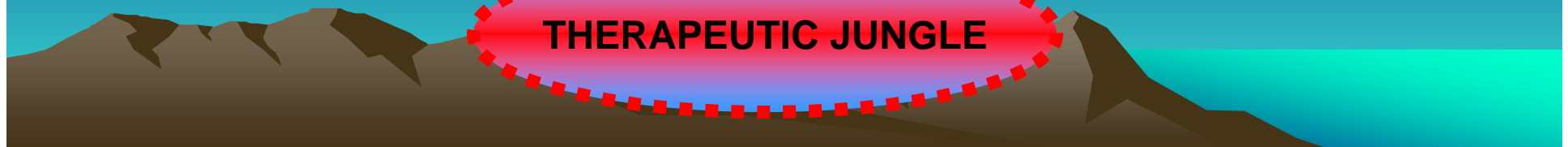
Marketing canggih



Komunitas

Rumah Sakit

THERAPEUTIC JUNGLE



PERSPEKTIF OBAT

Obat



Kwalits
Harga



Masuk (Avalabilitas Farmasi & sistemik)



Farmasi

PROSES
Farmakologi

Aman

Efektif

Efisien

Farmakologi



Keluar



PEMBERIAN OBAT

Sistemik : memasukkan obat kedalam sirkulasi darah

- suntikan : IM, IV, IC, SC , IA, IT
- oral : telan, isap, buccal, sublingual
- endus dan inhalasi
- “anus” (supositoria)

Transdermal : nitrogliserin (Nitodisc), tempel di kulit

Topikal : obat bekerja lokal tanpa masuk kedalam sirkulasi sistemik : kulit, mata, telinga, vagina, lambung, “anus” dll.

Variable : bioavailabilitas obat dan kondisi pasien

PERMEASI OBAT

Absorpsi & Invasi obat kedalam jaringan :

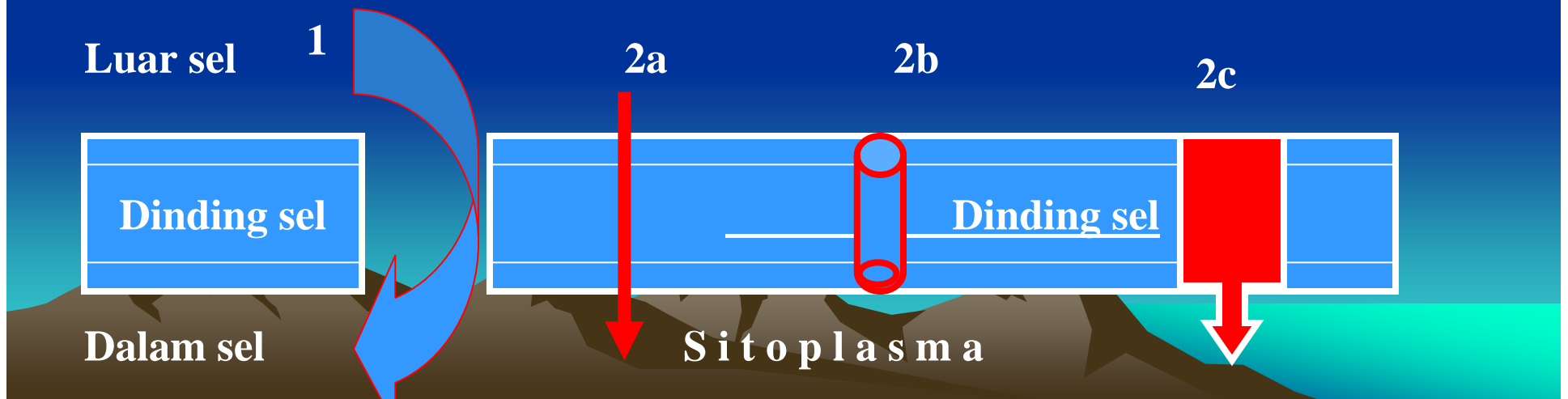
1. LEWAT ANTAR SEL

2. LINTAS MEMBRAN

a. difusi pasif (larut lipid)

b. pori pada dinding sel

c. transport aktif dg carrier



FARMAKOKINETIK

Nasib obat di dalam tubuh

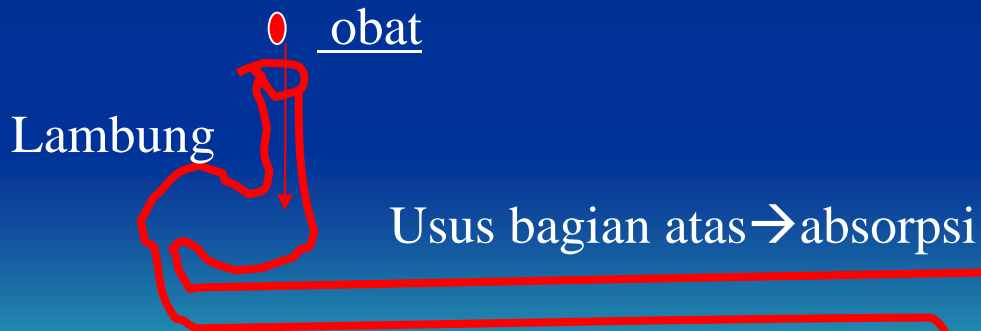
Pelakuan tubuh terhadap obat ada 4 proses :

- 1. Absorpsi :** masuknya obat ke dalam darah (gastro-intestinal, bukal, rektal, pulmonal)
- 2. Distribusi:** penyebaran obat ke seluruh tubuh mengikuti sistem peredaran darah.
- 3. Metabolisme :** transformasi struktur obat dengan jalan oksidasi, reduksi, hidrolisis atau konjugasi (hepar)
- 4. Ekskresi :** pengeluaran obat dari dalam tubuh (ginjal dan hepar) + kelenjar lain.

Parameter kinetik , berguna utk: cara pemakaian obat, monitoring efek obat dan membandingkan kualitas obat

ABSORPSI : USUS

- Daya kelarutan lemak (membran sel = lipid)
- Daya kelarutan air (pori selular)
- Drajat ionisasi (obat=asam atau basa lemah)
- Formulasi obat
- Paling intens di usus bagian atas.
- Keterdapatn farmasetik (Phamaceutical availability)



