

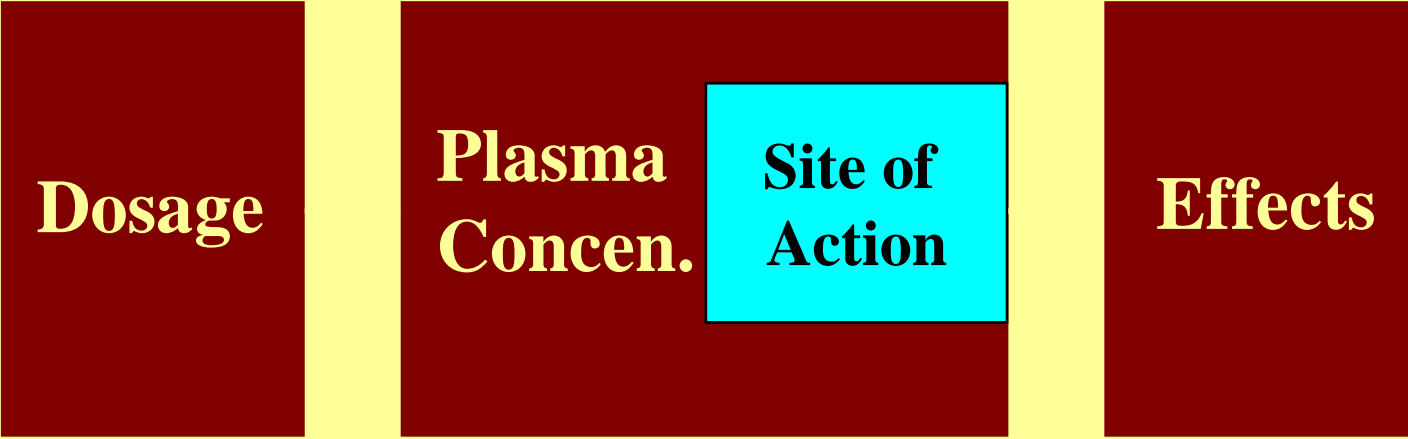
Farmakodinamik Dasar

Fathiyah Safithri

Laboratorium Farmakologi
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang
2020

Konsep Farmakologi Dasar

- ▶ **Farmakologi** = Ilmu yg mempelajari ttg interaksi 'bahan kimia' dengan suatu 'sistem biologi'.
- ▶ **Farmakokinetik** = ilmu ttg perjalanan obat dalam tubuh (*the way the body affects the drug with time*)
- ▶ **Farmakodinamik** = Ilmu yang mempelajari efek biokimiawi - fisiologis obat dan mekanisme kerjanya (*the effects of the drug on the body*)



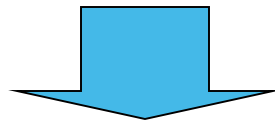
Pharmacokinetics



Pharmacodynamics

Kenapa Harus Belajar Farmakodinamik ?

- Mengetahui gambaran interaksi biokimiawi & fisik antara obat dan sel target
- ▶ Menjelaskan urutan peristiwa serta spektrum efek dan respon yg terjadi
- ▶ Menjelaskan efek utama obat



Dpt menggunakan terapi obat secara rasional

Dpt mengembangkan desain obat baru yg lebih baik

Bagaimana Obat Bekerja ?

- ▶ Spesifik → Aksi yang diperantarai interaksi obat dengan target obat spesifik. Target obat spesifik dapat berupa : reseptor, enzim, molekul pembawa, kanal ion.

Sebagian besar obat bekerja melalui interaksinya dengan RESEPTOR

- ▶ Tidak Spesifik → Aksi yang tidak diperantarai interaksi obat dengan target obat spesifik, tp berdasarkan sifat kimia-fisika sederhana.

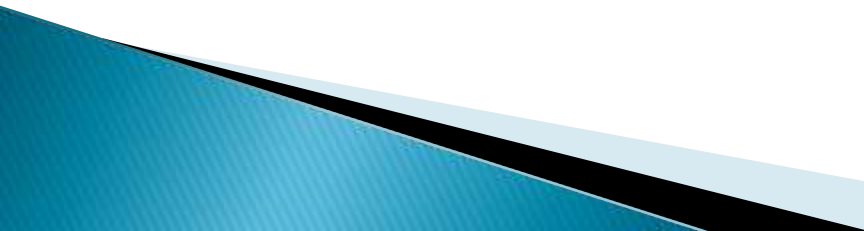
Bagaimana Obat Bekerja Spesifik Tanpa Melalui Reseptor ?

- ▶ **Bekerja pada kanal ion** : Ca antagonis, Local anestesi, cardiac glycoside
- ▶ **Mengubah fungsi enzim** : COX inhibitor, MAO inhibitor, AChE inhibitor
- ▶ **Bekerja pada sistem transporter** : Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, Inhibitors of Na-2Cl-K Symporter (Loop Diuretics)
- ▶ **Bekerja pada sinyal transduksi protein** : Tyrosine Kinase Inhibitor, Type 5 Phosphodiesterase Inhibitor

Mekanisme tidak konvensional

- ▶ Merusak struktur protein : vinca alkaloid utk kanker, colchicine utk gout
- ▶ Bekerja sebagai enzim : streptokinase utk thrombolysis
- ▶ Berikatan secara kovalen dengan makromolekul : cyclophosphamide utk kanker
- ▶ Bereaksi secara kimiawi dengan molekul kecil : antasid
- ▶ Berikatan dengan molekul bebas atau atom : obat utk intoksikasi logam berat , infliximab (anti-TNF)

Mekanisme tidak konvensional (*lanjutan..*)

- ▶ Bekerja sbg Nutrient : vitamin, mineral
 - ▶ Menghasilkan efek karena sifat fisiknya : mannitol (osmotic diuretic), laxatives
 - ▶ Bekerja melalui *Antisense Action* : fomivirsen utk CMV retininitis pd AIDS
 - ▶ Sebagai Antigen : vaksin
 - ▶ Mekanisme belum jelas : general anesthetics
- 

Contoh aksi obat berdasarkan sifat fisika

Massa fisis

- Laktulosa dan biji psyllium akan mengadsorpsi air jika diberikan secara peroral → mengembangkan volumenya → memacu peristaltik dan purgasi



Osmosis

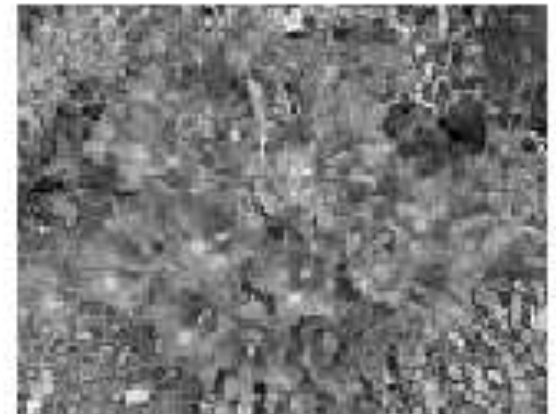
- Manitol → diuresis osmosis
- Magnesium sulfat → menyerap cairan sekitarnya → purgative osmosis

Adsorpsi

- Kaolin dan karbon aktif → pengobatan diare, antidotum pada keracunan

Rasa

- Gentian (senyawa pahit) → memacu aliran asam klorida ke lambung → menambah nafsu makan



lanjutan

Radioaktivitas / radio-opasitas

- Senyawa ^{131}I pada pengobatan hipertiroidisme

Pengendapan protein

- Fenol → denaturasi protein mikroorganisme
→ desinfektan

Barier fisik

- Sukralfat (kompleks Al_2OH_3 dg sukrosa sulfat) → melapisi membran mukosa lambung → melindungi lambung dari serangan pepsin-asam

Surfaktan

- Sabun → pembersih kulit, antiseptik dan desinfektan

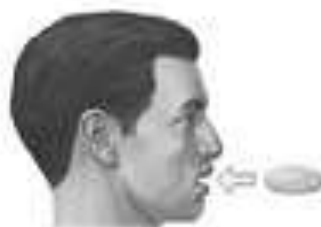
Hyperthyroidism caused by thyroid adenoma



Hyperfunctioning thyroid (goiter)

#ADAM

Gamma probe measuring thyroid gland radioactivity



Radioactive iodine is ingested



#ADAM

Contoh aksi obat berdasarkan sifat kimia

Aktivitas asam dan basa

- Antasida (AlOH_2) → aktivitas basa → menetralisasi kelebihan asam lambung → pengobatan ulser lambung



Peptic ulcers may lead to bleeding or perforation, emergency situations



©ADAM.

Pembentukan khelat

- EDTA (etilen diamin tetra asetat) dan dimerkaprol → membentuk kompleks kelat dengan logam-logam seperti timbal atau tembaga → logam tersebut dapat dikeluarkan dari tubuh → toksisitas berkurang.

Aktivitas oksidasi - reduksi

- kalium permanganat (konsentrasi rendah) → aktivitas oksidasi morfin, strychnin, akotinin dan pikrotoksin → toksisitas berkurang
- Vitamin C → reduktor



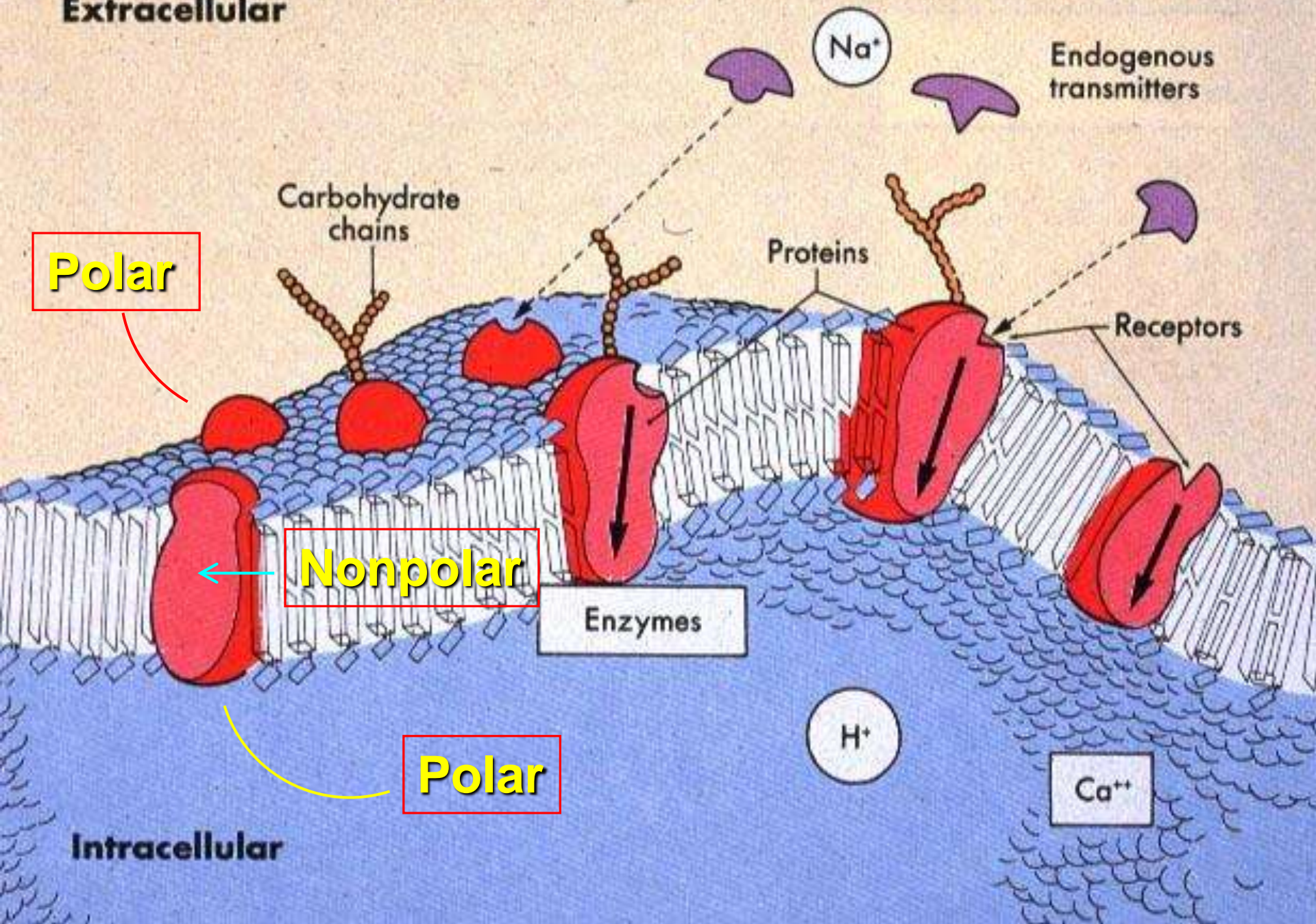
OBAT BEKERJA PADA RESEPTOR



Reseptor (R/)

- ▶ Kompleks makromolekular (protein), dimana jika berinteraksi dg suatu obat akan menimbulkan efek biologis yang spesifik (berbeda dengan ikatan obat dg protein plasma, tidak menimbulkan efek)
- ▶ Prinsip Efek Obat
 - Obat tidak menimbulkan fungsi baru, hanya memodulasi fungsi yg sudah ada
 - Obat dpt mengubah kecepatan fisiologi tubuh

Extracellular



Polar

Nonpolar

Polar

Intracellular

Na⁺

Endogenous transmitters

Carbohydrate chains

Proteins

Receptors

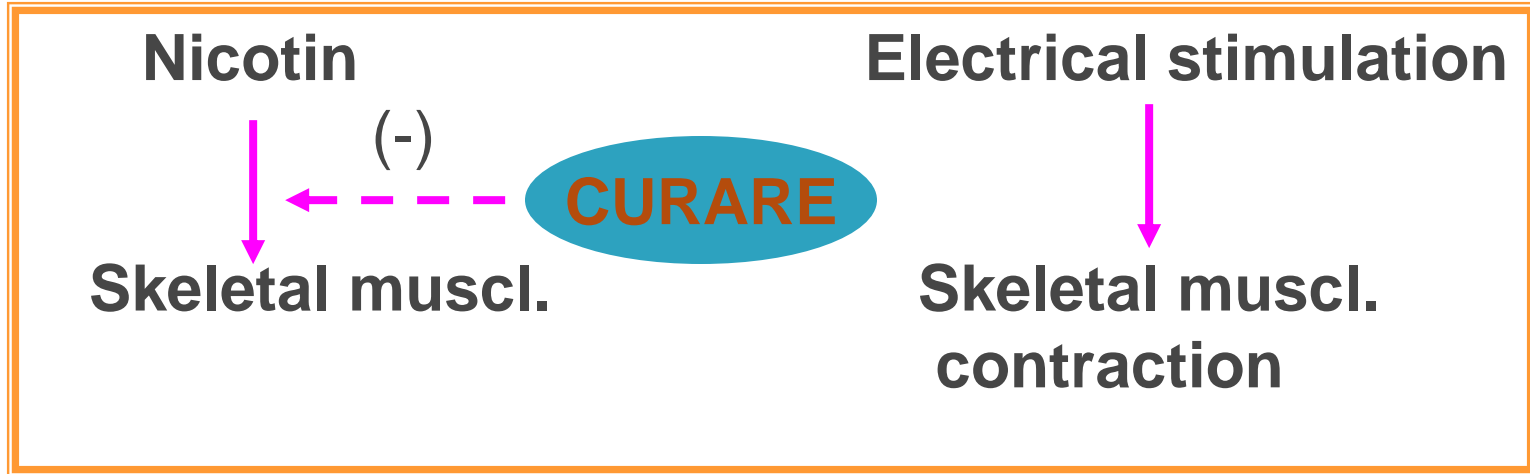
Enzymes

H⁺

Ca⁺⁺

- ▶ Reseptor dalam tubuh selain berfungsi melakukan interaksi dengan obat, juga berinteraksi dengan '**endogenous ligands**' / senyawa endogen (yi : hormon, neurotransmitter, autakoid)
 - **Agonis** : obat / substansi yg ketika berinteraksi dg R/ menghasilkan efeknya menyerupai efek ketika R/ berinteraksi dg senyawa endogen
 - **Antagonis** : obat / substansi yg tdk menimbulkan efek ketika berinteraksi dg R/ (krn tdk mempunyai aktivitas intrinsik) tetapi menghambat secara kompetitif senyawa endogen / agonis untuk berinteraksi dg R/ nya

