## Pengantar Farmakologi Dasar

Sejarah, Pengertian, Lingkup, & fungsi disiplin ilmu farmakologi
Prodi Farmasi FKIK UMY

Juni 2023

#### Outline

- Pendahuluan
- Sejarah Farmakologi
- Definisi Farmakologi
- Sumber2 obat
- Ruang Lingkup Farmakologi
- Cabang Ilmu Farmakologi
- Peranan Farmakologi
- Nasib obat di dalam tubuh

#### Capaian Pembelajaran

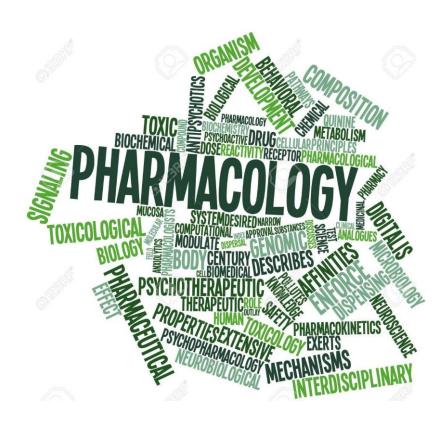
 Mahasiswa mampu menjelaskan mengenai sejarah, Pengertian, Lingkup, dan fungsi disiplin ilmu farmakologi serta Nasib obat dalam tubuh

#### Referensi

- 1. Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutic
- 2. Katzung, BG., Basic and Clinical Pharmacology
- 3. Rang, HP., Dale, MM., Ritter, JM., Moore, PK, 2003, Pharmacology 5 th ed, Churchill Livingstone
- 4. Lullmann, H., et al, 2000, Color Atlas of Pharmacology, Thieme, New York

## pendahuluan

- Obat
- Tujuan Pengobatan



#### Obat

 Bahan atau paduan bahan, termasuk produk biologi yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki system fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan dan kontrasepsi, untuk manusia (UU no 36 tahun 2009 tentang Kesehatan)

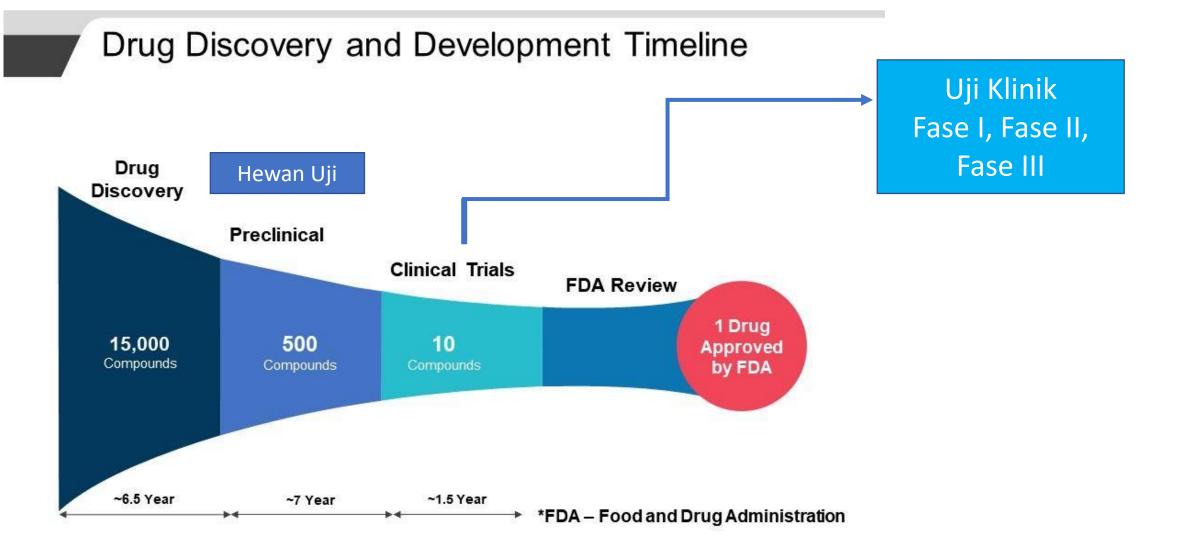
#### Tujuan Pengobatan

- Penetapan diagnosa (contoh barium sulfat untuk mengetahui penyakit saluran lambung-usus), pencegahan penyakit (tindakan preventif), penyembuhan penyakit (Tindakan kuratif-membunuh mikroba di dalam tubuh, obat kanker, dll), meringankan gejala penyakit (simptomatik),
- Pemulihan pasca sakit (rehabilitatif), peningkatan kesehatan (upaya promotif) dan mengatur jarak kelahiran (kontrasepsi)

