

Pokok Bahasan (1) :

Pengantar Farmakologi

Sub pokok bahasan :

- a. Istilah
- b. Farmakokinetika
- c. Farmakodinamika
- d. Pengembangan & Penilaian Obat

Farmakologi

The study of drugs

Ilmu yang mempelajari hal ihwal (seluk beluk) tentang obat seperti sifat, khasiat (efek), kinetika (penyerapan, distribusi dalam tubuh, metabolisme, ekskresi), mekanisme kerja serta manfaat terapetiknya

Farmakoterapi

Farmakokinetika

Farmakologi klinik

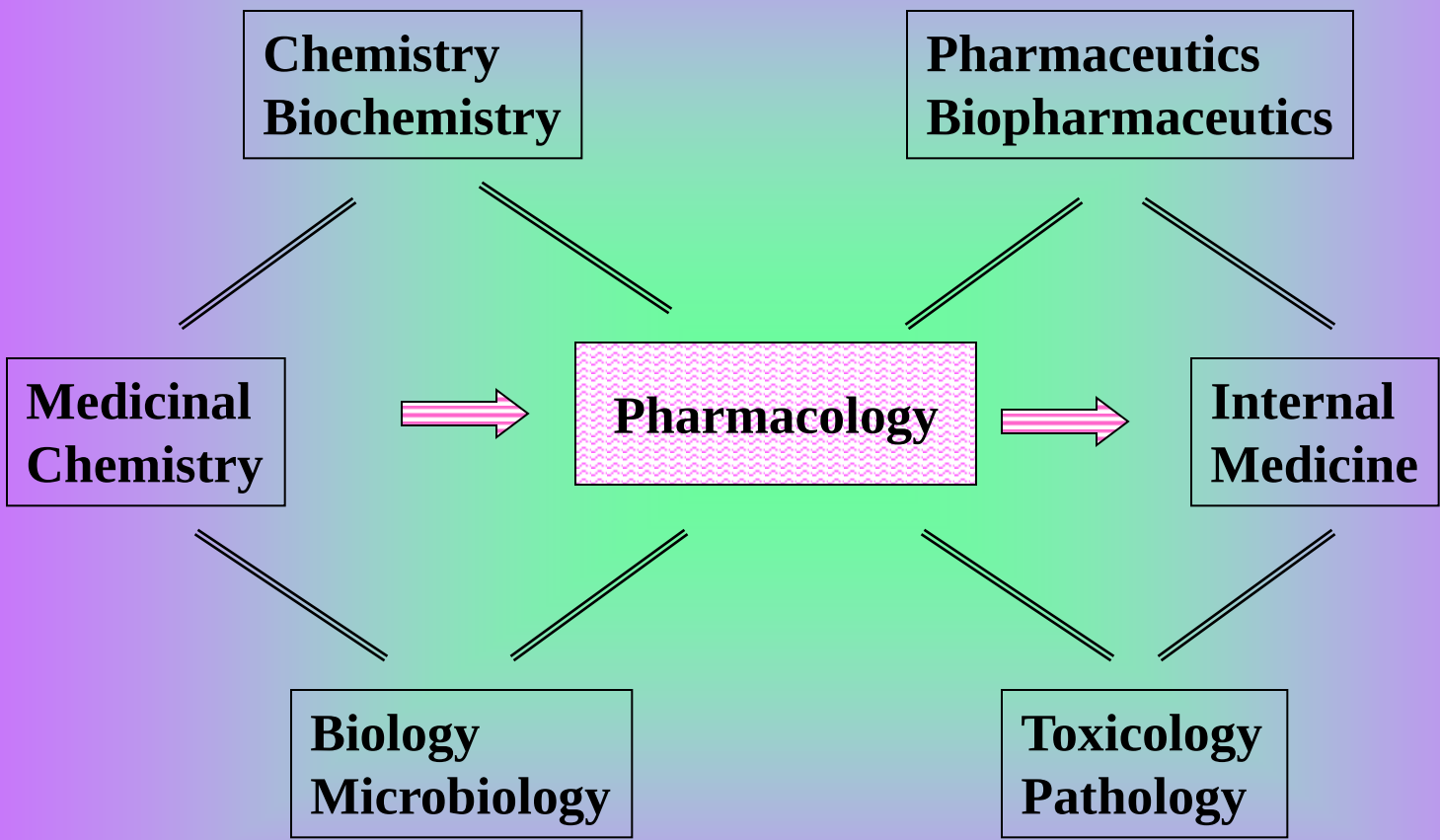
Farmakologi

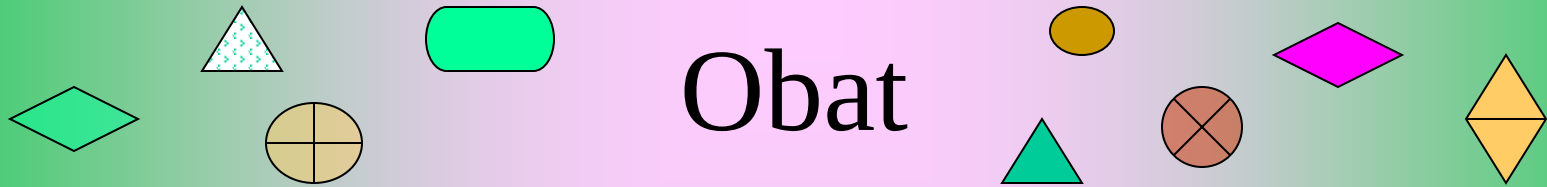
Farmakodinami

Farmakologi eksperimental

Toksikologi

Farmakologi komparatif





- Zat atau bahan dari kimiawi, hewani maupun nabati yang dalam **dosis layak** ; berkhasiat sebagai **diagnosis**, mencegah (**profilaksis**), mengurangi gejala (**simtomatis**), menyembuhkan (**kuratif**) penyakit atau gejalanya maupun pemulihan (**rehabilitatif**)

Obat

Sumber

- Kimiawi
- Hewani
- Nabati
- Mineral

Bentuk sediaan

Padat

- Tablet
- Kaplet
- Kapsul
- Pil
- Puyer

Setengah padat

- Salep
- Krim
- Supositoria
- Basila
- Ovula

Cair

- Sirup
- Eleksir
- Injeksi
- Infus
- Emulsi
- Suspensi

Golongan

- Obat Bebas
- Obat Bebas Terbatas
- Obat Keras
- Obat Narkotika

Program Pemerintah

- Obat Generik
- Obat Generik berlogo
- Obat Esensial

Jalur / Rute pemberian obat

A. Vaskular

Intravaskular

- Intravena
- Intrakardial
- Intra-arteri
- Intratekal

Ekstravaskular

- Oral
- Sublingual
- Rektal
- IM, Sk
- Intra kutan
- Inhalasi
- Lokal

B. Alimentary (Sal. Cerna)

Enteral

- Oral
- Sublingual
- Rektal

Parenteral

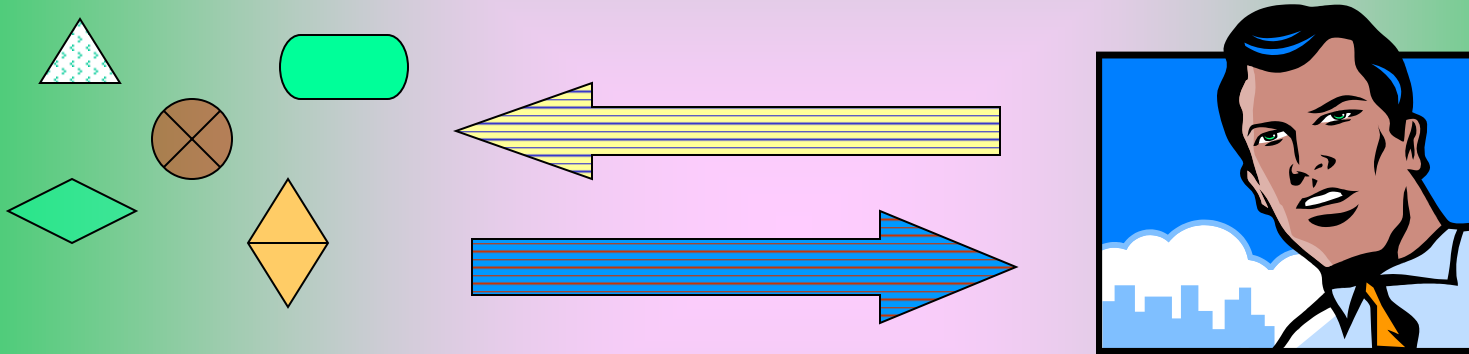
- ◆ Intravena (IV)
- ◆ Intramuskular
- ◆ Intrakutan
- ◆ Subkutan
- ◆ IM
- ◆ Inhalasi
- ◆ Lokal