Langley (1905) → “Receptive substance”



Nikotin dan curare mempunyai satu tempat kerja yg sama

→ specificity of the chemical structure

↓
receptor structure

- ▶ Obat yang berikatan dg reseptor mempunyai **Structure-Activity Relationship** (hubungan antara struktur kimia obat dg affinitasnya dg reseptor dan aktivitas intrinsiknya)
- ▶ Kerja Obat → **receptor-selectivity & tissue-specificity**
 - **spesifik** : hanya bekerja pada organ /jaringan yg memp tipe reseptor ttt (mis, agonis R/muskarinik, agonis R/ α)
 - **selektif** : hanya bekerja pada sub tipe reseptor ttt, mis agonis R/ α -1, hanya bekerja pd organ yang memiliki R/ α -1, dan tidak bekerja pada α -2. Selektifitas hilang pd dosis besar
- ▶ Molekul reseptor yg berikatan merupakan **asam amino khusus**, inilah yg menentukan selektifitas ikatan molekul reseptor dg obat

Karakteristik Interaksi Obat-Reseptor

- ▶ Ikatan kimia : kovalen (sangat kuat, irreversibel, jarang), ionik, hydrogen, hydrophobic, dan Van der Waals, campuran (>>>)
- ▶ Kompetitif, agonist-antagonist
- ▶ Spesifik (tingkat reseptor) dan Selektif (tingkat molekul / subreseptor)
- ▶ Structure-activity relationships
- ▶ Mengawali mekanisme sinyal transduksi

Drug-receptor interaction



A. Tissue receptor



B. Poor receptor fit,
no response likely



C. Some drug-receptor
fit, some response
likely



D. Excellent receptor
fit, good response
likely

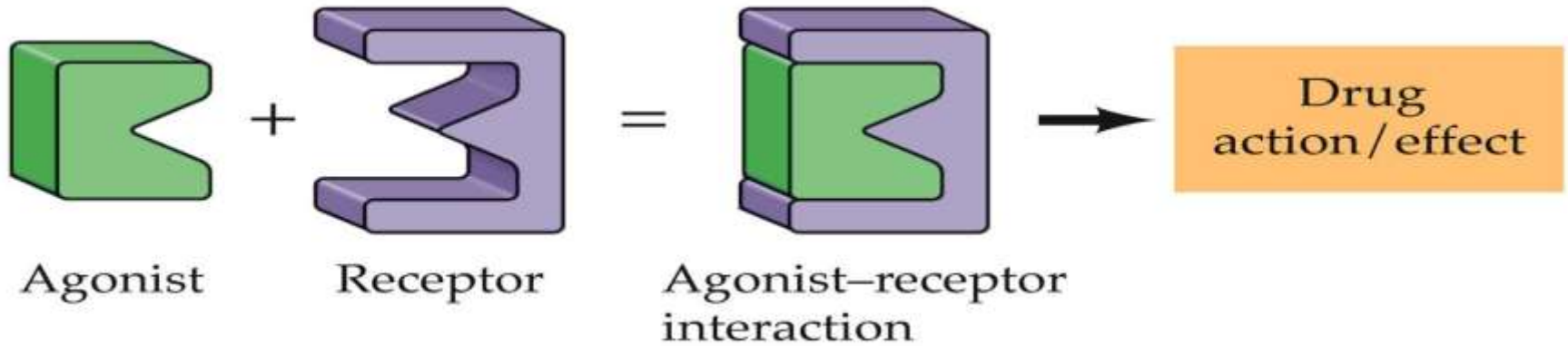
AGONIS

- ▶ Agonis: menghasilkan efek yg mirip dg efek yg ditimbulkan secara alami oleh substansi endogen (hormon, neurotransmitter, dll)
Mis : Obat beta agonis akan berinteraksi dg R/ beta di jantung & menyebabkan takikardi, efek ini sama dg ketika R/ beta di jantung berinteraksi dg Neurotransmitter norepinephrin

ANTAGONIS

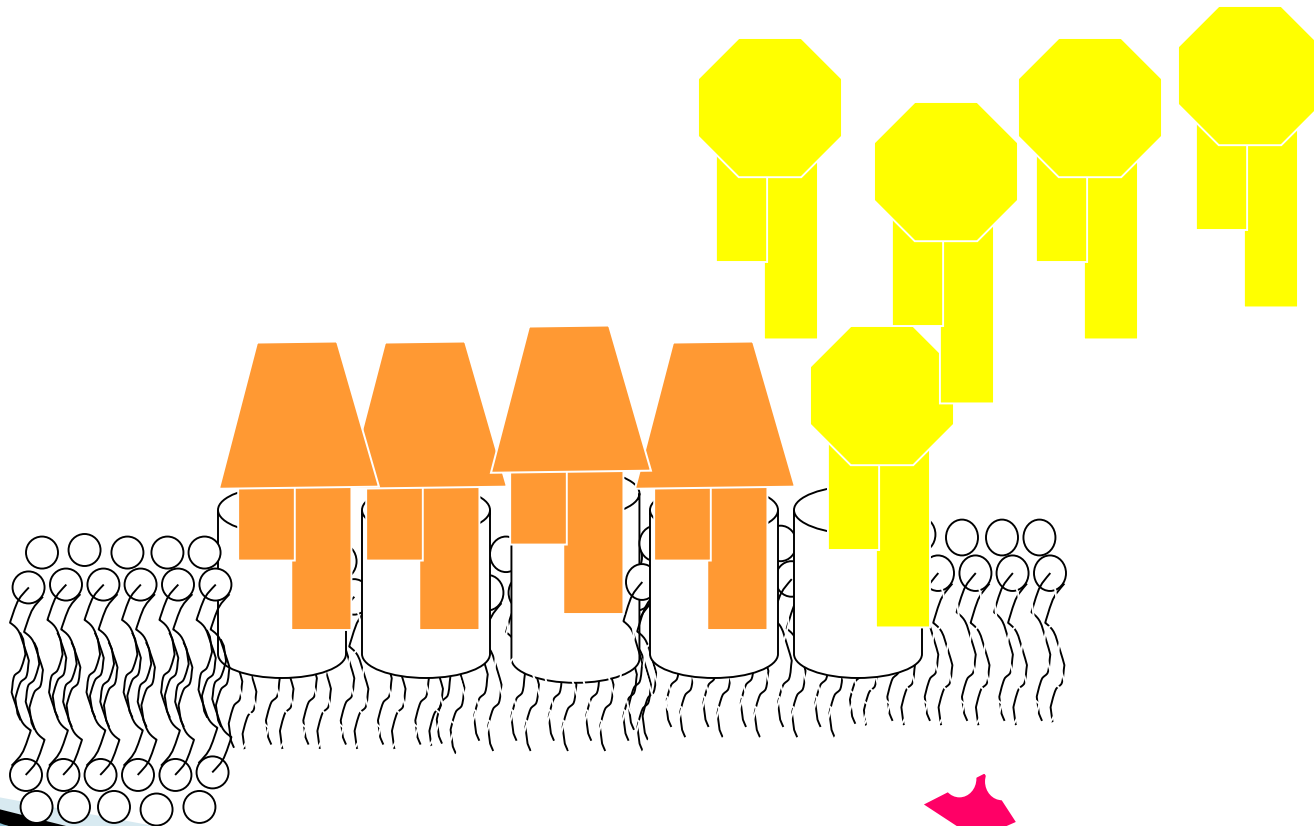
- ▶ Antagonis: menghambat fungsi sel dg jalan menduduki reseptornya, sehingga substansi endogen / agonis tidak dapat berinteraksi dengan reseptor tsb dan tidak dapat mengaktifkan fungsi sel
 - Contoh : beta antagonis (beta bloker) menduduki R/ beta yang ada di di jantung shg menghambat neurotransmitter NE / agonis berinteraksi dg R/ beta, hingga timbul efek : denyut jantung menurun, tekanan darah turun, dan COP turun (Atenolol, Timolol)

Agonist & Antagonist



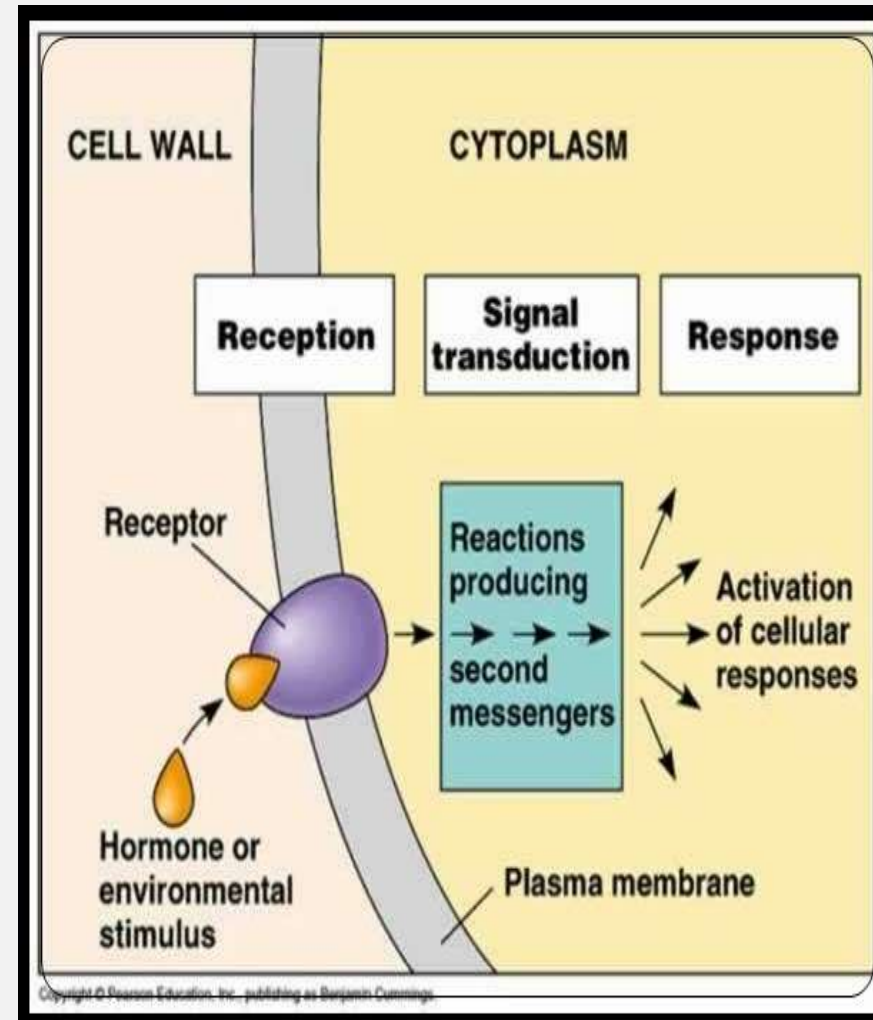
Efek Antagonist pada Organ

→ mengurangi jumlah reseptor yang fungsional sehingga menurunkan fungsi tertentu pada organ



Mekanisme Sinyal Transduksi

- ▶ Mekanisme penghantaran/transmisi sinyal biologis yg menyebabkan suatu *substansi ekstraseluler* (hormon, obat, dll) menimbulkan suatu respon seluler fisiologis yg spesifik
- ▶ Proses sinyal transduksi ini terjadi segera setelah substansi ekstrasel menduduki reseptor tersebut
 - Reseptor transmembran (>>>)
 - ➔ katekolamin, ACh
 - Reseptor sitoplasma / nukleus
 - ➔ steroid, tiroksin, vit D



- ▶ Obat yg bekerja pd **reseptor di transmembran** dapat meneruskan sinyal ke sel target dengan cara melakukan :
 - » Perubahan potensial membran / kadar ion intrasel (Ligand-gated ion channels). Mis R/ nikotinik, R/GABA
 - » Produksi 'second messengers' intraseluler melalui aktivasi G protein. mis R/muskarinik, R/ α , R/ β
 - » Fosforilasi protein enzim secara cascade (Transmembrane enzymes). Mis R/ insulin

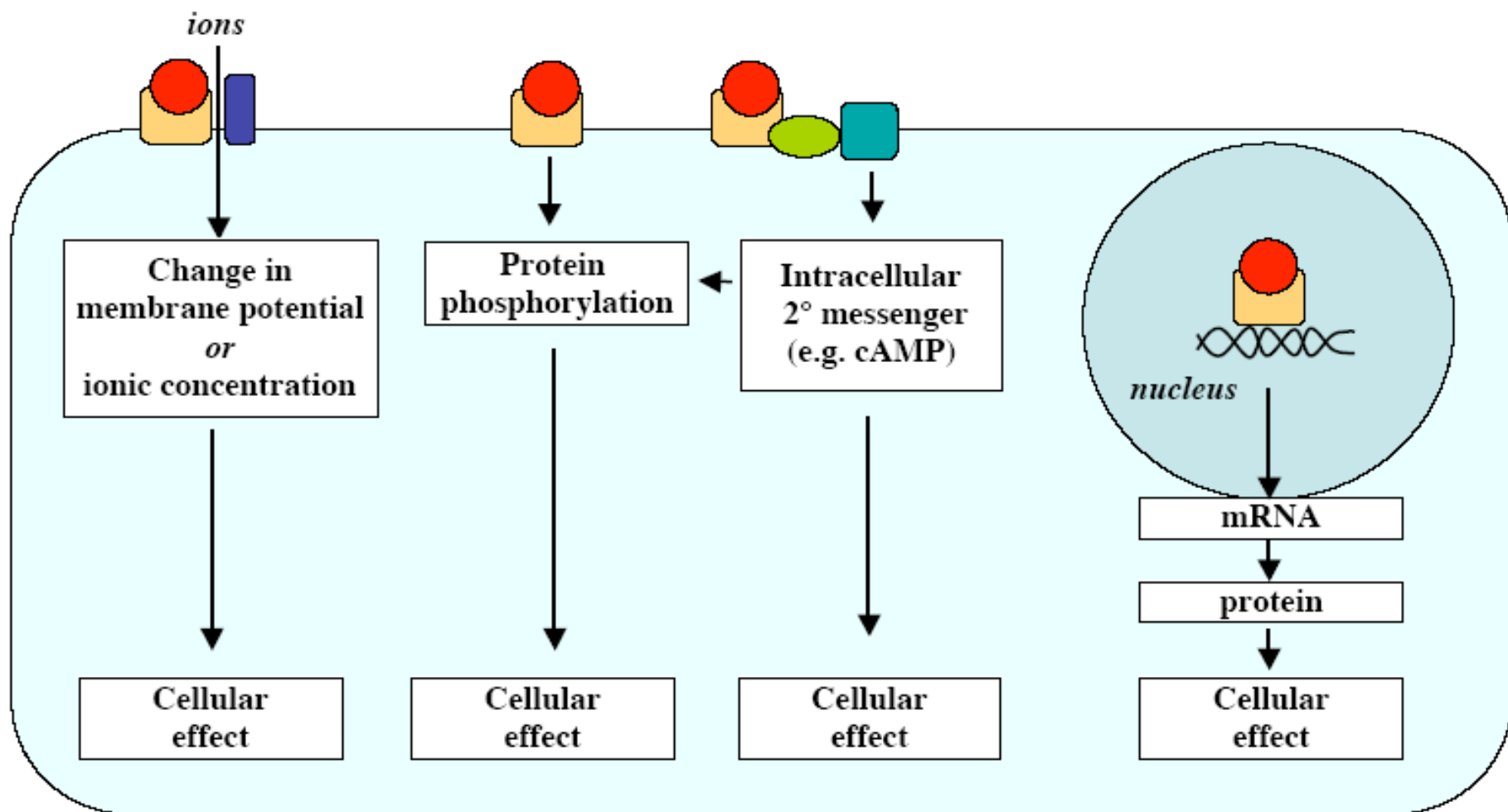
-
- ◆ Obat berikatan dengan **reseptor di sitoplasma**, kemudian masuk dan bekerja di nukleus untuk menimbulkan efek dg cara melakukan :
 - » mengatur transkripsi gen-gen tertentu (Intracellular Receptor). Mis. R/steroid

