

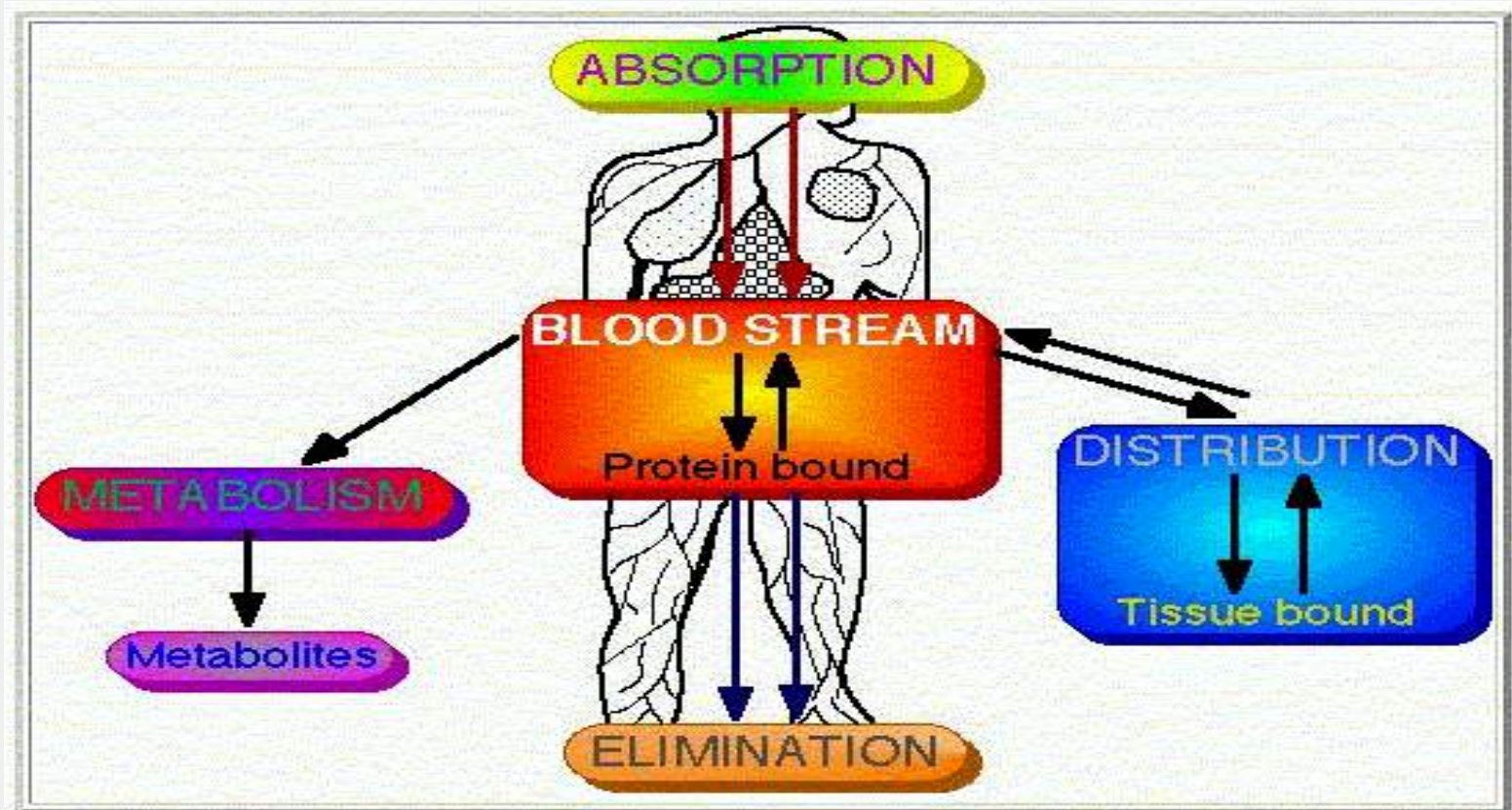
Absorpsi

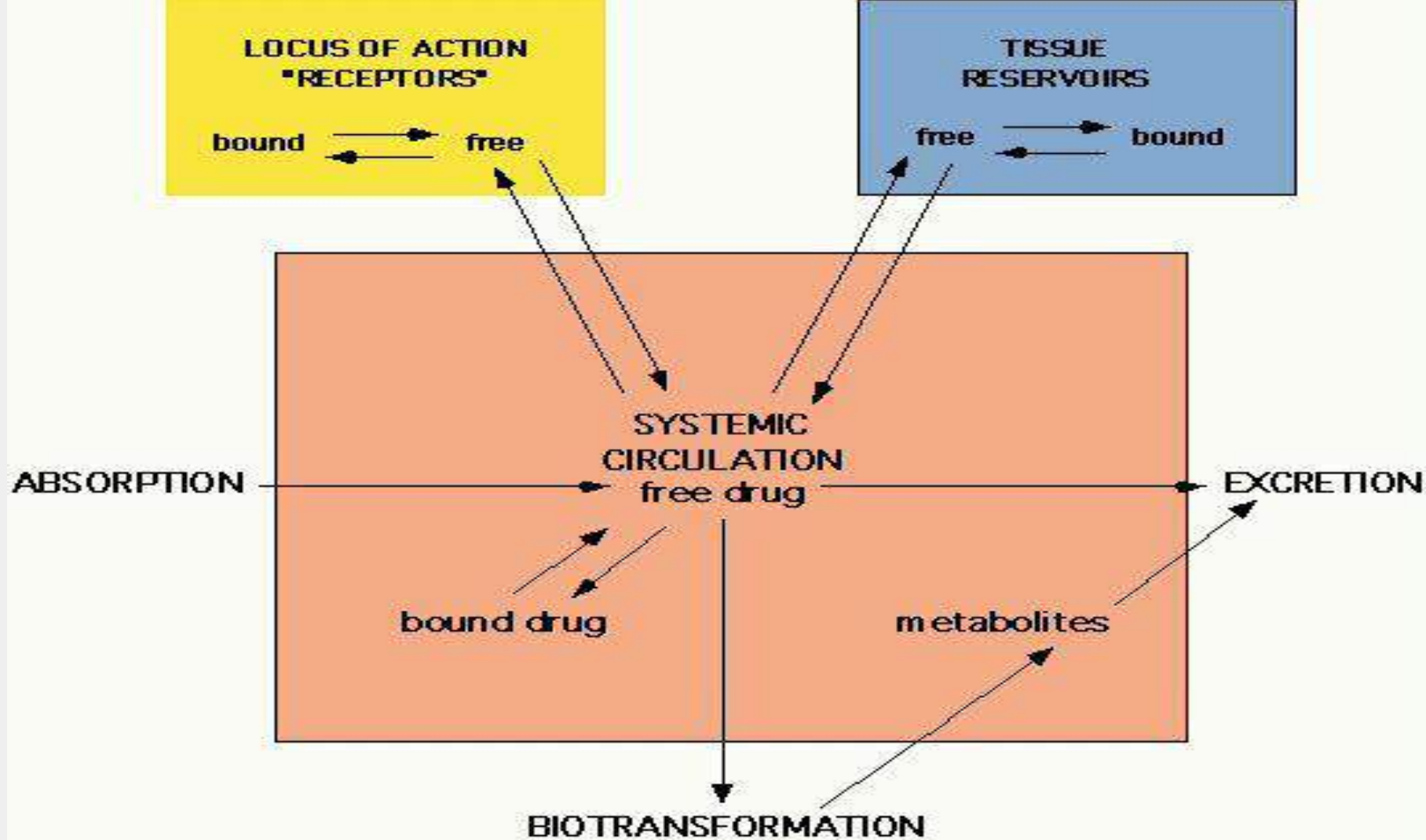
(ADME)

apt. Karmelia Intany Doko, M.Pharm.



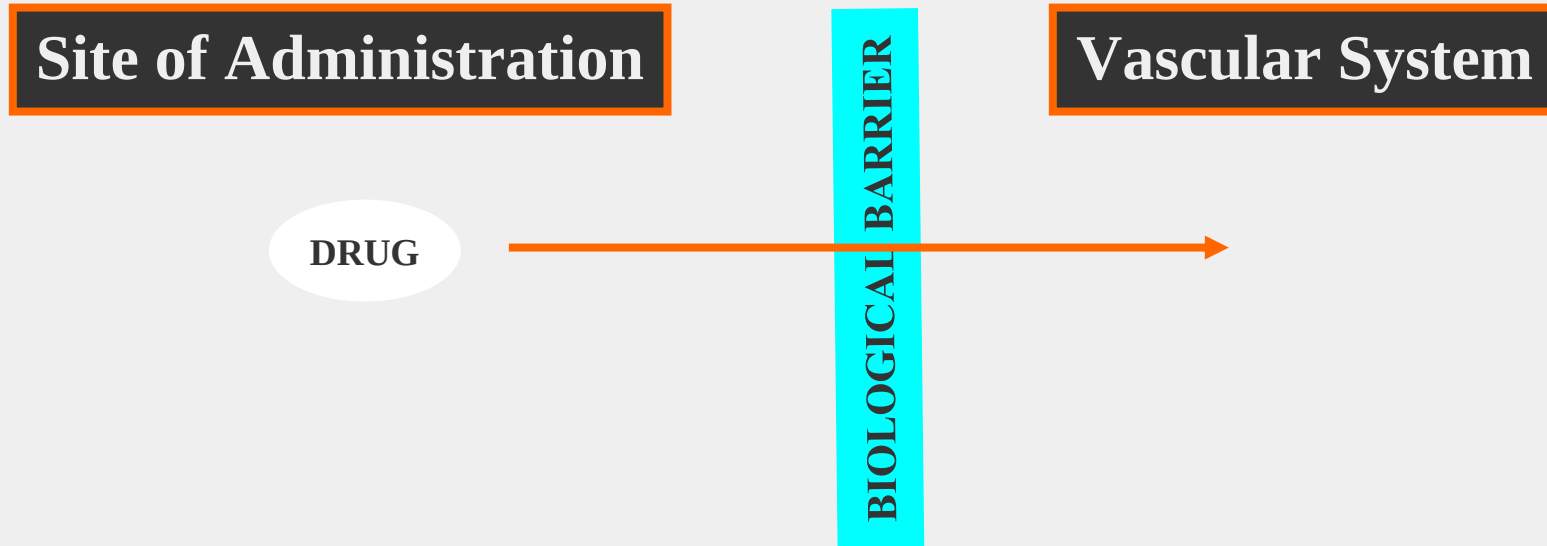
ADME





WHAT IS DRUG ABSORPTION?

The movement of drug molecules across biological barriers (mostly layers of cells) from the site of administration to the blood stream.



ABSORPSI

Kapan efek farmakologi muncul?
setelah obat dalam jumlah yang memadai dapat
mencapai tempat kerjanya.

Definisi absorpsi:

Peristiwa perpindahan obat dari tempat
pemberian (aplikasi) ke dalam sirkulasi sistemik.



ABSORPSI

Tempat absorpsi, misal : kulit, sal. cerna, paru.

Mekanisme : difusi sederhana, transport konvektif, transport aktif, difusi terfasilitasi, transport pasangan ion,

Kecepatan absorpsi obat tergantung :

1. Cara pemberian obat
2. Faktor obat
3. Faktor hayati

Cara pengukuran absorpsi obat : in vivo, in situ, in vitro

Ukuran absorpsi : bioavailabilitas atau ketersediaan hayati, yaitu kecepatan dan jumlah obat yang diabsorpsi.



WHY BE CONCERNED ABOUT DRUG ABSORPTION?

This issue importantly affects:

- Bioavailability - % of dose that gets into body
- Bioequivalence - similarity between two formulations of same drug
- Speed of Drug Onset - how long it takes the drug to begin working
 - Dosing Interval - how often the drug should be given
- Site of Action - whether the drug stays local or acts systemically



WHAT AFFECTS DRUG ABSORPTION?

The rate of drug absorption will be affected by:

- Rate of release of drug from pharmaceutical preparation
 - Membrane permeability of drug
 - Surface area in contact with drug
 - Blood flow to site of absorption
- Destruction of drug at or near site of absorption



WHAT DETERMINES RATE OF RELEASE OF DRUG FROM PHARMACEUTICAL PREPARATION?

A: DOSAGE FORM

- **Solutions: No Delay, Immediate Release**
- **Capsules & Tablets: Delay (Dissolution) Followed by Rapid Release**
- **Creams, Ointments & Suppositories: No Delay, but Slow Release**



WHAT DETERMINES RATE OF RELEASE OF DRUG FROM PHARMACEUTICAL PREPARATION?

B: ADDITIVES (EXCIPIENTS)

Decrease Rate of Dissolution

- Binders
- Lubricants
- Coating Agents

Increase Rate of Dissolution

- Disintegrants

Variable Effects on Rate of Dissolution

- Diluents
- Coloring Agents
- Flavoring Agents



WHAT DETERMINES RATE OF RELEASE OF DRUG FROM PHARMACEUTICAL PREPRATION?

C: MANUFACTURING PARAMETERS

- **Tablet Compression** - Hard tablets dissolve more slowly
 - **Tablet Shape** - Round tablets dissolve more slowly
 - **Tablet Size** - Large tablets dissolve more slowly



WHAT DETERMINES RATE OF RELEASE OF DRUG FROM PHARMACEUTICAL PREPARATION?

D: DELAYED RELEASE PREPARATIONS

- Enteric Coating - Dissolve in intestines, not stomach



WHAT DETERMINES RATE OF RELEASE OF DRUG FROM PHARMACEUTICAL PREPARATION?

E: SUSTAINED RELEASE PREPARATIONS

- ***Reservoir Diffusion Products*** - Drug diffuses from pill core through membrane shell
- ***Matrix Diffusion Products*** - Drug diffuses through matrix in which it is embedded
- ***Matrix Dissolution Products*** - Drug released as matrix dissolves
- ***Osmotic Tablets*** - Drug pumped out of tablet by osmotic forces
- ***Ion-Exchange Products*** - Drug bound to resin exchanges with endogenous ions



WHAT DETERMINES MEMBRANE PERMEABILITY OF DRUGS?

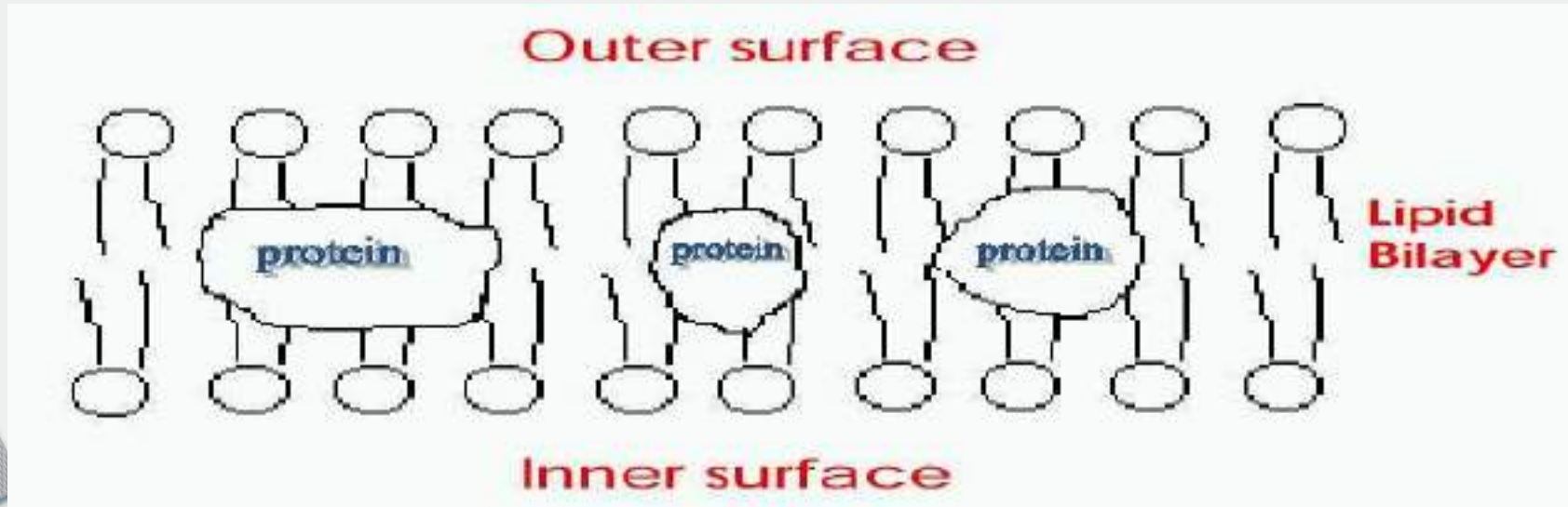
A: LIPOPHILICITY increases membrane permeability

- Presence of Aliphatic and Aromatic Structures
- Absence of Polar Groups



The Process

- Absorption relies on
 - Passage through membranes to reach the blood
 - passive diffusion of lipid soluble species.



WHAT DETERMINES MEMBRANE PERMEABILITY OF DRUGS?

B: IONIZATION decreases membrane permeability

- Weak acids in intestines are mostly ionized (intestinal pH ranges from 6.6 to 7.5)
- Weak bases in stomach are mostly ionized (stomach pH ranges from 1 to 2)



Absorption & Ionization

Non-ionised drug



More lipid soluble drug



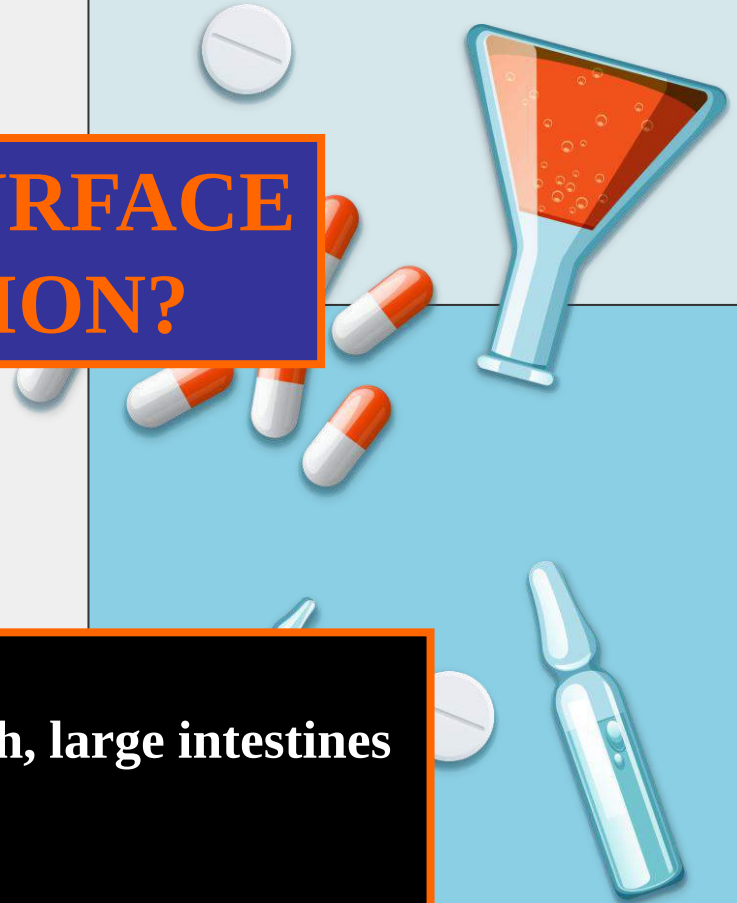
Diffuse across cell
membranes more easily



WHAT DETERMINES SURFACE AREA FOR ABSORPTION?

ANATOMY

- **Low Surface Area:**
eyes, nasal cavity, buccal cavity, rectum, stomach, large intestines
- **High Surface Area**
small intestines, lungs



Site Of Absorption

- Most drugs are absorbed in the **small intestine**, because
 - It is the portal for absorption of nutrients into blood
 - It is surrounded by a very thin membrane with a large surface area



WHAT DETERMINES TISSUE BLOOD FLOW?

A. PHYSIOLOGY

- **Low Blood Flow:**
eyes, stomach, large intestines,
rectum, subcutaneous tissue
- **High Blood Flow**
small intestines, lungs, muscle, buccal cavity, nasal cavity



WHAT DETERMINES TISSUE BLOOD FLOW?

B. PHARMACOLOGY

- Some Drugs Are Vasoconstrictors
- Some Drugs Are Co-Administered With Vasoconstrictors
- Some Drugs Are Vasodilators



WHAT DETERMINES WHETHER A DRUG IS DESTROYED AT OR NEAR SITE OF ADMINISTRATION?

BIOCHEMISTRY

- Liver - hepatic enzymes (“first pass” effect)
- Colon - intestinal microflora
- Stomach - digestive enzymes and acids



WHAT ARE THE ROUTES OF ADMINISTRATION FOR DRUGS?

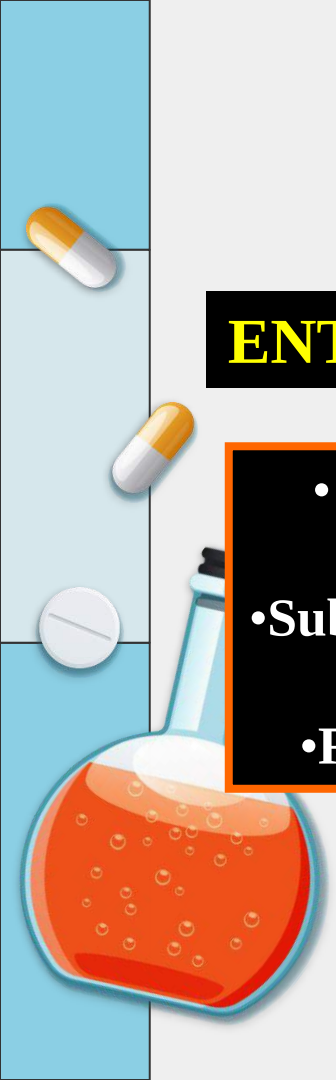
ENTERAL

- Oral
- Sublingual
- Rectal

PARENTERAL

- Intravenous (IV)
- Intra-arterial (IA)
- Subcutaneous (SC)
- Intradermal (ID)
- Intramuscular (IM)
- Intraperitoneal (IP)
- Lungs (Inhalation)
- Skin (Topical)

- Nose (Intranasal)
- Eye (Ophthalmic)
 - Ear (Otic)
 - Vagina
 - Urethra
- Urinary Bladder
 - Intrathecal
 - Epidural
- Directly Into Target Tissue



Cara pemberian obat

Berdasarkan penempatan dalam sal. Cerna, ada 2 golongan:

1. Enteral : melalui jalur saluran cerna atau saluran (oral)-gastrointestinal

Melalui rongga mulut sampai poros usus (rektum)

Meliputi: p.o, sublingual, rektal.

2. Parenteral : menempatkan obat di luar sal. Cerna.

Meliputi: topikal, injeksi, inhalasi.



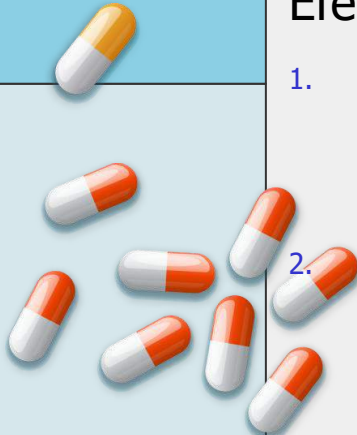
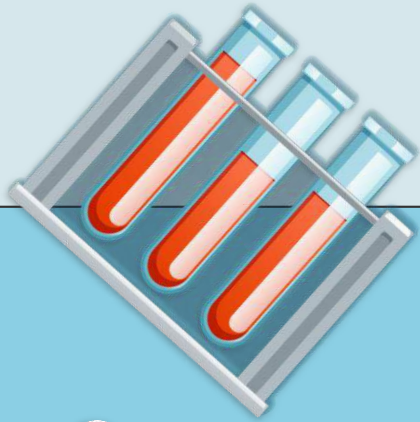
Cara pemberian obat

Berdasarkan sistem vaskuler, ada 2 golongan:

1. Intravaskuler : menempatkan obat langsung ke dalam aliran darah (misal: intravena)
2. Ekstravaskuler : menempatkan obat di luar aliran darah (p.o ; intramuskuler)

Efek obat jika dikaitkan dengan sistem vaskuler :

1. Efek lokal : efek yang timbul tanpa memerlukan intervensi sistem vaskuler untuk menghantarkan obat mencapai tempat kerjanya.
2. Efek sistemik : efek yang timbul setelah obat masuk ke dalam sirkulasi sistemik dan distribusi oleh aliran darah menuju ke tempat kerjanya.

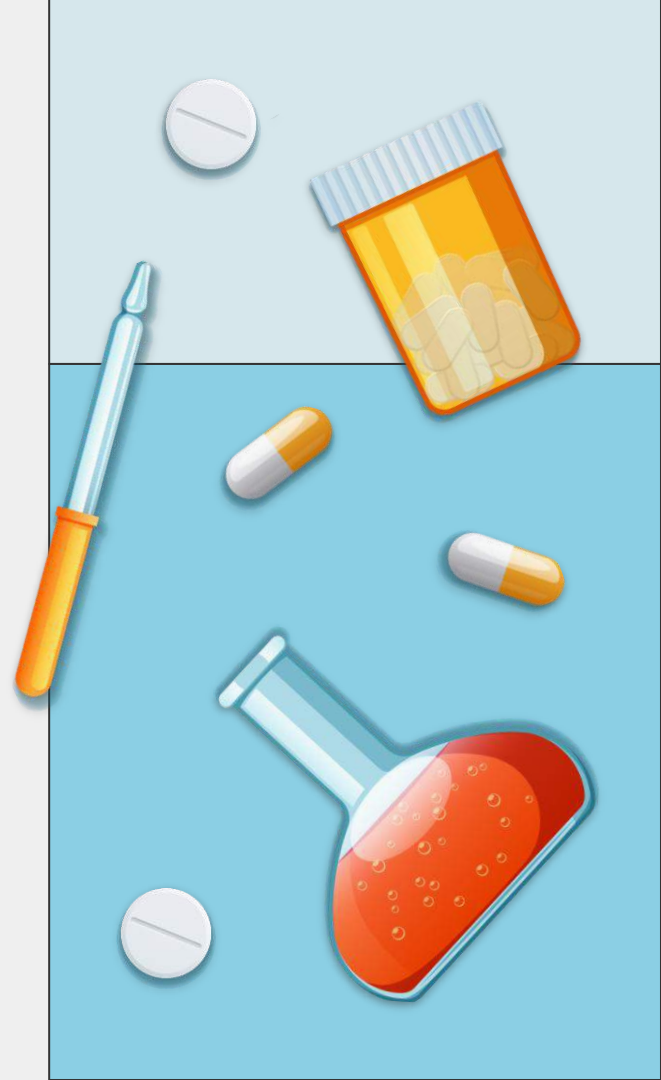


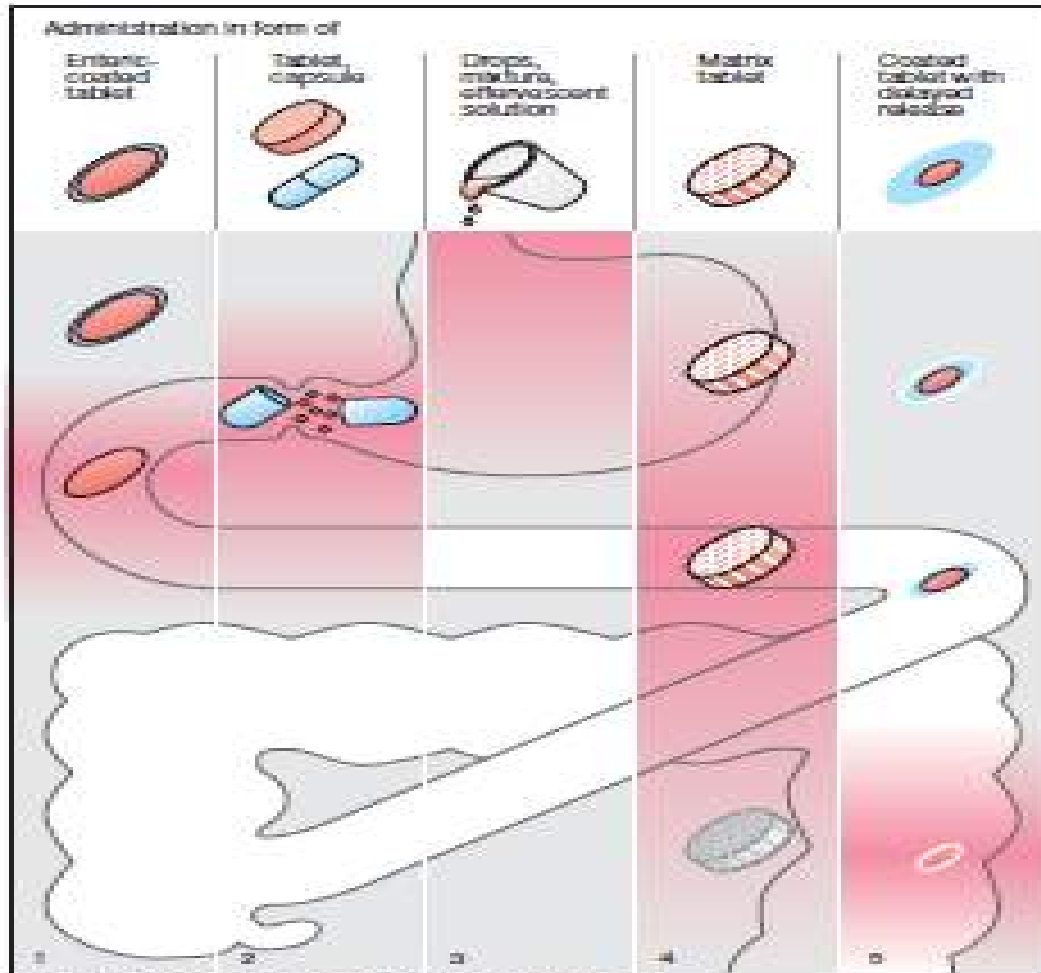
Cara enteral (Oral)

Sebagian besar obat ditujukan untuk efek sistemik, kecuali obat cacing dan antasida yang hanya ditujukan di saluran cerna dan bekerja tanpa absorpsi.

Absorpsi obat secara oral terjadi di dalam lambung dan usus tergantung sifat obatnya.

Peranan usus halus sangat penting karena punya permukaan absorpsi yang sangat luas karena adanya villi dan tersedia banyak mekanisme absorpsi.





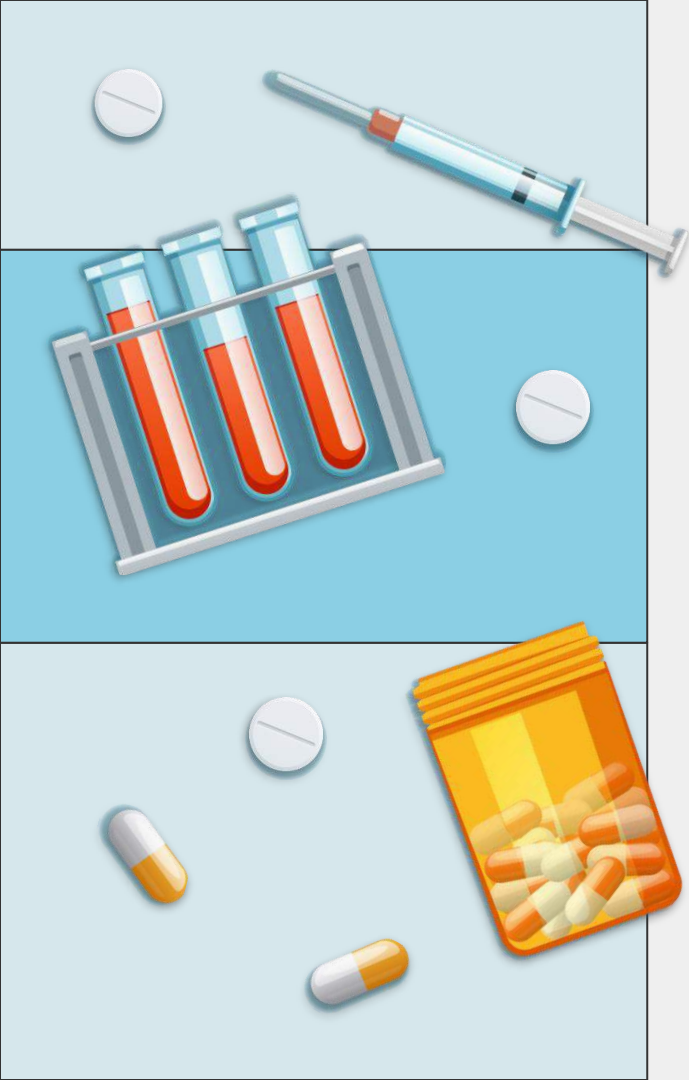
A. Oral administration- drug release and absorption

Perjalanan obat secara oral:

Obat (dalam sal. Cerna menembus dinding usus) → vena portal (bukan saluran sistemik) → hati → vena hepatika → Jantung → ke seluruh tubuh

Di sal. Cerna, dinding usus dan atau hati, obat tertentu (testosteron) aktivitasnya dapat melemah, karena pengaruh pH lingkungan, enzim pencernaan atau flora usus.



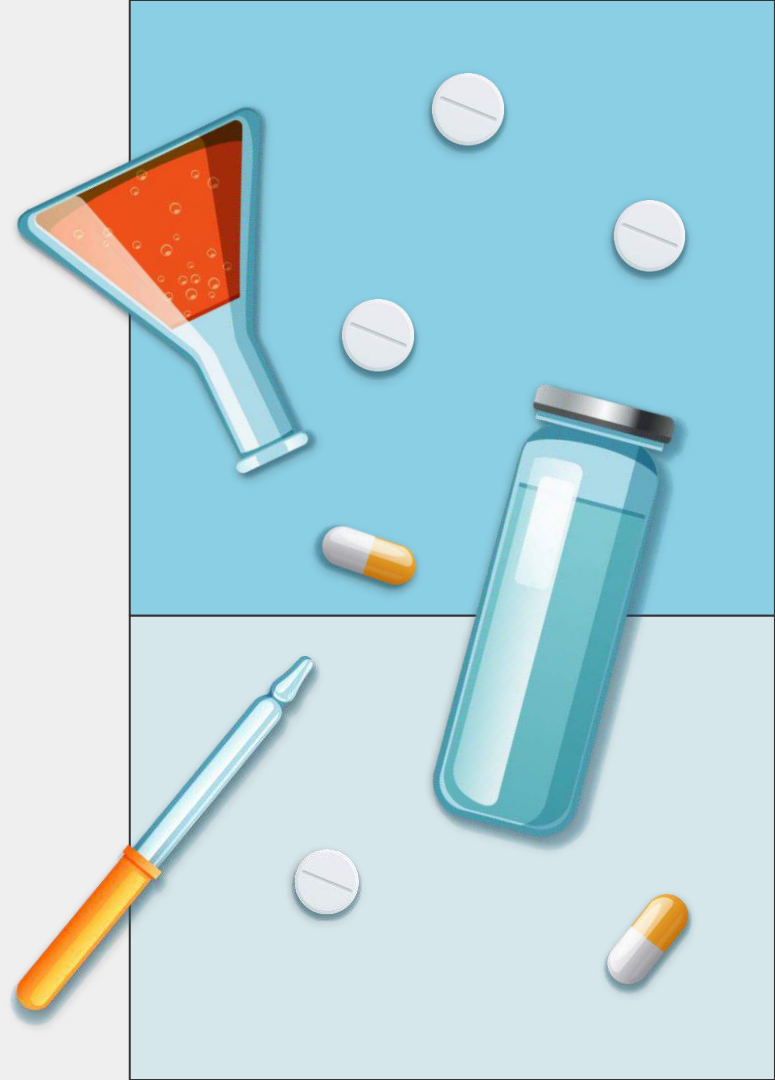


Keuntungan oral

1. Aman
2. Praktis
3. Ekonomis

Kelemahan oral

1. Timbulnya efek obat lama
2. Tidak memberikan manfaat bagi pasien yang muntah, diare, tidak sadar atau tidak kooperatif.
3. Tidak untuk obat2 yang bersifat iritatif dan rasanya tidak enak.
4. Tidak memberi manfaat jika obat mengalami peruraian oleh cairan lambung dan atau usus (penisilin G dan insulin) atau menjadi inaktif sebelum mencapai sirkulasi sistemik.
5. Tidak efektif untuk obat yang absorpsinya tidak teratur.



Faktor2 yang mempengaruhi absorpsi obat secara peroral

1. Kecepatan disolusi
2. Ukuran partikel
3. Kelarutan dalam lipid atau air
4. Kadar
5. Luas permukaan absorpsi
6. Ionisasi
7. Kecepatan aliran darah
8. Bentuk sediaan
9. Integritas fungsional saluran cerna
10. Pengaruh makanan
11. Pengaruh obat lain

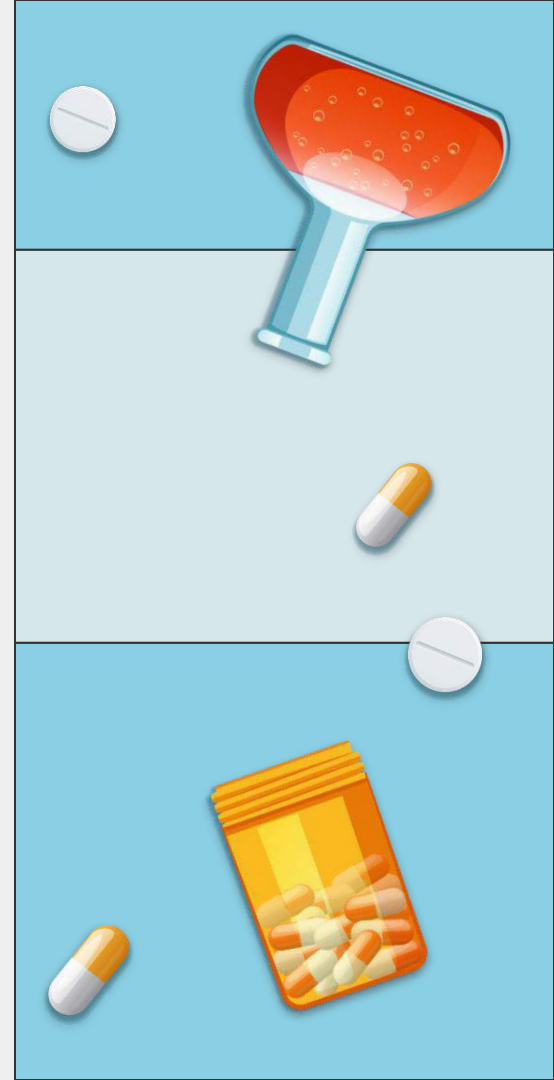
Cara enteral (sublingual)

Obat diletakkan di bawah lidah yang kaya akan pembuluh darah.

Keuntungan :

1. Efek cepat
2. Kerusakan obat dalam saluran cerna dan biotransformasi dalam dinding usus serta hati dapat dihindari

Contoh : nitrogliserin (angina pektoris)
isoprenalin (asma bronkhial)



Cara enteral (rektal)

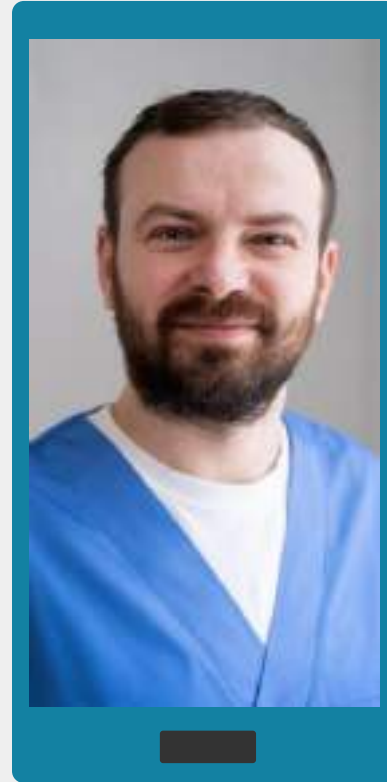
Biasanya bentuk supositoria, untuk pengobatan lokal (wasir) atau efek sistemik.

Pengobatan sistemik ditempuh jika pemberian secara oral mengalami kesulitan atau tidak dapat dilakukan (obat mempunyai sifat iritatif terhadap lambung atau terurai di dalam lambung atau usus halus atau mengalami perubahan di dalam hati sebelum masuk sirkulasi sistemik (asetosal, parasetamol, indometasin, teofilin, dan barbiturat tertentu, umumnya pada anak²)



Faktor2 yang mempengaruhi absorpsi obat secara rektal :

1. Bentuk sediaan
2. Materi tinja
3. Basis suppositoria
4. Pelepasan obat



Cara parenteral

Obat ditempatkan atau dimasukkan ke dalam bagian tubuh selain saluran cerna.

Keuntungan :

1. Dapat digunakan untuk pasien yang tidak sadar, sering muntah, diare, kesulitan menelan, pasien yang tidak kooperatif
2. Untuk obat2 yang mengiritasi lambung atau tidak diabsorpsi dari saluran cerna
3. Menghindari kerusakan obat dalam sal. Cerna dan hati.
4. Dosis yang diberikan dapat bekerja cepat dengan dosis ekonomis.

Kelemahan :

1. Relatif kurang aman
2. Lebih mahal
3. Tidak disukai pasien, karena sukar dilakukan sendiri
4. Berbahaya, karena dapat menyebabkan infeksi jika tidak dilakukan secara benar.



A decorative vertical bar on the left side of the slide, composed of light blue rectangular segments. Various pills are scattered along this bar: a yellow and white capsule at the top, a white round tablet with a score line in the second segment, and several orange and white capsules in the lower segments.

Inhalasi

Cara dengan jalan memasukkan obat ke dalam saluran nafas.

Tujuan : digunakan untuk efek lokal dan sistemik.

Keuntungan :

- absorpsi melalui paru berlangsung cepat

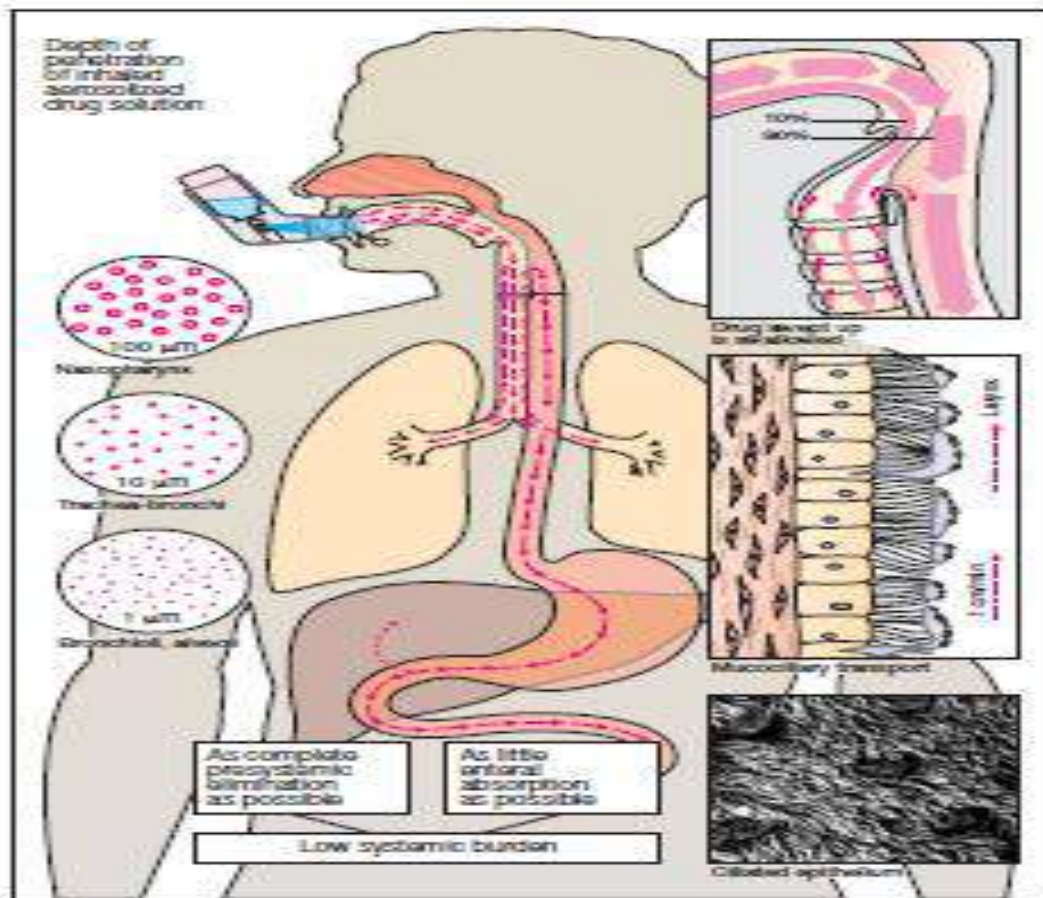
Kerugian :

- Bisa menyebabkan toksisitas jantung
- timbulnya iritasi lokal dapat meningkatkan sekresi saluran nafas.

Obat2 inhalasi dapat berupa : gas, uap atau aerosol
(suspensi cairan atau zat padat dalam udara)

Contoh obat : gas oksigen untuk anoksia, uap eter untuk anestesi, amilnitrit (uap) untuk mengobati angina pectoris, adrenalin (aerosol) untuk asma efek lokal.





A. Application by Inhalation

Kulit

Umumnya berupa efek lokal, yaitu mengobati gangguan pada kulit. Sediaan bentuk tabur dan salep.

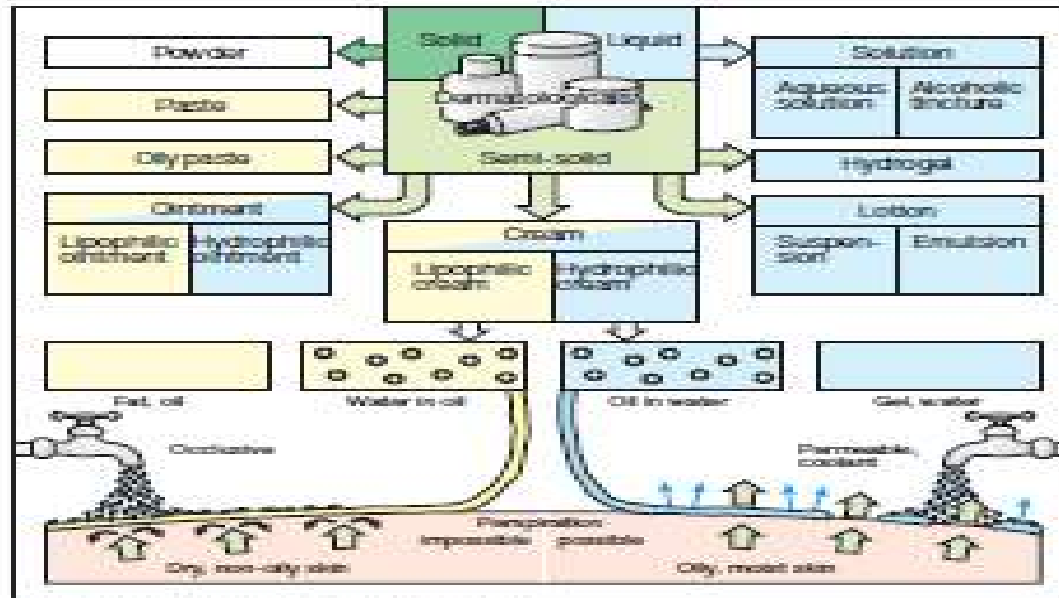
Efek sistemik pada kulit dikenal sebagai sediaan transdermal (skopolamin untuk mabuk perjalanan) dan nitrogliserin (mengobati dan mencegah angina pektoris).



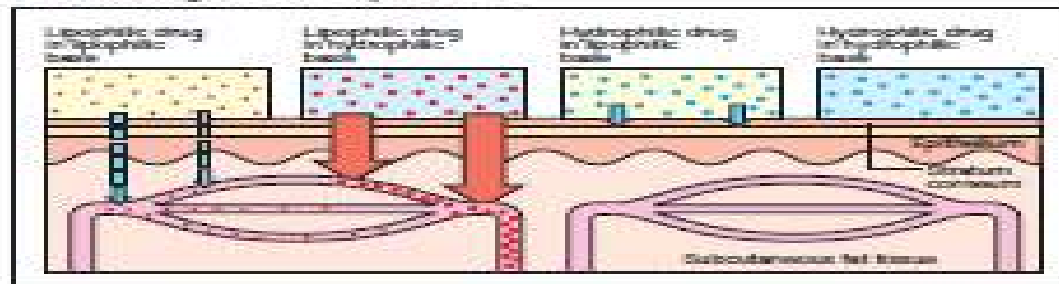
Absorpsi obat melalui kulit tergantung :

1. Sifat fisika kimia obat
2. Kondisi kulit
3. Jenis bahan pembantu

Penghalang utama penetrasi obat menembus kulit ialah stratum corneum (lapisan sebelah luar epidermis yang mengandung zat tanduk). Hilangnya lapisan ini dapat meningkatkan absorpsi obat.



A. Dermatologicals as skin protectants:



B. Dermatologicals as drug vehicles

A decorative vertical bar on the left side of the slide, featuring a light blue background with several pills (capsules and tablets) scattered along it.

Cara Suntikan/Injeksi

Cara ini ditempuh bila obat tidak diabsorpsi saluran cerna atau dibutuhkan kerja obat secara cepat, misalnya pada situasi akut.

Jenis2 :

1. Intradermal
2. Subkutan
3. Intramuskuler
4. Intravena
5. Intraarterial
6. Intraperitoneal
7. Intramedular
8. Intraartikular

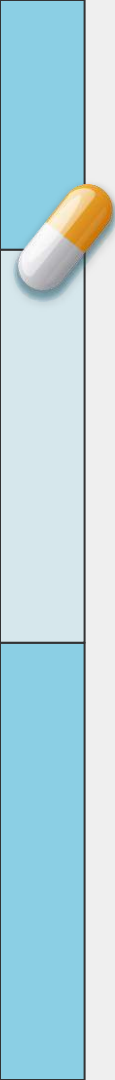
Intradermal

Obat dimasukkan ke dalam lapisan kulit (dermis).

Contoh : vaksin cacar dan vaksin BCG

Suntikan ini menimbulkan rasa sakit dan hanya sejumlah kecil cairan dapat dimasukkan, sering digunakan untuk uji sensitivitas





Subkutan

Hanya untuk obat yang bersifat tidak iritatif.

Absorpsi obat secara subkutan lebih kecil dibandingkan intramuskuler, hal ini karena suplai darah dalam jaringan ini lebih sedikit daripada jaringan otot. Namun kerja obat dapat berlangsung terus menerus dan uniform.

