



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

# Prinsip Aksi Obat

Mata Kuliah : Farmakologi I (2 SKS)

Dyaningtyas **Dewi** P.P, Ph.D., M.Sc., Apt

Dept. Farmakologi dan Farmasi Klinik  
Lab. Farmakologi dan Toksikologi  
Fakultas Farmasi UGM



# Tujuan pembelajaran “Prinsip Aksi Obat”

1. Definisi mengenai Aksi dan efek obat dan peranan aksi obat
2. Level aksi obat
3. Mekanisme aksi obat
  - Non Spesifik
  - Spesifik (enzim)



# 1. Definisi

## Aksi obat



- Perubahan kondisi yang mengakibatkan timbulnya efek (respon)
- Diakibatkan suatu obat

## Efek obat



- Perubahan fungsi, struktur atau proses sebagai akibat aksi obat pada dosis terapi
- Suatu respon jaringan akibat obat



# Efek obat

## Efek utama (*main effect*)

efek yang dikehendaki

## Efek samping (*side effect*)

efek yang tidak dikehendaki  
*undesired effect*

antipiretik  
obat penurun panas

Parasetamol

penggunaan jangka lama :  
necrosis hati

antihistamine  
meredakan gejala alergi

CTM  
chlorfeniramin maleat

sedative  
mengakibatkan mengantuk

Antibiotika

Penisilin

Alergi

antihistamine  
meredakan gejala alergi

Ketotifen

meningkatkan nafsu makan

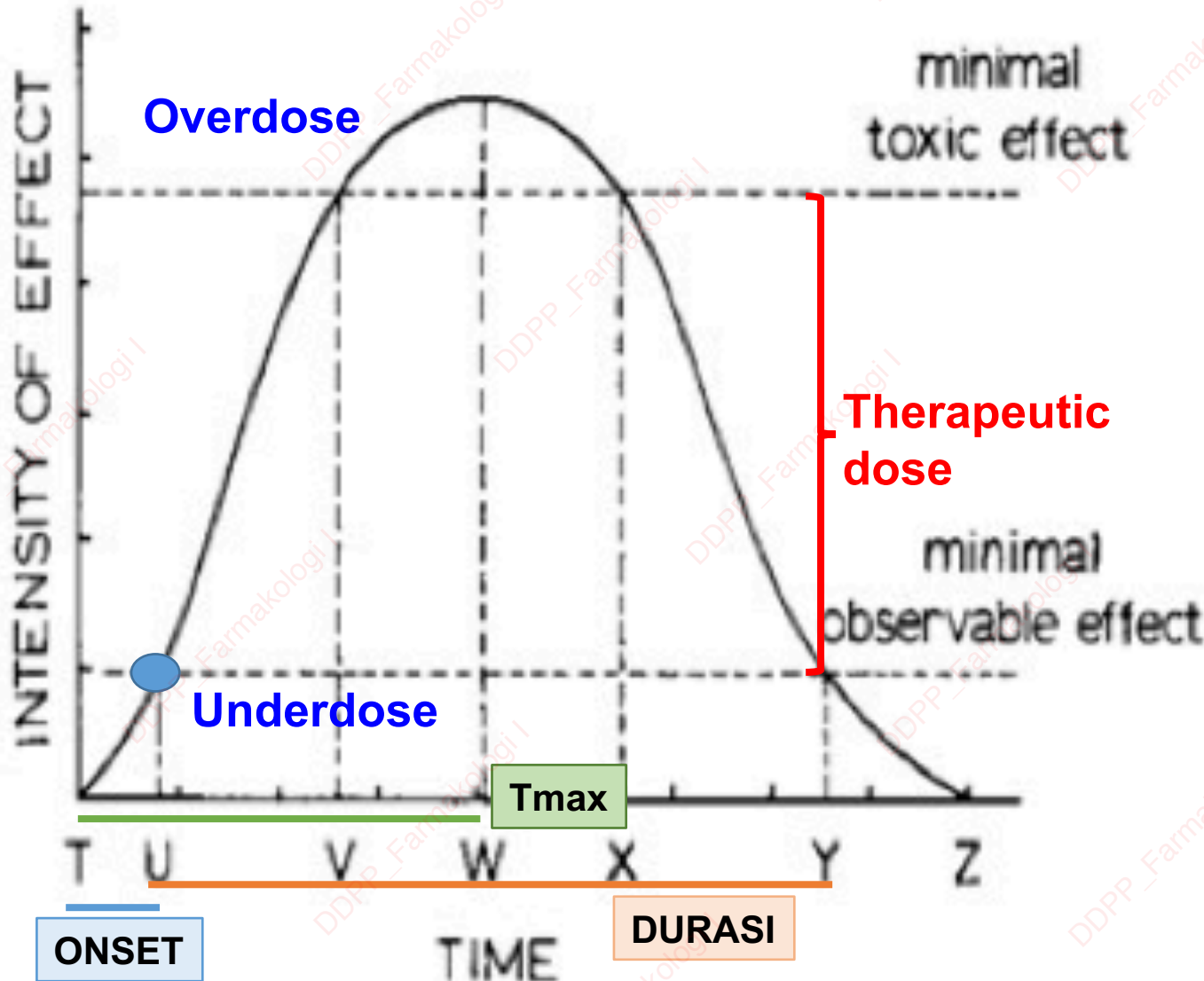


- untuk menjaga **kadar obat dalam tubuh tetap efektif** untuk menyembuhkan penyakit (**masuk dalam range terapi**).
- Tiap obat memiliki **kadar efek minimum**  
(**KEM** → kadar minimum yang dibutuhkan obat untuk **berefek**)
- Tiap obat memiliki **kadar toksik minimum**  
(**KTM** → kadar minimum obat dapat memberikan **efek toksik**).
- **Kadar terapi obat** itu sendiri berada diantara KEM dan KTM  
sehingga obat dapat menghasilkan efek namun tidak sampai memberikan efek toksik.



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

# Dosis terapi vs dosis toksik



**KTM:**  
Kadar Toksik  
Minimal

**KEM:**  
Kadar Efektif  
Minimal

T = waktu pemberian obat ( $t = 0$ )    Z = waktu obat hilang dari tubuh (eliminasi)

# Drug Effectiveness



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

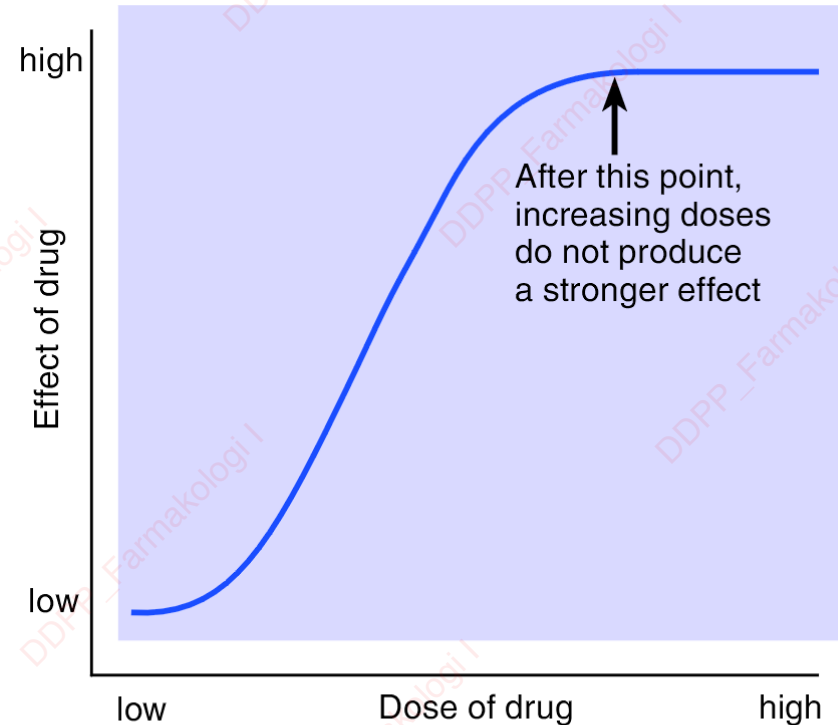
## Dose-response (DR) curve

menggambarkan korelasi antara dosis dan efek yang ditimbulkan

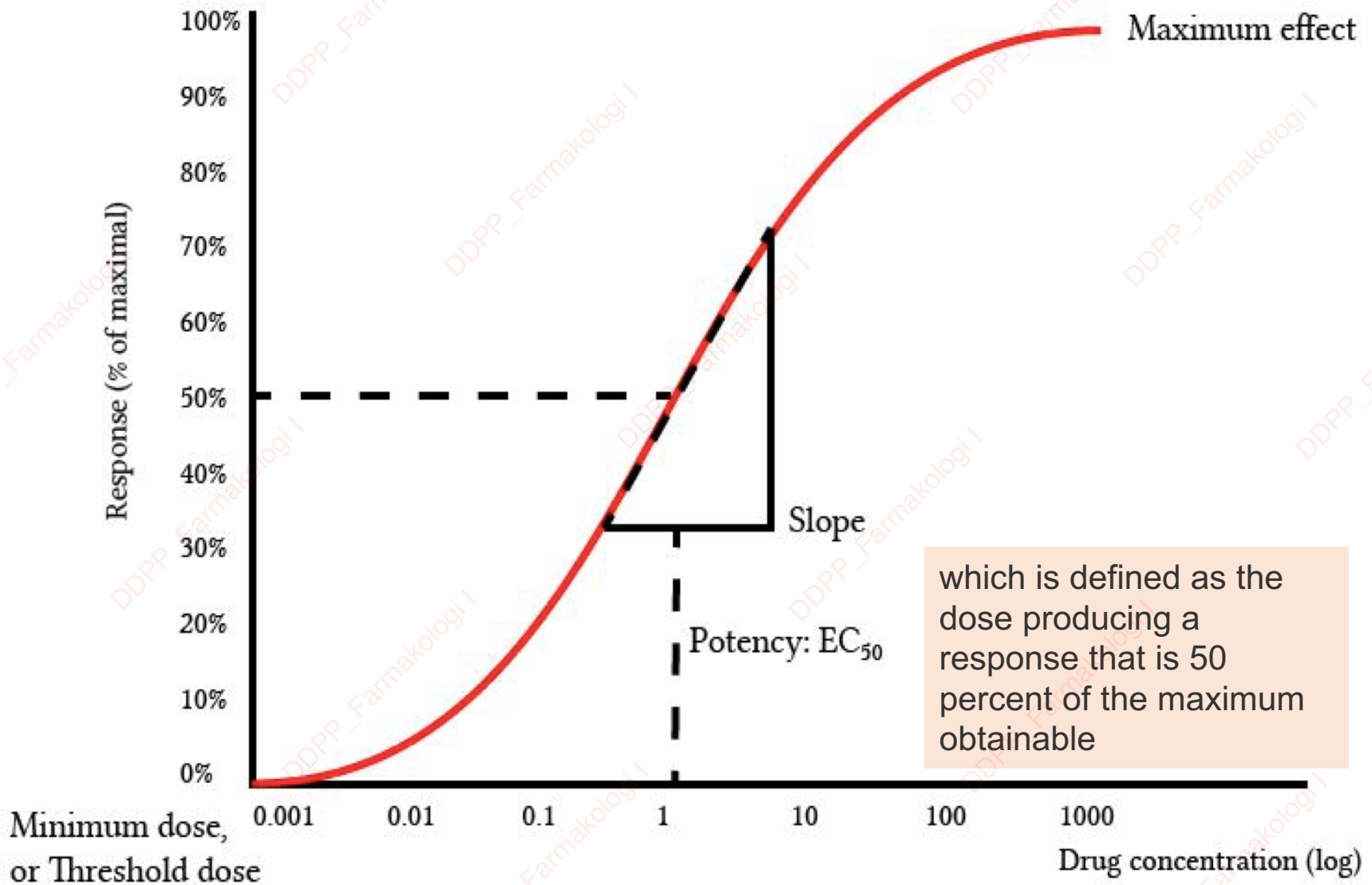
Drugs vary in effectiveness :

- Different sites of action
- Different affinities for receptors

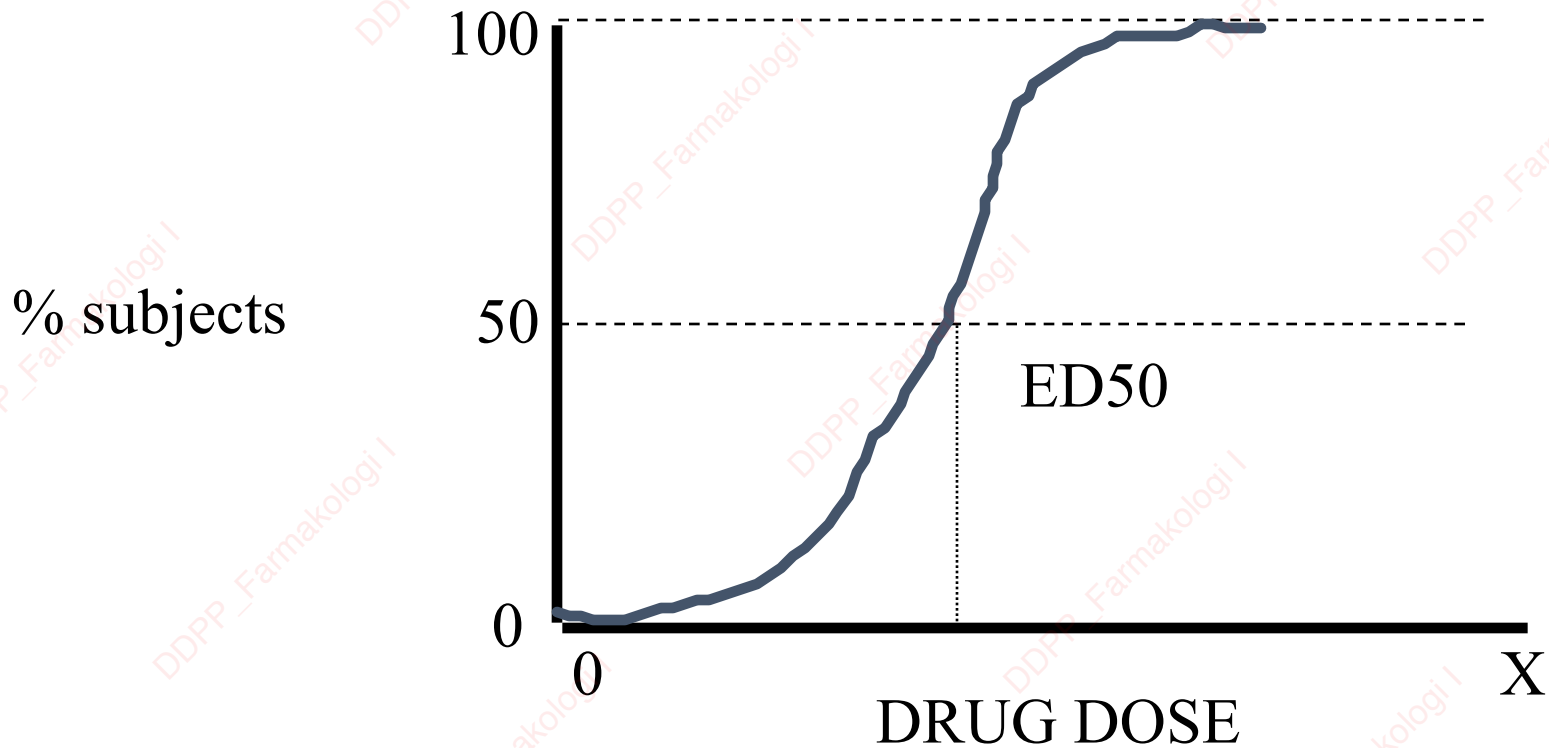
The effectiveness of a drug is considered relative to its safety (therapeutic index)