**Ligand-gated
ion channels**

**Tyrosine kinase-
linked receptors**

**G-protein
coupled
receptors**

**Ligand-activated
transcription factors**

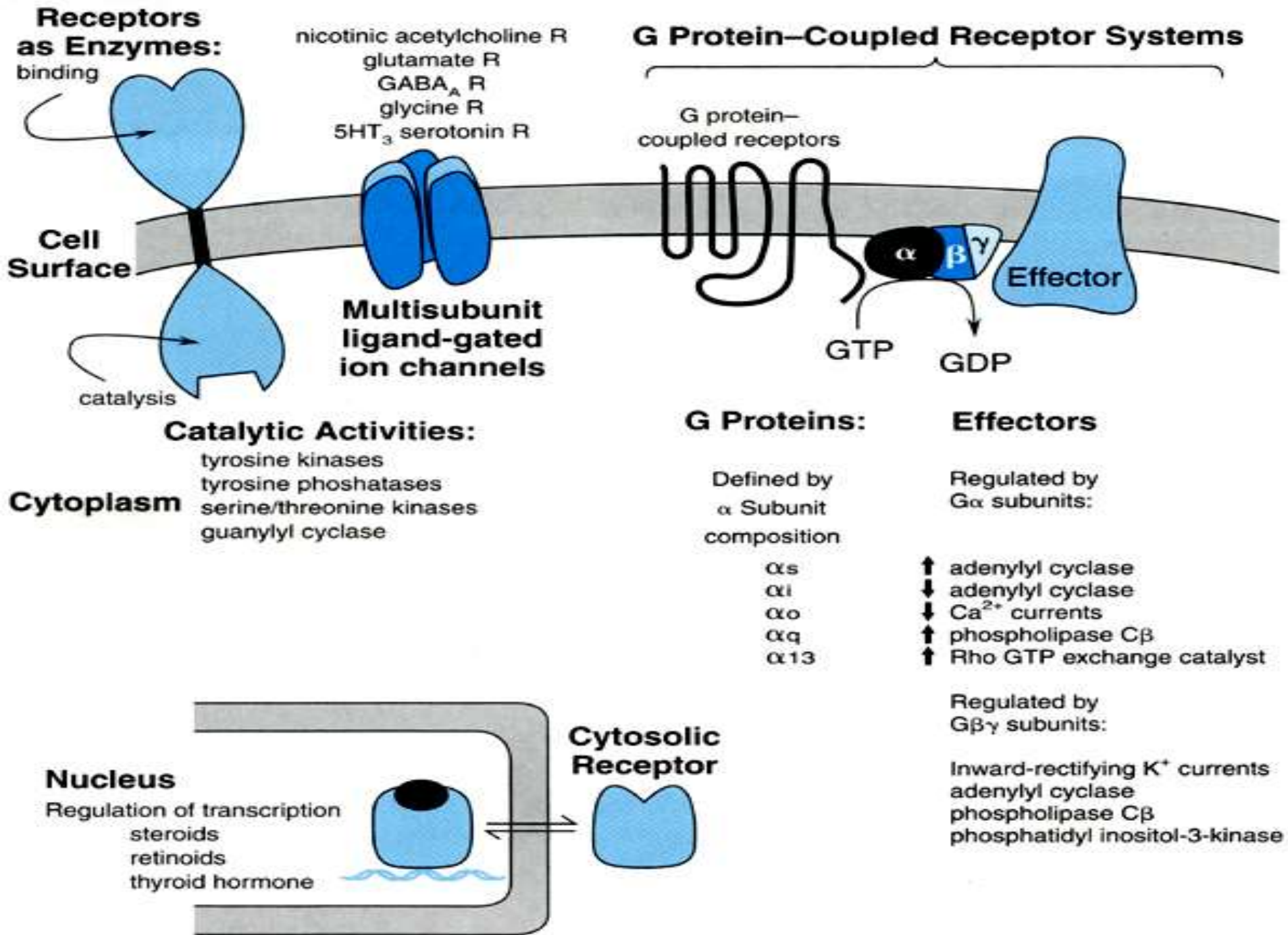


**nicotinic acetylcholine
receptor
(milliseconds)**

**insulin
receptor
(seconds-minutes)**


**β -adrenergic
receptor
(seconds-minutes)**

**estrogen receptor
(hours)**



Klasifikasi Reseptor

(berdasarkan mekanisme sinyal transduksi)

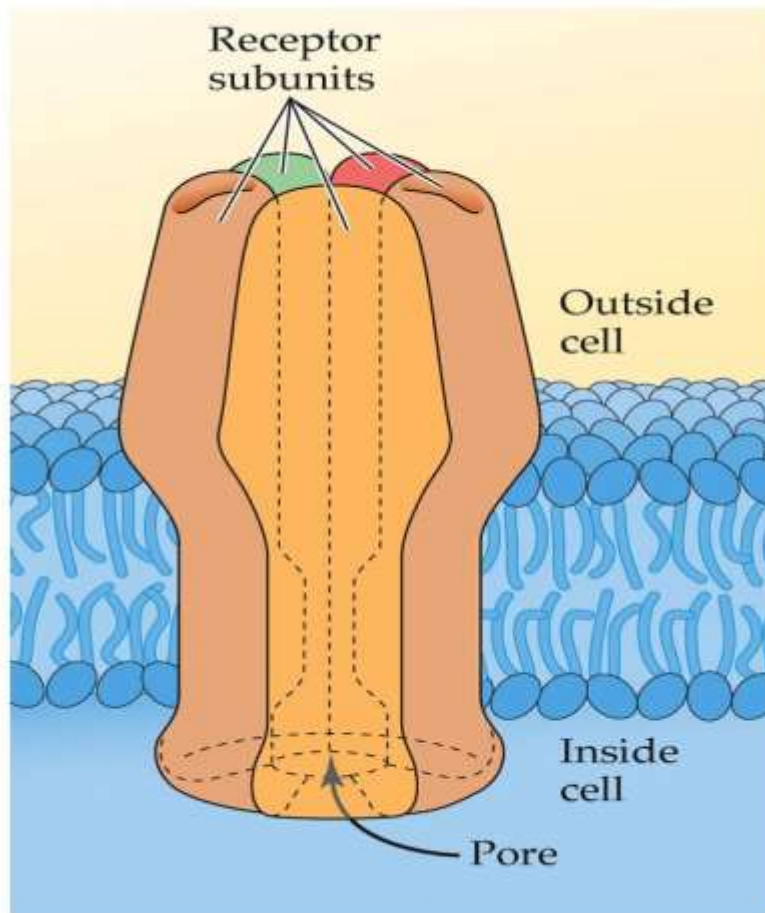
1. **Ligand-Gated Ion Channel / Ion-channel linked receptors**
 2. **G-Protein Coupled Receptors**
 3. **Tyrosine Kinase-Linked Receptors**
 4. **Ligand-Activated Transcription Factors / Intracellular Receptors**
- 

LIGAND-GATED ION CHANNELS

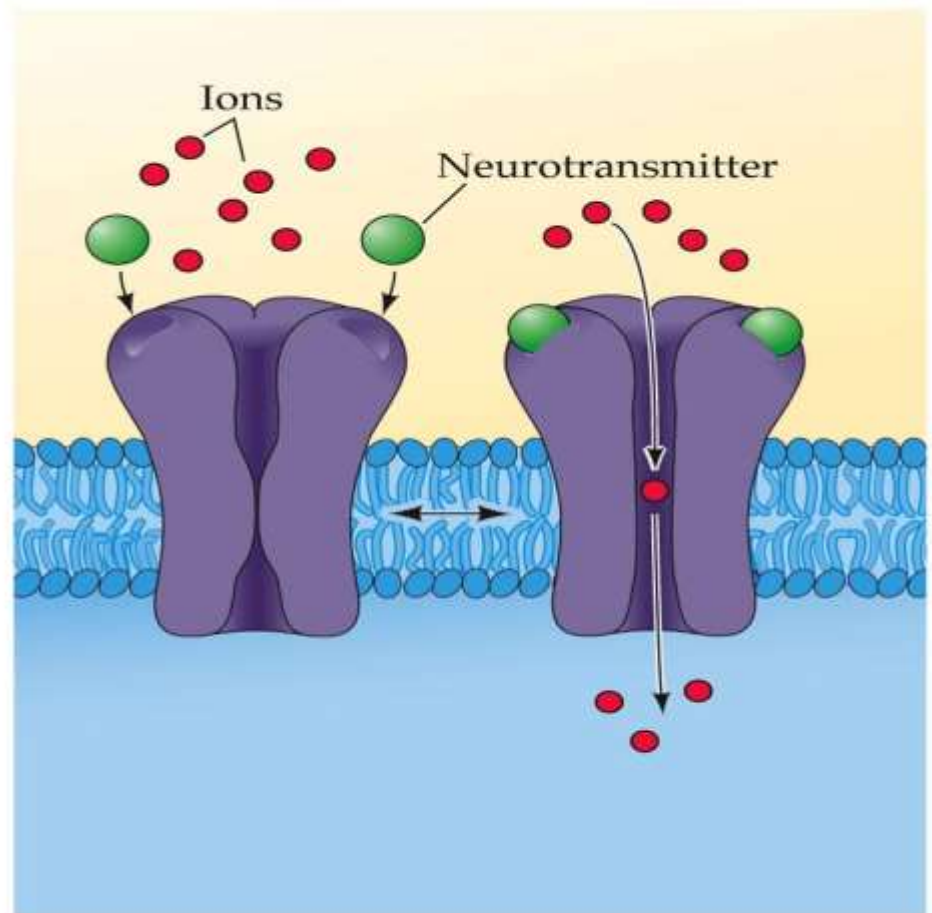
- ▶ Mis. Reseptor GABA (A-type), Nikotik ACh, 5-HT₃ serotonin, glutamat, dan glisin.
- ▶ Ligand (obat) berinteraksi dg reseptor → signal → konformasi reseptor → kanal ion terbuka → ion masuk → depolarisasi / hiperpolarisasi
 - ✓ Pd R/ GABA-A, interaksi dg R-Benzodiazepin → kanal Cl⁻ terbuka → hiperpolarisasi → inhibisi fungsi SSP (sedasi)
 - ✓ Pd R/ Nikotik, interaksi R-ACh → kanal Na⁺ terbuka → perubahan membran potensial → kanal Ca terbuka → aksi potensial → depolarisasi (kontraksi otot bergaris)

Ionotropic receptors

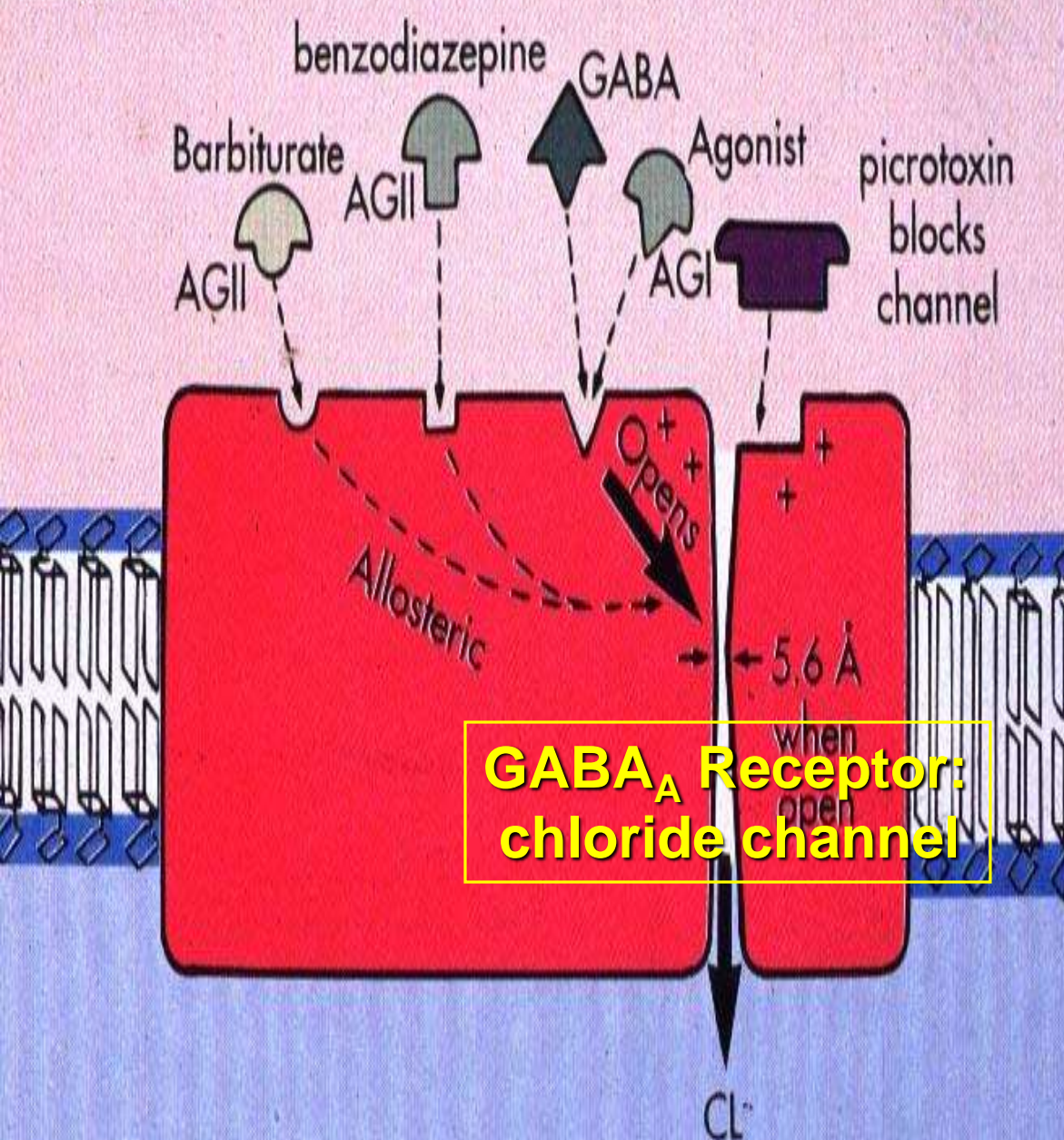
(A)



(B)



Extracellular



Intracellular

**GABA_A Receptor:
chloride channel**

Table 3.3 Neurotransmitter receptors that contain an intrinsic ion channel (ionotropic receptors).