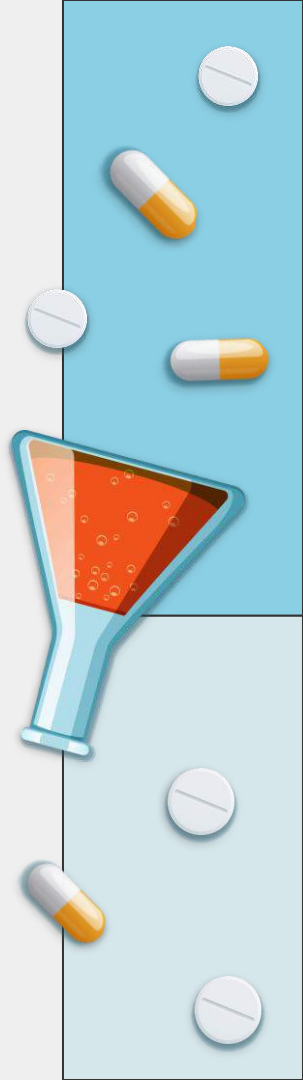
Absorpsi dapat ditingkatkan dengan cara : pemijatan, penghangatan untuk meningkatkan aliran darah menuju ke tempat injeksi atau menambahkan enzim hialuronidase ke dalam larutan obat. Enzim ini menguraikan asam hialuronat jaringan ikat sehingga penyebaran obat menjadi lebih luas.

Subkutan

Absorpsi obat dapat diperlambat dengan penambahan suatu vasokonstriktor seperti epinefrin ke dalam larutan injeksi.

Hal ini biasa dilakukan untuk memperlama efek lokal obat misalnya prokain (anestesi lokal).

Obat2 secara subkutan : insulin, hormon steroid, memasukkan larutan garam (pediatrik) untuk hipodermoklisis.





Intramuskuler

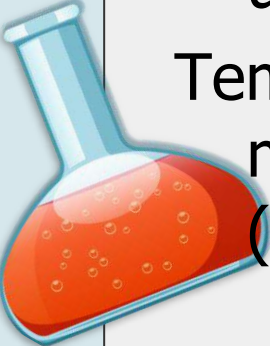


Obat dimasukkan dalam jaringan otot.

Bentuk sediaan berupa larutan, suspensi atau koloid.

Volume cairan tidak melebihi 10 ml.

Kecepatan absorpsi obat yang diberikan bersifat uniform dan onsetnya cepat.



Tempat penyuntikan : umumnya di pantat (gluteus maximus), lengan bagian atas (deltoid), paha (vastus lateralis)

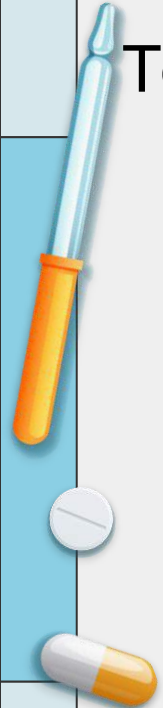
Faktor2 yang mempengaruhi absorpsi obat intramuskuler :

1. Vaskularitas tempat injeksi
2. Derajat ionisasi
3. Kelarutan obat dalam lipid
4. Volum larutan
5. Normalitas larutan



Penyuntikan intramuskuler dapat menimbulkan sakit setempat dan bahkan abses.

Tempat penyuntikan dipilih yang tidak berdekatan dengan saraf yang menimbulkan rasa sakit hebat bahkan peresis otot yang dipengaruhi oleh saraf tsb.



Intravena

Obat2 dimasukkan langsung ke dalam vena (intravaskuler) bekerja sangat cepat dan kadar yang dikehendaki dalam darah dicapai dengan dosis yang tepat.

Berguna untuk memasukkan obat yang iritatif dan larutan hipertonik karena darah dengan cepat dapat mengencerkannya.

Obat juga harus berupa larutan jernih.

Jika larutan dalam jumlah besar disebut infusi.



Hal2 yang harus diperhatikan jika obat diberikan secara intravenus :

1. Pastikan jarum masuk ke dalam vena, karena dapat menyebabkan iritasi lokal shg trombosis. Jika di luar vena menyebabkan iritasi hebat (sediaan besi dan mustard nitrogen).
2. Penyuntikan dilakukan kurang 1 menit. (Khusus besi dan aminofilin perlahan-lahan, agar tidak terjadi kenaikan kadar yang mendadak dan membahayakan.

Intraarterial

Pemberian ini dapat menyebabkan peningkatan kadar yang sangat mendadak dalam darah arteri dan membahayakan jaringan darahnya yang disuplai oleh arteri itu.

Sering dipakai untuk tujuan diagnostik, misalnya angiogram.

Obat kanker sering diberikan secara perfusi intra arterial untuk melokalisasi bahayanya.

Intratekal

Obat bekerja pada sistem saraf pusat.

Sediaan harus benar2 aseptik.

Contoh : anestetika spinal yang dimasukkan ke dalam ruang subarakhnoid.

Intraperitoneal

Obat dimasukkan dalam rongga perut yang permukaannya luas, dari rongga ini obat diabsorpsi secara cepat.

Sering dipakai untuk memberikan larutan gula garam pada bayi.

Intrameduler

Merupakan cara pemberian obat ke dalam sumsum tulang.

Jarang digunakan dan hanya ditempuh jika intravena tidak mungkin dilakukan, terutama pada bayi.

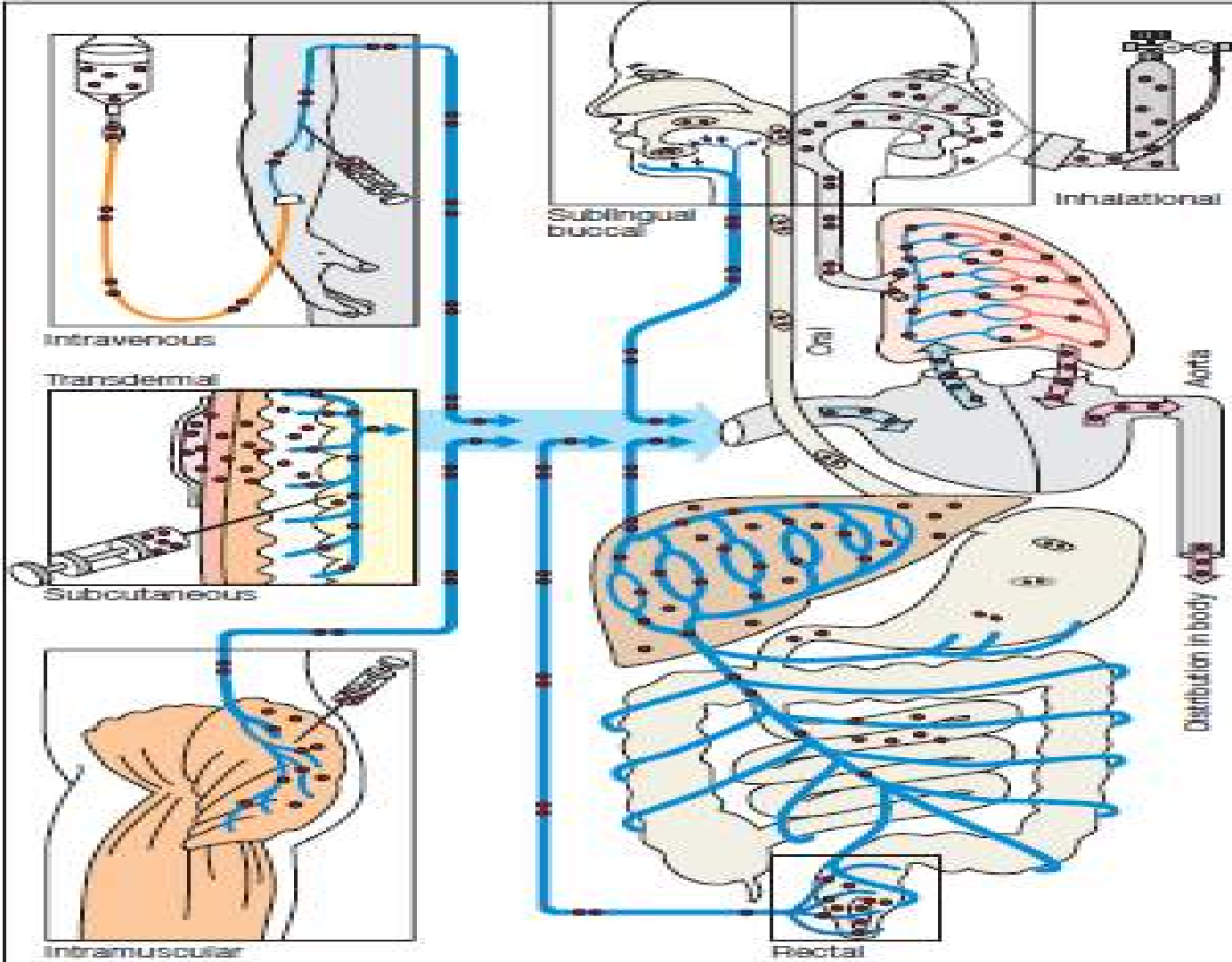
Biasa diberikan ke dalam sternum (dewasa) dan femur atau tibia (anak2).

Intraartikuler

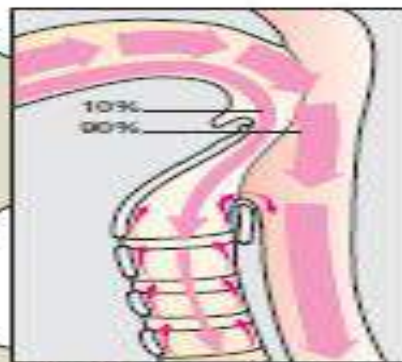
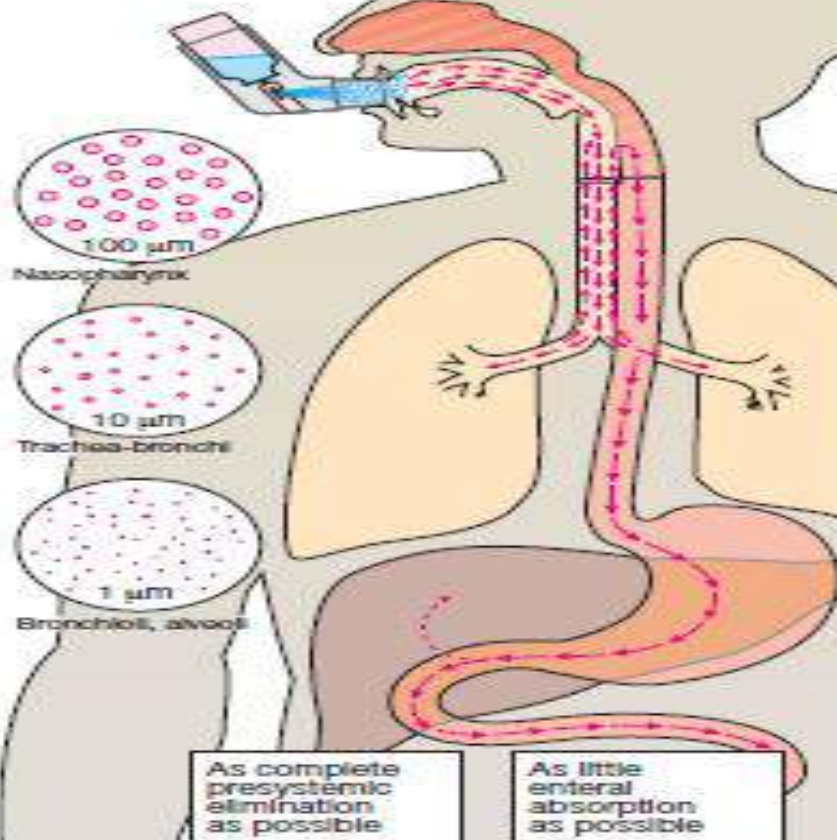
Obat diberikan langsung ke dalam persendian untuk pengobatan lokal.

Cara ini menjamin kadar obat yang tinggi pada persendian.

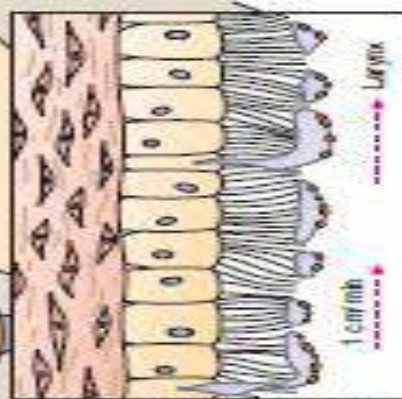
Contoh obat : hidrokortison asetat (untuk rheumatoid arthritis).



Depth of penetration of inhaled aerosolized drug solution



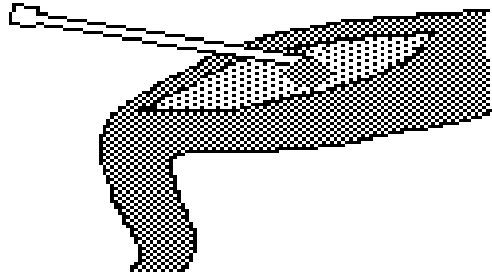
Drug swept up is swallowed



handling



intramuscular

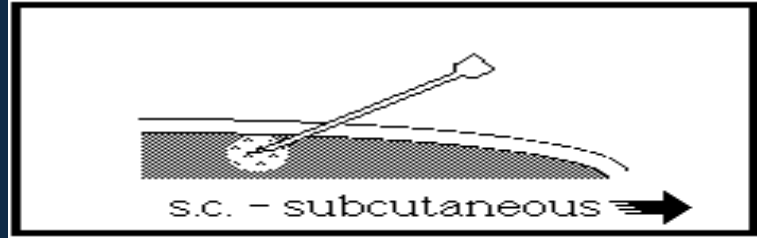


i.m. - intramuscular ➡

peroral



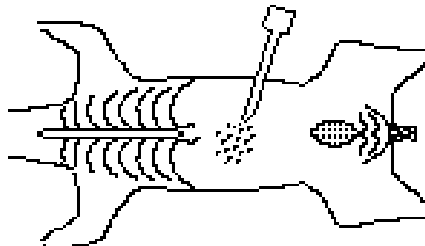
subcutan



INTRAPERITONEAL



Injection
site

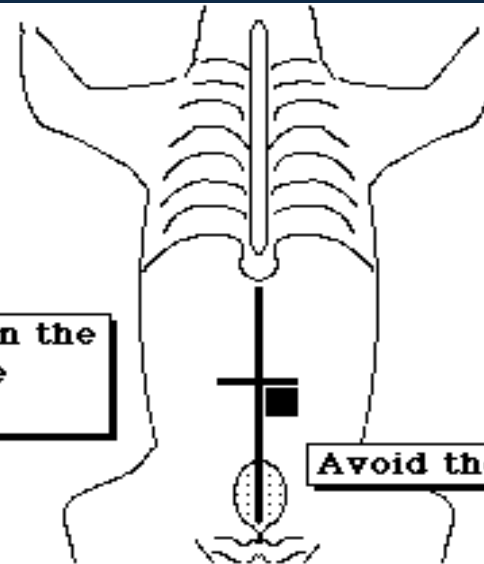


i.p. - intraperitoneal →



Midway between the
xyphoid and the
pelvic bone.

Avoid the bladder!



INTRAPERITONEAL



INTRAVENA



INTRADERMAL



WHAT ARE THE ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF ORAL, IV, IM AND SC ADMINISTRATION?

SAFETY

High

Oral > SC > IM > IV

Low

CONVENIENCE

High

Oral > SC > IM > IV

Low

COST

High

IV > IM > SC > ORAL

Low

WHAT ARE THE ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF ORAL, IV, IM AND SC ADMINISTRATION?

BIOAVAILABILITY

High and Reliable

IV > IM = SC > ORAL

Low and/or Variable

ONSET OF ACTION

Immediate

IV > IM > SC > Oral

Delayed

PATIENT COMPLIANCE

High

IV > IM > SC > Oral

Low

WHAT ARE THE ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF ORAL, IV, IM AND SC ADMINISTRATION?

INTERACTIONS WITH FOOD

Risk

Oral > IV = IM = SC

No Risk

COMMERCIAL AVAILABILITY OF DOSAGE FORMS

High

Oral > IM = SC = IV

Low

VOLUME OF DRUG

High

Oral = IV > IM > SC

Low

WHAT ARE THE ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF ORAL, IV, IM AND SC ADMINISTRATION?

AVAILABILITY OF SUSTAINED RELEASE DOSAGE FORMS

High

IM > Oral > SC > IV

Low

POSSIBLE VEHICLES FOR ADMINISTERING DRUG

High

Oral = IM = SC > IV

Low

WHY CONSIDER OTHER ROUTES OF ADMINISTRATION?

- **Sublingual - Rapid absorption that bypasses liver**
- **Rectal - Great for patient that is vomiting or cannot (will not) swallow medication; also partially (50%) bypasses liver**

WHY CONSIDER OTHER ROUTES OF ADMINISTRATION?

IS OFTEN DESIRABLE TO CONCENTRATE MEDICATION AT TARGET SITE TO INCREASE EFFICACY AND DECREASE TOXICITY

- **Lungs (Inhalation)**
 - **Skin (Topical)**
- **Nose (Intranasal)**
- **Eye (Ophthalmic)**
 - **Ear (Otic)**
 - **Vagina**

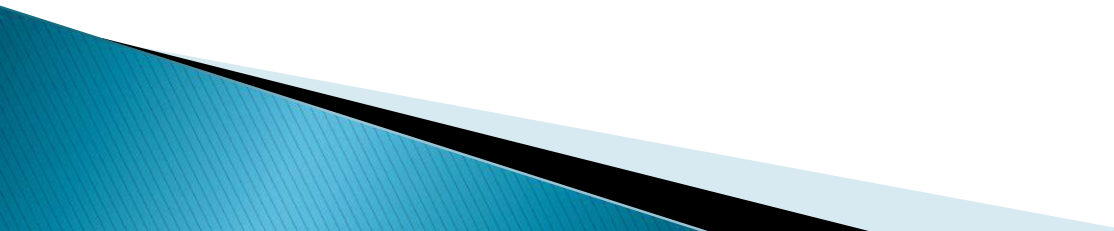
- **Urethra**
- **Urinary Bladder**
 - **Intrathecal**
 - **Epidural**
- **Directly Into Target Tissue**

(The purpose here is to limit systemic absorption)

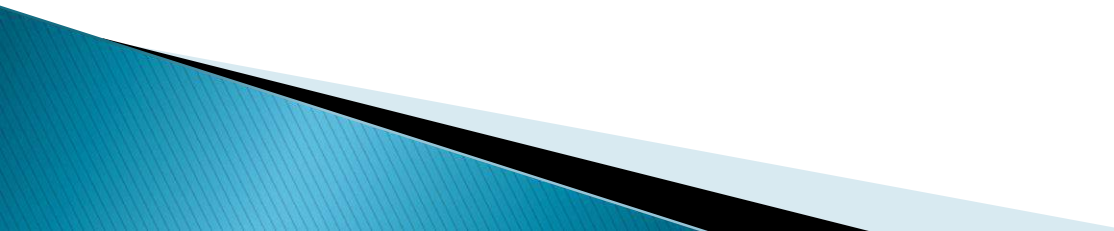
DISTRIBUTION IN THE BODY

Oleh :
Karmelia Intany Doko

Capaian Pembelajaran Pertemuan

- ▶ **SubCPMK 3.1.1:** Memahami pengantar farmakologi–toksikologi serta konsep dasar transport dan nasib obat (ADME) dalam tubuh
 - ▶ **Bahan kajian:** Pengaruh distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat terhadap aktivitas obat
 - ▶ **Indikator:** Ketepatan menjelaskan pengaruh distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat terhadap aktivitas obat
 - ▶ **Bentuk penilaian:** Penugasan individu (10%)
- 

Peta Besar Nasib Obat dalam Tubuh (ADME)

- ▶ **Absorpsi:** obat masuk ke sirkulasi sistemik
 - ▶ **Distribusi:** obat berpindah ke jaringan/target aksi
 - ▶ **Metabolisme:** obat diubah menjadi lebih polar, aktif, inaktif, atau toksik
 - ▶ **Ekskresi:** obat/metabolit dikeluarkan dari tubuh
- 

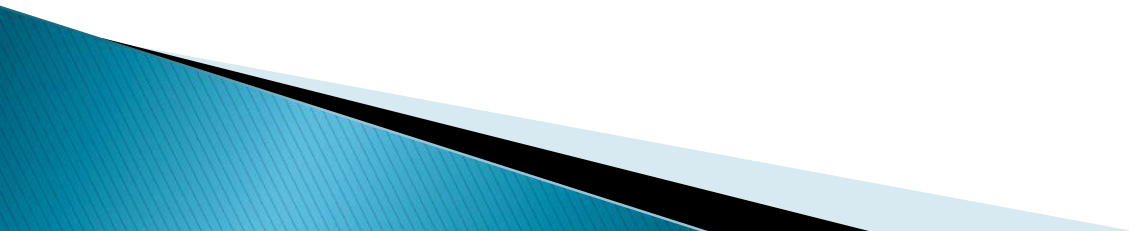
Mengapa Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi Penting?

- ▶ **Distribusi** menentukan apakah obat mencapai target kerja
- ▶ **Metabolisme** menentukan apakah obat menjadi aktif, inaktif, atau toksik
- ▶ **Ekskresi** menentukan lama obat bertahan dalam tubuh
- ▶ Ketiganya memengaruhi:
 - onset efek
 - intensitas efek
 - durasi kerja
 - akumulasi obat
 - risiko toksisitas

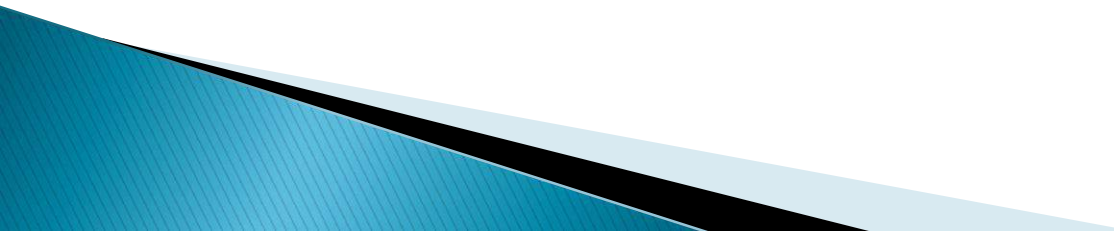
DISTRIBUTION

Drug distribution

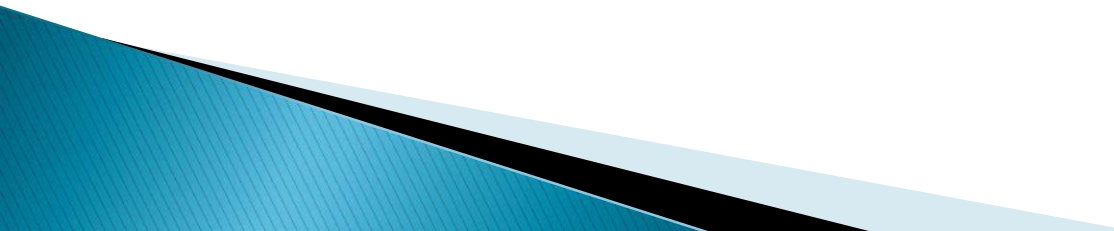
is the process by which the drug is delivered from the systemic circulation to body tissues and fluids.



Faktor yang Memengaruhi Distribusi Obat

- ▶ aliran darah ke jaringan
 - ▶ permeabilitas kapiler
 - ▶ sifat fisikokimia obat
 - ▶ kelarutan lipid
 - ▶ ikatan protein plasma
 - ▶ ikatan obat dengan jaringan
 - ▶ volume distribusi
 - ▶ adanya sawar biologis (BBB, plasenta)
- 

Pengaruh Distribusi terhadap Aktivitas Obat

- ▶ Distribusi cepat ke organ perfusi tinggi → efek lebih cepat muncul
 - ▶ Obat lipofilik lebih mudah masuk ke jaringan dan SSP
 - ▶ Ikatan protein tinggi → fraksi bebas kecil → efek farmakologis ditentukan oleh obat bebas
 - ▶ Distribusi luas ke jaringan → volume distribusi besar
 - ▶ Distribusi terbatas di plasma → volume distribusi kecil
- 

Quick to the heart

After a drug has reached the bloodstream, its distribution in the body depends on blood flow.

The drug is quickly distributed to organs with a large supply of blood.

These organs include the:

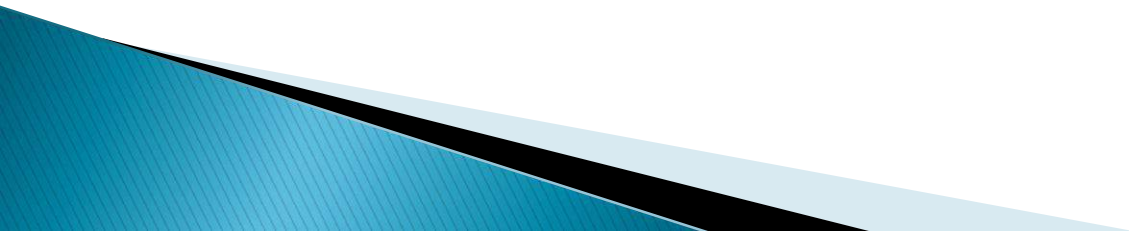
- Heart
- Liver
- Kidneys

Distribution to other internal organs, skin, fat, and muscle is slower.

Lucky lipids

The ability of drug to cross a cell membrane depends on whether the drug is water or lipid (fat) soluble.

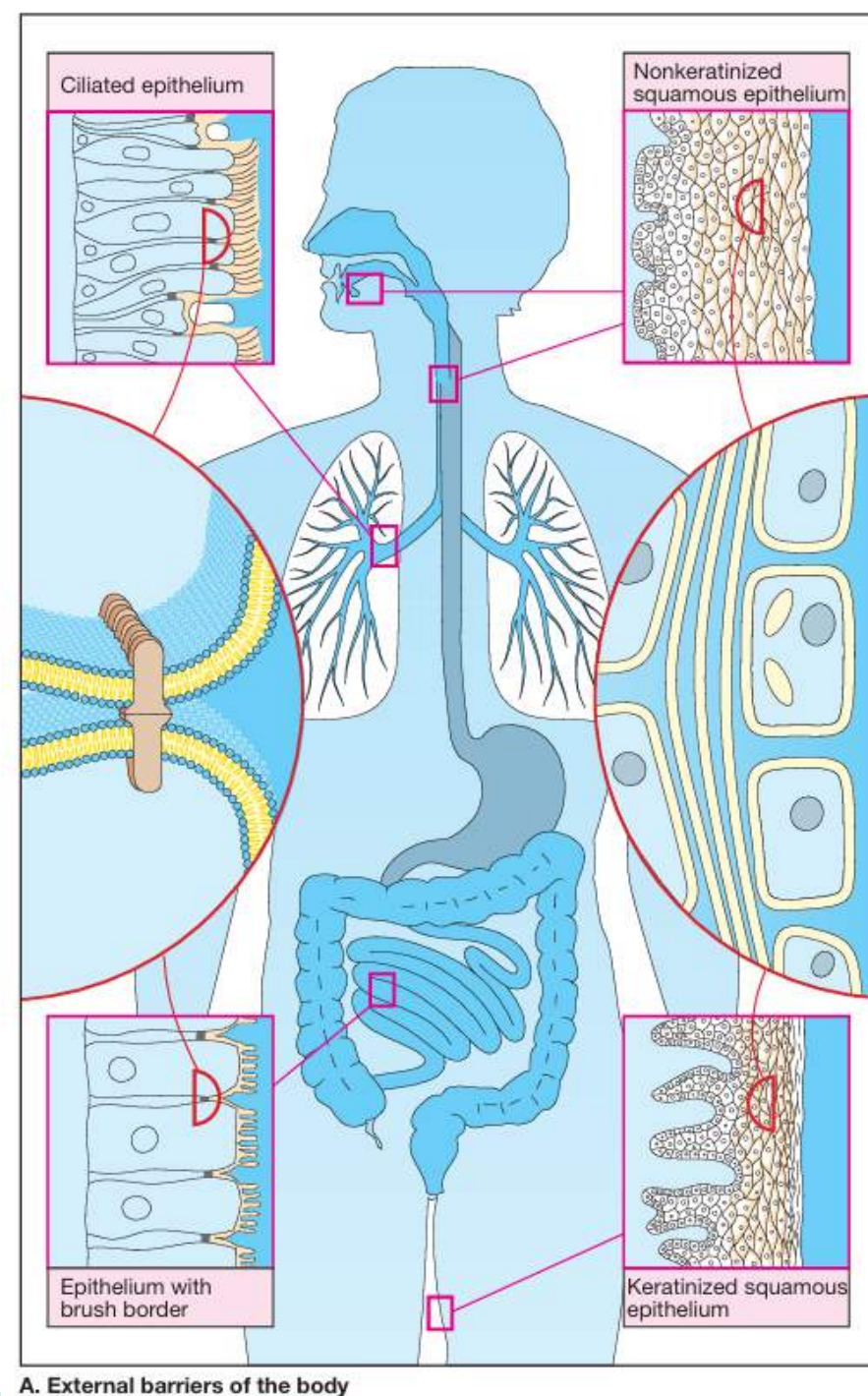
Lipid-soluble drugs can also cross the blood-brain barrier and enter the brain.



EXTERNAL BARRIERS OF THE BODY

Distribusi obat di dalam tubuh

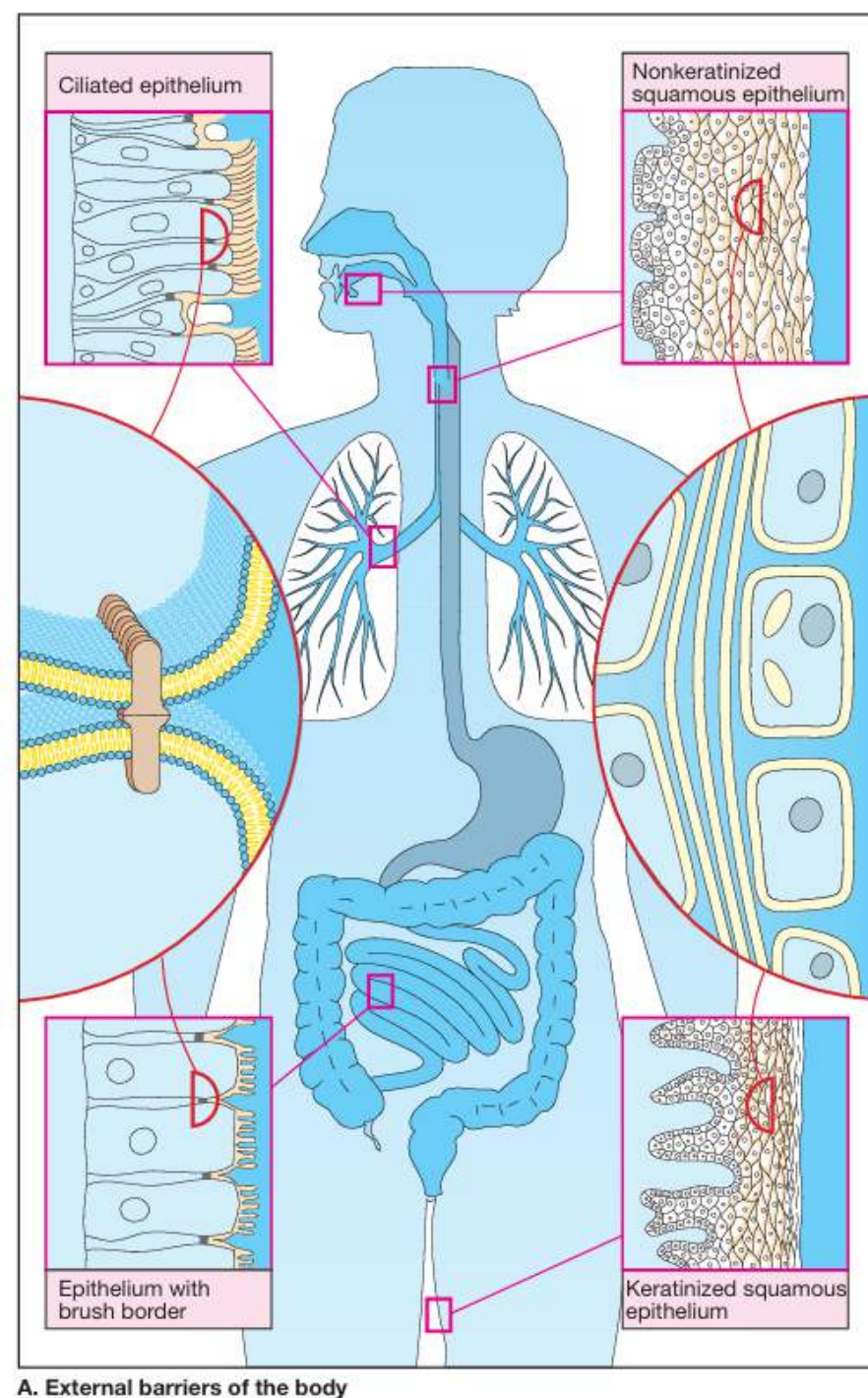
- Diangkut melalui darah ke jar. tubuh → target aksi
- Perpindahan terjadi di kapiler (luas area besar)
- Dinding kapiler (endotel) : barrier



EXTERNAL BARRIERS OF THE BODY

Permeabilitas kapiler terhadap obat

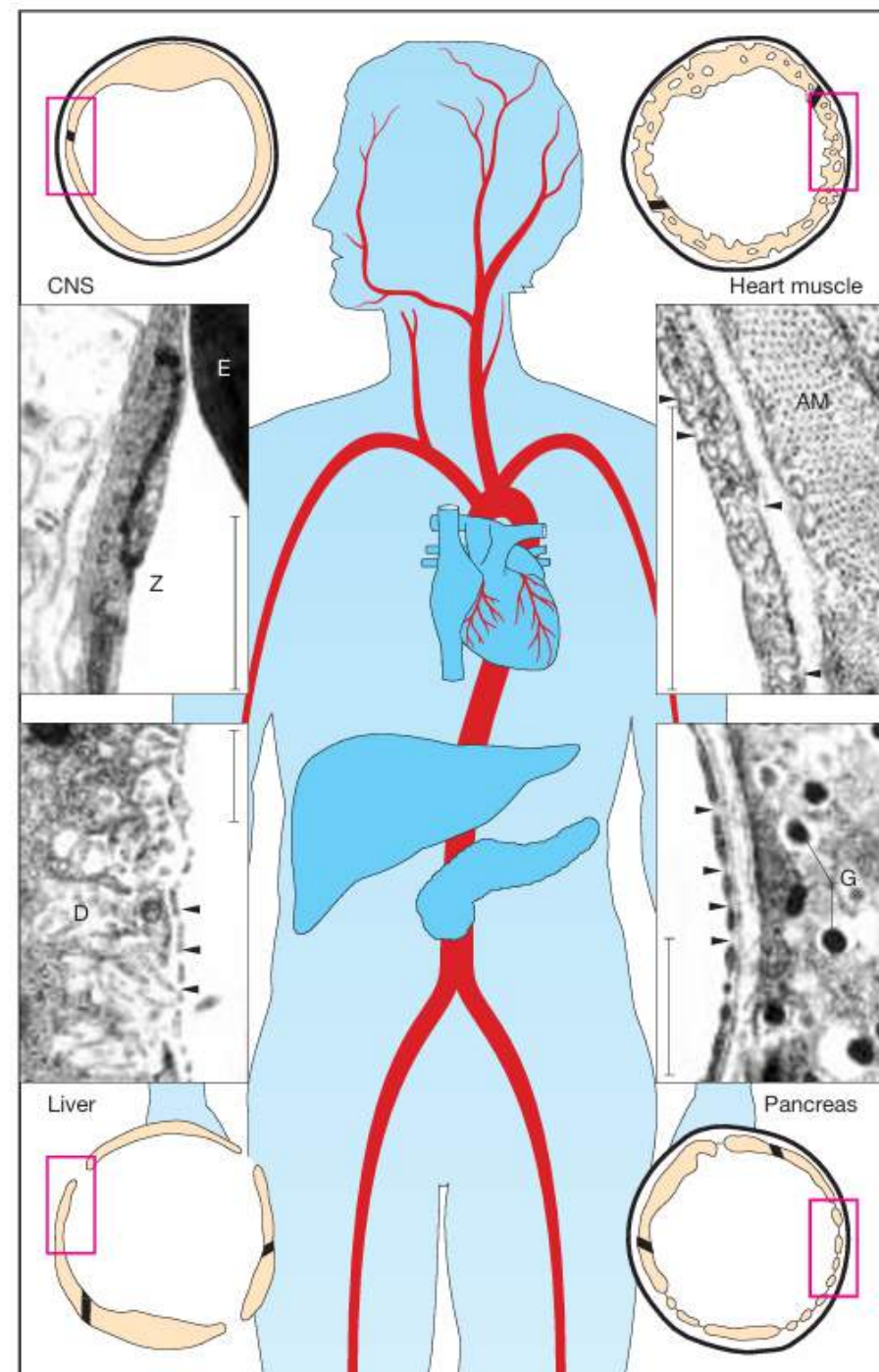
1. Kapiler di otot jantung
2. Kapiler di pancreas, usus, dan kelenjar endokrin
3. Kapiler di sistem saraf pusat (otak dan sumsum tulang belakang)
4. Kapiler di hati
5. Penghalang difusi lain di luar kapiler



BLOOD-TISSUE BARRIERS

Transportasi Obat dalam Darah

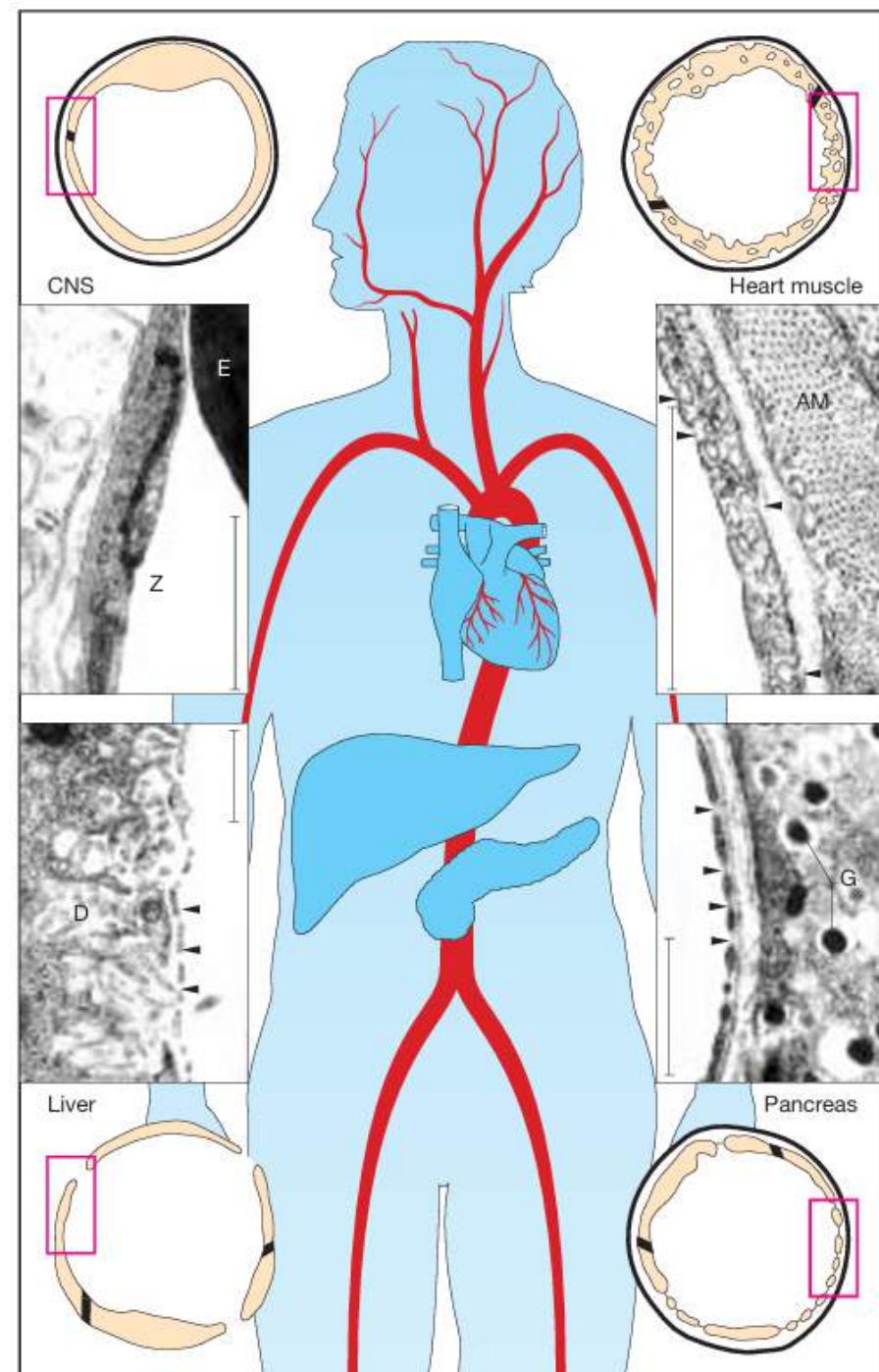
- ▶ Distribusi obat :
diangkut ke aliran darah
→ mencapai target kerja
- ▶ Terjadi terutama di kapiler
- ▶ Penghalang : lap. sel endotel, mbrn basal, tight junctions pd sel endotel



A. Blood-tissue barriers

BLOOD-TISSUE BARRIERS

- ▶ Jenis kapiler dan permeabilitasnya
 - Kapiler dengan transitoris tinggi (contoh: otot jantung)
 - Obat dapat melewati kapiler melalui vesikel transport tanpa bergantung pada sifat fisikokimianya.
 - Kapiler berpori



A. Blood-tissue barriers

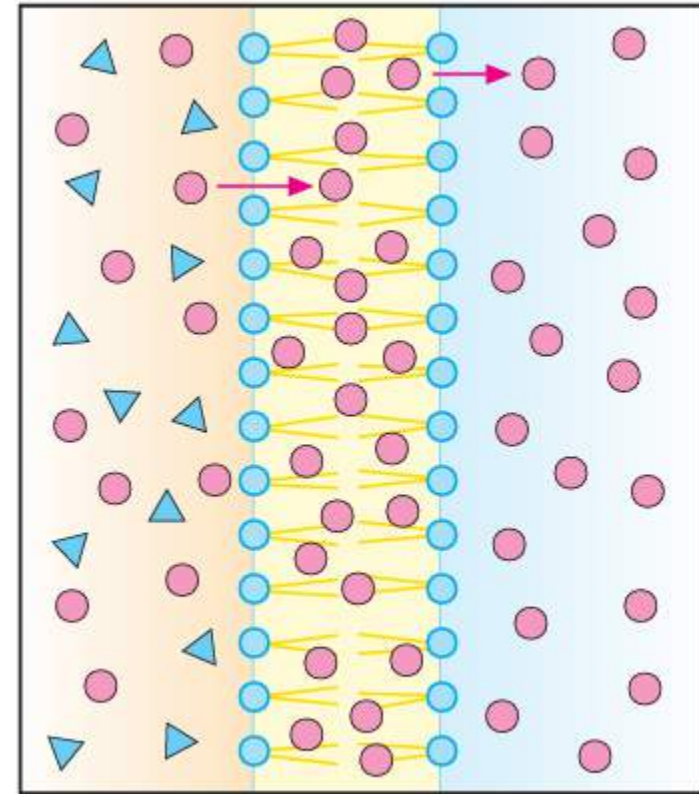
MEMBRANE PERMEATION

Penetrasi Obat Melalui Membran Lipid

Zat dapat melewati membran ini melalui tiga mekanisme berikut:

1. Difusi

Zat lipofilik (**ditandai dengan titik merah**) dapat masuk ke dalam membran dari ruang ekstraseluler (area berwarna coklat/oker), mengumpul di dalam membran, dan keluar ke sitosol (area biru).

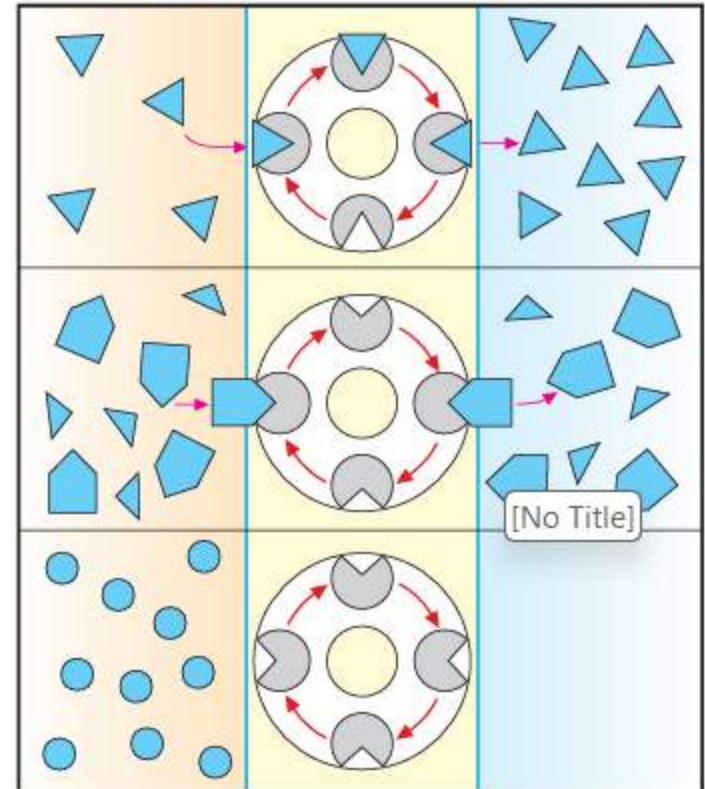


A. Membrane permeation: diffusion

MEMBRANE PERMEATION

2. Transportasi

Beberapa obat dapat menembus penghalang membran dengan bantuan sistem transportasi (*carriers*), terlepas dari sifat fisikokimianya, terutama lipofilisitasnya.