# Dosis-respon





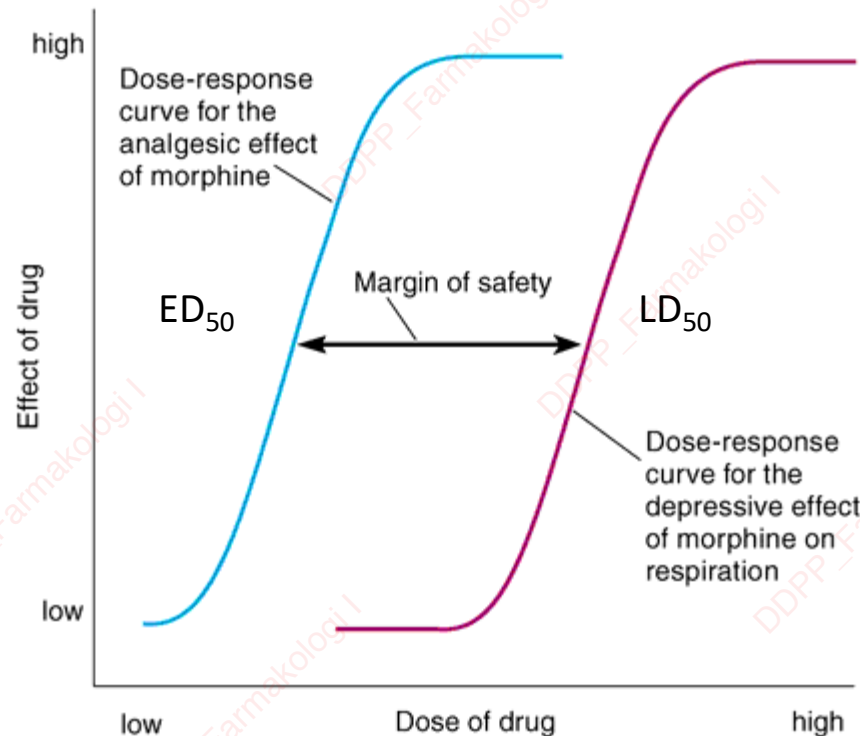


$ED_{50}$  = effective dose in 50% of population



# Therapeutic Index

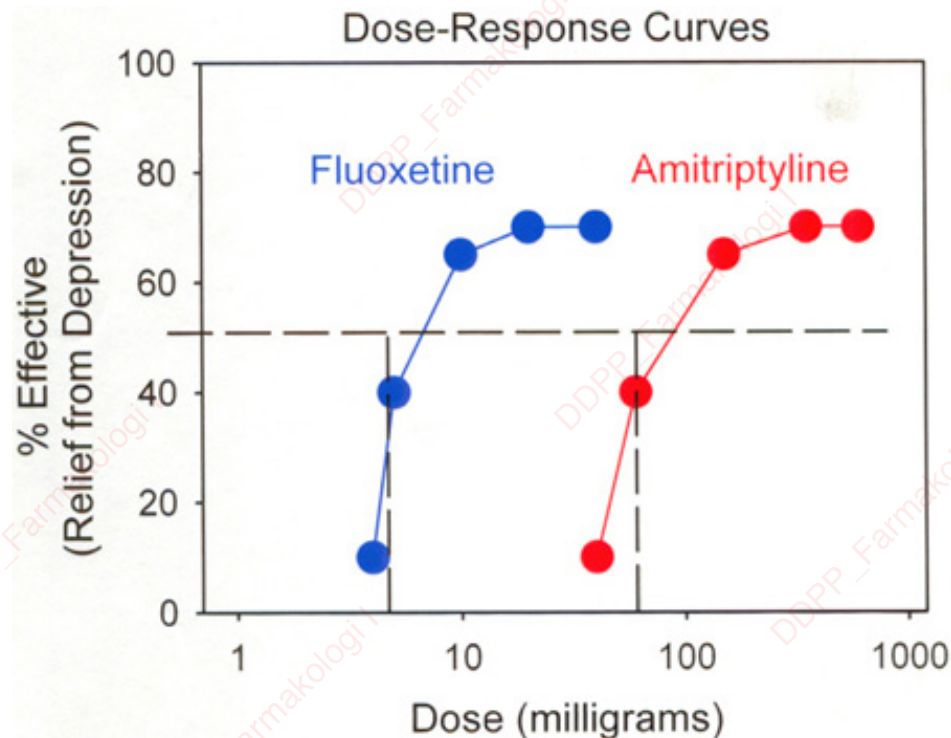
- Effective dose ( $ED_{50}$ ) = dose at which 50% population shows response
- Lethal dose ( $LD_{50}$ ) = dose at which 50% population dies
- $TI = LD_{50}/ED_{50}$ , an indication of safety of a drug (higher is better)



# Potency



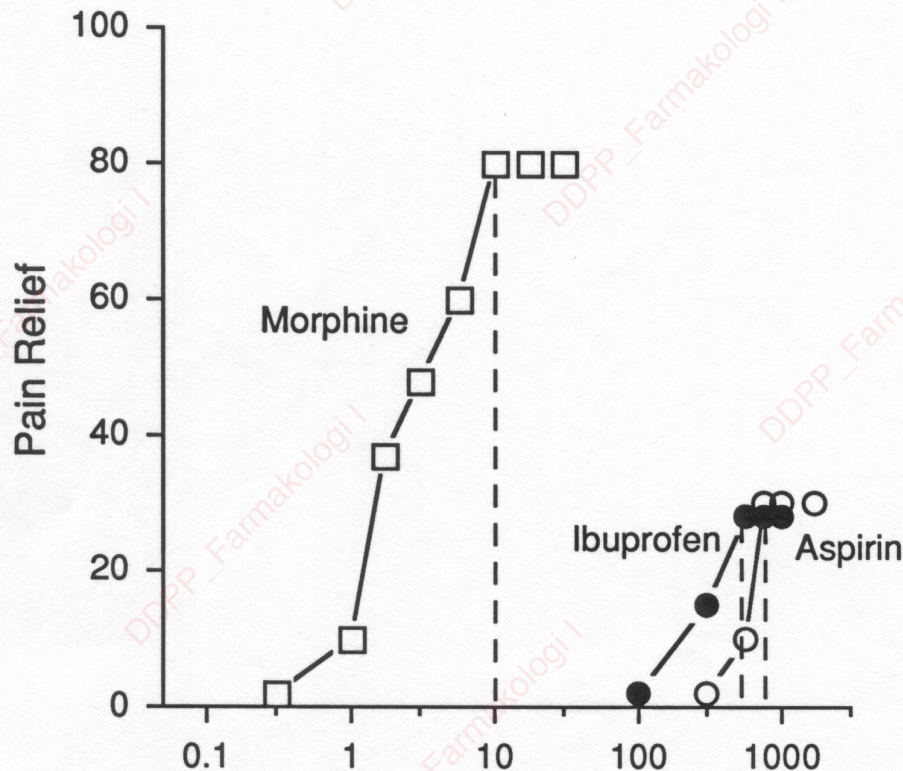
- Relative strength of response for a given dose
  - Effective concentration ( $EC_{50}$ ) is the concentration of an agonist needed to elicit half of the maximum biological response of the agonist
  - The potency of an agonist is inversely related to its  $EC_{50}$  value
- D-R curve shifts left with greater potency



# Efficacy



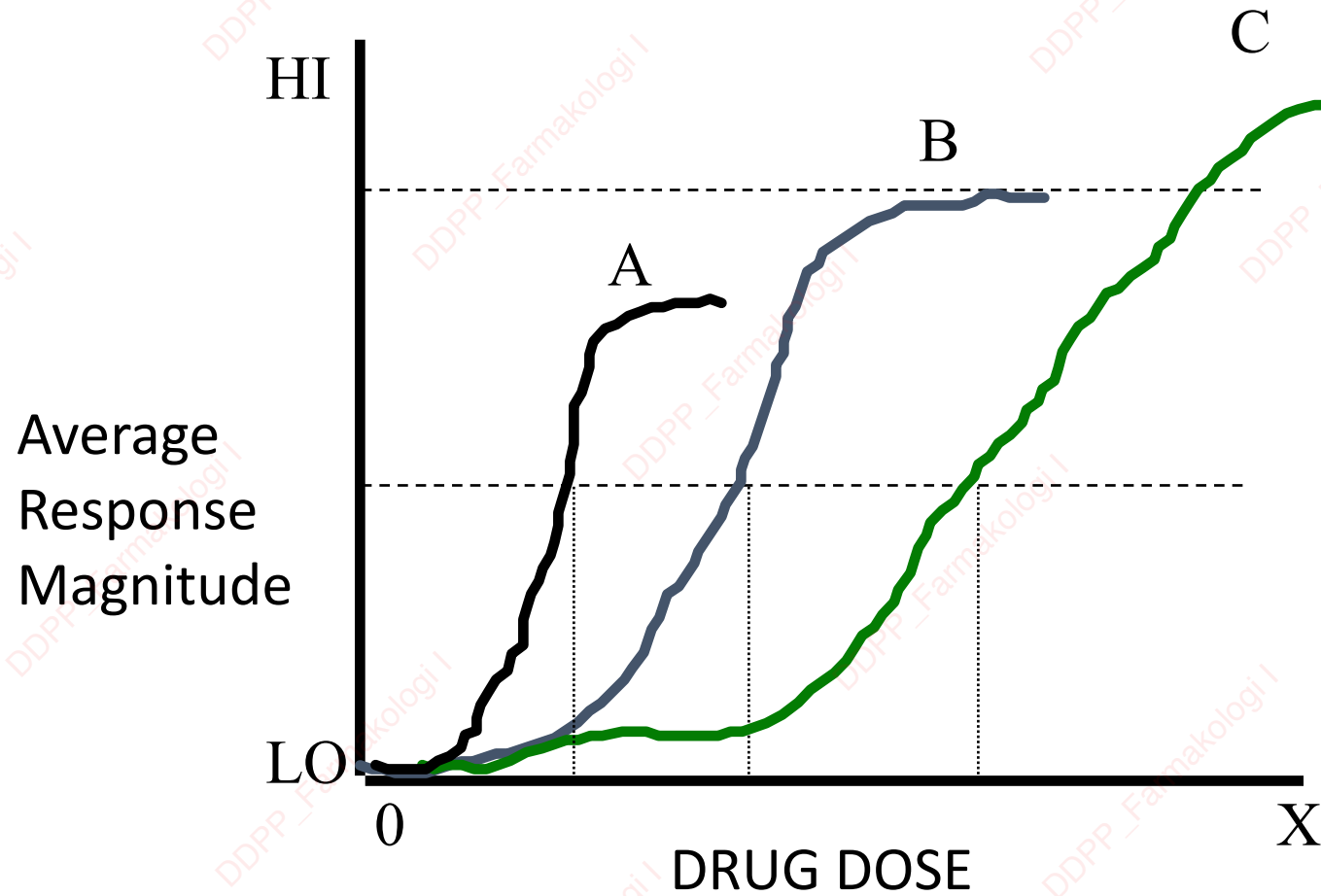
UNIVERSITAS  
GADJAH MADA



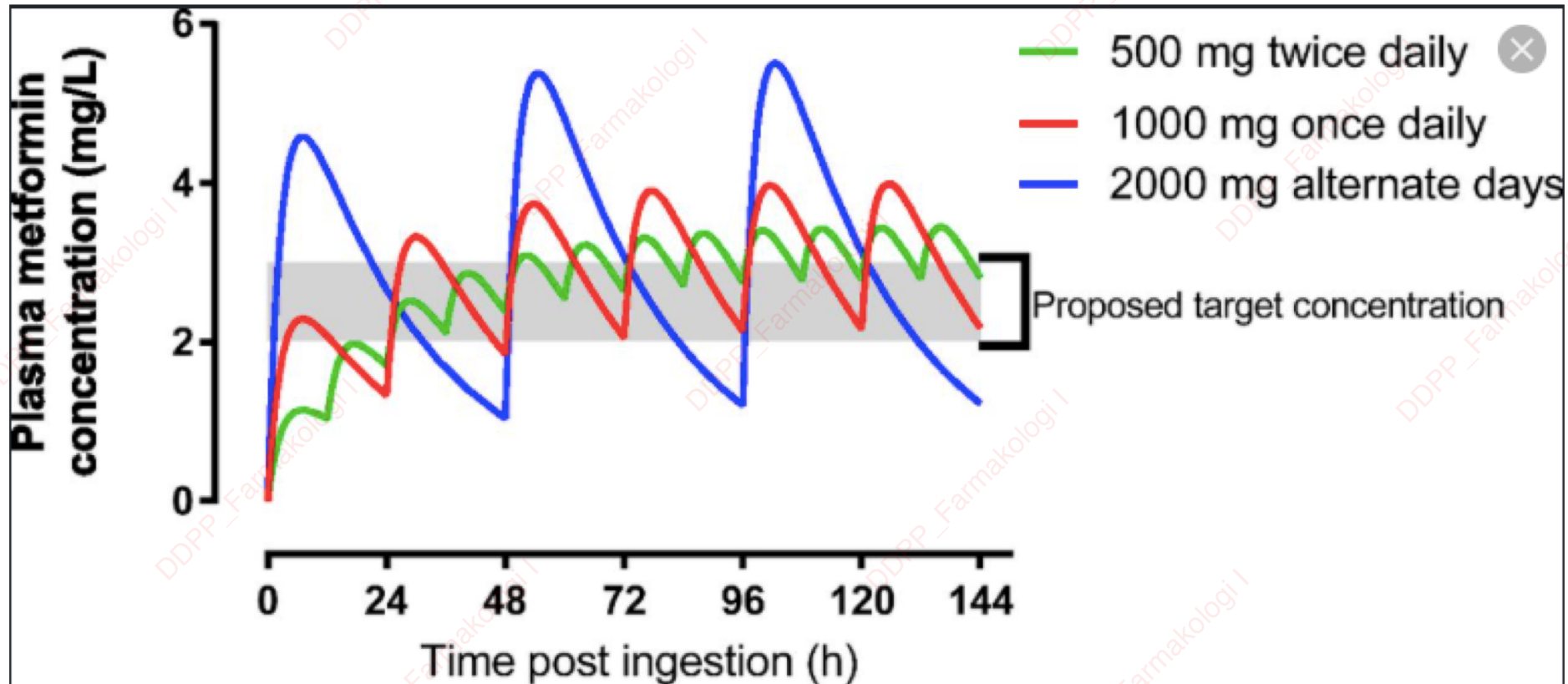
- **Maximum possible effect relative to other agents**
- Indicated by peak of D-R curve
- Full agonist = 100% efficacy
- Partial agonist = 50% efficacy
- Antagonist = 0% efficacy
- Inverse agonist = -100% efficacy



# Comparisons



# Frekuensi-respon



# Faktor Penentu Efek Obat



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

## 1. Menjaga kadar obat dalam darah tetap pada *range therapy*

1. **How much** → berapa banyak obat yang akan digunakan (dosis)
2. **How often** → berapa sering obat digunakan (frekuensi)
3. **How long** → berapa lama obat digunakan

# Faktor Penentu Efek Obat



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

## 2. Derajat aktivitas pada sistem yang sudah ada sebelumnya

Contoh : jika **respon maksimal** sudah **tercapai**, misal oleh substansi endogen, maka penambahan obat tidak lagi memberikan efek



# Faktor Penentu Efek Obat



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

## 3. Penyakit yang diderita

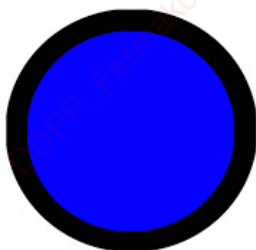
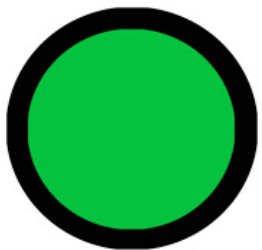
Contoh :

- Glikosida jantung (digoksin) akan meningkatkan kekuatan kontraksi otot jantung pada penderita gagal jantung, tapi tidak atau kurang berefek pada orang sehat
- Obat antikolinesterase akan meningkatkan kekuatan otot pada penderita miastenia gravis, tapi tidak pada orang sehat



# Kategori obat

- Bebas
- Bebas terbatas
- Keras
- OWA
- Psikotropika
- Narkotika
- Jamu
- OHT
- Fitofarmaka





## 2. Level aksi obat

untuk **mempelajari aksi suatu obat**, hal yang perlu dipertimbangkan adalah **efek yang dihasilkan**

Macam aksi obat :

1. Aksi obat pada tingkat molekuler :

obat mempunyai target pada sistem makromolekul atau molekul seperti reseptor, enzim

2. Aksi obat pada struktur subseluler :

Aksi ini memiliki target pada komponen subseluler, seperti mitokondria, lisosom.

3. Aksi obat pada sel

Aksinya pada sel otot atau endokrin

## 2. Level aksi obat



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

Macam aksi obat :

### 4. Aksi obat pada jaringan dan organ

Prinsip aksinya hampir sama dengan aksi obat pada sel. Namun aksi obat ini lebih kompleks karena melibatkan beberapa sel pada organ/jaringan tertentu.