Formulasi
Kwalitas farmasetik

tablet

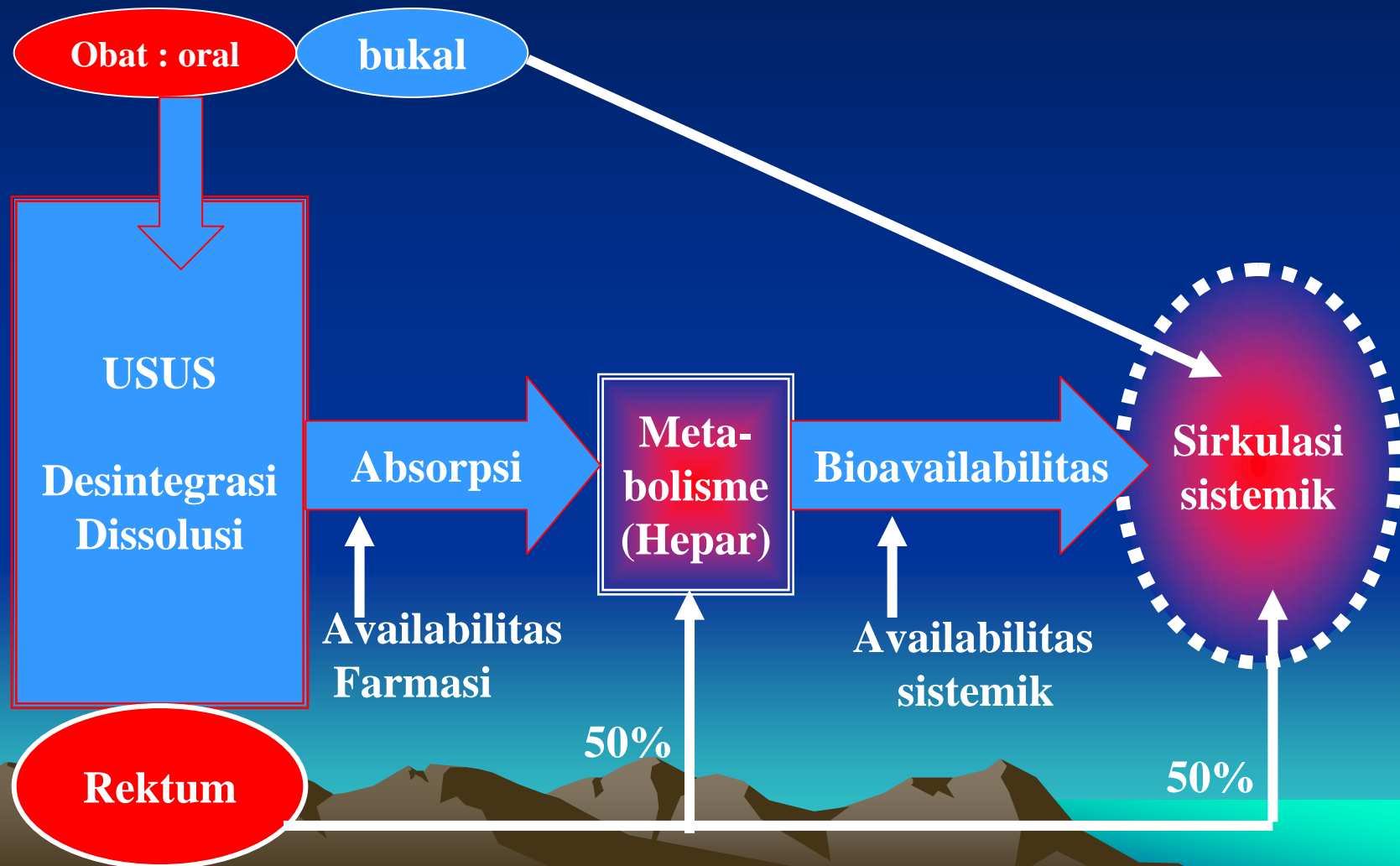
Desintegrasi

Dssolusi

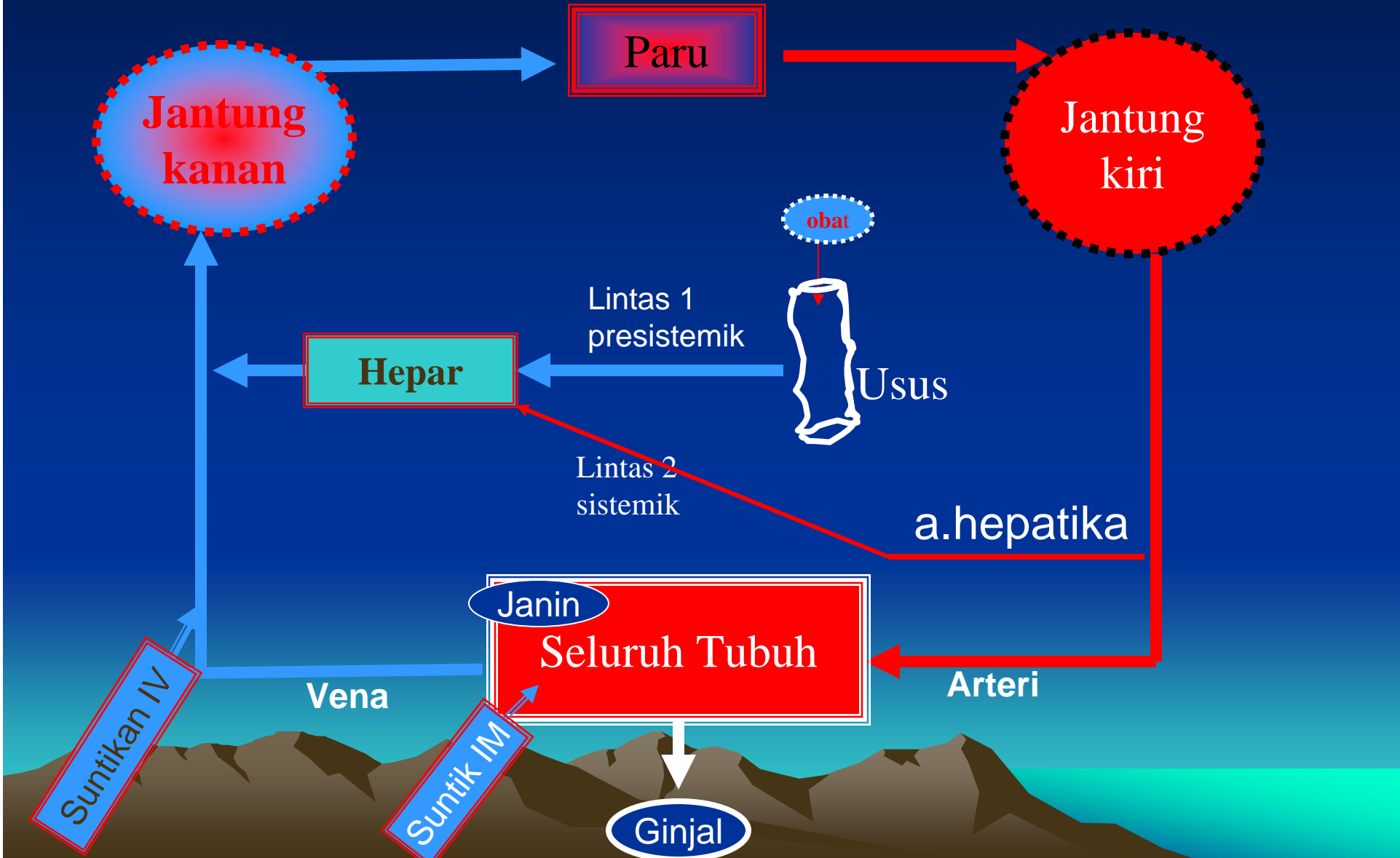
Absorpsi



AVAILABILITAS FARMASI & SISTEMIK



SIRKULASI & DISTRIBUSI OBAT DLM TUBUH



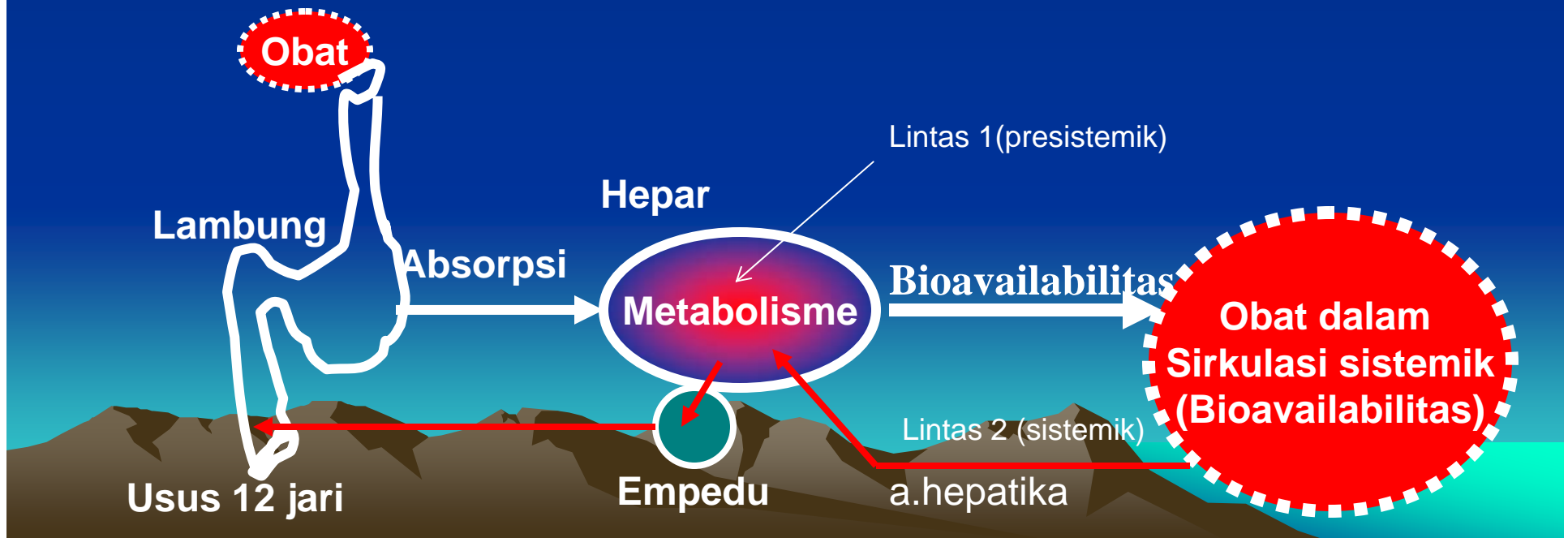
BIOAVAILABILITAS = KETERDAPATAN HAYATI

Proporsi ketersediaan obat aktif dalam sirkulasi sistemik

Faktor yg menentukan : Absorpsi & metabol.lintas 1

- 1 Sifat obat :stabilitas kimia obat , mis. Penisilin G tidak tahan asam,insulin
2. Formulasi obat : desintegrasi → dissolusi → Absorpsi (CPOB)

Faktor yg berpengaruh : isi perut, obat dan penyakit



DISTRIBUSI : MENGIKUTI SIRKULASI DARAH

Obat dalam darah : FOB \longleftrightarrow FOT

Hanya fraksi obat bebas (FOB) \longrightarrow distribusi

- Perfusi jaringan
- Struktur endotel kapiler
- Afinitas jaringan
- Koefisien kelarutan

Volume distribusi
Jumlah obat dlm tubuh
Dibagi kadar obat plasma

DISTRIBUSI : SIRKULASI DARAH

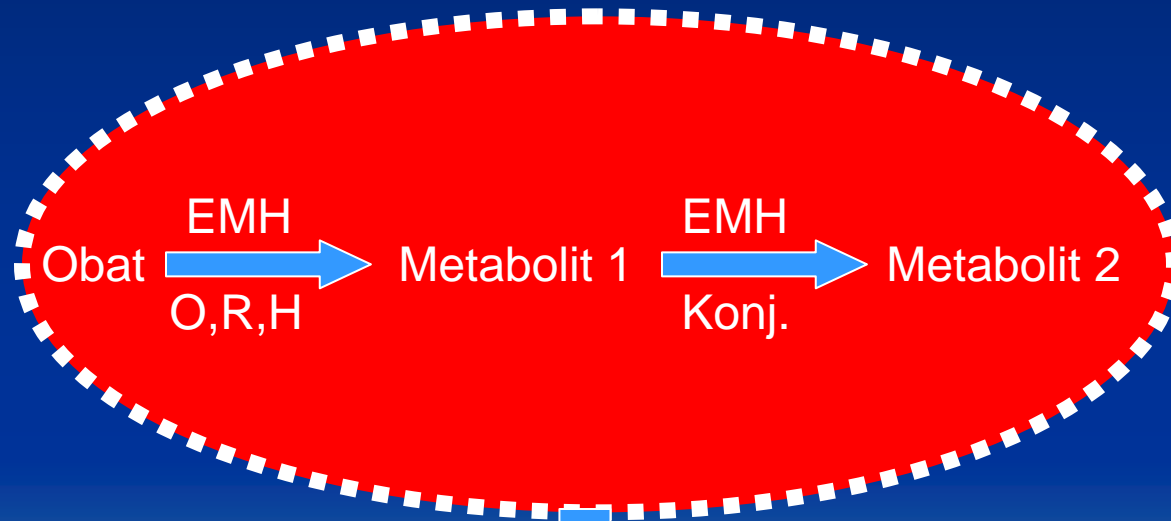


METABOLISME : HEPAR

Fase 1 = oksidasi, reduksi dan hidrolisis (O,R,H) → Metabolit 1 (M1)

Fase 2 = konjugasi (glukuronat, sulfat, asetat atau asam-asam amino) → M2

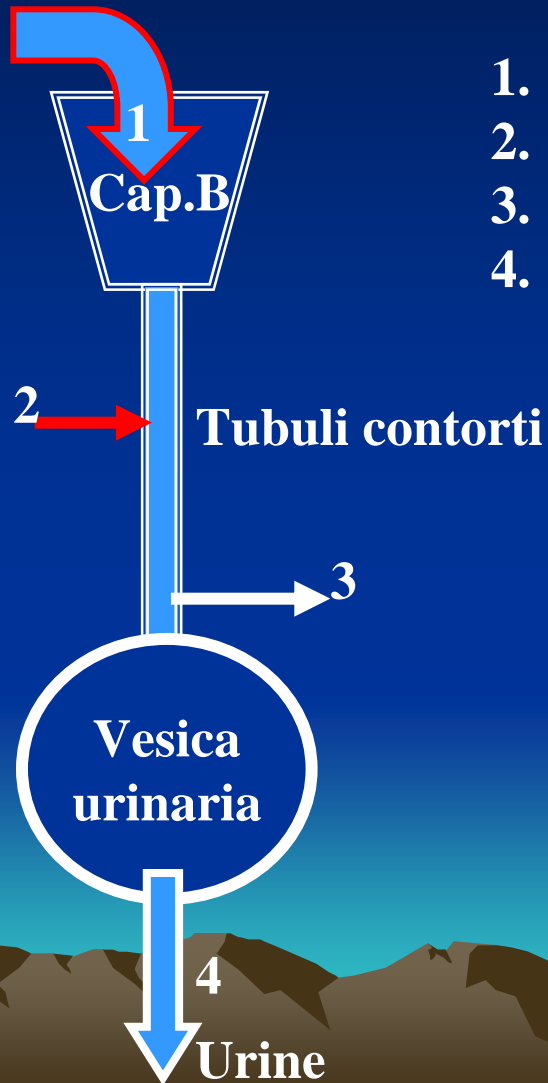
HEPAR



Eliminasi : Ginjal & empedu

Empedu → Usus → reabsorpsi atau ikut BAB
Sirkulasi darah → Ginjal → reabsorpsi atau ikut BAK