Manfaat

- Diagnosis
- Profilaksis
- Simtomatis
- Kuratif
- Rehabitatif

Farmakokinetika

- Nasib obat dalam tubuh (ADME)
- Pengaruh tubuh terhadap obat



FARMAKODINAMIKA

- + Mekanisme kerja & efek obat
- + Pengaruh obat terhadap tubuh

Farmakokinetika

Sub pokok bahasan

- Absorpsi
- Distribusi
- Metabolisme
- Ekskresi

Transport lintas membran

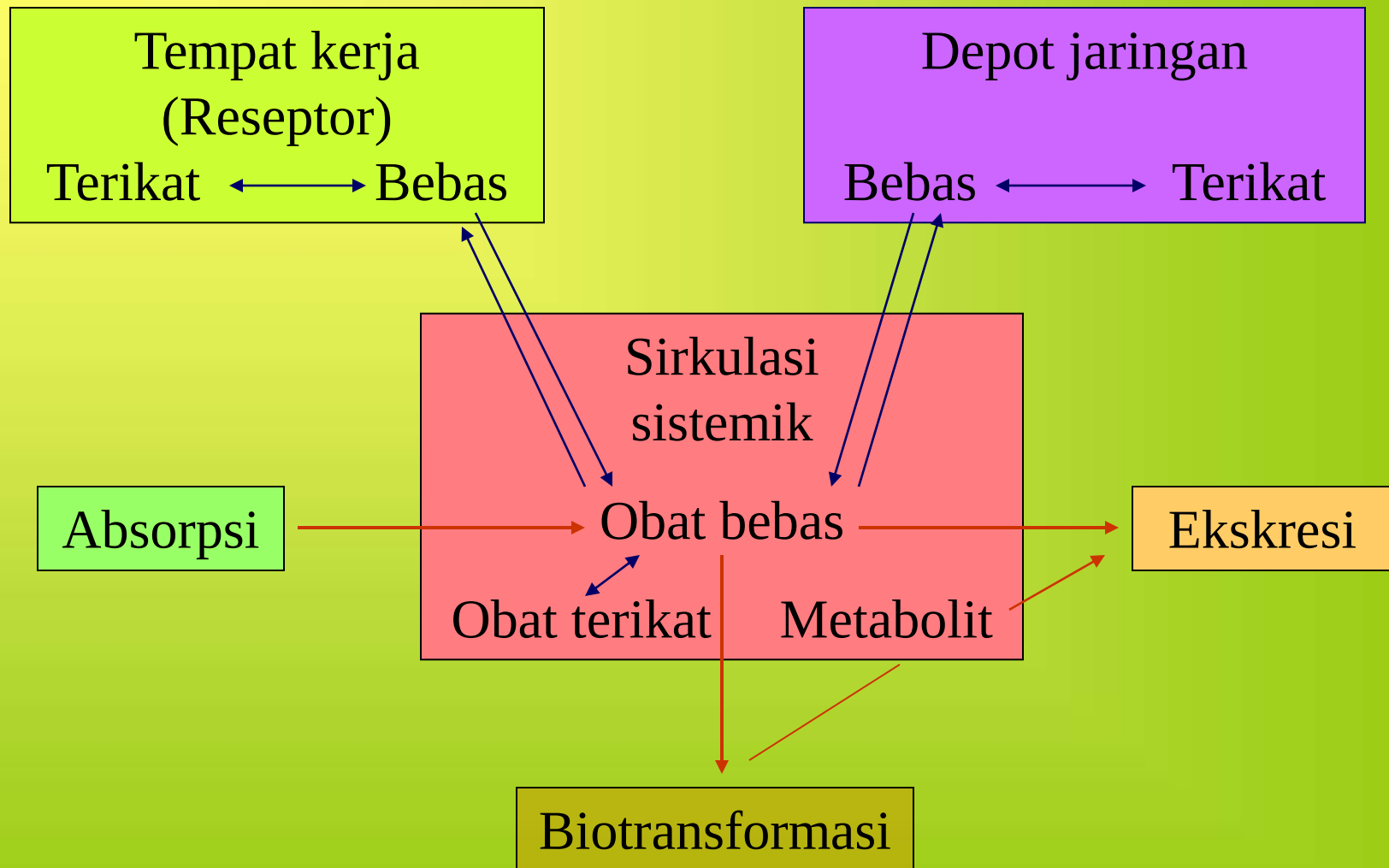
- ▶ Membran sel
- ▶ Sifat fisiko-kimia obat
- ▶ Sifat elektrolit
- ▶ Proses transport

Faal
sirkulasi sistemik/khusus
hati, saluran cerna ,
ginjal

Cairan tubuh

Reaksi kimia
oksidasi, reduksi,
hidrolisa, konyugasi.
Induksi, inhibisi

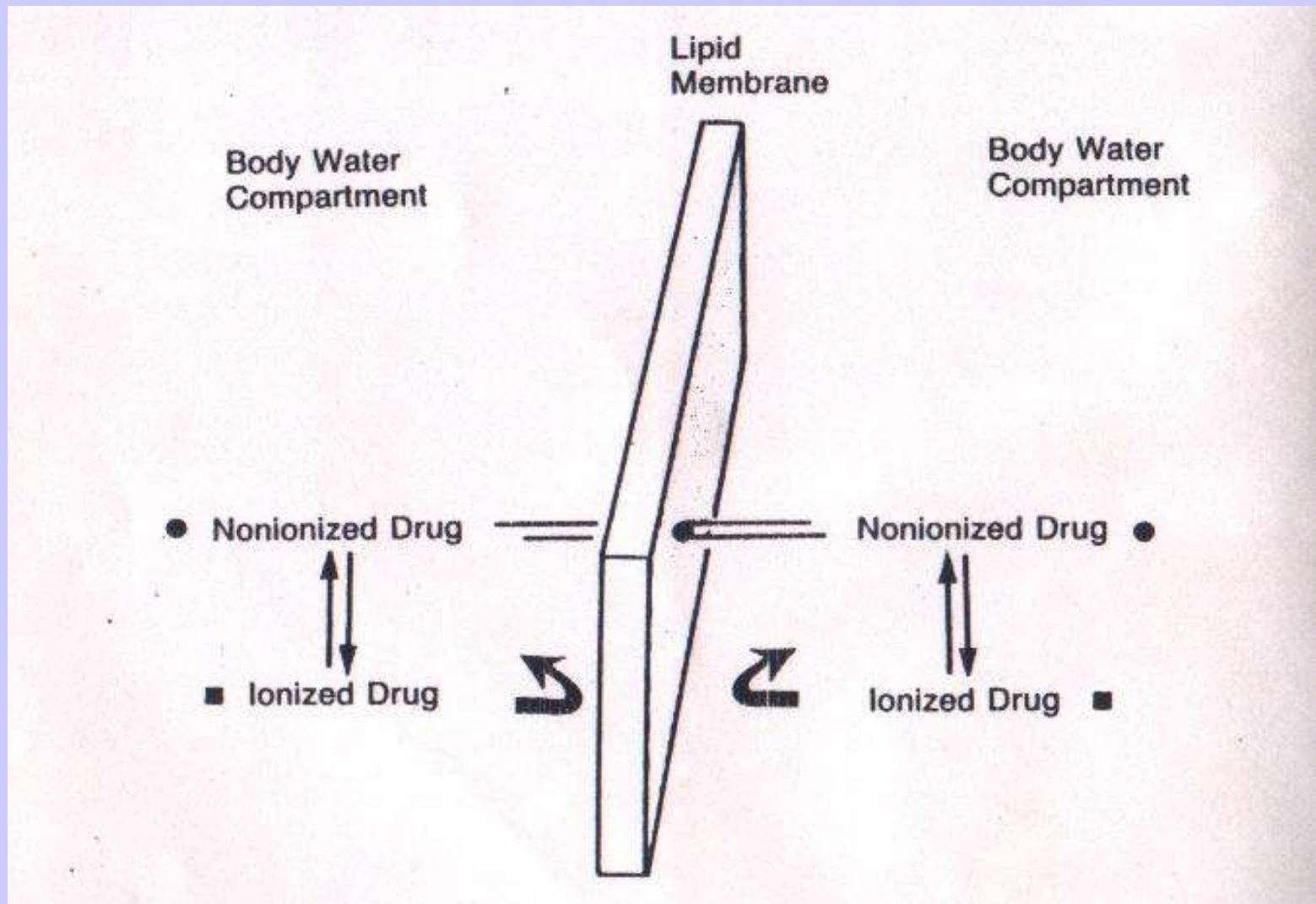
Gambar 1-1. Berbagai proses farmakokinetik obat (F&T, 1995)



Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi obat

- bentuk & ukuran molekul
- kelarutan dalam air
- derajat ionisasi (pH, pKa)
- kelarutan dalam lemak (jumlah / bagian bentuk non ion) ; rasio C_i / C_n

Figure 1-1(PDQ.3).Diffusion of a drug across a lipid membrane.