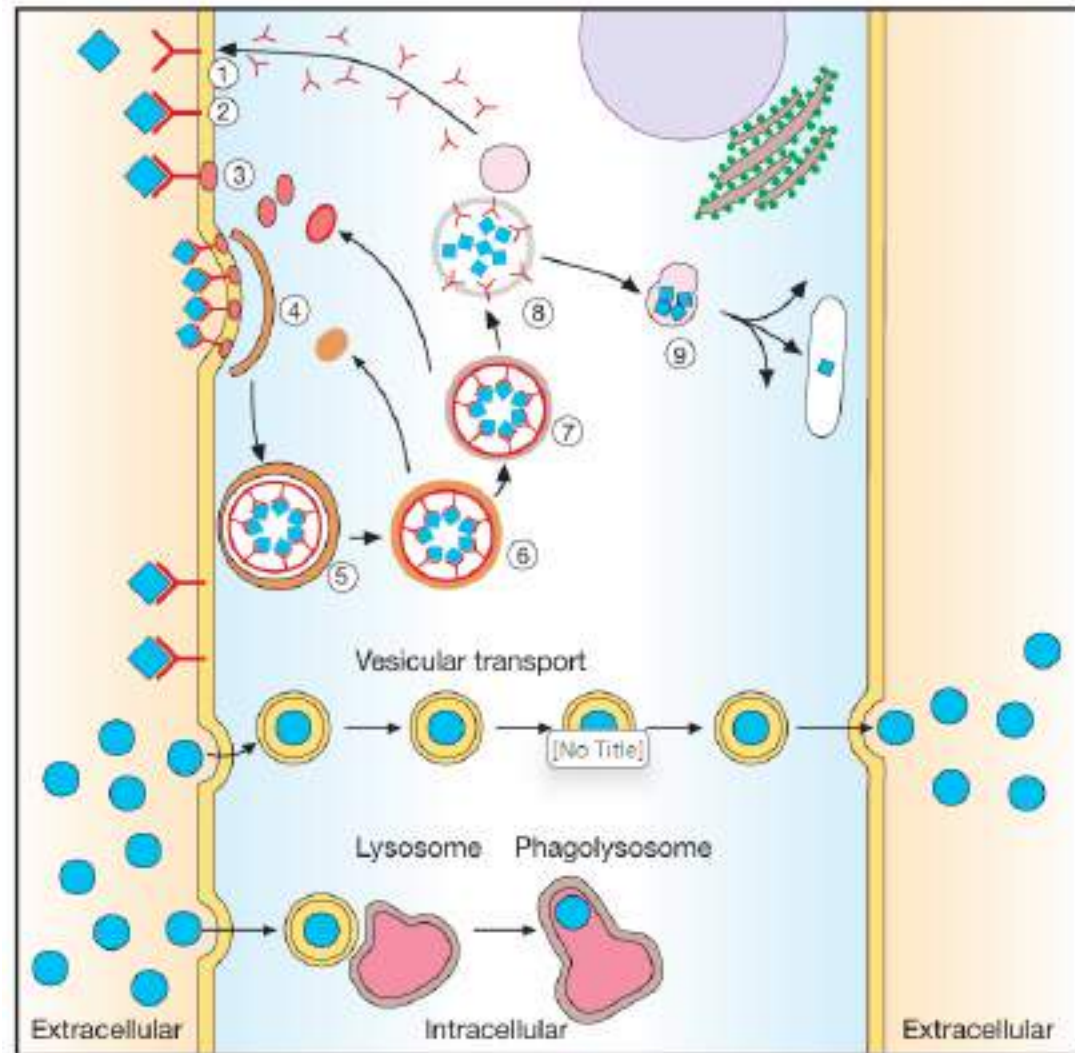


B. Membrane permeation: transport

MEMBRANE PERMEATION

3. Vesikularisasi

- ▶ Saat vesikel baru terbentuk, zat yang terlarut dalam cairan ekstraseluler akan ikut terperangkap, kemudian dibawa melintasi sitoplasma.
- ▶ Endositosis yang Dimediasi Reseptor

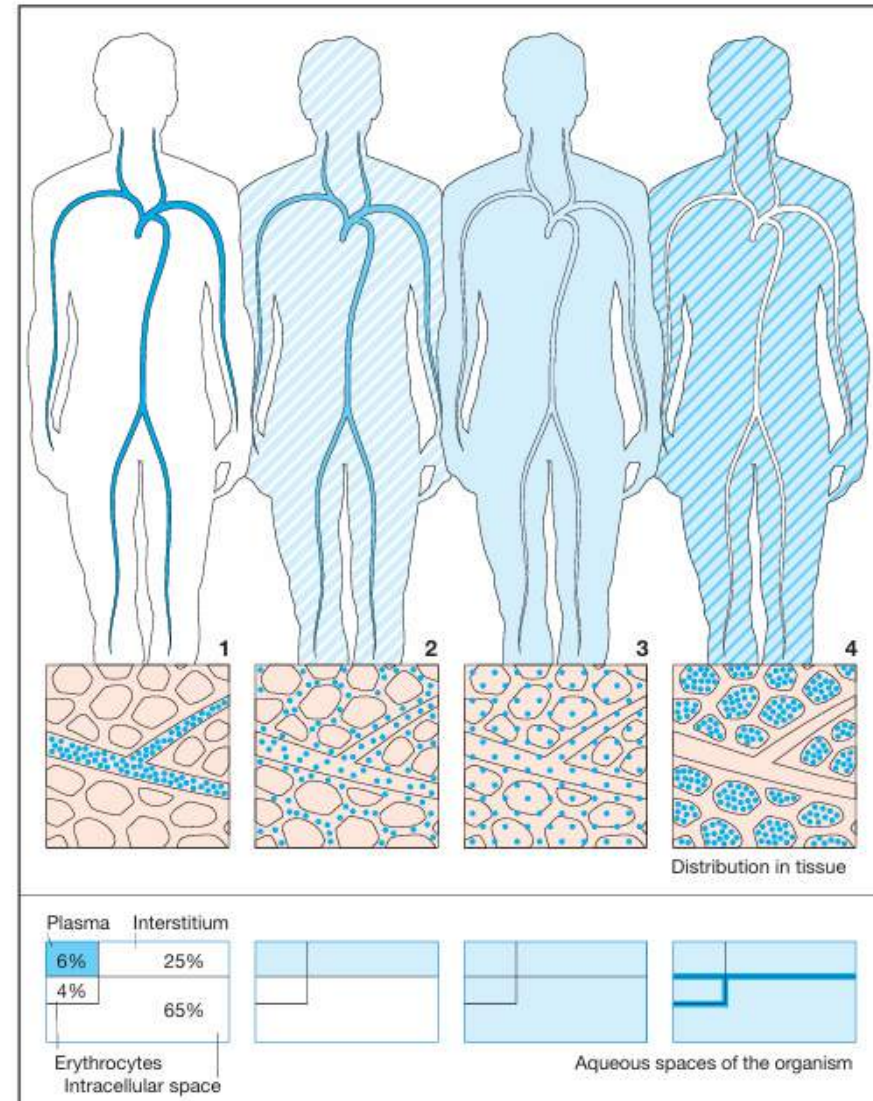


C. Membrane permeation: receptor-mediated endocytosis, vesicular uptake, and transport

POSSIBLE MODES OF DRUG DISTRIBUTION

Distribusi Obat dalam Tubuh

- (1) Masuk ke dalam tubuh, distribusi melalui darah
- (2) Ke berbagai jaringan
- (3) Meluas hingga ke ruang intraseluler
- (4) Berikatan dengan struktur jaringan

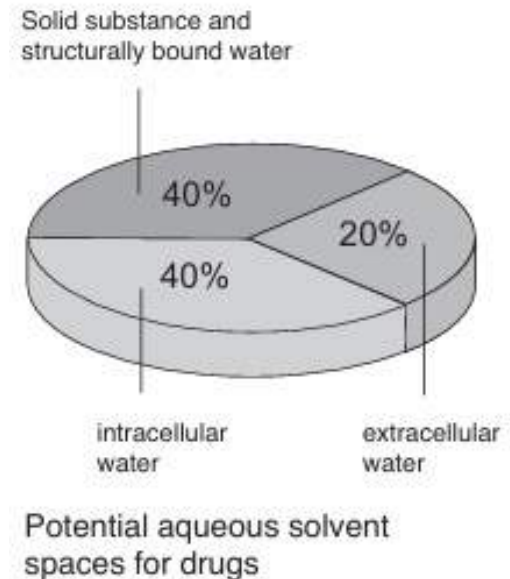


Cairan tubuh

Komposisi :

Cairan tubuh total (CTT = 60% BB) :

1. Cairan intrasel (CIS = 33% BB)
2. Cairan ekstrasel (CES = 26,8% BB)
 - a. Plasma (4,3% BB)
 - b. Cairan intersisial (20% BB)
 - c. Cairan transeluler (2,5% BB)



Konsentrasi (c) suatu larutan sesuai dengan jumlah zat (D) yang terlarut dalam suatu volume (V), dirumuskan sebagai:

$$c = D/V$$

Jika dosis obat (D) dan konsentrasi plasma (c) diketahui, volume distribusi (V) dapat dihitung dengan:

$$V = D/c$$

Tolok ukur distribusi

1. Kualitatif → tempat distribusi
2. Kuantitatif → luas distribusi → volume distribusi (V_d)

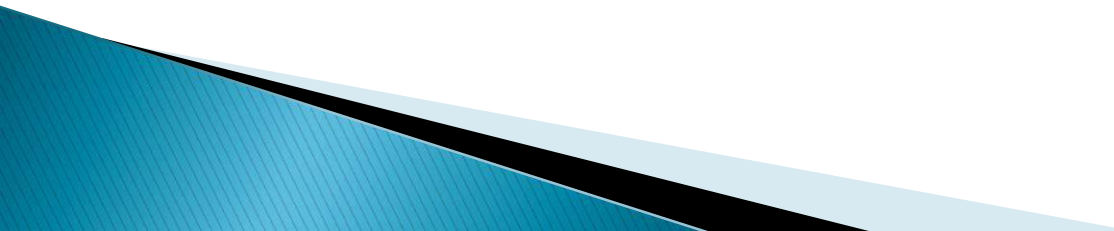
Volume distribusi :

Volume cairan tubuh ke mana suatu obat akhirnya terdistribusi.

V_d (liter) = (jumlah obat dalam tubuh (A_b)) :
(kadar obat dalam darah (C_p))

$V_d' = V_d$ (liter) / BB (Kg) = V_d semu

Implikasi klinis volume distribusi

- ▶ **Vd kecil:** obat dominan di plasma
 - ▶ **Vd sedang:** obat tersebar di cairan ekstrasel
 - ▶ **Vd besar:** obat banyak masuk jaringan/lemak
 - ▶ **Vd besar** tidak berarti volume tubuh benar-benar sebesar itu, tetapi menunjukkan distribusi luas
- 

Contoh :

Obat X pada orang dewasa normal, berat badan 70 Kg mempunyai V_d :

1. ± 5 liter
2. 10–20 liter
3. 25–30 liter
4. 40 liter

Luas penyebaran obat X sampai di mana?

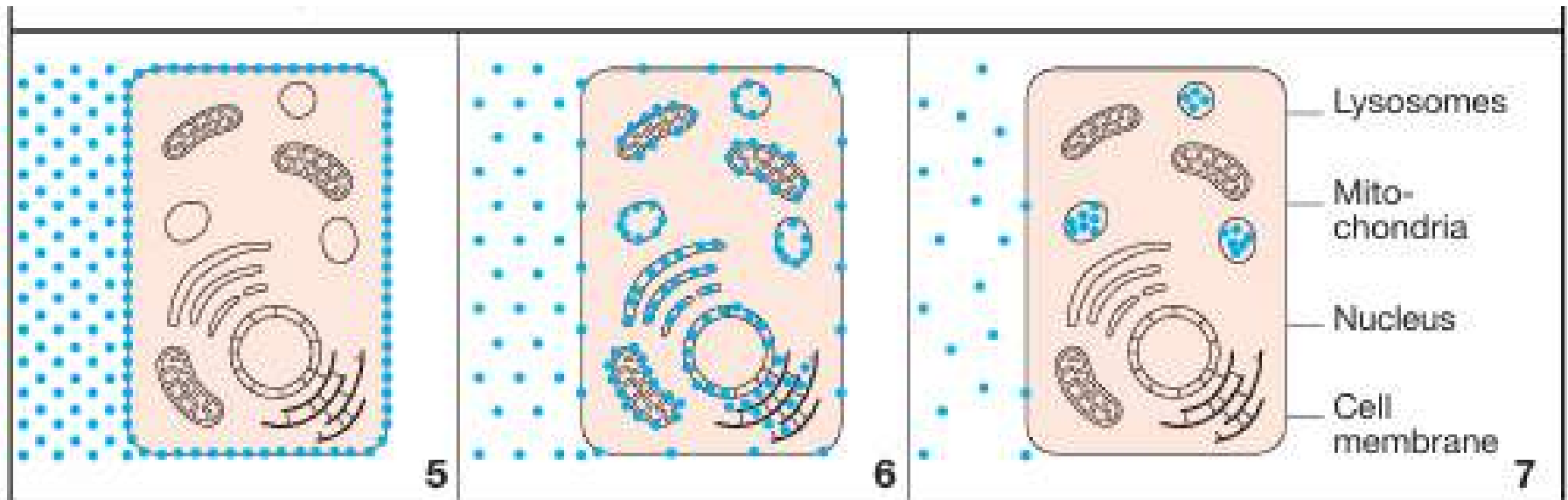
Jika V_d obat X = 100–200 liter ($>CTT$)?

- terdistribusi sampai jaringan dalam
- tersimpan dalam jaringan perifer (gudang penyimpanan)

POSSIBLE MODES OF DRUG DISTRIBUTION

Distribusi yang benar-benar homogen tidak akan terjadi jika:

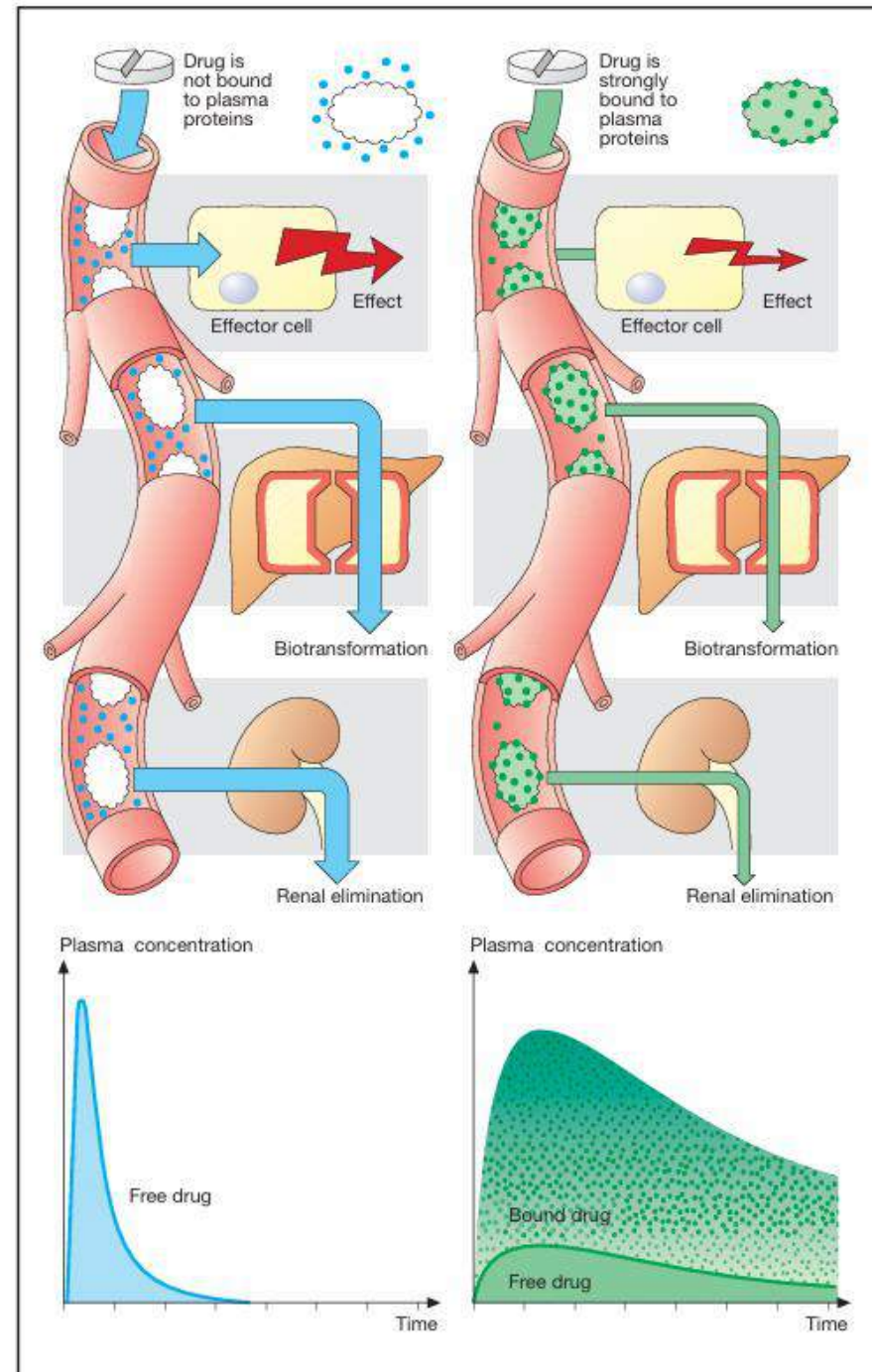
- Obat terikat pada membran sel (5).
- Obat terikat pada membran organel intraseluler (6).
- Obat tersimpan dalam organel tersebut (7).



A. Compartments for drug distribution

BINDING TO PLASMA PROTEINS

- ▶ Ikatan dengan protein plasma terjadi secara instan dan reversibel. Jika konsentrasi obat bebas berubah, konsentrasi obat yang terikat akan menyesuaikan secara langsung.
- ▶ Ikatan dengan protein plasma mengurangi intensitas efek obat, tetapi memperpanjang durasi kerja dengan menunda eliminasi.



A. Importance of protein binding for intensity and duration of drug effect

Pengikatan obat oleh material hayati

Material hayati (terutama protein) :

1. Jaringan
2. Plasma darah
 - a. Air (93%)
 - b. Senyawa larut air (7%) terutama protein
 - 1). Albumin (BM : 67.500)
 - 2). α 1-glikoprotein asam (orosomukoid) / AAG
(α 1- globulin) (BM : 41.000-45.000)
--->polimer asam amino linear dengan rantai cabang karbohidrat , kadar AAG: 0,6-0,8%
--->obat-basa sangat lipofil

Obat2 yang dapat diikat oleh AAG : alprenolol, klorpromazin, diazepam, eritromisin, haloperidol, imipramin, dan kuinidin.

Albumin (5%) terdiri dari 20 asam amino :

1. Gugus basa

arginin, histidin, lisin → obat asam

2. Gugus asam

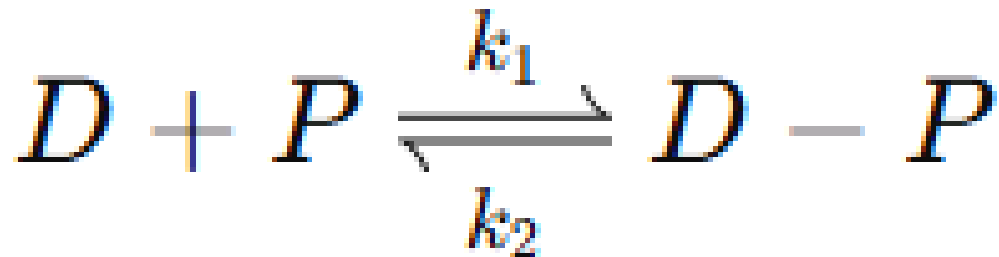
asam aspartat, asam glutamat, tirosin →
obat basa

Kedua gugus ikatan kimia lemah: van der
Waals, hidrofobik, hidrogen, ionik

Sehingga terbalikkan (reversible) dan tidak
khas (non spesifik), artinya satu tempat
pengikatan bisa digunakan oleh lebih dari 1
zat

Obat terikat protein plasma tergantung :

1. Afinitas obat terhadap protein
2. Jumlah tempat pengikatan
3. Kadar protein
4. Kadar obat



(obat) (protein) (kompleks obat–protein)

Afinitas Obat terhadap Protein

Dinyatakan dengan tetapan asosiasi (Ka) :

Merupakan rasio tetapan kecepatan asosiasi (k1) dan tetapan kecepatan disosiasi (k2).

$$K_a = \frac{k_1}{k_2} = \frac{[D - P]}{[D] \cdot [P]}$$

Semakin besar Ka semakin tinggi afinitas dan semakin erat pula ikatan antara obat dan protein.

Afinitas Obat terhadap Protein

Dalam praktek afinitas obat terhadap protein dinyatakan dengan fraksi atau persentasi obat yang terikat oleh protein pada kondisi terapeutik.

$$f_b = \frac{[D - P]}{[D]_t} = \frac{[D - P]}{[D] + [D - P]}$$

Contoh obat dengan % terikat protein :

Asetaminofen (25%), ampicilin (75%), barbital (10%), isoniazid (0%), digoksin (23%)

Obat yang terikat protein dapat didesak dari ikatannya oleh obat atau senyawa lain yang lebih kuat afinitasnya terhadap protein

Jumlah tempat pengikatan

Semakin banyak tempat pengikatan pada molekul protein semakin banyak obat yang dapat diikat.



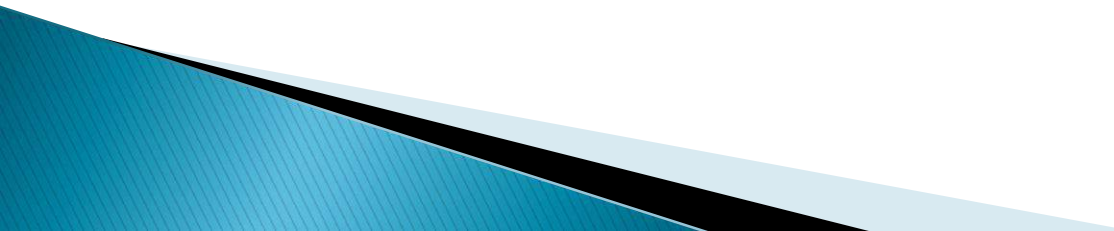
Pada umumnya satu molekul protein dapat mengikat satu atau dua molekul obat.

Kadar protein

Meningkatnya kadar protein menaikkan pula jumlah tempat pengikatan yang tersedia untuk mengikat obat.

Pada kadar obat tetap jumlah obat yang terikat ditentukan oleh kadar protein.

Jika kadar protein meningkat maka meningkat pula jumlah obat yang diikat oleh protein dan pada suatu saat peningkatan kadar protein tidak lagi berpengaruh terhadap jumlah obat yang diikat.



Contoh :

1 molekul albumin : 1 molekul warfarin

Jika warfarin 100 molekul, maka :

20 molekul albumin = 20%

40 -----||----- = 40%

100 -----||----- = 100%

120 -----||----- = 100%, dst.

Kadar protein

Pada kadar protein tetap, peningkatan kadar obat akan menurunkan fraksi obat yang terikat.

Sifat obat yang terikat pada protein dalam darah tidak dapat menembus membran hayati, sehingga tidak dapat menembus keluar dari pembuluh darah mencapai tempat kerjanya, masuk ke dalam organ biotransformasi (mis. hati) dan organ eliminasi (mis. ginjal).

Akibatnya obat yang terikat protein tidak mampu menunjukkan efek farmakologinya, tidak mengalami biotransformasi dan ekskresi.

Kadar protein

Karena pengikatan bersifat reversibel, maka obat yang terikat pada protein dapat didesak oleh obat atau senyawa lain yang afinitasnya terhadap protein lebih kuat.

Apabila kadar protein dalam darah mis. albumin, menurun (hipoalbuminemia) maka jumlah obat yang terikat akan berkurang dan mengakibatkan meningkatnya kadar obat bebas, berkurangnya kadar protein dalam plasma, dijumpai pada :

Keadaan	Mekanisme
Penyakit hati	Menurunnya sintesis protein
Trauma	Meningkatnya katabolisme/metabolisme protein
Luka bakar	Distribusi albumin ke dalam ruang ekstrasvaskuler
Penyakit ginjal	Eliminasi protein yang berlebihan

Kadar protein

Di samping menurunnya kadar protein dalam darah, berkurangnya kemampuan albumin mengikat obat dapat disebabkan oleh perubahan molekul albumin, adanya inhibitor endogen, misalnya asam lemak bebas, dan asidosis metabolik.

Pada beberapa penyakit, misalnya tumor ganas, mialgia, neurosis, psikosis, paranonia dijumpai **hiperalbuminemia**, akibatnya obat bebas meningkat sehingga toksisitasnya meningkat pula.

Pengikatan obat oleh material hayati berpengaruh terhadap V_d obat. Semakin banyak obat terikat protein plasma, semakin kecil V_d . Semakin banyak obat terikat protein plasma jaringan semakin besar

V_d

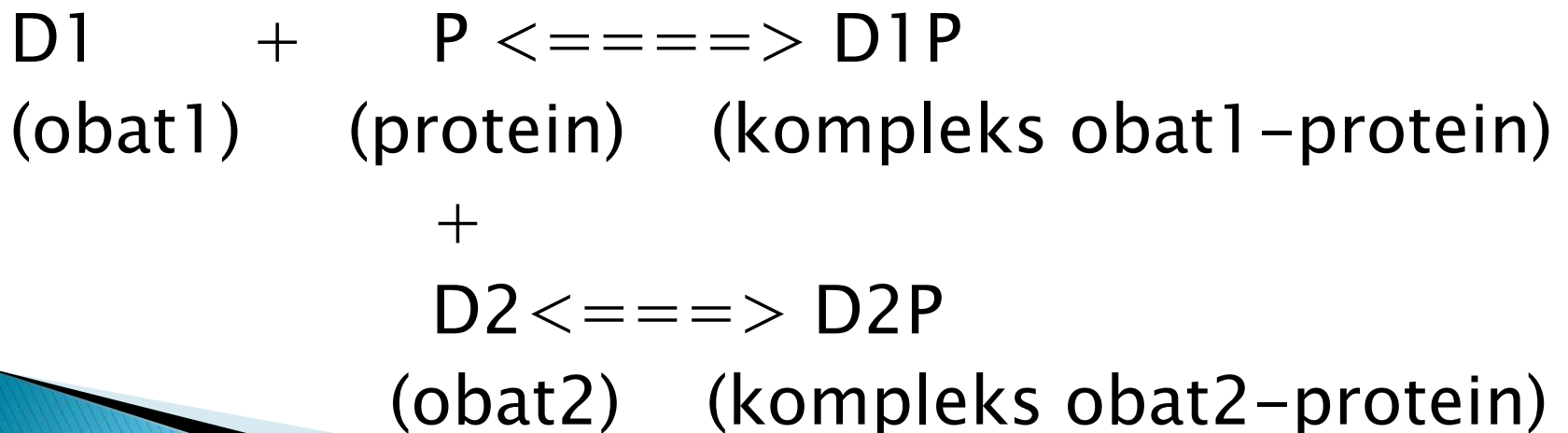
Kadar obat

Pengikatan Obat		Kadar obat dalam darah	Vd
Dalam Darah	Dalam Jaringan		
Naik	Turun	Naik	Turun
Turun	Naik	Turun	Naik

Pendesakan

Pengikatan obat oleh material hayati umumnya tidak spesifik dan reversibel.

Oleh karena itu, obat yang terikat pada protein dapat didesak oleh obat lain yang afinitasnya terhadap protein lebih kuat daripada obat yang terikat.



Contoh hasil pendesakan

Kasus Obat X :

1. Dosis terapi obat X :
Bebas (5%) dan Terikat (95%)
2. Adanya pendesakan obat X oleh obat lain
mengakibatkan :
Bebas (10%) dan Terikat (90%)

Artinya : jika jendela terapinya sempit, obat X jadi berbahaya, karena toksisitasnya meningkat (2x dari dosis terapi atau 100%).

Contoh hasil pendesakan

Kasus Obat Y :

1. Dosis terapi obat Y :
Bebas (40%) dan Terikat (60%)
2. Adanya pendesakan obat Y oleh obat lain mengakibatkan :
Bebas (50%) dan Terikat (50%)

Artinya : Nilai kenaikan obat bentuk bebas sebesar 10% (dari 40% ke 50% atau naik 25% dari dosis terapi), kurang berarti obat Y secara klinik atau tidak berbahaya.

Penambahan D2 meningkatkan kadar obat bebas D1. Peristiwa pendesakan ini mempunyai arti klinik (perlu diwaspadai) jika afinitas obat yang didesak itu terhadap protein sangat tinggi (fraksi obat yang terikat 80–90%) dan V_d obat yang terdesak kecil (kurang dari 0,15 ml/gBB).

Jika V_d nya besar, kenaikan kadar obat bebas D1 minimal, sebaliknya jika V_d nya kecil, kadar obat bebas dan juga kadar obat dalam tempat kerjanya meningkat. Hal ini meningkatkan intensitas kerja obat atau toksisitasnya.

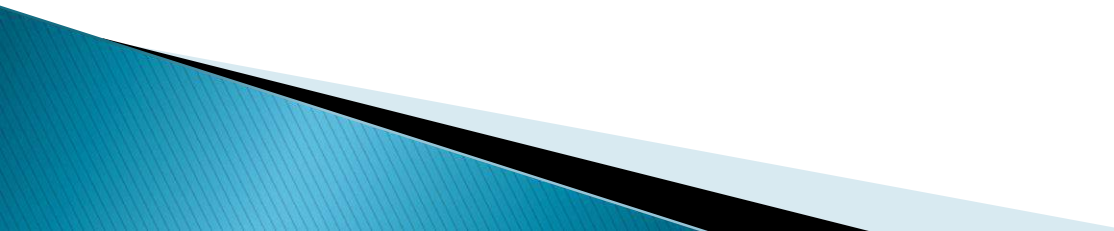
Pendesakan obat dari ikatannya dengan protein yang perlu diwaspadai

Obat/senyawa yang didesak	Obat yang mendesak	Akibat
Warfarin dan antikoagulan lain jenis kumarin	Kloralfibrat, asam mefenamat, asam nalidiksat, oksifenbutazon, fenilbutazon, kloralhidrat	Perdarahan
Tolbutamid	Fenilbutazon, salisilat, sulfonamida	Koma hipoglikemik
Bilirubin	Salisilat, sulfonamida	Kernikterus

Free to work

As a drug travels through the body, it comes in contact with proteins such as the plasma protein albumin.

The drug can remain free or bind to the protein. The portion of a drug that's bound to a protein is inactive and can't exert a therapeutic effect. Only the free, or unbound, portion remains active.



Free to work

A drug is said to be highly protein-bound if more than 80% of the drug is bound to protein.



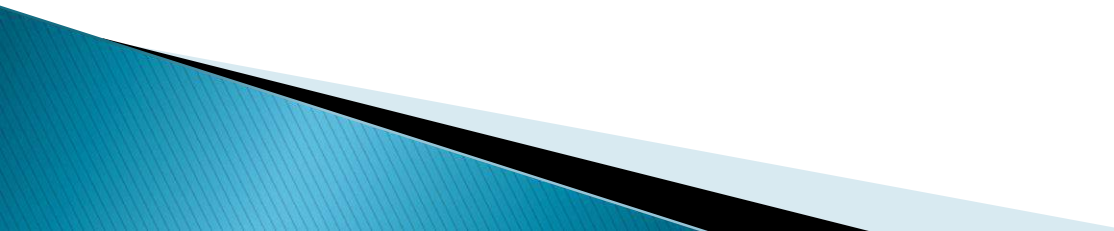
Distribution of an absorbed drug within the body

depends on several factors:

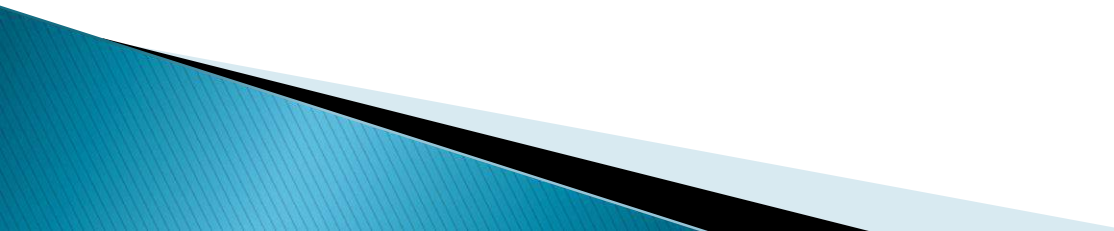
- Blood flow
- Solubility
- Protein binding

Tempat distribusi

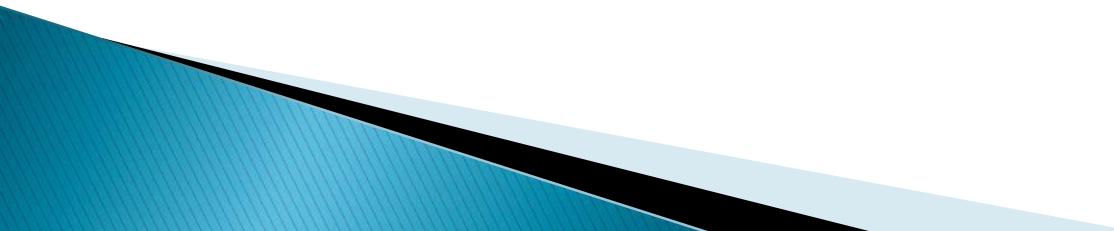
Cairan tubuh jaringan :

- Protein plasma
 - Hati
 - Ginjal
 - Tulang
 - Lemak
 - Sawar darah otak
 - Sawar plasenta
- 

Faktor–faktor yang mempengaruhi distribusi obat

1. Sifat fisika kimia obat
 - pKa
 - koefisien partisi lipid/air
 2. pH kompartemen cairan tubuh
 3. Mekanisme transport
 4. Pengikatan obat oleh material hayati
 5. Kecepatan alir darah (distribusi regional alir darah) ke berbagai jaringan dan organ tubuh
- 

Contoh Klinis Pengaruh Distribusi

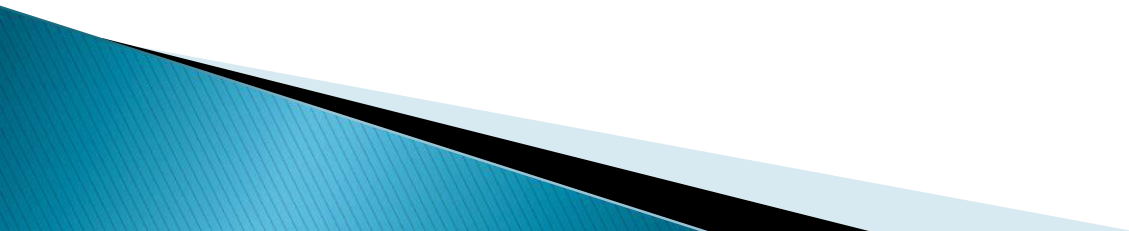
- ▶ **Warfarin:** ikatan albumin tinggi → perubahan fraksi bebas bisa bermakna klinis
 - ▶ **Aminoglikosida:** distribusi terutama di cairan ekstrasel → distribusi jaringan terbatas
 - ▶ **Obat lipofilik:** mudah masuk jaringan lemak dan SSP
 - ▶ **Hipoalbuminemia:** dapat meningkatkan fraksi obat bebas
- 

METABOLISM

Oleh :
Karmelia Intany Doko

Metabolism

Drug metabolism (biotransformation) is the process by which the body changes a drug from its dosage form to a more water-soluble form that can be excreted.



Metabolisme Obat (Biotransformasi)

- ▶ proses perubahan struktur kimia obat oleh enzim
- ▶ tujuan utama: meningkatkan polaritas agar mudah diekskresikan
- ▶ terutama terjadi di hati
- ▶ dapat menghasilkan:
 - metabolit inaktif
 - metabolit aktif
 - metabolit toksik

Drugs can be metabolized in several ways:

- ▶ Most drugs are metabolized into inactive metabolites (products of metabolism), which are then excreted
- ▶ Other drugs are converted to active metabolites, which are capable of exerting their own pharmacologic action. Active metabolites may undergo further metabolism or may be excreted from the body unchanged.
- ▶ Some drugs can be administered as inactive drugs (called *prodrugs*), which don't become active until they're metabolized.

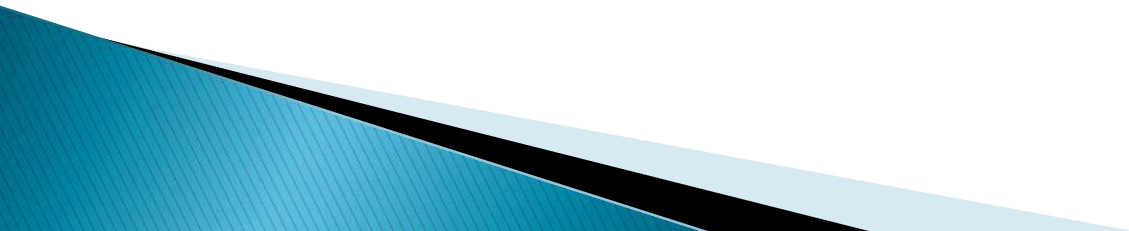
Where metabolism happens

The majority of drugs are metabolized by enzymes in the liver; however, metabolism can also occur in the plasma, kidneys, and membranes of the intestines. In contrast, some drugs inhibit or compete for enzyme metabolism, which can cause the accumulation of drugs when they're given together. This accumulation increases the potential for an adverse reaction or drug toxicity.



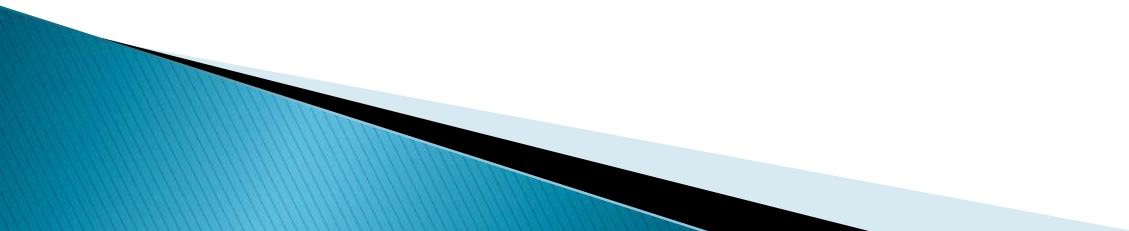
Conditional considerations

Certain diseases can reduce metabolism. These include liver diseases such as cirrhosis as well as heart failure, which reduces circulation to the liver.



Gene machine

Genetics allows some people to metabolize drugs rapidly and others to metabolize them more slowly.



Stress test

Environment, too, can alter drug metabolism. For example, cigarette smoke may affect the rate of metabolism of some drugs; a stressful situation or event, such as prolonged illness, surgery, or injury, can also change how a person metabolizes drugs.

The age game

Developmental changes can also affect drug metabolism. For instance, infants have immature

JALUR RESPON OBAT

- ▶ Langsung ke “site of action” → respon biologis
- ▶ Tidak aktif → metabolisme → aktif → “site of action” → respon biologis

Reaksi Metabolisme Fase I

- ▶ reaksi:

- Oksidasi
- Reduksi
- Hidrolisis

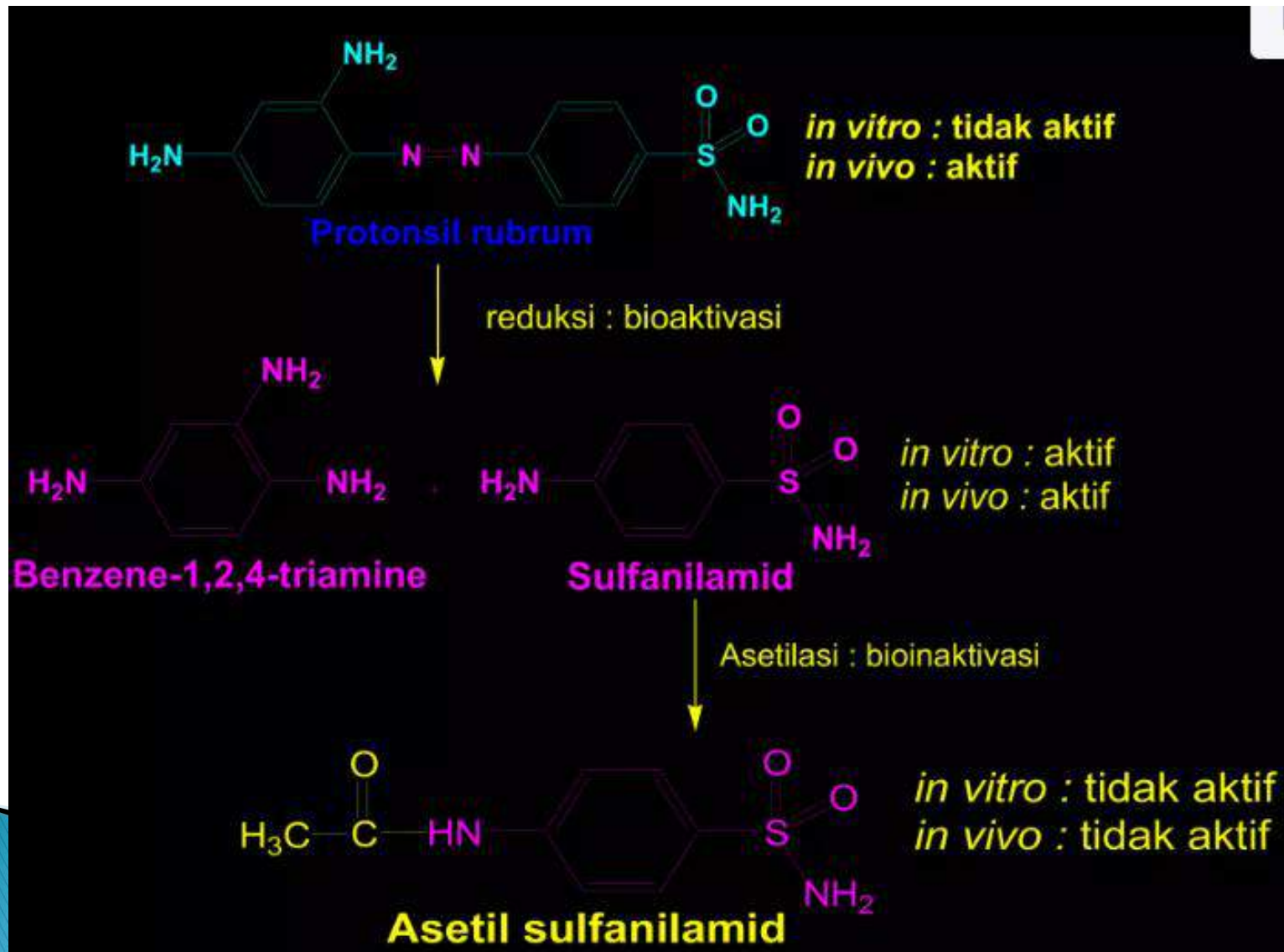
umumnya melibatkan enzim sitokrom P450
hasil fase I:

- ▶ obat bisa menjadi lebih polar
 - ▶ bisa inaktif
 - ▶ bisa aktif
 - ▶ bisa menjadi metabolit reaktif/toksik
- 

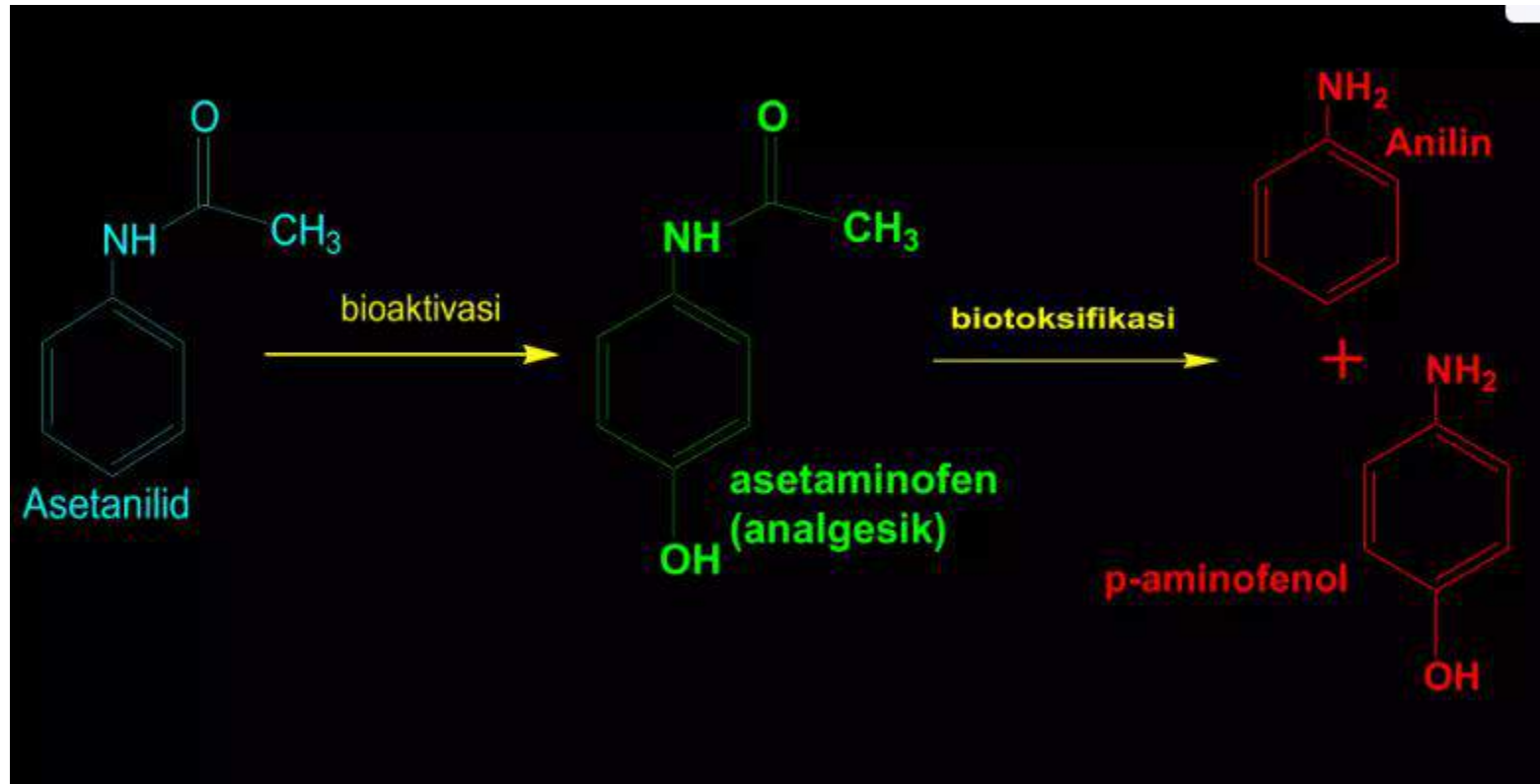
Reaksi Metabolisme Fase II

- ▶ reaksi konjugasi dengan senyawa endogen
- ▶ contoh:
 - Glukuronidasi
 - Sulfatasi
 - Asetilasi
 - Metilasi
 - konjugasi glisin/glutation
- ▶ umumnya menghasilkan metabolit yang lebih hidrofilik dan mudah diekskresikan

Contoh bioaktivasi dan bioinaktivasi



CONTOH BIOAKTIVASI DAN BIOTOKSIFIKASI

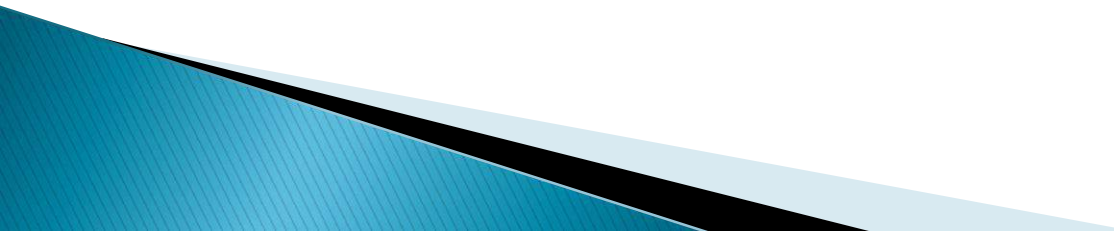


Contoh obat yang hasil metabolismenya mempunyai:

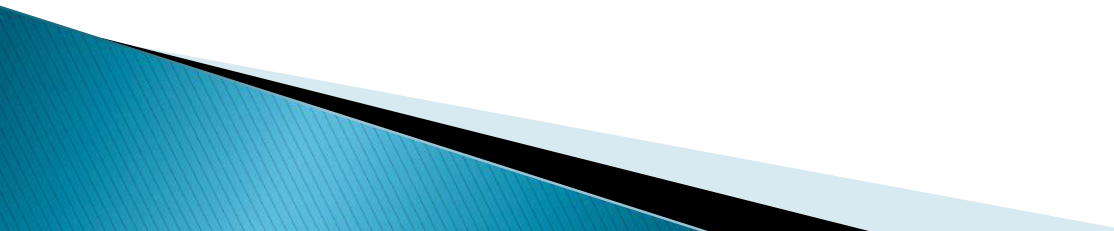
- ▶ efek farmakologis yang berbeda dengan senyawa induk



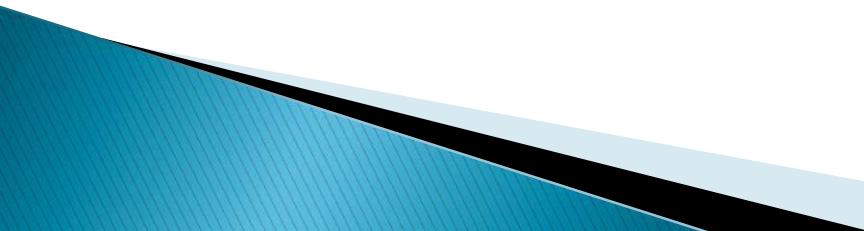
Hubungan Metabolisme dengan Aktivitas Obat

- ▶ **aktivasi obat:** prodrug → obat aktif
 - ▶ **inaktivasi obat:** penghentian efek obat
 - ▶ **metabolit aktif:** efek dapat tetap berlangsung
 - ▶ **metabolit toksik:** meningkatkan risiko toksisitas
- 

Implikasi Klinis Metabolisme Obat

- ▶ aktivasi prodrug
 - contoh: kodein → morfin
 - ▶ inaktivasi obat aktif
 - ▶ interaksi obat
 - induksi enzim → metabolisme meningkat → kadar obat turun
 - inhibisi enzim → metabolisme menurun → kadar obat naik
 - ▶ pembentukan metabolit toksik
- 

Faktor yang Memengaruhi Metabolisme Obat

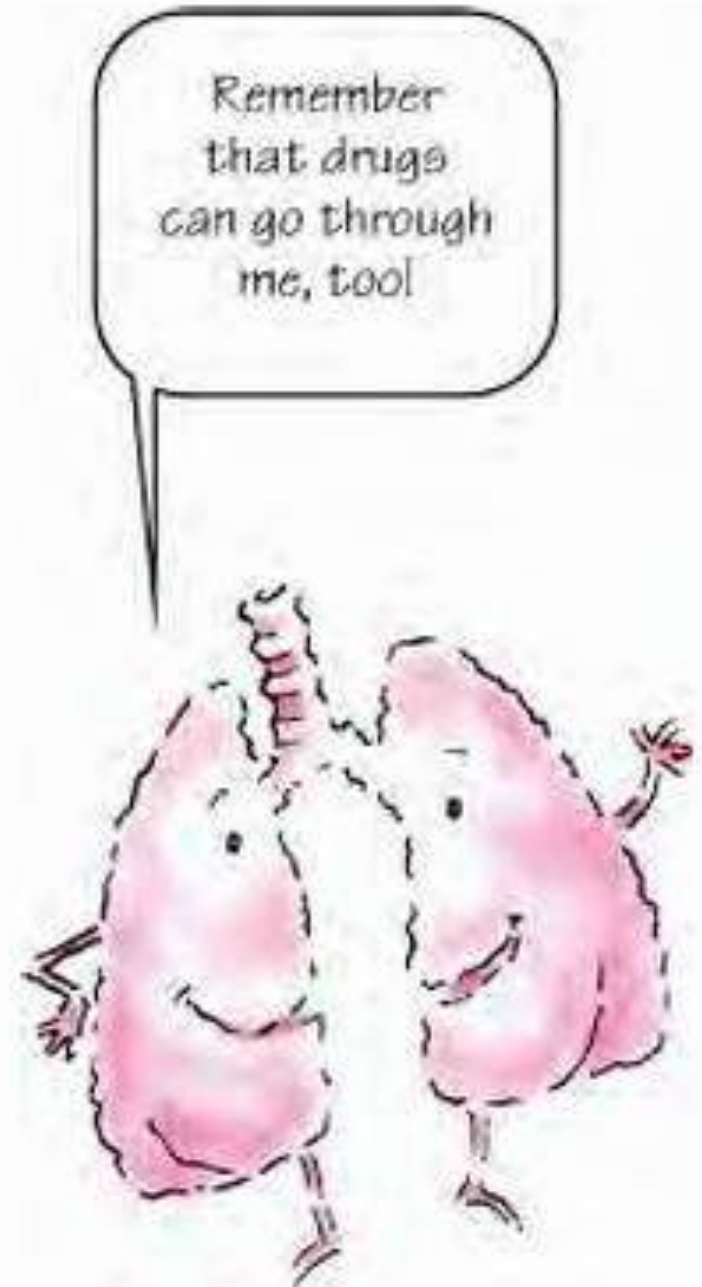
- ▶ Usia
 - ▶ Genetik
 - ▶ Fungsi hati
 - ▶ Aliran darah ke hati
 - ▶ Status nutrisi
 - ▶ Penyakit
 - ▶ Kebiasaan merokok/lingkungan
 - ▶ Interaksi obat
- 

EXCRETION

Oleh :
Karmelia Intany Doko

EXCRETION

Drug excretion refers to the elimination of drugs from the body. Most drugs are excreted by the kidneys and leave the body through urine. Drugs can also be excreted through the lungs, exocrine (sweat, salivary, of mammary) glands, skin, and intestinal tract.



Ekskresi Obat

- ▶ jalur utama: ginjal
- ▶ jalur lain: empedu, paru, saliva, ASI, keringat
- ▶ ekskresi menentukan lama obat bertahan dalam tubuh

Mekanisme Ekskresi Ginjal

- ▶ filtrasi glomerulus
 - ▶ sekresi tubulus aktif
 - ▶ reabsorpsi tubulus pasif
-
- ▶ hanya obat bebas yang dapat difiltrasi
 - ▶ obat lipofilik cenderung direabsorpsi kembali

Half-life = half the drug

The half-life of a drug is the time it takes for one-half of the drug to be eliminated by the body. Factors that affect a drug's half-life include its rate of absorption, metabolism, and excretion. Knowing how long a drug remains in the body helps determine how frequently it should be administered.