EXKRESI : GINJAL



1. = filtrasi glomeruli
2. = sekresi (tubuli proksimalis)
3. = reabsorpsi (tubuli distalis)
4. = ekskresi

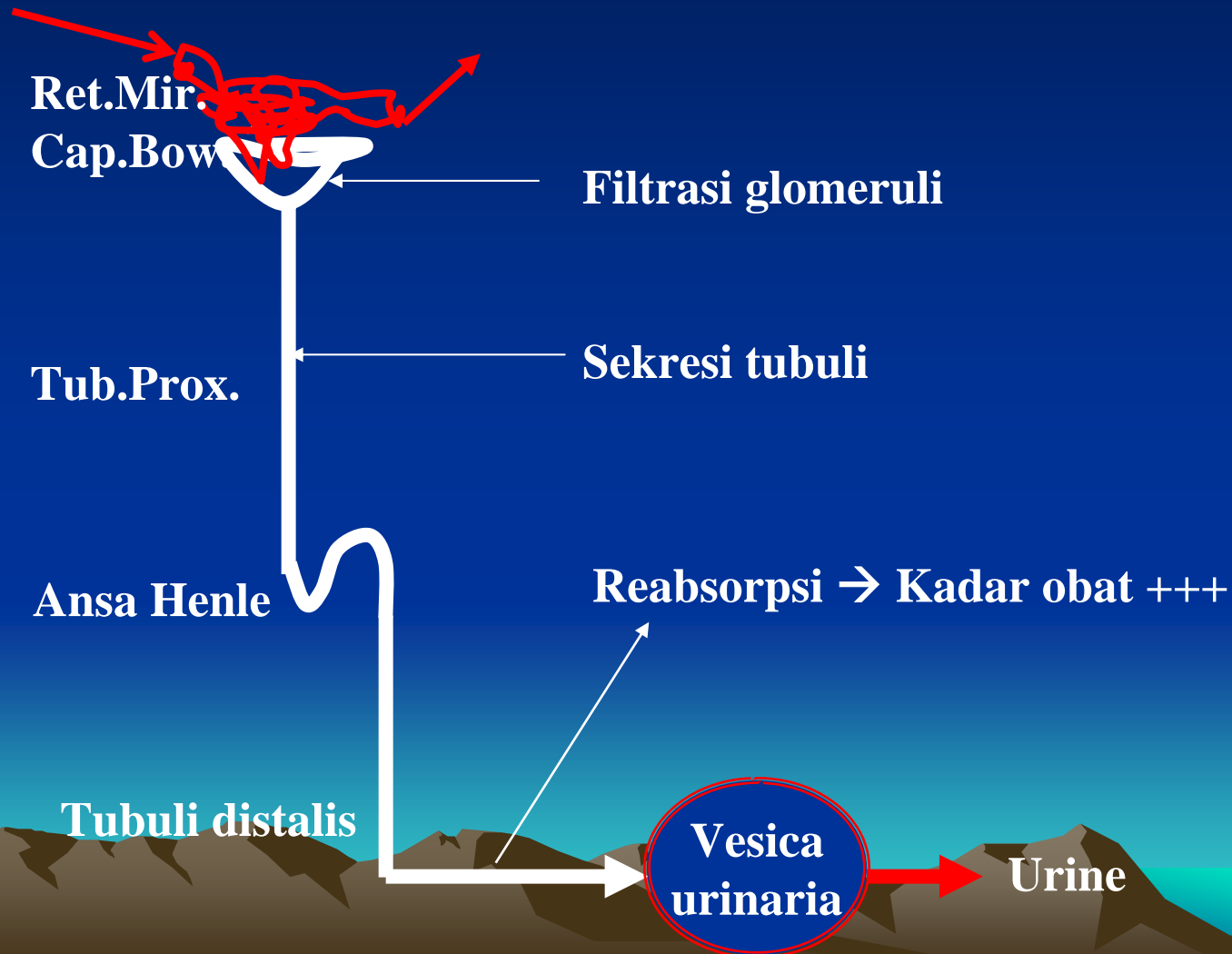
First order kinetic (normal)
bagian tertentu/waktu
Zero order kinetic (path.)
jumlah tertentu/wktu

Contoh:

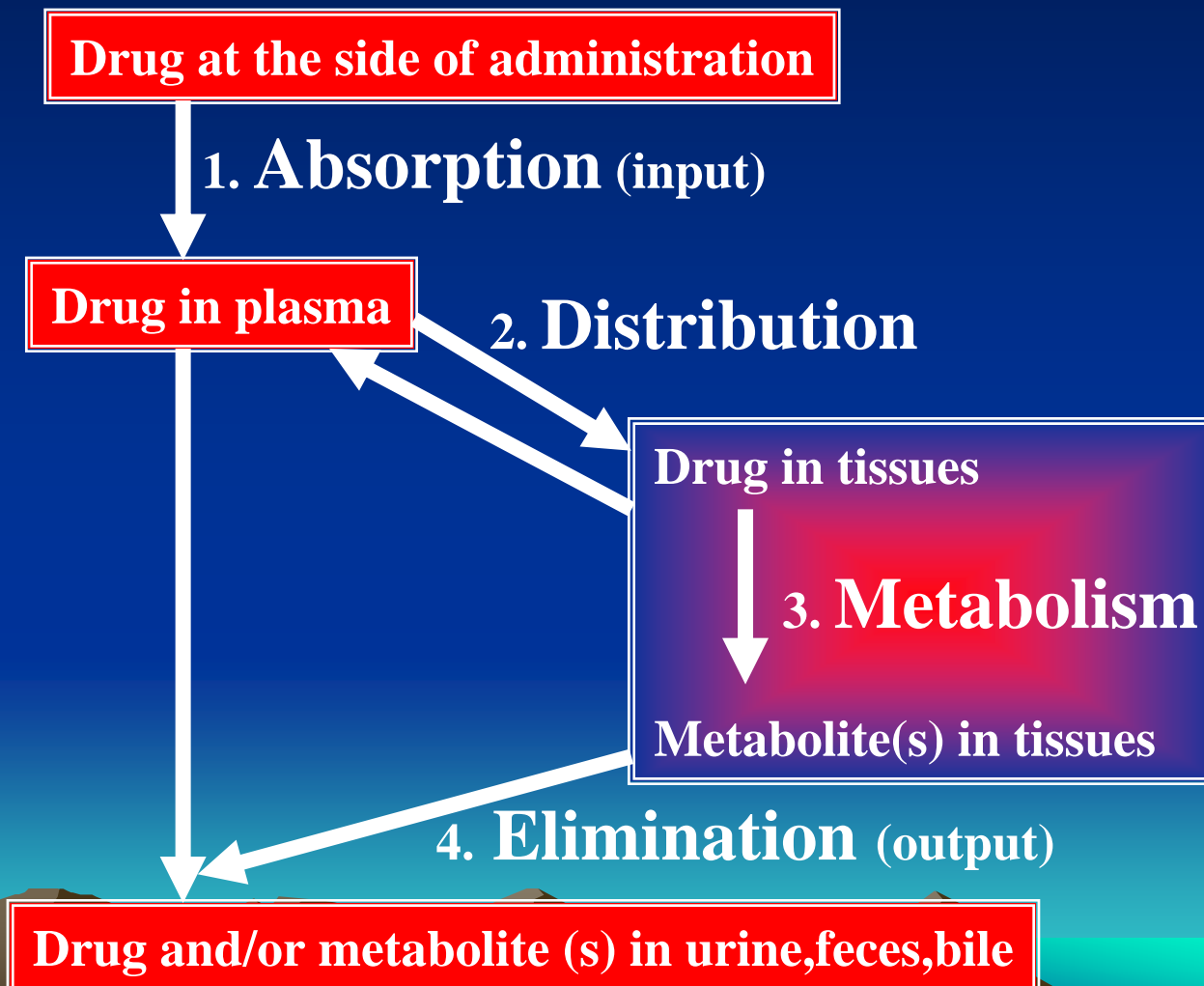
FOK : 100-500-250-125-dst.

ZOK : 100- 90- 80- 70-dst.