Obat Asam / basa lemah

- bentuk ion : larut air, tidak larut lemak dan tidak dapat segera berdifusi
- non ion ; kurang larut air / lebih larut lemak; segera berdifusi melalui membran lipid

• $HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$ • $C_n \qquad \qquad C_i$ • Asam salisilat $\qquad \qquad$ Salisilat • $pK_a \text{ obat} = pH \text{ media}, C_i = C_n$ • Contoh : Asam salisilat $pK_a \sim 3$ $pH = 3 ; C_n = C_i$ $pH < 3 ; C_n > C_i$ $pH > 3 ; C_n < C_i$ • Jumlah mana yang lebih banyak (C_n atau C_i , bila $pH \text{ lambung} = 1$?	• $BH^+ \rightleftharpoons H^+ + B$ • $C_i \qquad \qquad \qquad C_n$ • Morfin sulfat $\qquad \qquad$ Morfin • $pK_a \text{ obat} = pH \text{ media}, C_i = C_n$ • Contoh : morfin ; $pK_a \sim 8$ $pH = 8 ; C_n = C_i$ $pH < 8 ; C_i > C_n$ $pH > 8 ; C_i < C_n$ • Jumlah mana yang lebih banyak (C_n atau C_i , bila $pH \text{ lambung} = 1$?
--	---