Receptor type	Ionic selectivity
Acetylcholine (nicotinic receptors)	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺
GABA _A	Cl ⁻
Glutamate	
NMDA* receptors	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺
AMPA† receptors	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺
Kainate receptors	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺
Glycine	Cl ⁻
5-HT ₃	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺

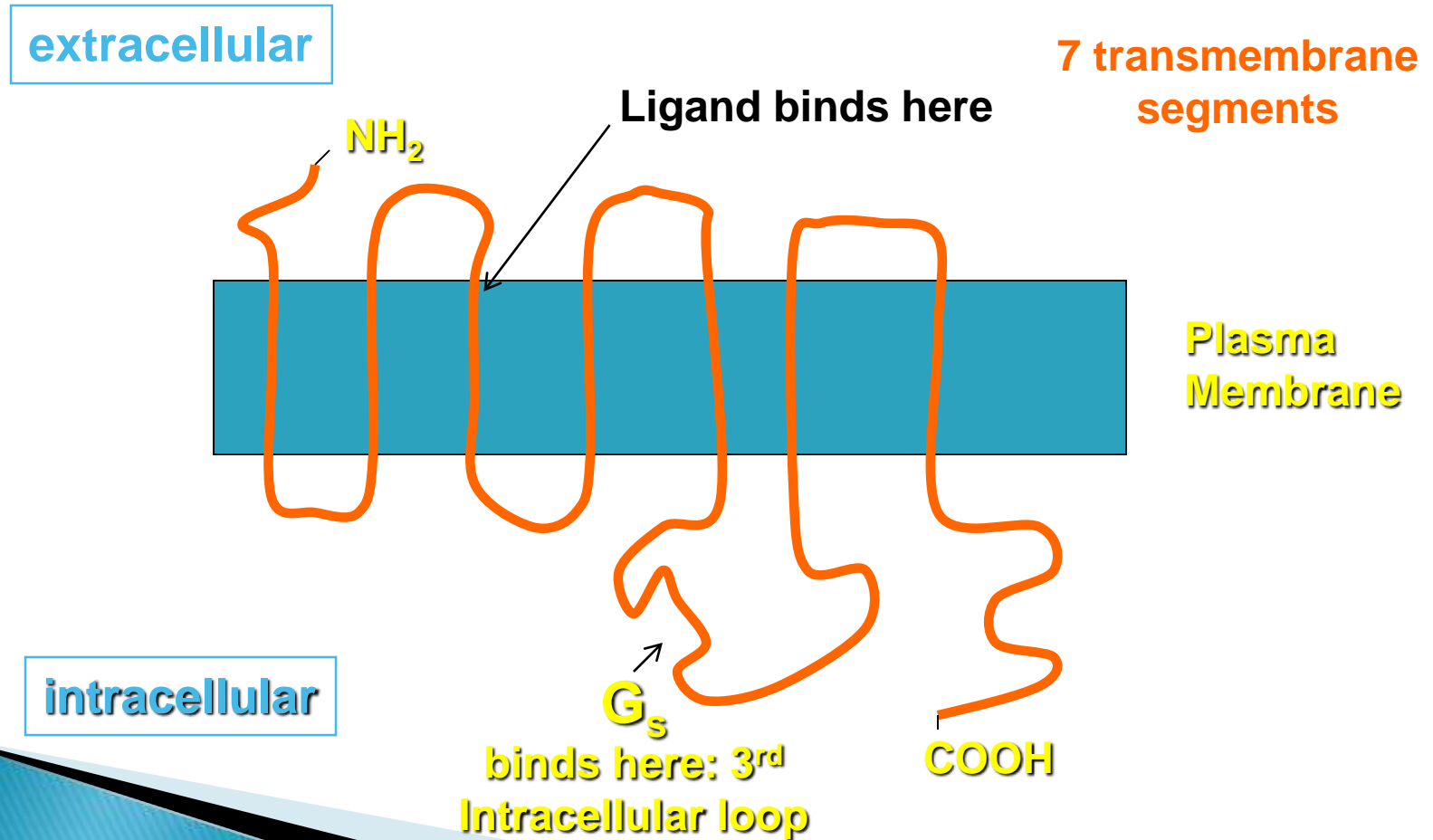
*NMDA, N-methyl-D-aspartate.

†AMPA, α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid.

G-PROTEIN COUPLED RECEPTORS

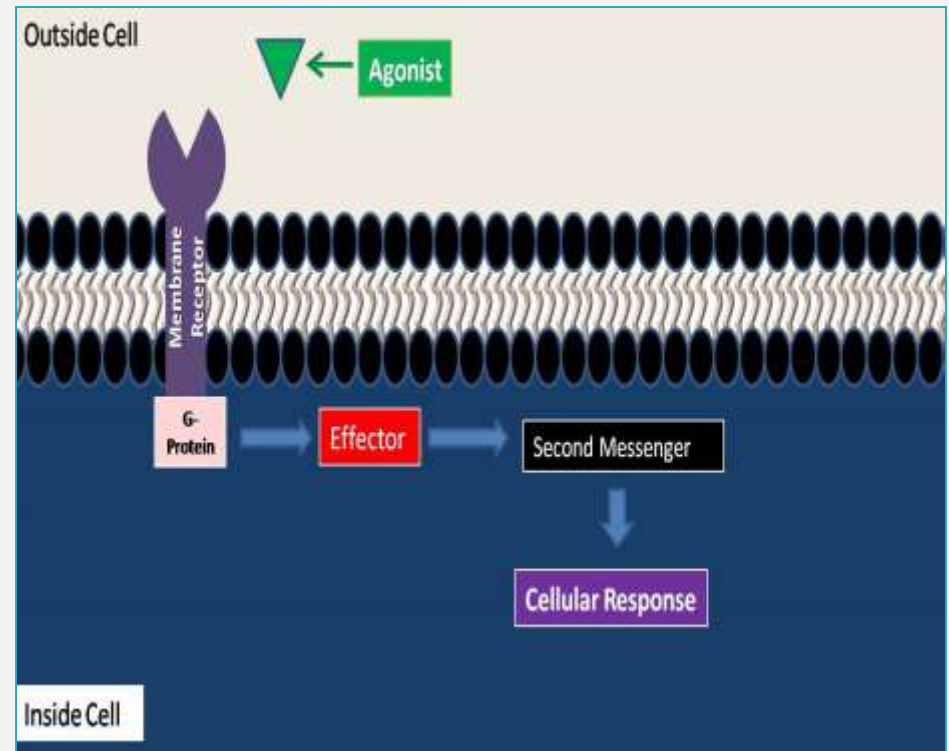
- ▶ G-proteins dalam keadaan inaktif ketika terikat dlm bentuk GDP dan aktif ketika terikat dlm bentuk GTP.
- ▶ G-proteins terdiri dari subunit α , β , dan γ . Subunit α berinteraksi dg reseptor, dg GDP/GTP, dan dg enzim effector (atau kanal ion).
- ▶ Types of G proteins: G_s , G_i , G_o , G_q

Schematic of a G Protein-Linked Receptor

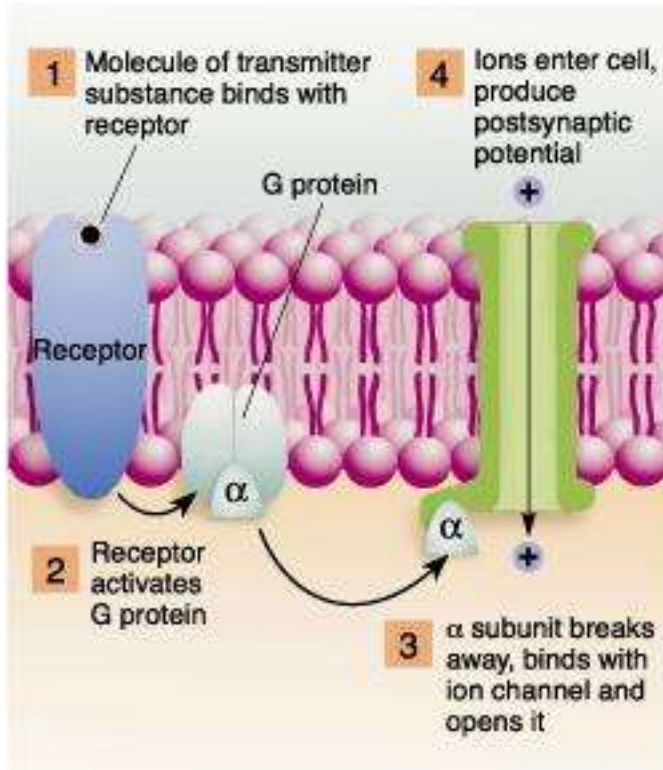


G-Protein Coupled Receptors / Metabotropic Receptor

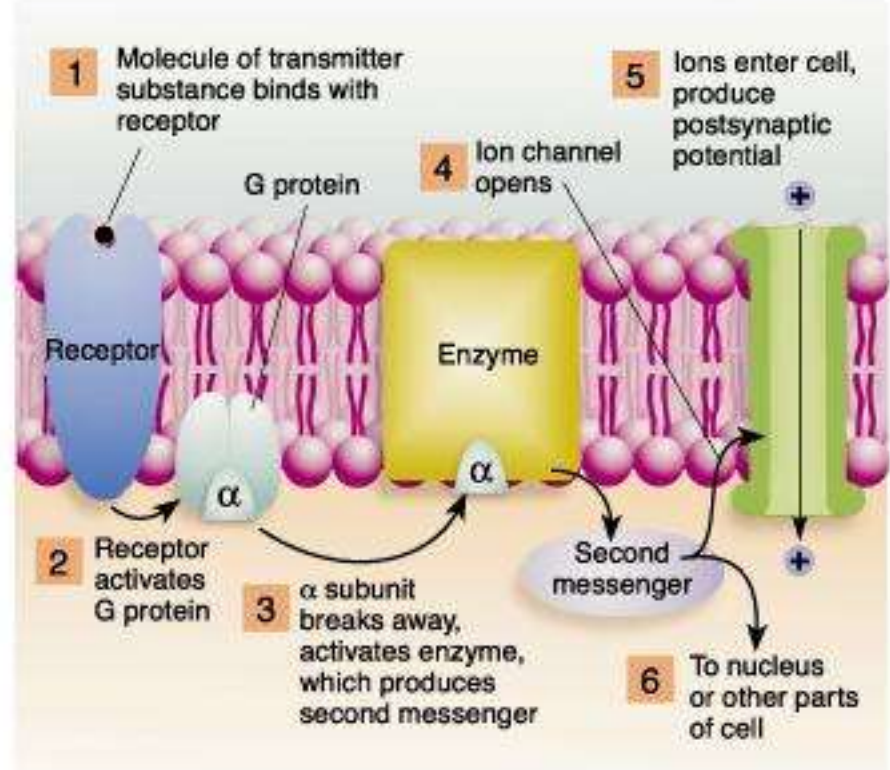
- Ikatan ligand (obat agonis) dg reseptor.
- Reseptor mengaktifkan G-protein.
- G-protein yg aktif akan mengaktifkan enzim effektor tertentu dan atau mempengaruhi kanal ion tertentu.
- Aktivasi enzim effektor menyebabkan perubahan konsentrasi “ second messenger”.



► Metabotropic Receptors

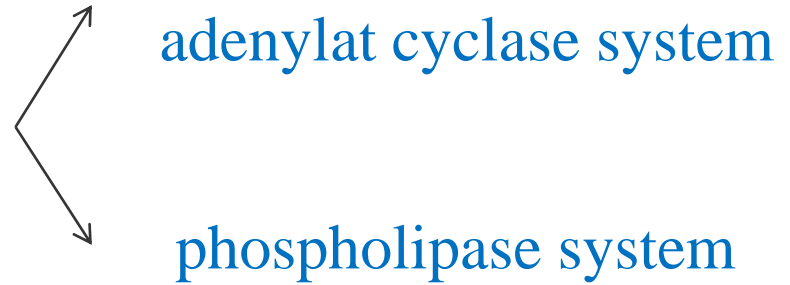


(a)



(b)

G-Protein Coupled Receptors



Receptor	Ligan	Enzim efektor	2' messenger
$\alpha 1$	Nor epinefrin (NE)	phospholipase C	IP3 & DAG \uparrow
$\beta 1, \beta 2$		adenylyl cyclase	cAMP \uparrow
M1, M3, M5	Asetilkolin (Ach)	phospholipase C	IP3 & DAG \uparrow
M2, M4		adenylyl cyclase	cAMP \downarrow

Receptor	Location	G Protein	Second Messenger	Major Functions
Alpha ₁ (α ₁)	Effector tissues: smooth muscle, glands	G _q	↑ IP ₃ , DAG	↑ Ca ²⁺ , causes contraction, secretion
Alpha ₂ (α ₂)	Nerve endings, some smooth muscle	G _i	↓ cAMP	↓ Transmitter release (nerves), causes contraction (muscle)
Beta ₁ (β ₁)	Cardiac muscle, juxtaglomerular apparatus	G _s	↑ cAMP	↑ Heart rate, ↑ force; ↑ renin release
Beta ₂ (β ₂)	Smooth muscle, liver, heart	G _s	↑ cAMP	Relax smooth muscle; ↑ glycogenolysis; ↑ heart rate, force
Beta ₃ (β ₃)	Adipose cells	G _s	↑ cAMP	↑ Lipolysis
Dopamine ₁ (D ₁)	Smooth muscle	G _s	↑ cAMP	Relax renal vascular smooth muscle

Receptor	Location	Mechanism	Major Functions
M ₁	Nerve endings	G _q -coupled	↑ IP ₃ , DAG cascade
M ₂	Heart, some nerve endings	G _i -coupled	↓ cAMP, activates K ⁺ channels
M ₃	Effector cells: smooth muscle, glands, endothelium	G _q -coupled	↑ IP ₃ , DAG cascade
N _N	ANS ganglia	Na ⁺ -K ⁺ ion channel	Depolarizes, evokes action potential
N _M	Neuromuscular end plate	Na ⁺ -K ⁺ ion channel	Depolarizes, evokes action potential