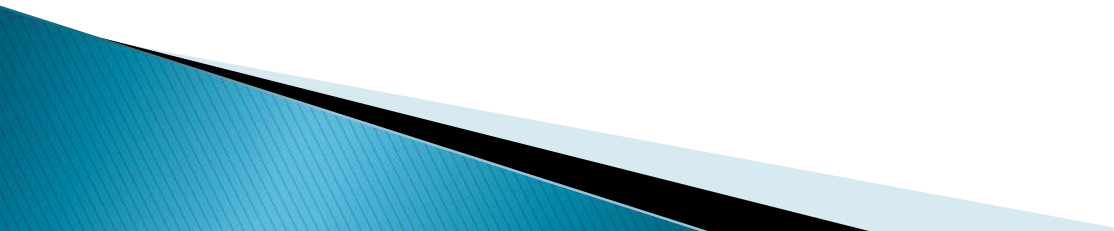
Half-life = half the drug

A drug that's given only once is eliminated from the body almost completely after four or five half-lives. A drug that's administered at regular intervals, however, reaches a steady concentration (or steady state) after about four or five half-lives. Steady state occurs when the rate of drug administration equals the rate of drug excretion.



Onset, peak, and duration

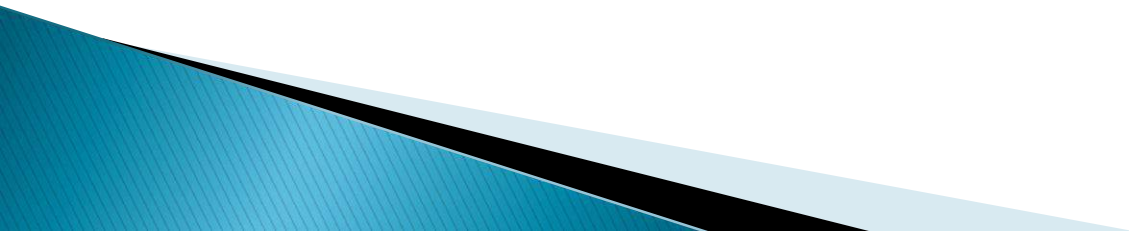
In addition to absorption, distribution, metabolism, and excretion, three other factors play important roles in a drug's pharmacokinetics:

- ▶ Onset of action
 - ▶ Peak concentration
 - ▶ Duration of action
- 

Light, camera Action !

The onset of action to the time interval from when the drug is administered to when its therapeutic effect actually begins.

Rate of onset varies depending on the route of administration and other pharmacokinetic properties.

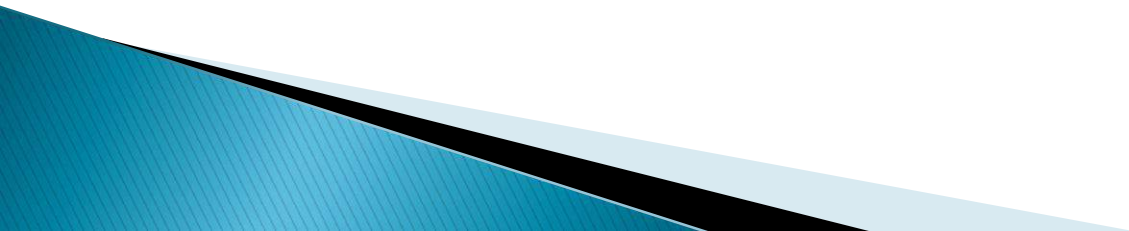


Peak performance

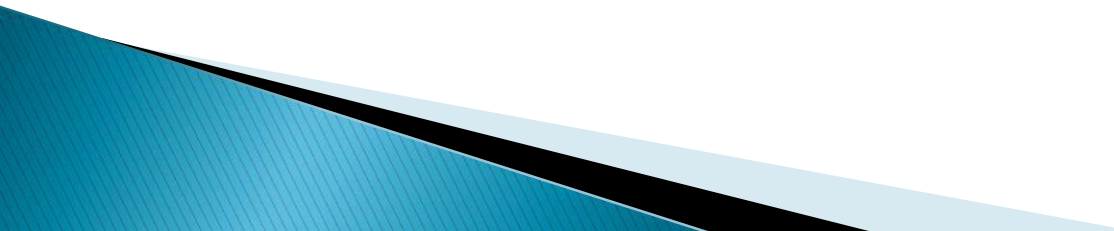
As the body absorbs more drug, blood concentration levels rise. The peak concentration level is reached when the absorption rate.

Sticking around

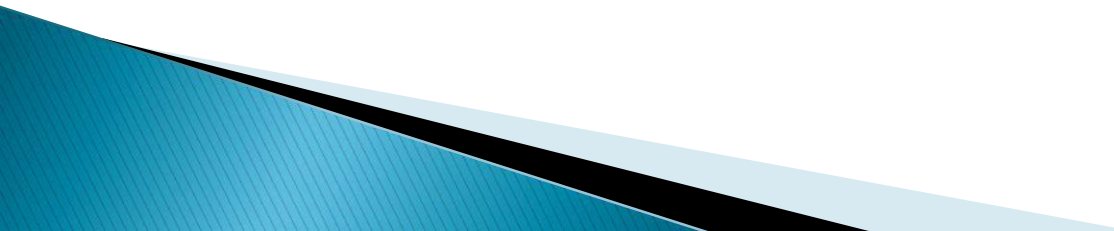
The duration of action is the length of time the drug produces its therapeutic effect.



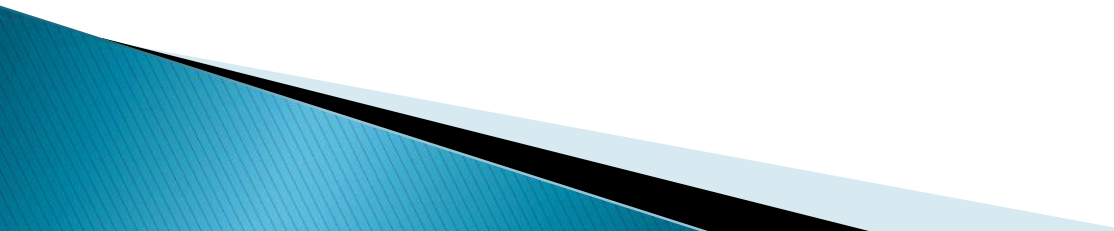
Faktor yang Memengaruhi Ekskresi

- ▶ fungsi ginjal
 - ▶ Ikatan protein plasma
 - ▶ Kelarutan lipid
 - ▶ pH urin
 - ▶ Usia
 - ▶ Interaksi obat
 - ▶ Aliran darah ginjal
- 

Pengaruh Ekskresi terhadap Aktivitas Obat

- ▶ ekskresi cepat → durasi kerja lebih singkat
 - ▶ ekskresi lambat → risiko akumulasi meningkat
 - ▶ gangguan ginjal → kadar obat dapat meningkat
 - ▶ perlu penyesuaian dosis pada obat tertentu
- 

Ion Trapping dan Relevansi Klinis

- ▶ asam lemah lebih mudah diekskresikan dalam urin alkalis
 - ▶ basa lemah lebih mudah diekskresikan dalam urin asam
 - ▶ penting pada beberapa kasus keracunan/overdosis
- 

Ringkasan

- ▶ **Distribusi** menentukan obat mencapai target atau tidak
- ▶ **Metabolisme** menentukan obat menjadi aktif, inaktif, atau toksik
- ▶ **Ekskresi** menentukan lama obat bertahan dalam tubuh
- ▶ Ketiga proses ini memengaruhi:
 - Onset
 - Intensitas efek
 - Durasi kerja
 - Akumulasi
 - Toksisitas

PUSTAKA



Clinical Pharmacology Made Incredibly Easy! 3rd Edition

© 2009 Lippincott Williams & Wilkins

Front of Book

Authors

Not another boring lecture!

Table of Contents

- 1 Fundamentals of clinical pharmacology
- 2 Autonomic nervous system drugs
- 3 Neurologic and neuromuscular drugs
- 4 Pain medications
- 5 Cardiovascular drugs
- 6 Hematologic drugs
- 7 Respiratory drugs
- 8 Gastrointestinal drugs
- 9 Genitourinary drugs
- 10 Anti-infective drugs
- 11 Anti-inflammatory, anti-allergy, and immunosuppressant drugs
- 12 Psychotropic drugs
- 13 Endocrine drugs
- 14 Drugs for fluid and electrolyte balance
- 15 Antineoplastic drugs

Back of Book

End Matter

Appendices, references, and index

Other major drugs

Vaccines and treatment for biological weapons exposure

Treatment and antidotes for chemical weapons exposure

Herbal drugs

End Matter

Selected references

Index

A B C D E F
G H I J K L M
N O P Q R S T
U V W X Y Z

Color Atlas of Pharmacology

2nd edition, revised and expanded

Heinz Lüllmann, M. D.

Professor Emeritus
Department of Pharmacology
University of Kiel
Germany

Albrecht Ziegler, Ph. D.

Professor
Department of Pharmacology
University of Kiel
Germany

Klaus Mohr, M. D.

Professor
Department of Pharmacology
and Toxicology
Institute of Pharmacy
University of Bonn
Germany

Detlef Bieger, M. D.

Professor
Division of Basic Medical Sciences
Faculty of Medicine
Memorial University of
Newfoundland
St. John's, Newfoundland
Canada

164 color plates by Jürgen Wirth



Thieme
Stuttgart · New York · 2000

Lüllmann, Color Atlas of Pharmacology © 2000 Thieme

All rights reserved. Usage subject to terms and conditions of license.

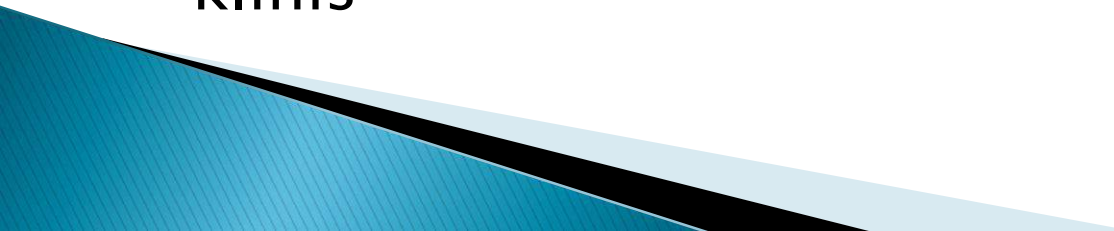
▶ drugbank

Penugasan Individu (10%)

Topik tugas:

Peta Reaksi Metabolisme Obat & Implikasi Klinis

Tujuan tugas:

- ▶ memahami konsep dasar metabolisme obat fase I dan fase II
 - ▶ mengidentifikasi jenis reaksi metabolisme yang umum
 - ▶ menganalisis peta metabolisme obat pilihan
 - ▶ mengaitkan metabolisme obat dengan implikasi klinis
- 

Komponen Wajib Tugas

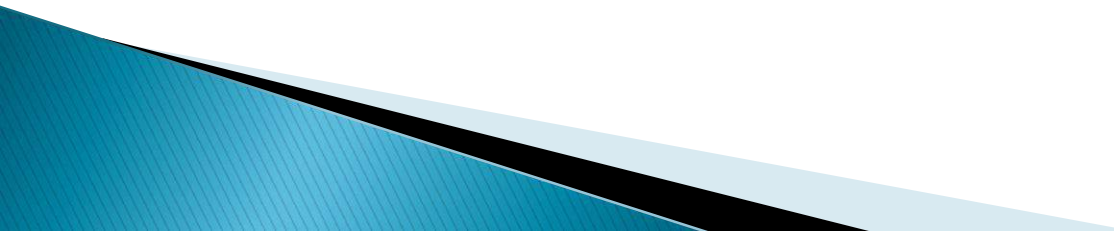
Mahasiswa menyusun laporan singkat yang memuat:

1. Tabel reaksi metabolisme obat
 - minimal **4 reaksi fase I**
 - minimal **4 reaksi fase II**
 - setiap reaksi disertai minimal **2 contoh obat**
2. Peta metabolisme 2 obat
 - menunjukkan alur fase I dan/atau fase II
 - memuat metabolit utama bila diketahui
 - disertai narasi singkat
3. Analisis 1 implikasi klinis
pilih salah satu:
 - interaksi obat akibat induksi/inhibisi metabolisme
 - prodrug / aktivasi metabolic
 - metabolit toksik dan implikasi keamanan pasien
4. Daftar pustaka: minimal **3 referensi**

Format Tugas

- ▶ bentuk: kajian ilmiah individu
- ▶ panjang: 3–6 halaman
- ▶ font: **Times New Roman 12**
- ▶ spasi: 1,5 (space after and before paragraph di nonaktifkan)
- ▶ ukuran kertas: **A4**
- ▶ margin: kiri 4cm, kanan 3cm, atas 3cm, bawah 3 cm
- ▶ sitasi dan daftar pustaka: **APA Style**
- ▶ gunakan **Mendeley / Zotero**
- ▶ bahasa: **Bahasa Indonesia ilmiah**
- ▶ tugas dikumpulkan dalam **PDF**
- ▶ tugas bersifat individu dan orisinal

Struktur Tugas

- ▶ Judul
 - ▶ Pendahuluan singkat
 - ▶ Konsep dasar metabolisme obat fase I dan fase II
 - ▶ Tabel reaksi metabolisme
 - ▶ Peta metabolisme 2 obat
 - ▶ Analisis implikasi klinis
 - ▶ Penutup
 - ▶ Daftar pustaka
- 

Rubrik penilaian

Aspek penilaian	Bobot
Ketepatan konsep metabolisme obat (fase I & fase II)	25%
Tabel reaksi metabolisme (kelengkapan & kualitas)	25%
Peta metabolisme 2 obat (akurasi & keterbacaan)	25%
Analisis implikasi klinis (kedalaman & ketepatan)	20%
Format penulisan, sitasi APA, ketepatan waktu	5%

Pengumpulan

- ▶ Batas waktu pengumpulan
20 Maret 2026 pukul 15.30 WIB
Format penamaan file : NIM_Nama Lengkap
Contoh: F22022146_Karmelia Intany Doko

Melalui link drive:

Kelas A

<https://drive.google.com/drive/folders/1v4XP3TW4hWJ15HwaTAktf9CCgjN6nHTh?usp=sharing>

Pengumpulan

- ▶ Batas waktu pengumpulan
20 Maret 2026 pukul 15.30 WIB
Format penamaan file : NIM_Nama Lengkap
Contoh: F22022146_Karmelia Intany Doko

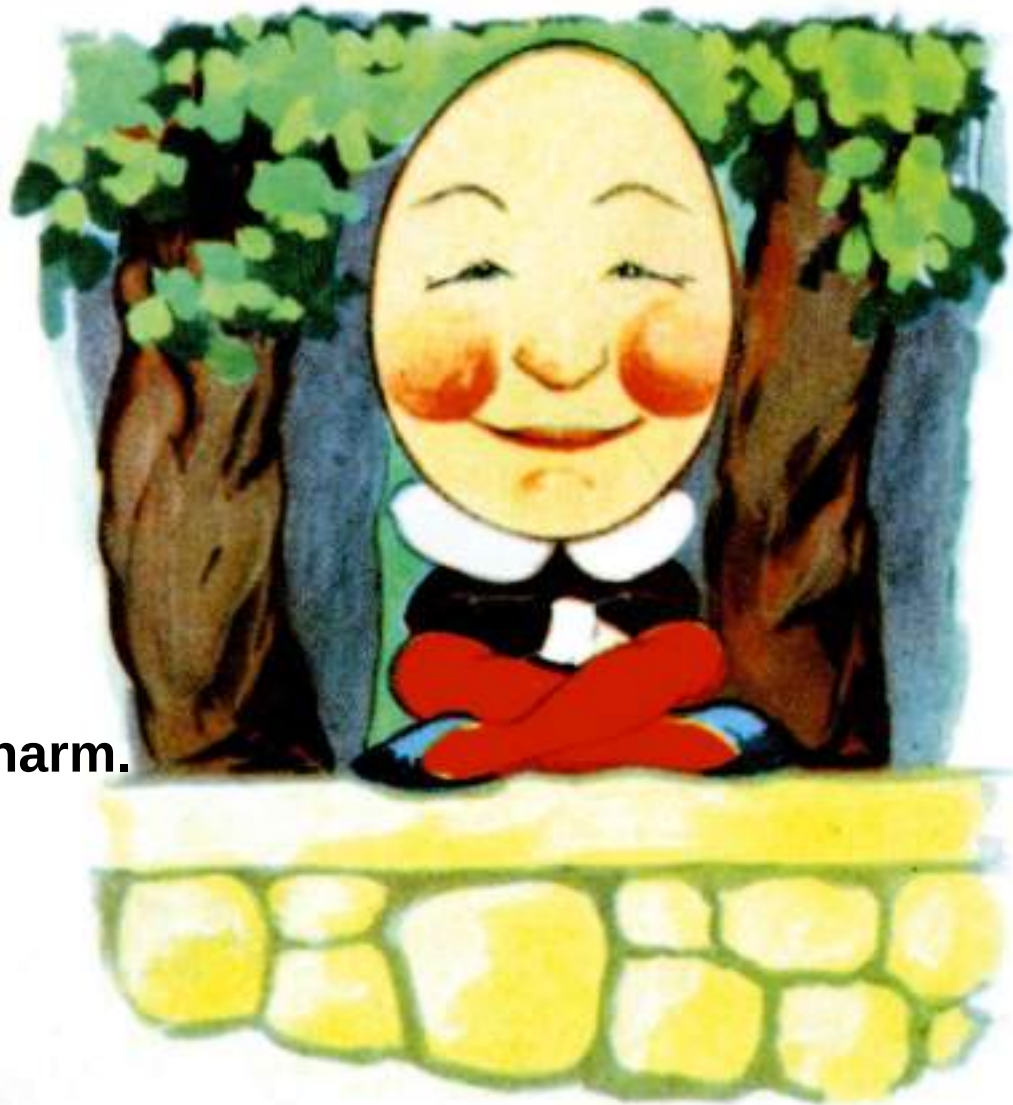
Melalui link drive:

Kelas B

https://drive.google.com/drive/folders/1vKz6SXxGS9w-K0Ar_xXE5IMHD8E-yA0w?usp=sharing

ASAS UMUM TOKSIKOLOGI

apt. Karmelia Intany Doko, M.Pharm.



Capaian Pembelajaran Pertemuan

SubCPMK 3.4.1: Menganalisis asas umum toksikologi dan faktor yang memengaruhi efek farmakologis/toksisitas

Bahan kajian: kondisi, mekanisme, wujud, sifat, serta faktor yang memengaruhi efek

Indikator: mampu menganalisis soal UTS secara tepat



POKOK BAHASAN ASAS UMUM TOKSIKOLOGI

ASAS UMUM TOKSIKOLOGI

1. KONDISI EFEK TOKSIK
2. MEKANISME EFEK TOKSIK
3. WUJUD EFEK TOKSIK
4. SIFAT EFEK TOKSIK

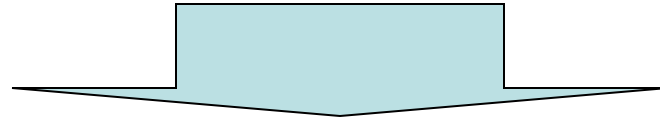


Efek farmakologis vs efek toksik

- efek farmakologis: efek yang diharapkan
- efek toksik: efek merugikan
- keduanya dipengaruhi dosis, rute, waktu pajanan, dan faktor individu



NASIB ZAT BERACUN DALAM TUBUH



ABSORPSI
DISTRIBUSI
METABOLISME
EKSRESI



Peta Besar Asas Umum Toksikologi

- Kondisi efek toksik
- Mekanisme efek toksik
- Wujud efek toksik
- Sifat efek toksik
- dipengaruhi oleh:
 - Dosis pajanan
 - Rute pajanan
 - Waktu pajanan
 - Faktor individual



Dosis pajanan dan efek toksik

“The dose makes the poison”

- makin besar dosis → peluang efek toksik meningkat
- ada ambang efek tertentu
- respons bisa berbeda menurut dosis rendah vs tinggi
- Contoh:
 - parasetamol dosis terapi vs overdosis
 - paparan logam berat rendah kronik vs tinggi akut



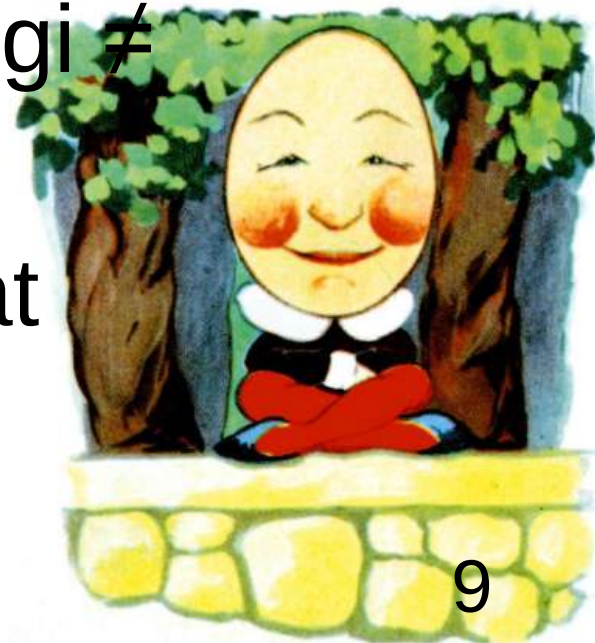
Rute pajanan memengaruhi efek toksik

- Oral
- Inhalasi
- Dermal
- Parenteral
- Tiap rute memberi:
 - Kecepatan absorpsi berbeda
 - Besar paparan sistemik berbeda
 - Organ target awal berbeda
- Contoh:
 - gas toksik lebih relevan via inhalasi
 - iritan korosif bisa berat via oral/dermal
 - pestisida bisa bermakna lewat kulit



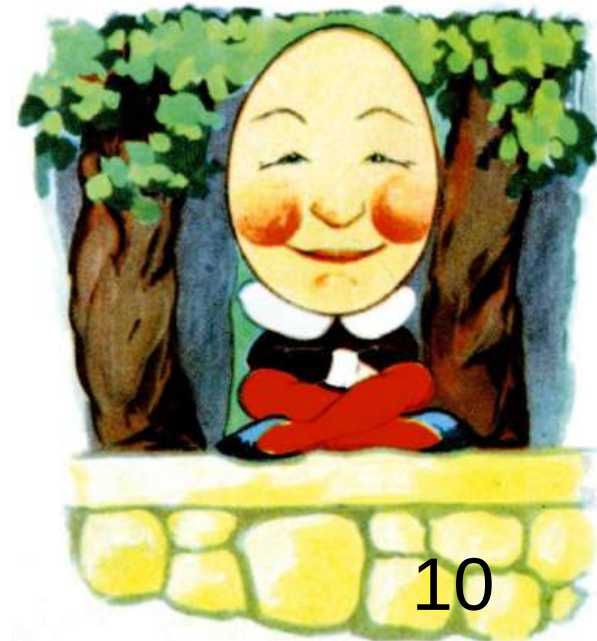
Waktu pajanan memengaruhi toksisitas

- Akut
- Subakut/subkronis
- Kronis
- Paparan singkat dosis tinggi $\neq$ paparan lama dosis kecil
- toksisitas kronis bisa akibat akumulasi



Faktor individual

- Usia
- Jenis kelamin
- Genetik
- Status nutrisi
- Fungsi hati/ginjal
- Kehamilan
- Penyakit penyerta
- Interaksi obat/zat lain



KONDISI EFEK TOKSIK

: KEADAAN ATAU FAKTOR YANG
MEMPENGARUHI KEEFEKTIFAN
ADME ZB DALAM TUBUH

SHG MENENTUKAN

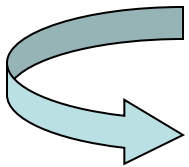
KEBERADAAN ZAT
UTUH/METABOLIT ATAU
KEEFEKTIFAN ANTARAKSI
DENGAN SEL SASARAN



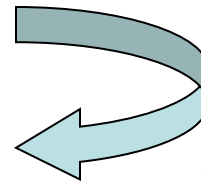
MEKANISME EFEK TOKSIK

DASAR: SIFAT DAN TEMPAT KEJADIAN

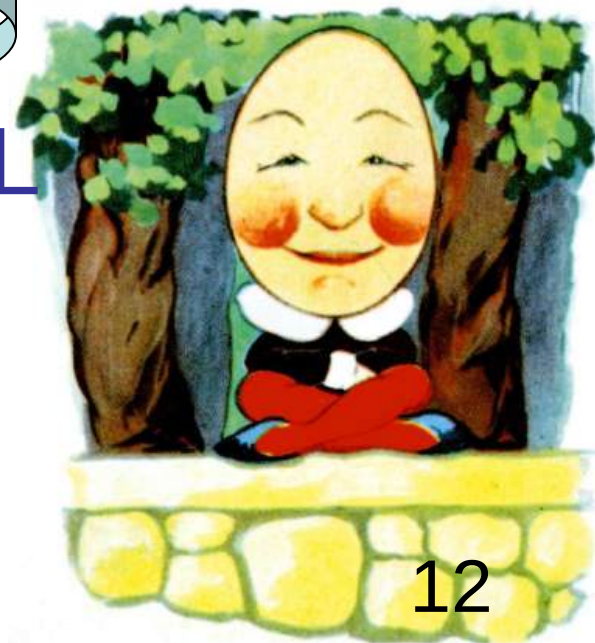
MEKANISME LUKA



INTRASEL



EKSTRASEL



CONTOH MEKANISME LUKA INTRASEL

- OBAT INDUK

MEMBRAN : BOTULINUS TOKSIN
ANESTETIKA UMUM

DNA : MUSTARD
NITROGEN

PROTEIN : STREPTOMISIN

PRODUK ENERGI :SIANIDA



CONTOH MEKANISME LUKA INTRASEL

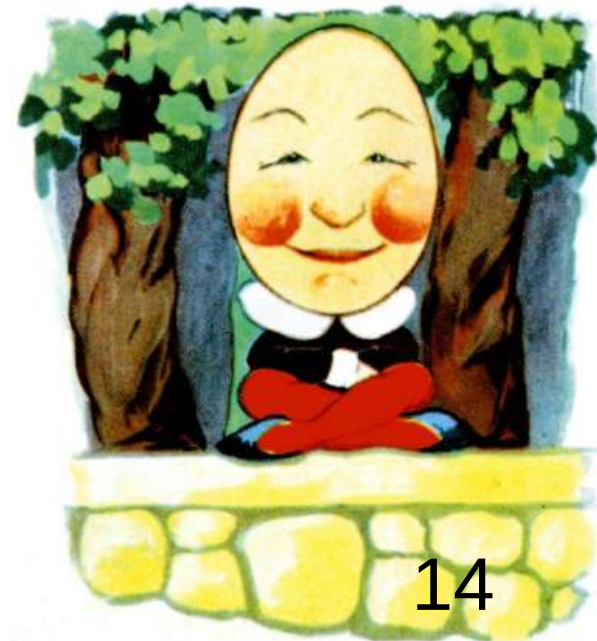
- METABOLIT

ELEKTROFIL : AFLATOKSIN

PARASETAMOL

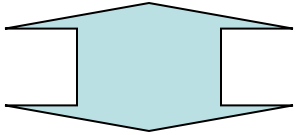
INH

RADIKAL : CCL₄

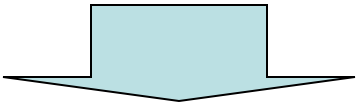


MEKANISME LUKA EKSTRASEL

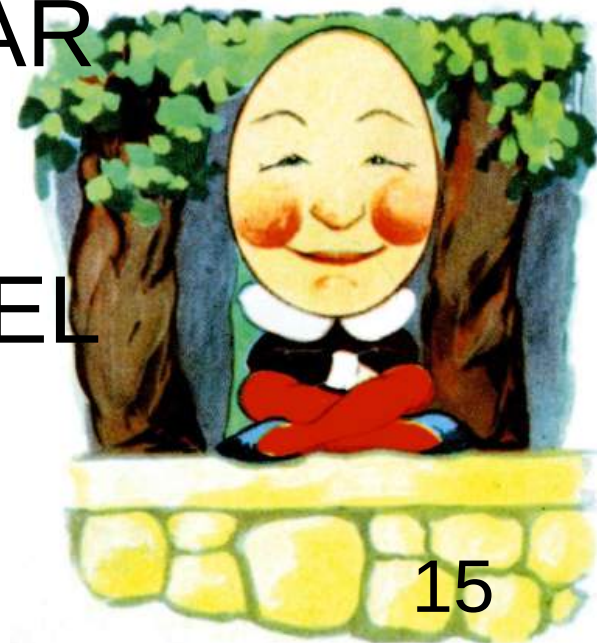
KEHIDUPAN SEL



LINGKUNGAN EKSTRA SEL



METABOLISME BASAL/DASAR
&
PENGATURAN AKTIVITAS SEL



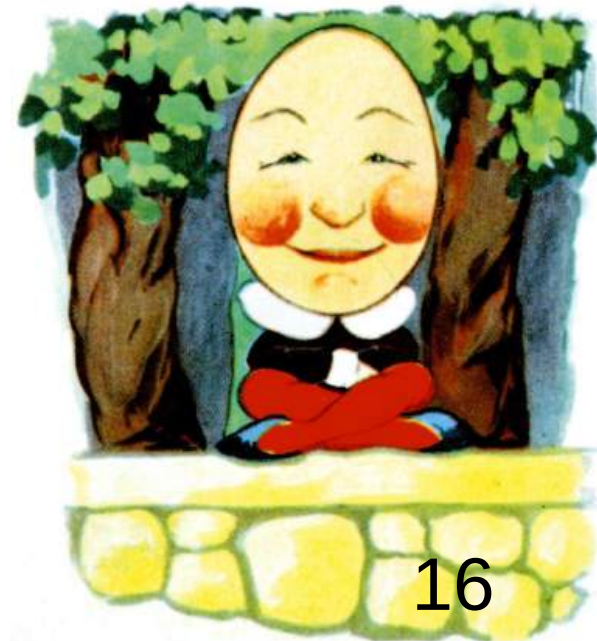
METABOLISME BASAL/DASAR

- OKSIGEN

PRODUK ENERGI :NITRIT

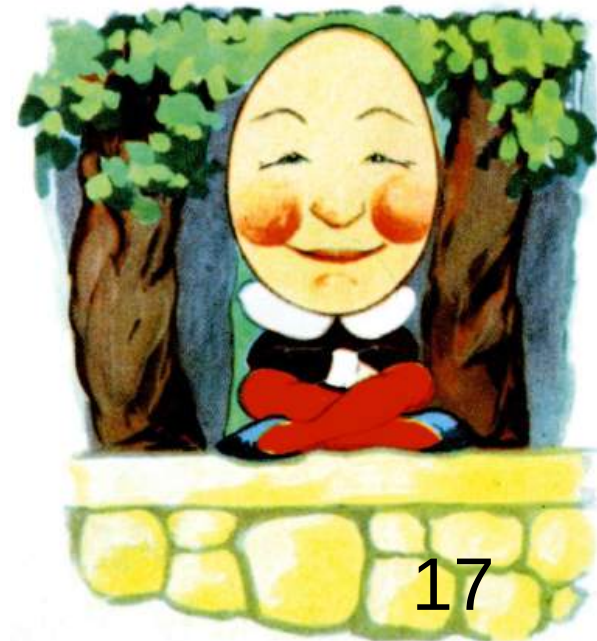
- HARA

PRODUK ENERGI &
PERTUMBUHAN SEL
: VITAMIN& PROTEIN



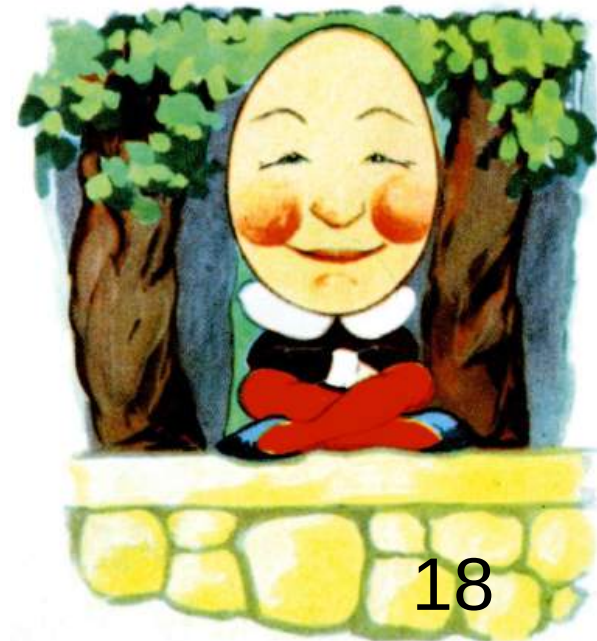
PENGATURAN AKTIVITAS SEL

- HORMON : METALIBUR
- SARAF : PESTISIDA
- IMUN : PENISILIN



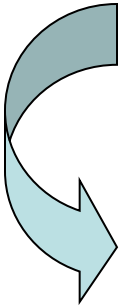
WUJUD EFEK TOKSIK

- PERUBAHAN BIOKIMIA
- PERUBAHAN FUNGSIONAL
- PERUBAHAN STRUKTURAL

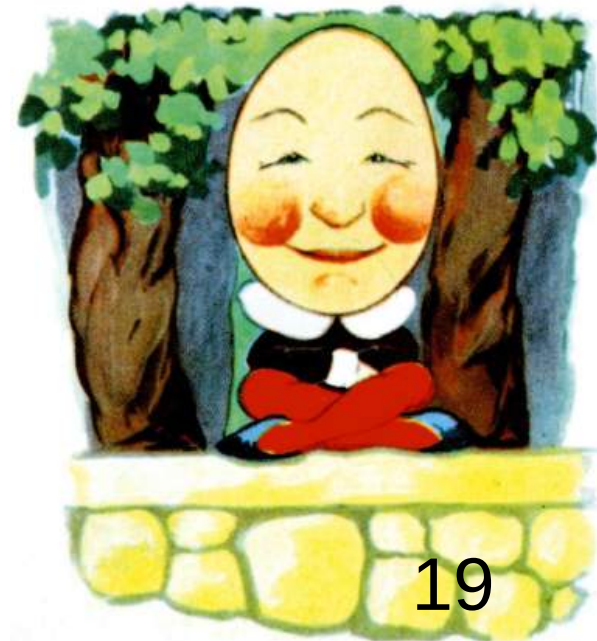


PERUBAHAN BIOKIMIA

- HAMBATAN RESPIRASI SEL
- GANGGUAN PASOK ENERGI

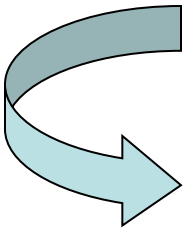


SIANIDA

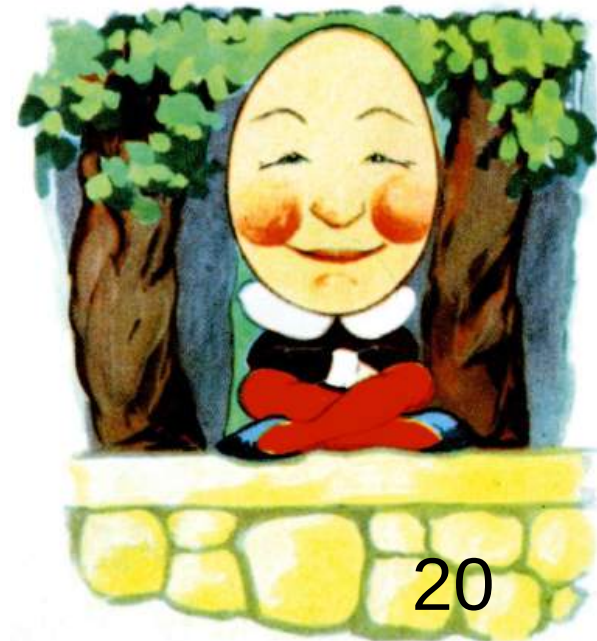


PERUBAHAN FUNGSIONAL

- ANOKSIA
- PERNAFASAN
- SISTEM SARAF
- HIPER/HIPOTENSI

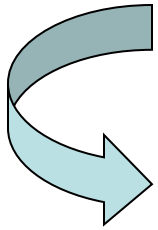


MALATION

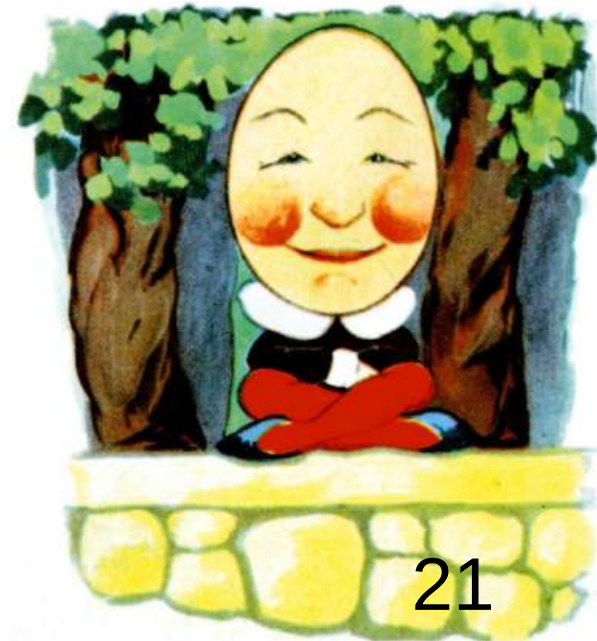


PERUBAHAN STRUKTURAL

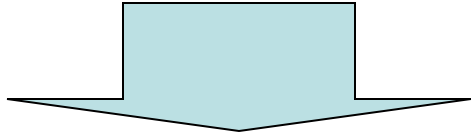
- DEGENERASI
- PROLIFERASI
- INFLAMASI/PERBAIKAN



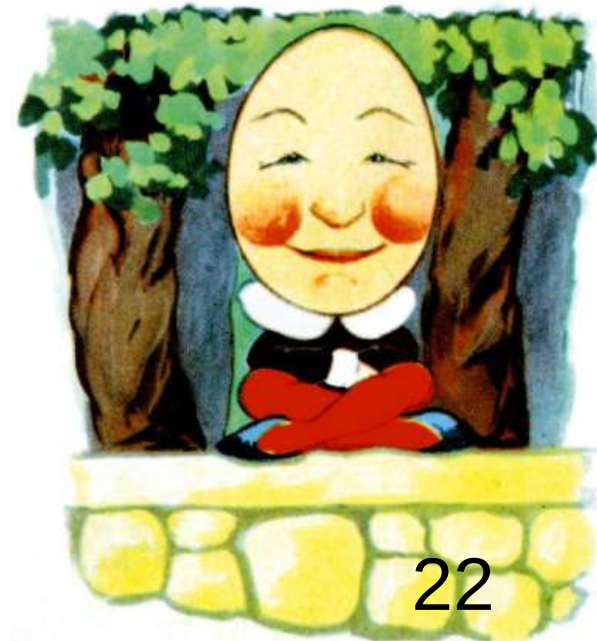
TETRASIKLIN



SIFAT EFEK TOKSIK

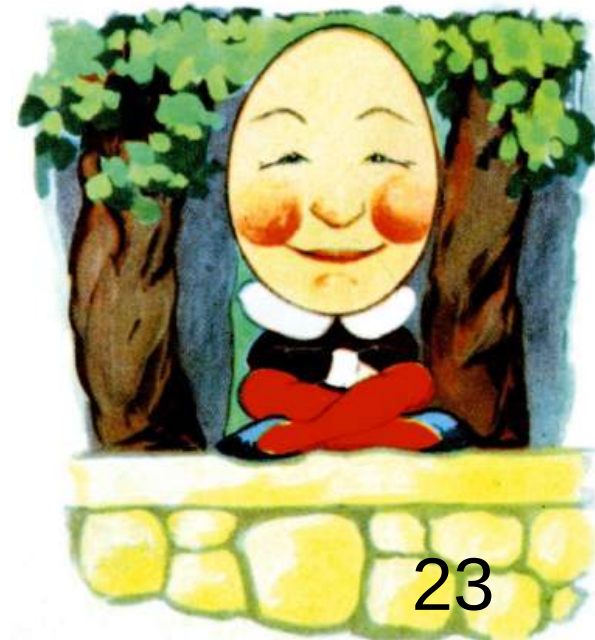


- TERBALIKKAN
- TAK TERBALIKKAN



SIFAT TERBALIKKAN

- KADAR RACUN HABIS, RESEPTOR KEMBALI
- EFEK TOKSIK CEPAT KEMBALI NORMAL
- KETOKSIKAN TGT TAKARAN



SIFAT TAK TERBALIKKAN

- KERUSAKAN MENETAP
- PENUMPUKAN EFEK TOKSIK
- PEMEJANAN TAKAN KECIL
JANGKA PANJANG
= TAKARAN BESAR
JANGKA PENDEK



Activation and excretion of carcinogenic benzanthraccne

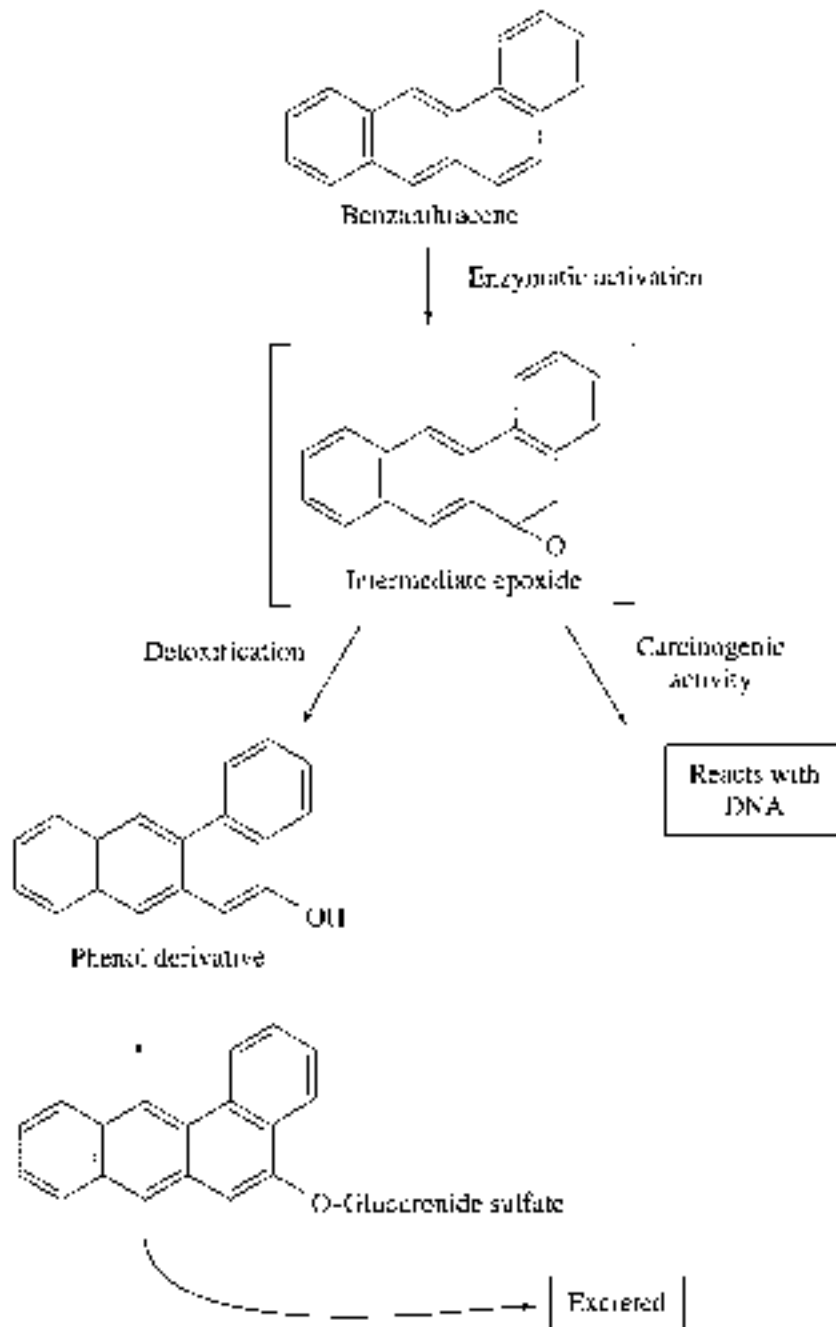
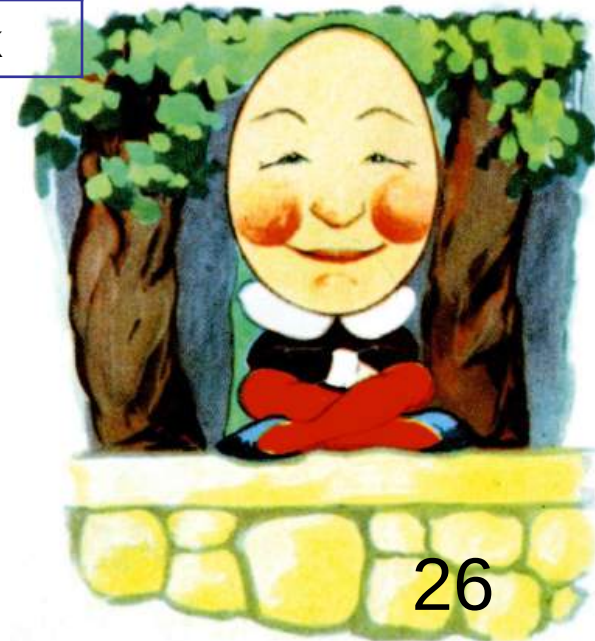


Figure 17.4 Activation of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs).
Source: C. Heidelberger (1975). Chemical carcinogenesis. *Annual Review of Biochemistry* 44:79-121. Reprinted with permission, from the *Annual Review of Biochemistry*, Volume 44 © 1975 by Annual Reviews (<http://www.annualreviews.org>).



Analisis hubungan faktor dengan efek toksik

Faktor	Dampak pada toksisitas
Dosis naik	risiko efek toksik naik
Rute inhalasi	onset bisa lebih cepat
Pajanan kronis	akumulasi / kerusakan organ
Gangguan hati	bioaktivasi/detoksifikasi berubah
Gangguan ginjal	eliminasi turun, akumulasi naik



Contoh analisis kasus

Kasus:

Seorang pasien lansia dengan gangguan ginjal menggunakan obat tertentu lalu muncul gejala toksik.

- faktor individual apa?
- ADME bagian mana yang berubah?
- wujud efek toksiknya apa?
- sifat efeknya reversible atau irreversible?



ASAS UMUM UJI TOKSIKOLOGI

**Karmelia
Intany Doko**



ASAS UMUM UJI TOKSIKOLOGI

KONSEP PENELITIAN

TAKRIF UJI TOKSIKOLOGI

SISTEM UJI TOKSIKOLOGI

PENENTU KESAHIHAN UJI
TOKSIKOLOGI

JENIS UJI TOKSIKOLOGI

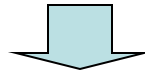
EVALUASI KEAMANAN

PENILAIAN RESIKO

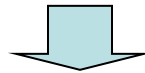


KONSEP PENELITIAN

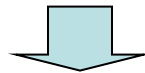
OBJEK UJI



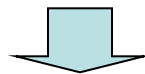
SUBYEK UJI



PROSES UJI



DATA



HASIL MANFAAT



TAKRIF UJI TOKSIKOLOGI

TATA CARA UTK MENDETEKSI
DAN MENGEVALUASI KONDISI,
MEKANISME, WUJUD, DAN SIFAT
EFEK TOKSIK ZAT KIMIA PADA
HEWAN UJI TERTENTU UTK
MENENTUKAN BATAS
KEAMANANNYA



SISTEM UJI TOKSIKOLOGI

OBYEK UJI : KONDISI, MEKANISME, WUJUD,
SIFAT EFEK TOKSIK ZAT KIMIA

SUBYEK UJI : HEWAN

PROSES UJI :

DATA : TOLOK UKUR KUALITATIF
TOLOK UKUR KUANTITATIF

HASIL : INFORMASI KETOKSIKAN

MANFAAT : EVALUASI BATAS KEAMANAN



PENENTU KESAHIHAN UJI TOKSIKOLOGI

1. BAHAN UJI
SPESIFIKASI SIFAT FISIKA
2. SUBYEK UJI
PEMILIHAN, KONDISI, JUMLAH, KETERBATASAN
UKURAN
3. TEKNIK/TATACARA
PENYIAPAN SEDIAAN, PENENTUAN DOSIS,
JALUR PEMEJANAN, VOL PEMEJANAN,
FREKUENSI PEMEJANAN, STOK SEDIAAN,
PENGAMBILAN CUPLIKAN, PENGAMATAN,
ANALISIS DAN EVALUASI HASIL



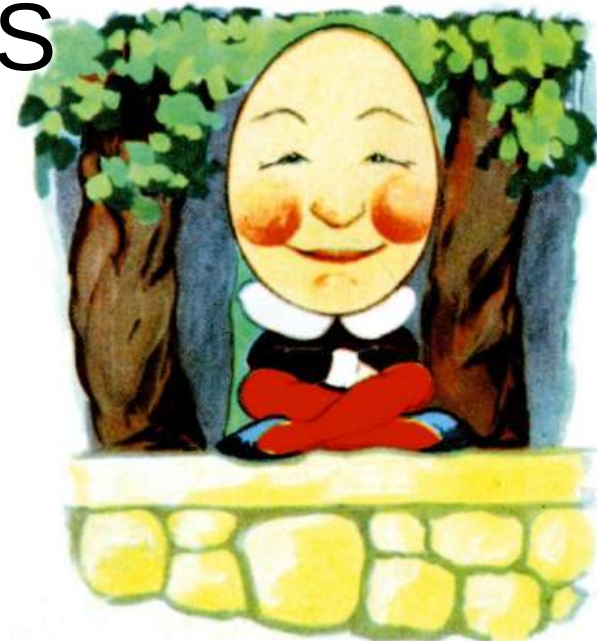
JENIS UJI TOKSIKOLOGI

- UJI KETOKSIKAN TAK KHAS:
MENGEVALUASI KESELURUHAN ATAU
SPEKTRUM EFEK TOKSIK SUATU SENYAWA
PADA ANEKA RAGAM SUBYEK
- UJI KETOKSIKAN KHAS:
MENGEVALUASI SCR RINCI EFEK TOKSIK
YANG KHAS SUATU SENYAWA ATAS
FUNGSI, ORGAN, ATAU KELENJAR TTPD
ANEKA RAGAM SUBYEK



UJI KETOKSIKAN TAK KHAS

- UJI KETOKSIKAN AKUT
- UJI KETOKSIKAN SUBKRONIS
- UJI KETOKSIKAN KRONIS



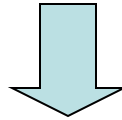
UJI KETOKSIKAN KHAS

- UJI POTENSIASI
- UJI KEMUTAGENIKAN
- UJI KEKARSINOGENIKAN
- UJI KETERATOGENIKAN
- UJI REPRODUKSI
- UJI KULIT DAN MATA
- UJI PERILAKU

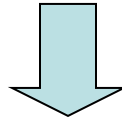


EVALUASI KEAMANAN

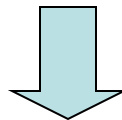
UJI TOKSIKOLOGI



HASIL???