Contoh : aksi obat diuretika pada organ ginjal

### 5. Aksi obat pada organisme utuh

Aksi obat terintegral (mekanisme homeostatik) yang menghasilkan efek 'ikutan' pada beberapa sel atau jaringan/organ lain

### 6. Aksi obat dan interaksi antar organisme

Aksi pada tingkatan lebih kompleks. Dibagi menjadi 2 yaitu obat yang mempengaruhi 1. hubungan organisme dari jenis berbeda, 2. sosial



# 3. Mekanisme aksi obat



Cara bagaimana obat bekerja sehingga menimbulkan efek

Non-spesifik

Aksi yang **tidak diperantarai** interaksi obat dengan target obat spesifik (reseptor)

Berdasarkan **sifat kimia-fisika** obat

- mempengaruhi lingkungan aksi
- perubahan sistem biologi
- respon

Spesifik

Aksi yang diperantarai **interaksi obat** dengan **target obat spesifik** (reseptor)

Target obat spesifik :

1. Enzim,
2. Kanal ion,
3. Molekul pembawa,
4. Reseptor



# 3. Mekanisme aksi obat

## Non-spesifik

### Sifat fisika

1. Massa fisis
2. Osmosis
3. Adsorpsi
4. Rasa
5. Radioaktivitas / radio-opasitas
6. Pengendapan protein
7. Barrier fisik
8. Surfaktan

### Sifat kimia

1. Aktivitas asam-basa
2. Pembentukan khelat
3. Aktivitas oksidasi-reduksi



# Contoh aksi obat berdasarkan sifat fisika

## 1. Massa fisis

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

## 2. Osmosis

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

## 3. Adsorpsi

- Kaolin dan karbon aktif → pengobatan diare

## 4. Rasa

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

# Contoh aksi obat berdasarkan sifat fisika



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

## 5. Radioaktivitas / radio-opasitas

- Senyawa  $^{131}\text{I}$  pada pengobatan hipertiroidisme

## 6. Pengendapan protein

- Fenol → denaturasi protein mikroorganisme → desinfektan

## 7. Barrier fisik

- Sukralfat (kompleks  $\text{Al}_2\text{OH}_3$  dg sukrosa sulfat) → melapisi membran mukosa lambung → melindungi lambung dari serangan pepsin-asam

## 8. Surfaktan

- Sabun → pembersih kulit, antiseptik dan desinfektan



# Contoh aksi obat berdasarkan **sifat kimia**



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

## 1. **Aktivitas asam dan basa**

- Antasida ( $\text{MgOH}_2$ ) → aktivitas basa → menetralisasi kelebihan asam lambung → pengobatan ulser lambung

## 2. **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.

## 3. **Aktivitas oksidasi - reduksi**

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

# 3. Mekanisme aksi obat



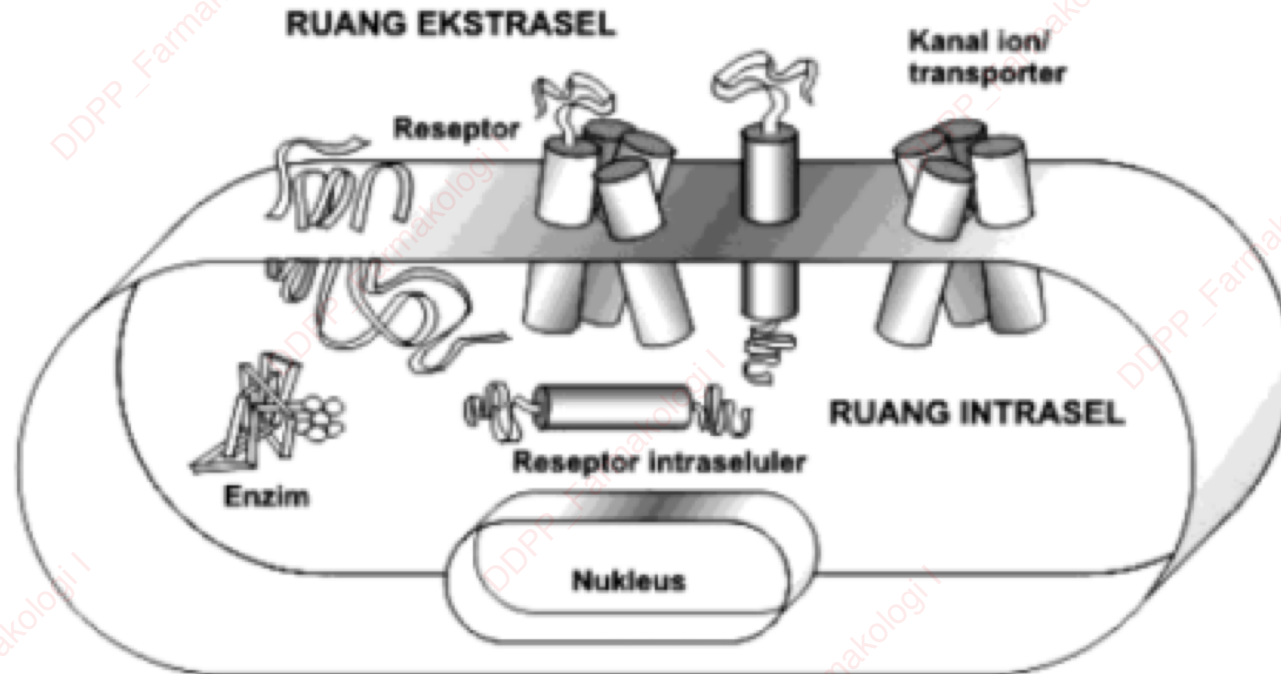
UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

## Spesifik

Aksi yang diperantarai **interaksi obat** dengan **target obat spesifik**

### Target obat spesifik :

1. Enzim,
2. Kanal ion,
3. Molekul pembawa,
4. Reseptor



**Gambar 1.1.** Diagram skematik suatu sel dengan perkiraan lokasi beberapa macam target untuk aksi obat (Diadaptasi dari Kenakin, 1997<sup>1</sup>)

Tempat aksi obat :

1. pada permukaan sel (reseptor dan kanal ion/transporter)
2. di dalam sel (enzim, reseptor intraseluler/reseptor inti)



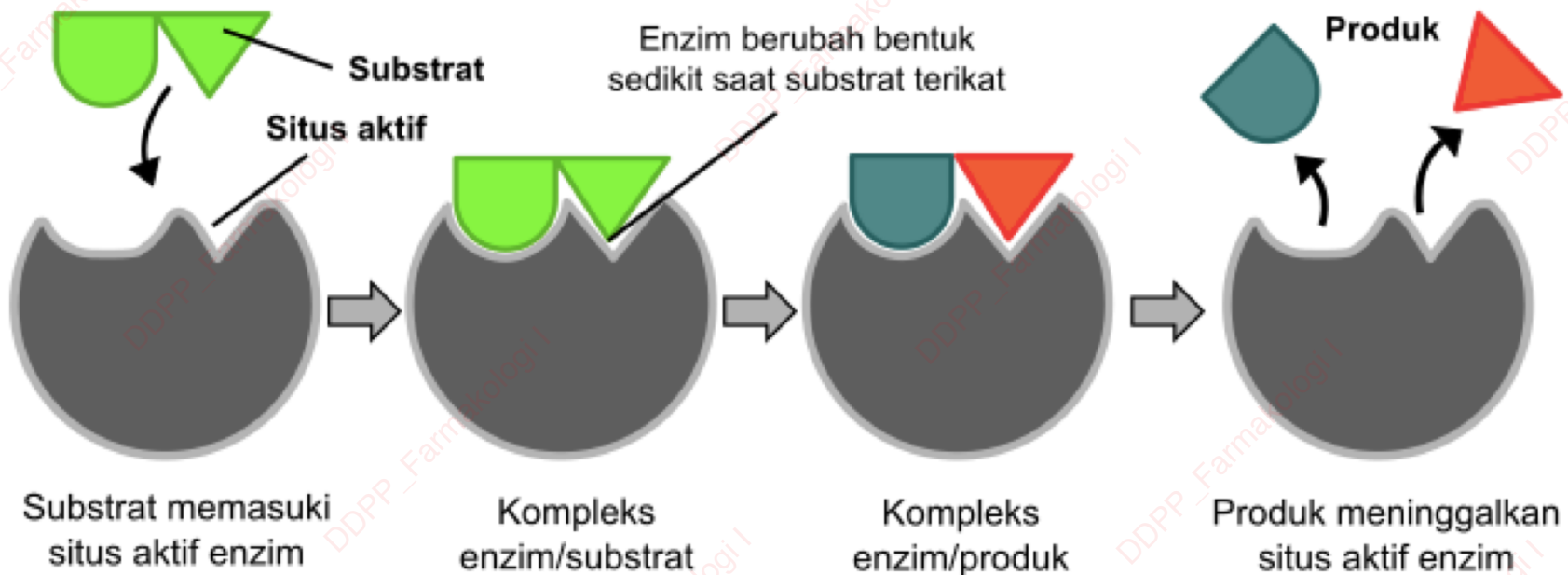
UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

# ENZIM



# 1. Enzim

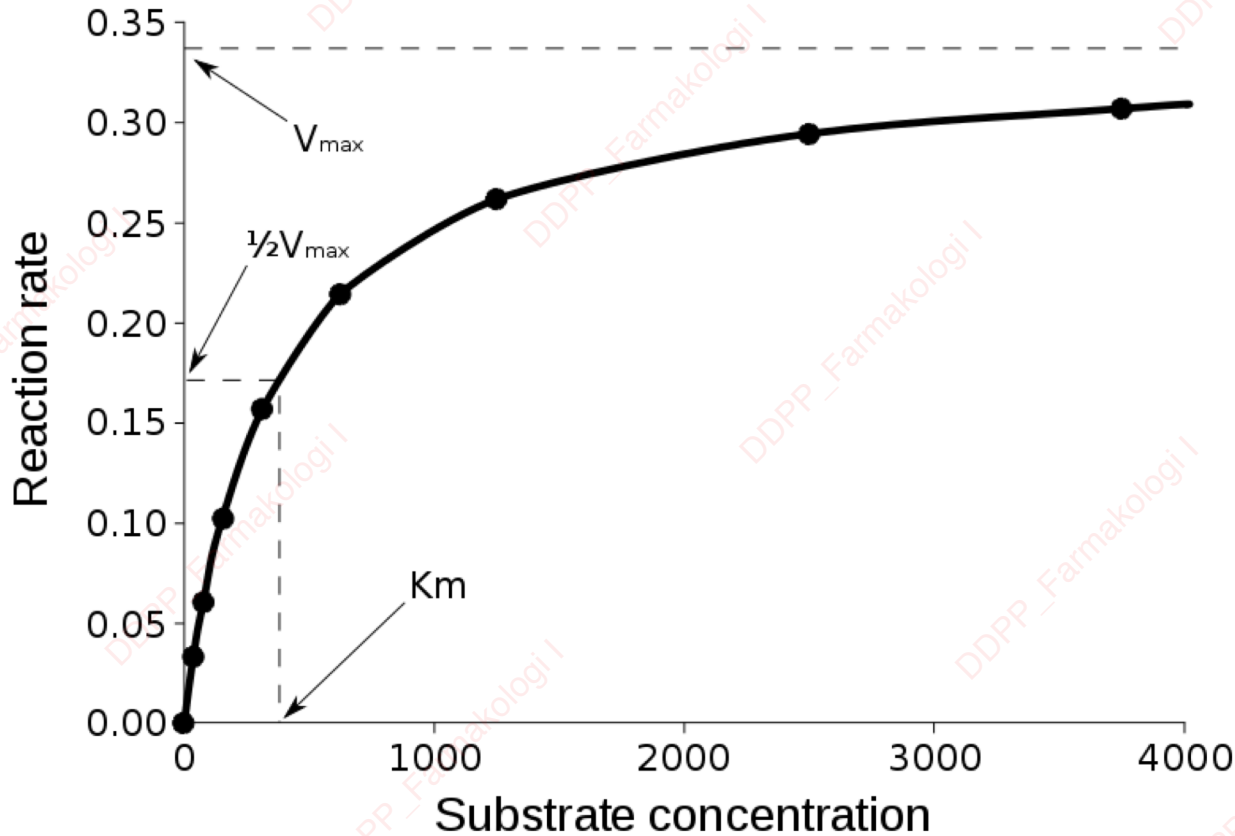
- Enzim adalah protein yang memiliki **aktivitas katalisis**, yaitu mempercepat reaksi kimia pada sistem biologis.
- Ciri enzim : aksi hanya pada substrat tertentu/spesifik.



# 1. Enzim



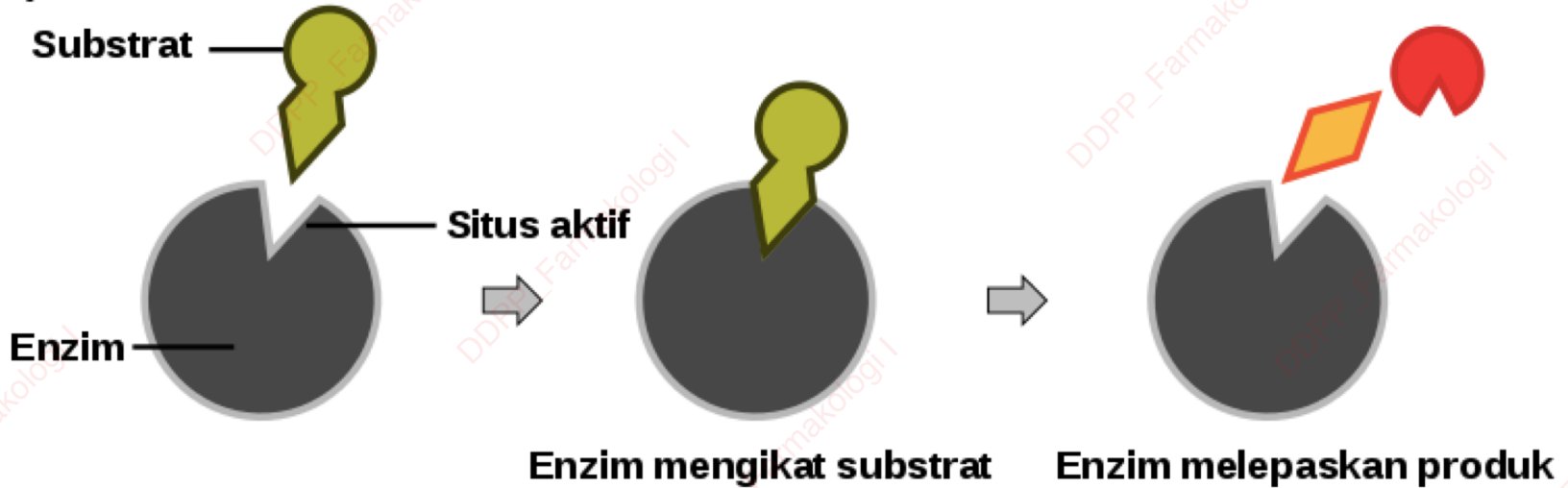
UNIVERSITAS  
GADJAH MADA



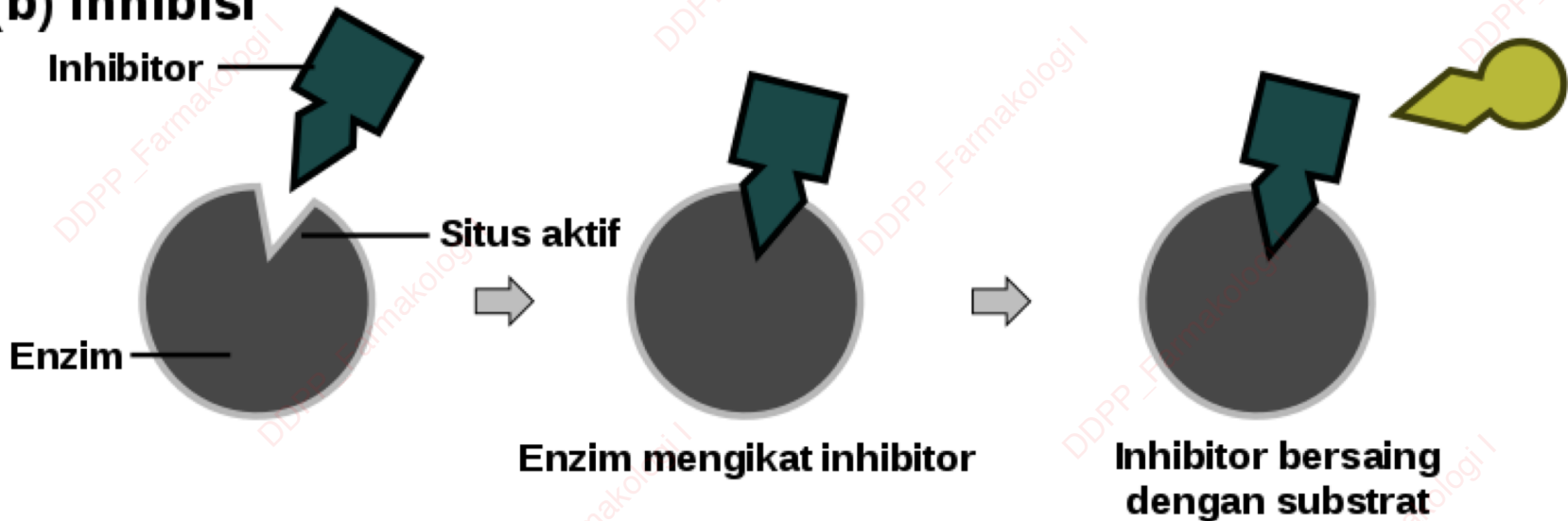
# 1. Enzim



## (a) Reaksi



## (b) Inhibisi



# 1. Enzim

## Mekanisme aksi obat dalam menghambat enzim

Penghambatan bersifat

1. **Reversible** : mengikat enzim secara nonkovalen
2. **Irreversible** : mengubah enzim dengan cara pembentukan ikatan kovalen