PETA KINETIK GINJAL

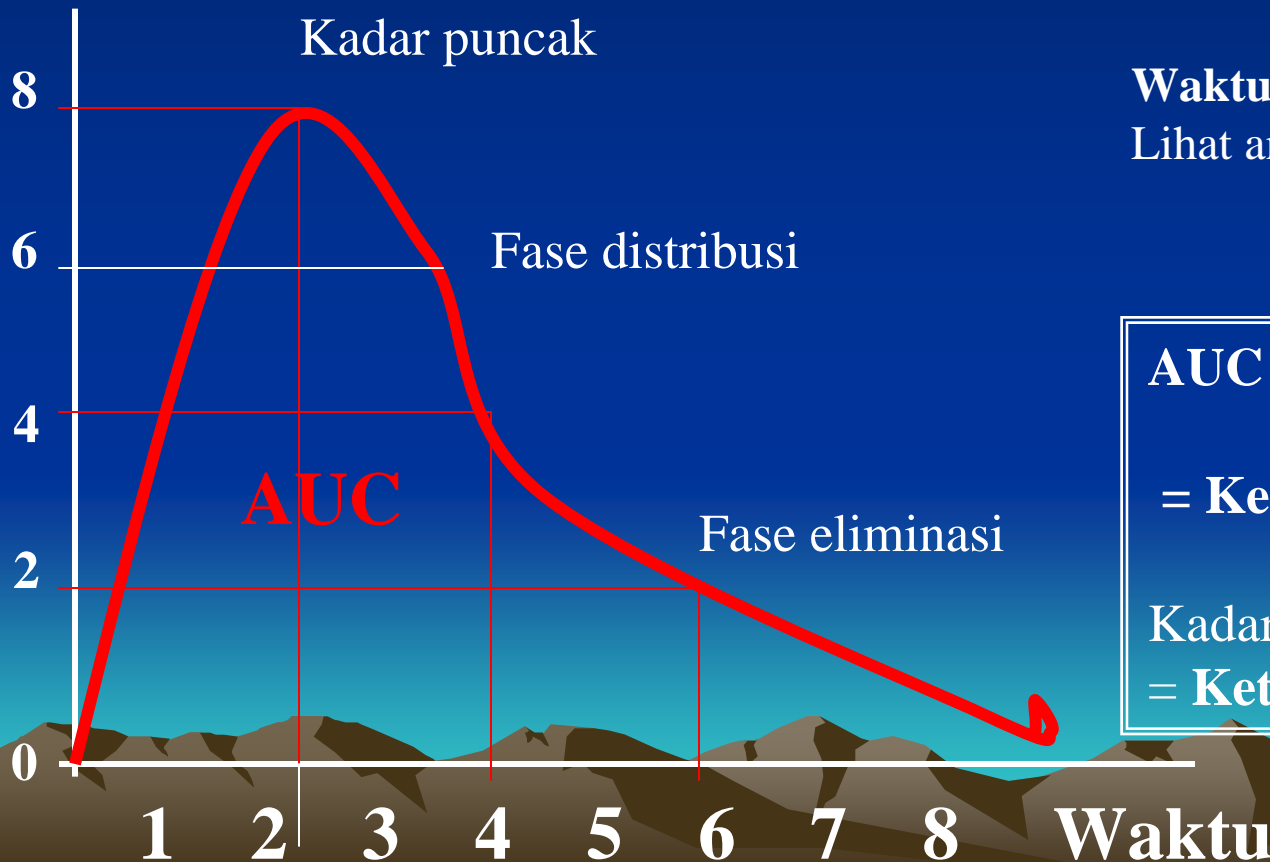


SKEMA FARMAKOKINETIKA



PROFIL KINETIK SATU DOSIS

Kadar



Kadar puncak = 8
Waktu kadar puncak = 2

Waktu paro ($t_{1/2}$) = 2
Lihat angka 8 ke 4 atau
4 ke 2

AUC = Area under curve
→ bioavailabilitas
= Keterdapatan sistemik

Kadar Puncak-Waktu →
= Keterdapatan farmasetik

PROFIL KINETIK BERBAGAI DOSIS

Kadar

Formulasi
sama

Dosis besar

Kadar toksik minima

Dosis menengah

Jendela terapi

Kadar efektif minima

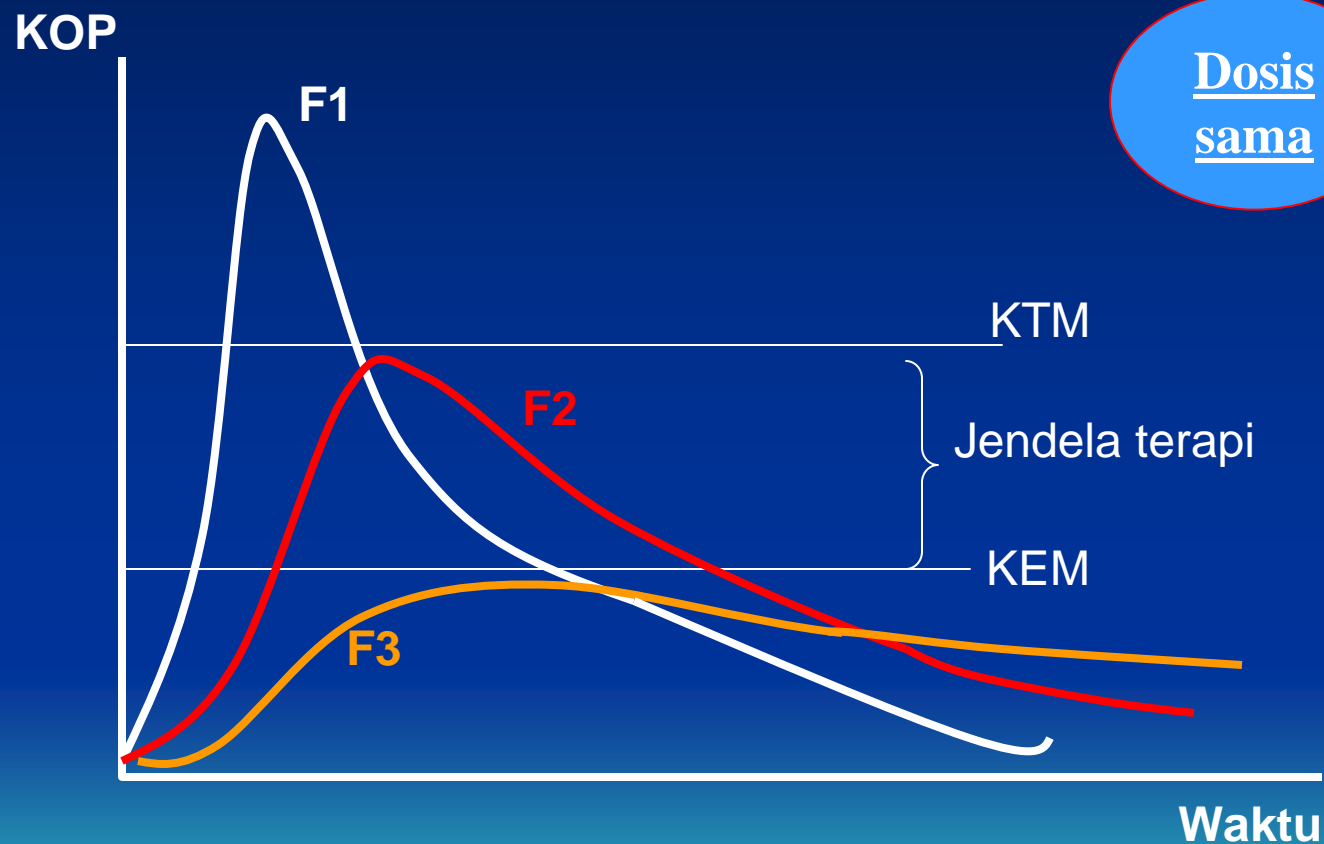
Dosis kecil

0

Waktu



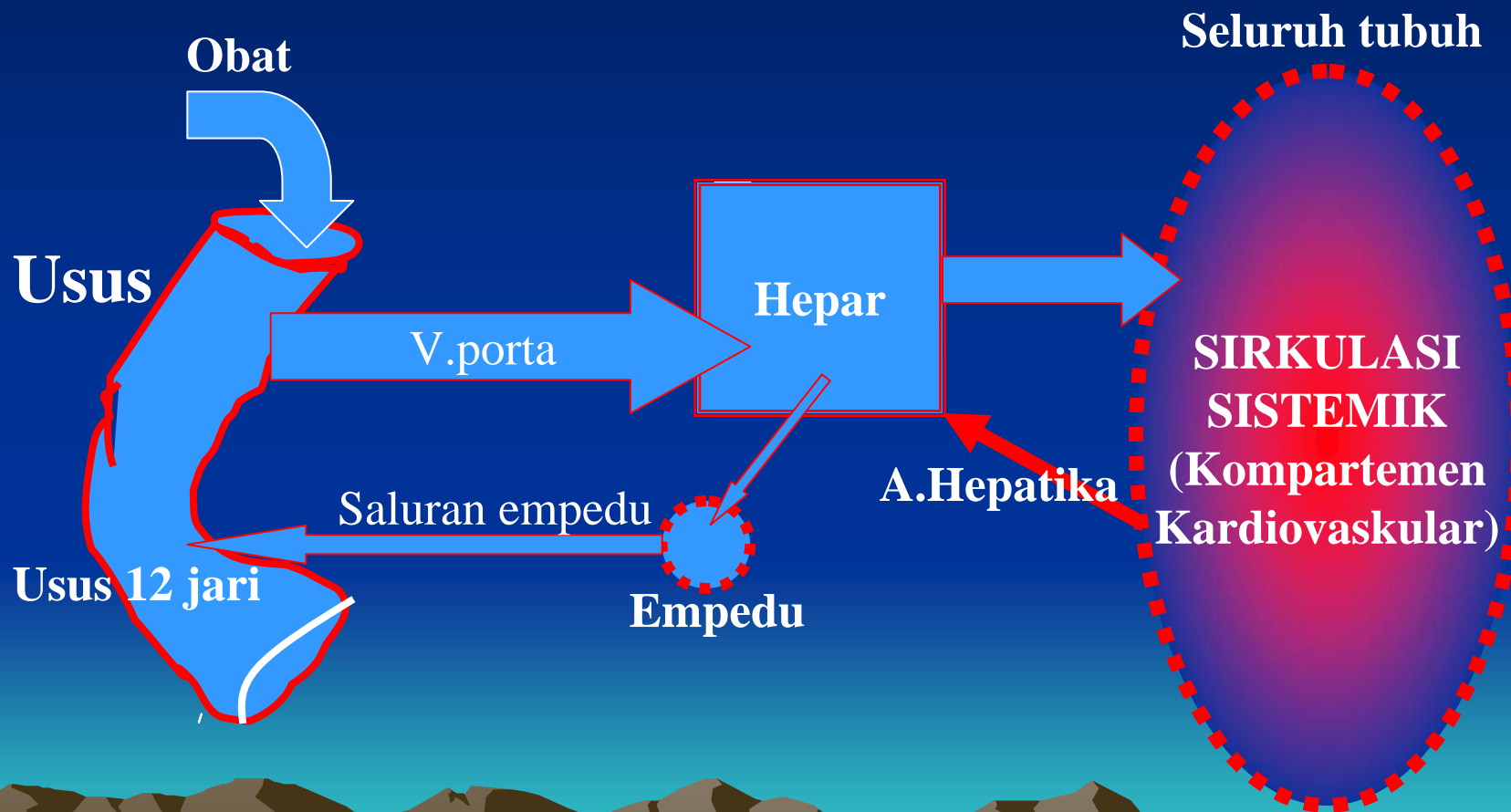
PERBEDAAN FORMULASI DG KOP



Formulasi F1 ,F2 ,F3 berbeda satu sama lain

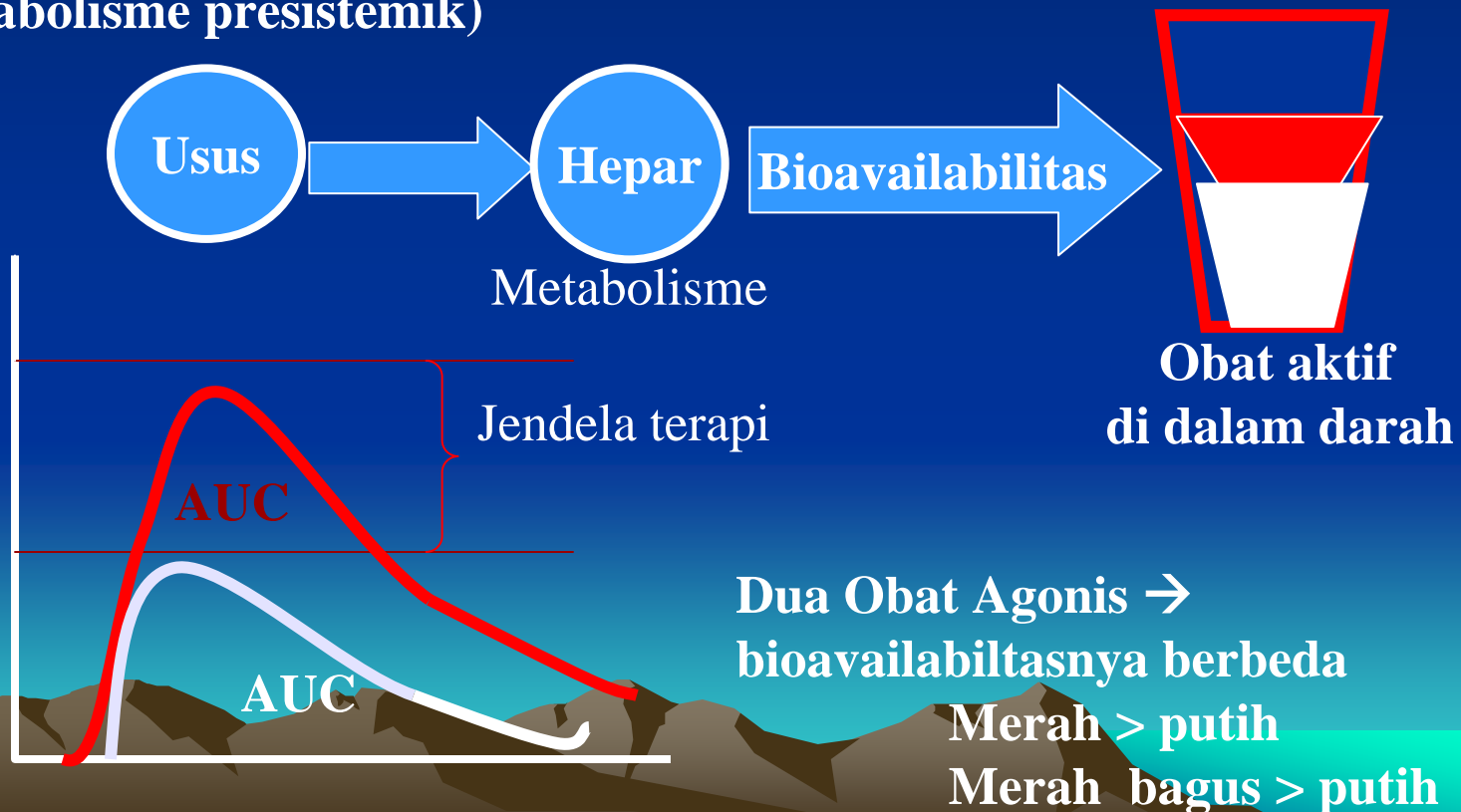
Availabilitas Farmasi $F1 > F2 > F3$; Availabilitas sistemik dapat sama

SIRKULASI ENTEROHEPATIK



BIOAVAILABILITAS = KETERDAPATAN HAYATI

Nilai proporsi kadar obat didalam darah yg diperoleh dari pemberian oral (X) dg pemeberian intravena (X) \rightarrow XO/XI .
Besaran nilai tergantung dari proses absorpsi & metabolisme lintas 1 (metabolisme presistemik)



FARMAKODINAMIK