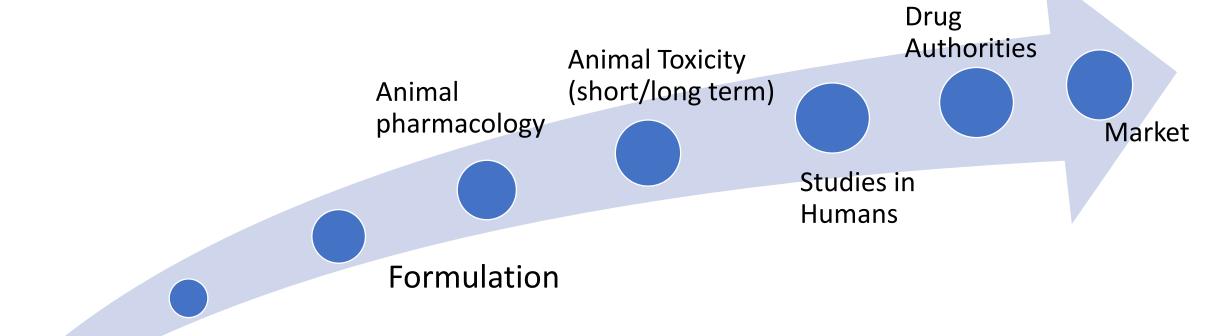
#### Sejarah penemuan obat

- Obat nabati digunakan sebagai rebusan atau ekstrak dengan aktifitas dan efek yang sering kali berbeda-beda tergantung dari asal tanaman dan pembuatannya. Kondisi ini dianggap kurang memuaskan, sehingga lambat laun para ahli kimia memulai mencoba mengisolasi zat-zat aktif yang terkandung didalamnya.
- Hasil percobaan mereka adalah serangkaian zat kimia : yang terkenal diantaranya adalah :
- • Efedrin dari tanaman Ma Huang (Ephedra vulgaris),
- Kinin dari kulit pohon kina,
- Atropin dari tanaman Atropa belladona,
- • Morfin dari candu (Papaver somniferum),
- Digoksin dari Digitalis lanata.
- Dari hasil penelitian setelah tahun 1950 dapat ditemukan :
- Reserpin dan resinamin dari Pule Pandak (Rauwolvia serpentina),
- • Vinblastin (antikanker) berasal dari *Vinca rosea*, sejenis kembang serdadu.
- Artemisin yang berasal dari tanaman di Cina, (Artemisina annua). Penemuan obat malaria ini sekitar tahun 1980.
- Paclitaxel (taxol), antikanker dari jarum-jarum sejenis cemara (konifer) *Taxus brevifolia*/baccata (1993)
- • Genistein dari kacang kedelai.





## The Medicine's Journey



Chemistry Synthesis and purification

#### Periode Kuno (sebelum tahun 1700)

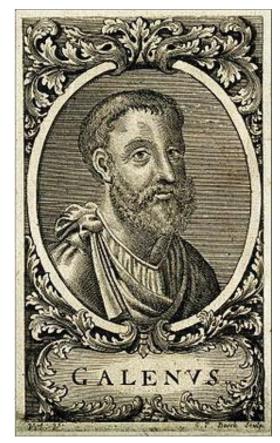
 Periode ini ditandai dengan observasi empirik oleh manusia terhadap penggunaan obat. Bukit atau pencatatannya dapat dilihat di Materia Medika yang disusun oleh Dioscorides (Pedanius). Sebelumnya, catatan tertua dijumpai pada pengobatan Cina dan Mesir.



Gambar 1.1: Dioscorides (Pedanius



Gambar 1.2: De Materia Medica



https://en.wikipedia.org/wiki/Galen

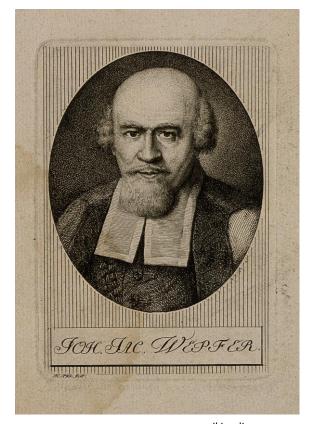
Claudius Galen (129–200 A.D.) adalah orang pertama yg mengenalkan bahwa teori dan pengalaman empirik berkontribusi seimbang dalam penggunaan obat.



Id.Wikipedia.org

Theophrastus von
 Hohenheim (1493–1541
 A.D.), atau Paracelsus, adalah pionir penggunaan senyawa kimia dan mineral, yang dikenal juga dengan bapak toksikologi.

Johann Jakob Wepfer (1620–1695), peneliti pertama yang melibatkan hewan percobaan dalam ilmu farmakologi dan toksikologi.



en.wikipedia.org

#### Periode Modern (Pada abad 18-19)

- mulai dilakukan penelitian eksperimental tentang nasib obat, tempat dan cara kerja obat, pada tingkat organ dan jaringan
- Rudolf Buchheim (1820–1879), mendirikan Institute of Pharmacology pertama di The University of Dorpat (Tartu, Estonia) tahun 1847.
- Oswald Schmiedeberg (1838–1921), bersama seorang internist, Bernhard Naunyn (1839–1925), menerbitkan jurnal farmakologi pertama
- John J. Abel (1857–1938), The "Father of American Pharmacology" Pada permulaan abad XX mulailah dibuat obat
   obat sintesis, misalnya asetosal, disusul kemudian dengan sejumlah zat-zat lainnya.
- Pendobrakan sejati baru tercapai dengan penemuan dan penggunaan obat-obat kemoterapeutik sulfanilamid (1935) dan penisillin (1940).
- Sejak tahun 1945 ilmu kimia, fisika dan kedokteran berkembang pesat (misal sintesa kimia, fermentasi, teknologi rekombinan DNA) dan hal ini menguntungkan sekali bagi penelitian sistematis obat-obat baru.
- Beribu-ribu zat sintetis telah ditemukan, rata-rata 500 zat setahunnya yang mengakibatkan perkembangan yang revolusioner di bidang farmakoterapi. Kebanyakan obat kuno ditinggalkan dan diganti dengan obat mutakhir. Akan tetapi, begitu banyak diantaranya tidak lama "masa hidupnya" karena terdesak obat yang lebih baru dan lebih baik khasiatnya. Namun lebih kurang 80% dari semua obat yang kini digunakan merupakan penemuan dari 3 dasawarsa terakhir.

### Definisi Farmakologi



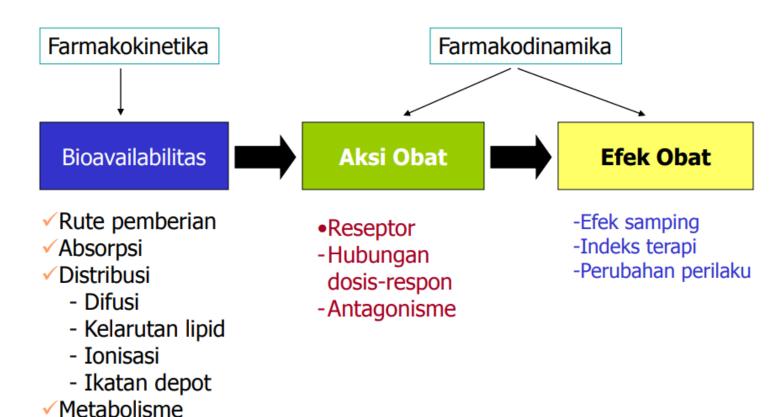
- Farmakologi: Bahasa Yunani (Pharmacon: obat dan logos: ilmu)
- Ilmu tentang obat, mempelajari interaksi obat dengan organisme hidup
- Terapeutik : Ilmu dalam pengobatan
- Farmakoterapi : ilmu yang berhubungan dengan penggunaan obat di klinik
- Farmakologi mengintegrasikan ilmu kedokteran dasar dan menjembatani ilmu pre klinik dan ilmu klinik