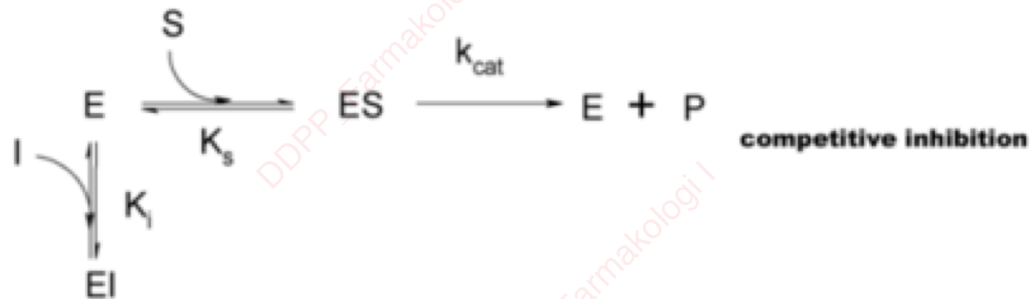
# 1. Enzim



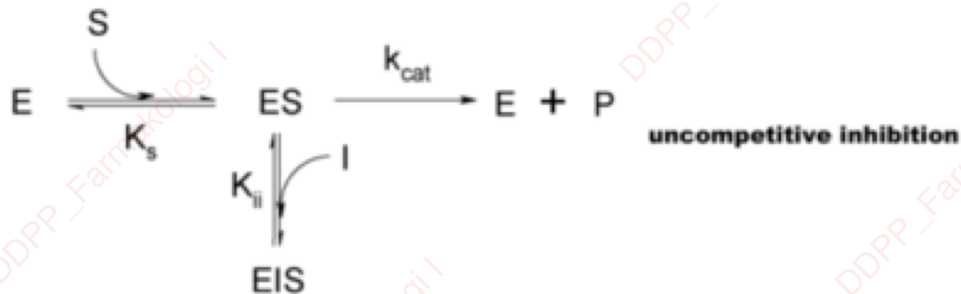
UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

## Inhibitor Reversible :

- **Inhibitor kompetitif** : senyawa memiliki struktur dan tempat ikatan yang mirip dengan substrat.



- **Unkompetitif inhibitor** : senyawa yang hanya mengikat kompleks enzim-substrat

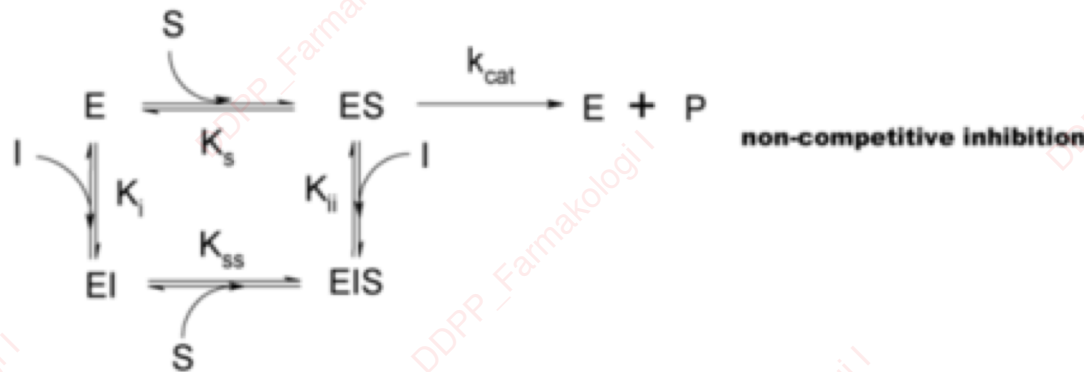


# 1. Enzim

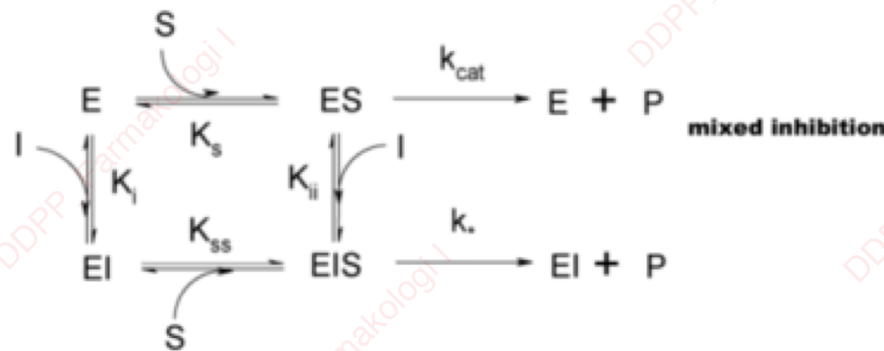


## Inhibitor Reversible :

- **Inhibitor nonkompetitif** : senyawa yang bisa berikatan dengan enzim sehingga bisa mengurangi aktivitas enzim, **tetapi memiliki ikatan yang berbeda** dengan substrat



- **Inhibitor campuran** : inhibitor yang dapat mengikat enzim pada saat yang sama dengan sub



# 1. Enzim

---



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

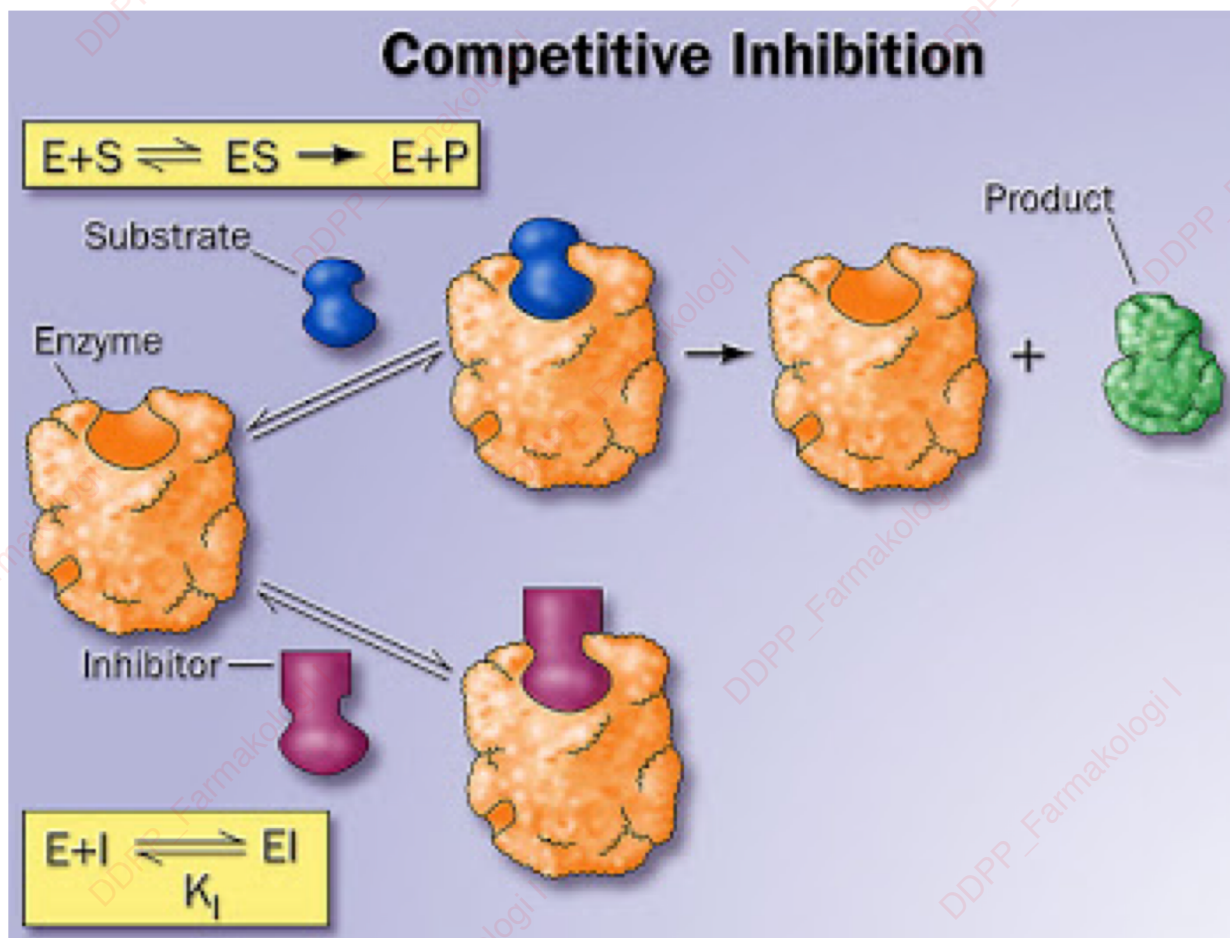
## **Inhibitor Irreversible :**

mengikat enzim secara kovalen sehingga inhibisinya tidak bisa kembali. Cirinya memiliki gugus fungsional (gugus elektrofilik) yang bereaksi dengan rantai asam amino.