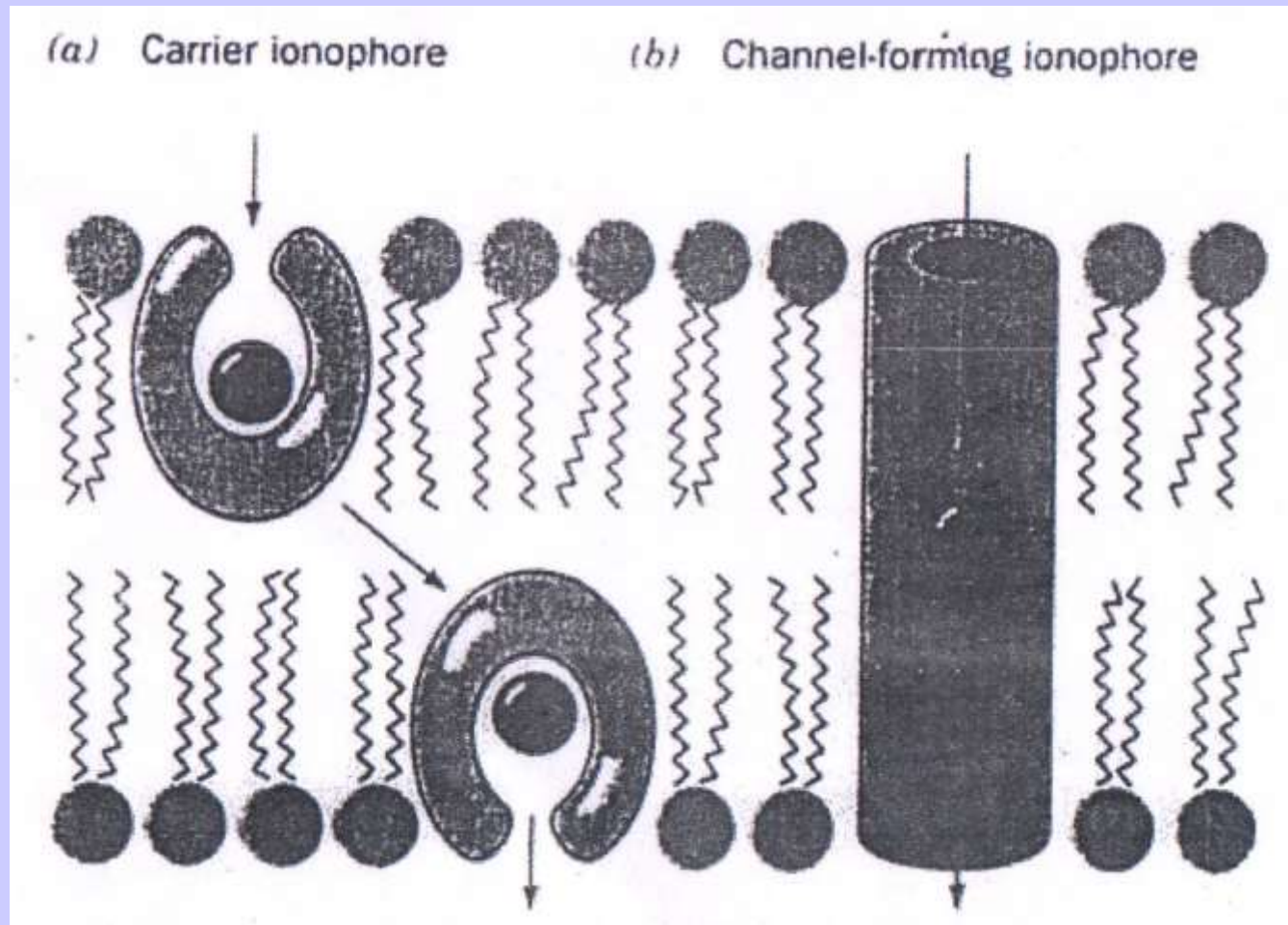
Mekanisme transport lintas membran

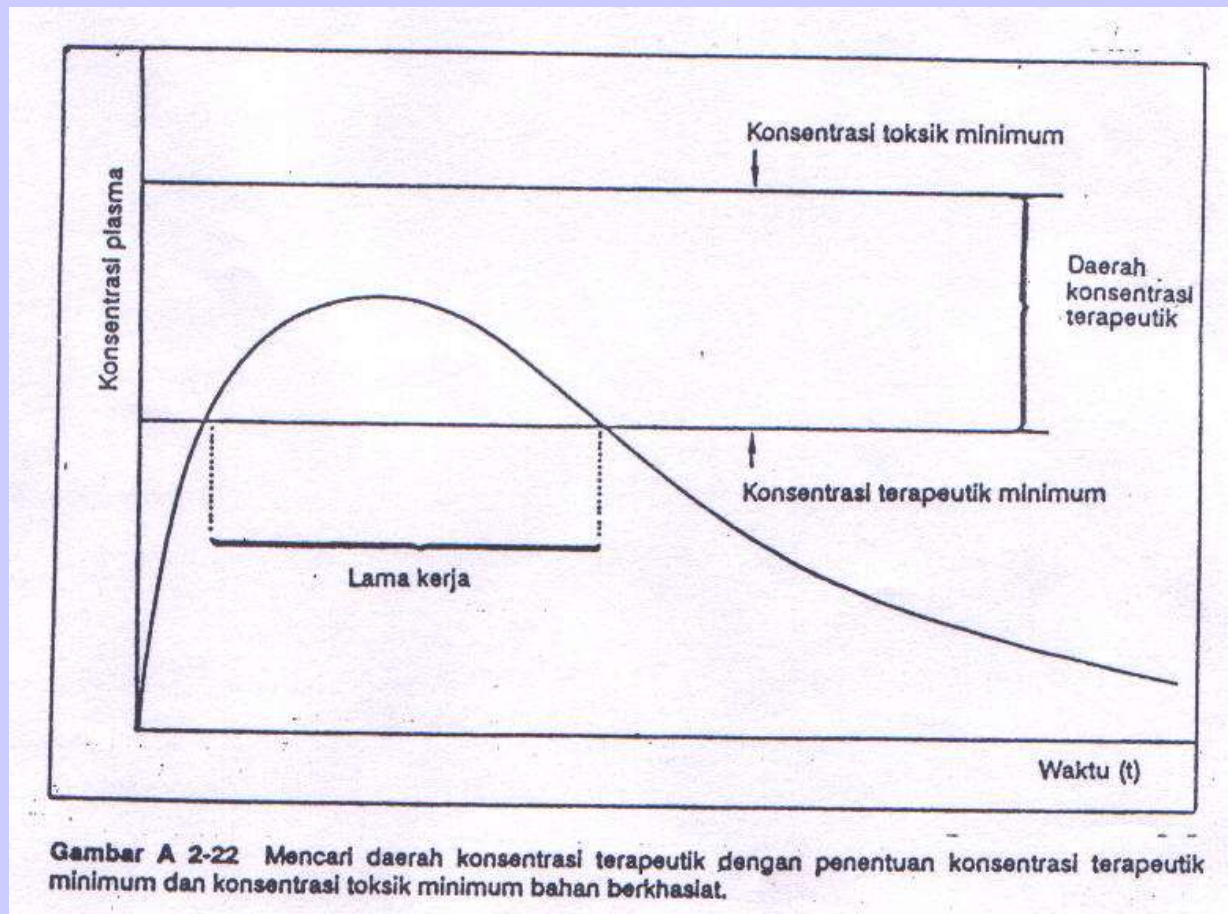
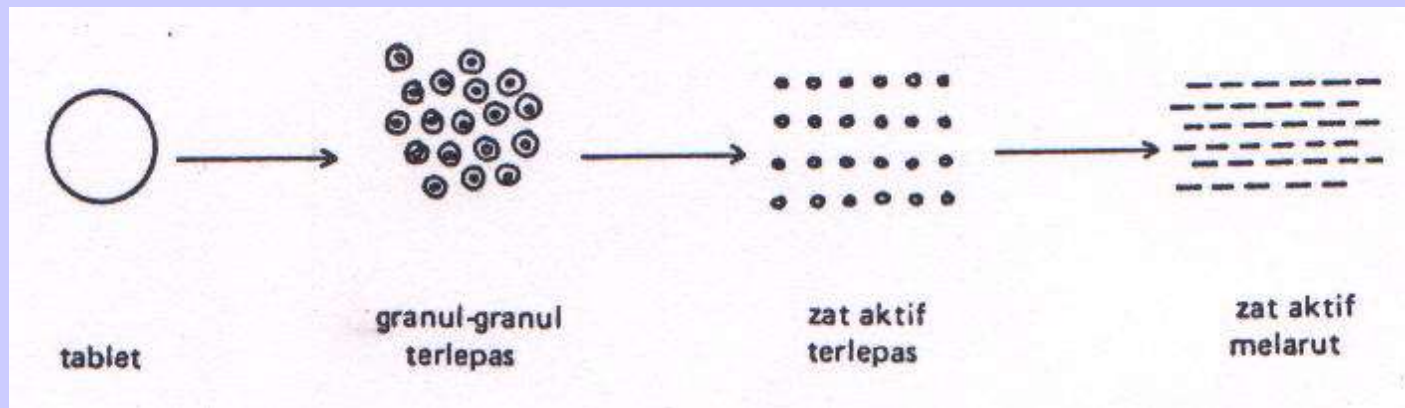
1. Difusi pasif
2. Difusi pasif dipermudah (glukosa)
 - a. Pembawa (*carrier*)
 - b. selektif
 - c. tidak membutuhkan energi; kapasitas maksimal
3. Transport aktif (sel saraf, hati, tubulus ginjal)
 - a. kompetitif
 - b. membutuhkan energi
 - c. selektif, kapasitas maksimal (saturasi)
4. Endositosis
 - a. pinositosis ; partikel kecil yang tidak larut
 - b. fagositosis ; makromolekul (protein)

Figure 18-6. The ion transport modes of ionophores

(a) carrier ionophores transport ions by diffusing through the lipid bilayer.

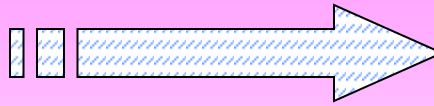
(b) Channel-forming ionophores span the membrane with a channel through which ions can diffuse.





Faktor obat

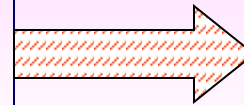
- a. Sifat fisikokimia obat
- b. Formulasi obat



Bioavailabilitas

Fakto penderita

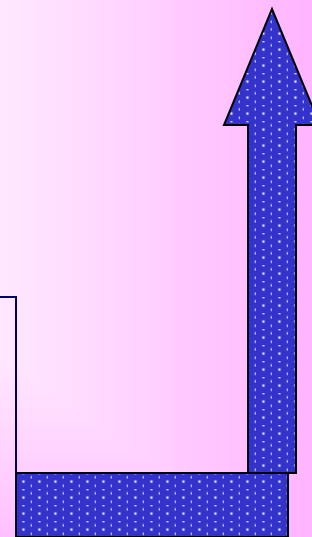
- pH saluran cerna, fungsi empedu
- Kecepatan pengosongan lambung
- Waktu transit
- Perfusi saluran cerna
- Kapasitas absorpsi
- Metabolisme dalam lumen sal.cerna



Kecepatan & jumlah
obat yang mencapai
Sirkulasi sistemik

Interaksi dalam absorpsi di saluran cerna

- makanan,
- Perubahan pH , motilitas, perfusi sal. cerna
- Gangguan fungsi normal mukosa usus
- Interaksi langsung (kelat, adsorpsi, terikat pada resin)



Distribusi obat

- Aliran darah
 1. Jantung, hati, ginjal, otak dll
 2. Otot, organ visera, kulit & jaringan lemak
- Sifat fisiko kimia obat
 1. Larut lemak → ke dalam sel
 2. Tidak larut lemak : cairan ekstra selular

Distribusi obat (Ikatan obat – Protein)



1. Kadar protein
2. Kadar obat
3. Afinitas obat $\rightarrow$ protein

Bagaimana distribusi obat pada kondisi malnutrisi ???

Akumulasi obat

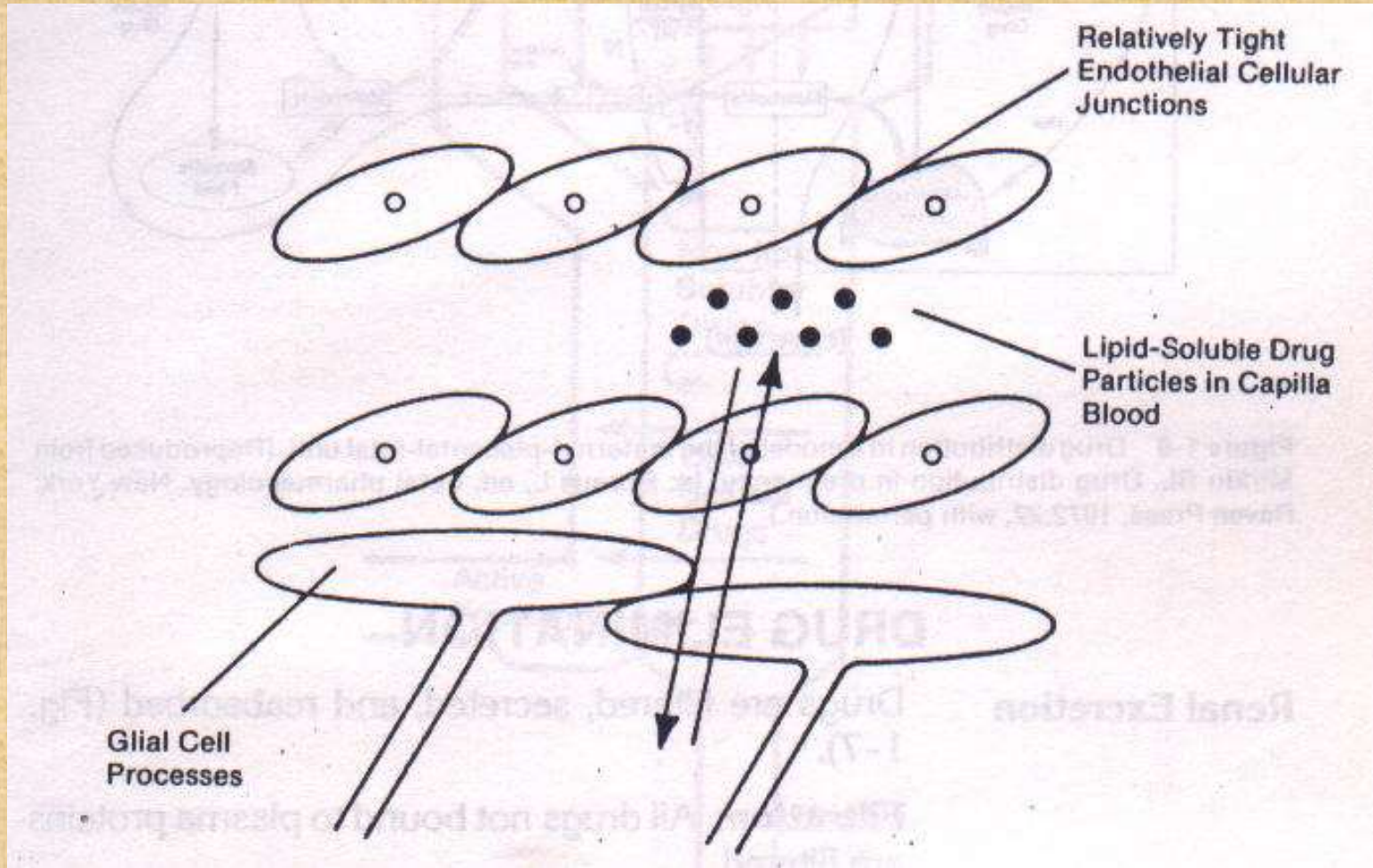
- Kuinakrin ; hati
- Tiopental ; jaringan lemak (obat /larut lemak)
- Obat
 - asam lemah ; albumin plasma
 - basa lemah : asam alfa-1 glikoprotein
- Timbal (Pb) : tulang
- Reservoar obat (asam lemah); cairan transelular
- Sediaan lepas lambat ; saluran cerna