#### Definisi Farmakologi

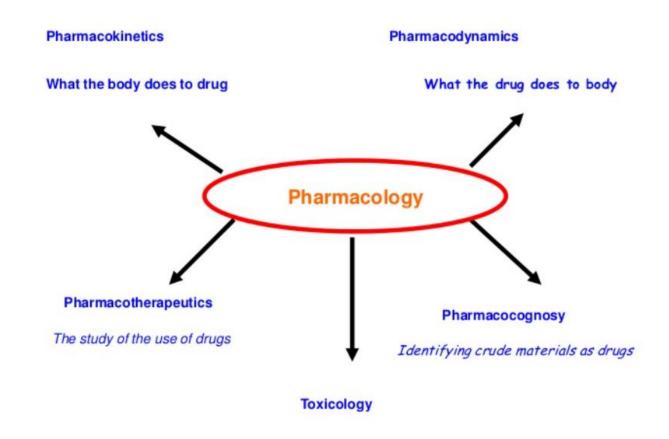
- a. Farmakologi dapat dirumuskan sebagai kajian terhadap bahan-bahan yang berinteraksi dengan sistem kehidupan melalui proses kimia, khususnya melalui pengikatan molekul-molekul regulator yang mengaktifkan/ menghambat proses-proses tubuh yang normal (Betran G. Katzung).
- b. Ilmu yg mempelajari hal ihwal mengenai obat, mencakup sejarah, sumber, sifat kimia & fisik, komponen; efek fisiologi & biokimia, mekanisme kerja, absorpsi, distribusi, biotransformasi, ekskresi & penggunaan obat. (Farmakologi & Terapi UI).
- c. Farmakologi atau ilmu khasiat obat adalah ilmu yang mempelajari pengetahuan obat dengan seluruh aspeknya, baik sifat kimiawi maupun fisikanya, kegiatan fisiologi, resorpsi, dan nasibnya dalam organisme hidup. Dan untuk menyelidiki semua interaksi antara obat dan tubuh manusia khususnya, serta penggunaannya pada pengobatan penyakit disebut farmakologi klinis.

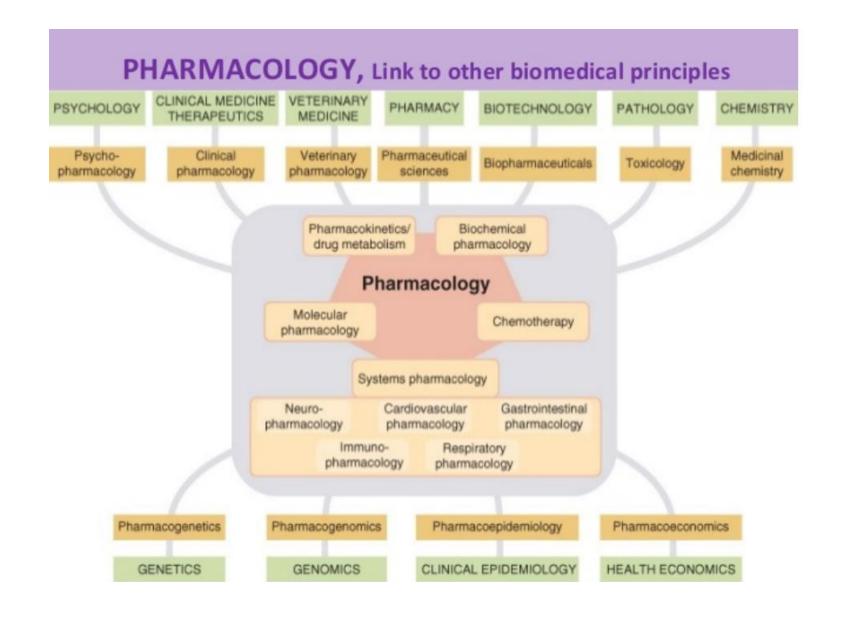
## Basic pharmacology

✓ Ekskresi



## Cabang Farmakologi

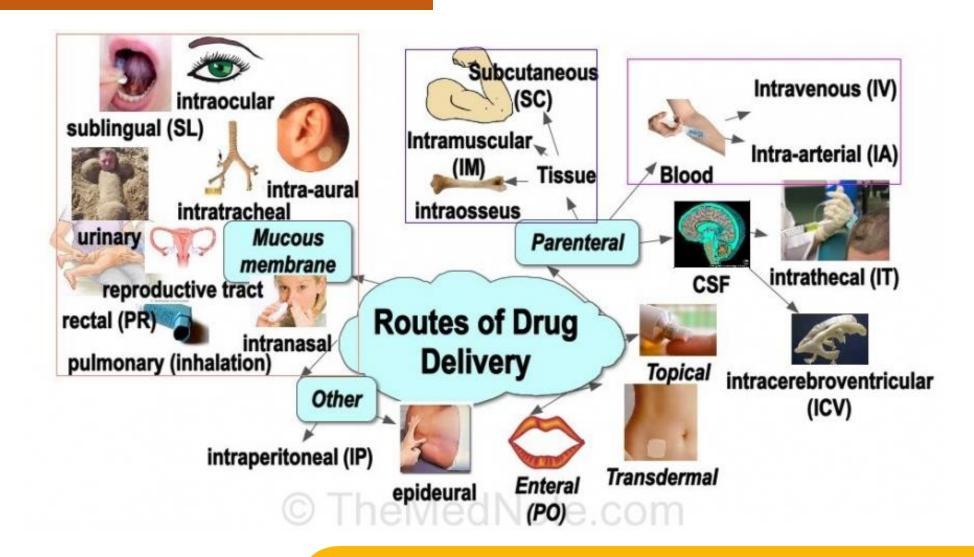




#### Sumber-sumber Obat

- Tumbuhan : Kuinin, digitalis, morphin, atropine, quinine, ephedrine
- Hewan: Insulin, thyroid, heparin
- Mineral: Kaolin, carbon, paraffin cair, magnesium sulfat
- Mikroorganisme: Penisilin, eritromisin, griseofulvin, streptomicin
- Sintesis kimiawi: parasetamol, aspirin, sulfonamida
- Bioteknologi: interferon, hormone, human growth

### Cara pemberian obat



#### Ruang Lingkup Farmakologi

- Farmakokinetika: nasib obat di dalam tubuh
- Farmakodinamika : Mekanisme aksi obat → interaksi obat reseptor, target aksi obat, efek obat
- Mekanisme penyakit dan terapinya

• Penemuan dan pengembangan obat → Quantitative Structure-

Activity Relationship (QSAR)



## Cabang Ilmu Farmakologi

Farmakognosi: mempelajari pengetahuan dan pengenalan obat yang berasal dari tanaman dan zat – zat aktifnya, begitu pula yang berasal dari mineral dan hewan

Biofarmasi: meneliti pengaruh formulasi obat terhadap efek terapeutiknya Ketersediaan hayati obat dalam tubuh untuk diresorpsi dan untuk melakukan efeknya juga dipelajari (farmaceutical dan biological availability). Begitu pula kesetaraan terapeutis dari sediaan yang mengandung zat aktif sama (therapeutic equivalance).