Pengaruh obat pada tubuh atau respon biologik

terhadap obat : - mekanisme kerja & tempat kerja

- reseptor

- agonis – antagonis - partial agonis

- efek terapi - efek toksik- efek letal

- ESO

- potensi - efektifitas

- toleransi - resistensi

- habituasi - adiksi

-SAR

Variabel utamanya adalah : dosis, frekwensi dan lama pemakaian

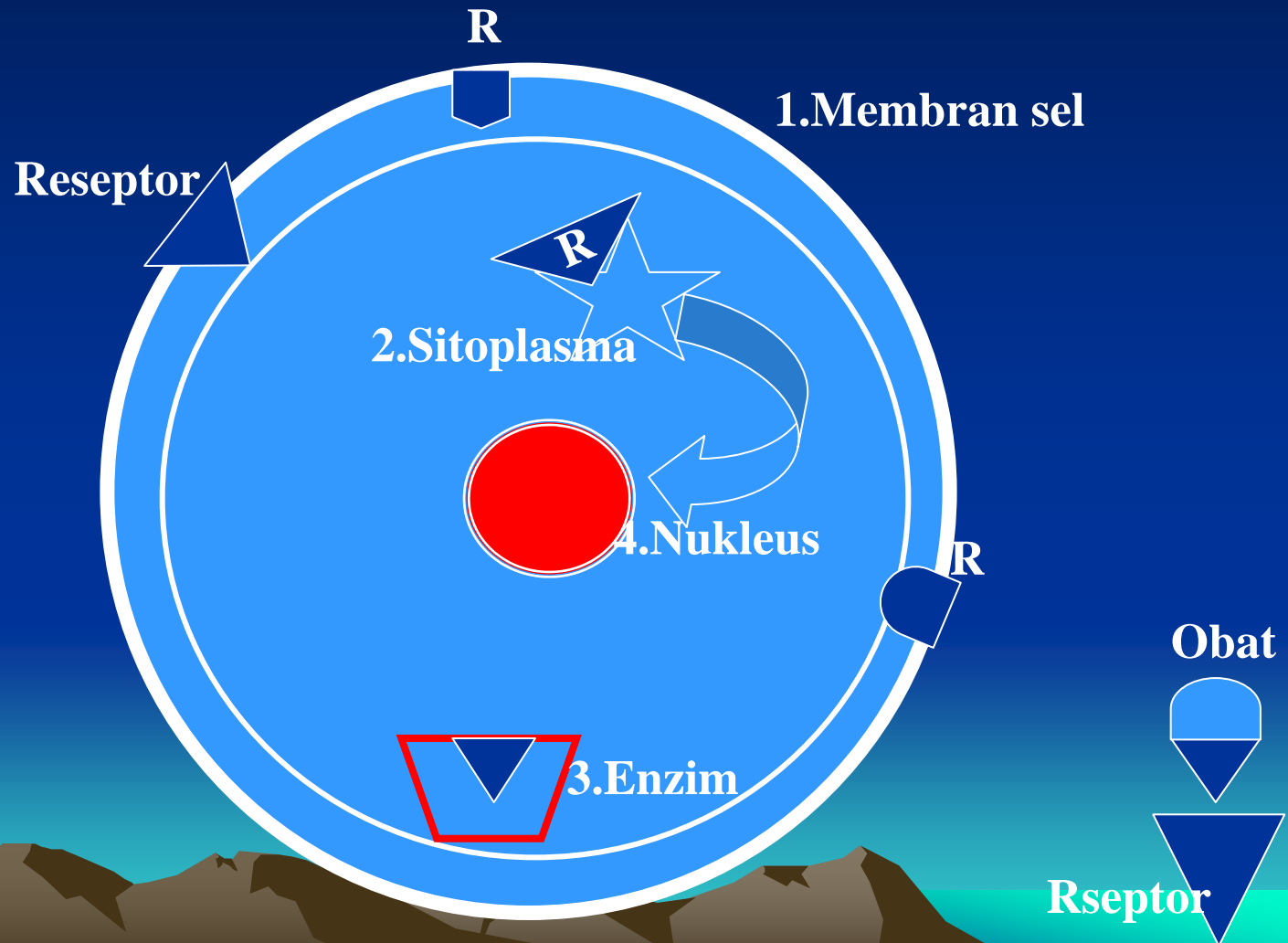
Variabel sekundernya adalah: kondisi pasien (fisiologis, patologis dan tingkat morbiditas)

MEKANISME KERJA OBAT

Pada dasarnya ada 4 macam mekanisme kerja obat yaitu :

1. **Interaksi obat-reseptor : adrenergik, kolonergik ,steroid opioid ,allopurinol (enzymatic)**
2. **Substrat-enzim : allopurinol, aspirin, kaptopril, digoksin dll**
3. **Membuka-menutup ion channel : antagonis kalsium**
4. **Merusak sistem sel → Cytotoxic : antibiotik dan anti kanker**

LETAK RESEPTOR PD SEL



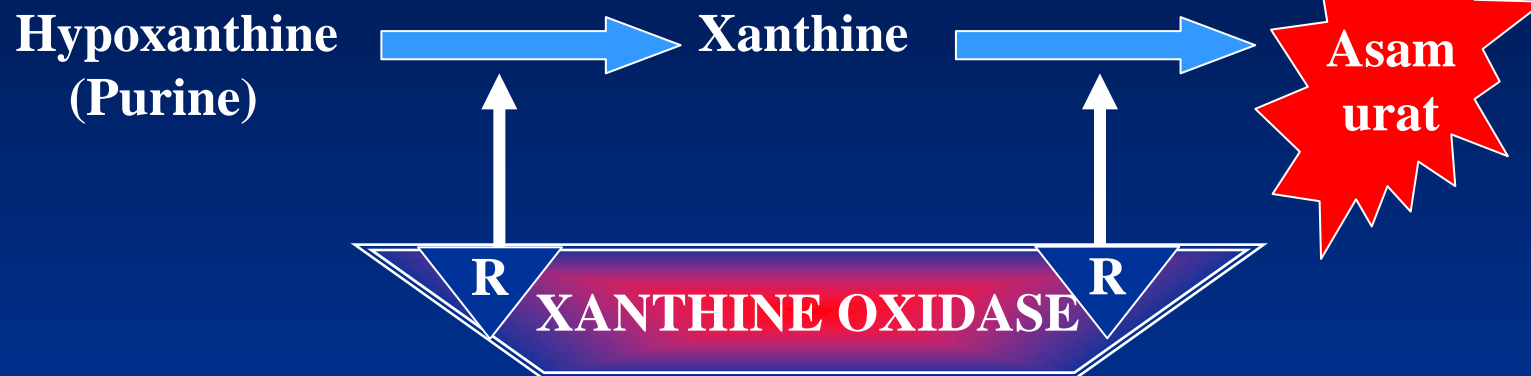
TEMPAT KERJA OBAT

Gambaran sel

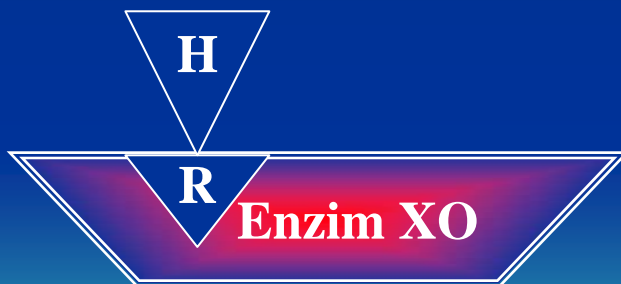
1. Dinding sel
2. Membran sel
3. Substrat
4. Enzim-
5. DNA nukleus
6. Ribosom
7. Protein