KISARAN TAKARAN PEMEJANAN (SLOP)
ATAU TAKARAN AMBANG PEMEJANAN
(KETT) ATAU INDEKS TERAPI



EVALUATOR BATAS KEAMANAN



PENILAIAN RISIKO

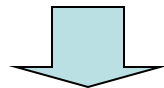
YANG DINILAI???

FREKUENSI KEMUNGKINAN SESUATU
EFEK YANG MERUGIKAN AKAN TERJADI PD
POPULASI MANUSIA

ABSOLUT ← JENIS RESIKO → RELATIF

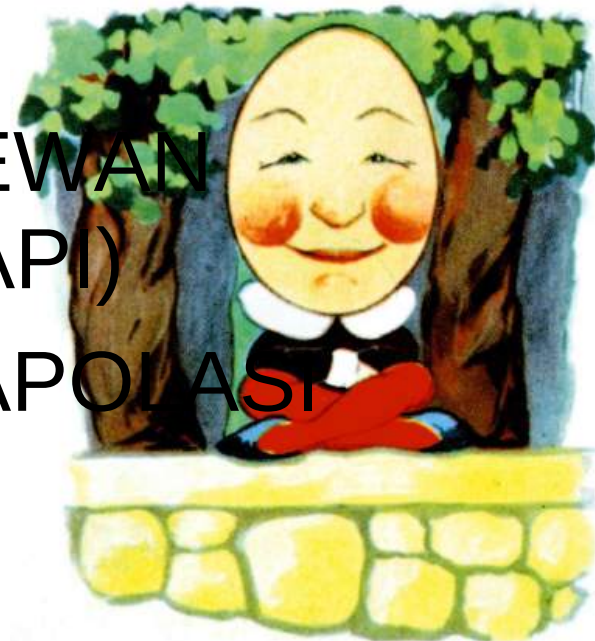
CARA???

BATAS KEAMANAN HEWAN
(KETT/INDEKS TERAPI)



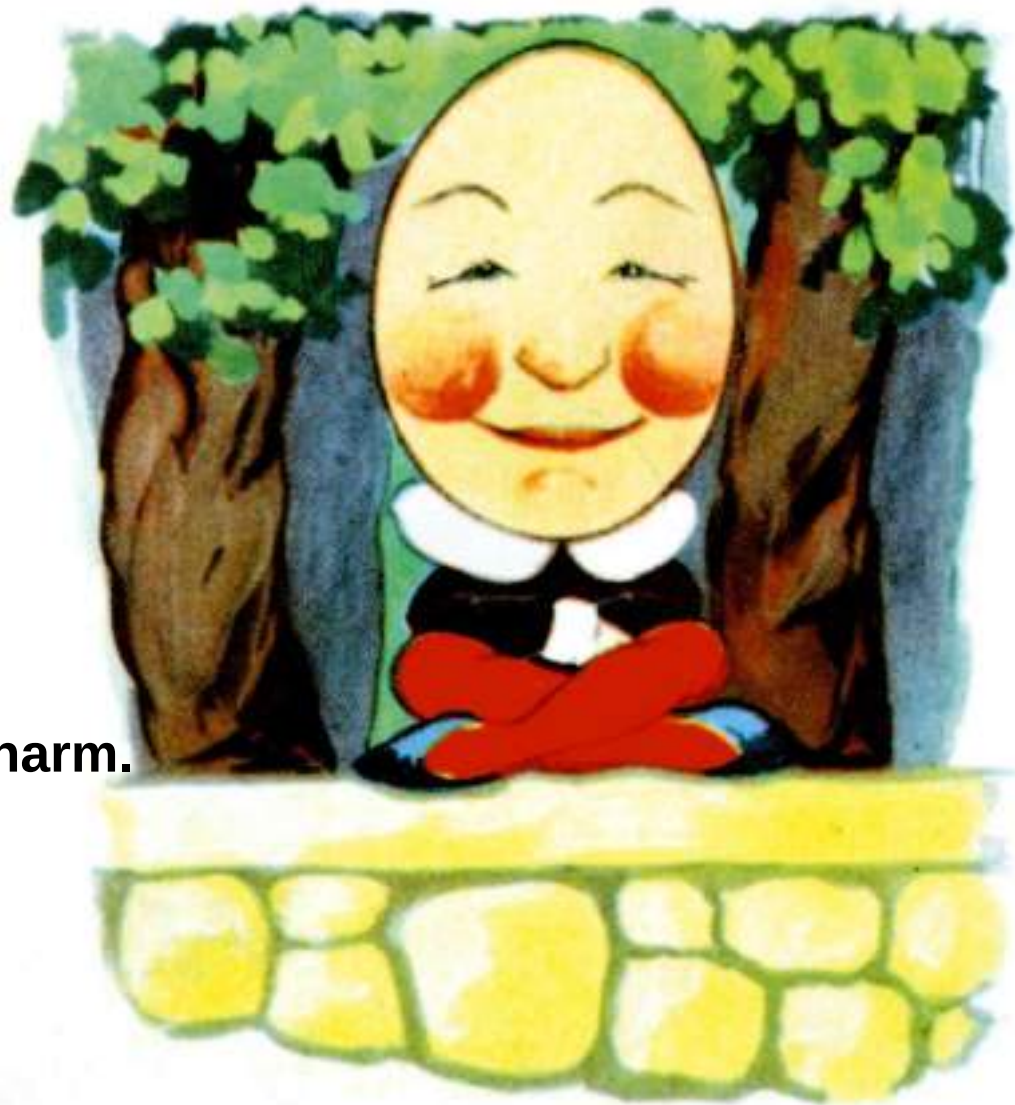
EKSTRAPOLASI

POPULASI MANUSIA



FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI TOKSISITAS

apt. Karmelia Intany Doko, M.Pharm.

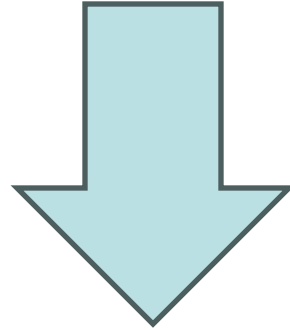


FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI TOKSISITAS

- FAKTOR INTRINSIK ZAT BERACUN
- FAKTOR INTRINSIK MAKHLUK HIDUP



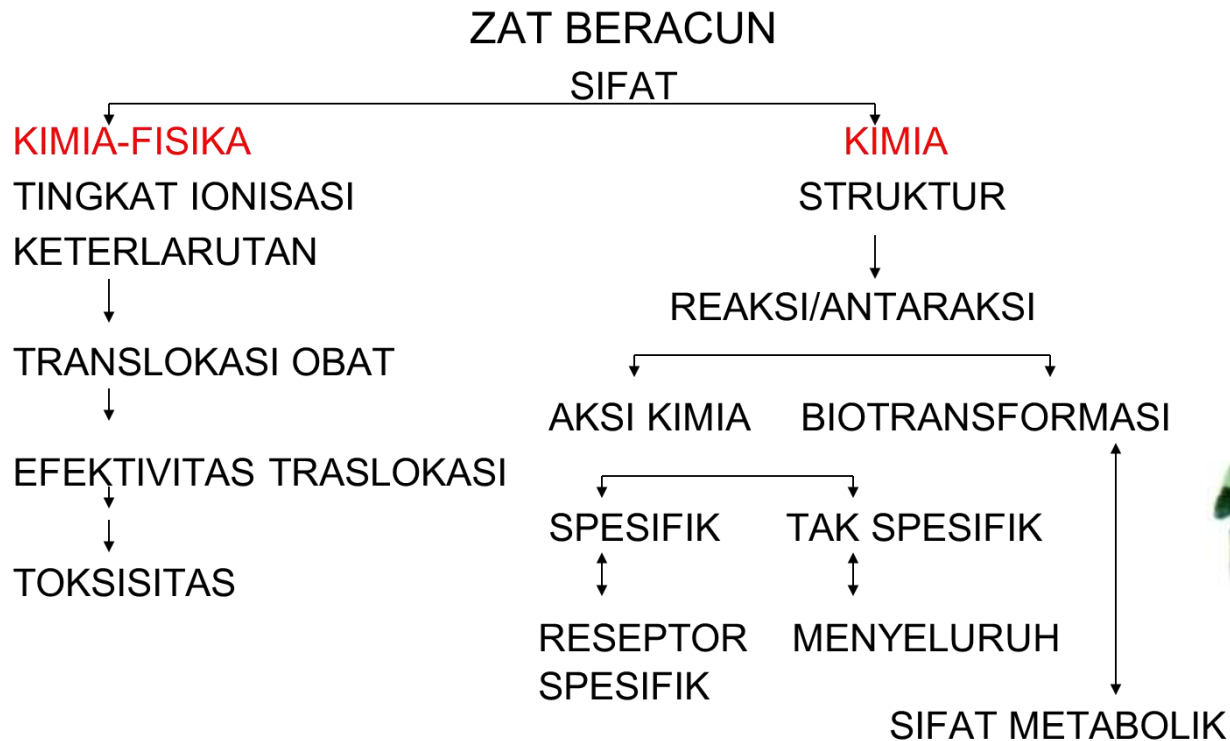
FAKTOR INTRINSIK ZAT BERACUN



FAKTOR KIMIA
KONDISI PEMEJANAN



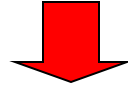
FAKTOR KIMIA



EFEK IONISASI DAN KETERLARUTAN-LIPID ATAS TRANSLOKASI ZAT BERACUN



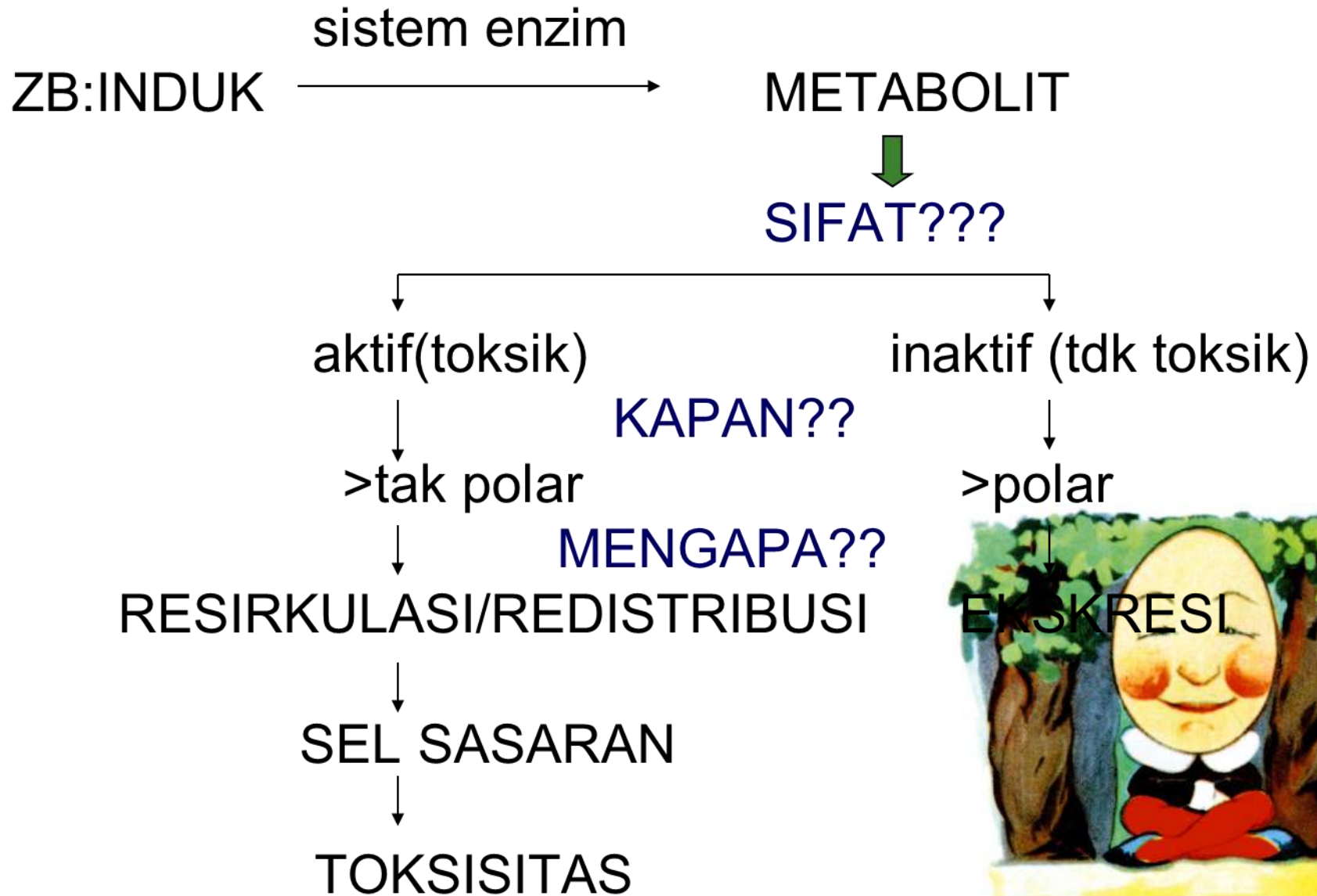
BIOTRANSFORMASI



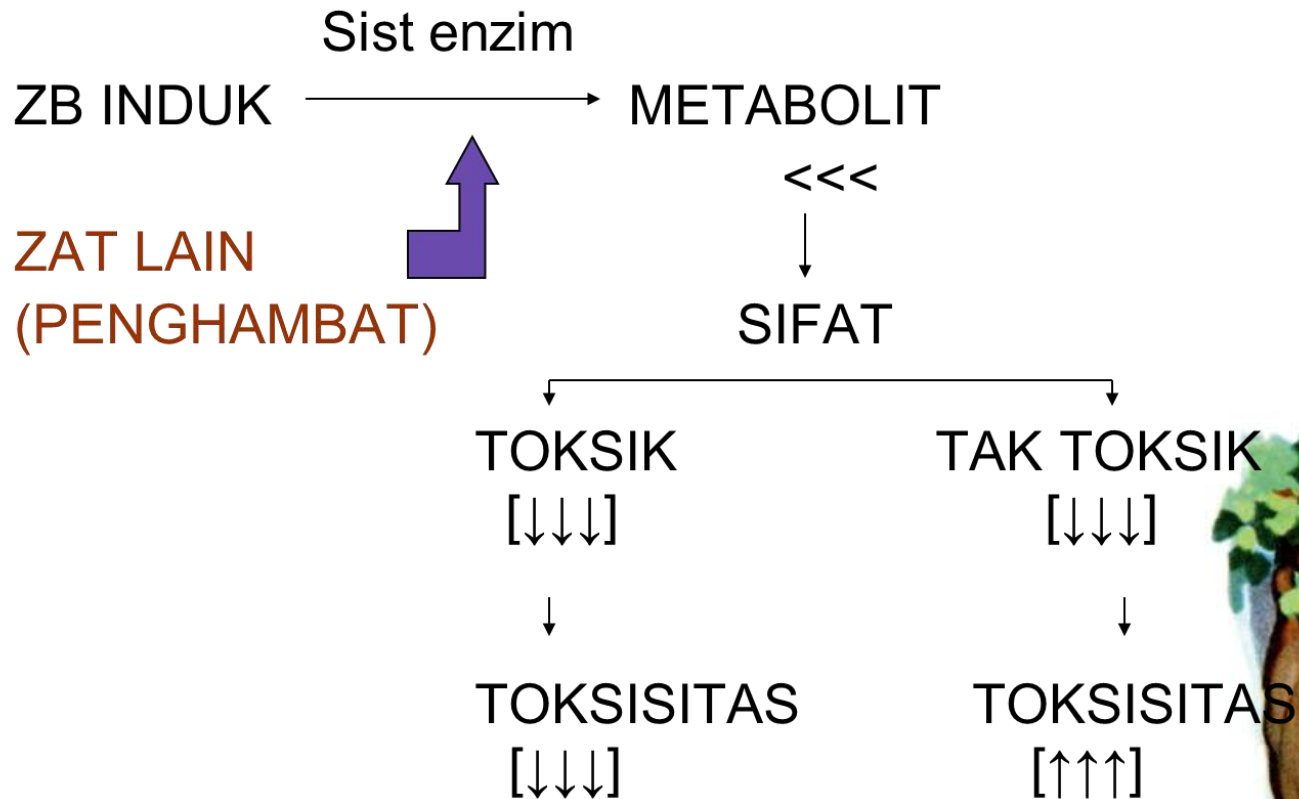
PERUBAHAN STRUKTUR KIMIA ZAT BERACUN
DIKATALISIR OLEH SISTEM
ENZIM TERTENTU DI DALAM SEL HIDUP

Sist enzim
ZB:INDUK  METABOLIT
perubahan

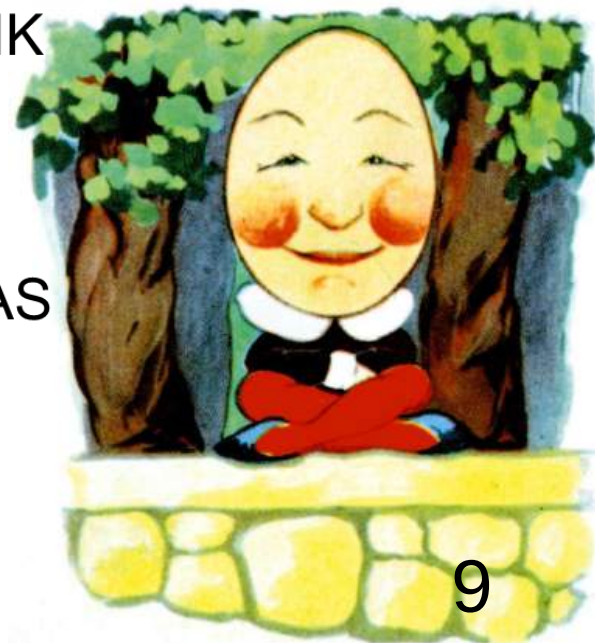
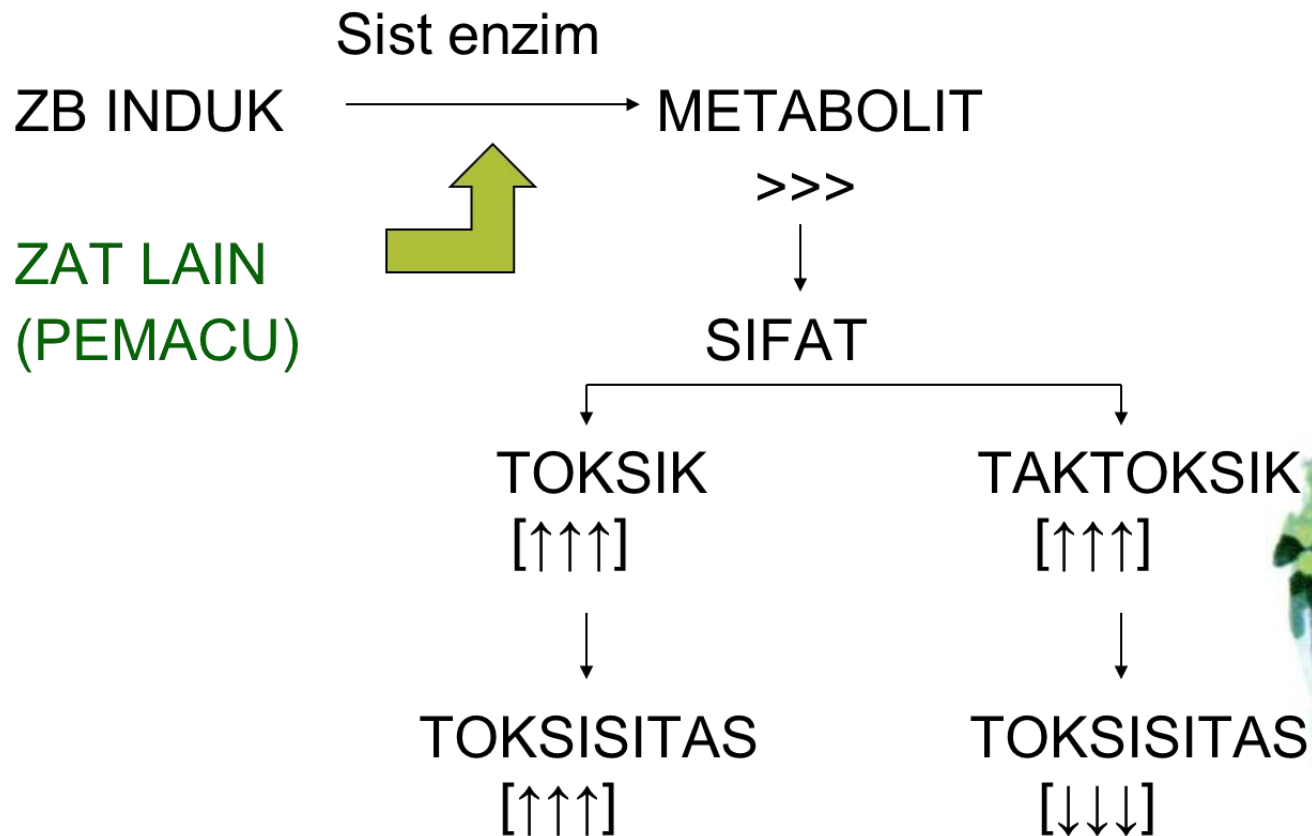




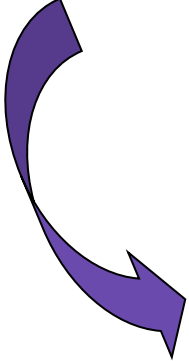
PENGHAMBATAN BIOTRANSFORMASI ZAT BERACUN

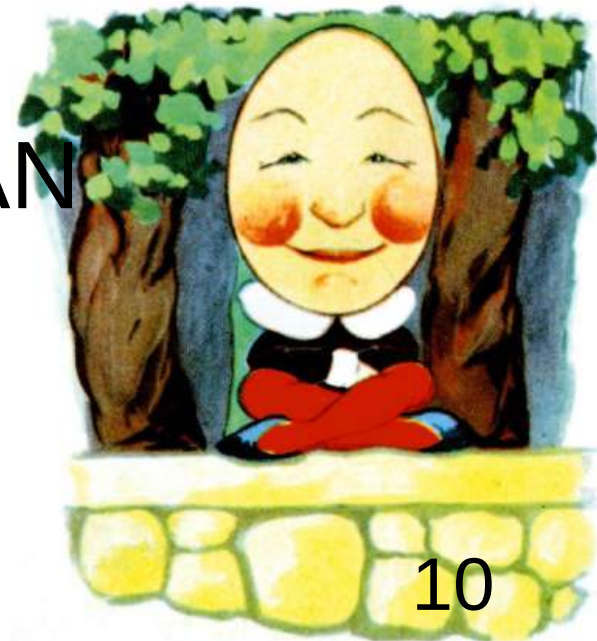


PEMACUAN BIOTRANSFORMASI ZAT BERACUN

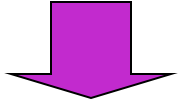


FAKTOR KONDISI PEMEJANAN

- 
- JENIS PEMEJANAN
 - JALUR PEMEJANAN
 - KEKERAPAN PEMEJANAN
 - SAAT PEMEJANAN
 - TAKANAN PEMEJANAN



JENIS PEMEJANAN



AKUT

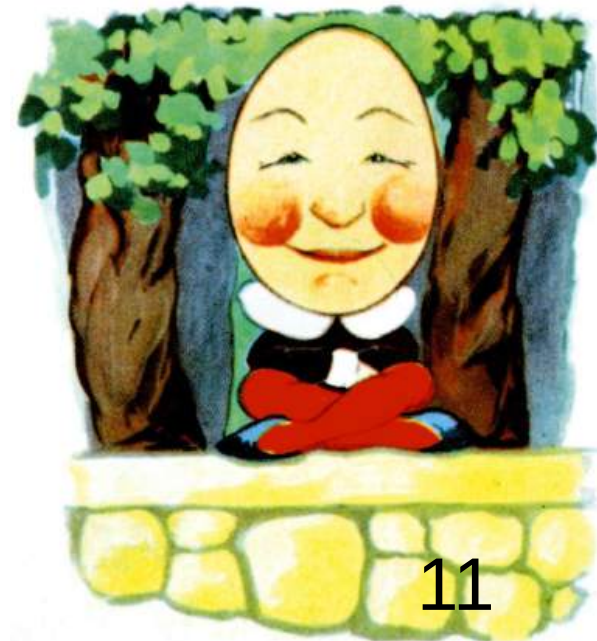
SUBKRONIS

KRONIS

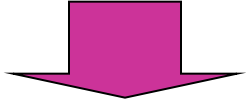


KEBERADAAN ZB

SEL SASARAN



JALUR PEMEJANAN



INTRAVASKULAR

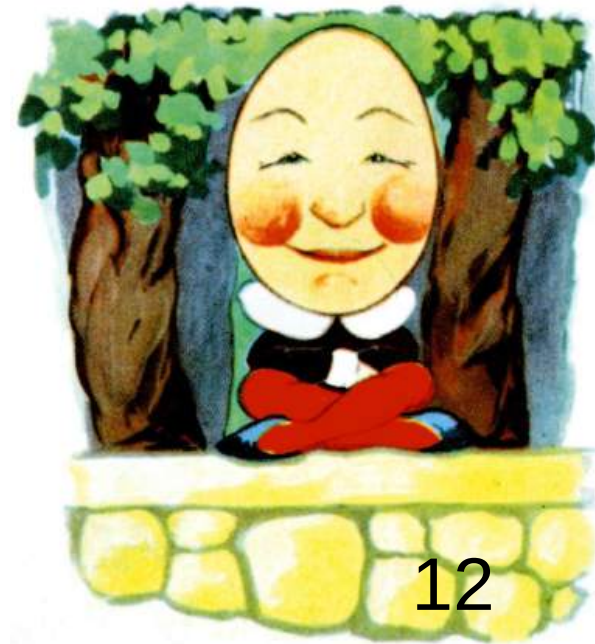
(i.v., i.a., i.c.)

EKSTRAVASKULAR

(p.o., inhalasi, s.c.,

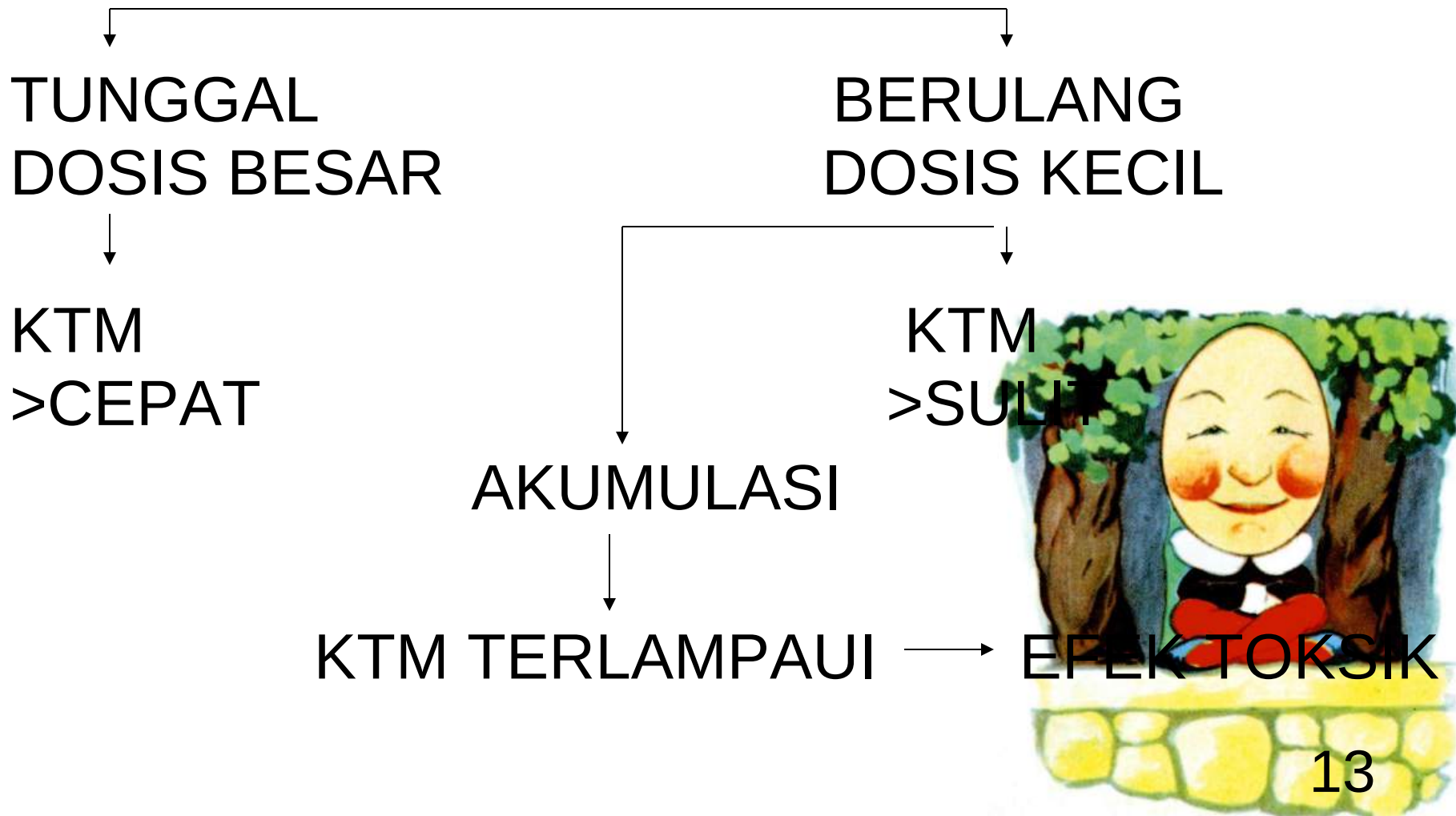
i.m., i.p.)

KEBERADAAN ZB



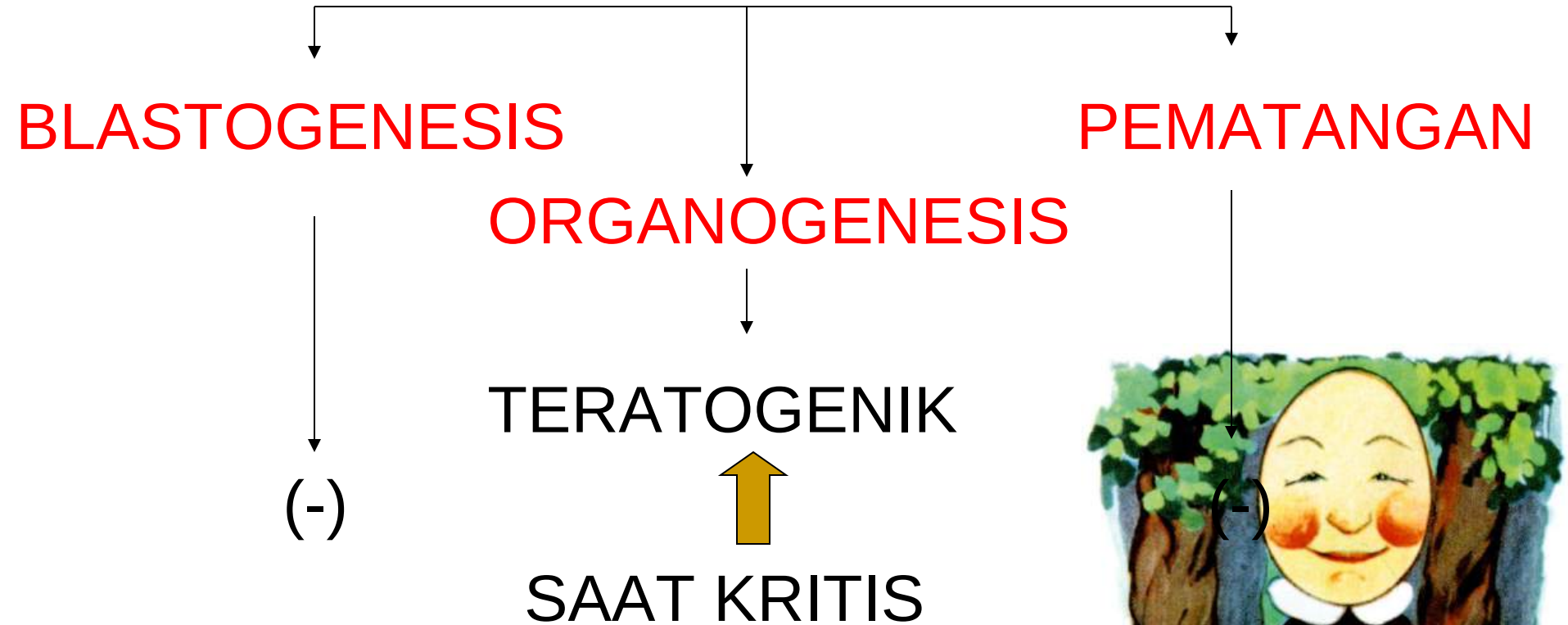
KEKERAPAN PEMEJANAN

ZB



SAAT PEMEJANAN

ZB



TAKARAN PEMEJANAN

ZB

NORMAL

TAK NORMAL

TAKARAN

HIPERSENSITIF

ALERGI

>>>>

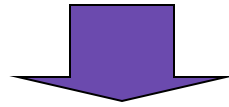
ZB-SEL SASARAN

>>>

KETOKSIKAN >>>



FAKTOR INTRINSIK MAKHLUK HIDUP

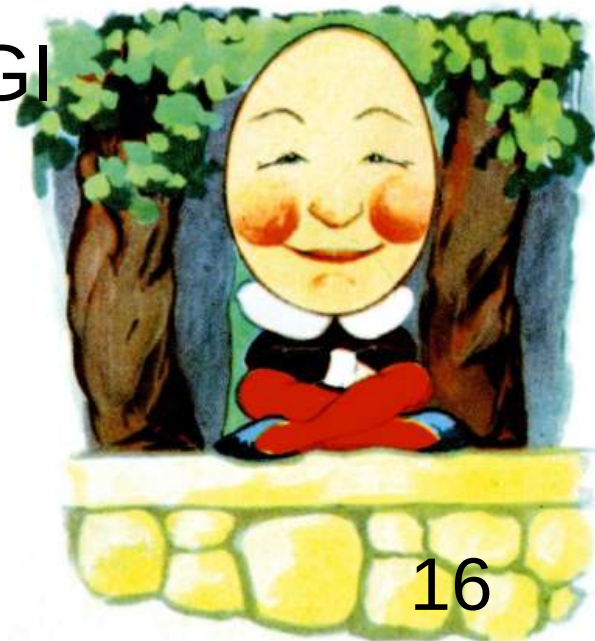


KONDISI MAKHLUK HIDUP

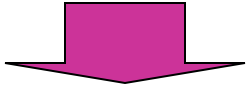
????

KEADAAN FISILOGI

KEADAAN PATOLOGI



KEADAAN FISILOGI



BERAT BADAN

UMUR

JENIS KELAMIN

SUHU TUBUH

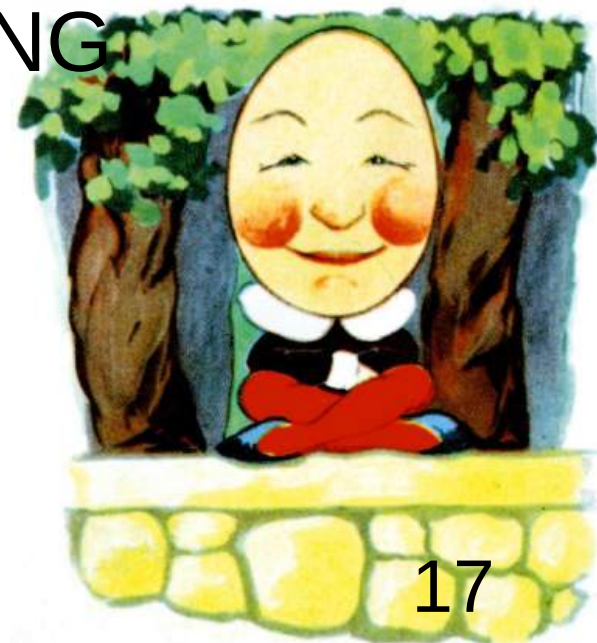
KEC.PENGOSONGAN LAMBUNG

KEC.ALIRAN DARAH

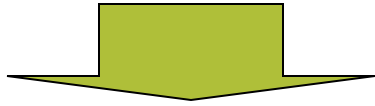
STATUS GIZI

KEHAMILAN

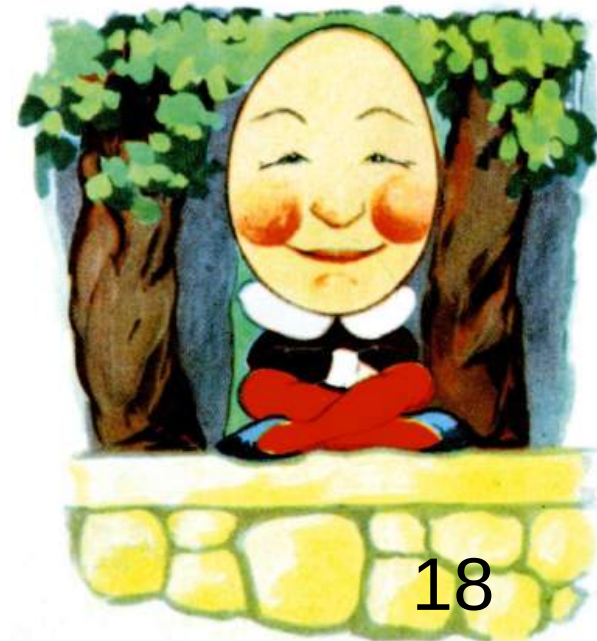
GENETIKA



KEADAAN FISILOGI



KAPASITAS FUNGSIONAL CADANGAN
PENYIMPANAN ZB DALAM TUBUH
GENETIKA
TOLERANSI



KAPASITAS FUNGSIONAL CADANGAN

ORGAN



PUNYA KAPASITAS CADANGAN



MENUTUPI EFEK TOKSIK RINGAN



KETOKSIKAN ZB??



PENYIMPANAN ZAT BERACUN

TUBUH



GUDANG PENYIMPANAN

PROTEIN

LEMAK

TULANG

AKUMULASI ZB

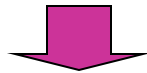
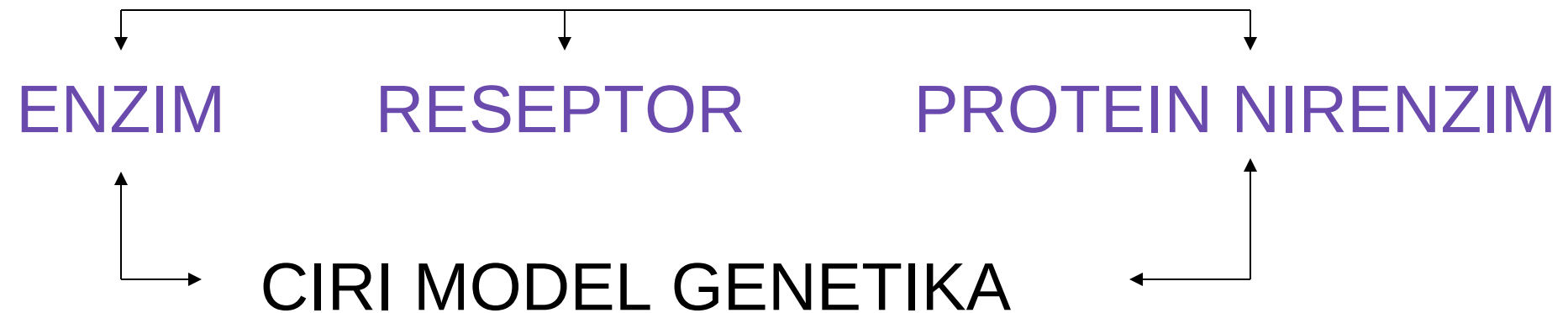
RESIRKULASI

KETOKSIKAN ZB



GENETIKA

TEMPAT AKSI OBAT

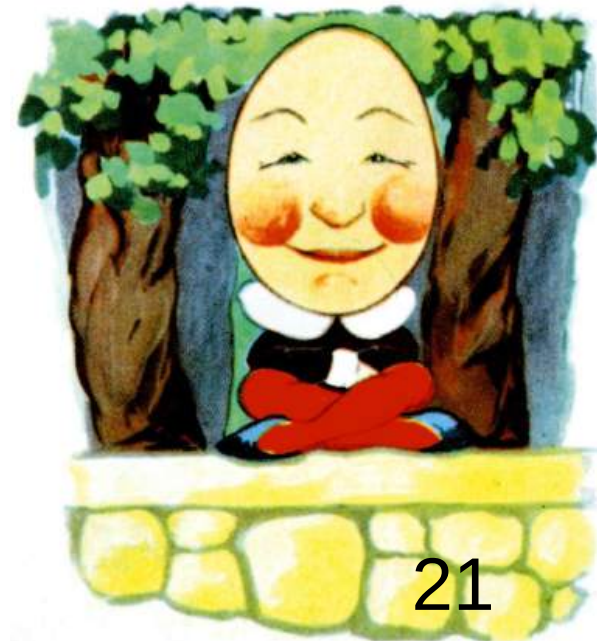


CACAT???

JUMLAH<<<

MOLEKUL < SEMPURNA

(+) ← DAMPAK → (-)

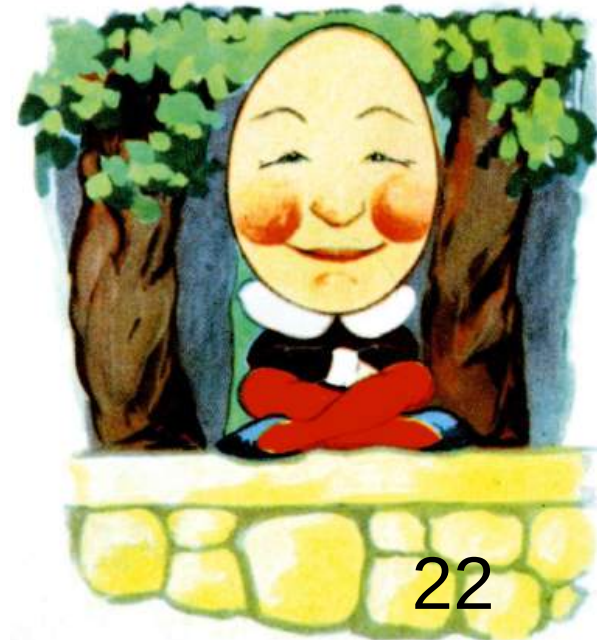


TOLERANSI DAN RESISTENSI

PERSAMAAN ???

PERBEDAAN:

MEKANISME DAN SAAT PEMEJANAN



POKOK BAHASAN V

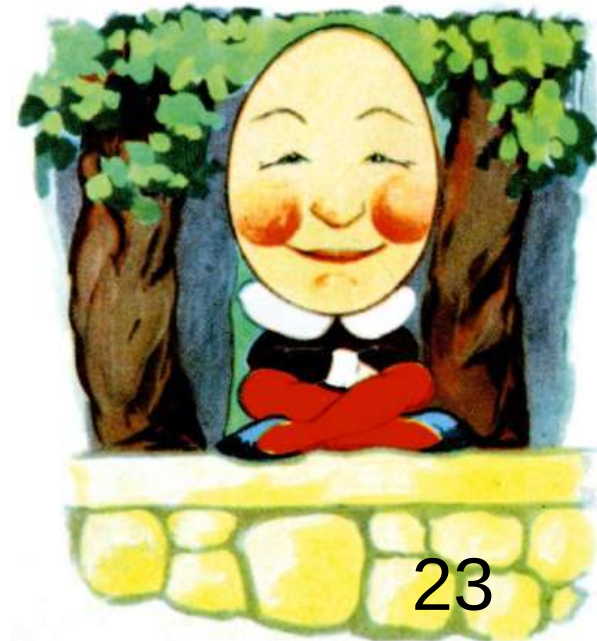
TOLOK UKUR TOKSISITAS

TOKSISITAS

TOLOK UKUR KUALITATIF

TOLOK UKUR KUANTITATIF

PENERAPAN



TOKSISITAS/KETOKSIKAN

ADALAH:

KAPASITAS SESUATU ZAT
BERACUN UNTUK
MENIMBULKAN EFEK TOKSIK
TERTENTU PADA MAKHLUK
HIDUP



UBAHAN KETOKSIKAN ZB

SEBAB ——— PERANTARA ———> AKIBAT

↓ ↓ ↓

KONDISI
PEMEJANAN

MEKANISME AKSI

WUJUD EFEK TOKSIK

PERUBAHAN BIOKIMIA,
FUNGSIONAL
STRUKTURAL

JENIS
JALUR
LAMA, KEKERAPAN
SAAT, TAKARAN

SIFAT EFEK TOKSIK
REVERSIBEL, IRREVERSIBEL

↑
UBAHAN BEBAS

UBAHAN TERGANTUNG

↓
KONDISI M.H.
KEADAAN FISILOGI
KEADAAN PATOLOGI

↘
KONDISI SUSUNAN MAKANAN
DAN LINGKUNGAN

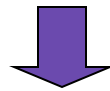


TOLOK UKUR KETOKSIKAN KUALITATIF

DASAR PEMIKIRAN

ZB —————→ SEL SASARAN

MEKANISME



RESPON

EFEK TOKSIK

WUJUD

SIFAT

GEJALA

TOLOK UKUR KUALITATIF

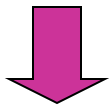


TOLOK UKUR KUANTITATIF

DASAR PEMIKIRAN:

PERNYATAAN PARACELSUS

KEKERABATAN ANTARA KONDISI
PEMEJANAN(UBAHAN BEBAS) DAN WUJUD
EFEK/RESPON TOKSIK (UBAHAN
TERGANTUNG)



TOLOK UKUR KUANTITATIF

KEKERABATAN ANTARA

1. DOSIS DAN RESPON
2. DOSIS DAN EFEK
3. WAKTU DAN RESPON
4. WAKTU DAN EFEK



BEBERAPA TAKRIF PENTING

EFEK:

PERUBAHAN BIOLOGIS AKIBAT PEMEJANAN
DENGAN ZB

RESPON:

PROPORSI POPULASI YANG MEMPERLIHATKAN
EFEK TERTENTU (ANGKA KEJADIAN)

BAHAYA:

KEMUNGKINAN SESUATU ZAT KIMIA AKAN
MENYEBABKAN SESUATU EFEK YANG
MEMBAHAYAKN KESEHATAN DALAM KONDISI
DIMANA ZAT ITU DIPRODUKSI ATAU DIGUNAKAN
MAKHLUK HIDUP



RESIKO:

FREKUENSI PERKIRAAN TERHDP EFEK YANG TAK DIINGINKAN YANG MUNGKIN TIMBUL AKIBAT PEMEJANAN MAKHLUK HIDUP DENGAN ZAT KIMIA

KEAMANAN:

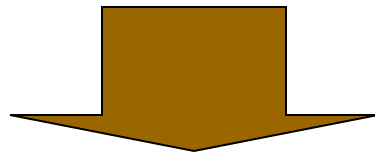
RESIKO YANG DAPAT DITERIMA BERKENAAN DGN PENGGUNAAN ZAT KIMIA DGN TAKARAN/DOSIS DAN CARA SPT TERMAKSUD DLM PENGGUNAANNYA



KEKERABATAN ANTARA DOSIS DAN RESPON

PROSES

PERINGKAT DOSIS ZB → POPULASI HEWAN → EFEK TOKSIK TTT



PENYAJIAN ???

1. DIAGRAM BATANG DISTRIBUSI RESPON
2. GRAFIK FREKUENSI RESPON



PENERAPAN

PENETAPAN

POTENSI KETOKSIKAN

BATAS KEAMANAN

↓
LD50

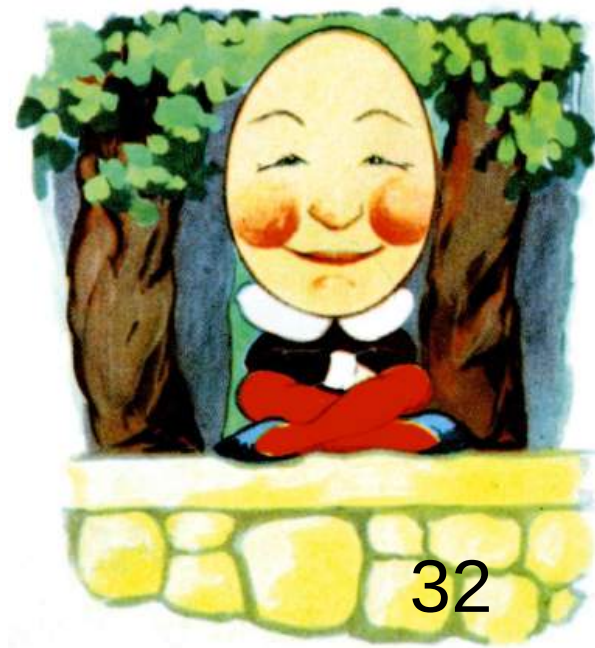
TOKSIKOLOGI FARMAKOLOGI

↓
KISARAN TAKARAN PEMEJANAN
TAKARAN AMBANG PEMEJANAN

INDEKS TERAPI



Thanks!



Farmakologi Toksikologi

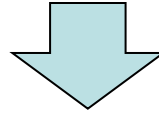
Dasar-dasar Terapi Antidotum

Karmelia Intany Doko

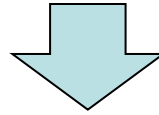
Tujuan pembelajaran

- menjelaskan prinsip penatalaksanaan awal keracunan,
- membedakan terapi suportif vs antidot,
- memilih antidot pada kasus sederhana,
- menentukan parameter monitoring.