Farmakokinetika, meneliti perjalanan obat mulai dari saat pemberiannya, bagaimana absorpsi dari usus, transpor dalam darah dan distribusinya ke tempat kerjanya dan jaringan lain. Begitu pula bagaimana perombakannya (biotransformasi) dan akhirnya ekskresinya oleh ginjal.

### Cabang Ilmu Farmakologi

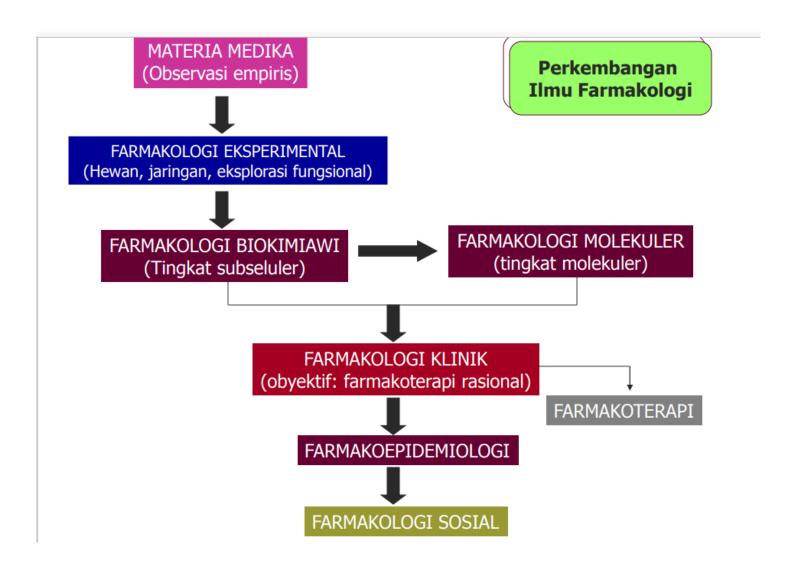
Farmakodinamika, mempelajari kegiatan obat terhadap organisme hidup terutama cara dan mekanisme kerjanya, reaksi fisiologi, serta efek terapi yang ditimbulkannya.

Farmakoterapi mempelajari penggunaan obat untuk mengobati penyakit atau gejalanya.

Toksikologi adalah pengetahuan tentang efek racun dari obat terhadap tubuh dan sebetulnya termasuk pula dalam kelompok farmakodinamika, karena efek terapi obat barhubungan erat dengan efek toksisnya

Farmakovigilans (Pharmacovigilance)
Pharmacovigilance adalah suatu proses yang
terstruktur untuk memantau dan mencari efek
samping obat (adverse drugs reaction) dari
obat yang telah dipasarkan.

Farmakogenetik / Farmakogenomik Farmakogenetik adalah ilmu yang mempelajari efek dari variasi genetik pada gen tunggal terhadap respon obat sedangkan farmakogenomik adalah ilmu yang mempelajari efek dari variasi genetik pada keseluruhan gen (genom) terhadap respon obat



## Peran Farmakologi di bidang Kefarmasian

- Standar Pelayanan Kefarmasian meliputi
- a. pengelolaan Sediaan Farmasi, Alat Kesehatan, dan Bahan Medis Habis Pakai; dan
- b. pelayanan farmasi klinik.
- Peraturan Pemerintah RI no 51 tahun 2009
- Pekerjaan kefarmasian: pembuatan termasuk pengendalian mutu Sediaan Farmasi, pengamanan, pengadaan, penyimpanan dan pendistribusi atau penyaluranan obat, pengelolaan obat, pelayanan obat atas resep dokter, pelayanan informasi obat, serta pengembangan obat, bahan obat dan obat tradisional.

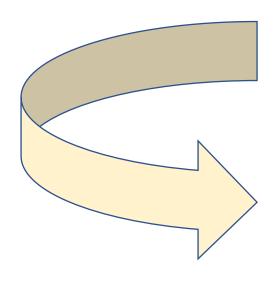


Farmakologi mendukung peran apoteker: uji klinik, pengembangan obat, hingga kegiatan pelayanan farmasi klinik

## Perkembangan kefarmasian

Periode I	Periode II	Periode III
Penekanan pada meracik obat	Penekanan pada pembuatan obat dalam skala industri dan distribusi obat	Penekanan pada pengobatan yang rasional
Meracik, merancang bentuk sediaan dan formulasi		Pemberian pelayanan pengobatan rasional
Orientasi pada produk (product oriented)		Orientasi pada pasien (patient oriented)

# Terdapat dalam standar pelayanan kefarmasian



Sejalan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, di bidang kefarmasian telah terjadi pergeseran orientasi Pelayanan Kefarmasian dari pengelolaan Obat sebagai komoditi kepada pelayanan yang komprehensif (pharmaceutical care) dalam pengertian tidak saja sebagai pengelola Obat namun dalam pengertian yang lebih luas mencakup pelaksanaan pemberian informasi untuk mendukung penggunaan Obat yang benar dan rasional, monitoring penggunaan Obat untuk mengetahui tujuan akhir, serta kemungkinan terjadinya kesalahan pengobatan.