# 1. Enzim

## Inhibitor kompetitif

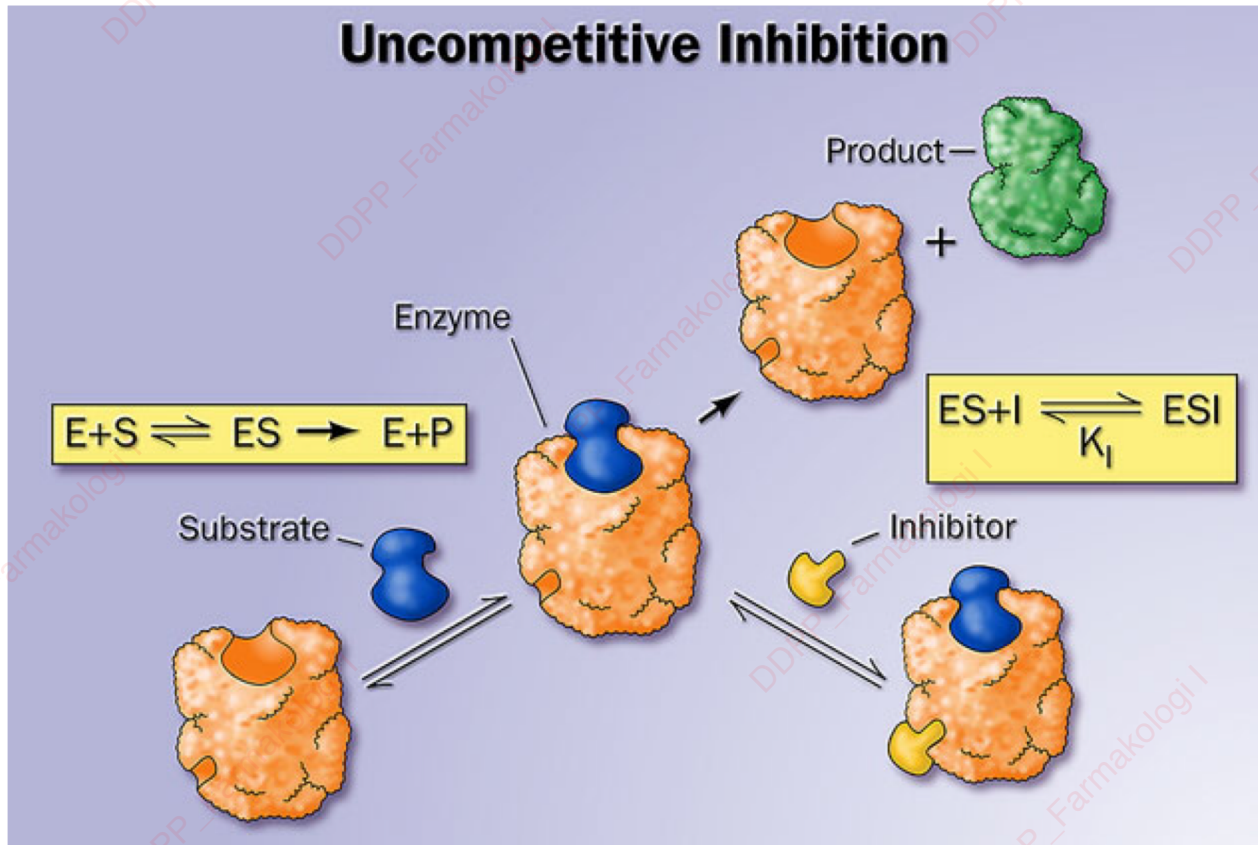


# 1. Enzim

## Unkompetitif inhibitor

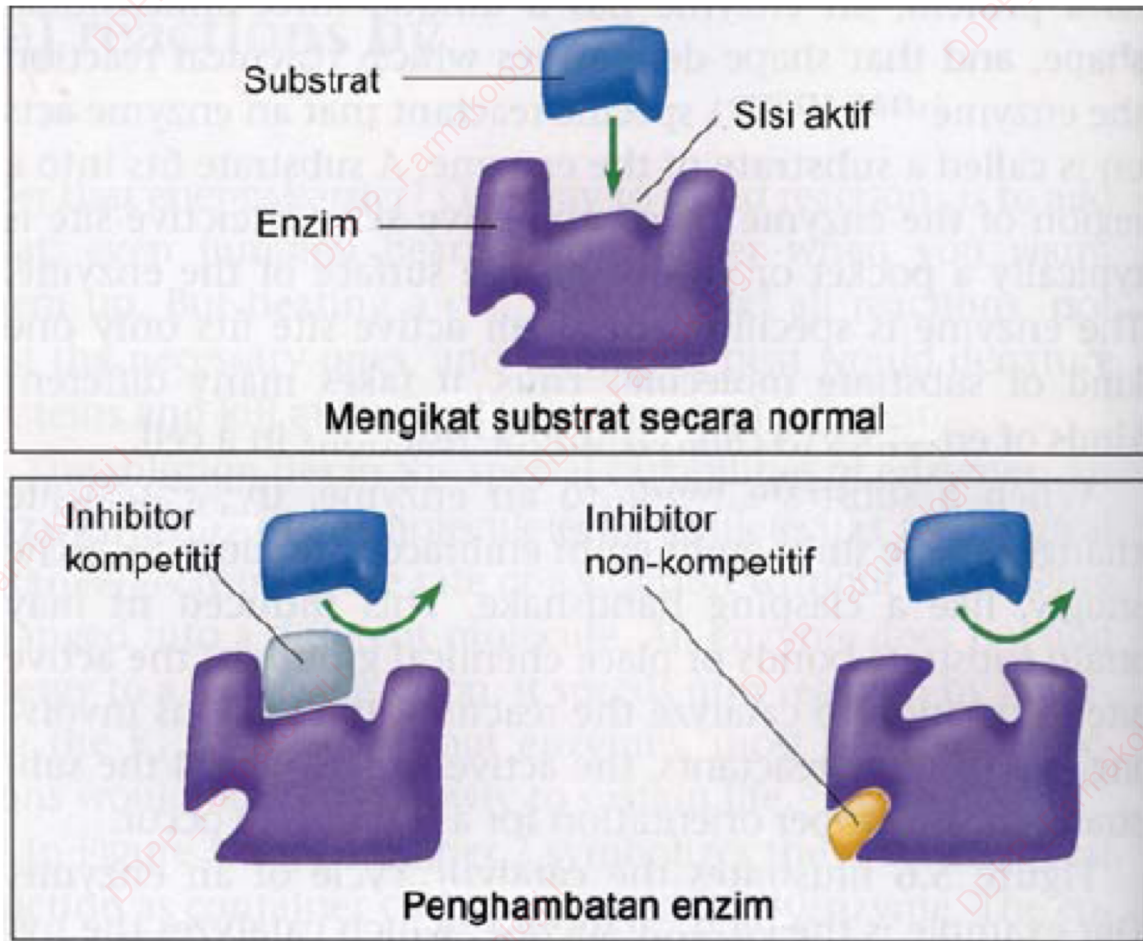


UNIVERSITAS  
GADJAH MADA



# 1. Enzim

## Inhibitor non-kompetitif

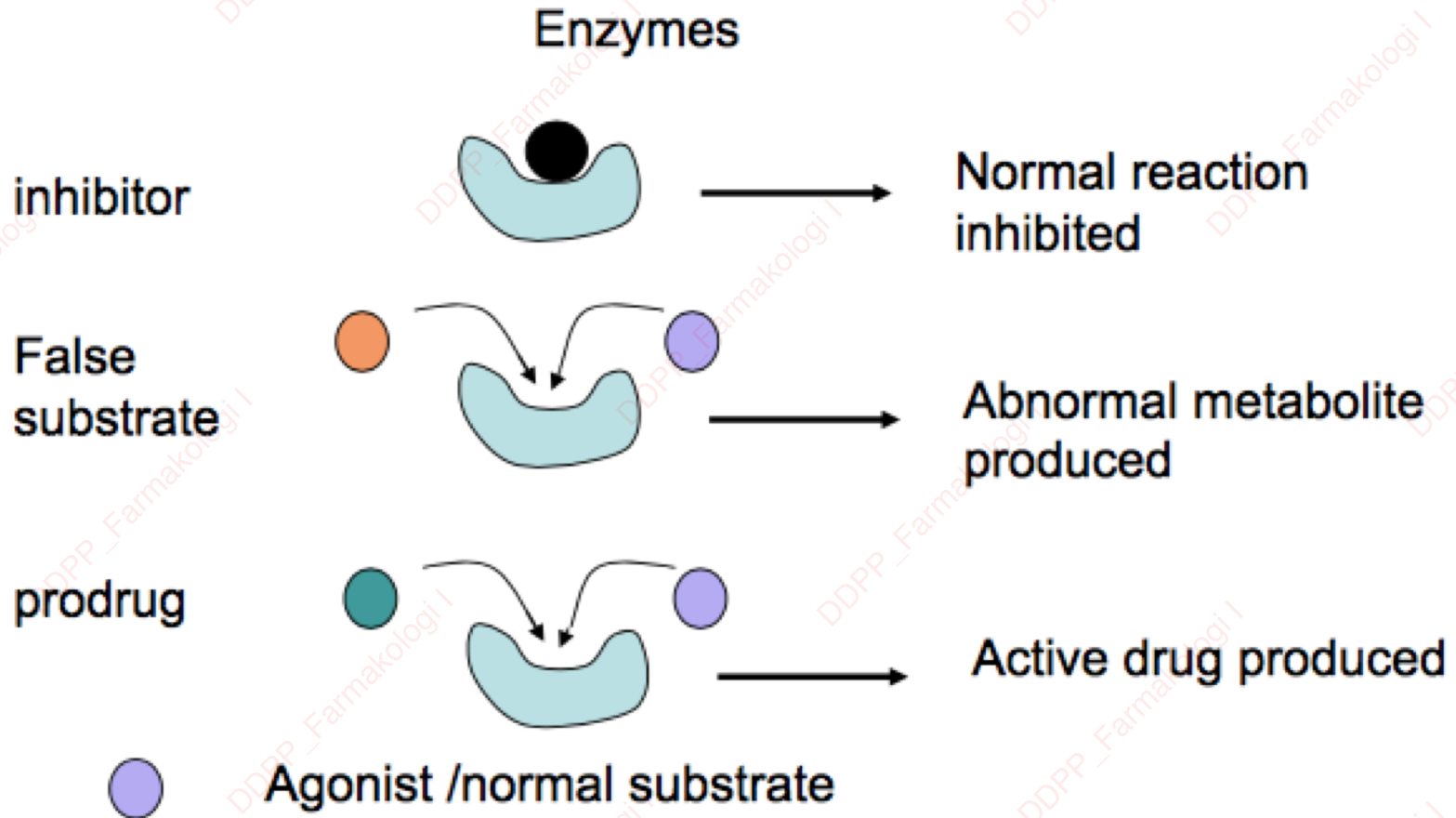


# 1. Enzim



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

Obat bekerja pada **enzim** dibagi menjadi 3 berdasarkan **mekanisme aksinya** :



# 1. Enzim



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

## ● Inhibitor kompetitif

- Menghambat kompetitif kerja enzim → Neostigmin, organofosfat menghambat enzim kolinesterase
- Aspirin dan NSAID menghambat enzim siklooksigenase

## ● Substrat palsu

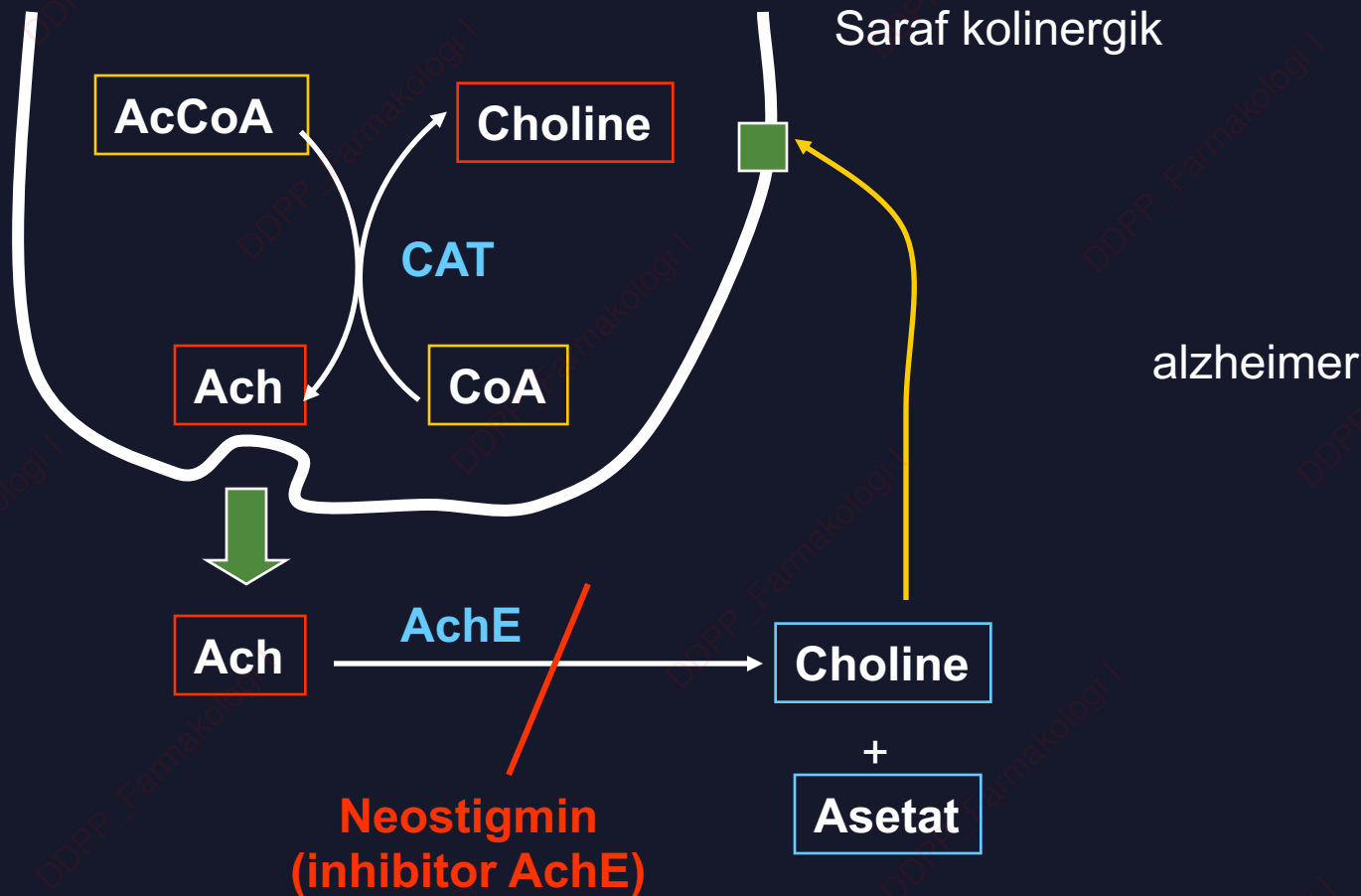
Fluorourasil mengganti urasil sebagai intermediet pada biosintesis purin → menghambat sintesis DNA → pembelahan sel terhenti

## ● Prodrug

Prednisolon sebagai prodrug bagi prednison

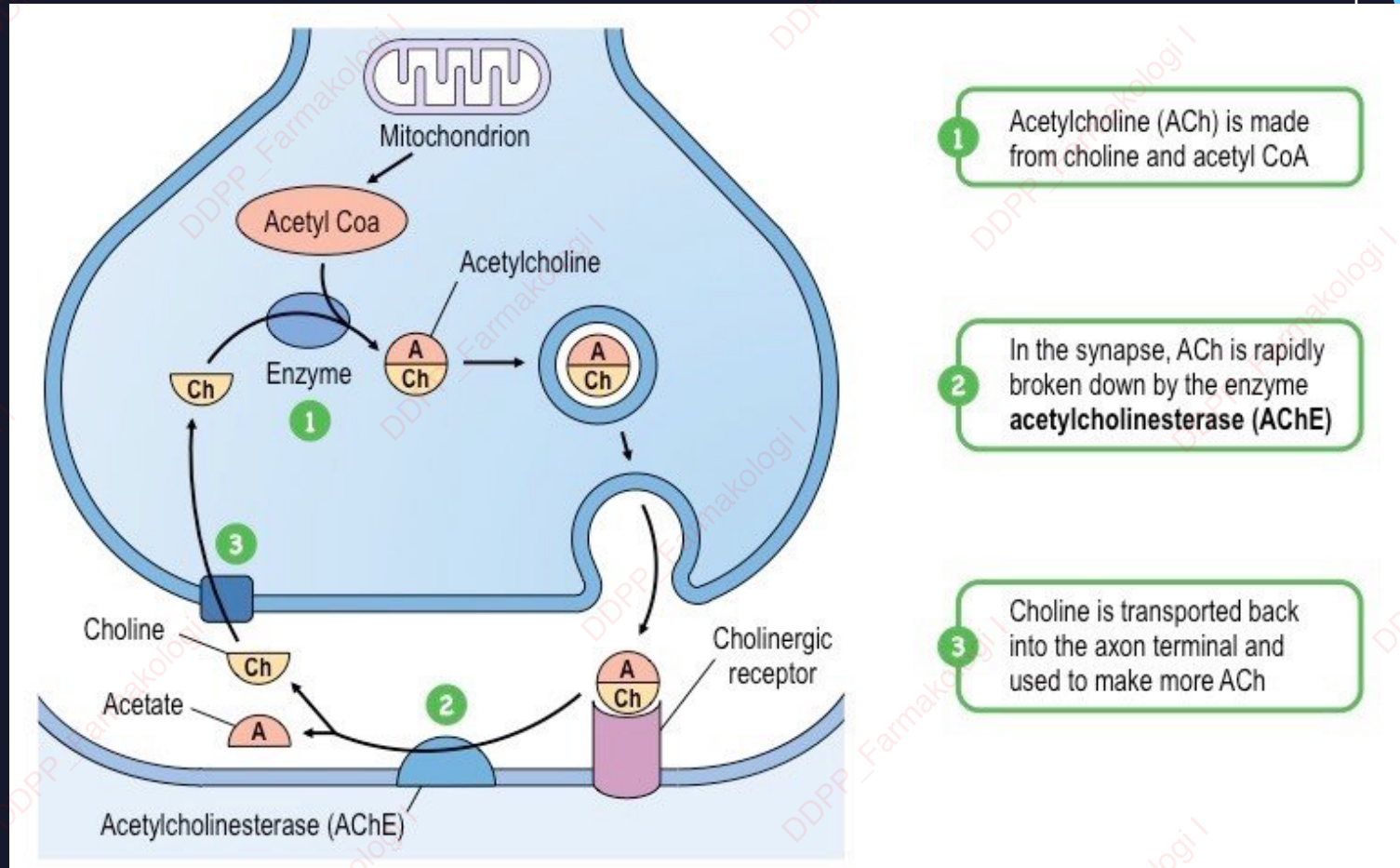


# Inhibitor enzim



**AchE** : enzim yang mengkatalisis degradasi asetilkolin

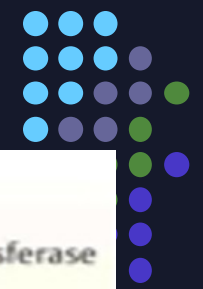
AcCoA = Asetil koenzim A  
CAT = kolinasetil transferase  
Ach = Asetilkolin , neurotransmitter  
AchE = Asetilkolin esterase



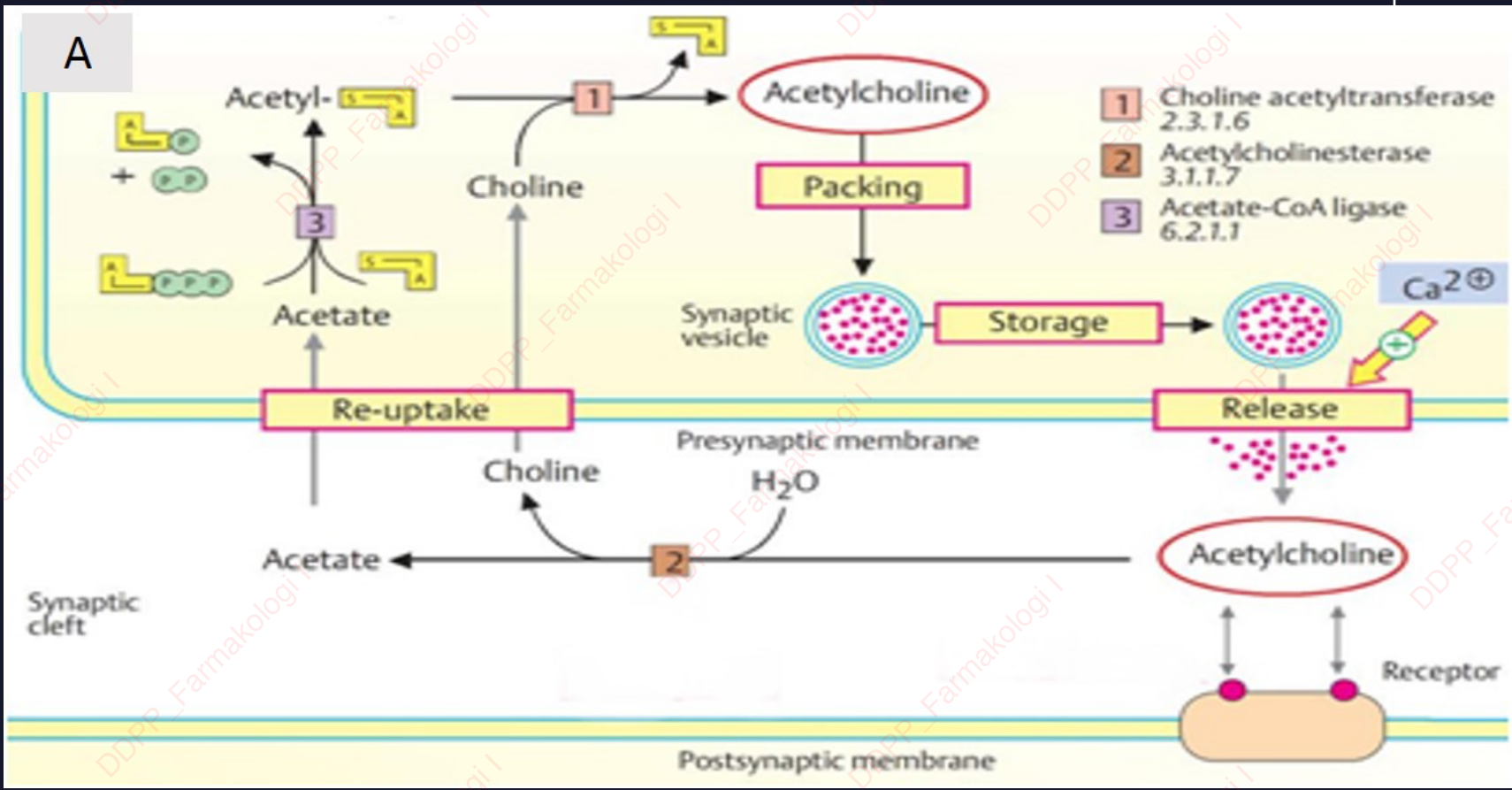
1 Acetylcholine (ACh) is made from choline and acetyl CoA