Sawar (*barrier*) khusus

Sawar darah-otak (Blood brain barrier; BBB)

- Tidak mempunyai celah antar sel dan vesikel pinositotik
- Terdiri dari tight junction dan sel glia
- Transport obat dari darah $\rightarrow$ CSS; tergantung Cn (non ion)
- Transport obat dari CSS $\rightarrow$ aliran darah secara:
 1. Transport aktif : melalui epitel pleksus koroid (ion orgk, penisilin)
 2. Difusi pasif : obat larut lemak ($C_n/C_i \gg \gg$)
 3. Ikut aliran CSS; melalui villi araknoid ke sinus vena(semua obat, metabolit endogen, larut lemak/tidak, ukuran besar/kecil)

Figure 1-5 (P&Q, 8) Blood brain barrier



Sawar (*barrier*) khusus

B. Sawar darah –uri / plasenta

Memisahkan darah ibu dengan darah janin

Anatomi sel epitel villi dan sel endotel kapiler fetus tidak berbeda dengan anatomi sawar saluran cerna ibu.

→ Obat yang diterima oleh ibu (materna) akan sampai ke janin / fetus.

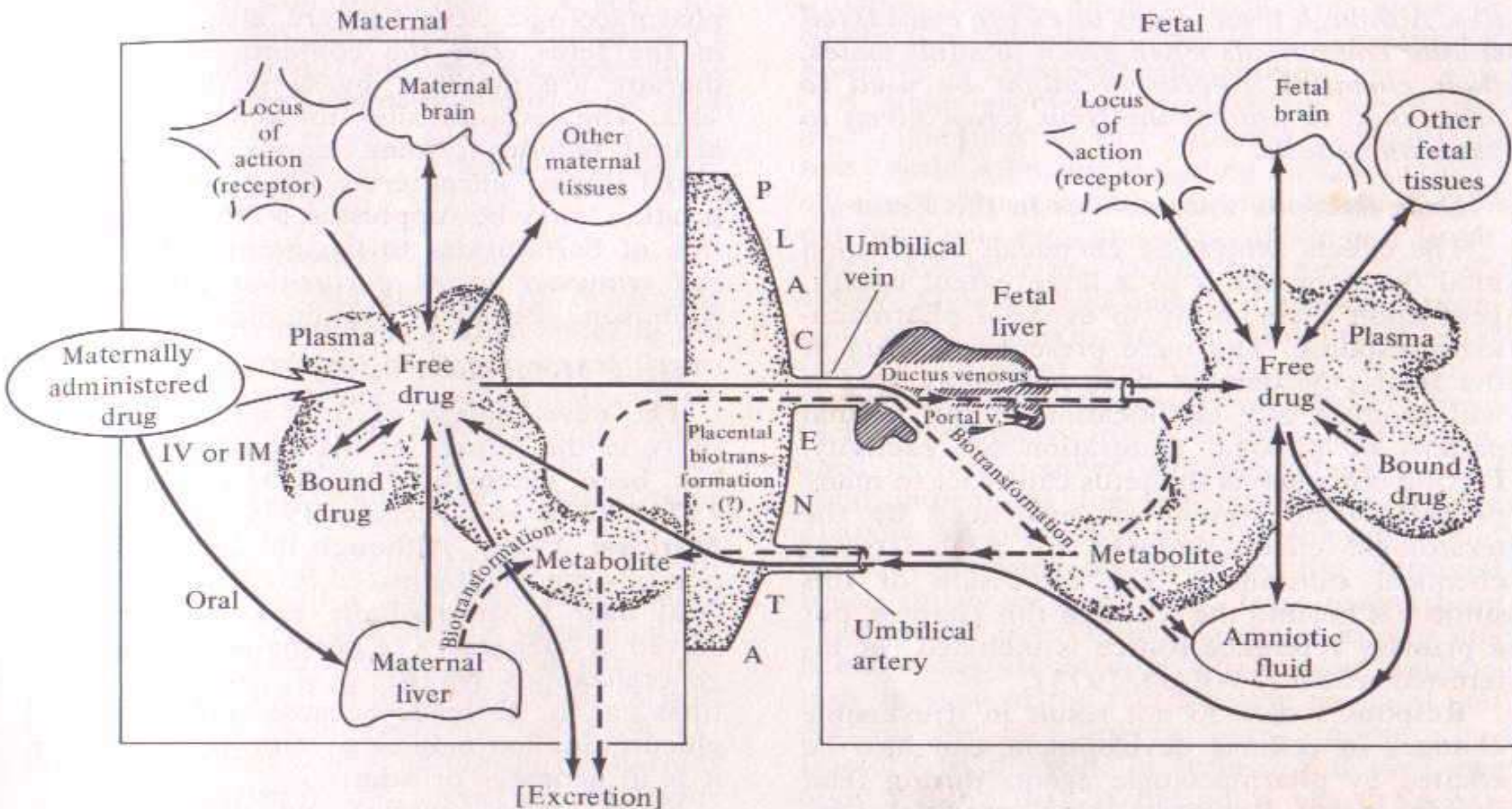


Figure 5-1. Interrelation of drug disposition processes in the maternal-placental-fetal unit. (From Mirkin, B. L.: Drug distribution in pregnancy. In Boreus, L. [ed.]: *Fetal Pharmacology*. Raven Press, New York, 1973, pp. 1-27.)

Melmon KL, Morrelli HF(editors) 1978. Clinical Pharmacology. Basic Principles in Therapeutics. 2nd Ed. Edition. Macmillan Publishing Co. p.135.