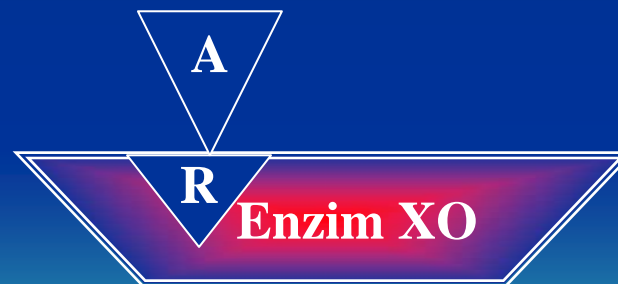
XANTHINE OXIDASE - ALLOPURINOL



Hypoxanthine



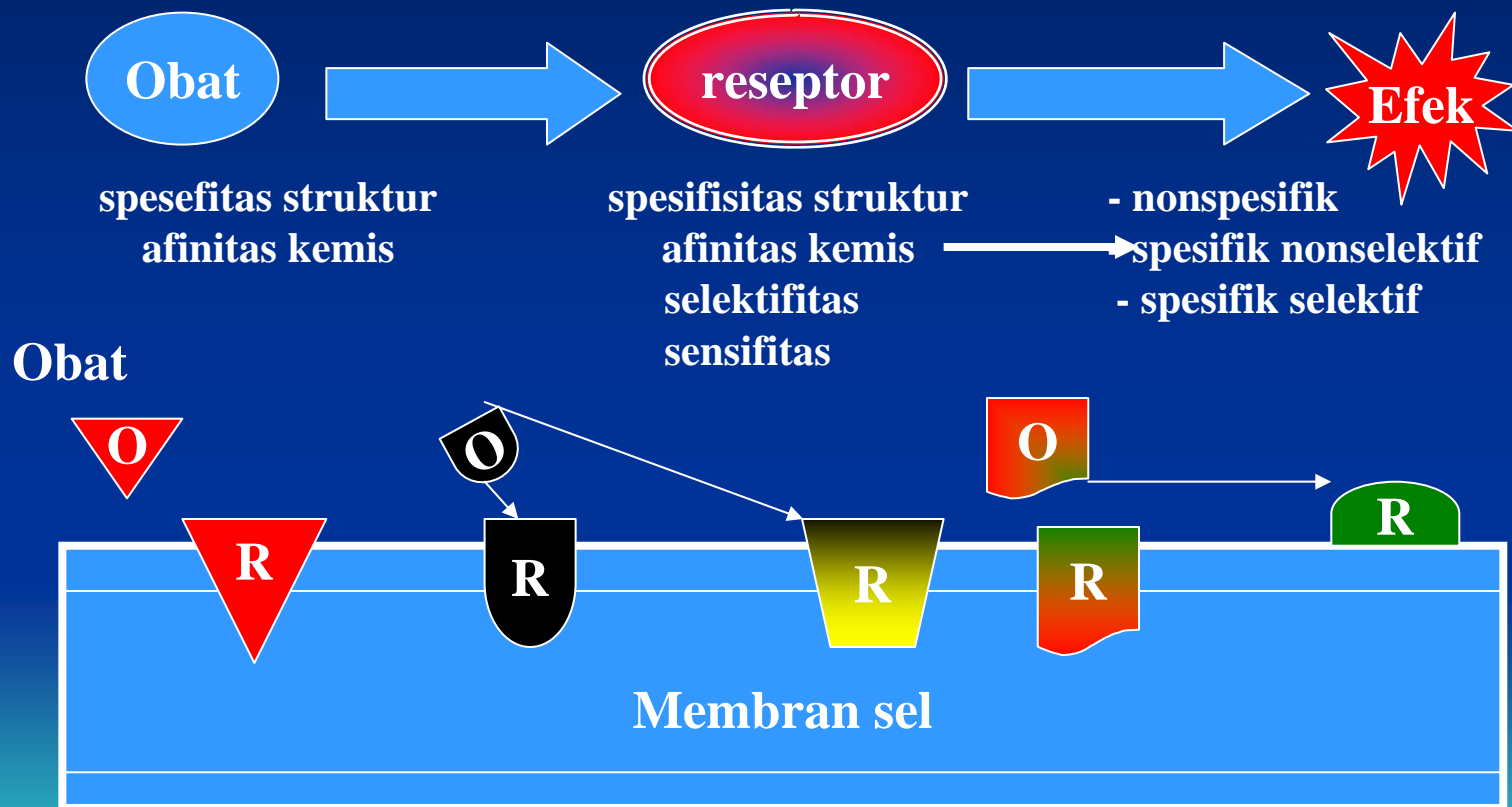
Allopurinol (obat)



R enzim XO di tempati oleh Allopurinol /di blokir → Hypoxanthine dan Xanthine tidak dapat masuk

RESEPTOR

Merupakan suatu protein spesifik pada sel yg reseptif terhadap ligand/obat dg spesifisitas , afinitas dan selektifitas serta sensitifitas tertentu (khusus)



spesifitas struktur
afinitas kemis

spesifitas struktur
afinitas kemis
selektifitas
sensifitas

- nonspesifik
- spesifik nonselektif
- spesifik selektif

Obat

Membran sel

Analogi :

Ligand=Kunci

Gembok=reseptor

LIGAND - RESEPTOR

Ada 3 tipe ligand :

1. **Agonis** : merangsang reseptor → mengikat & aktif
2. **Antagonis** : memblokir reseptor → agonis tak dapat masuk
(obat mengikat reseptor tetapi tidak aktif)
3. **Partial agonis** : Merangsang reseptor setelah mencapai batas tertentu memblokirnya
Kurve dosis – efek lebih rendah dari agonis

Contoh: adrenaline : agonis Beta → frekwensi jantung naik . propranolol :
antagonis Beta → agonis tidak dapat masuk reseptor → frekwensi jantung turun

Antagonisme = efek suatu obat diturunkan atau ditiadakan oleh kehadiran obat lain :

1. **Antag.kmpetitif (lihat atas)**
2. „ **nonkompetitif : verapamil dan nifedipine**
3. „ **farmakokinetik : warfarin dan luminal**
4. „ **kemis : kation dg tetrasiklin**
5. „ **fisiologis : histamin dan omeperazole**

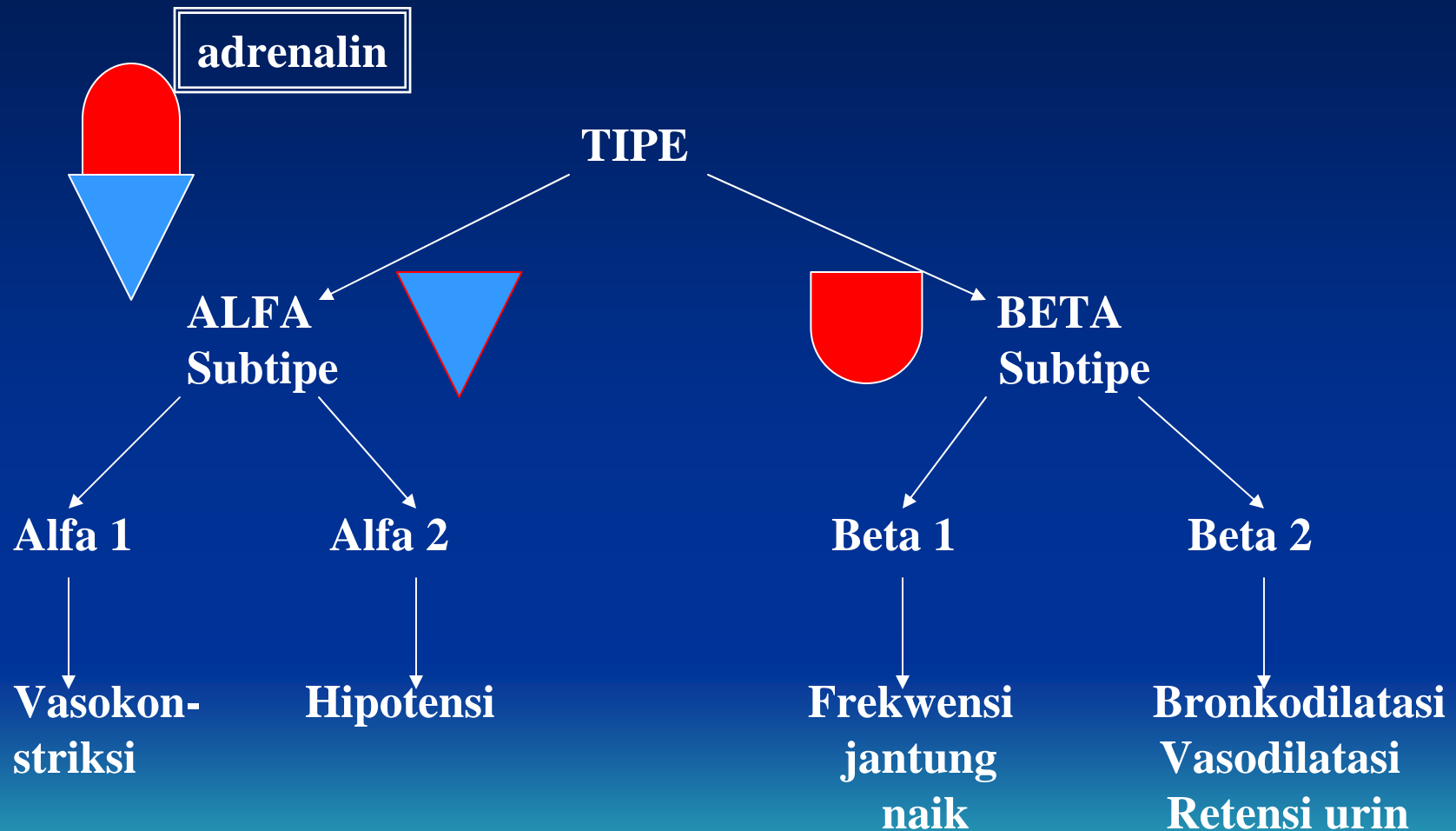
SPESIFITAS & SELEKTIFITAS RESEPTOR

NONSPEKIFIK : satu obat mempengaruhi beberapa reseptor, misalnya
klorpromazin : → R. Adrenergik
→ R. Kolinergik
→ R.Histaminergik

SPESIFIK NONSELEKTIF : satu obat hanya mempengaruhi satu jenis reseptor ,tetapi reseptor ini terdapat pada berbagai organ,mis. Atropin.