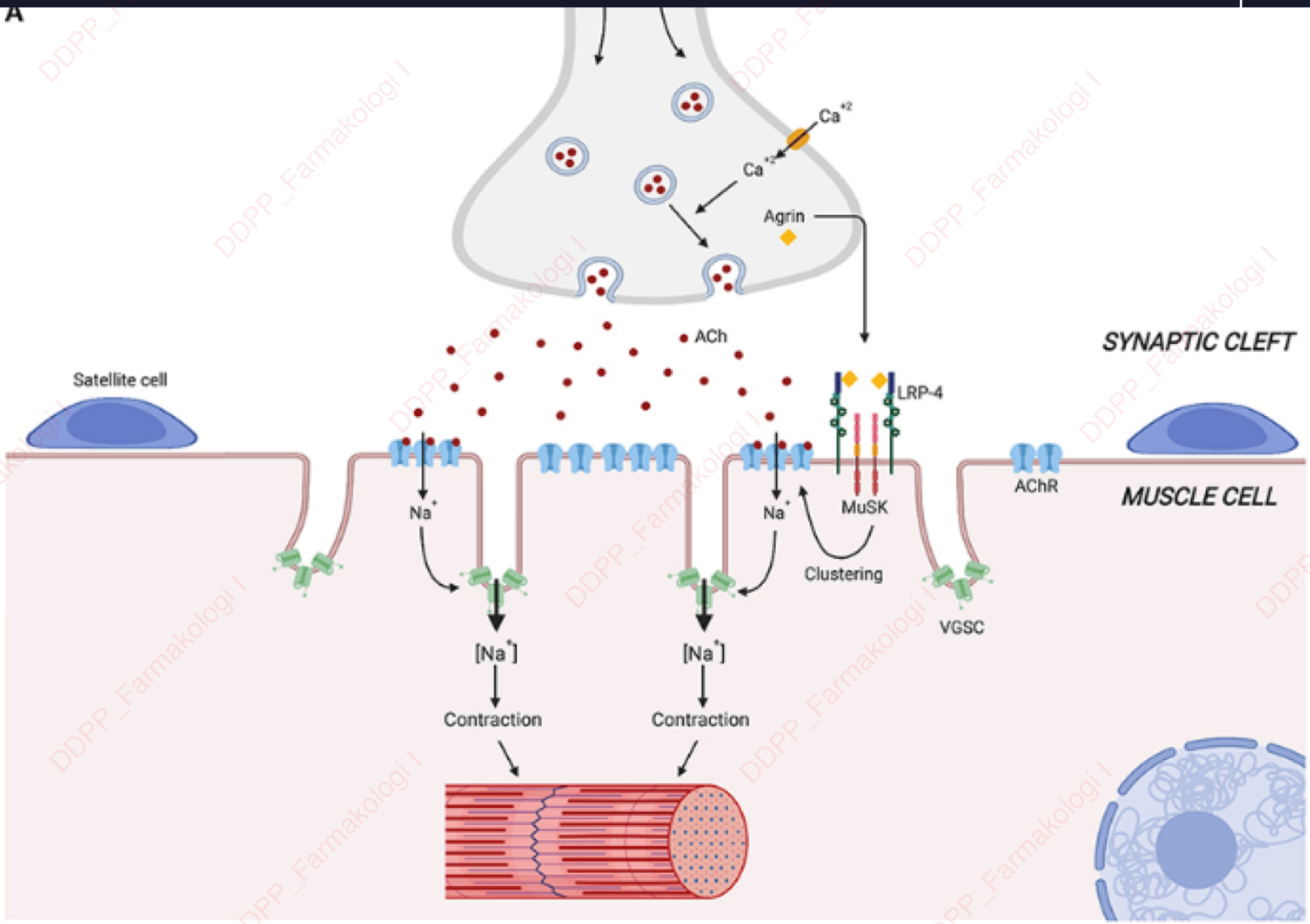
2 In the synapse, ACh is rapidly broken down by the enzyme acetylcholinesterase (AChE)

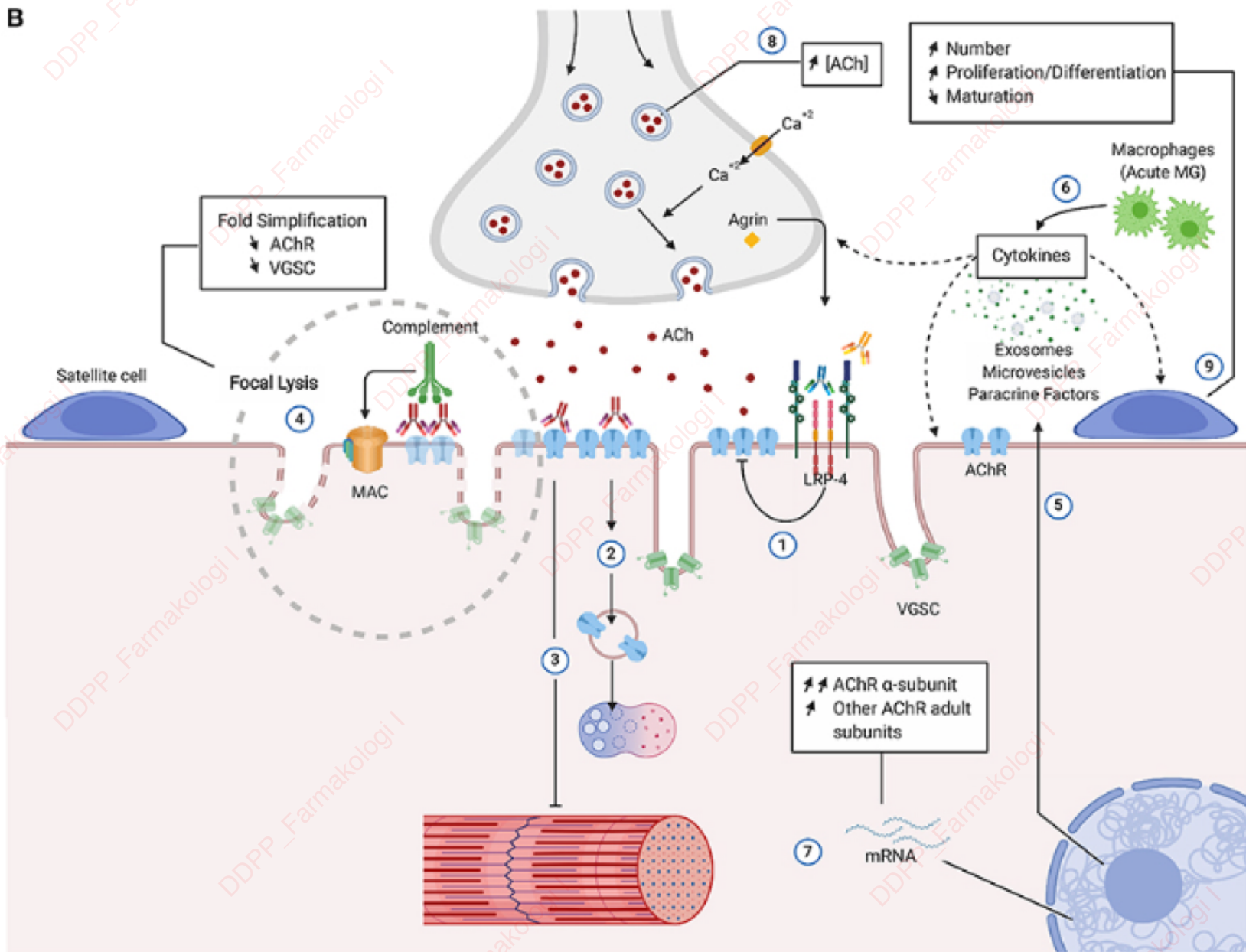
3 Choline is transported back into the axon terminal and used to make more ACh



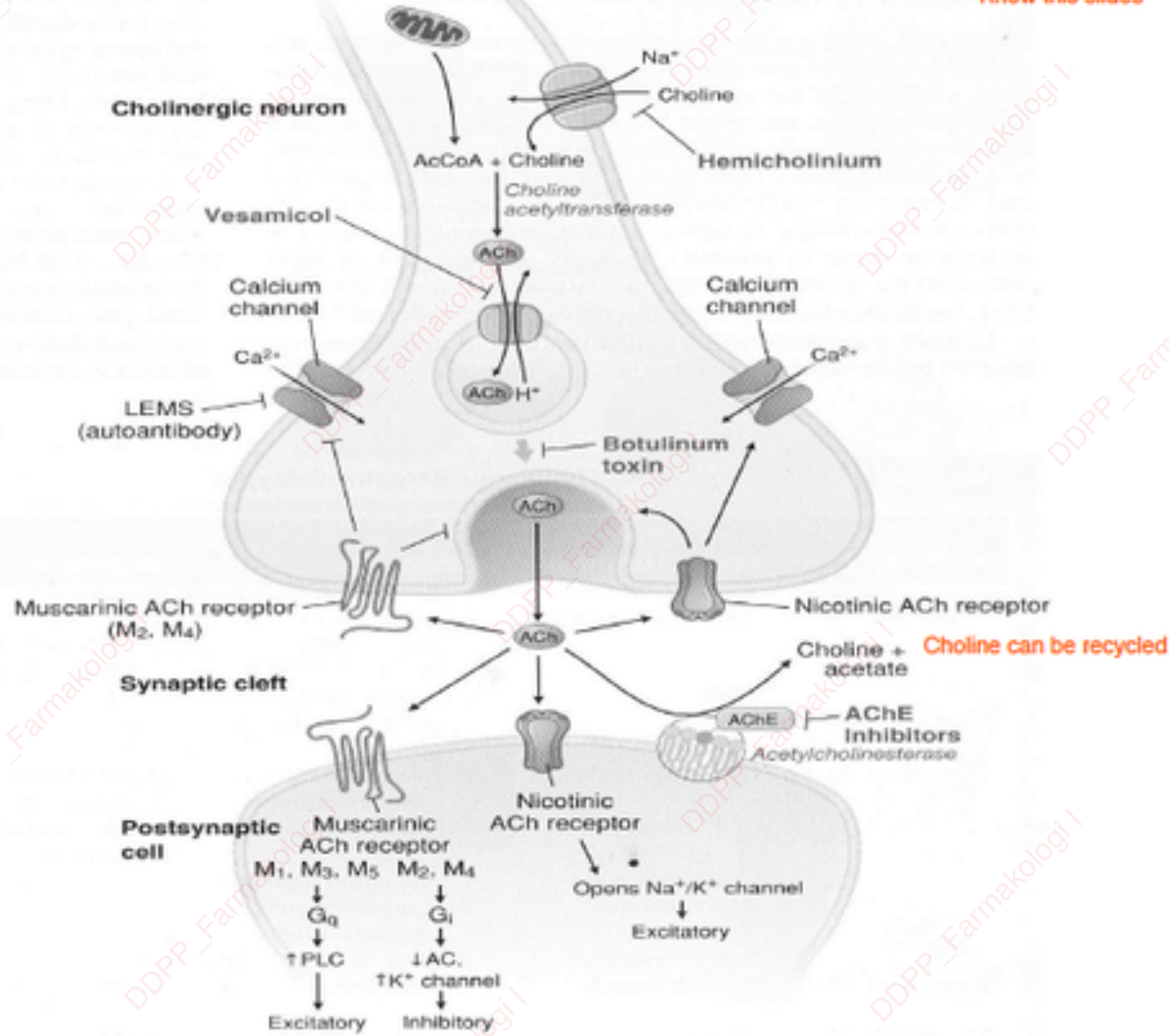
A





**B**

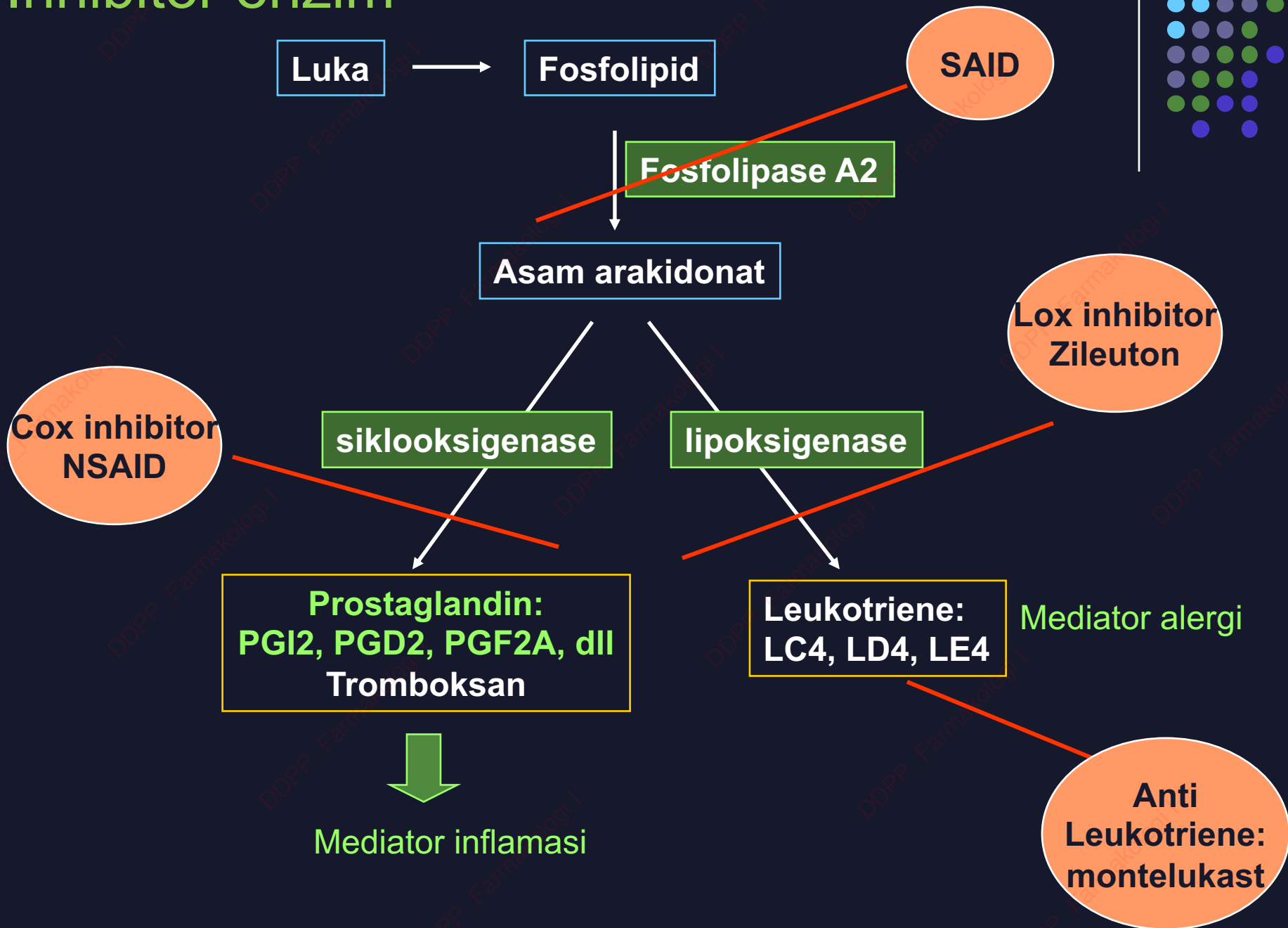
Know this slides



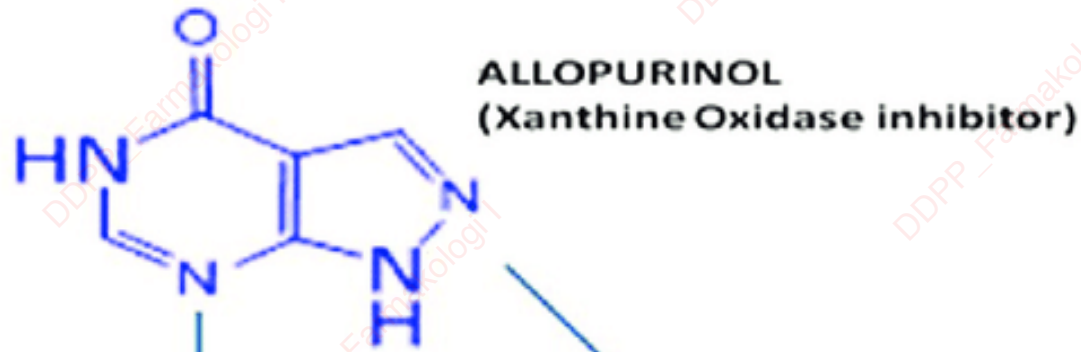
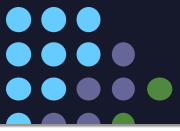
Choline can be recycled