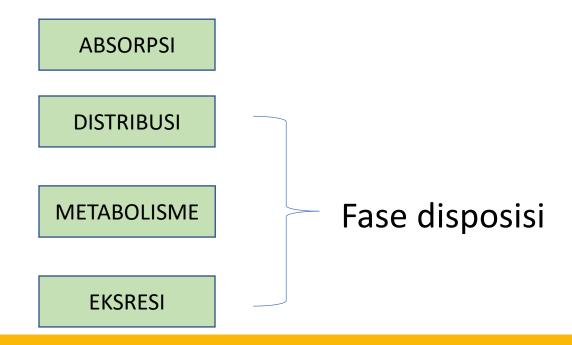
## NASIB OBAT DI DALAM TUBUH

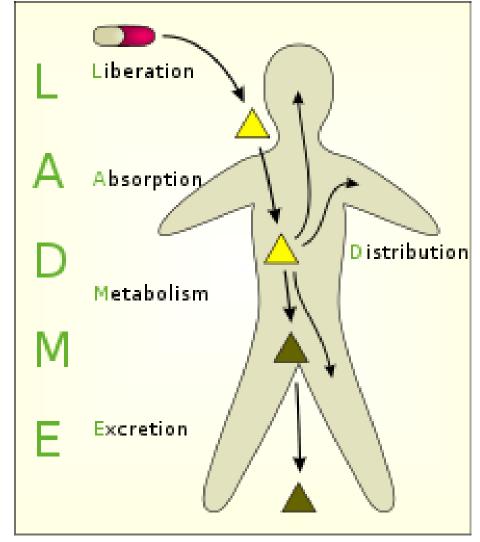


#### NASIB OBAT DI DALAM TUBUH



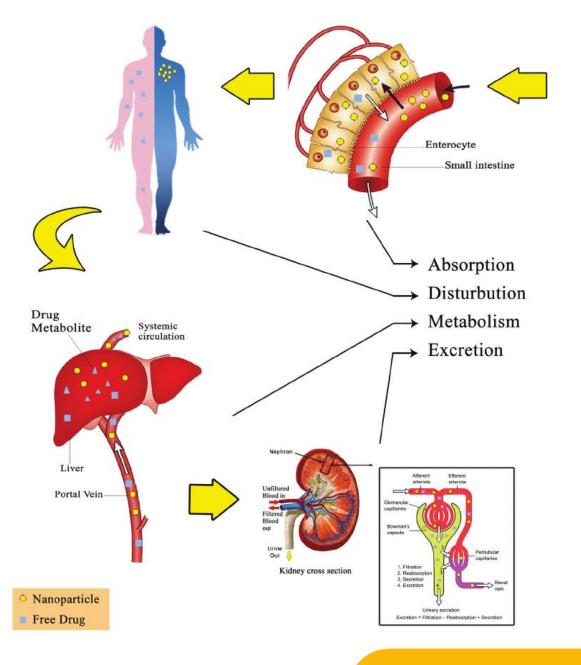
- FARMAKOKINETIKA: mempelajari pengaruh tubuh terhadap opat yang masuk ke dalam tubuh
- PROSES





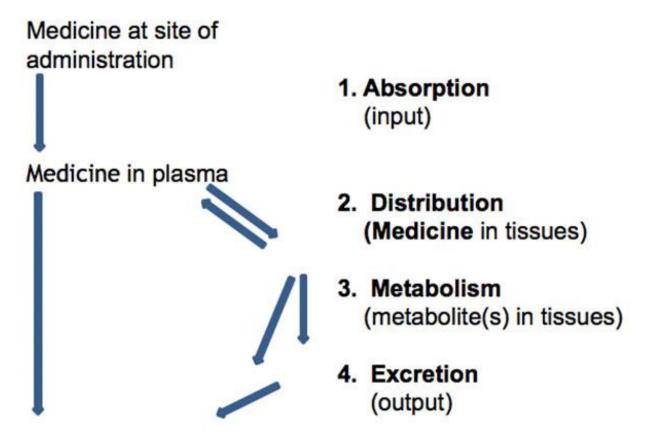
https://en.wikipedia.org/wiki/Pharmacokinetics

- •<u>Liberation</u> the process of release of a drug from the <u>pharmaceutical formulation</u>.
- •<u>Absorption</u> the process of a substance entering the blood circulation.
- •<u>Distribution</u> the dispersion or dissemination of substances throughout the fluids and tissues of the body.
- •<u>Metabolism</u> (or biotransformation, or inactivation) the recognition by the organism that a foreign substance is present and the irreversible transformation of parent compounds into daughter metabolites.
- •<u>Excretion</u> the removal of the substances from the body. In rare cases, some <u>drugs</u> irreversibly accumulate in <u>body tissue</u>.

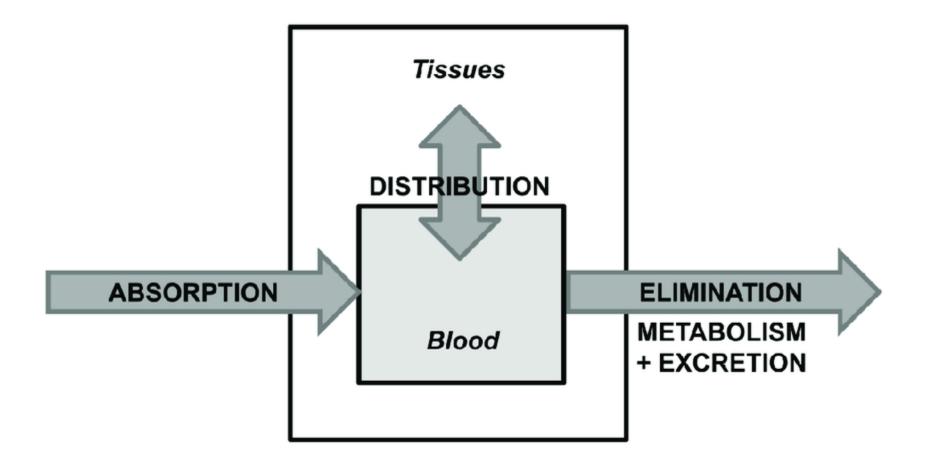


https://www.researchgate.net/figure/A-schematic-diagram-of-different-ADME-phenomena-that-a-drug-nanocarrier-undergoes-within\_fig3\_255964735

#### Gambaran singkat farmakokinetika



Medicine and/or metabolite(s) In urine, bile or faeces



https://www.youtube.com/watch?v=eOlh\_oJehUg

#### Absorpsi

- Jika obat topical, akan masuk melalui kulit atau membrane mukosa dan masuk ke peredaran darah
- Jika obat masuk melalui oral maka harus diserap di lambung atau usus halus sehingga bereaksi