Peristiwa keracunan

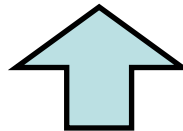


Tidak kenal tempat dan waktu



Akibat :

- Ringan – fatal
- Penampakan gejala/tanda
- Cepat/lambat



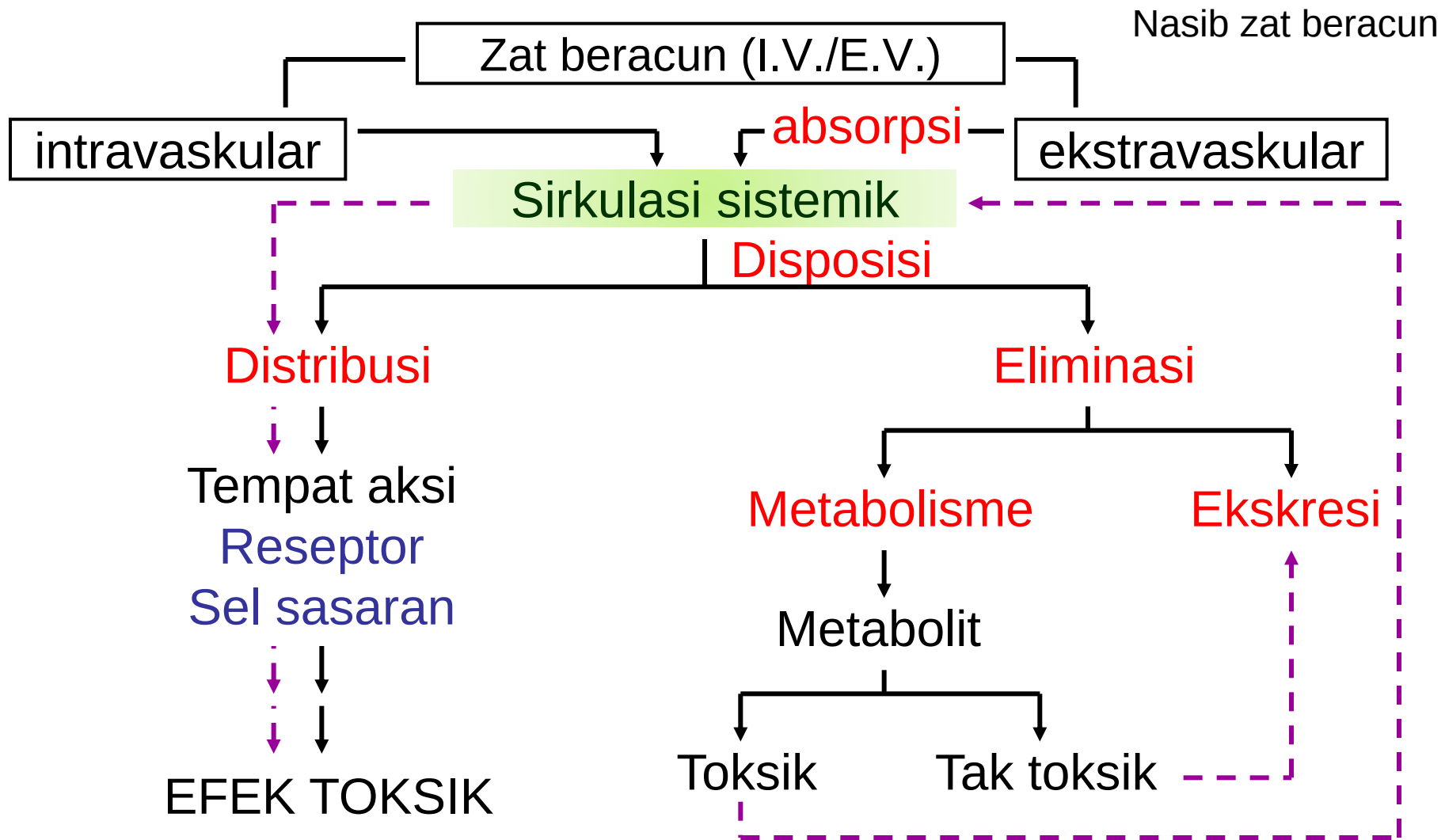
Bergantung nasib ZB di dalam tubuh

Clinical toxicologists

Usually are physicians or veterinarians interested in the prevention, diagnosis, and treatment of poisoning cases.

They have specialized training in emergency medicine and poison management.

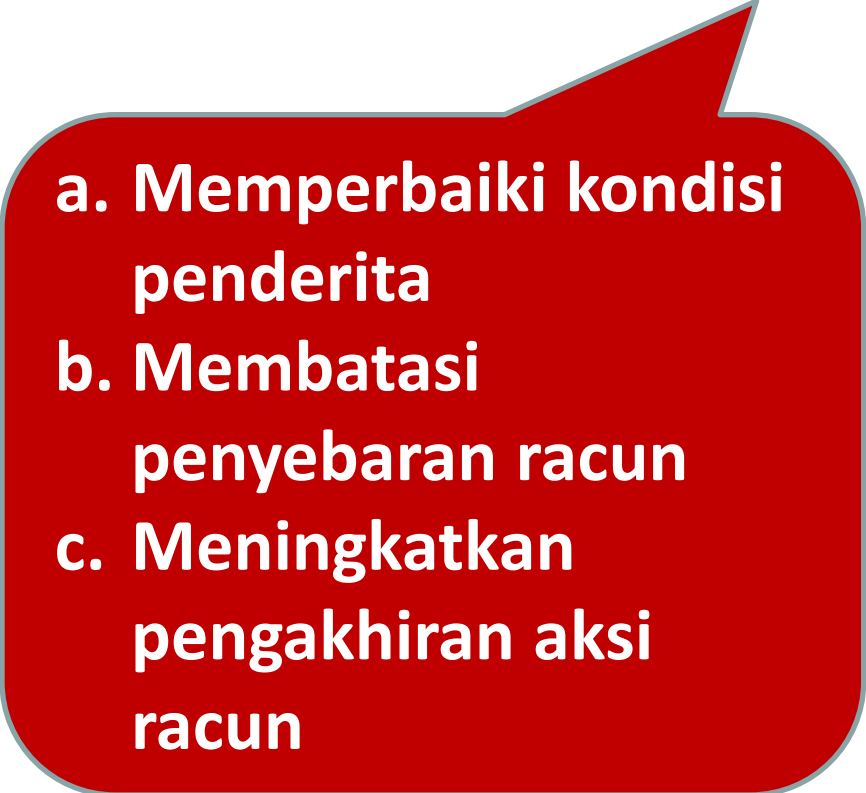
Is concerned with diseases and illnesses associated with short term or long term exposure to toxic chemicals.



Penentu ketoksikan:
keberadaan dan keefektifan ZB

ASAS UTAMA pada keracunan:

CEPAT dan TEPAT

- 
- A red speech bubble with a white border and a tail pointing towards the top right.
- a. Memperbaiki kondisi penderita**
 - b. Membatasi penyebaran racun**
 - c. Meningkatkan pengakhiran aksi racun**

A white speech bubble with a grey border and a tail pointing towards the top left.

Pemilihan strategi terapi

TUJUAN TERAPI ???

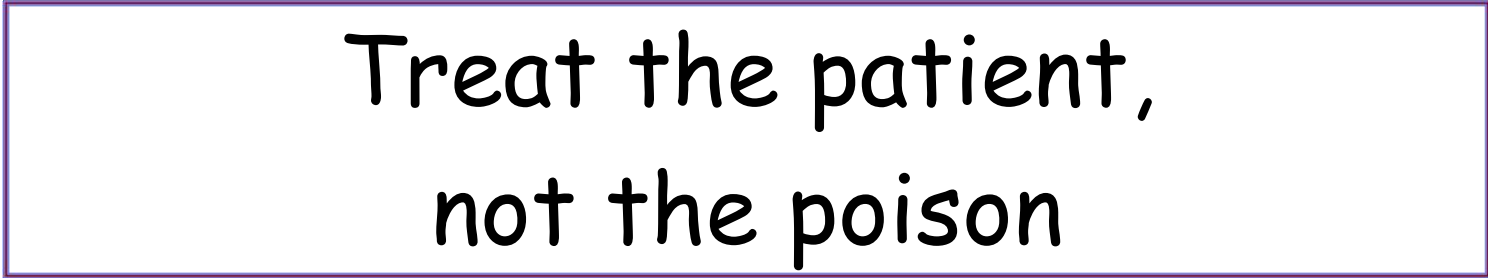
Kapan salah satu atau lebih strategi terapi
keracunan diterapkan?



1. Perkiraan rentang waktu dari saat masuknya racun.
2. Gejala-gejala toksik timbul, sampai si penderita siap menjalankan terapi.
3. Informasi hasil penyidikan racun penyebab.



Motto



Treat the patient,
not the poison



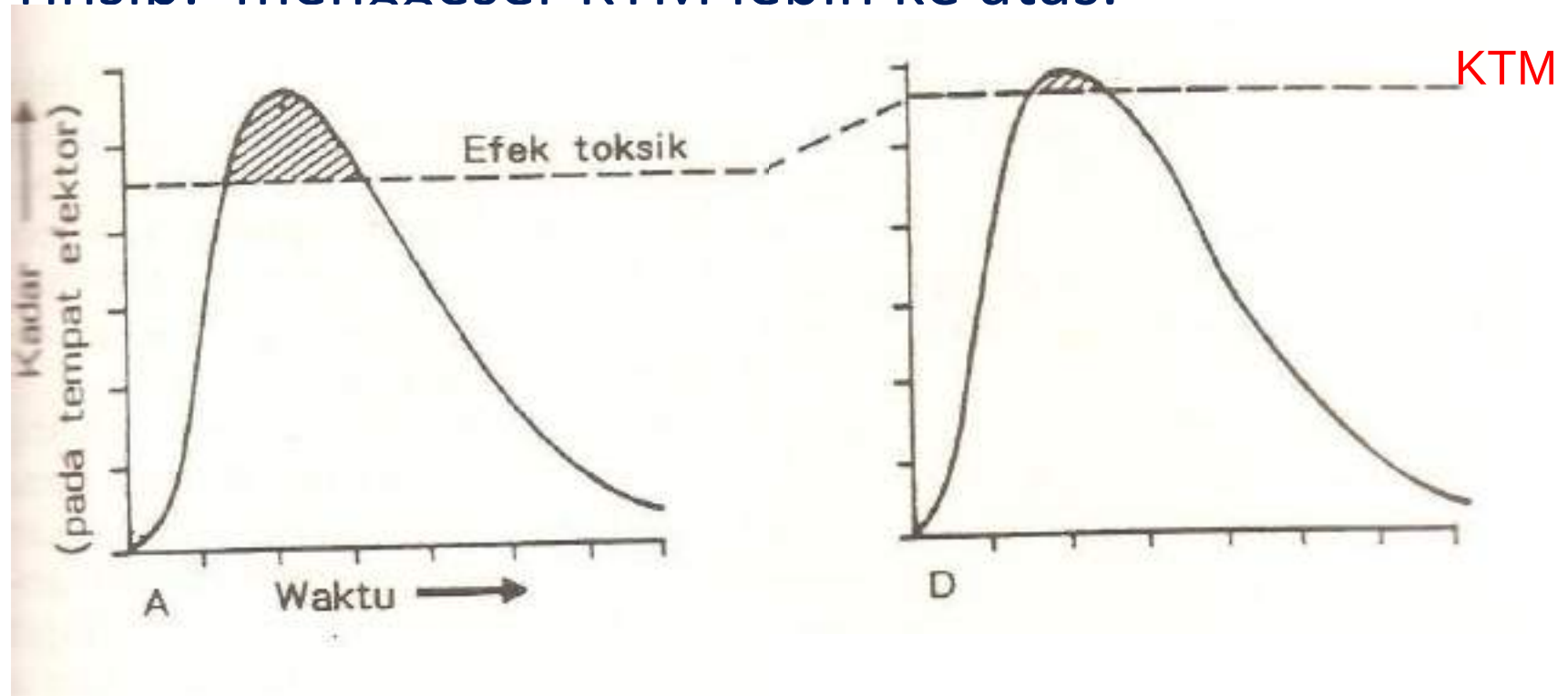
The management of poisoning

1. Supportive care
2. Diagnosis of poisoning
3. Antidotes therapy

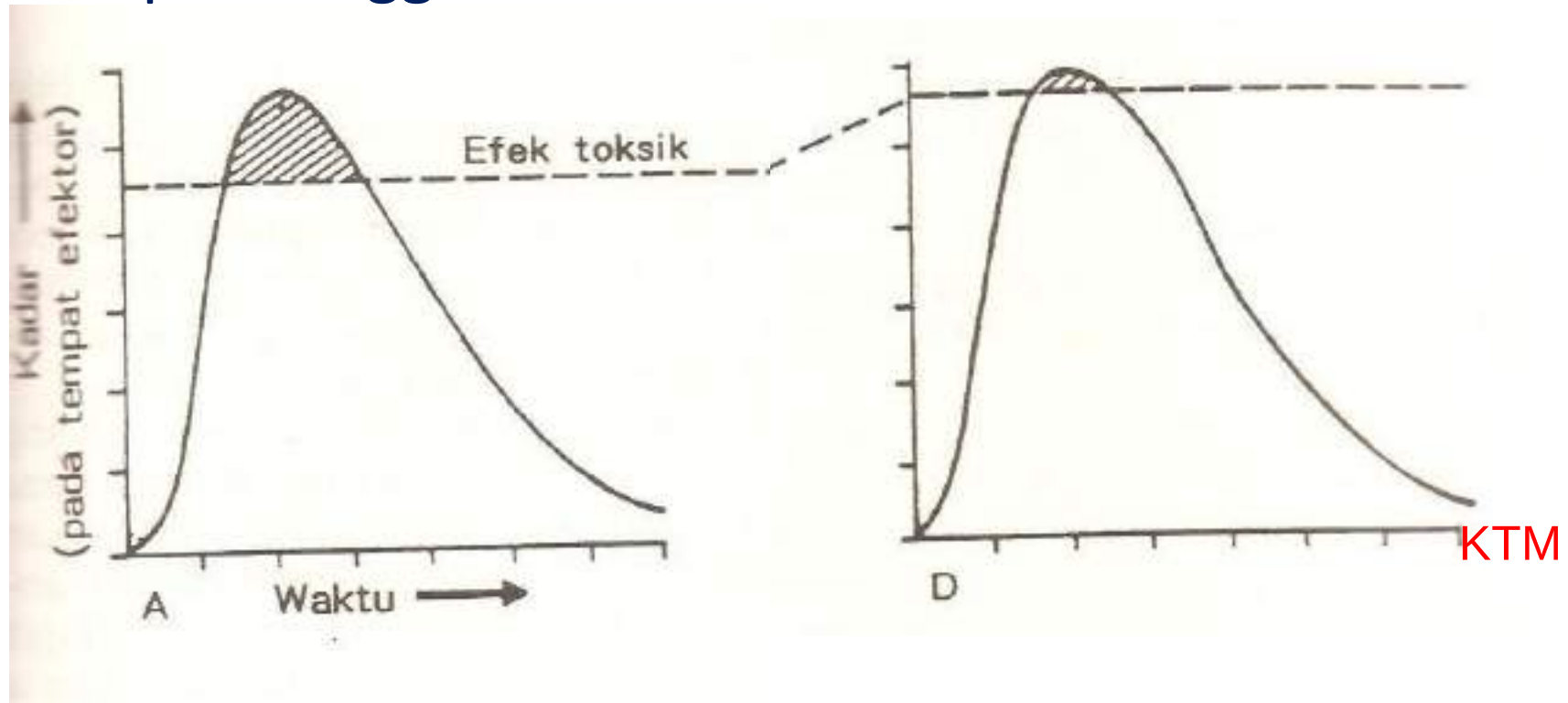


1. Terapi suportif

- + Tujuan: menyelamatkan & memperbaiki kondisi pasien
- + Strategi: memelihara fungsi vital shg kondisi > baik.
- + Prinsip: menggeser KTM lebih ke atas.



+ Prinsip: menggeser KTM lebih ke atas.



1. Menggunakan seny dgn mekanisme fisiologi yang berlawanan dgn sistem yang dipengaruhi oleh toksisitas.
2. Menggunakan seny dgn mekanisme fisiologi yang sama yg dapat merintangi respon yang timbul akibat toksisitas.

Pergeseran KTM ke atas

Metode tak khas:

1. Pernafasan buatan mekanis
2. Pemeliharaan sirkulasi darah
3. Pemeliharaan keseimbangan elektrolit
4. Pemeliharaan fungsi ginjal

- ▣ Airway
- ▣ Breathing
- ▣ Circulation
- ▣ Altered mental status

Metode khas:

Penggunaan antagonis farmakologi atau jalur pengganti:

<u>Zat</u>	<u>Antidot</u>	<u>Mekanisme</u>
Morfin	Nalokson	Antagonisme
Insektisida organofosfat	Atropina	Antagonisme
5-fluorourasil	Timidina	Jalur pengganti

2. Penyidikan racun

+ Tujuan: menegaskan jenis & menentukan terapi antidot.

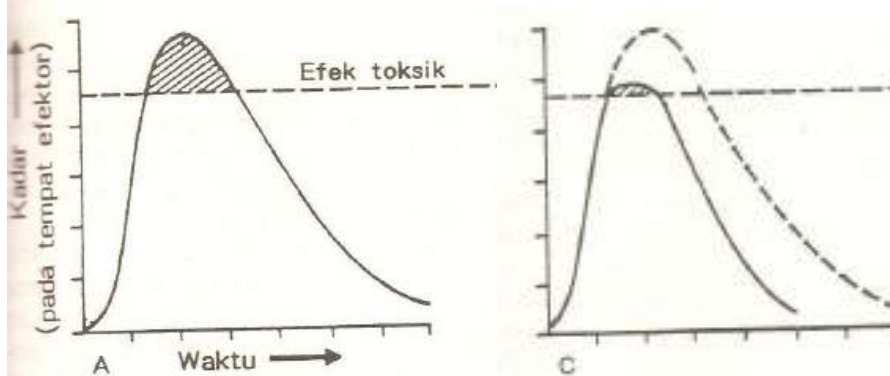
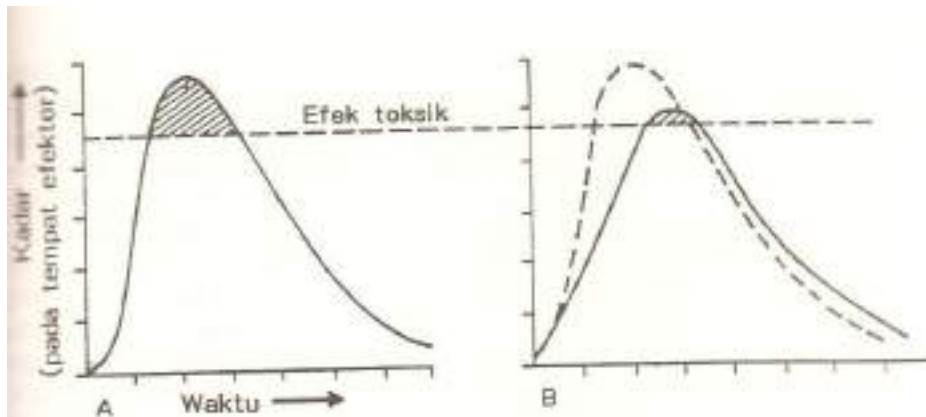
+ Cara :

1. Wawancara penderita/ penghantar
2. Pemeriksaan gejala-gejala keracunan
3. Periksa wadah, sisa bahan, muntahan, urin/darah (uji di laboratorium)

3. Terapi antidot

- Tujuan: membatasi intensitas efek toksik

- Strategi: membatasi penyebaran & meningkatkan pengakhiran aksi racun.



- Prinsip:
menggeser kurva
absorpsi/distribusi
ke kanan

ATAU

- menggeser kurva
eliminasi ke kiri.

1. Pergeseran kurva absorpsi ke kanan:

a. metode tak khas :

- ✓ Pemuntahan mekanis/ emetika
- ✓ Bilas lambung
- ✓ Pemberian arang aktif

b. metode khas : pembentukan senyawa kompleks yang kurang toksik

<u>Zat</u>	<u>Antidot</u>	<u>Produk</u>
Perak nitrat	Na Cl	Perak klorida

2. Pergeseran kurva distribusi ke kanan:

a. metode tak khas :

- ✓ Penggantian tempat ikatan (infus albumin)

b. metode khas : pembentukan senyawa yang kurang toksik, yang membatasi biotransformasi

<u>Zat</u>	<u>Antidot</u>	<u>Mekanisme</u>
------------	----------------	------------------

Metanol	Etanol	Kompetisi metabolisme
---------	--------	-----------------------

3. Pergeseran kurva eliminasi ke kiri:

a. metode tak khas :

- ✓ Hemodialisis
- ✓ Penyesuaian pH urin

b. metode khas : pembentukan senyawa kompleks yang kurang toksik

<u>Zat</u>	<u>Antidot</u>	<u>Mekanisme</u>
Merkuri	BAL	Khelasi
Nikel	EDTA	Khelasi

Pilihan strategi

Bergantung pada :

1. Perkiraan rentang waktu (racun masuk, gejala timbul, siap terapi)
2. Hasil pemeriksaan klinik
3. Hasil pemeriksaan laboratorik
4. Kondisi penderita
5. Kontra indikasi

KASUS

Si X (25 th), kebanyakan hutang, minum parasetamol berlebihan. Tiga puluh jam kemudian siap menjalani terapi di RS. Gejala klinis: mual, muntah, mata menguning, hipotensi.

Diketahui :

Tmaks parasetamol 15 menit

T $\frac{1}{2}$ eliminasi 3-4 jam

Bagaimana strategi terapi ?

Si M (20 th), diputus pacar, minum parasetamol 30 tablet. Tiga jam kemudian siap menjalani terapi di RS. Gejala klinis: mual, muntah.

Bagaimana strategi terapi ?

TUGAS PROYEK KELOMPOK

KAJIAN PENATALAKSANAAN KERACUNAN DAN TERAPI ANTIDOT BERBASIS KASUS

Laporan + flowchart + presentasi kelompok

Petunjuk Tugas

Bentuk 6 kelompok

Output tugas berupa:

- Makalah kelompok (20%)
- Video singkat (durasi 3-5 menit) (20%)

Petunjuk Tugas

Makalah:

- Pilih 1 topik keracunan yang memiliki antidot.

Topik keracunan:

- ✓ Parasetamol
- ✓ Organofosfat
- ✓ Opioid
- ✓ Benzodiazepin
- ✓ Metanol/etilen glikol
- ✓ Karbon monoksida

Petunjuk Tugas

Makalah:

- Cari informasi dan referensi, serta sumber pendukung terpercaya.
- Susun makalah dengan struktur ketentuan, berikut:
 - ✓ Judul (singkat dan spesifik sesuai topik keracunan)
 - ✓ Pendahuluan: latar belakang, urgensi kasus, tujuan kajian
 - ✓ Gambaran klinis/toksidorm: tanda-gejala khas, onset, komplikasi
 - ✓ Penatalaksanaan awal keracunan (konseptual): prinsip stabilisasi ABC, terapi suportif, prinsip dekontaminasi bila relevan
 - ✓ Terapi antidot: mekanisme, indikasi, waktu pemberian, kewaspadaan/efek samping penting
 - ✓ Monitoring: parameter efektivitas & keamanan yang perlu dipantau
 - ✓ Flowchart/algoritma: alur Keputusan penanganan (boleh ditempatkan di bagian hasil atau lampiran)
 - ✓ Mini kasus & pembahasan
 - ✓ Kesimpulan: rangkuman poin penting + pesan klinis singkat
 - ✓ Daftar pustaka

Petunjuk Tugas

Video:

- Buat video singkat yang menjelaskan inti makalah secara ringkas dan runtut
- Rekam video 3-5 menit dengan gaya penyampaian bebas
- Gunakan bahasa yang komunikatif dan mudah dipahami
- Simpan dalam format MP4

Ketentuan Teknis	1. Jenis Proyek : Proyek kelompok (makalah ilmiah + presentasi). 2. Format Penulisan Makalah: • Font: Times New Roman, 12 pt • Spasi: 1,5 • Margin: kiri 4 cm, kanan 3 cm, atas 3 cm, bawah 3 cm • Kutipan & daftar pustaka menggunakan Harvard style, wajib menggunakan Mendeley/Zotero. 3. Struktur Makalah: • Cover (judul, nama anggota, NIM, mata kuliah, kelas, dosen pengampu, institusi, tahun) • Abstrak (150–200 kata) + 3–5 kata kunci • Pendahuluan: latar belakang, urgensi/masalah, tujuan penulisan • Isi/Pembahasan (wajib memuat): ✓ Deskripsi keracunan/topik ✓ Penatalaksanaan awal (konseptual) ✓ Terapi antidot ✓ Monitoring ✓ Flowchart/algoritme penanganan ✓ Mini kasus: 2 kasus (A ringan–sedang, B sedang–berat/komplikasi) + pembahasan mengikuti flowchart ✓ Kesimpulan: ringkas, jelas, sesuai pembahasan ✓ Daftar Pustaka: minimal 5 sumber • Kesimpulan: ringkas, jelas, sesuai pembahasan. • Daftar pustaka: minimal 3 sumber ilmiah/regulasi, ditulis dengan gaya APA. 4. Video singkat: • Durasi: 3–5 menit (tidak lebih dari 5 menit). • Format file: mp4 • Bahasa: Indonesia, jelas, komunikatif, dan formal akademik ringan. • Visual: boleh menggunakan slide PowerPoint, screen recording aplikasi, ilustrasi, atau tampil langsung di depan kamera. • Audio: suara harus terdengar jelas, hindari noise berlebihan. • Konten minimal yang harus muncul di video: ✓ topik keracunan & toksidrom ringkas ✓ langkah penatalaksanaan awal ✓ antidot ✓ monitoring ✓ flowchart (wajib ditampilkan) • Referensi: sertakan minimal 2 sumber (buku, artikel, atau regulasi) yang mendukung isi video, bisa dicantumkan di bagian akhir slide/video.
------------------	--

A. Penilaian Proyek Makalah

No.	Aspek penilaian	Skor	Skor didapat	Indikator kerja
1.	Kesesuaian struktur & kelengkapan komponen (10)	4		lengkap sesuai ketentuan
		3		ada 1 komponen kurang/kurang rapi
		2		beberapa komponen tidak ada/tidak sesuai
		1		struktur tidak mengikuti ketentuan
2.	Ketepatan toksidrom & gambaran klinis keracunan (15)	4		tepat, jelas, relevan dengan topik
		3		umumnya tepat, ada kekeliruan kecil
		2		sebagian benar, banyak yang umum/tidak spesifik
		1		tidak tepat/tidak relevan
3.		4		runtut, logis, dan sesuai konsep
		3		cukup runtut, ada bagian kurang lengkap

	Penatalaksanaan awal keracunan (konseptual) (20)	2		masih umum, alur tidak jelas
		1		keliru/tidak ada
4.	Analisis terapi antidot (25)	4		lengkap, tepat, dan nyambung ke toksidrom
		3		cukup lengkap, ada detail penting yang kurang
		2		dangkal/deskriptif tanpa analisis
		1		banyak kekeliruan/tidak membahas
5.	Monitoring + flowchart/algoritme (15)	4		parameter monitoring relevan + flowchart jelas & aplikatif
		3		monitoring ada tapi kurang spesifik / flowchart kurang rapi
		2		salah satu tidak ada / flowchart sulit dipahami
		1		tidak ada
6.	Mini kasus (2 kasus) & pembahasan mengikuti flowchart (10)	4		kasus realistis, jawaban tepat, konsisten dengan flowchart
		3		kasus baik, pembahasan kurang mendalam/ada inkonsistensi kecil
		2		kasus terlalu umum, jawaban tidak runtut
		1		kasus tidak ada/tidak sesuai
7.	Kualitas sumber & sitasi APA (5)	4		syarat sumber terpenuhi, sitasi APA rapi
		3		sumber terpenuhi tapi APA kurang konsisten
		2		sumber kurang/tidak sesuai ketentuan
		1		tidak ada daftar pustaka/sitasi

Keterangan Skor

- Skor 1 = sangat kurang
- Skor 2 = kurang
- Skor 3 = baik
- Skor 4 = sangat baik

Penilaian Video

No.	Aspek penilaian	Skor	Skor didapat	Indikator kerja
1.	Ketepatan isi & kesesuaian dengan makalah (55)	4		semua poin ada, akurat, ringkas
		3		hampir lengkap, ada kekurangan kecil
		2		banyak bagian terlalu umum/kurang akurat
		1		tidak sesuai/keliru
2.	Alur penyampaian & kejelasan penjelasan (20)	4		runtut, mudah dipahami, durasi efektif
		3		cukup runtut, ada bagian melompat/terlalu cepat
		2		alur membingungkan
		1		tidak runtut
3.	Visual & penggunaan flowchart (15)	4		visual jelas, flowchart tampil dan dijelaskan singkat
		3		flowchart tampil tapi kurang dijelaskan / visual kurang rapi
		2		visual kurang terbaca / flowchart sekilas
		1		flowchart tidak tampil
4.	Kualitas audio & teknis video (5)	4		suara jelas, noise minim
		3		-
		2		cukup jelas tapi ada gangguan
		1		sulit didengar
5.	Referensi pada video (slide akhir/di deskripsi) (5)	4		≥2 referensi dicantumkan jelas
		3		-
		2		hanya 1 referensi
		1		tidak mencantumkan
		1		tidak ada daftar pustaka/sitasi

Keterangan Skor

- Skor 1 = sangat kurang
- Skor 2 = kurang
- Skor 3 = baik
- Skor 4 = sangat baik

Konversi Nilai

Nilai akhir = (total skor x bobot)/4

FARMAKOLOGI DAN TOKSIKOLOGI KINETIKA INTERAKSI OBAT DAN RESEPTOR

apt. Karmelia Intany Doko, M.Pharm.



01 Reseptor

Reseptor

- **Reseptor** adalah suatu makromolekul seluler yang secara spesifik dan langsung berikatan dengan ligan (obat, hormon, neurotransmitter) sehingga terjadi beberapa bentuk respons seluler, misalnya perubahan aktivitas listrik sel
- Reseptor dapat berupa lipoprotein, glikoprotein, lipid, protein atau asam nukleat sebagai tempat obat terikat

Penamaan Reseptor

+ Tergantung dari senyawa yang menanggapi:

Senyawa Endogen	Nama Reseptor
Asetilkolin	R. Kolinergik
Noradrenalin/adrenalin	R. Adrenergik = adreno reseptor
Insulin	R. Insulin
Histamin	R. Histamin
Morfin, kodein	R. Opiat

Fungsi Reseptor

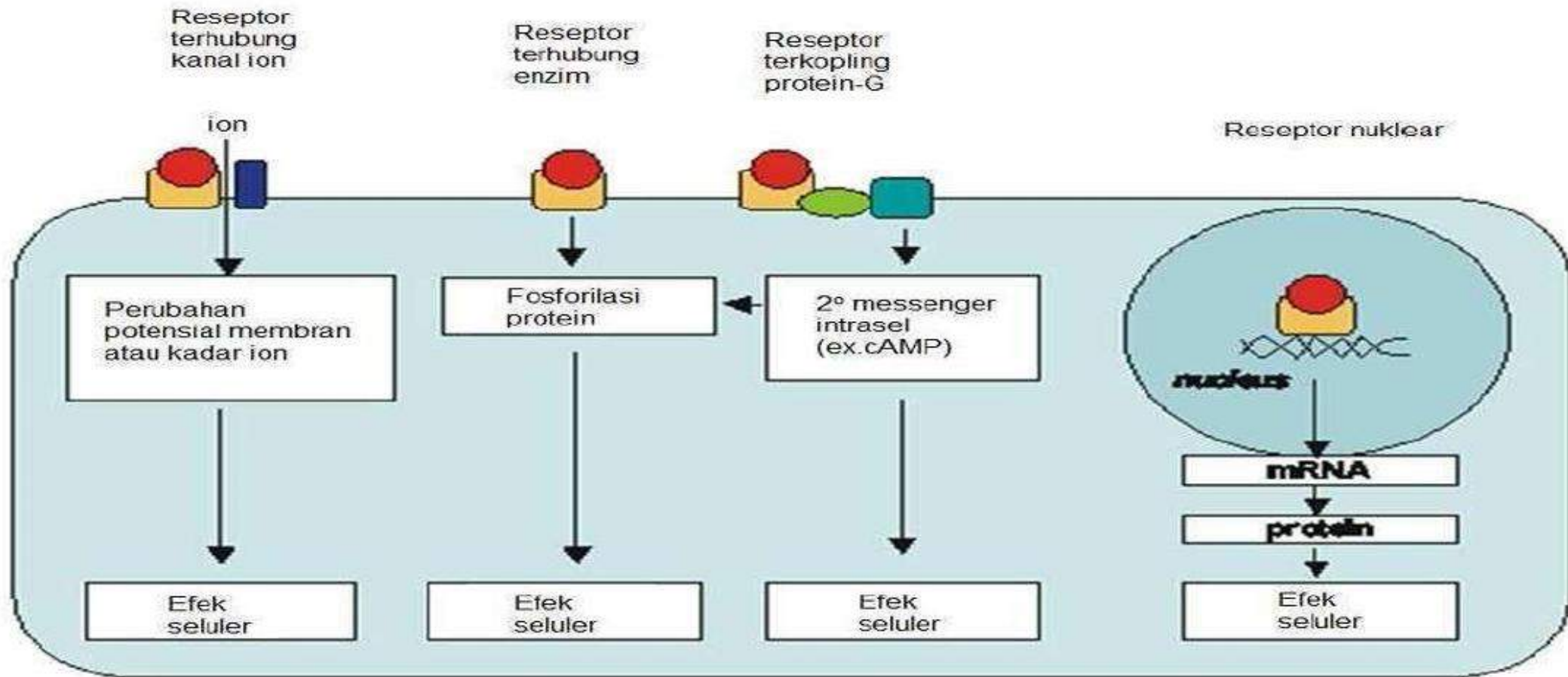
Mengenal dan mengikat
suatu ligan atau obat dengan spesifisitas yang tinggi



Meneruskan signal ke dalam sel melalui :

Meneruskan signal ke dalam sel melalui :		
Perubahan permeabilitas membran	Pembentukan second messenger (pembawa pesan)	Mempengaruhi transkripsi gen

Jenis Reseptor



Reseptor Kanal Ion

- Reseptor kanal ion disebut juga sebagai reseptor ionotropic
- Reseptor membrane yang langsung terhubung suatu kanal ion dan memperantarai aksi sinaptik yang cepat
- Contoh: reseptor asetilkolin nikotinik, reseptor GABA, reseptor glutamat

Reseptor Terhubung Enzim

- + • Reseptor terkait aktivitas kinase ----- merupakan reseptor single transmembrane yang memiliki aktivitas kinase dalam signal transduksinya +
- + • Contoh: reseptor sitokin, reseptor growth factor, reseptor insulin +

Reseptor Tergandeng Protein-G

- Merupakan reseptor membrane yang tergandeng dengan sistem efektor yang disebut protein G
- Reseptor metabotropic/reseptor 7TM atau 7 transmembrane (melintasi membrane 7 kali)
- Memperantarai aksi yang lambat beberapa neurotransmitter dan hormon
- Contoh: reseptor asetilkolin muskarinik, adrenoreseptor, reseptor dopamin

Reseptor Intraseluler

- Lokasi intraseluler, nucleus
- Aksinya langsung mengatur transkripsi gen yang menentukan sintesis protein tertentu
- Contoh: reseptor steroid, estrogen, reseptor PPAR (Peroxisome Proliferators-activated Receptor)
PPAR: obat golongan fibrat, tiazolidindion



02 Interaksi Obat

Pengertian

- Kejadian di mana suatu zat mempengaruhi aktivitas obat.
- Modifikasi efek suatu obat lain yang diberikan bersamaan.
- **Interaksi obat** adalah perubahan efek suatu obat akibat pemakaian obat lain (interaksi obat-obat) atau oleh makanan, obat tradisional dan senyawa kimia lain.

Teori Interaksi Obat-Reseptor

1. Teori Klasik

Ehrlich (1907): memperkenalkan istilah reseptor dan membuat konsep sederhana tentang interaksi antara obat-reseptor, dimana obat tidak akan dapat menimbulkan efek tanpa mengikat reseptor

2. Teori Pendudukan

Clark (1926): teori ini memperkirakan satu molekul obat akan menempati satu sisi reseptor

3. Teori Kecepatan

- Croxatto dan Huidobro (1956): memberikan postulat bahwa obat hanya efisien pada saat berinteraksi dengan reseptor
- Paton (1961): tipe kerja obat ditentukan oleh kecepatan penggabungan (asosisasi) dan peruraian (disosiasi) kompleks obat-reseptor dan bukan dari pembentukan kompleks obat-reseptor yang stabil.

Macam Mekanisme Interaksi Obat

- + 1. **Interaksi farmaseutik atau inkompatibilitas.**
Inkompatibilitas ini terjadi di luar tubuh (sebelum obat diberikan) antara obat yang tidak dapat dicampur (inkompatibel).
Contoh: endapan, perubahan warna.
- + 2. **Interaksi farmakodinamik**
Interaksi antara obat yang bekerja pada system reseptor, tempat kerja atau system fisiologik yang sama sehingga terjadi efek yang aditif, sinergistik atau antagonistik, tanpa terjadi perubahan kadar obat dalam plasma.

Macam Mekanisme Interaksi Obat

+ 3. **Interaksi Farmakokinetik**

Interaksi farmakokinetik terjadi jika salah satu obat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme atau ekskresi obat kedua, sehingga kadar plasma kedua obat meningkat atau menurun akibatnya, terjadi peningkatan toksisitas atau penurunan efektivitas obat tersebut.

Interaksi Farmakokinetik

Interaksi dalam saluran
absorpsi di saluran cerna

Interaksi langsung
Perubahan pH cairan
Perubahan waktu pengosongan
lambung
Efektoksis

Interaksi dalam distribusi

Ikatan protein plasma
Kompetisi untuk transporter
membran di sawar darah

Interaksi dalam
metabolisme

Hambatan metabolisme obat
Gangguan ekskresi empedu dan
sirkulasi enterohepatik

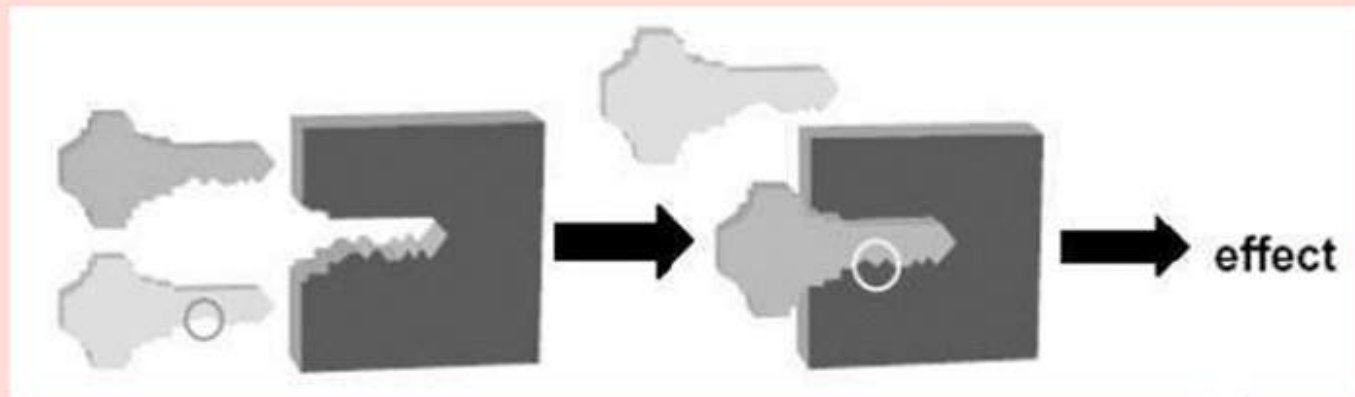
Interaksi dalam
ekskresi ginjal

Gangguan ekskresi ginjal
Kompetisi untuk ekskresi aktif
Perubahan pH urin
Perubahan kesetimbangan
natrium

Interaksi Obat dan Reseptor

Hubungan obat dengan reseptor sama seperti kunci dan gembok yaitu:

- Suatu reseptor dapat berikatan dengan sekelompok senyawa kimia yang sejenis (*a family of chemicals or hormones*)
- Setiap senyawa tadi akan menunjukkan afinitas yang berbeda terhadap reseptor (ikatan kuat atau lemah)
- Setiap senyawa akan menghasilkan efikasi yang berbeda



Kurva Dosis Respon

- Hubungan antara interaksi obat-reseptor dengan respon obat dinyatakan dengan persamaan:



- Interaksi obat–reseptor analog dengan interaksi substrat- enzim, maka disini berlaku persamaan Michaelis-Menten:

$$E = \frac{Emax [D]}{KD + [D]}$$

Afinitas

- + **Afinitas** adalah ukuran kemampuan obat untuk berikatan pada reseptor. Ikatan kovalen menghasilkan afinitas kuat, interaksi stabil dan ireversibel. Ikatan elektrostatis bisa menghasilkan afinitas kuat atau lemah, biasanya bersifat reversibel.



Efikasi

- + **Efikasi** (atau aktivitas intrinsik) merupakan kemampuan obat terikat untuk mengubah reseptor sehingga memberikan efek; beberapa obat bisa mempunyai afinitas tapi tidak menunjukkan efikasi.

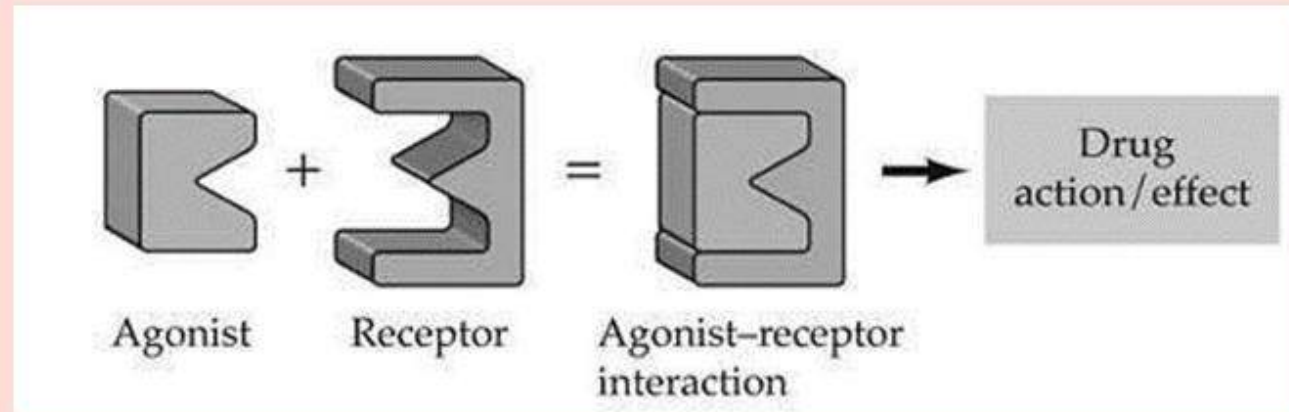
Kompleks O-R → Efek

Potensi

- Potensi merupakan posisi relatif kurva dosis-efek pada sumbu dosis.
- Namun signifikansi secara klinis kecil, karena obat yang lebih poten belum tentu lebih baik secara klinis.
- Obat berpotensi rendah tidak menguntungkan hanya jika menyebabkan dosis terlalu besar sehingga sukar diberikan
- Contoh : potensi relatif antara berbagai analgesik. Jika hanya dibutuhkan respon analgesik rendah, pemberian aspirin dengan dosis 500 mg masih bisa menjadi pilihan dari pada golongan narkotik. Namun jika dibutuhkan efek analgesik kuat, dipilih golongan narkotik

Agonisme

- + Agonis adalah obat yang berinteraksi dengan dan mengaktifkan reseptor, mempunyai afinitas dan efikasi (aktivitas intrinsik). Dan bila berinteraksi dapat menghasilkan efek (efek maksimum)



Agonisme dalam menghasilkan respon fisiologi (seluler) melalui dua cara :

- Agonisme langsung
- Agonisme tak langsung

Agonisme Langsung

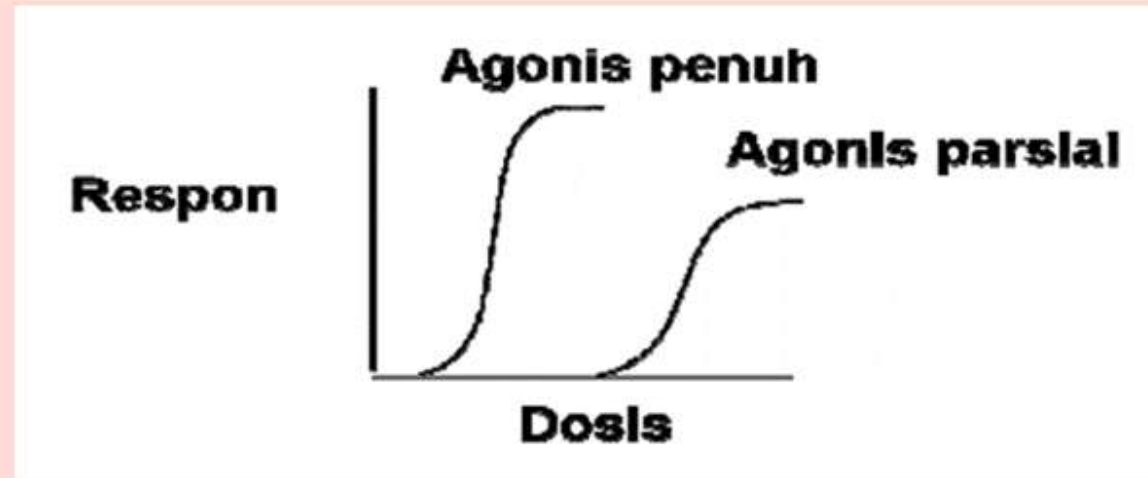
- + • Respon berasal dari interaksi agonis dengan reseptornya menyebabkan perubahan konformasi reseptor reseptor aktif menginisiasi proses biokimiawi sel.
- + • Interaksi bisa berupa stimulasi atau penghambatan respon seluler.
- Proses agonisme langsung merupakan hasil aktivasi reseptor oleh obat yang mempunyai efikasi (aktivitas intrinsik)
- + • Contoh : aktivasi adrenalin thd reseptor adrenergik menyebabkan kontraksi otot polos vaskuler

Agonisme Tak Langsung

- Senyawa obat mempengaruhi senyawa endogen dalam menjalankan fungsinya.
- Melibatkan proses modulasi atau potensiasi efek senyawa endogen.
- Umumnya bersifat Alosterik
- Contoh : Benzodiazepin dan barbiturat pada reseptor GABA A memperkuat aksi GABA pada reseptor tersebut.