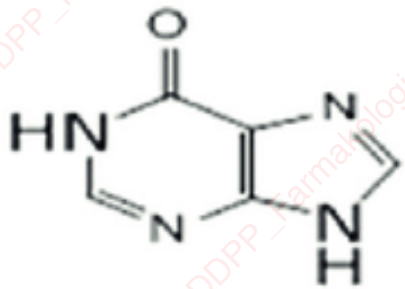
# Inhibitor enzim



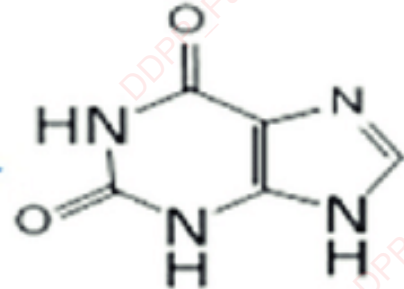
# Inhibitor enzim



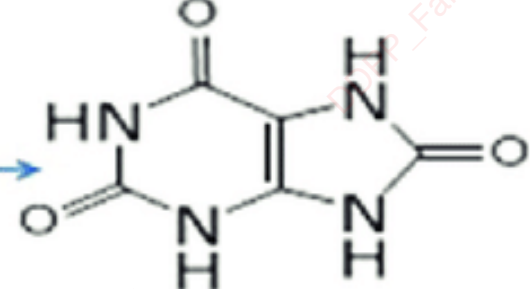
Allopurinol blocks the action of Xanthine Oxidase (XO) by substrate competition



HYPOXANTHINE



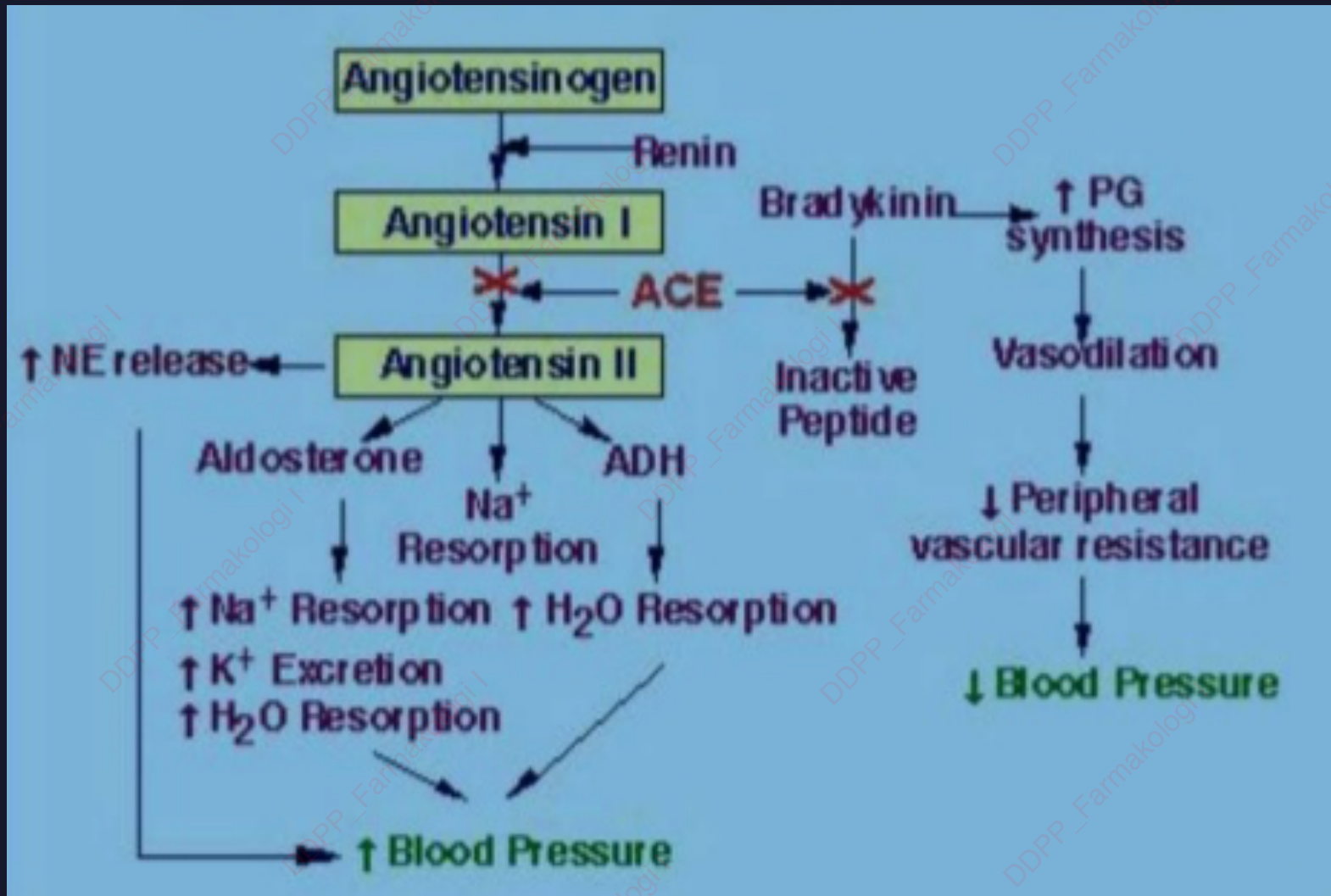
XANTHINE



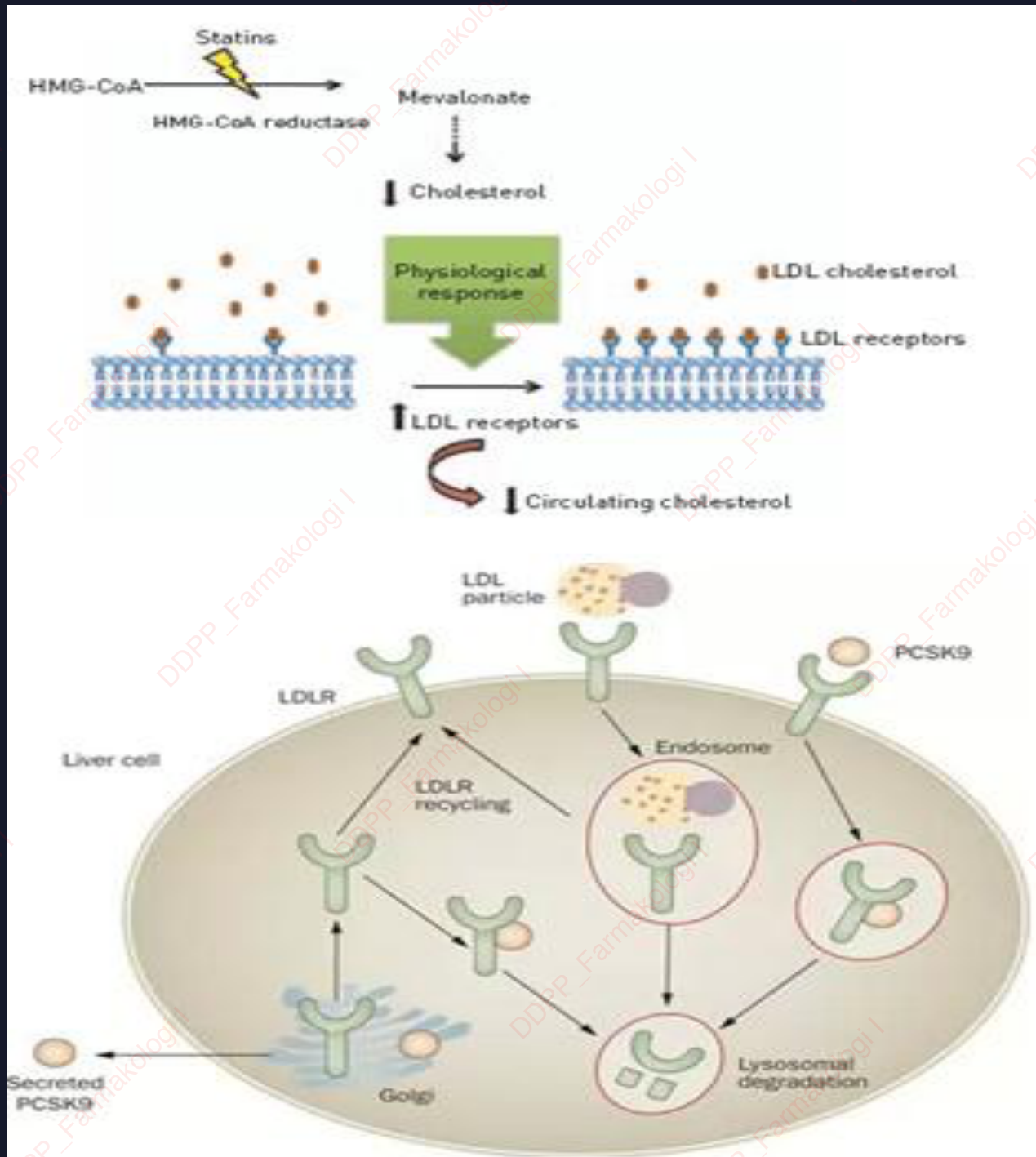
URIC ACID



# Inhibitor enzim



# Inhibitor enzim

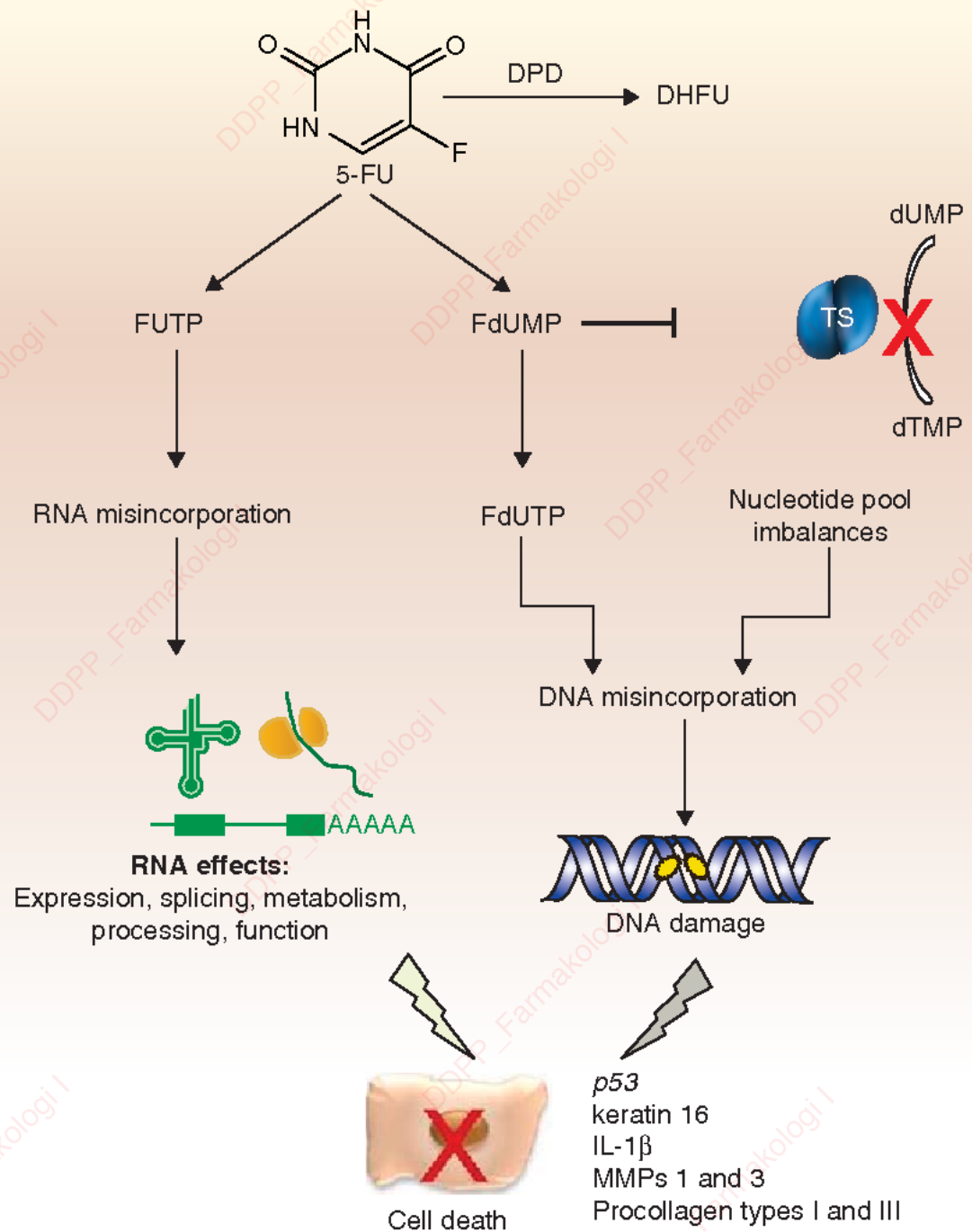
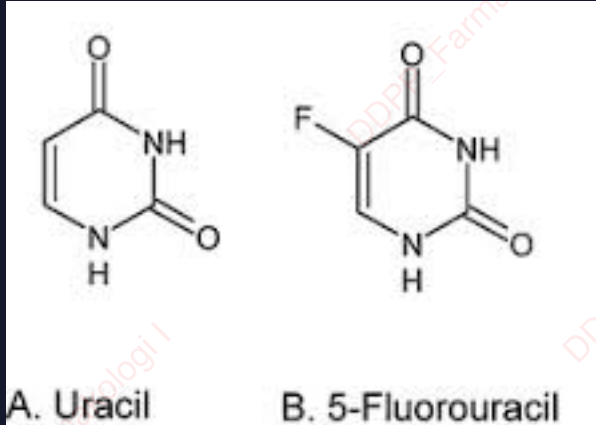