Bioavailability: proporsi obat yang dapat diabsorpsi ke dalam sirkulasi sistemik



Bioavailabilitas IV 100 %

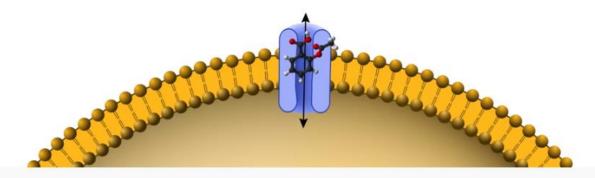
Ketersediaan hayati

# **Step 1: Absorption**

drugs can pass through cells by either passive transport or active transport

no ATP required

**ATP** required



Pharmacokinetics: How Drugs Move Through the Body

75,750 views • Mar 25, 2020







RE

# Faktor yang mempengaruhi absorpsi obat

- 1. Kecepatan disolusi obat
- 2. Ukuran Partikel
- 3. Ionisasi
- 4. Kelarutan dalam lipid atau air
- 5. Aliran darah pada tempat absorpsi
- 6. Kecepatan pengosongan lambung
- 7. Motilitas usus
- 8. Rute pemberian/administrasi obat

#### Distribusi

- Cara obat masuk ke dalam tubuh
- Obat melewati pembuluh darah
- Obat mencapai sel target
- Dipengaruhi oleh interaksi obat dengan beberapa komponen di dalam darah
- Misal plasma protein: obat dapat berikatan dgn protein baru akan menimbulkan reaksi



depositphotos.com



news-medical.ne

### Distribusi

• Dipengaruhi juga oleh anatomical barrier pada organ tertentu misal



 Blood brain barrier (sawar darah otak) → Menghambat masuknya obat ke dalam sawar otak

Beberapa obat tidak dapat menembus sawar darah otak, tetapi obat psikotropika dapat menembus

- Blood placental barrier alkohol dan beberapa obat dapat menembus darah placenta –masuk ke Rahim
- Blood testicular barrier → barrier pada testis

### Metabolisme

- Terjadi inaktivasi obat
- Selanjutnya masuk ke fase ekskresi
- Obat diabsorpsi melalui oral, dan dinding usus kemudian akan masuk ke hepatic portal system
- Masuk ke hepatic portal vein dan mengalami first pass metabolism (first pass effect) di hepar: first pass of the drug through the liver
- Bioavailabilitas obat menurun secara signifikan
- Pada beberapa obat, metabolism dapat mengaktifkan obat
- Namun 90% obat menjadi inaktif pada fase metabolism
- Obat dimetabolisme lagi setelah beraksi dengan target sel
- Terdapat enzim pemetabolisme

# First pass metabolism

Obat banyak termetabolisme sehingga sedikit yang mencapai sirkulasi

sistemik

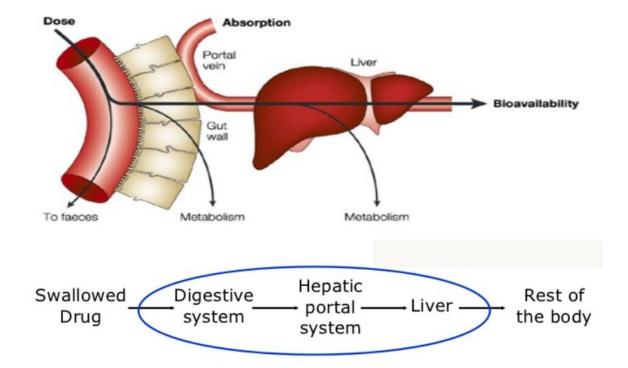
Obat oral

Obat nitrogliserin

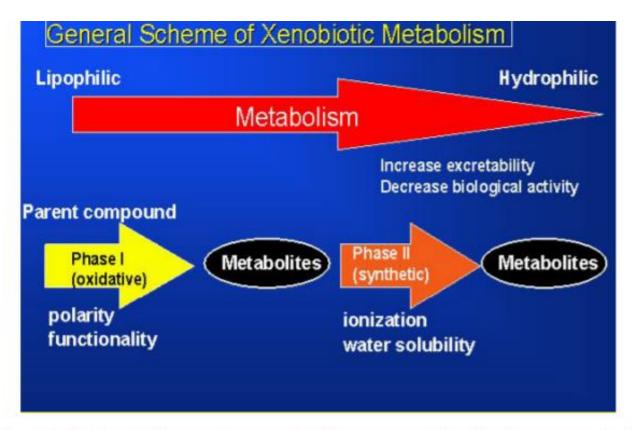


100% menjadi inaktif di hepar





### Metabolisme fase I dan Metabolisme fase II



Gambar 3. Intisari skematis metabolisme xenobiotik (Setyawati, 2011)

# Metabolisme fase I

- Fase I, reaksi utamanya berupa hidroksilasi, yang dikatalisis oleh beberapa monooksigenase atau sitokrom P450. Hidroksilasi dapat menghentikan aksi obat, walaupun tidak selalu.
- Selain reaksi hidroksilasi terdapat beberapa reaksi lainnya seperti deaminasi, dehalogenasi, desulfurasi, epoksidasi, peroksigenasi dan reduksi.

# Metabolisme fase II

- Fase-2, senyawa yang terhidroksilasi pada fase-1 kemudian dikonversi dengan enzim khusus menjadi beragam metabolit polar dengan konjugasi terhadap asam glukoronat, glutation, asam amino, atau metilasi.
- Tujuan keseluruhan dari dua fase metabolisme xenobiotik adalah untuk meningkatkan kelarutan di dalam air ( water solubility / hidrofilik) dan dengan demikian akan mempermudah ekskresi melalui ginjal.
- Xenobiotik yang hidrofobik akan bertahan di dalam jaringan adiposa tanpa batas waktu kecuali diubah menjadi bentuk yang lebih polar.
- Pada kasus tertentu, reaksi metabolik fase 1 akan mengubah xenobiotik dari senyawa inaktif menjadi senyawa aktif biologis. Konjugasi pada fase II juga dapat meningkatkan aktivitas biologis xenobiotik

# Enzim pemetabolisme

 ada metabolisme fase 1, enzim sitokrom P450 (CYP 450) yang terutama terdapat pada retikulum endoplasma hepatosit merupakan enzim yan g paling penting