Extracellular

Adenylat Cyclase (AC) / cAMP System

Stimulatory ligand

Receptor

R_s

G_s

α

β

γ

adenylate cyclase

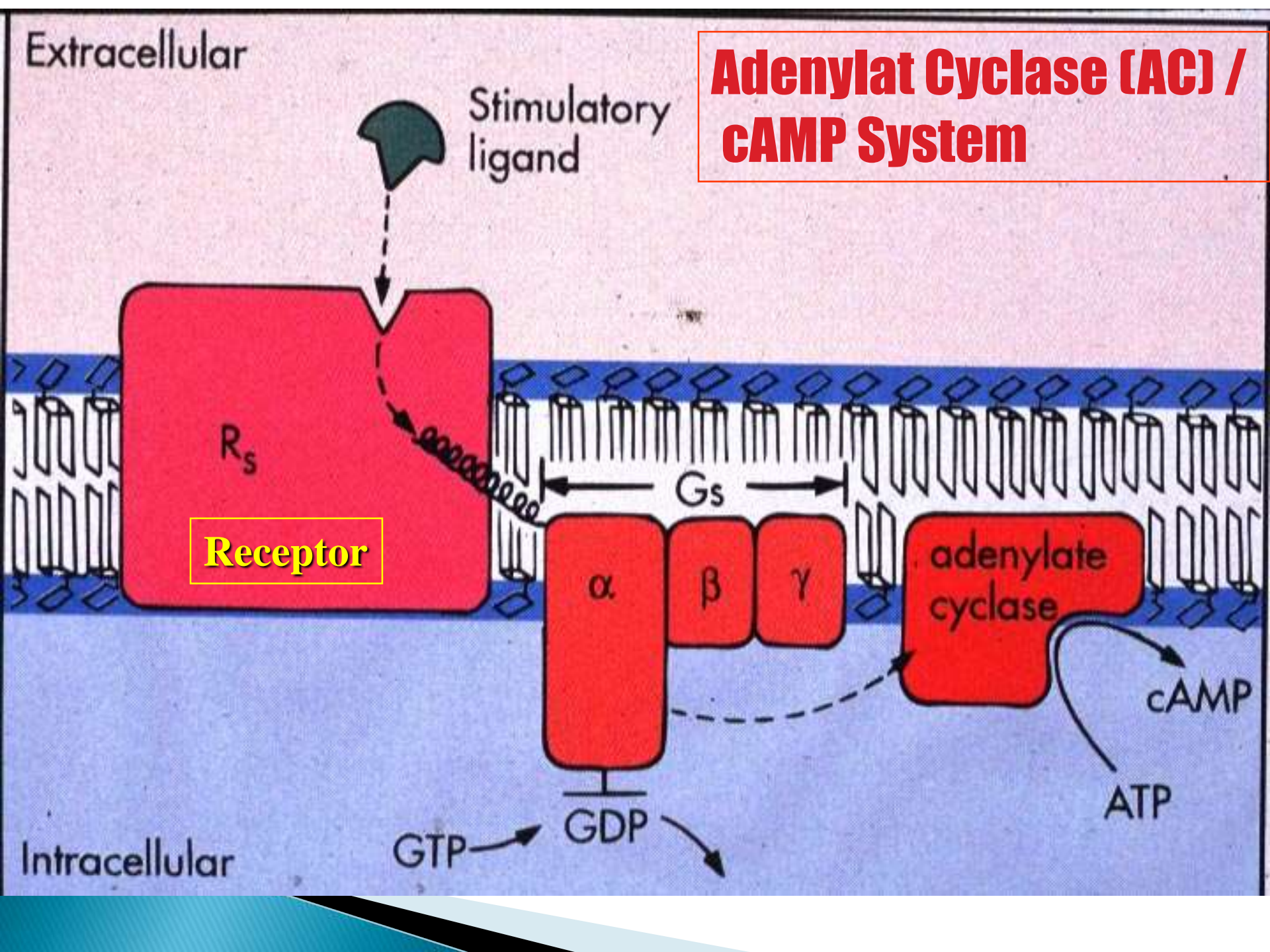
cAMP

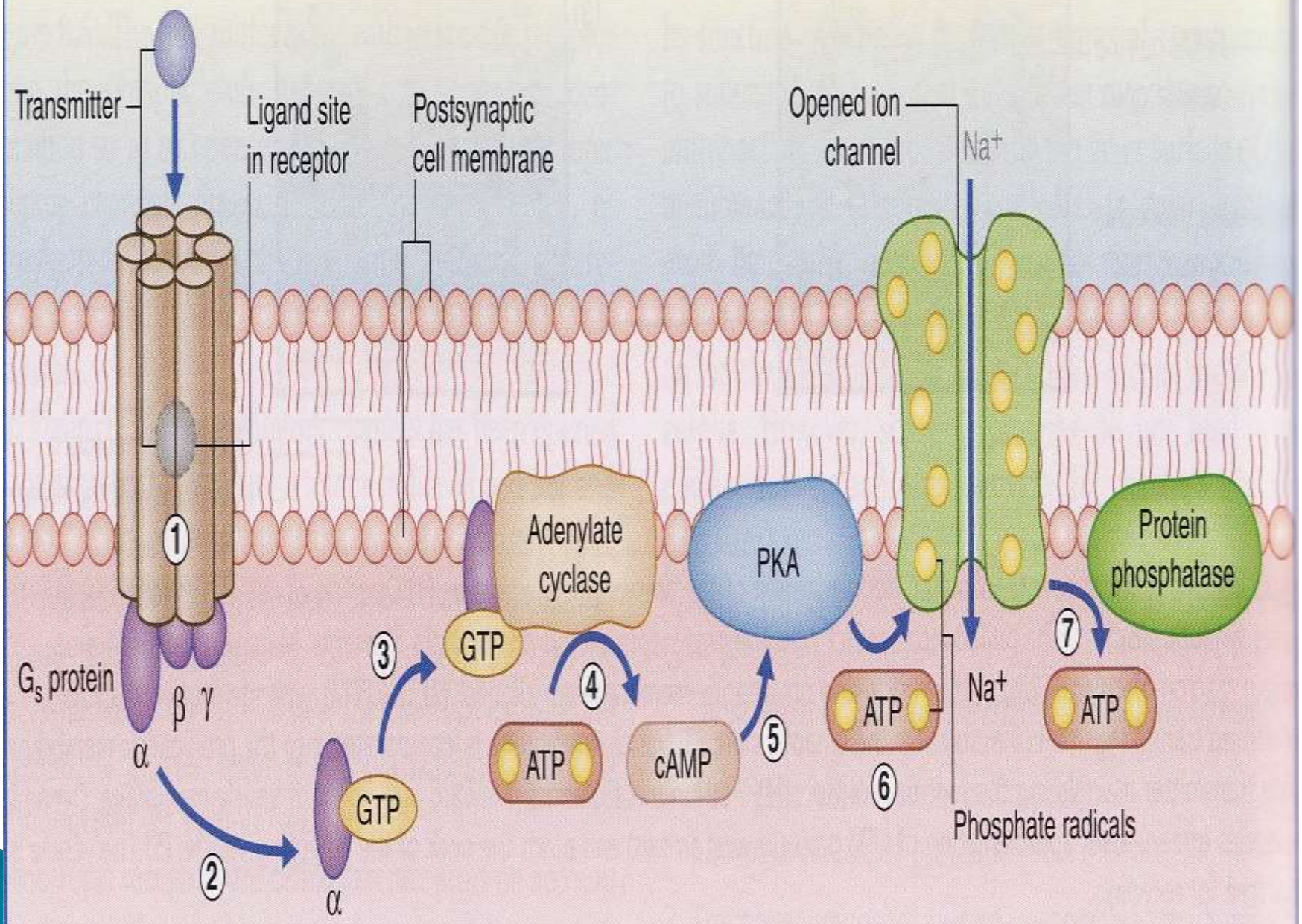
ATP

GTP

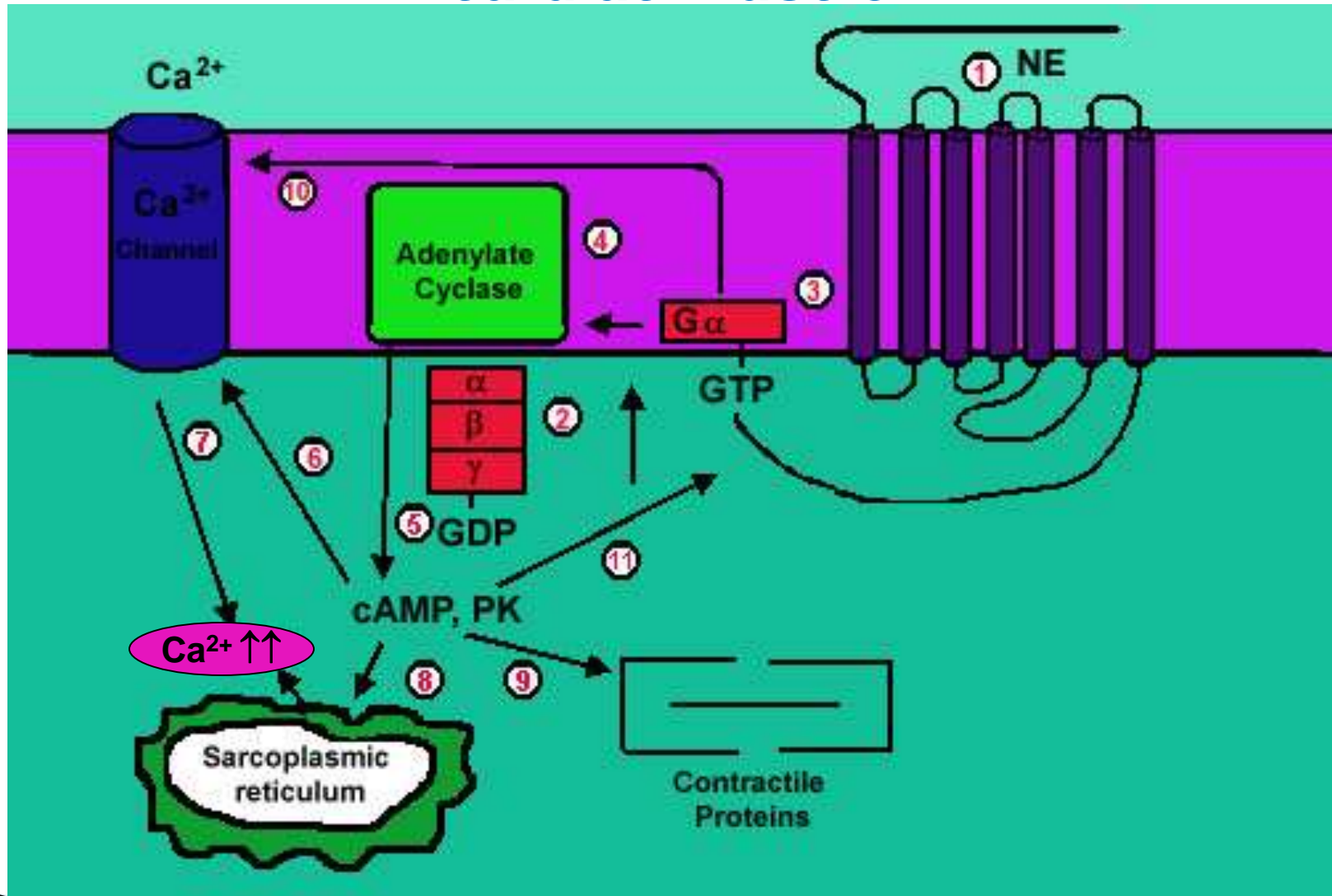
GDP

Intracellular





Mechanism of beta-1 receptor activation in cardiac muscle



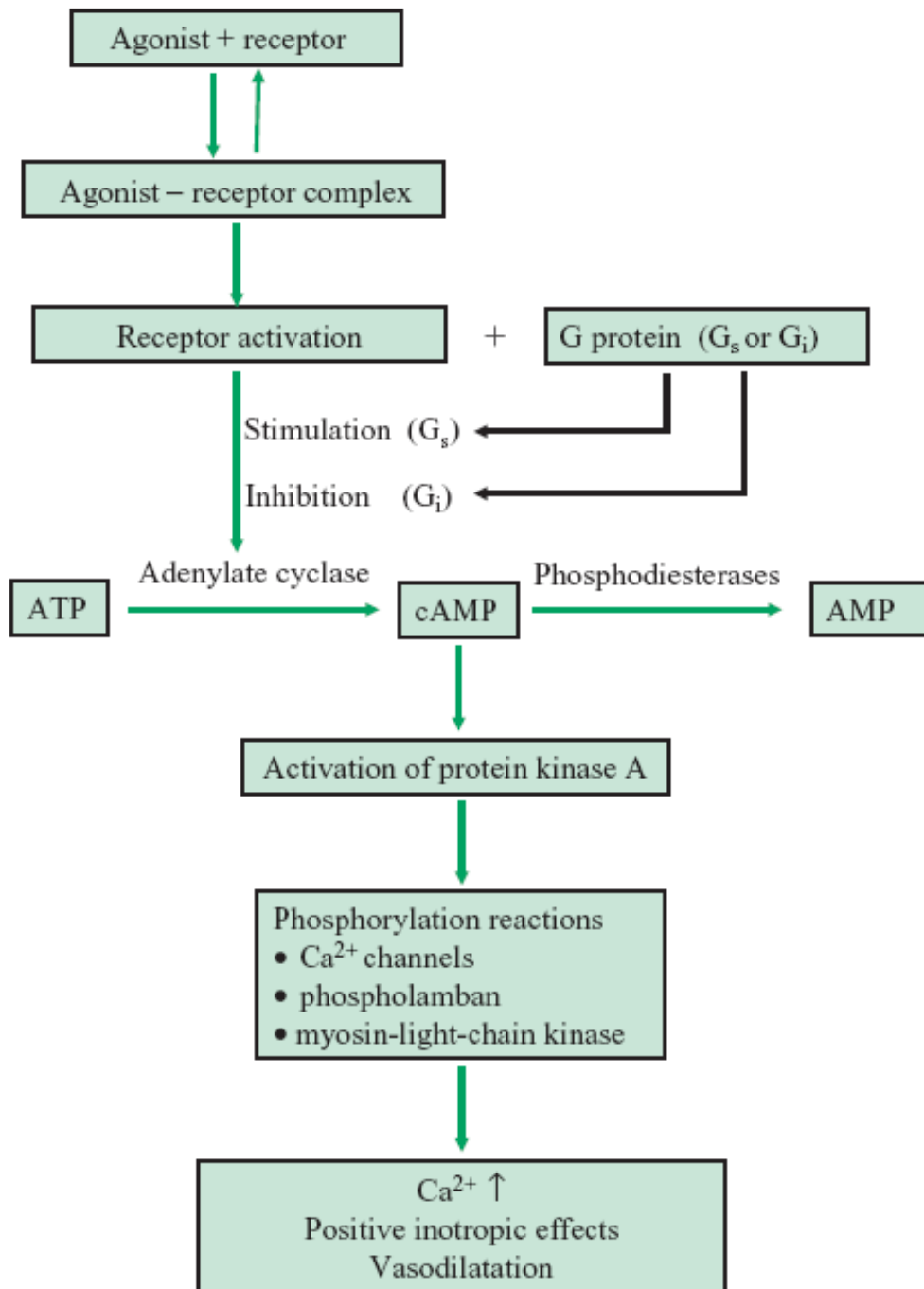
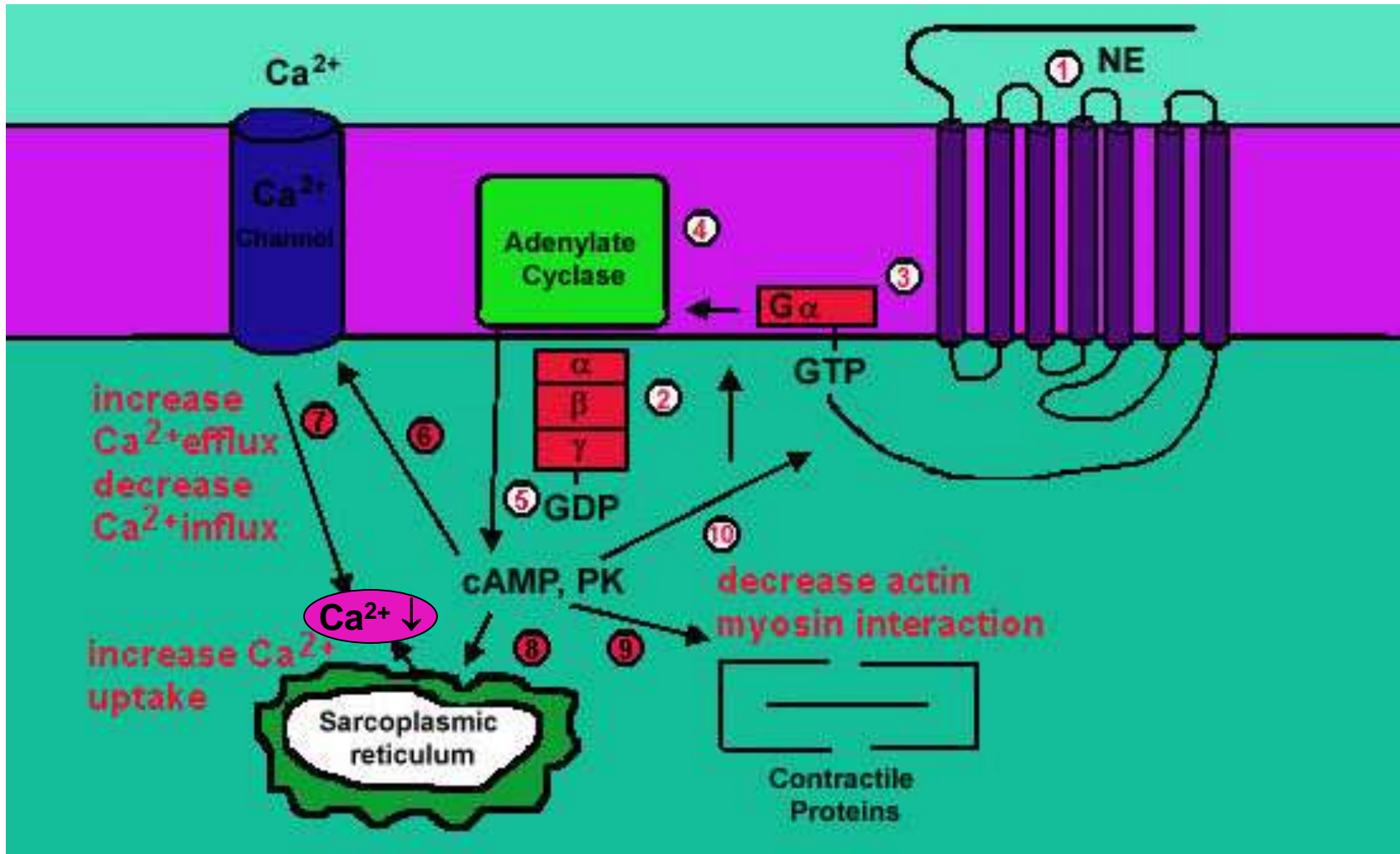