Tipe Agonis

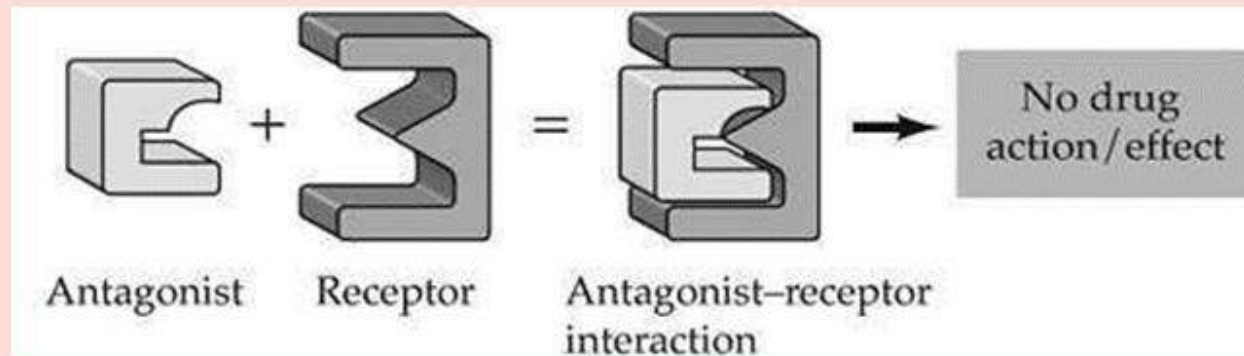
- + Ada 2 tipe agonis :
 - Agonis penuh, adalah agonis dengan efikasi maksimal
 - Agonis Parsial, adalah agonis dengan efikasi kurang maksimal



Antagonisme

Antagonis

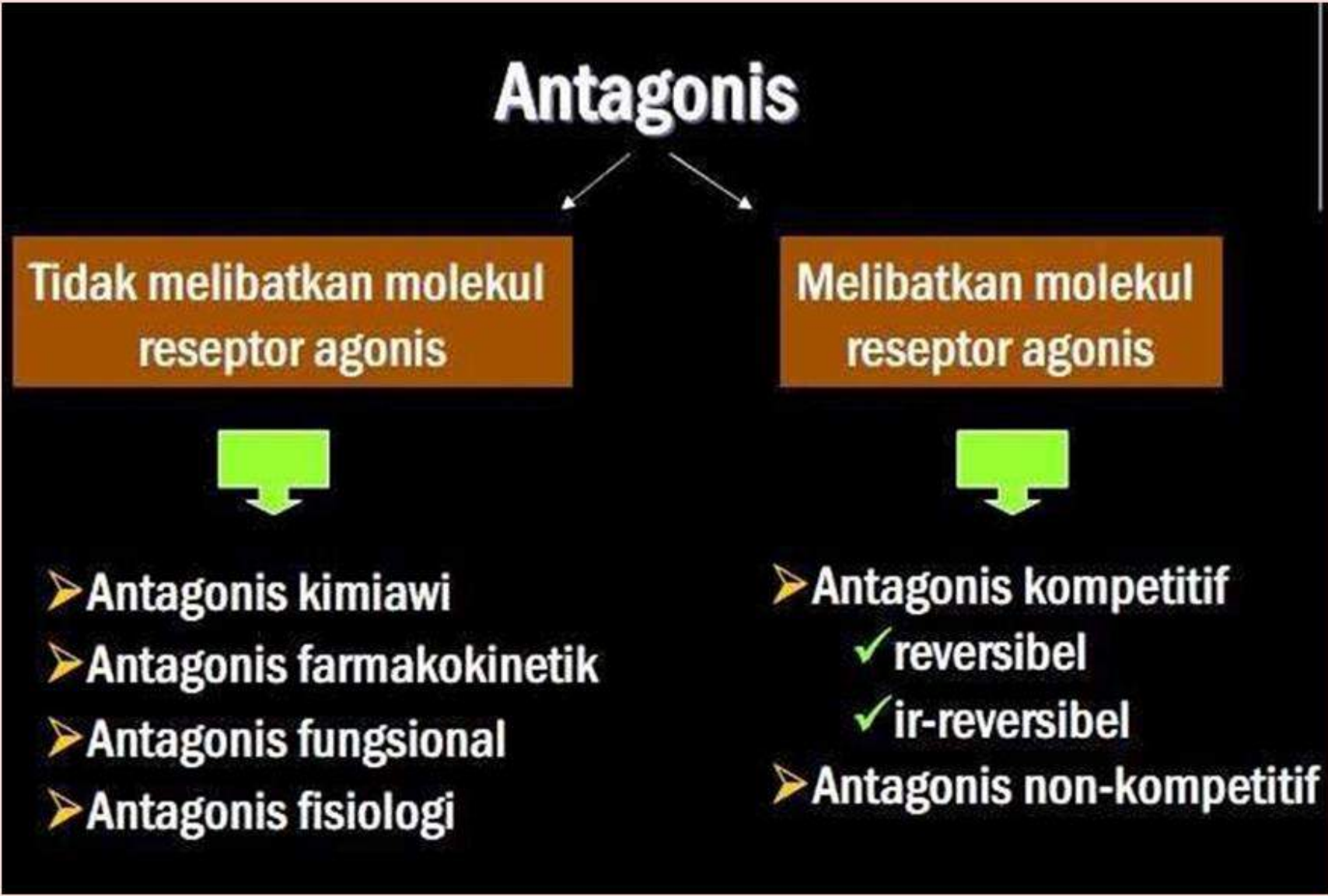
Peristiwa manakala suatu senyawa menurunkan aksi suatu agonis atau ligan dalam menghasilkan efek



Berdasarkan mekanisme thd makromolekul reseptor agonis :

1. Antagonisme tanpa melibatkan makromolekul reseptor agonis
2. Antagonisme melibatkan makromolekul reseptor agonis

Antagonis



```
graph TD; A[Antagonis] --> B[Tidak melibatkan molekul reseptor agonis]; A --> C[Melibatkan molekul reseptor agonis]; B --> D[➤ Antagonis kimiawi]; B --> E[➤ Antagonis farmakokinetik]; B --> F[➤ Antagonis fungsional]; B --> G[➤ Antagonis fisiologi]; C --> H[➤ Antagonis kompetitif]; H --> I[✓ reversibel]; H --> J[✓ ir-reversibel]; C --> K[➤ Antagonis non-kompetitif];
```

Tidak melibatkan molekul reseptor agonis



- Antagonis kimiawi
- Antagonis farmakokinetik
- Antagonis fungsional
- Antagonis fisiologi

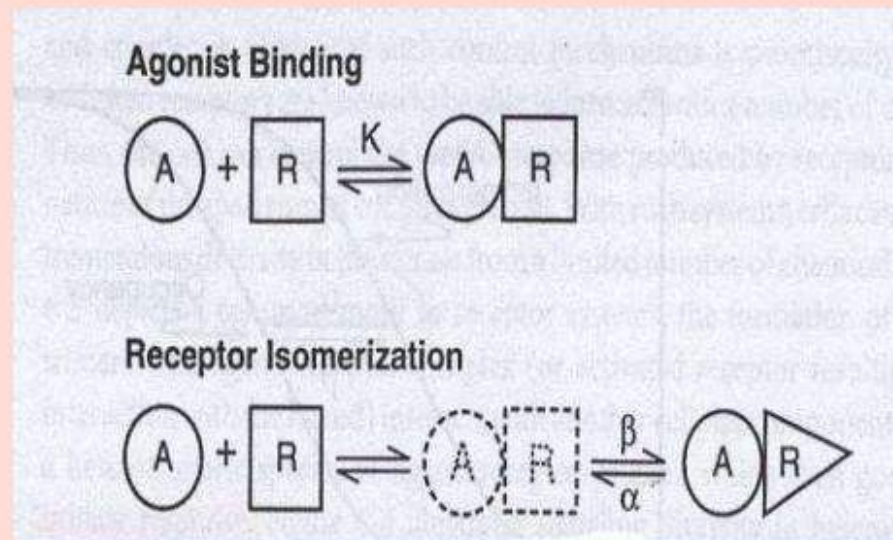
Melibatkan molekul reseptor agonis



- Antagonis kompetitif
 - ✓ reversibel
 - ✓ ir-reversibel
- Antagonis non-kompetitif

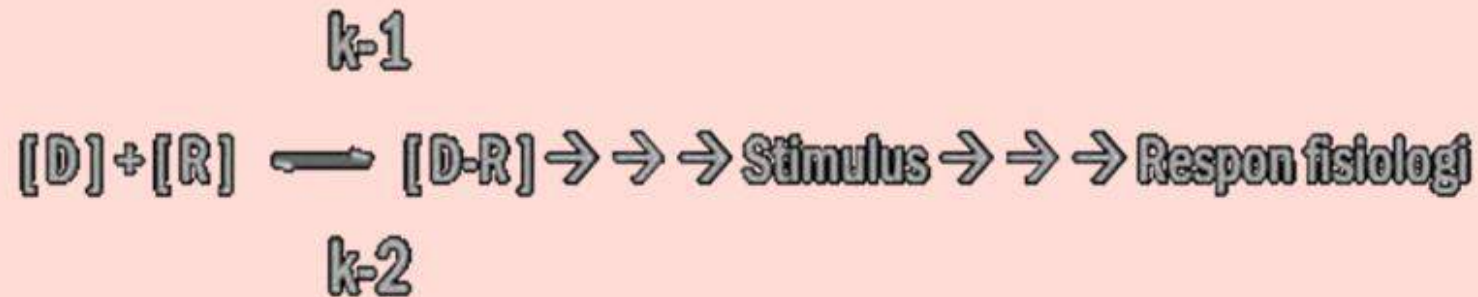
Isomerisasi Reseptor

- Isomerisasi adalah proses untuk menguatkan sinyal yang terbentuk sehingga dapat menghasilkan respon fisiologi yang nyata.
- Kurva pendudukan (interaksi obat dengan reseptor) akan bergeser ke kiri setelah reseptor mengalami isomerisasi.
- Dengan konsentrasi yang tetap, respon yang dihasilkan akan meningkat jika reseptor mengalami isomerisasi



Stimulus

- Stimulus : proses-proses biokimia dalam sel. Karena dalam transduksi sinyal terdapat beberapa proses biokimia terjadi lebih dari 1 mekanisme response stimulus.
- Mekanisme respon stimulus : mekanisme penguatan respon akibat adanya stimulus dari proses (biokimia) sebelumnya.



- Respon fisiologi merupakan hasil dari berbagai mekanisme rangsangan dalam sel akibat interaksi ligan (agonis) dengan reseptor.

Pharmacology & Toxicology

Kode : FAR6460524

SKS : 2 (T)

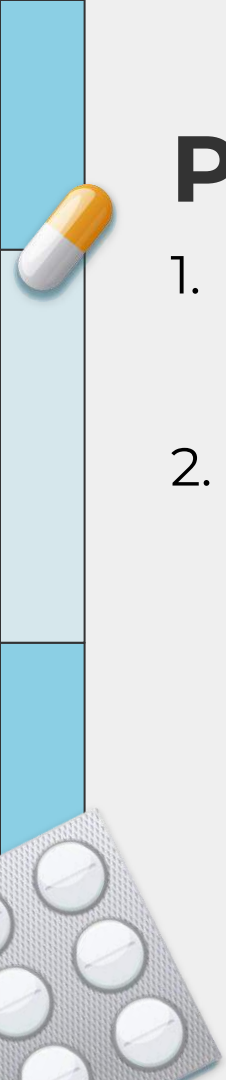
Semester : IV

Tim Dosen:

apt. Karmelia Intany Doko, M.Pharm.

apt. Chotijatun Nasriyah, M.Farm.





Pengantar dan Pendahuluan

1. Kontrak pembelajaran:
Acara perkuliahan, tujuan, kegunaan, pokok bahasan, pustaka, dan sistem ujian.
2. Pengantar dan pendahuluan:
 - a. Definisi farmakologi dan toksikologi
 - b. Sejarah dan perkembangan farmakologi dan toksikologi
 - c. Ruang lingkup dan cabang ilmu farmakologi dan toksikologi
 - d. Istilah penting dalam farmakologi dan toksikologi
 - e. Hubungan farmakologi dan toksikologi dengan ilmu-ilmu terkait

Pengantar

Deskripsi:

Mata kuliah merupakan gabungan dari farmakologi dan toksikologi dasar, terdiri dari 2 sks kuliah teori.

Bahasan terutama mempelajari:

Aspek obat, mekanisme aksi, target aksi, nasib obat di dalam tubuh, interaksi obat dengan obat lain, dengan makanan, dengan minuman dan faktor lain yang memengaruhi hasil dan makna penggunaannya dalam klinik.

Selain itu juga mempelajari aksi farmakologi dan toksikologi obat-obat yang termasuk dalam berbagai penggolongan mekanisme obat yang sering digunakan pada terapi.



Pengantar

Tujuan (Standar Kompetensi):

Melalui kuliah ini kemampuan kognitif yang hendak dicapai: mahasiswa mengetahui khasiat dan keamanan serta aksi secara farmakologi dan toksikologi obat-obat yang termasuk dalam berbagai penggolongan mekanisme obat yang sering digunakan pada terapi.



Pengantar

Manfaat:

Mampu menguasai prinsip manajemen mutu:

- Menjabarkan konsep *quality by design*
- Menjelaskan prinsip manajemen risiko dalam aspek sediaan farmasi yang aman dan berkhasiat.



Pengantar

Pustaka:

Brunton LL, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 14th ed. New York: McGraw Hill Education; 2023.

Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Robinson E, Fullerton J. Rang & Dale's Pharmacology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023.

Wecker L, Ingram SL, editors. Brody's Human Pharmacology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024.

Stringer JL. Basic Concepts in Pharmacology: What You Need to Know for Each Drug Class. 6th ed. New York: McGraw Hill Education; 2022.



Pengantar

Pustaka:

Ritschel WA, Kearns GL. Handbook of Basic Pharmacokinetics...Including Clinical Applications. 7th ed. Washington (DC): American Pharmacists Association; 2009.

Klaassen CD, editor. Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 9th ed. New York: McGraw Hill Education; 2019.

Klaassen CD, Watkins JB III. Casarett & Doull's Essentials of Toxicology. 4th ed. New York: McGraw Hill Education; 2021.



Pengantar

Pustaka:

Klaassen CD, Watkins JB III. Casarett & Doull's Essentials of Toxicology. 4th ed. New York: McGraw Hill Education; 2021.

Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 11th ed. New York: McGraw Hill Education; 2019.

Hayes AW, Wang T, Dixon D, Loomis TA. Loomis's Essentials of Toxicology. 5th ed. London: Academic Press (Elsevier); 2019.



Pengantar

Pustaka:

Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Informatorium Obat Nasional Indonesia (IONI). Jakarta: Sagung Seto; 2017.

Glaister JR. Principles of Toxicological Pathology. London: Taylor & Francis; 1986.

Sari, P. Uji Aktivitas Mukolitik Ekstrak Kulit Buah Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC.) Secara in Vitro



Pengantar

Sistem pembelajaran (RPS):

1. Ceramah
2. Turorial
3. Presentasi
4. Tanya jawab
5. Diskusi
6. Resume/refleksi
7. Tugas
8. Ujian Tengah Semester
9. Ujian Akhir Semester



Definisi Farmakologi

01

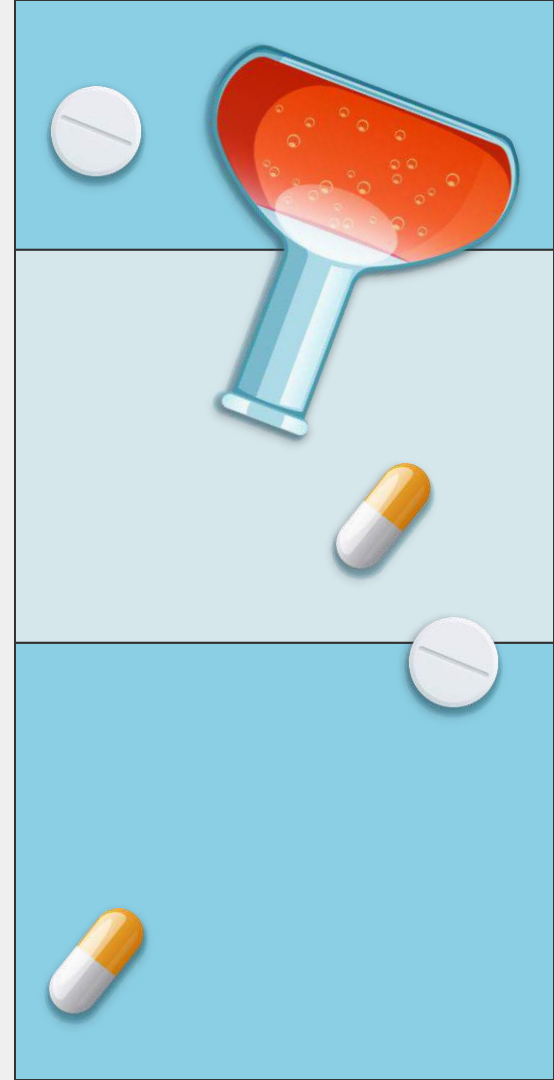
Apakah farmakologi itu?

Farmakologi:

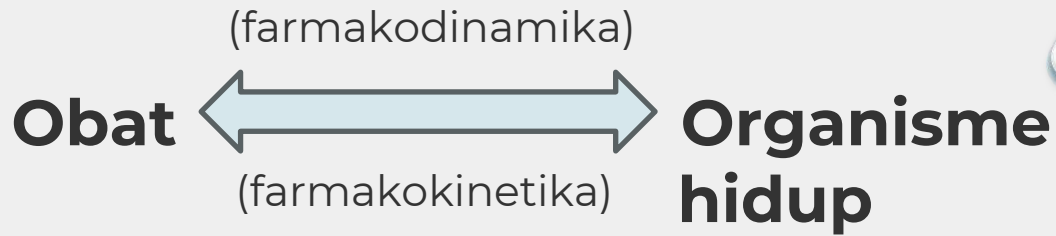
Pharmakon = obat atau senyawa bioaktif

Logos = ilmu

Artinya: cabang ilmu yang mempelajari interaksi obat dan organisme hidup serta semua aspeknya.

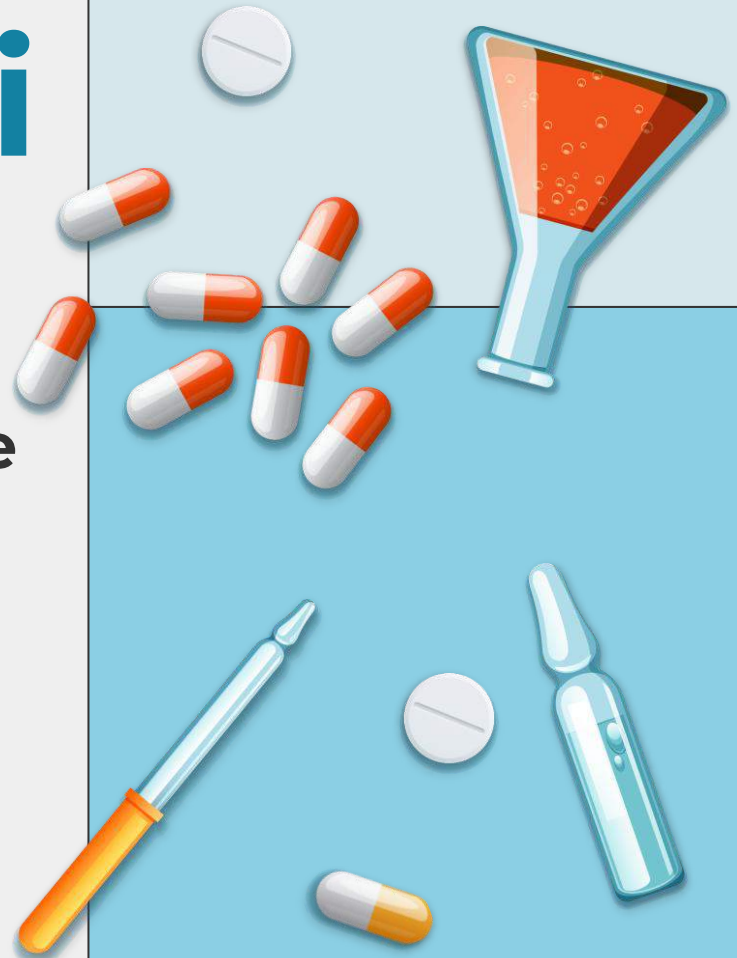


Farmakologi



Jika organisme hidup:

1. Hewan : Farmakologi veteriner
2. Tumbuhan : Fitofarmakologi
3. Manusia : Farmakologi medik



Farmakodinamika & Farmakokinetika

Farmakodinamika:

Pengaruh obat terhadap organisme hidup.

Farmakokinetika:

Pengaruh organisme hidup terhadap obat.

Perhatian dari farmakodinamik:

1. Tempat dan kerja obat
2. Kerja obat dan mekanisme
3. Efek
4. Hubungan struktur dan aktivitas

Kerja obat: perubahan kondisi yang pada akhirnya menimbulkan efek.

Efek : bisa diamati dengan panca indra, namun ada yang perlu pemeriksaan laboratorium (kadar gula darah, kolesterol, dll)

Efek : perubahan fungsi organ/perubahan fisiologis (faal), perubahan proses yang terjadi di dalam tubuh (perubahan biokimia), perubahan perilaku



Definisi Toksikologi

Loomis (1978):

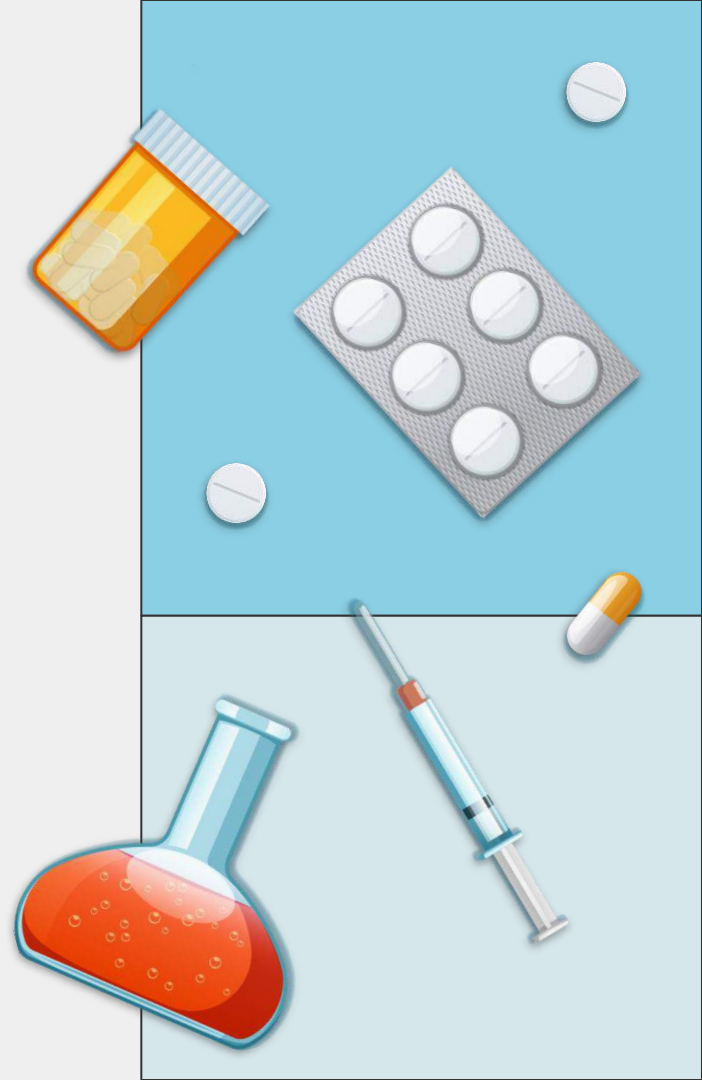
Ilmu yang mempelajari aksi berbahaya zat kimia atas sistem biologi

Doull & Bruce (1986):

Ilmu yang mempelajari pengaruh zat kimia yang merugikan atas sistem biologi

Timbrell (1989):

Ilmu yang mempelajari antaraksi antara zat kimia dan sistem biologi



Toksikologi

Toksikologi:

Ilmu tentang aksi berbahaya
zat kimia atas jaringan biologi

Makna:



Sejarah & Perkembangan

Sampai akhir abad ke-19, obat-obatan berasal dari produk alam berupa tanaman baik kering maupun segar



Dikeringkan atau direndam dalam alkohol atau minyak tumbuhan



DRUG



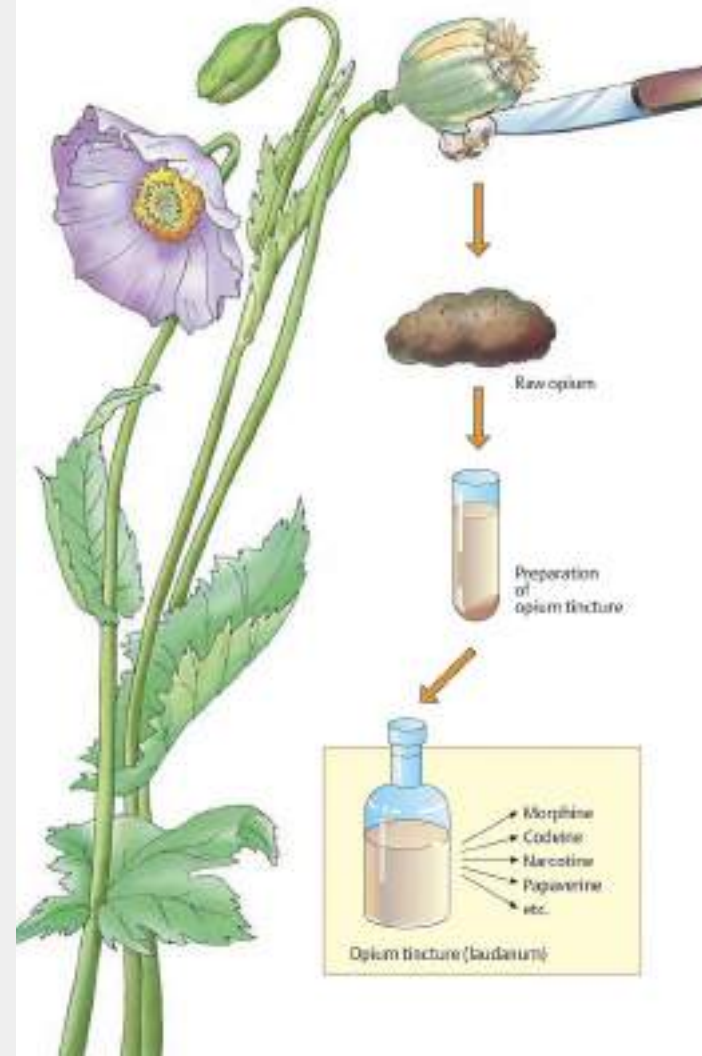
Sintesis obat, isolasi dari tanaman



Uji-uji (praklinik dan klinik)



Dipasarkan



Obat

Apakah obat itu?

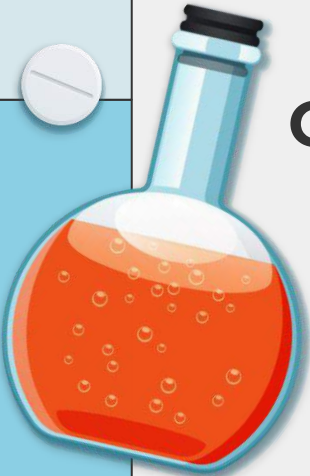
Obat arti luas:

Setiap zat yang dapat menimbulkan efek atau memengaruhi organisme hidup.

Obat arti khusus:

Setiap zat yang dapat digunakan untuk:

1. Memelihara dan meningkatkan kesehatan.
2. Mencegah, menegakkan diagnosis, dan menyembuhkan penyakit.
3. Kontrasepsi.



1. Sumber Alam

1. Tumbuhan

- a. Sediaan galenik: infusa, ekstrak
- b. Senyawa kimia: morfin, atropin, digoksin

2. Mikroorganisme

Antibiotika: penisilin, eritromisin, kloramfenikol

3. Hewan

- a. Biologikal: sera (serum) dan vaksin
- b. Hormon: insulin

4. Mineral

Kaolin, iodium



2. Sintesis dan Semi Sintesis

Sintesis:

Asetosal, parasetamol,
sulfametoksazol

Semi Sintesis:

Ampisilin, amoksisilin

3. Bioteknologi

Interferon, growth factor





Klasifikasi Obat:

- a. Khasiat (kelas terapi)
- b. Efek farmakodinamik
- c. Organisme sasaran
- d. Struktur Kimia

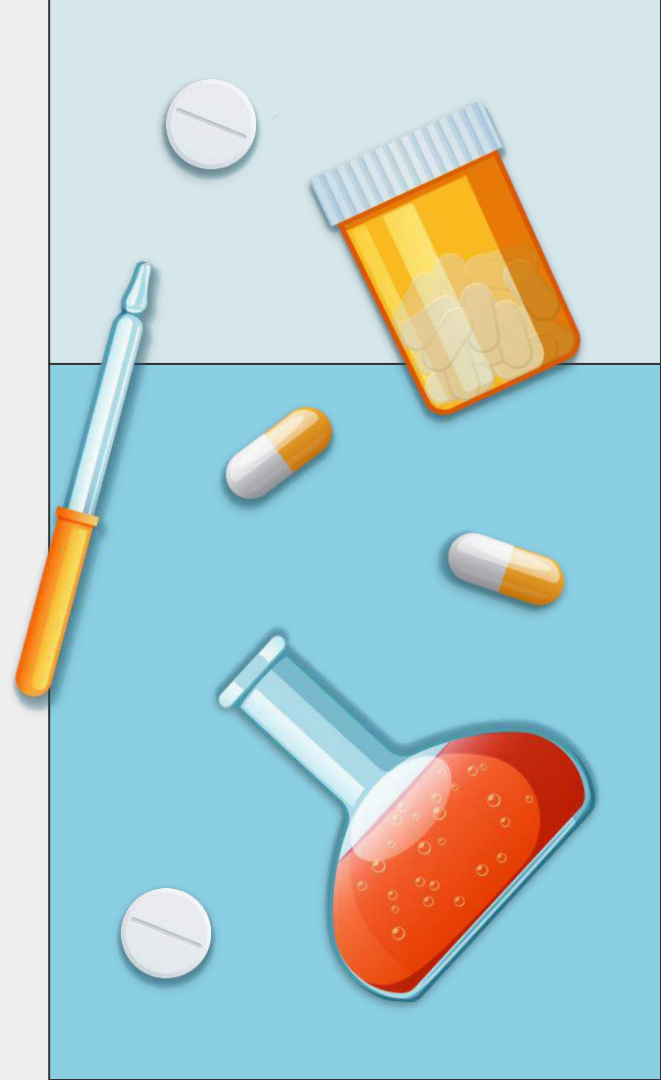
Klasifikasi Obat

Kelas terapi:

1. Anti asma
2. Anti kanker
3. Anti diabetes
4. Anti infeksi

Efek farmakodinamik:

1. Bronkodilatasi
2. Kardiotonik
3. Pelemas otot
4. Analgetik
5. Antipiretik



Klasifikasi Obat

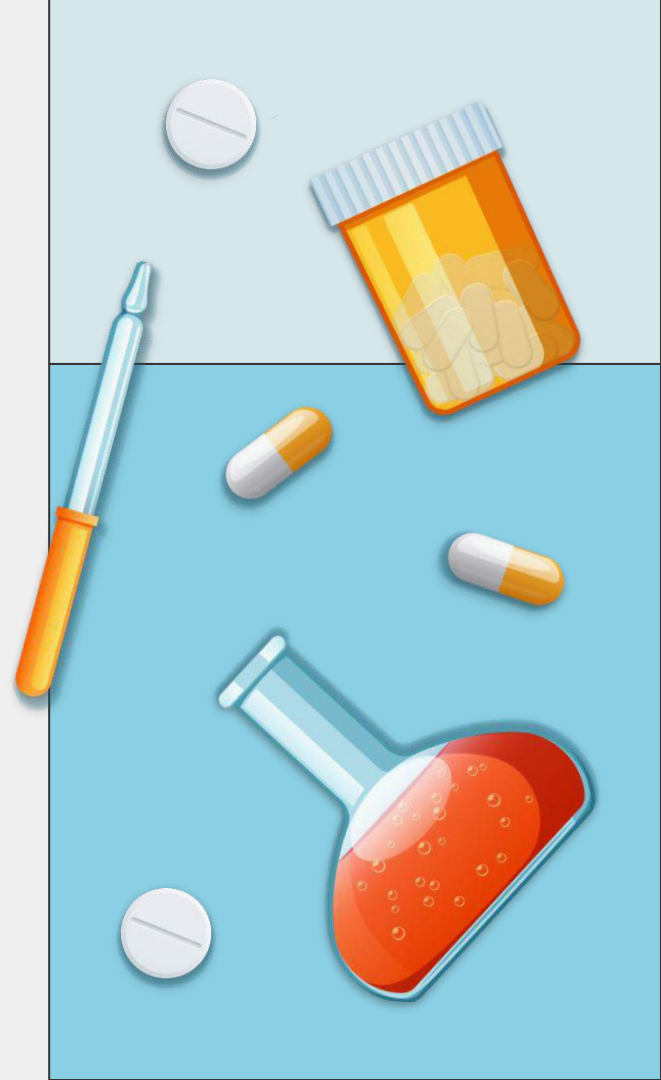
Organisme sasaran:

Obat farmakodinamik: memengaruhi fungsi fisiologis organ.

1. Manusia
2. Hewan

Obat kemoterapeutik: memengaruhi mikroorganisme yang menyerang tubuh kita

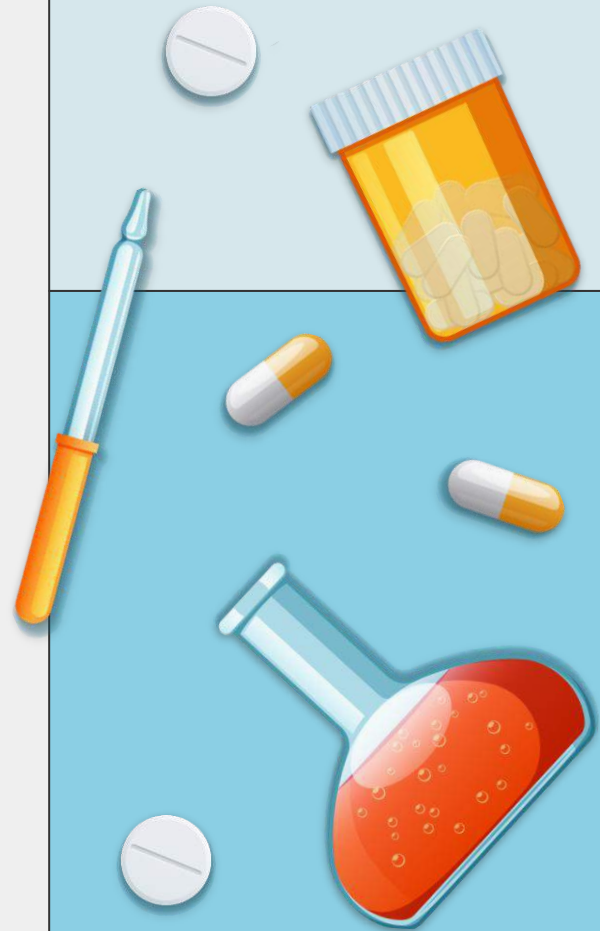
1. Bakteri
2. Jamur
3. Virus
4. Sel kanker
5. Cacing



Klasifikasi Obat

Struktur kimia:

1. Asam
2. Basa
3. Alkohol
4. Ester (terjadi dari asam dan alkohol)
5. Eter

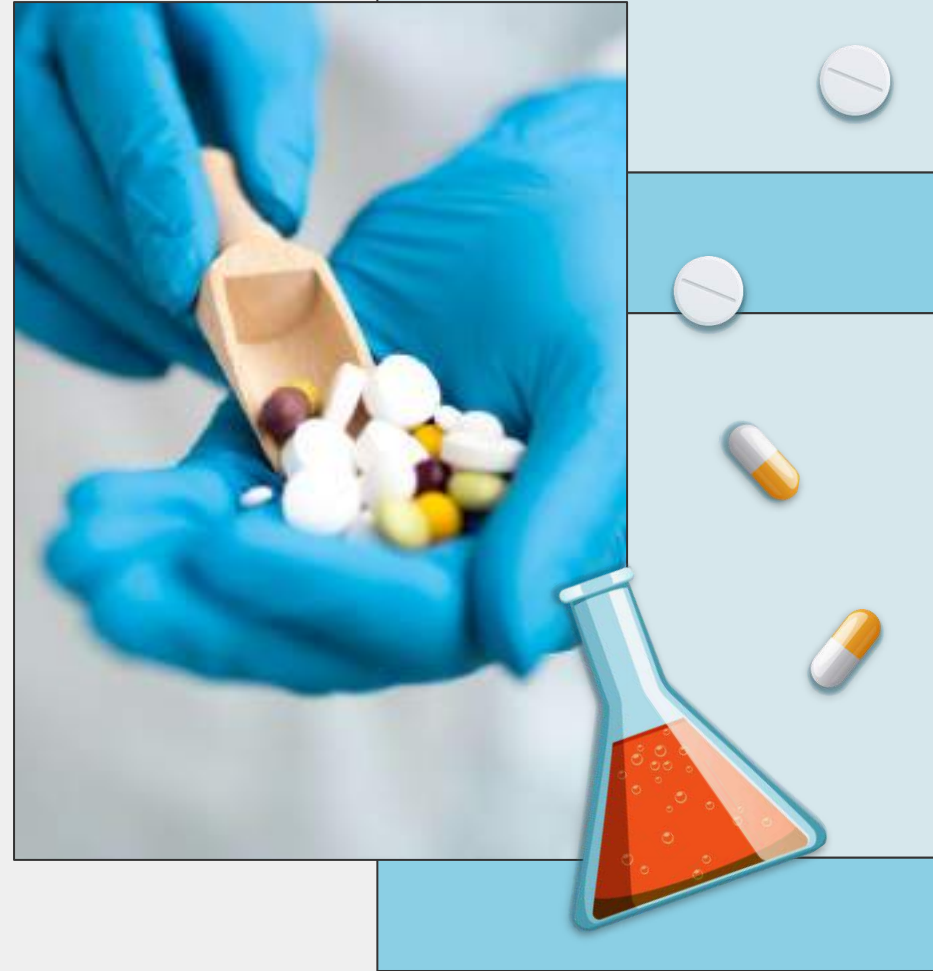


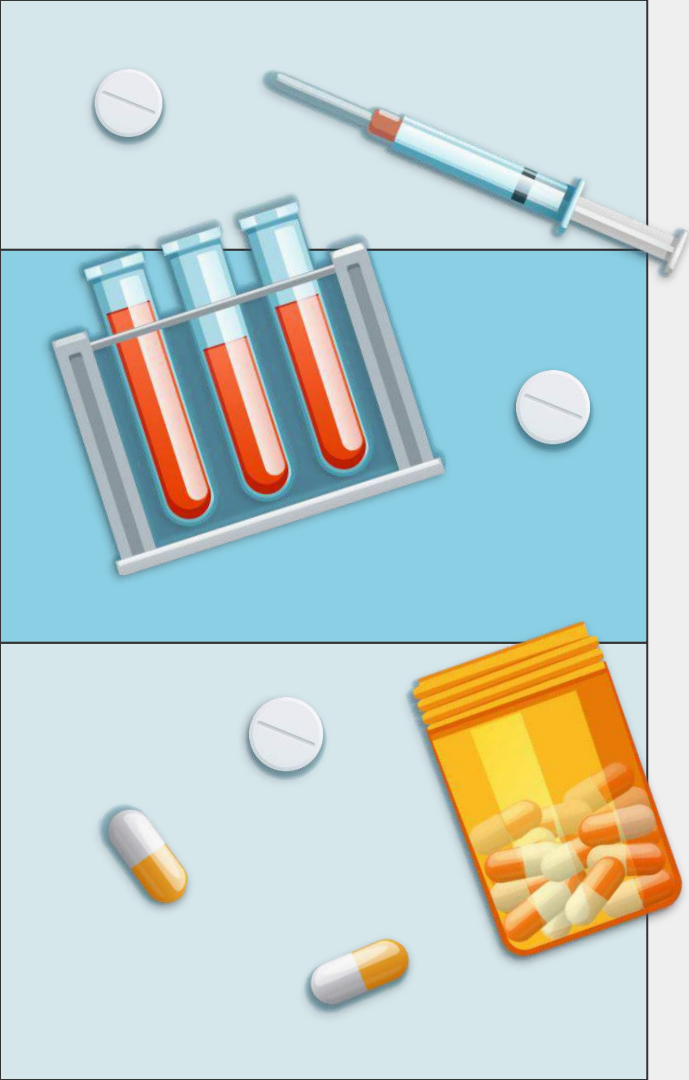


NAMA OBAT

Ada 2 macam:

1. Proprietary name (nama dagang): Biogesic®, Panadol ®
2. Non-proprietary (nama generik): acetaminofen





Obat generik:

Obat jadi yang menggunakan nama generik dari zat aktifnya.

Nama generik diturunkan:

1. Nama kimia
2. Nama resmi (FI VI/2020: kompendia obat resmi yang mempunyai kekuatan hukum, di mana mencantumkan ketentuan syarat obat), contoh: asetaminofen

Ruang Lingkup & Cabang Ilmu Farmakologi

1. Farmakodinamika
2. Farmakokinetika
3. Farmakoterapi: penggunaan obat untuk mencegah, menegakkan diagnosis, mengobati, dan mengubah fungsi fisiologis.
4. Toksikologi:
 - a. Toksikologi lingkungan: efek yang membahayakan di lingkungan (contoh: limbah).
 - b. Toksikologi ekonomi: efek yang membahayakan zat-zat yang sengaja digunakan untuk tujuan tertentu (contoh: zat warna makanan).
 - c. Toksikologi kehakiman/forensik: sebab-sebab keracunan dan penanggulangannya.



A decorative vertical bar on the left side of the slide, featuring a light blue background with a darker blue border. It contains four medical icons: a yellow and white capsule, a white pill, a yellow and white capsule, and a blue ampoule.

Farmakodinamika

Mempelajari pengaruh atau efek obat terhadap organisme hidup

- 1. Tempat kerja**
- 2. Kerja dan mekanismenya**
- 3. Efek**
- 4. Hubungan struktur obat dan aktivitasnya**

A decorative vertical bar on the left side of the slide, featuring a light blue background with a darker blue border. It contains four medical icons: a yellow and white capsule, a white round pill, a yellow and white capsule, and a blue ampoule.

Farmakokinetika

Mempelajari pengaruh organisme hidup terhadap obat atau nasib obat dalam organisme hidup.

Peristiwa:

1. Absorpsi
2. Disposisi
 - a. Distribusi
 - b. Eliminasi
 - 1) Biotransformasi
 - 2) Eksresi

Farmakoterapi

Farmakoterapi:

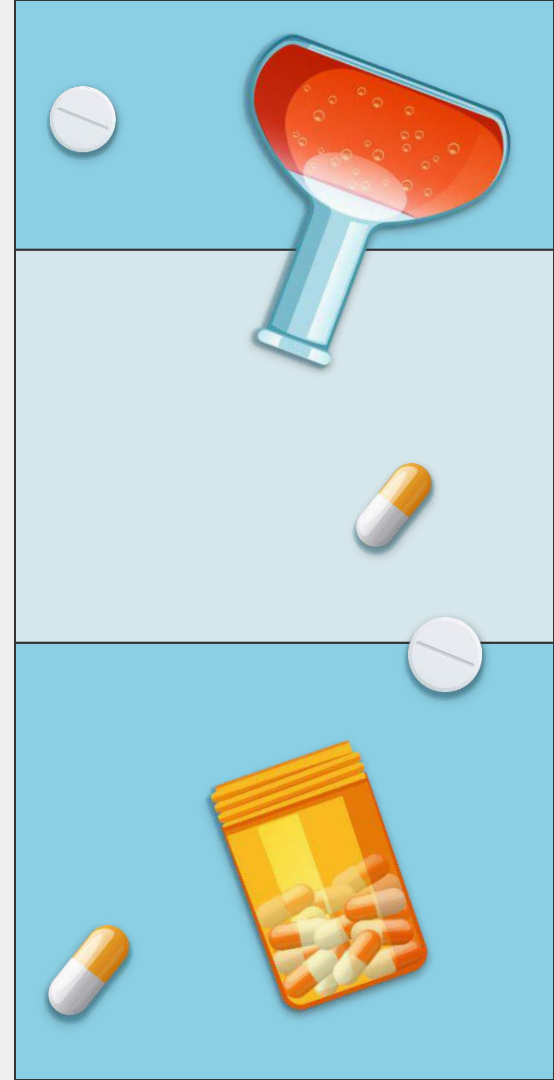
Mempelajari penggunaan obat untuk tujuan terapi.

Terapi: (Farmakologi/Farmakoterapi dengan obat dan non farmakologi/nonfarmakoterapi tanpa obat)

1. Penyembuhan
2. Pencegahan, penegakan diagnosis, penyembuhan penyakit, perubahan fungsi fisiologis.

Terapi tanpa obat:

1. Radioterapi: menggunakan sinar, contoh bagian radiologi
2. Hidroterapi: biasanya menggunakan air hangat
3. Operasi: menghilangkan sumber-sumber penyakitnya
4. Genterapi: terapi genetik
5. Fisioterapi (physical therapy): pijat untuk kesembuhan

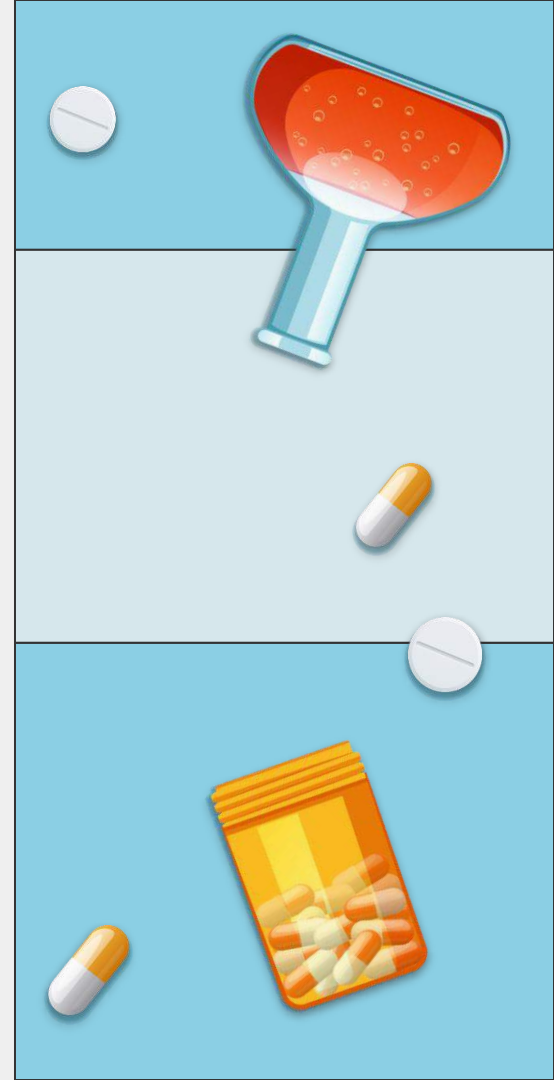


Toksikologi

Ilmu tentang racun dan keracunan.

Toksikologi:

1. Toksikologi lingkungan
Mempelajari efek yang membahayakan dari zat dalam lingkungan.
 - a. Lingkungan bebas
 - b. Lingkungan kerja (laboratorium)
2. Toksikologi ekonomi
Mempelajari efek yang membahayakan dari zat-zat yang digunakan secara sengaja untuk tujuan tertentu.
Spesies: ekonomik (yang kita inginkan) dan non ekonomik (yang tidak kita inginkan)



Toksikologi

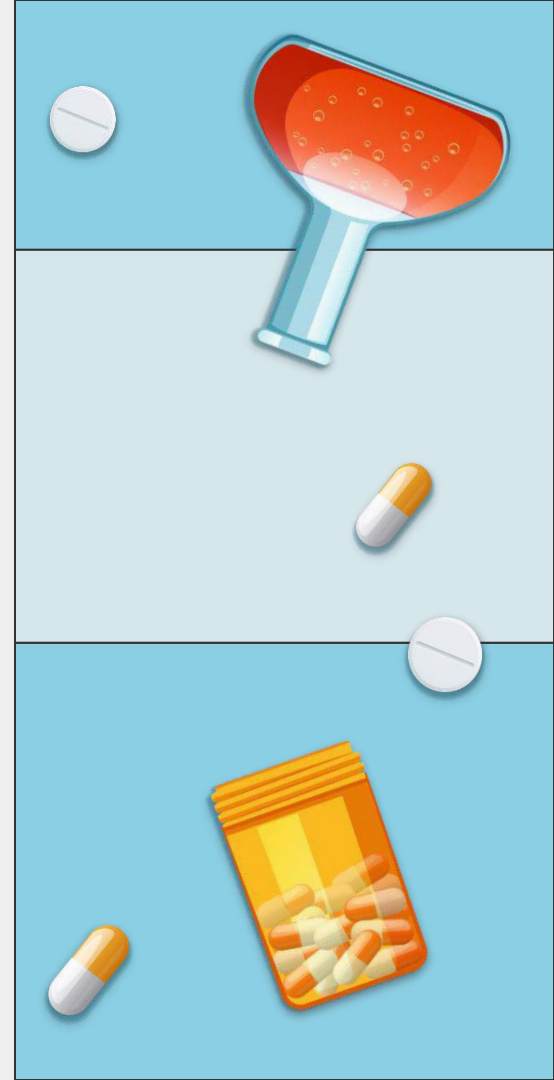
3. Toksikologi forensik

Mempelajari sebab-sebab dan penanggulangan keracunan.

Misal:

Orang yang meninggal karena keracunan:
(sengaja? Atau tidak sengaja)

Penanggulangan keracunan:
(toksikologi klinik atau toksikologi medik)



Istilah penting dalam farmakologi dan toksikologi

Efek

Perubahan biologis akibat pemejanaan dengan zat kimia

Respon

Proporsi populasi yang memperlihatkan efek tertentu (angka kejadian)

Bahaya

Kemungkinan sesuatu zat kimia akan menyebabkan sesuatu efek yang membahayakan kesehatan dalam kondisi dimana zat itu diproduksi atau digunakan makhluk hidup



Istilah penting dalam farmakologi dan toksikologi

Risiko

Frekuensi perkiraan terhadap efek yang tak diinginkan yang mungkin timbul akibat pemejanaan makhluk hidup dengan zat kimia

Keamanan

Risiko yang dapat diterima berkenaan dengan penggunaan zat kimia dengan takaran/dosis dan cara seperti termaksud dalam penggunaannya.



Hubungan farmakologi dan toksikologi dengan ilmu-ilmu terkait

Farmakokinetika

Farmakodinamika

Bioavailabilitas

Rute pemberian
Absorpsi
Distribusi
Metabolisme
Ekskresi

Aksi obat

Reseptor
Hubungan dosis-respon
antagonisme

Efek obat

Efek samping
Indeks terapi
Perubahan perilaku

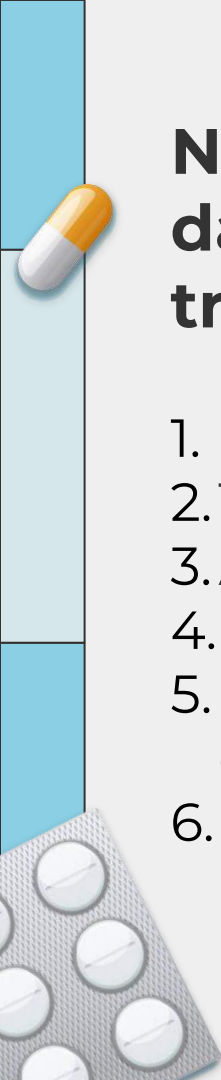


Nasib Obat di Dalam Tubuh

& Transport Obat

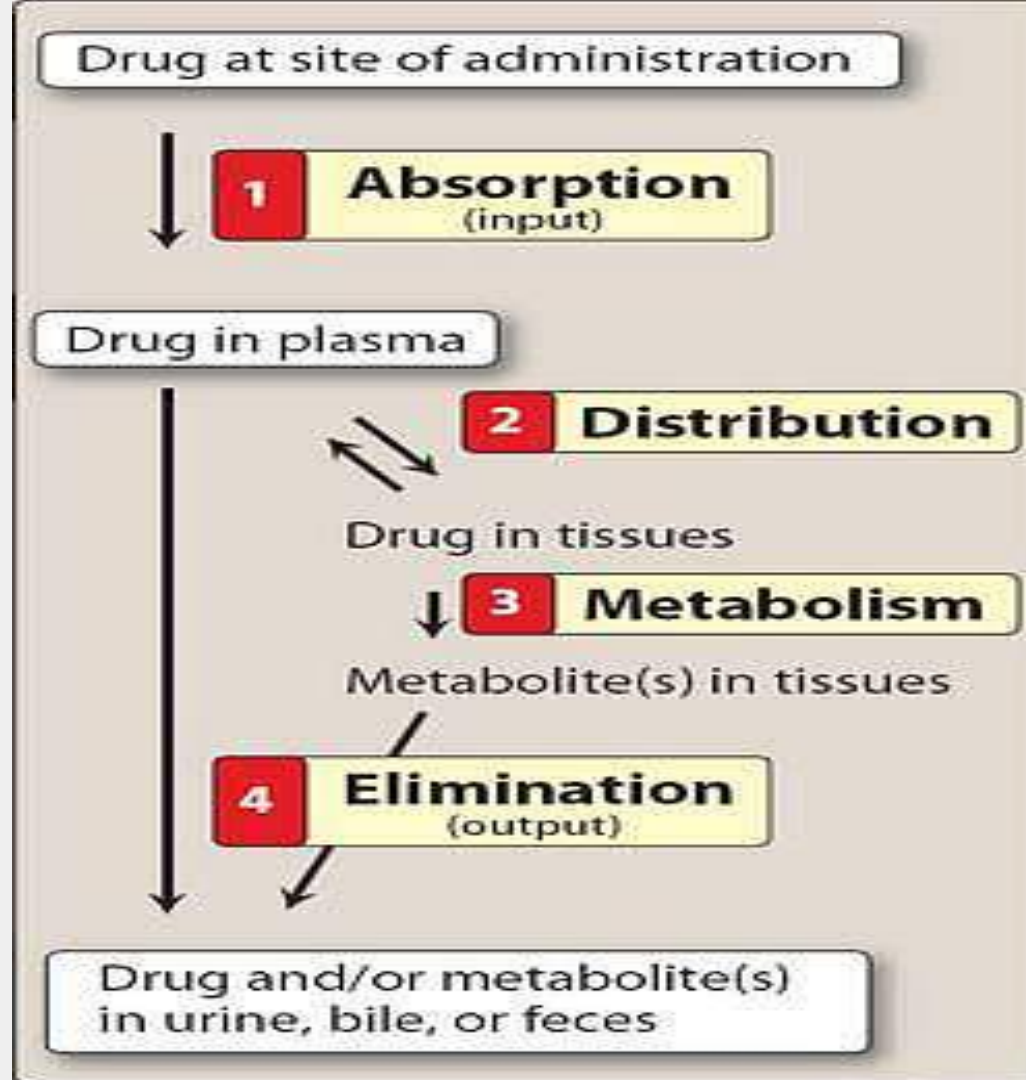
apt. Karmelia Intany Doko, M.Pharm.