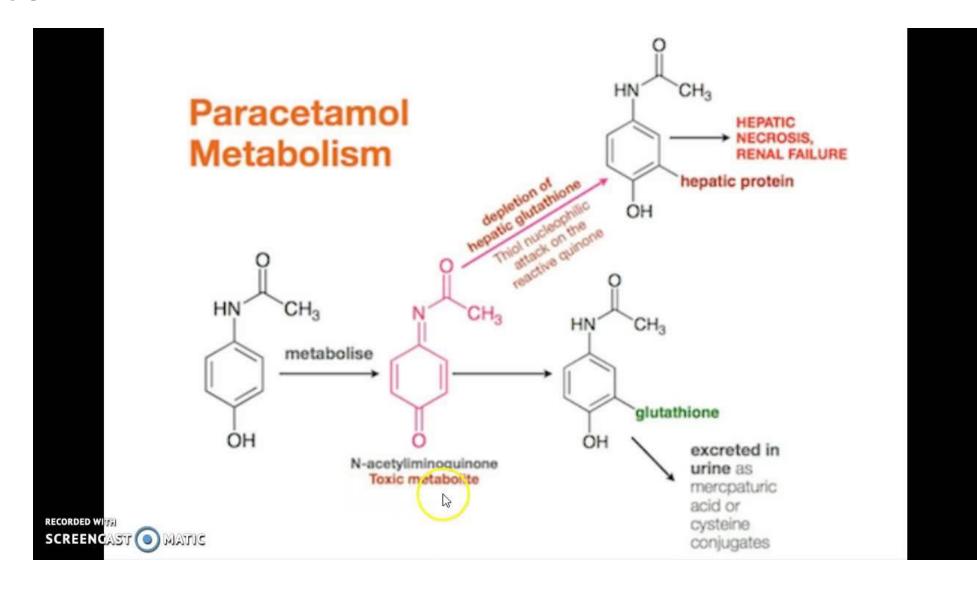
Fase I	Fase II
CYPs	GST (Glutation S transferase)
	UGT (UDP- glucuronosyltransferases)
	SULT (Sulfotransferases)
	NAT (N-acetyl-transferase)

CYP3A4 paling banyak di hati dan bertanggung jawab pada metabolisme obat

Source: Silva, 2018

CYP1A2, CYP 3A4, CYP2C9, CYP2C19, CY2D6 dan CY2E13

# contoh



- Pada dasarnya metabolisme obat memiliki dua efek penting dalam perjalanan obat di dalam tubuh yaitu obat akan menjadi lebih hidrofilik sehingga akan lebih cepat diekskresi melalui ginjal, karena metabolit yang kurang larut lemak tidak mudah direabsorpsi dalam tubulus ginjal dan metabolit yang dihasilkan dari proses metabolisme umumnya kurang aktif daripada obat asalnya.
- Namun tidak semua obat akan mengalami hal tersebut, karena pada beberapa obat, metabolitnya memiliki aktivitas yang sama atau lebih aktif daripada obat aslinya, contohnya Diazepam

#### Prodrug – obat yang aktif secara farmakologi setelah dimetabolisme

#### metabontes

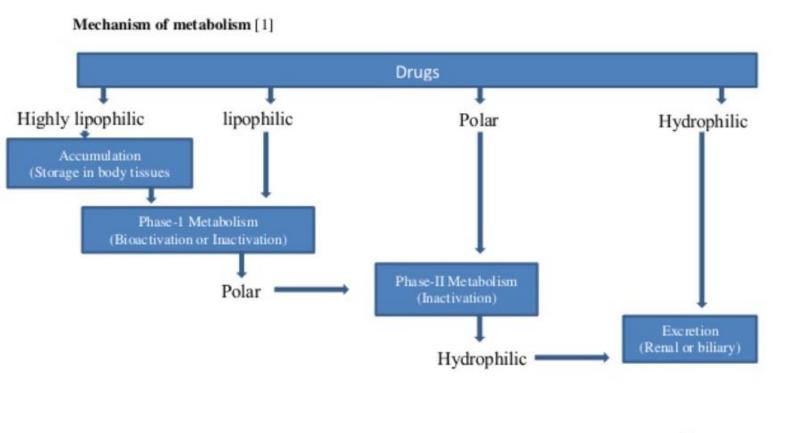
Prodrug	Active Drug
Protonsil	Sulfanilamide
Levodopa	Dopamine
Talampicillin	Ampicillin
Cyclophosphamide	Phosphoramide mustard
Diazepam	Oxazepam
Azathioprine	Mercaptopurine
Cortisone	Hydrocortisone
Dipivefrin	Adrenaline
Prednisone	Prednisolone
Enalapril	Enalaprilat

Nasa and phougat, 2014

Some detailed examples of prodrugs<sup>16</sup>

 Perfusi (aliran darah) hati yang baik dalam keadaan fisiologi normal kaya akan aliran darah dari vena portal dan arteri hepatik. Karena ini, hati terlindungi dari serangan iskemik selama periode hipotensi singkat. Namun, beberapa keadaan kardiovaskular dapat menyebabkan kemungkinan cedera dan menjadi predisposisi terjadinya perubahan metabolisme obat (Coons & Empey, 2017).
 Penyakit jantung, membatasi aliran darah ke hati, dapat menghambat disposisi obat-obat ini yang metabolismenya dipengaruhi aliran darah (Katzung et al., 2013)

# Ringkasan proses metabolisme



https://www.youtube.com/watch?v=BQQns7RAUzA

# Faktor yang mempengaruhi metabolisme

- Perbedaan dalam kecepatan metabolism juga tampak
- pada asetilasi dari isoniazid, dimana terjadi perbedaan dalam proses asetilasi pada orang-orang Jepang, Eskimo, Amerika Latin dan Amerika negro.

# Faktor yang mempengaruhi metabolisme

- 2. Umur dan Jenis kelamin
- Neonatus (s.d umur 2 bulan dan bayi 2buln-1 thn) enzyme microsomal belum berfungsi sehingga metabolismenya lambat
- Anak2 (1-12 th) beberapa obat dimetabolisme secara lebih cepat daripada dewasa 
   paling tepat menggunakan dosis mg/kg BB
- Pada geriatric (org tua): ukuran hepar mengecil, aktivitas enzyme microsomal menurun, aliran darah hepatic menurun sehingga menyebabkan penurunan metabolism obat. Beberapa obat butuh diturunkan dosisnya
- Jenis kelamin kaitannya dengan hormone kelamin. Contoh: benzodiazepine dimetabolisme dg lambat pada wanita daripada laki2.