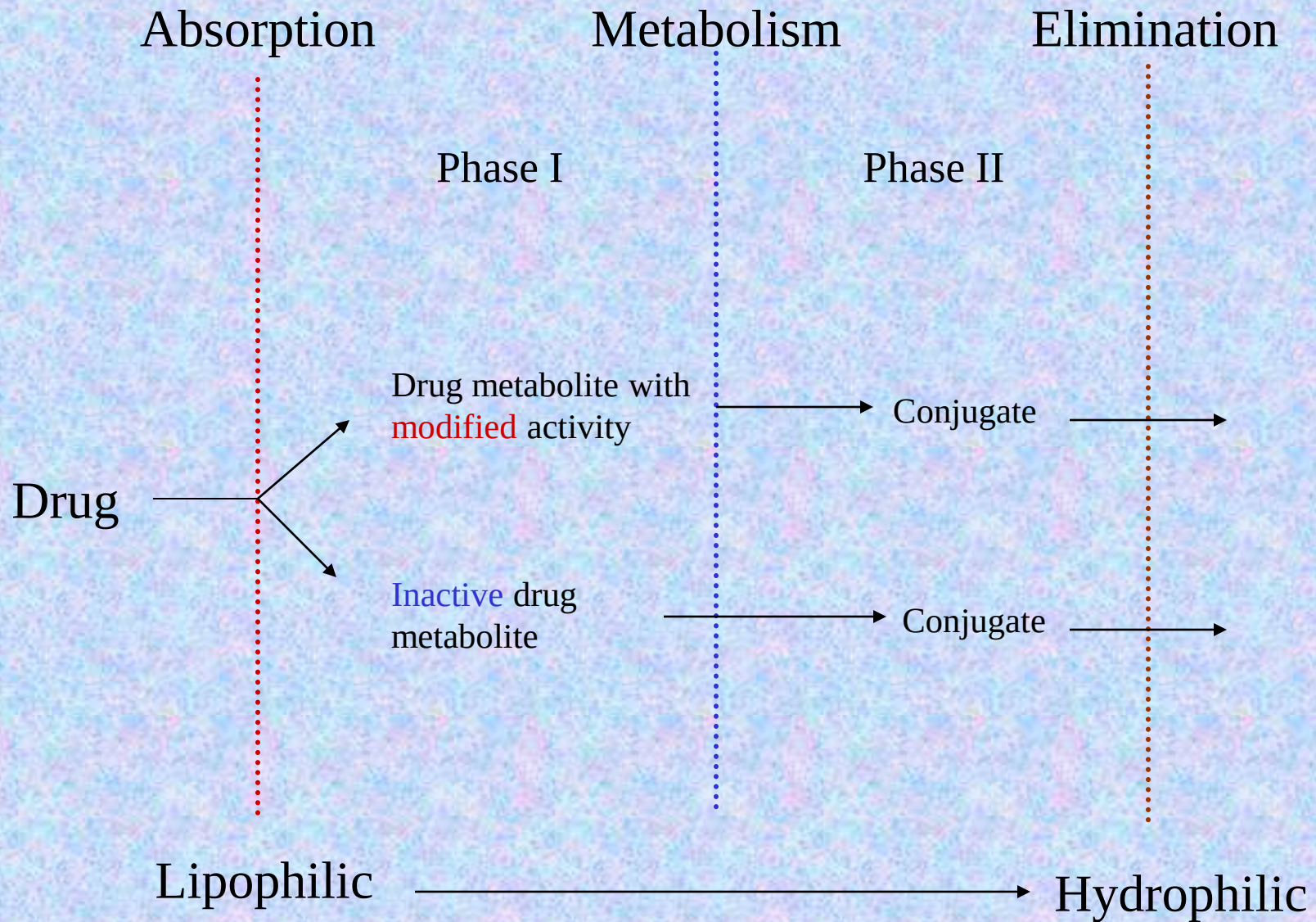
Biotransformasi (Metabolisme)

- Proses perubahan struktur molekul obat yang terjadi dalam tubuh dan dikatalisis oleh enzim.
- Reaksi metabolisme:
 - Fase I ; oksidasi, reduksi , hidrolisis
 - Fase II : konyugasi dengan substrat endogen seperti asam amino, asetat, sulfat , glukuronat.

Enzim metabolisme

Hati, ginjal, paru, epitel saluran cerna dan plasma

- Mikrosom (retikulum endoplasma halus
- Enzim mikrosom (utk reaksi oksidase) oksidase berfungsi campur (mixed-function oxidase)/ monooksiigenase; sitokrom P-450.,
- Katalisis reaksi konyugasi dengan asam glukoronat
- Non mikrosom (hati, epitel maupun flora saluran cerna)
- Katalisis reaksi konyugasi asetat, glisin, glutation, sulfat, fosfat dan metil



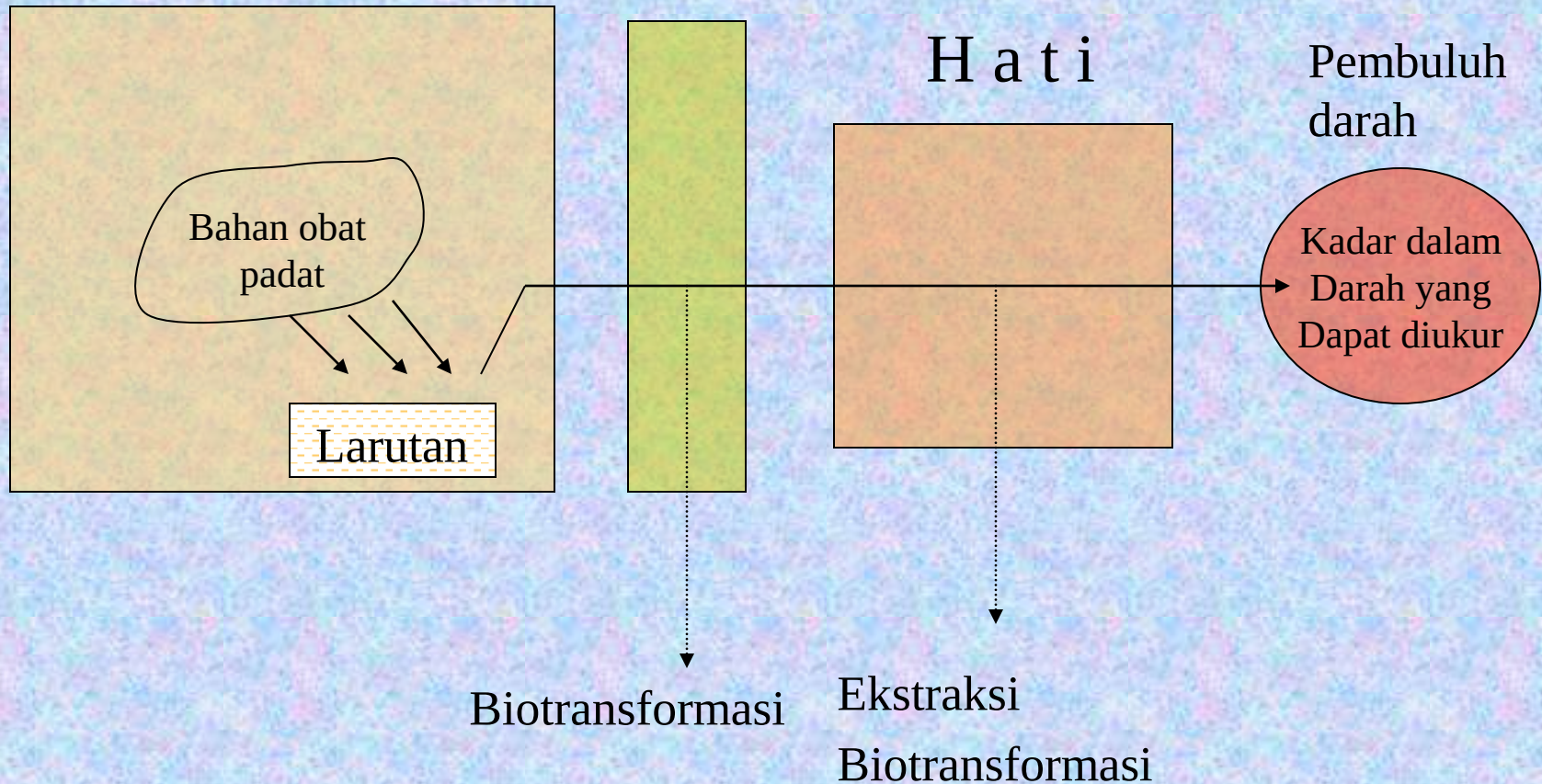
Tabel A2-6 'Pro Drug'