Nasib obat di dalam tubuh dan transport obat

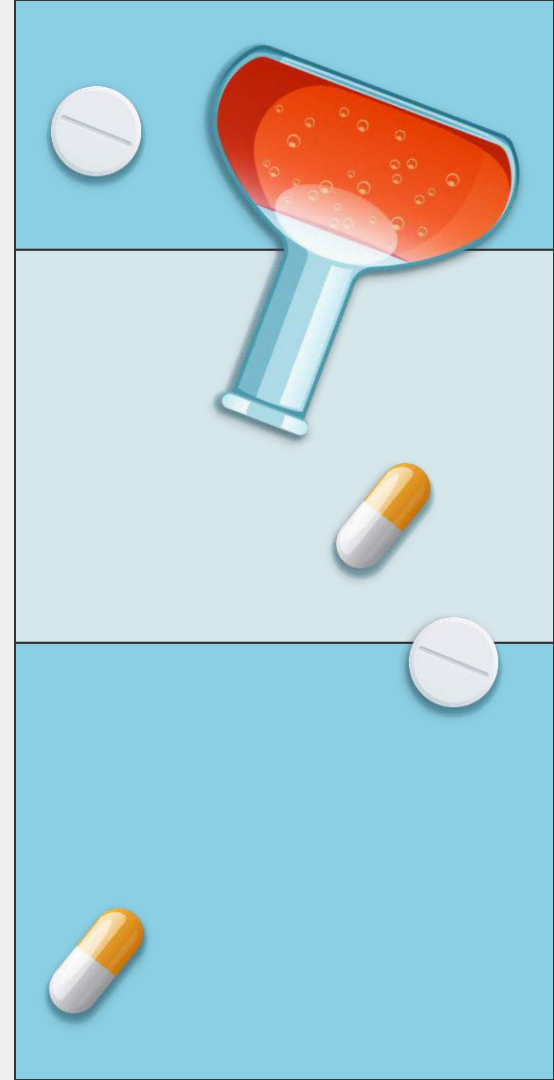
1. Nasib obat
2. Transport obat
3. Absorpsi
4. Distribusi
5. Metabolisme/biotransformasi
6. Ekskresi



Nasib obat di dalam tubuh

Efek menurut lokasinya:

1. Efek lokal: terjadi pada tempat di mana obat diaplikasikan.
Obat → efek (tempat aplikasi, tempat kerja, efek)
2. Efek sistemik: efek obat yang timbul dengan melibatkan aliran darah yang membawa obat dari tempat aplikasinya ke tempat kerja.
Obat → tempat aplikasi → (dibawa darah ke) tempat kerja → efek



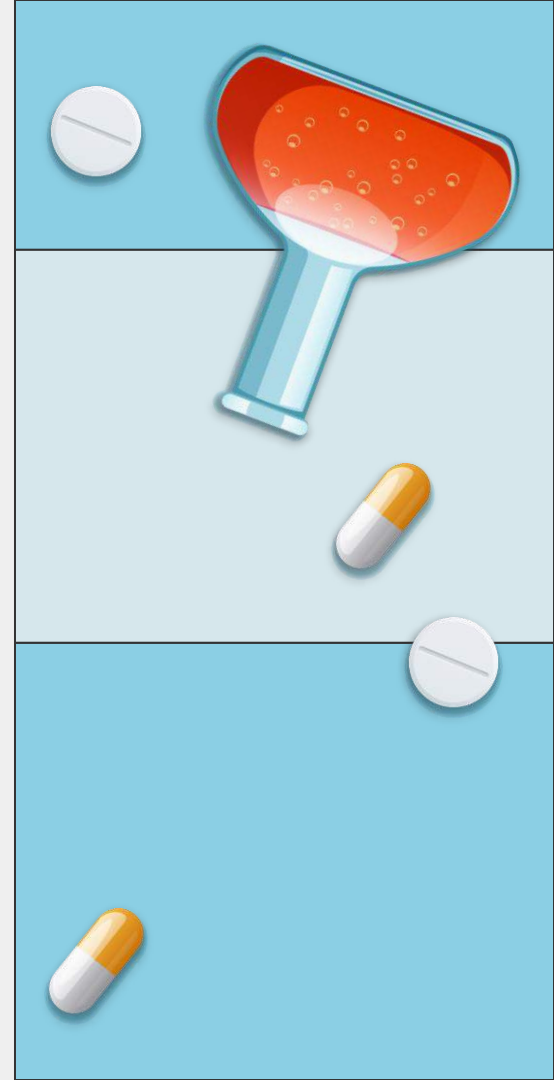
Nasib obat di dalam tubuh

Efek: perubahan fisiologis, perubahan biokimia, perilaku

Tempat aplikasi: tempat dimana obat diberikan, contoh: saluran cerna, saluran nafas, otot, dll

Tempat kerja: tempat terjadi efek

Tempat kerja bukan tempat timbulnya efek.



Cara pemberian obat

Cara pemberian obat: (rujukan/acuan)

1. Sistem kardiovaskular (jantung beserta darahnya)
 - a. Intravaskular (IV): i.v., i.a., i.k.
 - b. Ekstravaskular (EV): po, i.m., i.p., inhalasi
2. Saluran cerna (gastrointestinal tractus)
 - a. Perenteral (enteron = usus, artinya seluruh saluran cerna/dari cavum oris sampai anus): melalui saluran cerna: p.o., sublingual, per rectal.
 - b. Parenteral: diluar saluran cerna: i.v., i.m., inhalasi



Nasib obat di dalam tubuh

Obat (bentuk sediaan) → 3 fase → efek

1. Fase Farmasetik

(pembebeasan/pelepasan/liberari, pelarutan/disolusi)

2. Fase Farmakokinetik

Menentukan jumlah obat di tempat kerja (absorpsi, distribusi, biotransformasi, ekskresi)

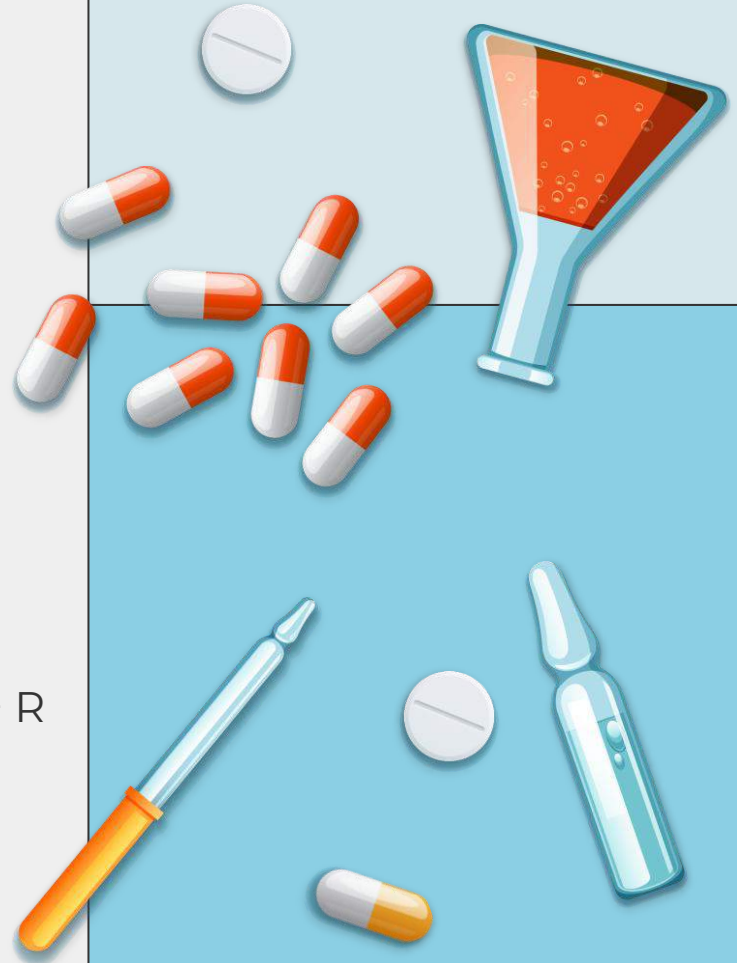
3. Fase Farmakodinamik

(berinteraksi dengan molekul sasaran: $D + R$

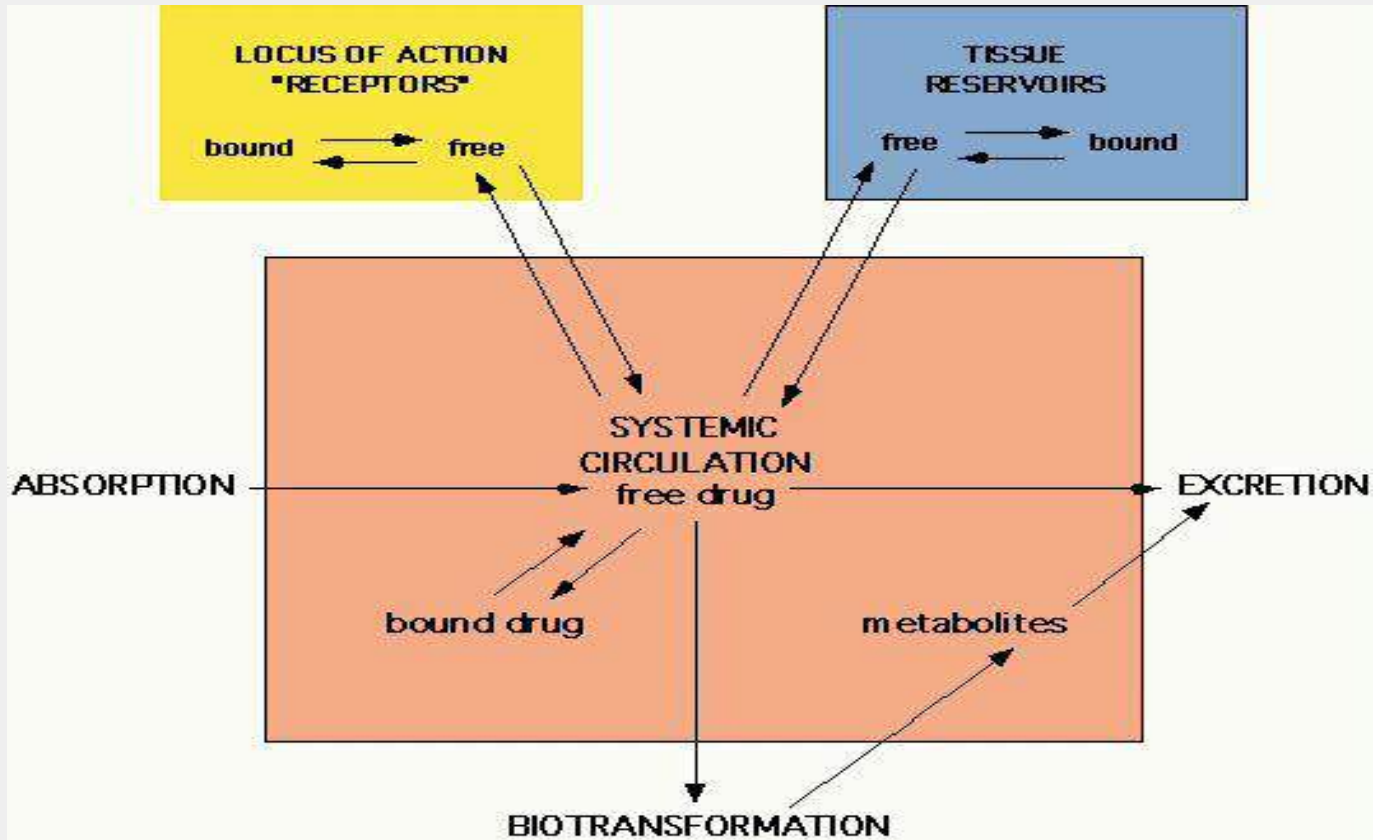
$\rightleftharpoons DR \rightarrow E$

→ Efek (respon)

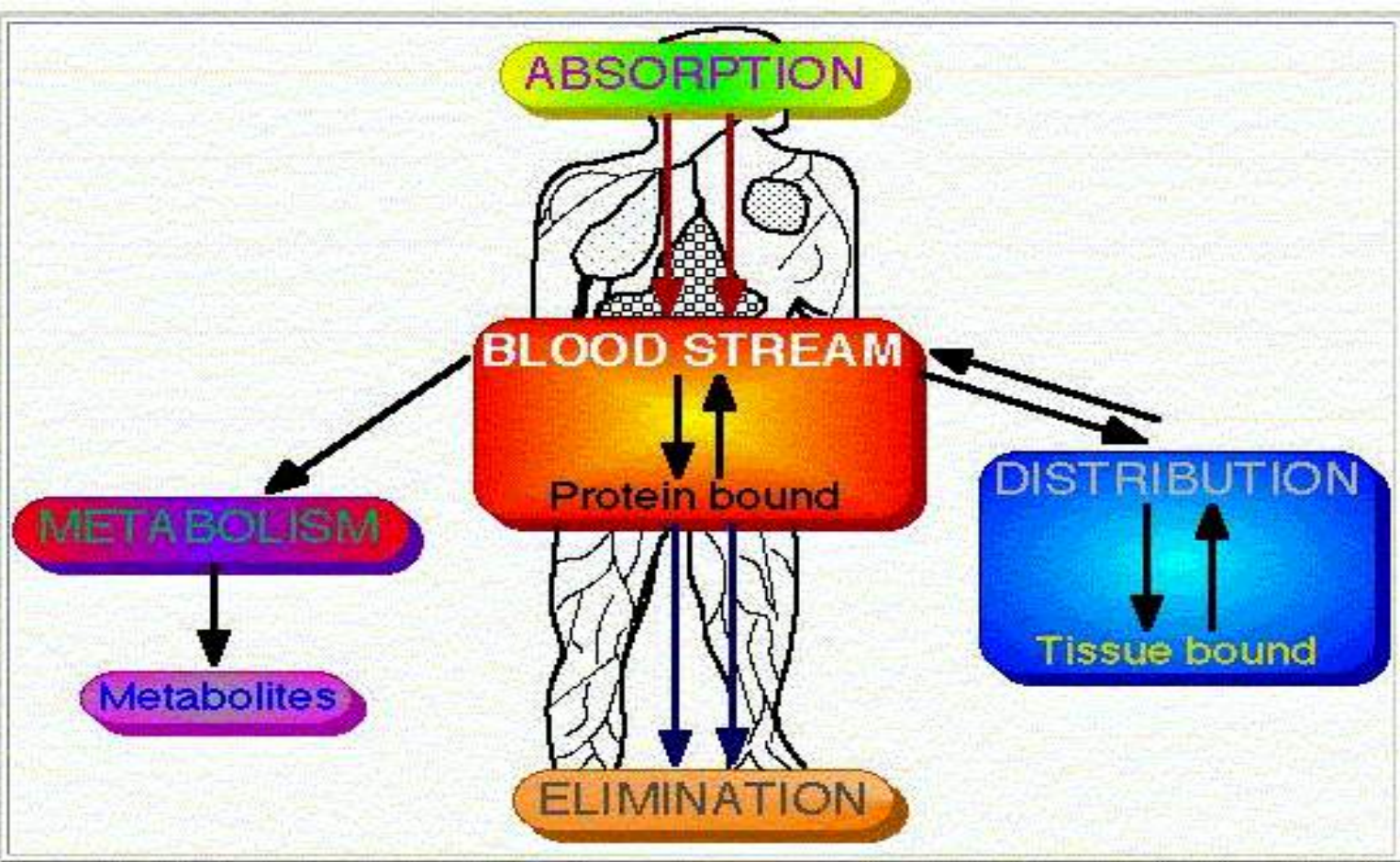
Sering disebut: LADMER: Liberasi-Absorpsi-Distribusi-Metabolisme-Ekskresi-Respon



Nasib obat di dalam tubuh



ADME



Penjelasan

Protein:

1. Protein kompleks: terdiri dari asam amino dengan zat-zat lain.
2. Protein sederhana: hanya terdiri dari asam amino.

Ikatan kimia:

1. Ikatan kovalen: kuat/irreversible
2. Ikatan non kovalen: lemah/reversible, ion, hidrogen, dipol



Penjelasan

Bentuk bebas bisa perku ke mana-mana.

Mengapa obat terikat protein? Protein termasuk makromolekul, maka obat yang terikat protein tidak bisa ke mana-mana/terikat (obat-protein)

Obat:

1. Bentuk utuh/parent substances/senyawa induk/unchanged form
2. Bentuk metabolit



Penjelasan

Ginjal merupakan alat ekskresi yang paling penting dan utama, selain sebagai organ biotransformasi.

Hati juga berperan sebagai organ ekskresi, Bersama cairan empedu, sebagai tempat sintesis protein, lipid, selain sebagai organ biotransformasi yang utama

Mengapa obat dapat menghasilkan efek: memengaruhi organisme hidup

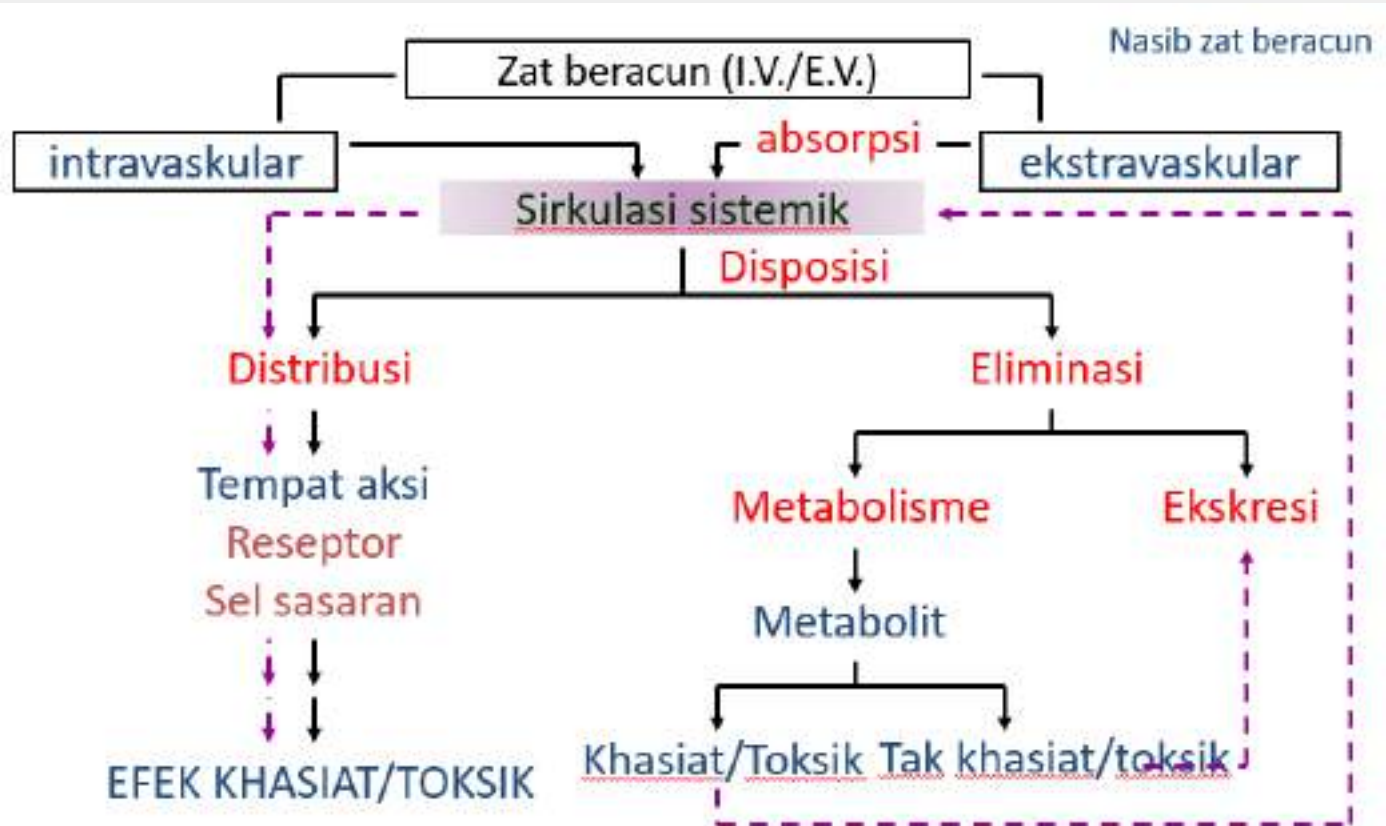
1. Mengapa dan bagaimana obat sampai tempat kerjanya: absorpsi dan distribusi
2. Bagaimana obat dapat menimbulkan efek/mekanismenya: tergantung reseptornya sasarannya
3. Mengapa efek obat dapat memudar kemudian hilang: eliminasi

Mengapa efek obat itu tidak permanen?

Kadar obat di tempat kerjanya menurun → di reseptor juga menurun → di tempat kerja menurun → efek menurun → hilang



Penentu khasiat/ketoksikan: keberadaan dan keefektifan zat



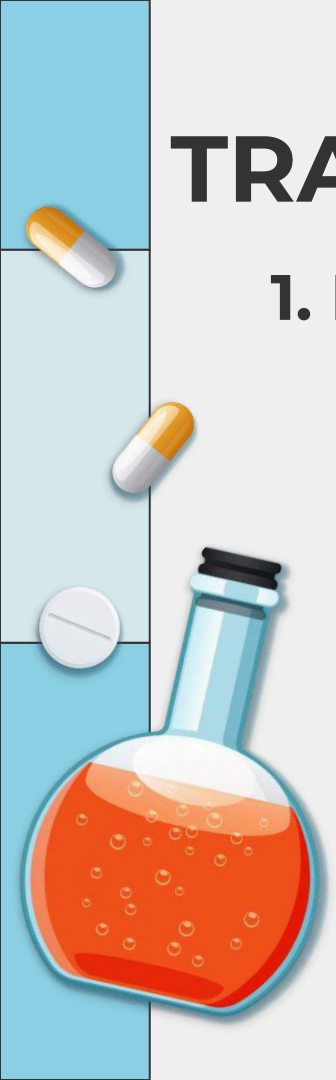
TRANSPORT OBAT

1. Definisi

Obat -----| | |-----> Obat
membran biologik
---TRANSPORT---

2. Transport dijumpai pada:

- a. Absropsi
- b. Distribusi
- c. Ekskresi



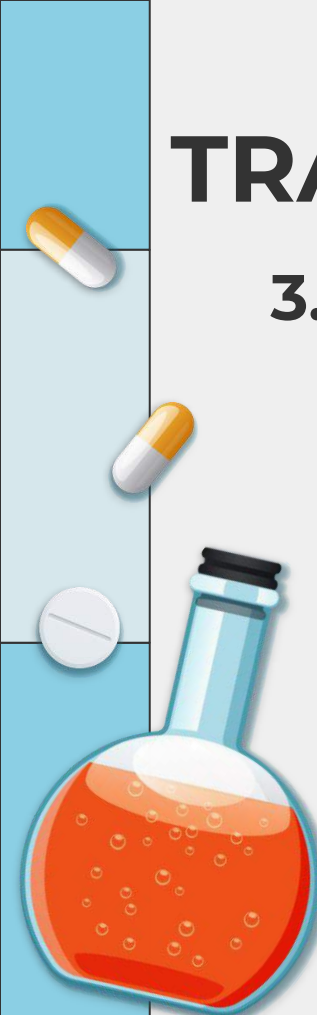
TRANSPORT OBAT

3. Membran biologi:

- a. Susunan kimia: protein dan lipid (fosfolipid termasuk lipid kompleks dan kolesterol)
- b. Sifat fisika:
 - 1) Potensial Listrik: antara cairan di dalam dan luar sel, mengapa? Perbedaan dua tempat tersebut terjadi arus Listrik → perbedaan distribusi ion di cairan sel
 - 2) Tegangan muka: membrane sel sifat-sifatnya seperti lipid (lipoid) namun tegangan mukanya/interfasial/antar muka rendah, mengapa? Karena adanya protein yang lebih cenderung larut air.
- c. Sifat fisiologi: semipermeabel, hanya zat-zat tertentu yang dapat menembus membrane sel.

Model:

- a. Davson-Danielli
- b. Mozaik cair



Membran Biologi

Model:

- a. Davson-Danielli: terdiri dari membran dan pori
- b. Mozaik cair: dipandang lebih mendekati kenyataan

Fungsi protein pada membran:

- 1. Memperkuat membran
- 2. Sebagai enzim yang terikat pada membran
- 3. Sebagai zat pembawa
- 4. Sebagai reseptor
- 5. Sebagai pori

Zat-zat dapat menembus membran melalui pori (model DD)

Zat yang larut dalam air akan bersama protein (model MC)



Penjelasan membran

Perbedaan sel hewan dengan sel tumbuhan?

Sel membrane merangkap plasma membrane sel/bagian sel yang membatasi lingkungannya.
Ditumbuhan plasma membrane baru dinding sel.



TRANSPORT OBAT

4. Mekanisme transport/cara bagaimana obat menembus membran:

- a. Difusi sederhana (nonionik): yang nonionik larut dalam lipid dan menembus membrane.

Sifat: pasif karena membrane tidak berpartisipasi

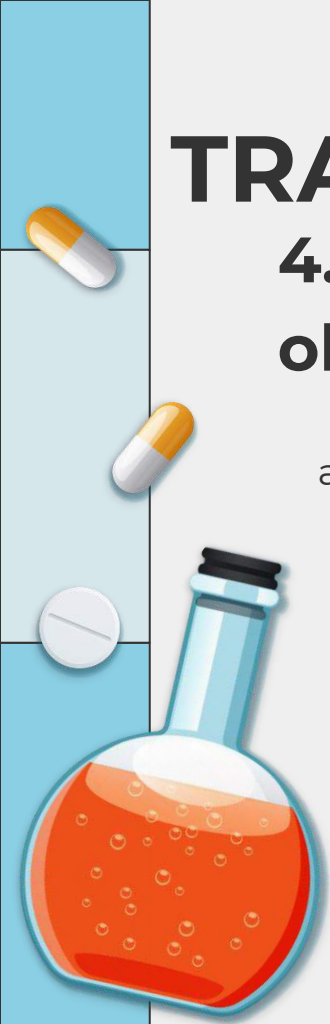
1. Searah dengan gradien kadar (kadar tidak tinggi ke rendah) atau $C_1 > C_2$
2. Laju penetrasi dinyatakan dengan rumus:

$$Q = (P \times A) / (C_1 - C_2)$$

P = tetapan permeabilitas

A = luas permukaan difusi

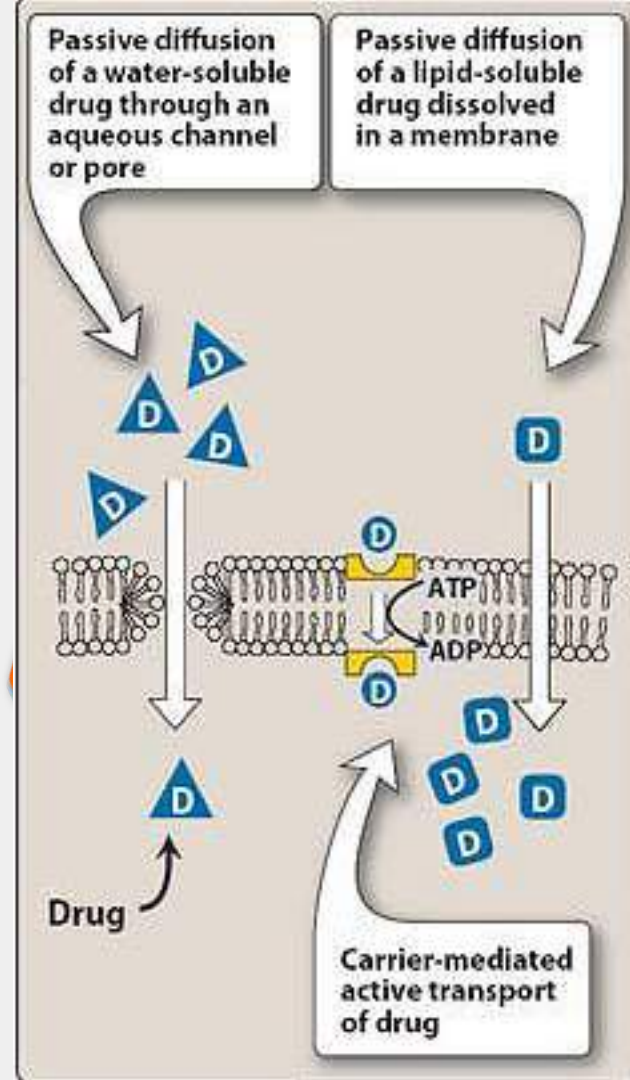
$C_1 - C_2$ = perbedaan kadar atau gradien kadar



Difusi pasif

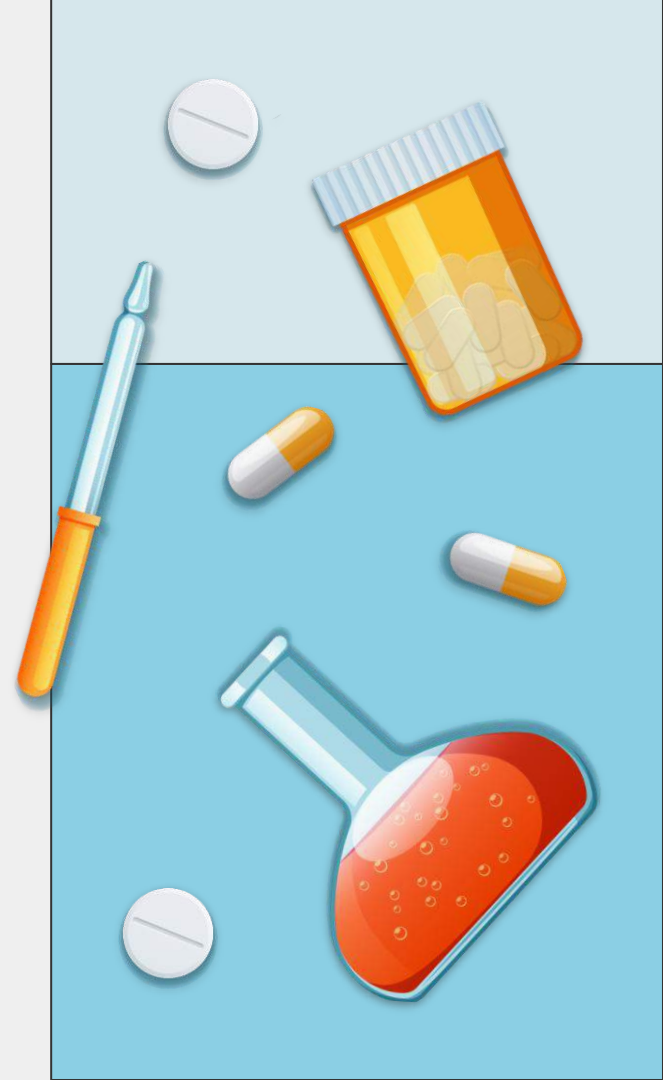
- hipotesis partisi – pH
- $$P = (K_p/h) \times D$$
- K_p = tetapan partisi lipid air
h = tebal membrane
D = tetapan difusi, berbanding terbalik dengan berat molekul

Kalau K_p-nya hanya larut dalam lipid maka K_pnya tak terhingga, apa P juga tak terhingga? Secara matematis benar tetapi secara kenyataan terjebak membrane. Untuk dapat menembus membrane harus ada air, sehingga dalam difusi pasif yang penting juga larut air.

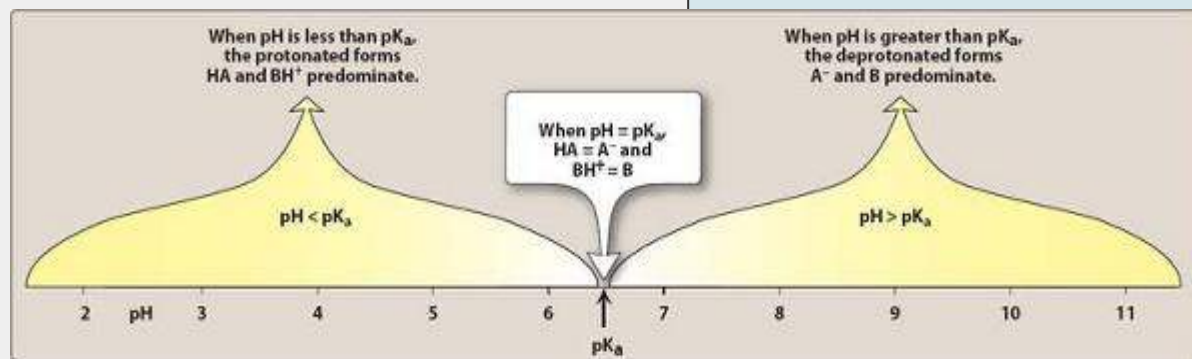
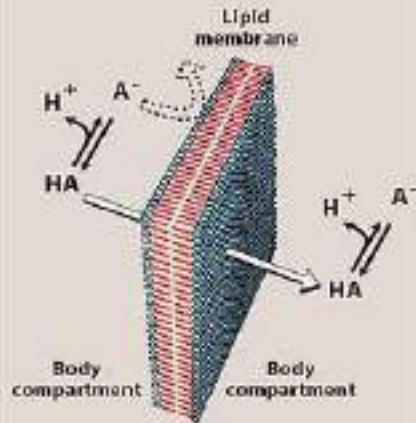


Difusi pasif

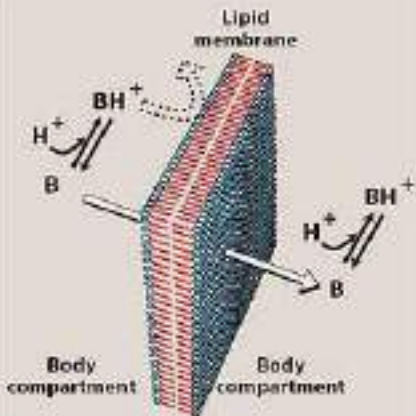
3. Kadar seimbang tercapai, jika kadar zat yang terlibat dalam kedua ruangan sama.
4. Bagi elektrolit lemah laju difusi ditentukan oleh pH lingkungan.
Derajat ionisasi (α): elektrolit kuat = 1, contoh HCl
Derajat ionisasi elektrolit: $0 < \alpha < 1$
Contoh: asam asetat dimasukkan dalam pH rendah/kecil, derajat ionisasinya jadi KECIL, karena pH kecil kadar H ion banyak, bentuk molekul HA banyak dan sebaliknya



A Weak acid



B Weak base



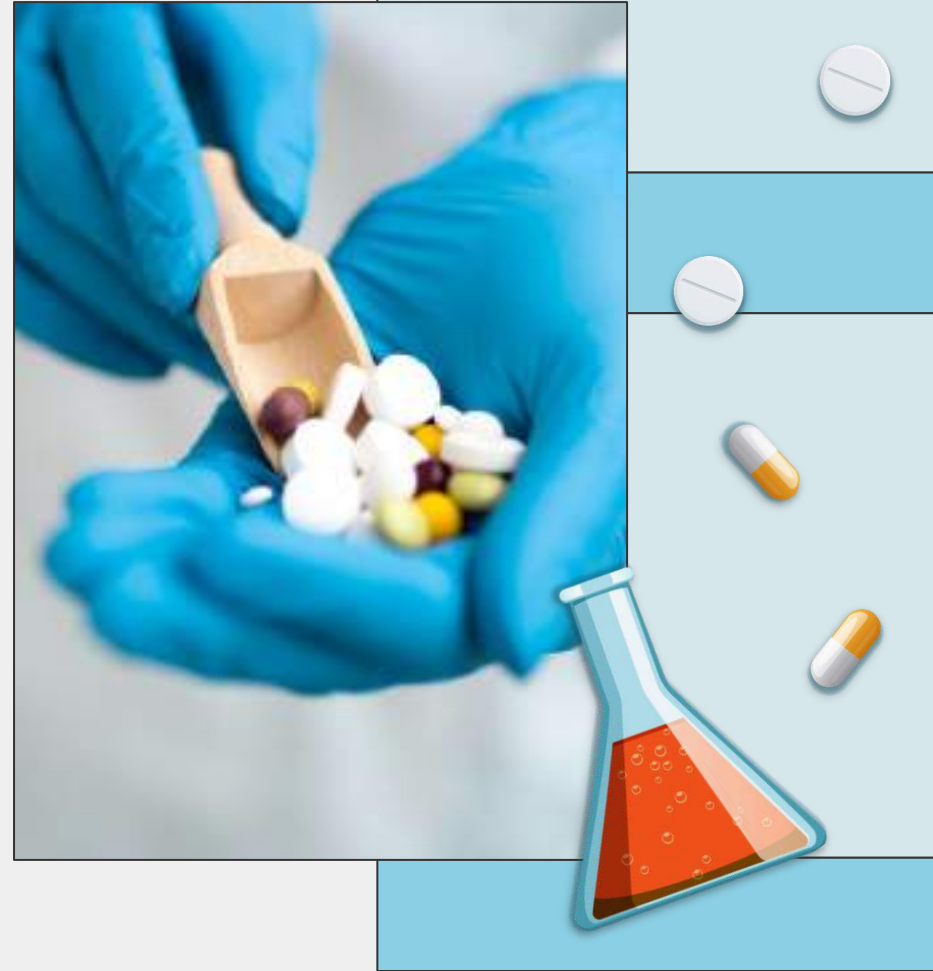
$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{nonprotonated species}]}{[\text{protonated species}]}$$

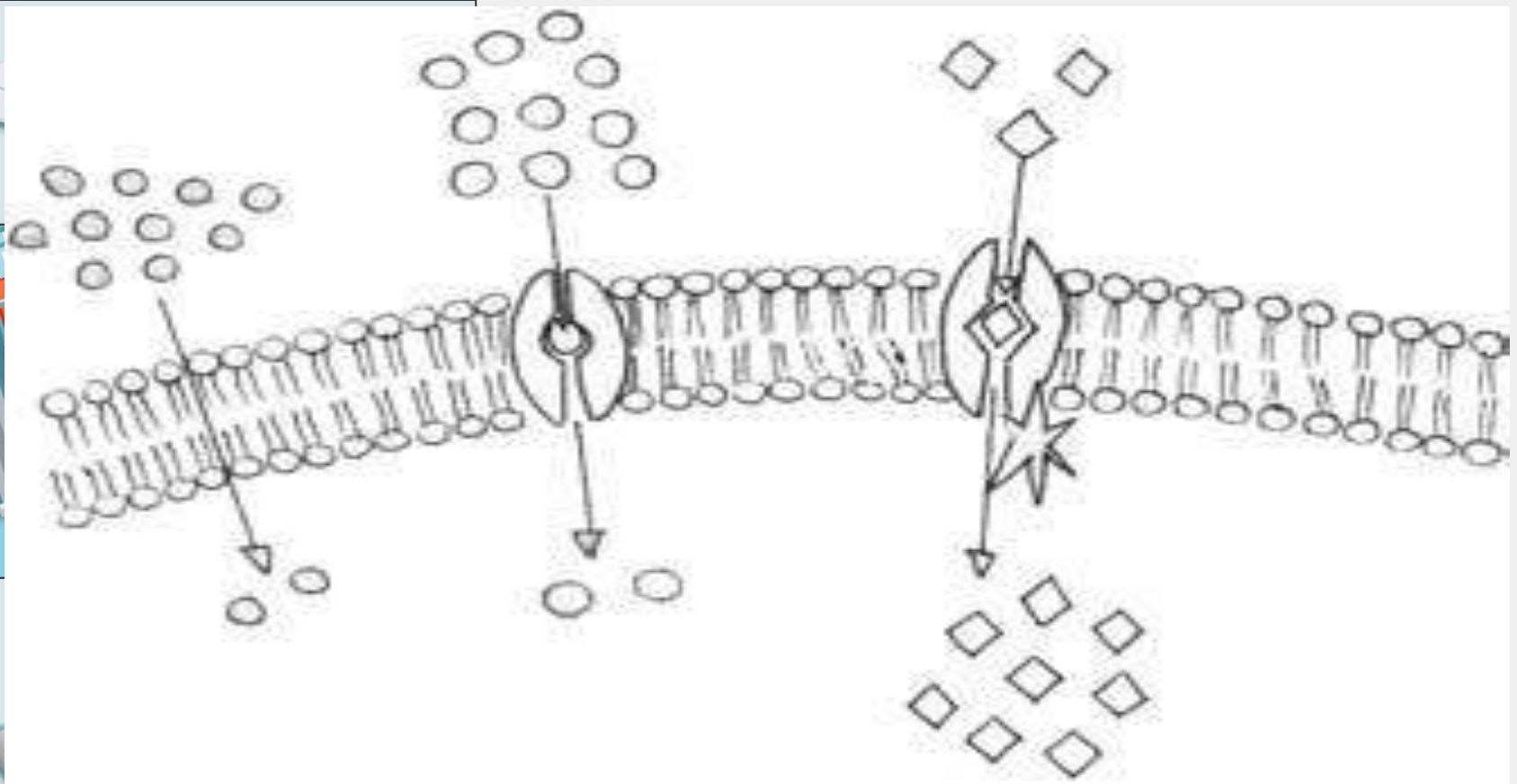
$$\text{For acids: } \text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$\text{For bases: } \text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

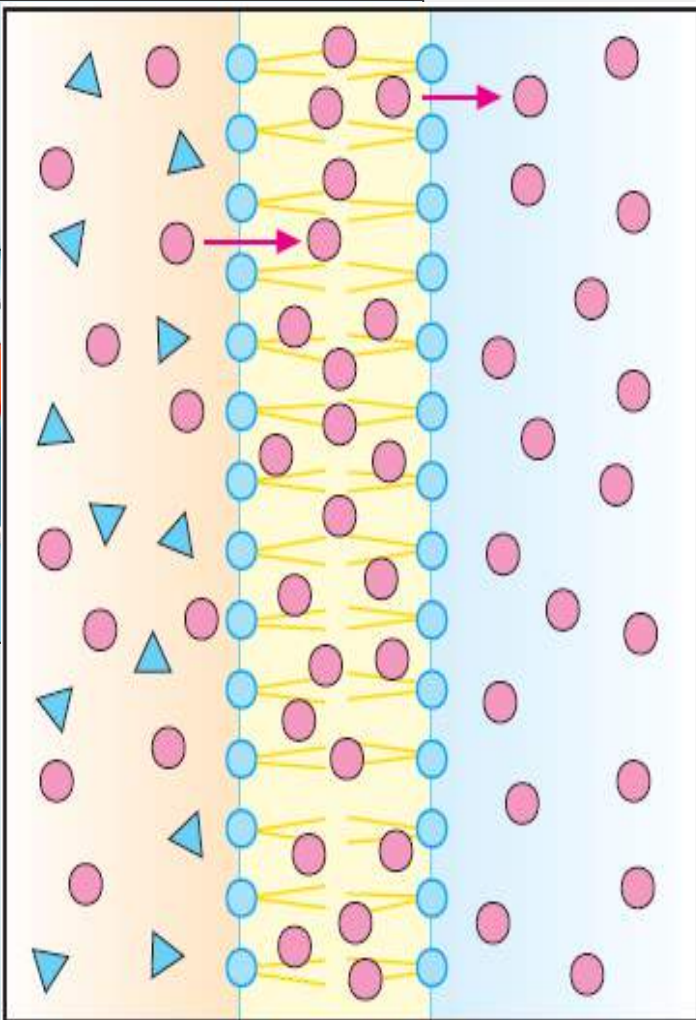
- b. Transport konvektif
- c. Transport aktif
- d. Difusi terfasilitasi
- e. Transport pasangan ion
- f. Pnositosis:
 - 1) Endositosis
 - 2) Eksositosis

Sebutkan contoh-contohnya!

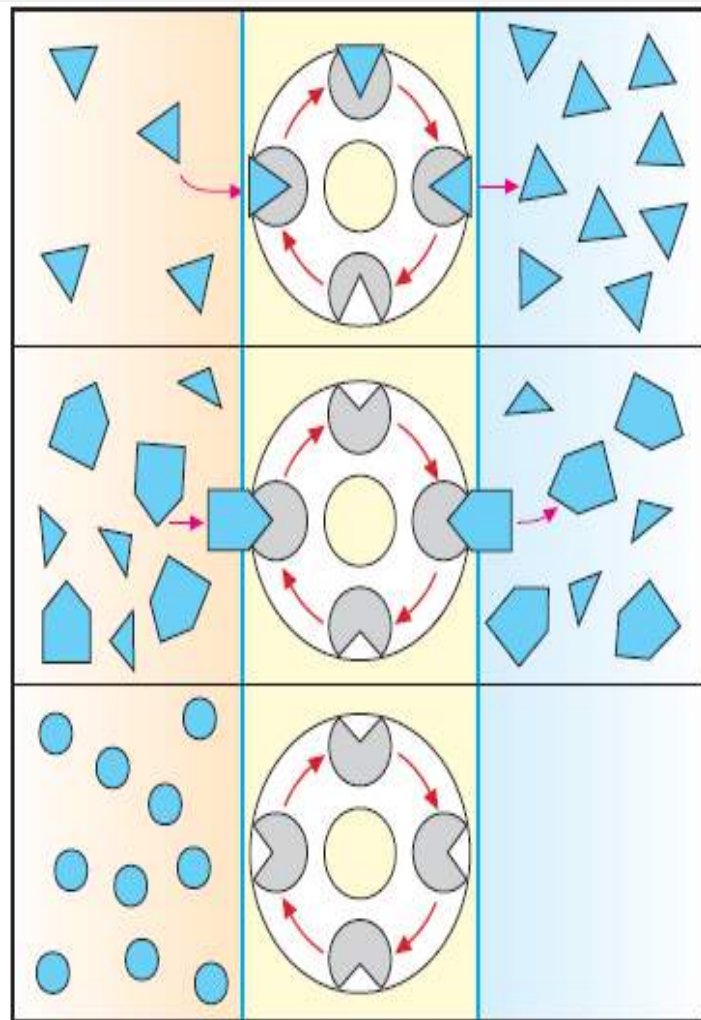




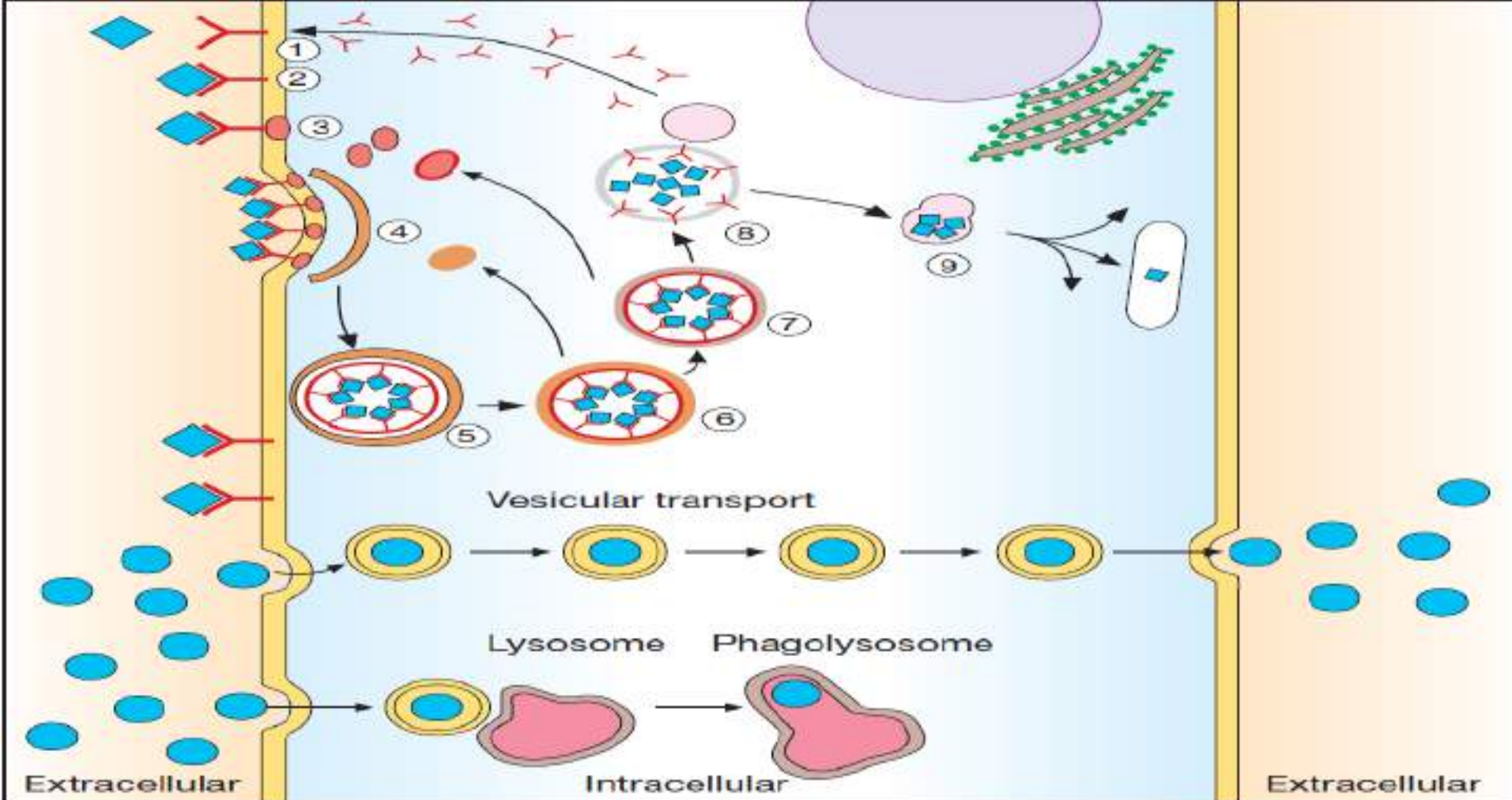
- (a) Simple diffusion
- (b) Facilitated diffusion
- (c) Active transport



A. Membrane permeation: diffusion



B. Membrane permeation: transport



C. Membrane permeation: receptor-mediated endocytosis, vesicular uptake, and transport

Thanks!

Do you have any questions?

karmeliaintanydoko@gmail.com

+62 857 4367 6796