Table 3.4 Receptors with effector pathways that are dependent on activation of G_s , stimulation of adenylate cyclase, and the increased synthesis of cAMP.

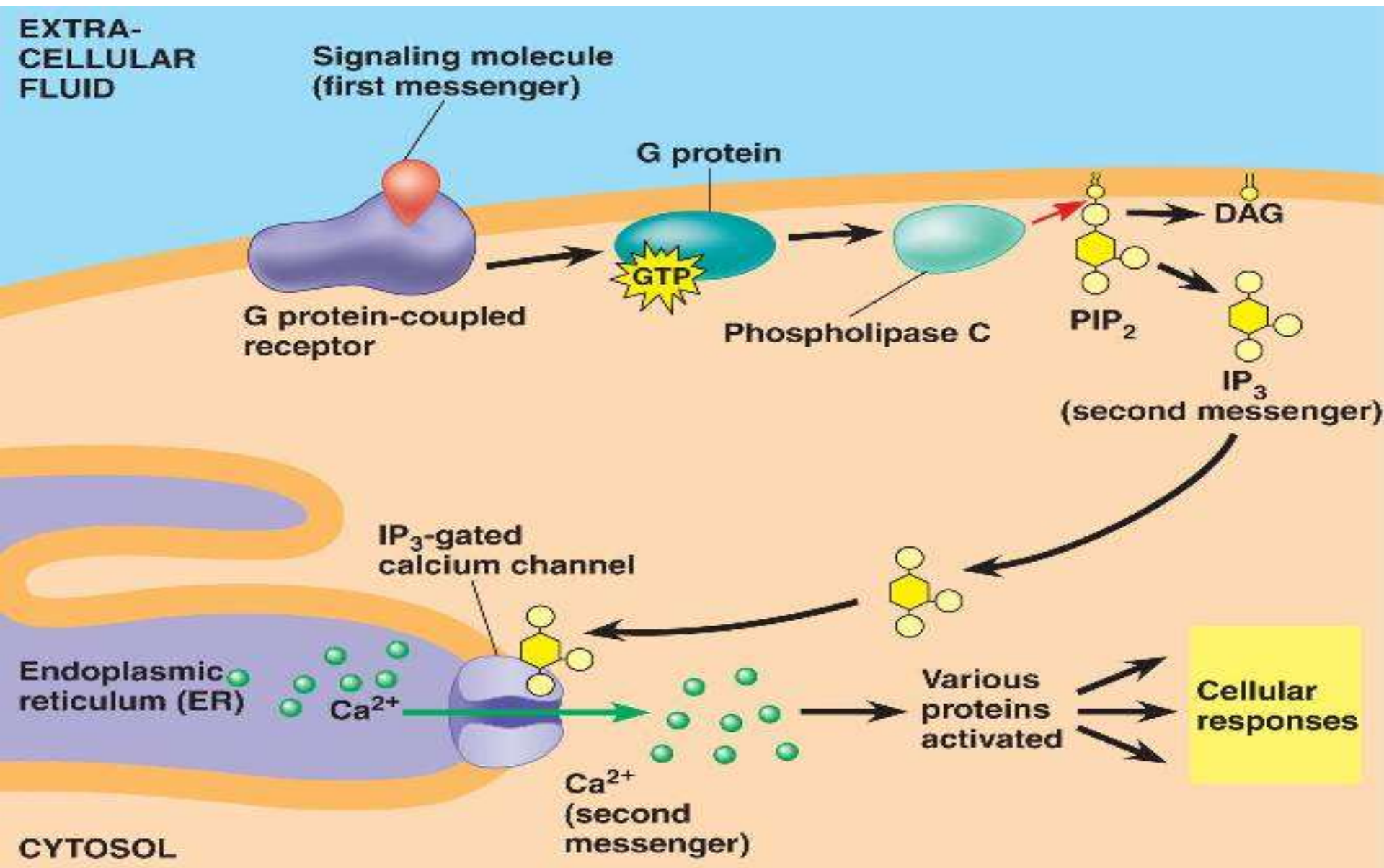
- ACTH receptors
- Adenosine A_2 -receptors
- Adrenergic β -receptors (β_1 , β_2 and β_3)
- Dopamine D_1 - and D_5 -receptors
- Glucagon receptors
- Histamine H_2 -receptors
- 5-Hydroxytryptamine 5-HT $_4$, 5-HT $_6$ and 5-HT $_7$ receptors
- Vasopressin V_2 -receptors

Effect of beta-2 receptor activation on smooth muscle

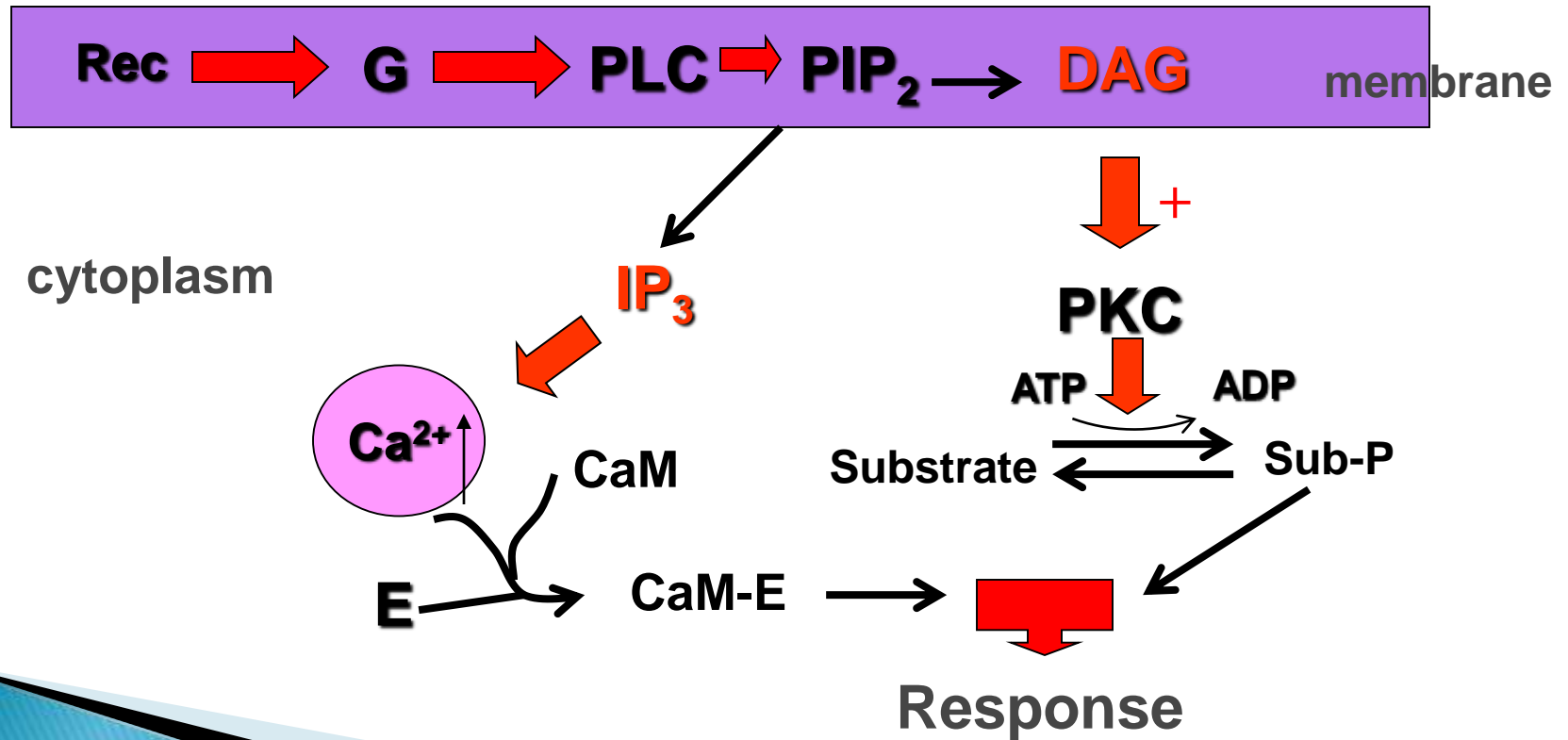


Calcium-Phosphoinositide Second-Messenger System

- ✚ G-Protein yg aktif → mengaktifkan Phospolipase C (PLC) → enzim tsb akan menghidrolisa phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP_2) menjadi 2 second messengers : diacylglycerol (DAG) & inositol-1,4,5-triphosphate (IP_3).
- ✚ DAG mengaktifkan protein kinase C (PKC) → mempertahankan kontraksi otot polos.
- ✚ IP_3 memobilisasi cadangan calcium dari sarkoplasmik retikulum ke intraseluler → Ca intrasel \uparrow → mengawali kontraksi otot polos.
- ✚ G-Protein juga menyebabkan kanal Ca terbuka → Ca intrasel $\uparrow\uparrow$ → kontraksi otot polos