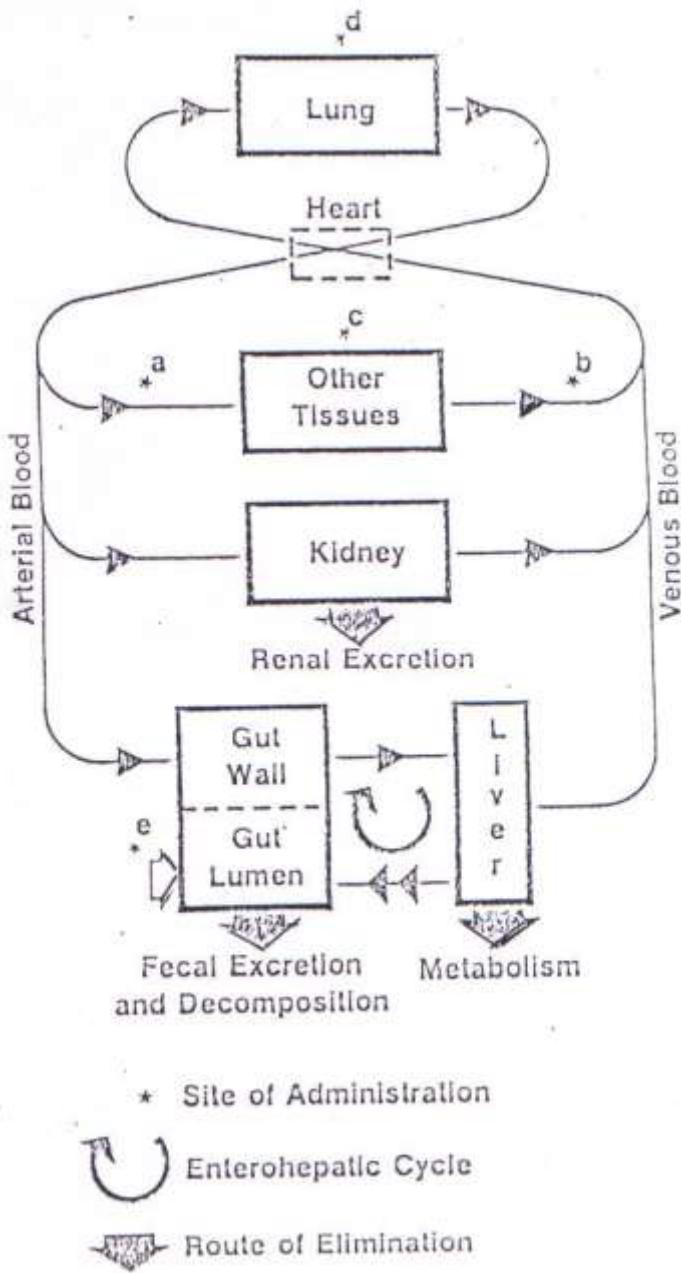
Pro Drug	Bentuk berkhasiat	Tujuan pengembangan pro drug
Kloramfenikol palmitat	Kloramfenikol	Meniadakan rasa pahit
Eritromisin etil suksinat	Eritromisin	Memperbaiki rasa tidak enak
Metilprednisolon hemisuksinat	Metilprednisolon	Meningkatkan kelarutan dalam air
Pivampisilin	Ampisilin	Meningkatkan kuosien absorpsi
L-DOPA	Dopamin	Menembus sawar darah otak
Flufenazin dekanuat	Flufenazin	Memperpanjang kerja
Dietilstilbestrol difosfat	Dietilstilbestrol	Memperbaiki keselectifan kerja
Azatrioprin	Mekaptopurin	Menurunkan daya racun

Metabolisme/eliminasi lintas pertama/
First-pass-effect/eliminasi pre sistemik

Lumen lambung usus

Dinding
Lambung
usus





Obat (gugus) : alkohol, fenol, asam karboksilat

Reaksi fase II (konyugasi)
asam glukuronat

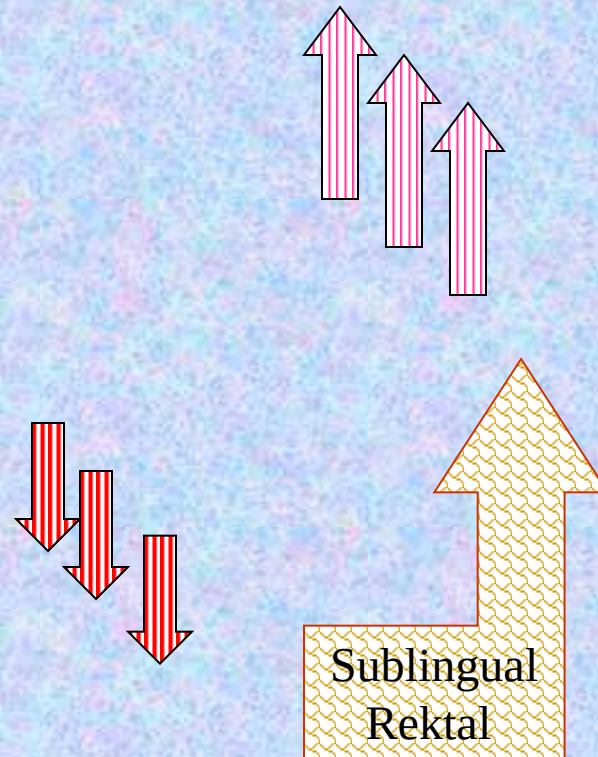
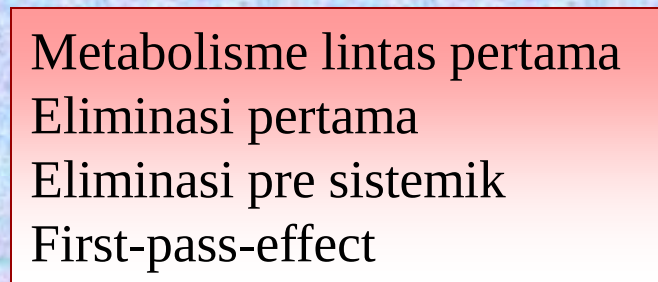
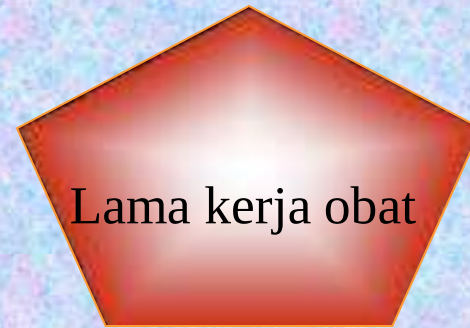
Empedu

Ginjal
(Tidak aktif)

Bakteri usus sal.cerna
(beta glukuronidase/
glukuronil transferase)

Sirkulasi
enterohepatik

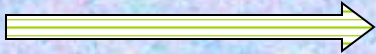
Obat bebas

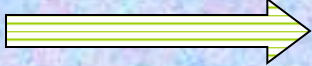


Induksi enzim metabolisme :perangsangan aktivitas enzim metabolisme (terutama enzim mikrosom) oleh obat tertentu

- Terjadi dengan beberapa kali pajanan / paparan
- Beberapa obat dapat merangsang /menginduksi metabolismenya sendiri ; disebut **auto-induksi**, sehingga terjadi toleransi.
- Toleransi : berkurangnya respon obat pada pemberian dosis yang sama
- Dibagi atas 2 golongan berdasarkan kemiripan kerjanya yaitu : *mirip*
 1. Fenobarbital → meningkatkan biotransformasi banyak obat
 2. Hidrokarbon polisiklik → meningkatkan biotransformasi beberapa obat
- Pemberian obat bersama dengan penginduksi enzimnya : Warfarin + fenobarbital → perlu peningkatan dosis warfarin untuk mendapatkan efek antikoagulan warfarin yang diinginkan
- Bila pemberian fenobarbital dihentikan, maka dosis warfarin harus diturunkan ; untuk menghindari efek perdarahan yang hebat.

Fenobarbital – warfarin

Warfarin  Metabolit
(Antikoagulan)

Warfarin  Metabolit

Fenobarbital  

[Warfarin]  , efek 

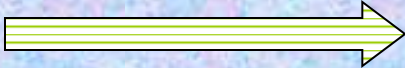
Inhibisi enzim metabolisme :penghambatan aktivitas enzim metabolisme (terutama enzim mikrosom) oleh obat tertentu

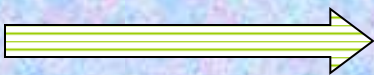
- Umumnya kadar terapi obat , berada jauh di bawah kapasitas maksimal enzim metabolisme.
- Oleh sebab itu penghambatan kompetitif antara obat yang menjadi substrat dari enzim yang sama jarang terjadi
- Penghambatan kompetitif metabolisme obat hanya terjadi bila kadar terapi obat mendekati kapasitas maksimal enzim metabolismenya.