SPESIFIK SELEKTIF : Satu obat hanya mempengaruhi satu jenis reseptor yg terdapat pada satu organ, mis. Salbutamol pada reseptor beta 2 dalam saluran nafas

RESEPTOR ADRENERGIK



Catatan : Pemakaian obat-obat adrenergik farmakodinamiknya sangat kompleks ! Contoh : adrenalin

RESEPTOR ADRENERGIK

Alfa 1

- Vasoconstriction
- Increased peripheral resistance
- Increased blood pressure
- Mydriasis
- Increased closure of internal sphincter of the bladder

Alfa 2

- Inhibition of norepinephrine release
- Inhibition of insulin release

Beta 1

- Tachycardia
- Increased lipolysis
- Increased myocardial contractility

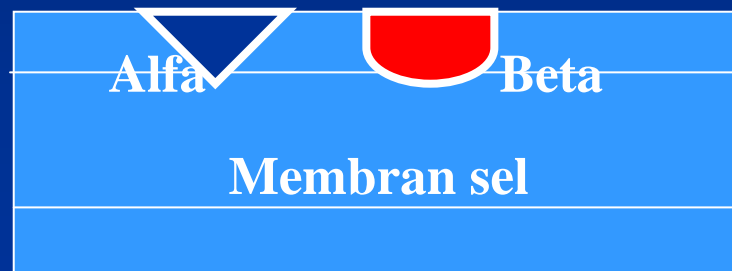
Beta 2

- Vasodilatation
- Decreased peripheral resistance
- Bronchoconstriction
- Increased muscle & liver glycogenolysis
- Increased release of glucagon
- Relaxed uterine smooth muscle

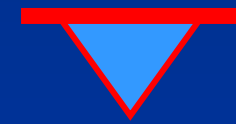
**Pada waktu kuliah saraf otonm
Carilah agonis dan antagonis masing-masing reseptor**

ADRENALIN = AGONIS ALFA & BETA

Adrenalin (agonis Alfa & Beta))



Propranolol
(antagonis Beta)



Prazosin
(antagonis Alfa)

Dosis kecil : dominasi rangsang R beta → vasodilatasi

Dosis besar: „ „ R alfa → vasokonstriksi

R beta 1 : inotropik & kronotropik jantung → COP naik

R „ 2 : bronkodilator kuat , menghilangkan dyspnea

Adrenalin → life-saving anaphylactic shock

RESEPTOR KOLINERGIK

TIPE : - Muskarinik → heart rate +++
→ secretion +++
→ peristaltik +++
→ spinster +++
→ urine kurang

- Nikotinik → kontraksi otot lurik

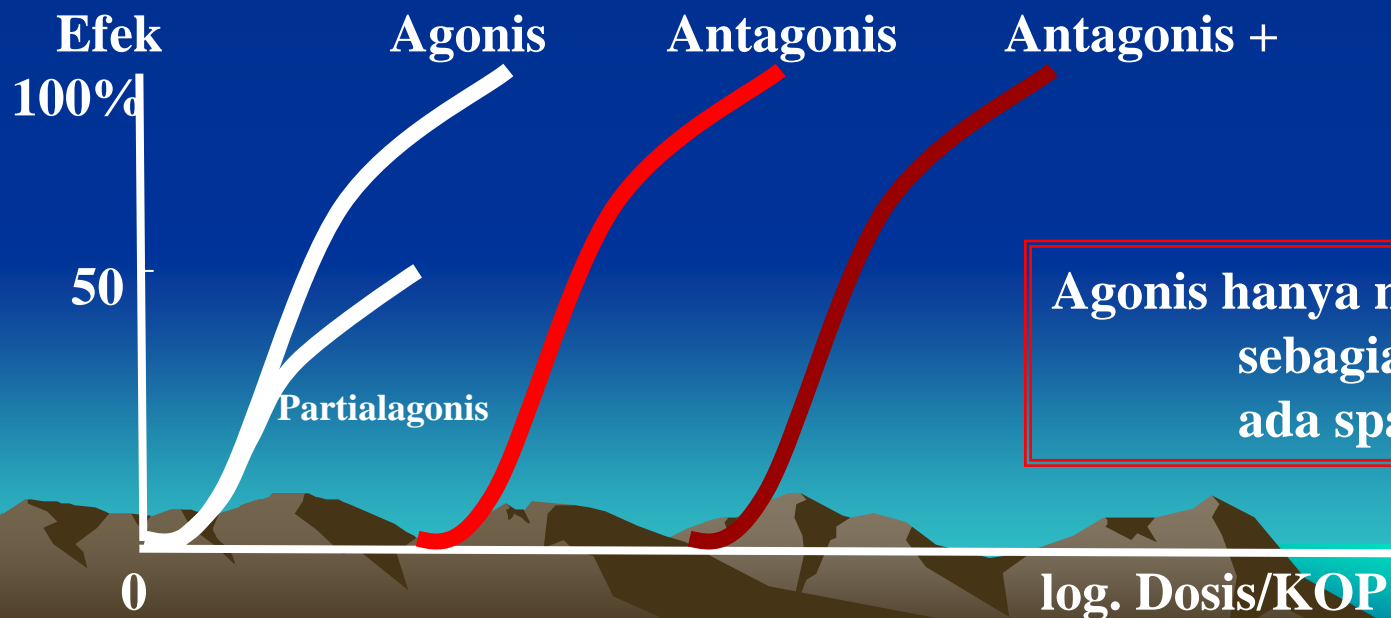
Catatan: diperlukan kehati-hatian dlm pemakaian obat

AGONIS-ANTAGONIS-PARTIALAGONIS

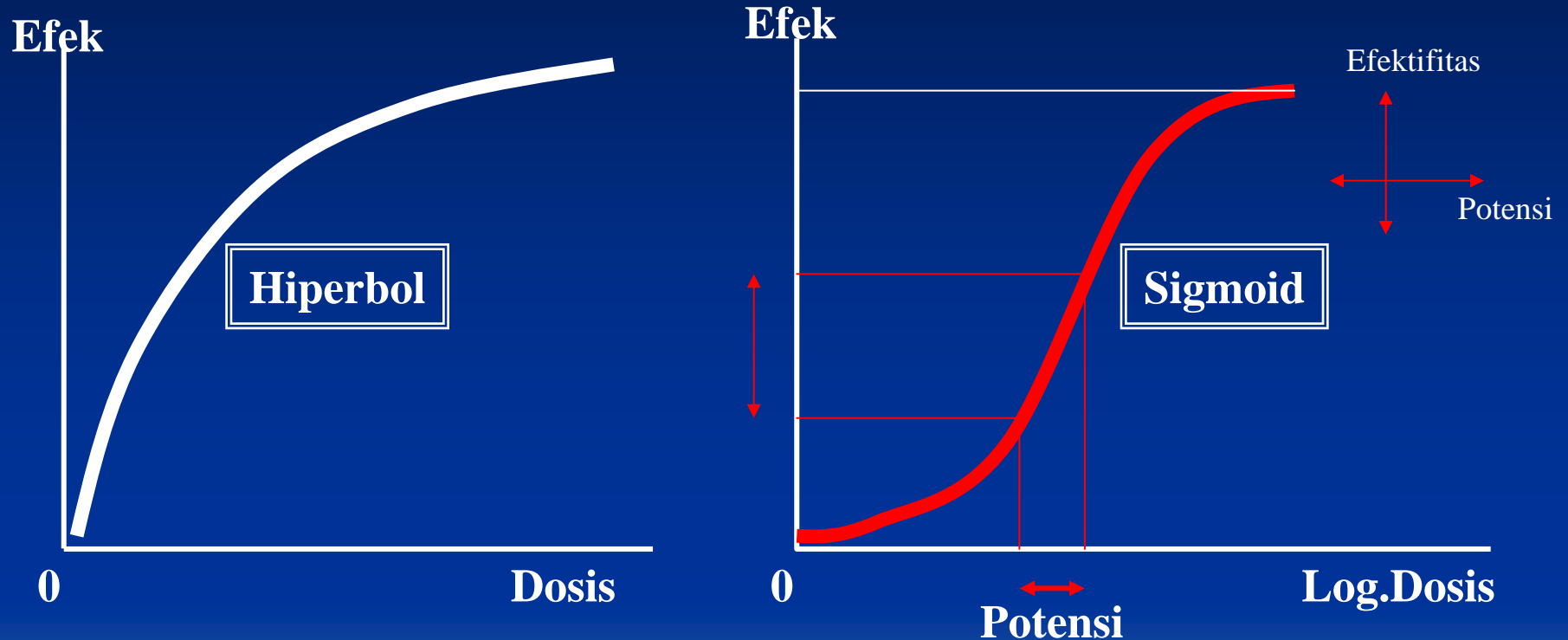
AGONIS : Obat mengikat/menempati reseptor dan menimbulkan respon biologis (efek farmakologi) → 100%.

ANTAGONIS : Obat menempati reseptor tetapi tidak ada efek.
Obat menghambat agonis mempengaruhi reseptor.
Ada antagonisme kompetitif dan nonkompetitif.

PARTIAL AGONIS : Efek yg ditimbulkannya tidak maksimal < 100%.
(walaupun jumlah reseptor yg ditempati 100%)