The Ca²⁺-Phosphoinositide Signaling Pathway



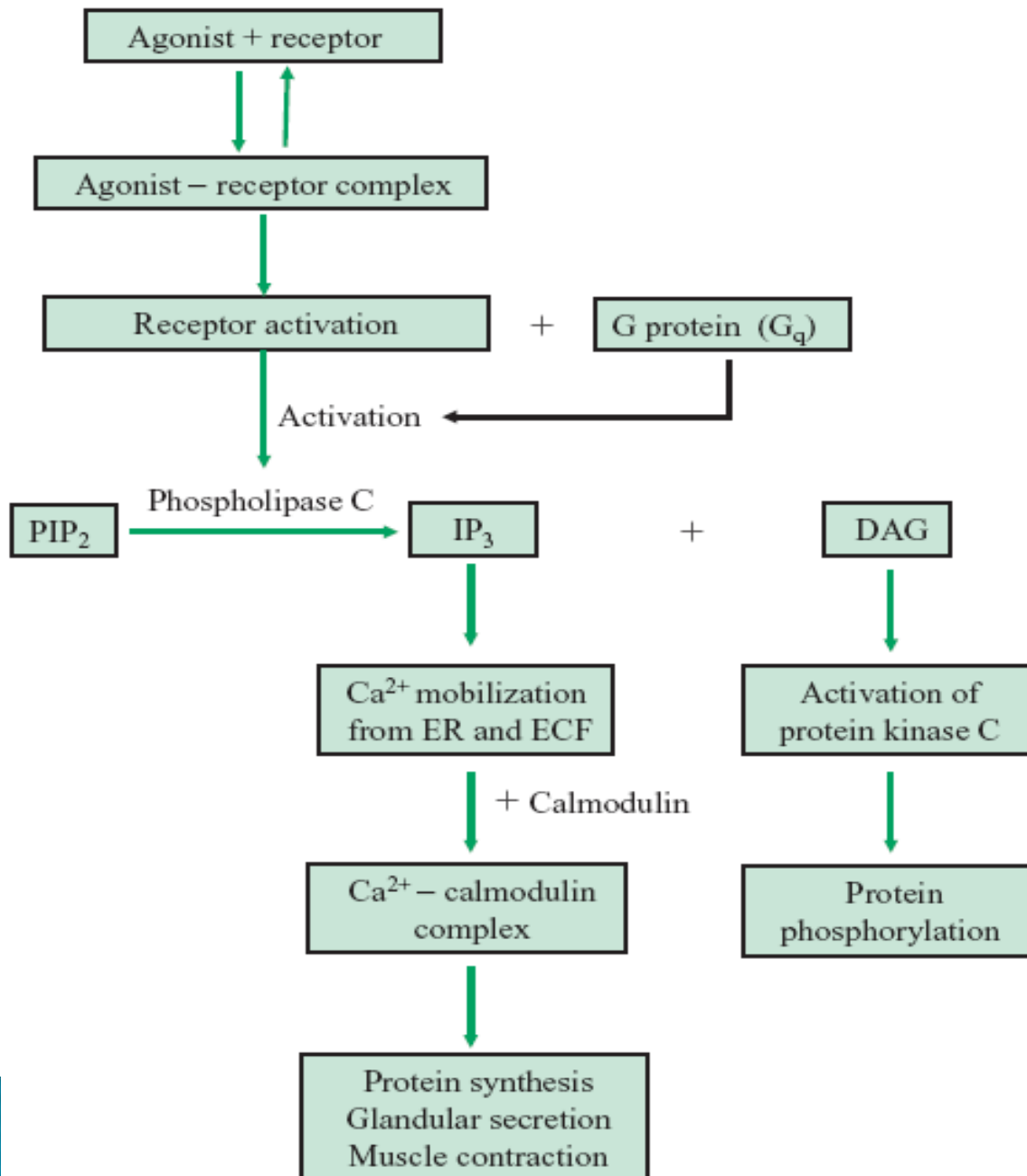
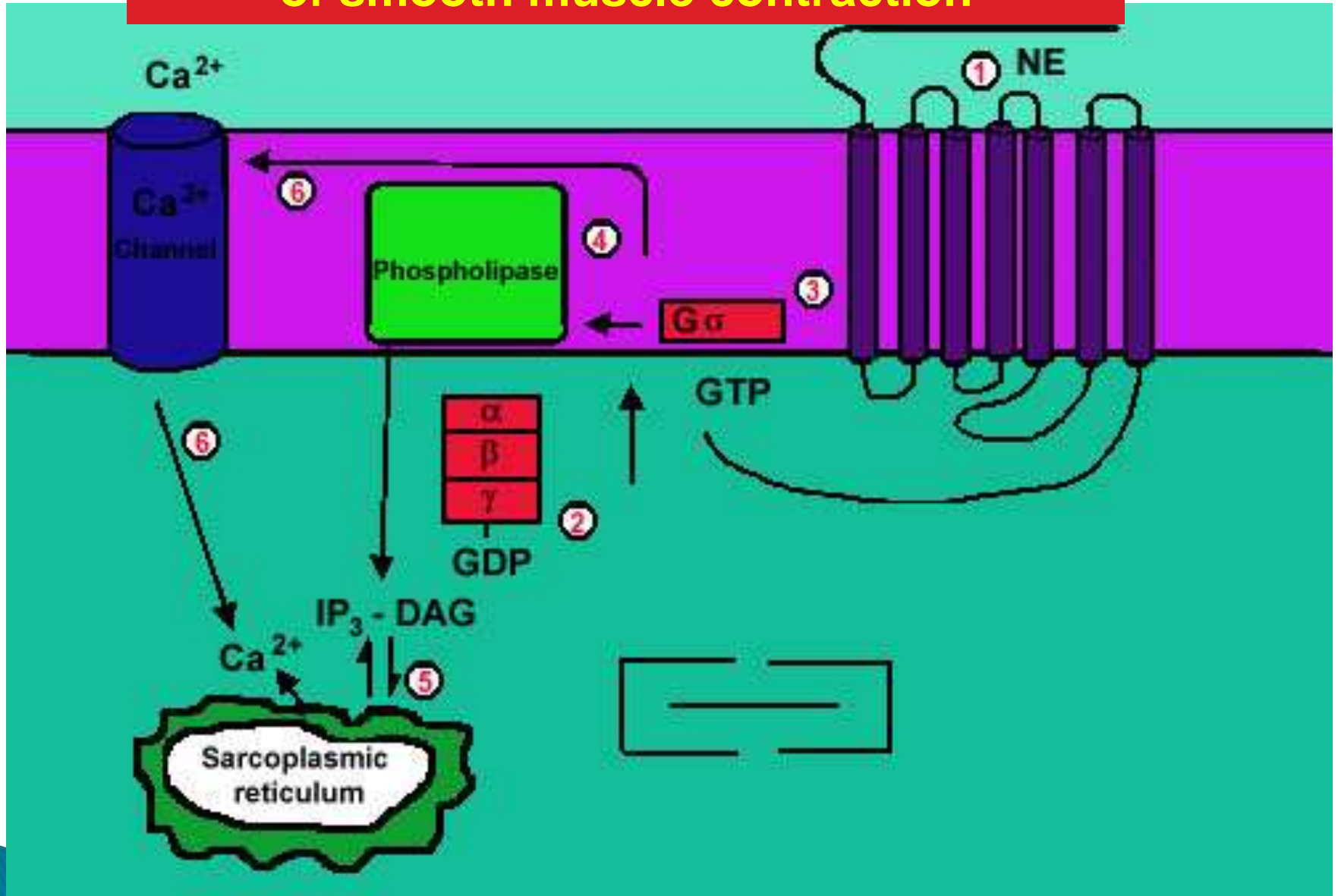


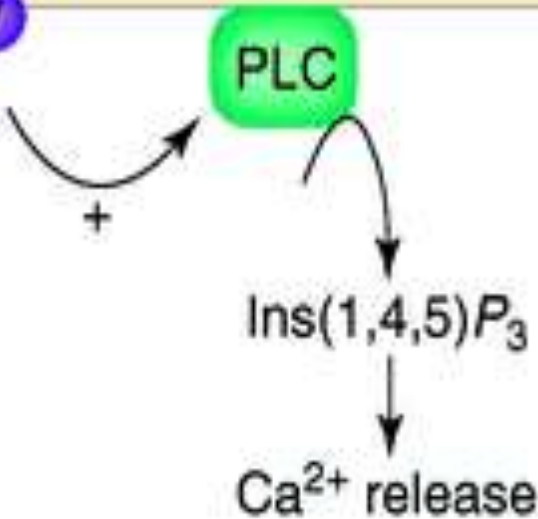
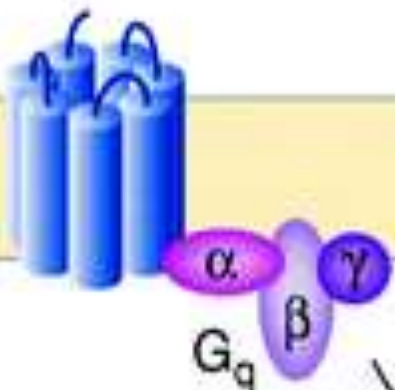
Table 3.7 Receptors with effector pathways that are dependent on activation of G_q and phospholipase C, resulting in the formation of inositol 1,4,5-trisphosphate (IP_3).

- Adrenergic α_1 -receptors
- Angiotensin AT_1 -receptors
- Endothelin receptors
- Glutamate $mGlu_1$ - and $mGlu_5$ -receptors
- Histamine H_1 -receptors
- 5-Hydroxytryptamine 5-HT₂ receptors
- Muscarinic M_1 -, M_3 - and M_5 -receptors
- Vasopressin V_1 -receptors

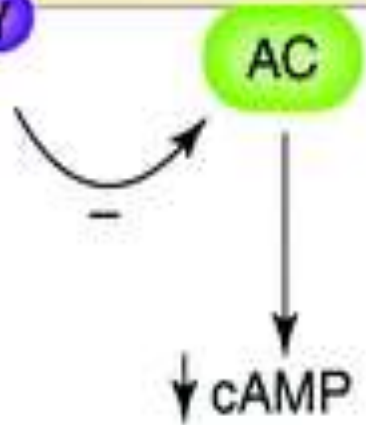
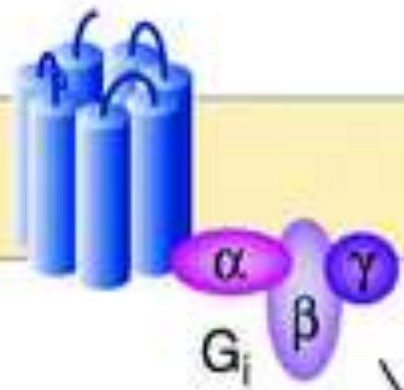
Mechanism of alpha-1 receptor activation of smooth muscle contraction

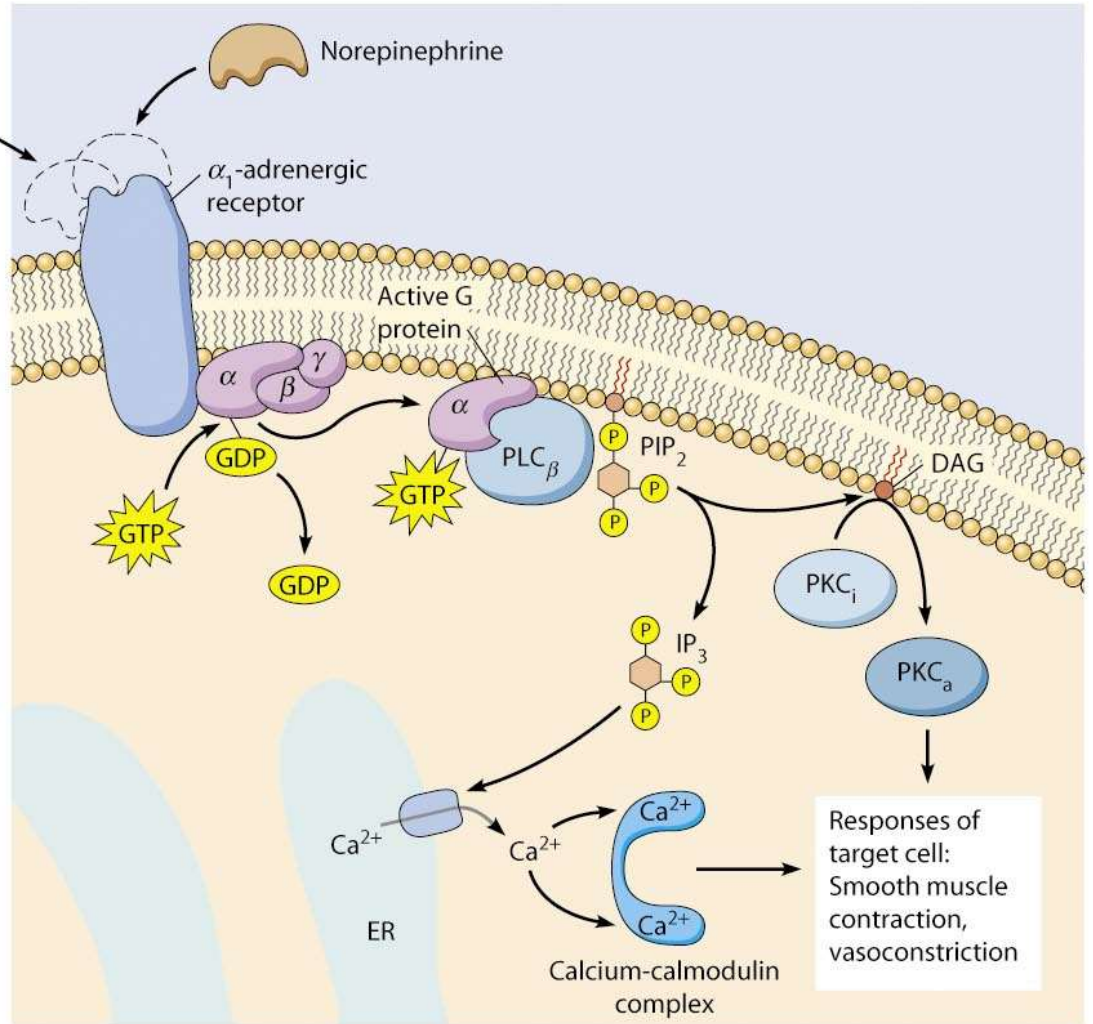
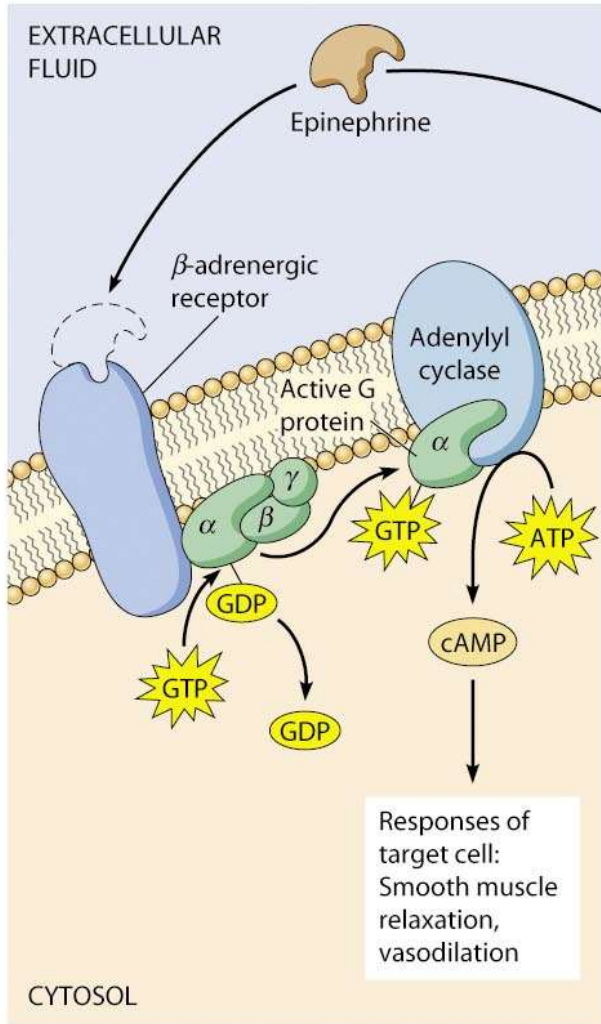


Stimulatory
(M₁, M₃, M₅)



Inhibitory
(M₂, M₄)





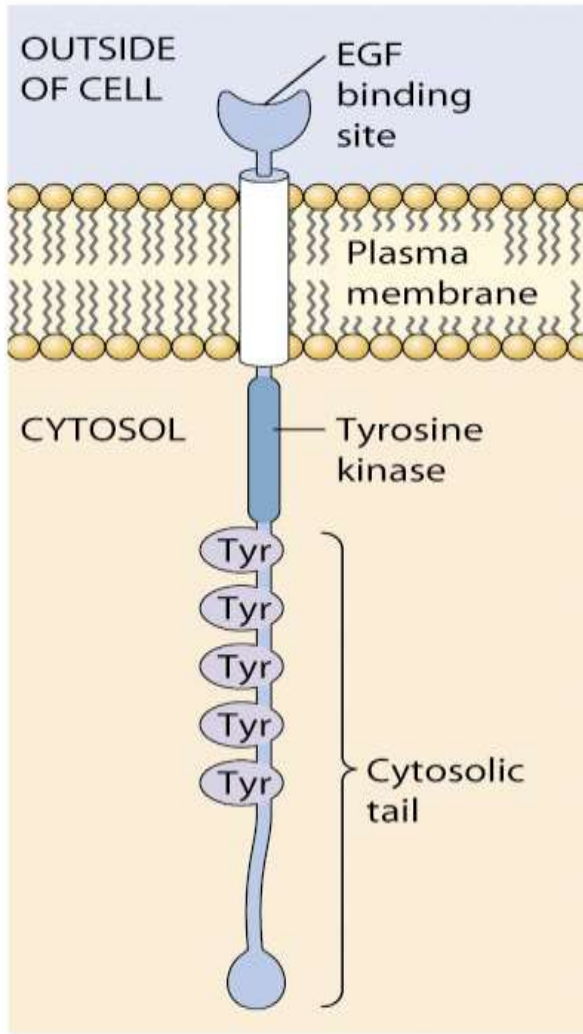
(a) cAMP pathway initiated by activation of β -adrenergic receptor

(b) Inositol-phospholipid-calcium pathway initiated by activation of α_1 -adrenergic receptor