# Faktor yang mempengaruhi metabolisme

#### 3. interaksi obat

Pada keadaaniini mereka dapat menginduksi enim mikrosom, atau secara kompetitif dapatmenghambat metabolism obat lain yang diberikan bersama-sama. >> memperngaruhi metabolisme obat

#### 4. penyakit

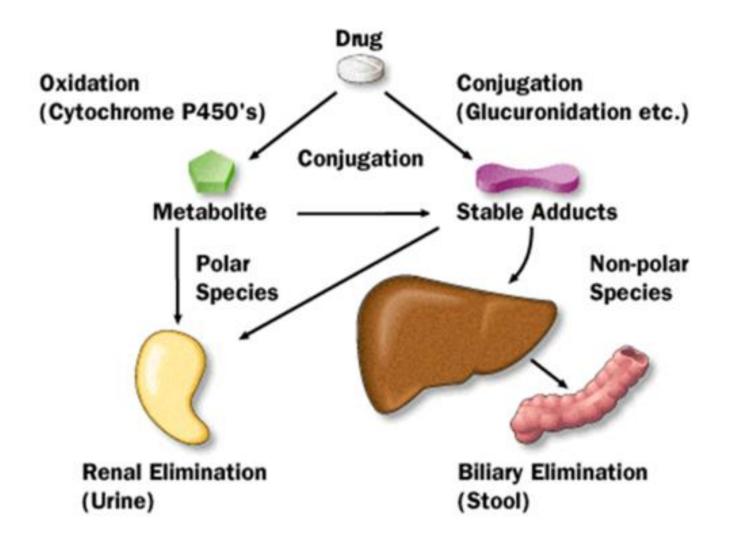
Sakit jantung juga dilaporkan menghambatmetabolisme obat. Hal ini disebabkan karena aliran ke hati terganggu, sehinggauntuk obat-obat yang aliran darah merupakan tahap penentu metabolismenya juga akan terhambat. Penyakit-penyakit seperti kanker hati, sakit paru-paru, hipotiroid, malaria, skistosomiasis juga menghambat aktivitas metabolism obat

#### 5. nutrisi

Gangguan nutrisi → gangguan metabolisme

# ekskresi

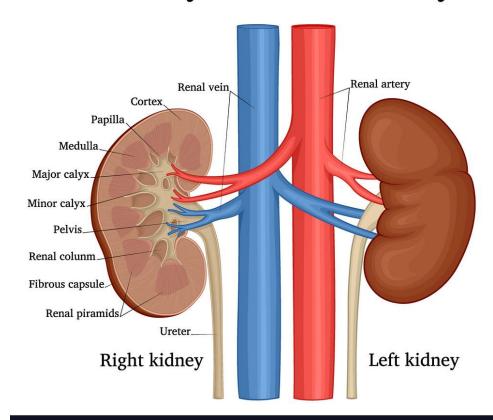
- Obat inaktif dikeluarkan dari tubuh melalui
- Inhalasi
- keringat
- Urinasi
- Feses
- Organ yang banyak bertanggungjawab pada fase ini adalah ginjal
- Ginjal memiliki mekanisme penyaringan darah
- Bisa juga melalui empedu melalui enterohepatic recirculation, beberapa dikeluarkan melalui urin, sisanya melalui feses
- Kelenjar yg memproduksi keringan dan saliva dapat membantu ekskresi



# Contoh obat yang metabolitnya dieksresi melalui feses

- Nikotine
- Quinine
- Magnesium sulphate
- Streptopmycin
- Neomycin
- Bacitracin
- Cholestyramine
- Erythromycin
- chlorpromazine

# Anatomy of the Kidney



 Pada masing-masing ginjal, terdapat sekitar satu juta nefron. Salah satu bagian terpenting anatomi ginjal ini bertugas menyaring darah, menyerap nutrisi dan membuang zat sisa hasil metabolisme melalui urine.

VectorStock®

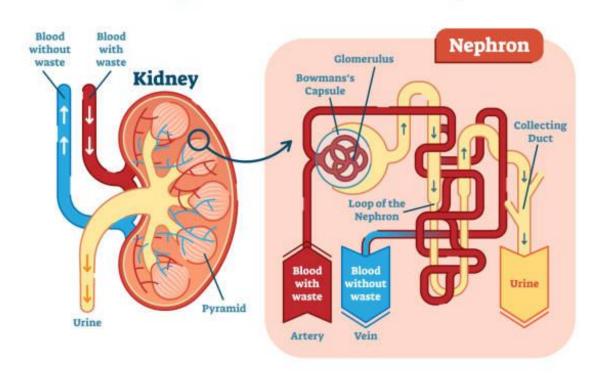
VectorStock.com/25231324

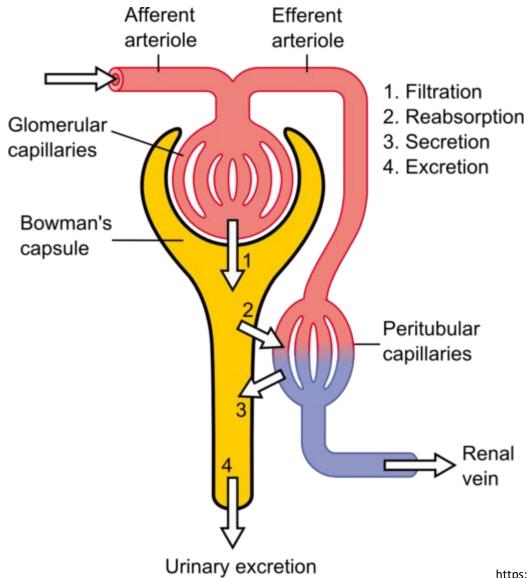
# Renal excretion

- Glomerular filtration
- Tubular secretion
- Tubular reabsorpsion

- Yang dapat diekskresi melalui urin:
- Larut dalam air
- 2. Non volatile
- Ukuran molekul kecil
- 4. Dimetabolisme lambat

### **Nephron Anatomy**





https://steemit.com/hive-123046/@cyprianj/the-kinetics-of-drug-elimination-clearance

Excretion = Filtration – Reabsorption + Secretion

https://www.youtube.com/watch?v=Jiml3iGBs88

### Farmakodinamik

• Mempelajari mekanisme kerja obat terhadap organisme hidup