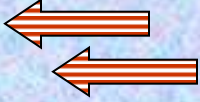
Contoh :

- aktivitas metabolisme enzim difenilhidantoin dihambat oleh dikumarol
- aktivitas metabolisme enzim 6-merkaptopurin dihambat oleh allopurinol
- Akibatnya : terjadi peningkatan toksisitas obat yang dihambat metabolismenya

Difenil hidantoin – dikumarol

Difenilhidantoin  Metabolit
(Anti epilepsi)

Difenilhidantoin  Metabolit

Dikumarol


[Difenilhidantoin]  , toksisitas 

Gangguan proses metabolisme

- Senyawa hepatotoksik
- Sirosis hepatis
- Kerusakan sel parenkim hati

Perhatian :

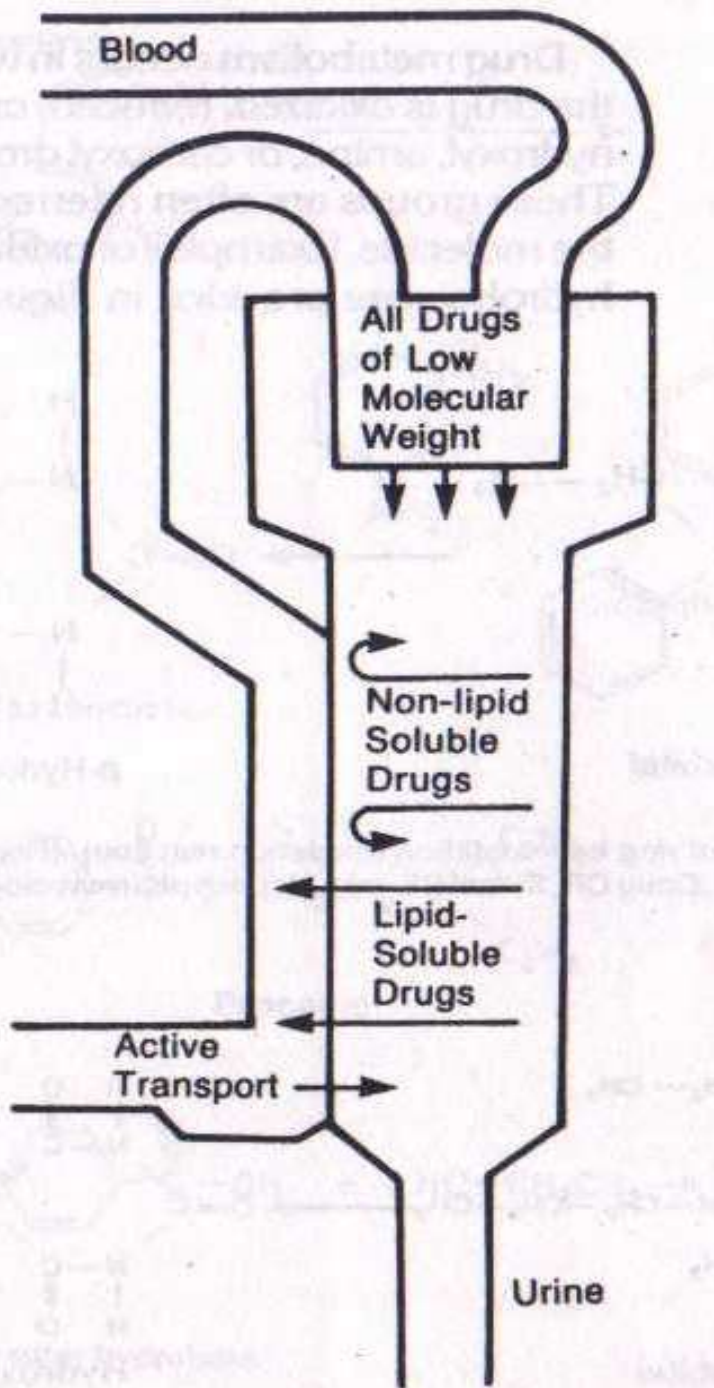
- Dosis obat harus disesuaikan /dikurangi khusus untuk obat yang terutama dieliminasi melalui hati.

Ekskresi

- *Unchanged* (utuh/asal) & metabolit
- Organ ekskresi :
 - Ginjal (urin) : senyawa polar
 - Empedu (feses) : senyawa non polar
 - Kelenjar eksokrin : keringat, air mata, saliva, ASI

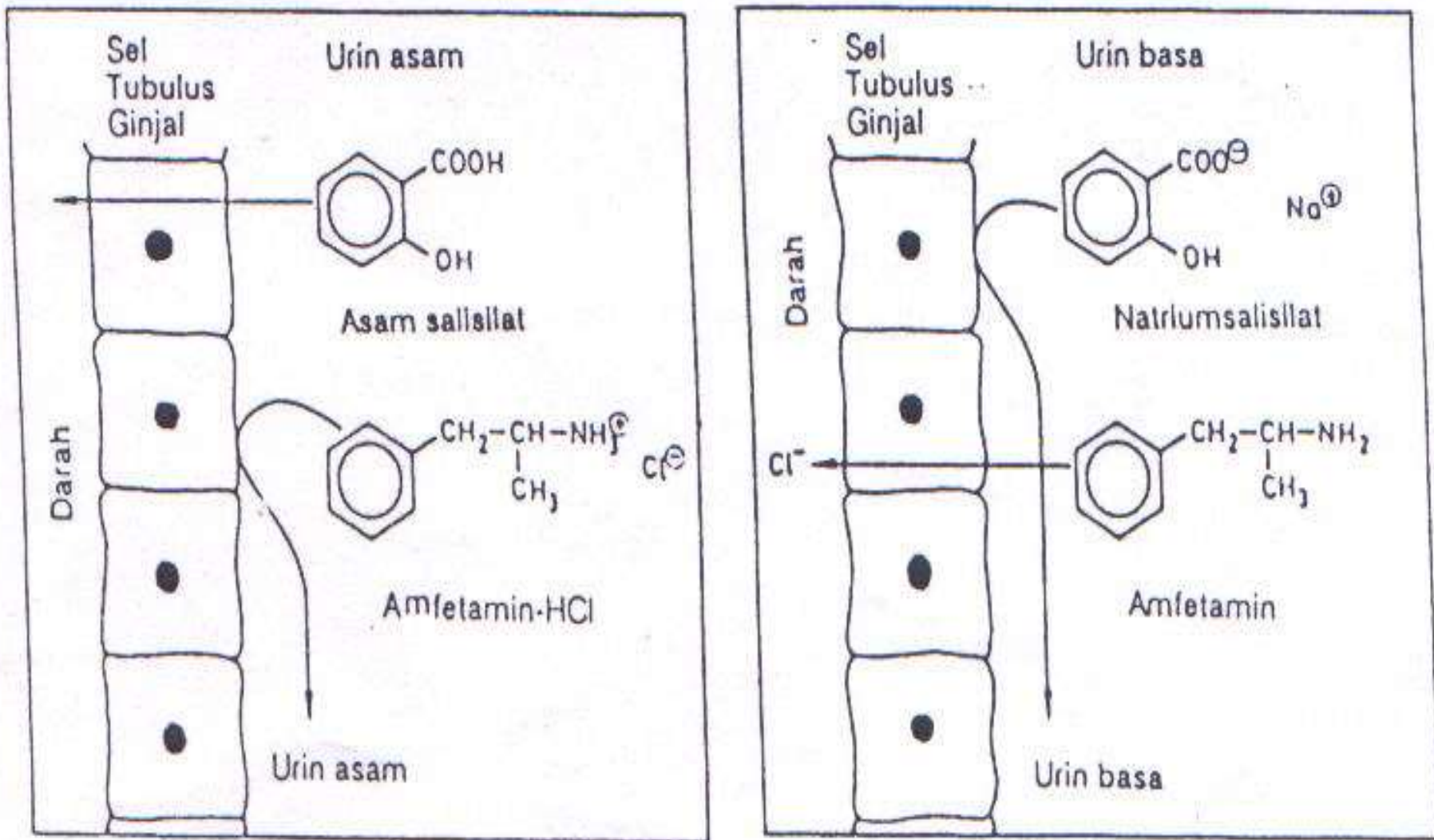
Proses ekskresi

1. Filtrasi (glomerulus) : melalui celah antar sel endotel, semua obat yang tidak berikatan dengan plasma protein
2. Sekresi aktif di tubuli proksimal ; asam dan basa organik
3. Reabsorpsi pasif di tubuli proksimal dan distal ; bentuk non ion (tergantung pH tubuli ginjal) , dan kelarutan obat dalam lemak.



- Molekul non ion akan direabsorpsi ke sirkulasi sistemik
- Molekul ion tidak direabsorpsi.

Figure 1-7 (P&Q, 10)
Diagrammatic representation of the excretion of drugs by the kidney.



Gambar A 2-10 Ketergantungan reabsorpsi tubulus pada pH urin (menurut Meyers, Jawetz, Goldfien)