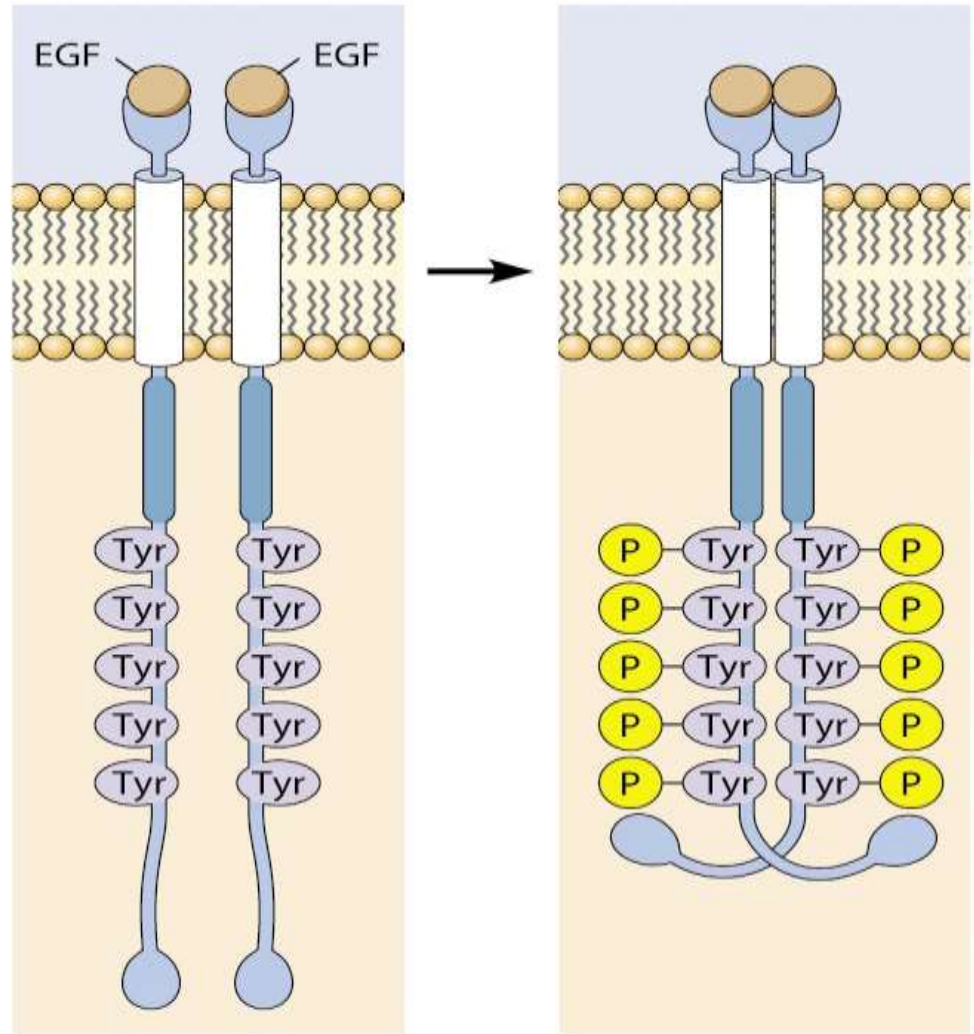
Ligand-regulated Transmembrane Enzymes (tyr Kinases)

- Obat atau hormon mengikat 'extracellular domain'.
- Allosteric effect... autofosforilasi pada 'intracellular domain'.
- 'intracellular domain' yg telah mengalami fosforilasi selanjutnya akan memfosforilasi protein substrat.

Agonists: insulin, EGF, other growth factors



(a) Structure of the epidermal growth factor (EGF) receptor

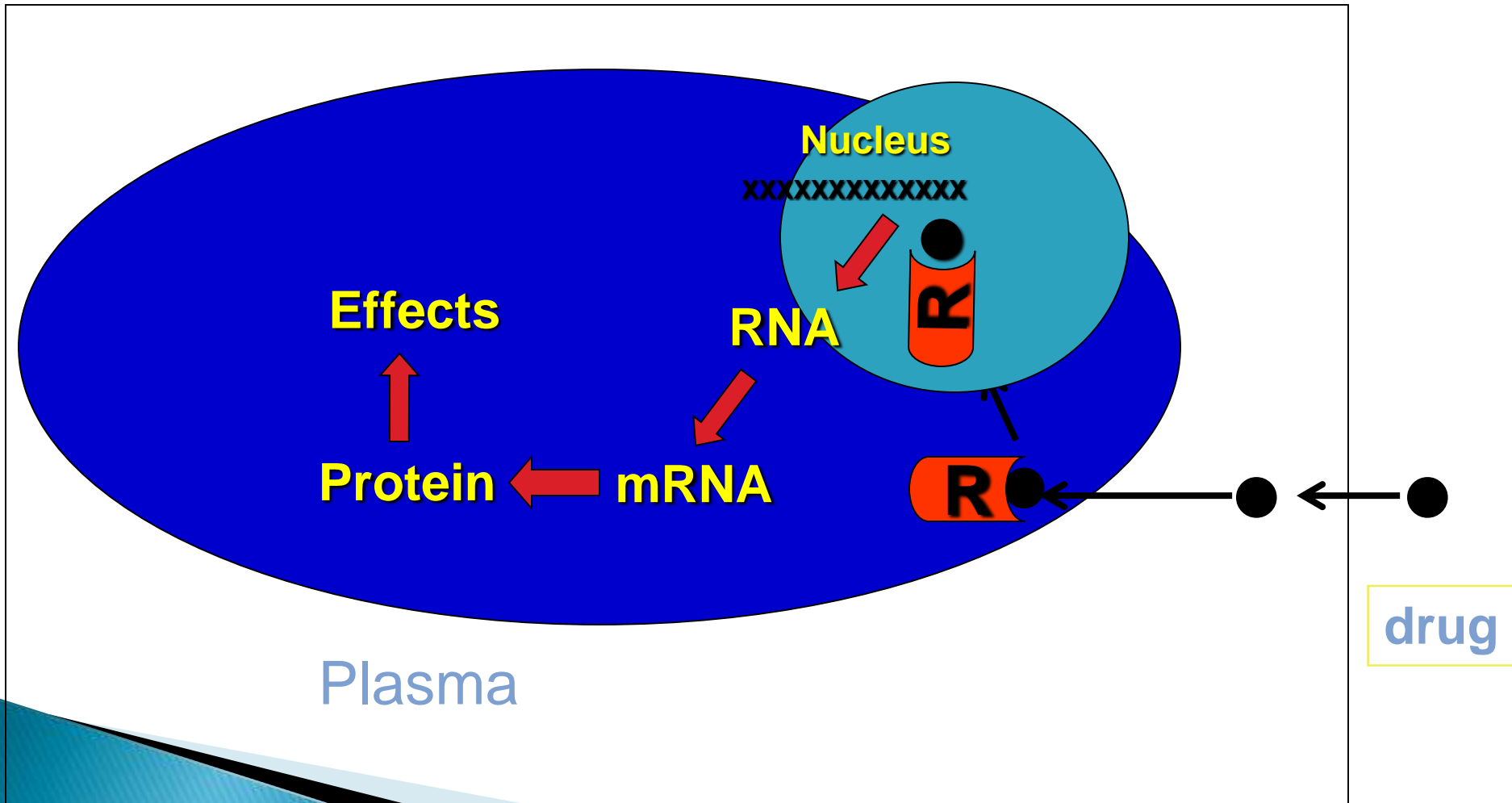


(b) Activation of the EGF receptor

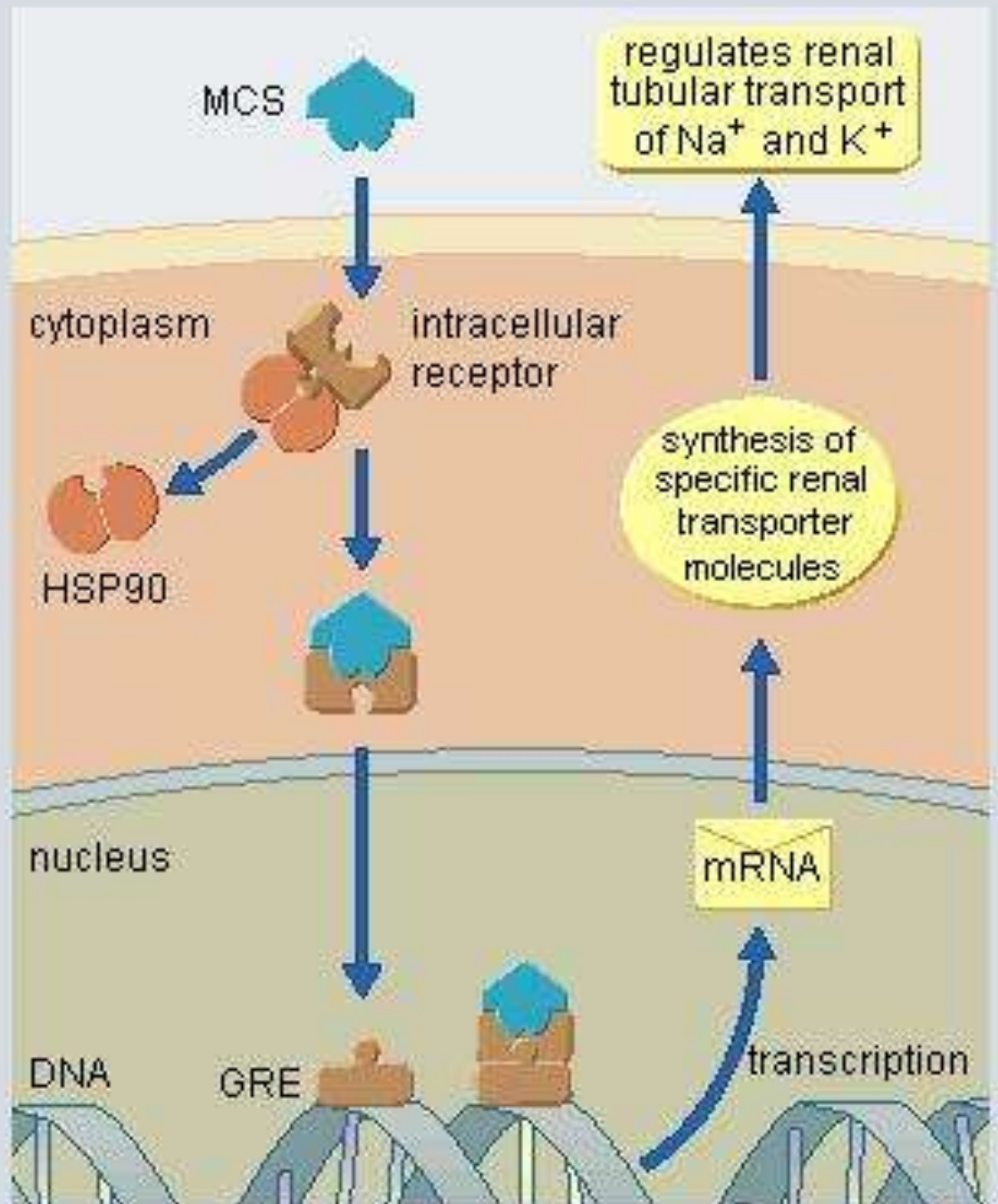
Intracellular Actions: Regulation of Gene Transcription

- ✓ Cytosolic receptors. Steroid hormon menembus membran sel dan mengikat reseptor di sitoplasma. Kompleks ligand-reseptor ditranspor masuk ke nukleus dan berikatan dg rantai DNA untuk meregulasi transkripsi gen.
- ✓ Nuclear receptors. Thyroid hormon masuk ke dalam sel dan secara pasif masuk ke nukleus untuk berikatan dengan reseptornya.

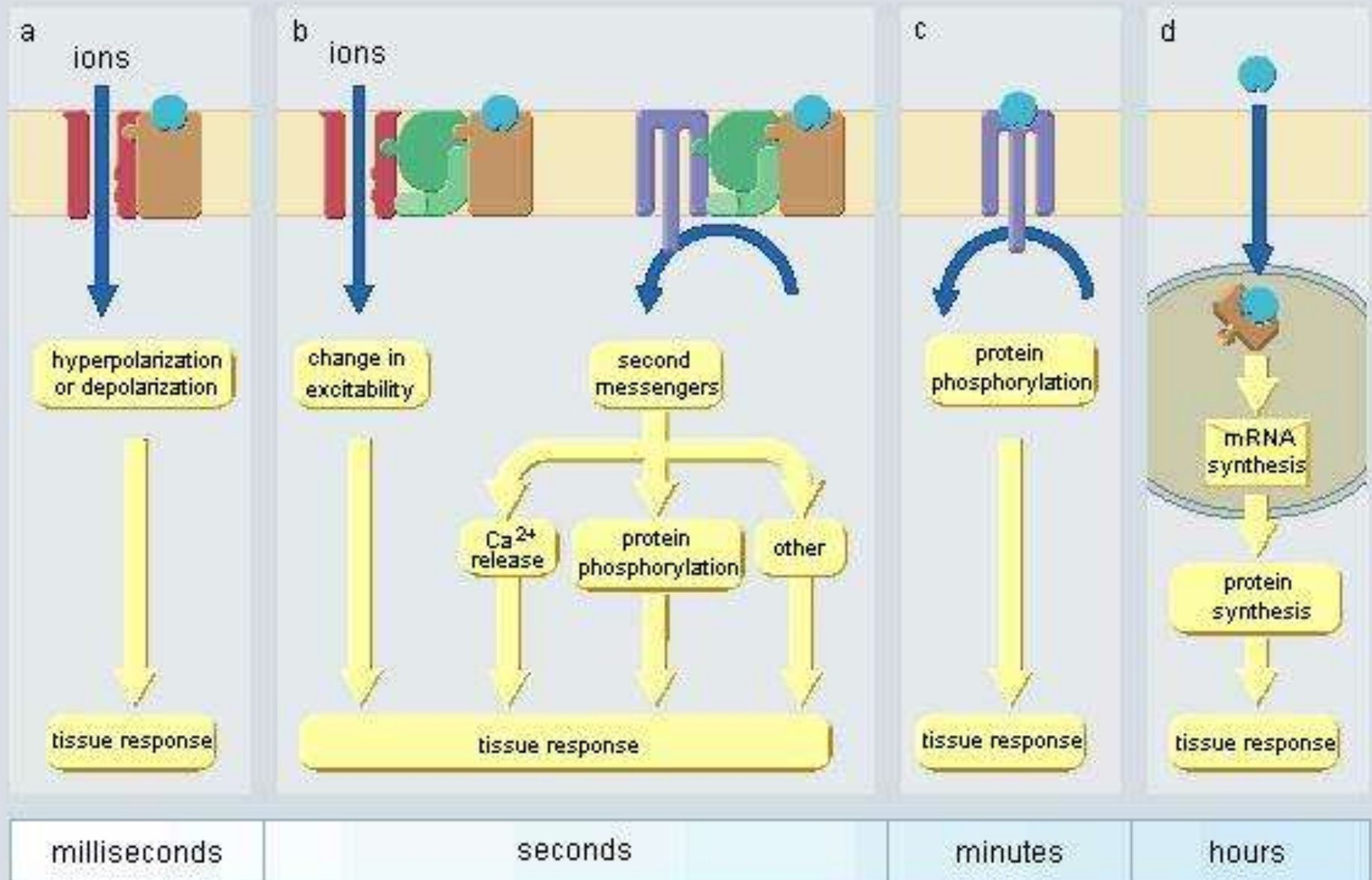
Intracellular Mechanism: Steroid



- Nuclear receptors that regulate gene transcription



Speed of responses



Terima Kasih

by Fath's @ 2020