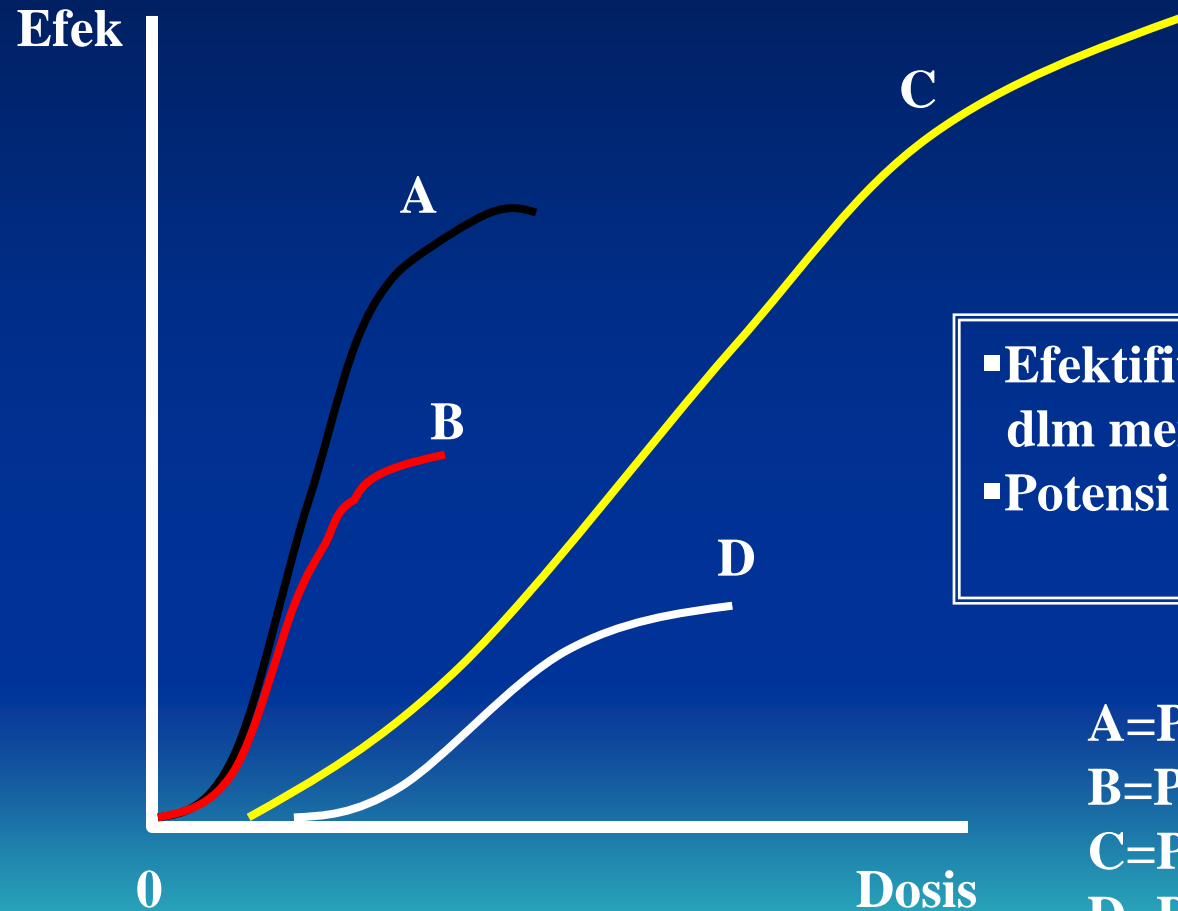
POTENSI & EFEKTIFITAS



Dosis kecil \rightarrow efek besar = potensi besar dan sebaliknya

Obat berpotensi besar \rightarrow kurve semakin miring dan sebaliknya
Obat berefektifitas besar \rightarrow kurve semakin tinggi dan sebaliknya

KORELASI POTENSI & EFEKTIFITAS



- Efektifitas = kapasitas obat dlm mengaktifkan reseptor
- Potensi = kapasitas obat utk menaikkan efek

A=Pot & Ef → tinggi
B=Pot tinggi.Ef=rendah
C=Pot rendah,Ef=tinggi
D=Pot rendah,Ef rendah

HUBUNGAN DOSIS DAN EFEK

Efektifitas
100%

Kurva
Full agonis

Kurva
ESO

Kurva
Letalis

50

A

B

C

Partial
agonis

A = DE.50

B = ESO.50

C = DL.50

Index Terapi =

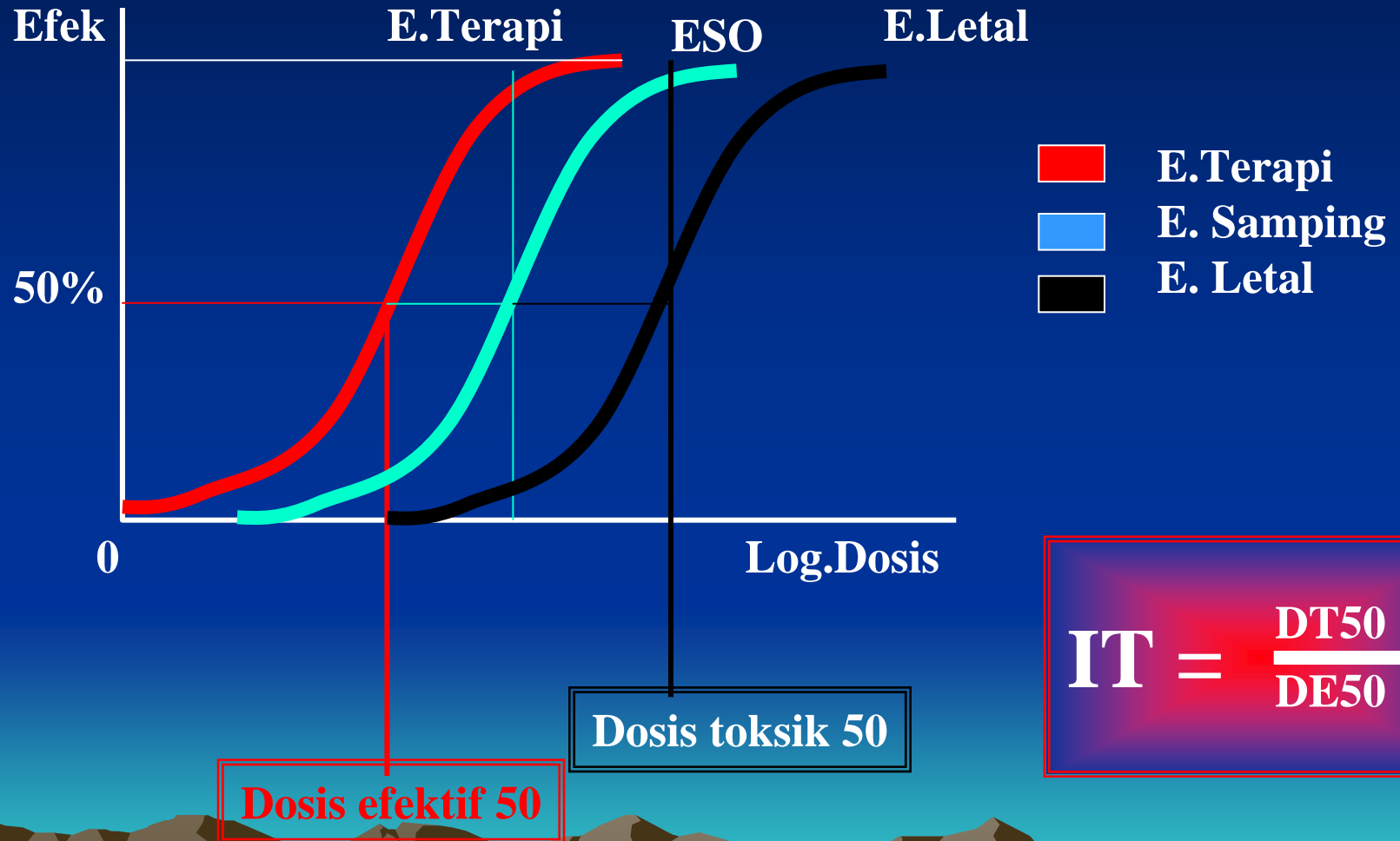
DL.50/DE.50

0

Dosis/KOP



INDEKS TERAPI (IT)



EFEK SAMPING OBAT (ESO)

ESO = Efek yg timbul bersama efek terapi pada pemberian dosis lasim yg tidak diinginkan (merugikan).

Tipe A : ESO yg bersifat Farmakologik.

Sebab : - dosis/KOP/"frekwensi" yg terlalu besar

- kepekaan sistem yg jadi sasaran obat meningkat.

ESO ini dapat dikendalikan dg menurunkan dosis/"frekwensi"

Tipe B : ESO Nonfarmakologik

- Immunologik

- Inflamatorik

- Metareaksi ; efek yg timbul berlainan samasekali → paradoksal. Penyebab kelainan genetik.

ESO ini tidak dapat dikendalikan

Catatan : Perhatian khusus pada kehamilan, Lansia dan Balita.

PEROBAHAN EFEK OBAT

- ❑ **Toleransi** : penurunan respon terhadap obat karena pemakaian berulang/kronis.
Utk memperoleh efek yg sama dosis harus dinaikkan
 - > Farmakologis: level sel target (efedrin, morfin)
 - > Fisiologis : diuretika, hydralazin
 - > Metabolik : fenitoin (autoinduksi), griseofulvin

- ❑ **Takifilaksis** : idem toleransi tetapi terjadiannya cepat

- ❑ **Efek pantul = withdrawal syndrome** → obat hipertensi

- ❑ **Habitulasi = ketagihan (efek psikologis)** → kopi/rokok

- ❑ **Dependensi = ketergantungan fisik & psikologis** → narkotik

KLASIFIKASI INTERAKSI OBAT

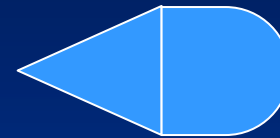
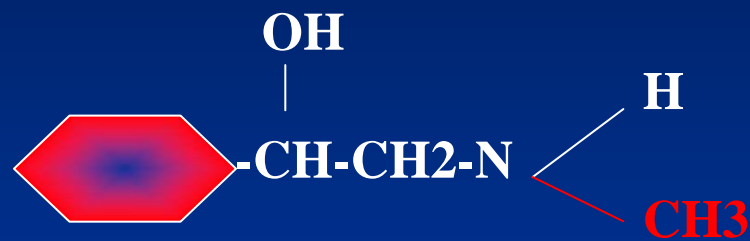
SIFAT

1. Aditif
2. Sinergis
3. Potensiasi
4. Antagonis

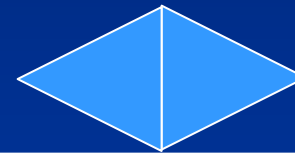
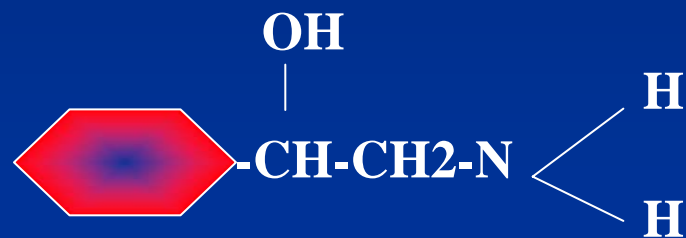
MEKANISME

- Fungsional
- Kimikal
- Disposisional
- Reseptor

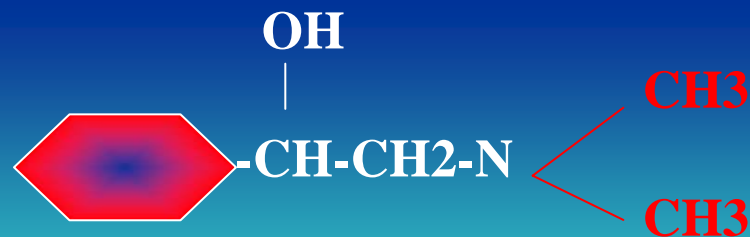
STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIP (SAR)



Adrenalin \rightarrow R alfa dan beta



Noradrenalin \rightarrow R alfa



Isoproterenol \rightarrow R beta

Catatan : afinitas terhadap R beta semakin besar dg kehadiran radikal CH_3

PENGERTIAN

Mengerti itu sukar
Tetapi sekali orang mengerti
Mengerjakan itu mudah

Sun Tzu

Sampai ketemu di POSR semester VII

inmaret04