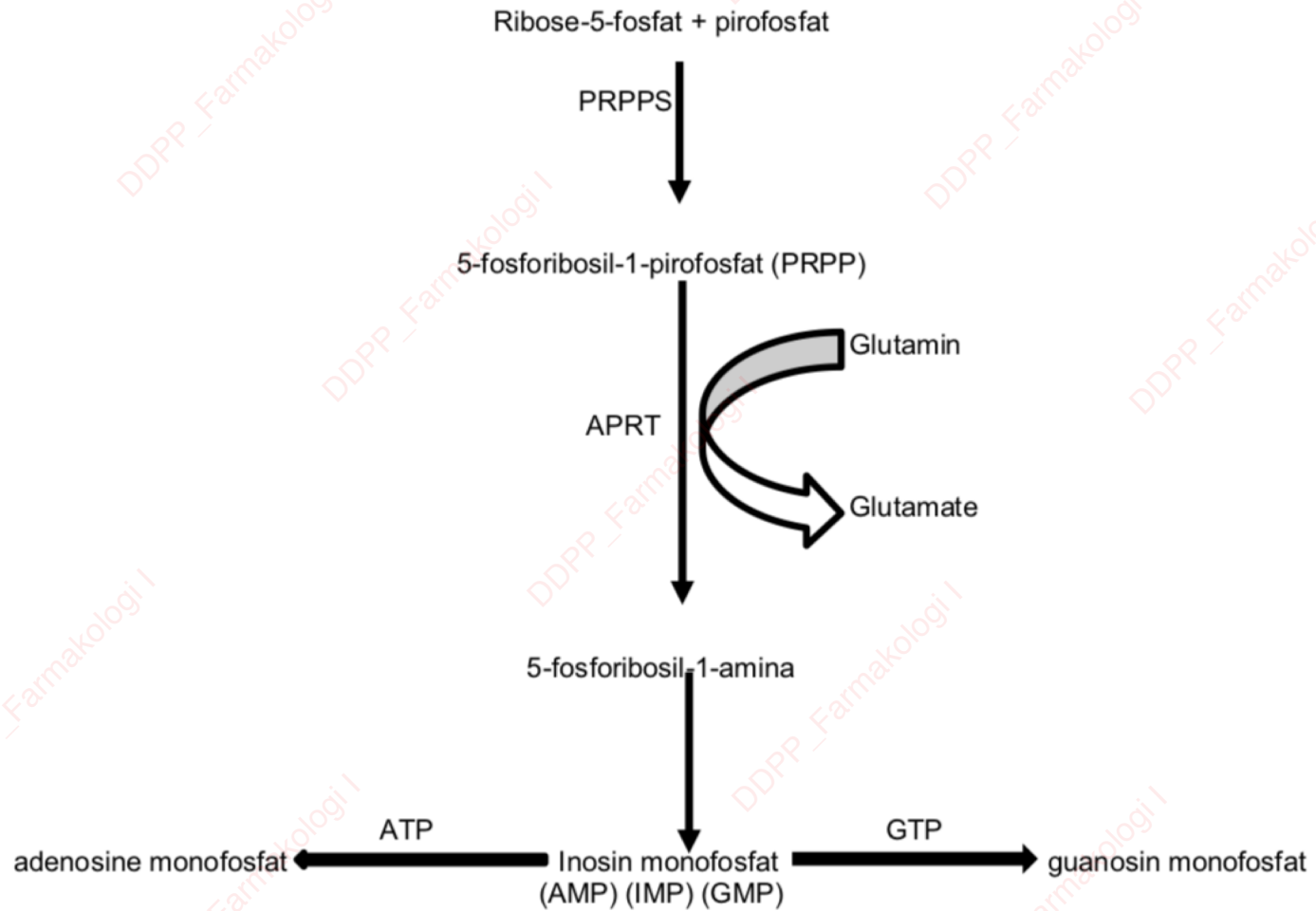
# Inhibitor enzim



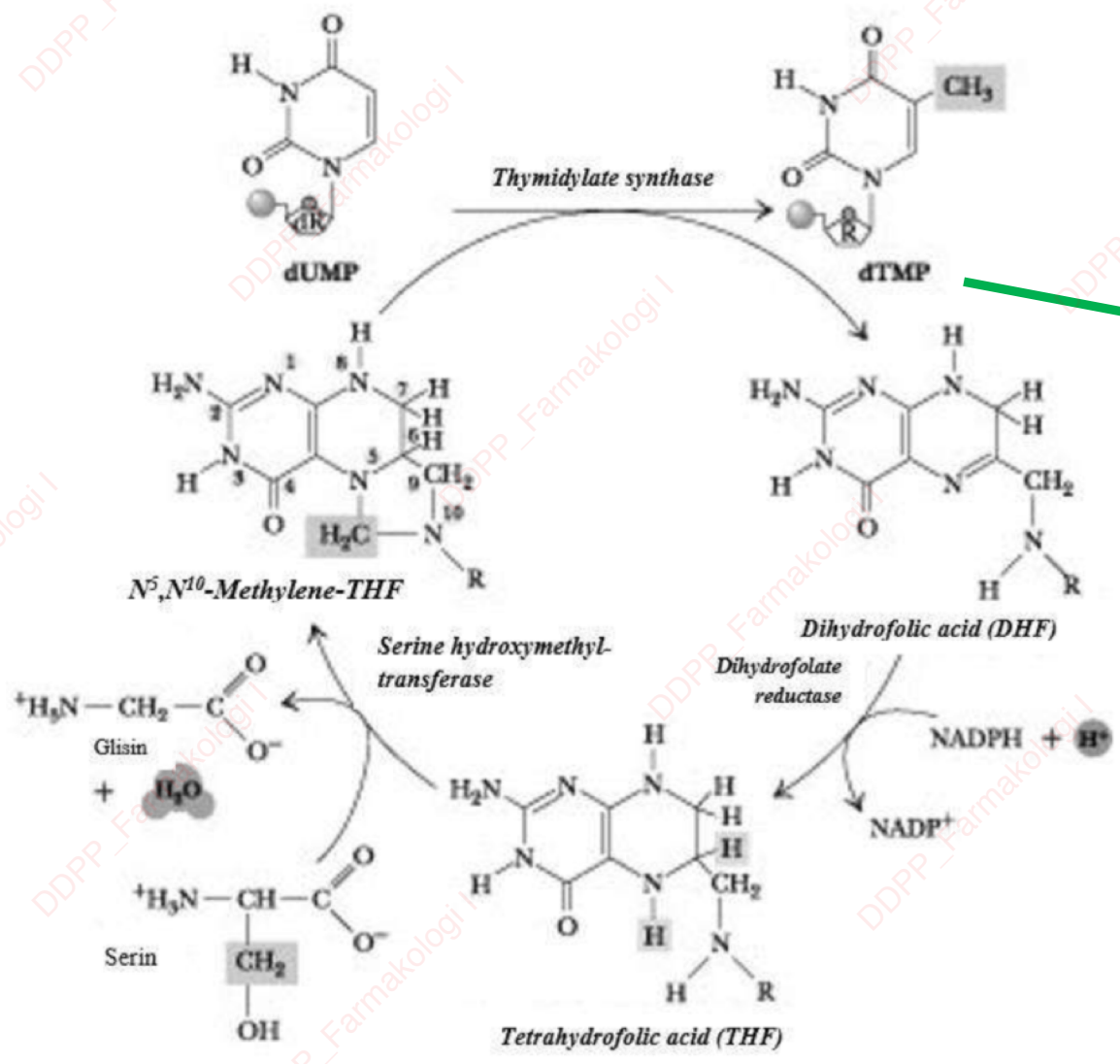
Substrat	Enzim	Produk	Inhibitor	Kegunaan
Asetikolin	Asetilkolin esterase	Kolin, asetat	Neostigmin	Miastenia gravis
Arakidonat	Siklooksigenase	Prostaglandin	Aspirin	Inflamasi
Angiotensin I	ACE	AT II	Captopril	hipertensi
Hipoksantin	Xantin oksidase	Asam urat	Allopurinol	Gout
Folat	Dihidroreduktase	Tetrahidrofolat	Trimetoprim	antibakteri
cGMP	Fosfodiesterase		Sildenafil	Mengatasi ED

# False substrate



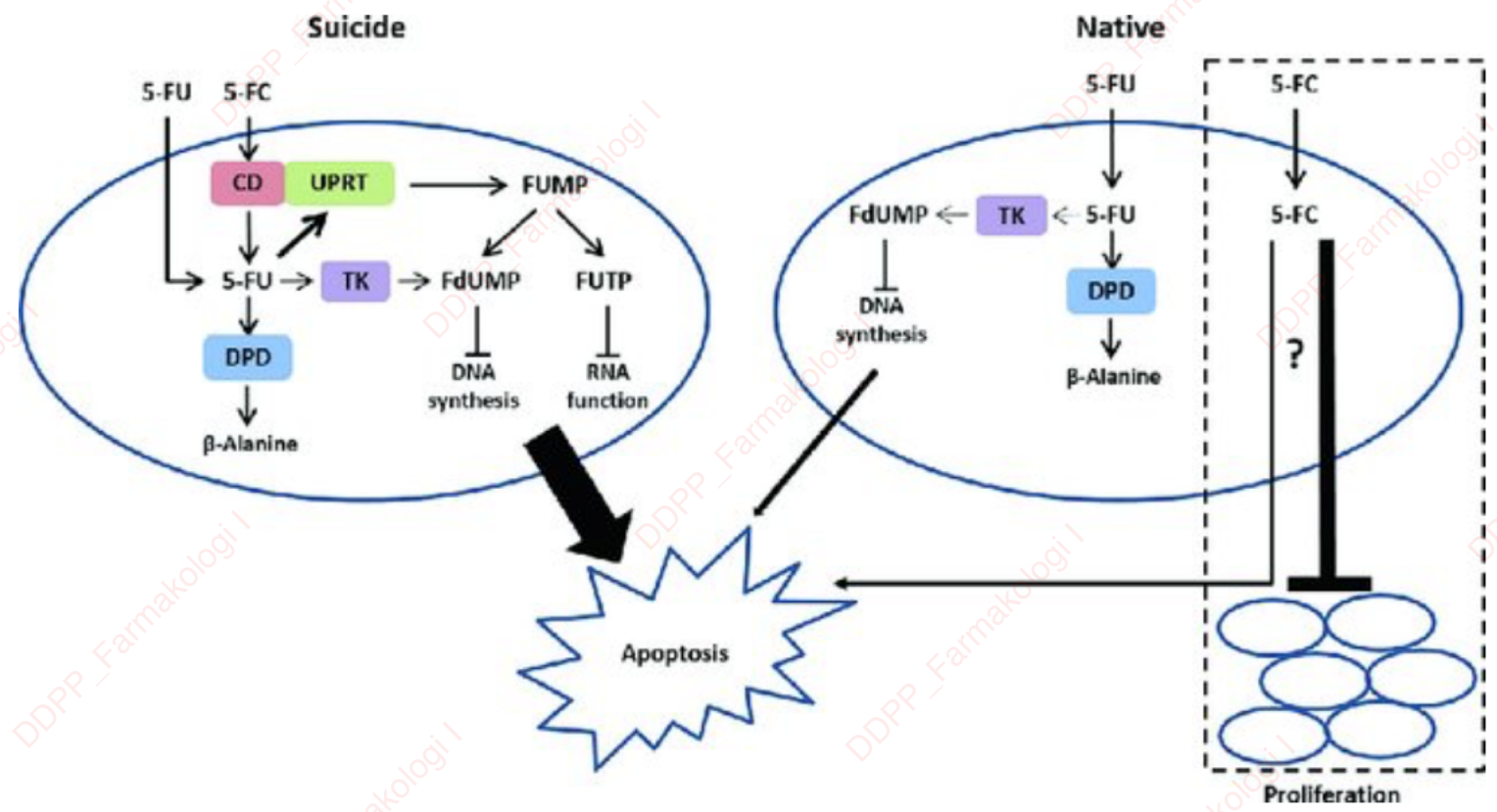


Gambar 2.4. Skema jalur biosintesis purin

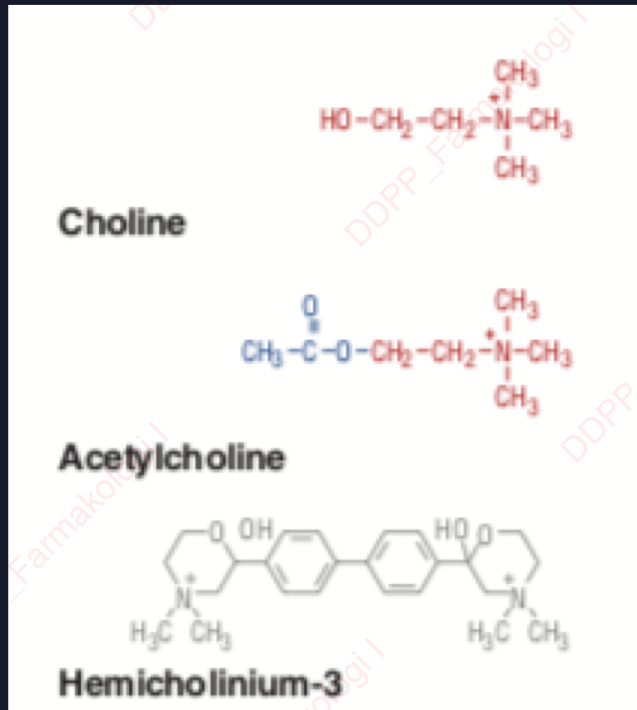


Sintesis DNA

Gambar 4.10. Reaksi *thymidylate synthase*

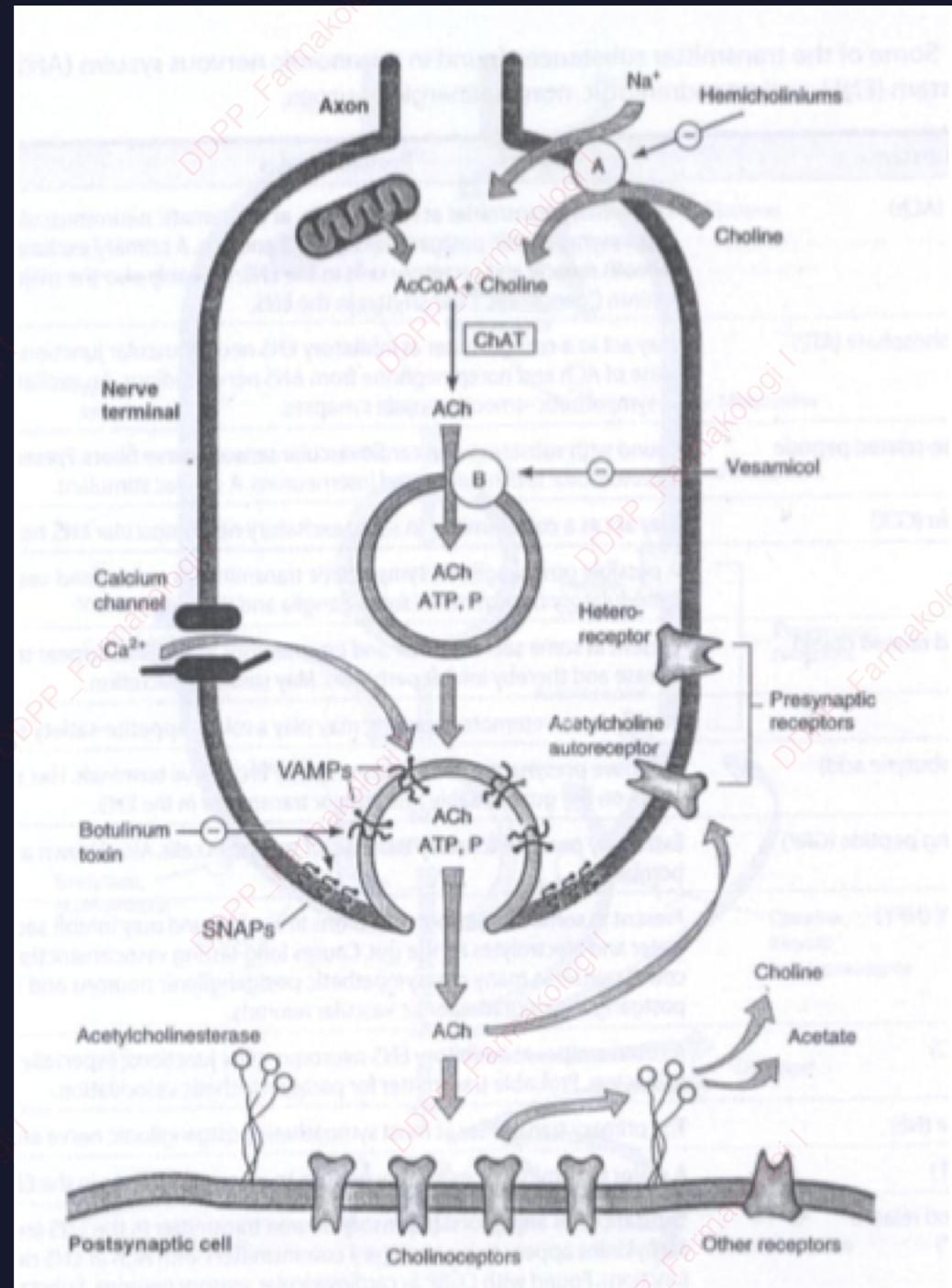


# False substrate

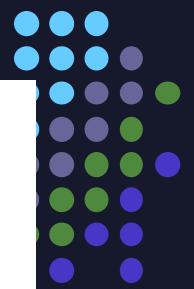
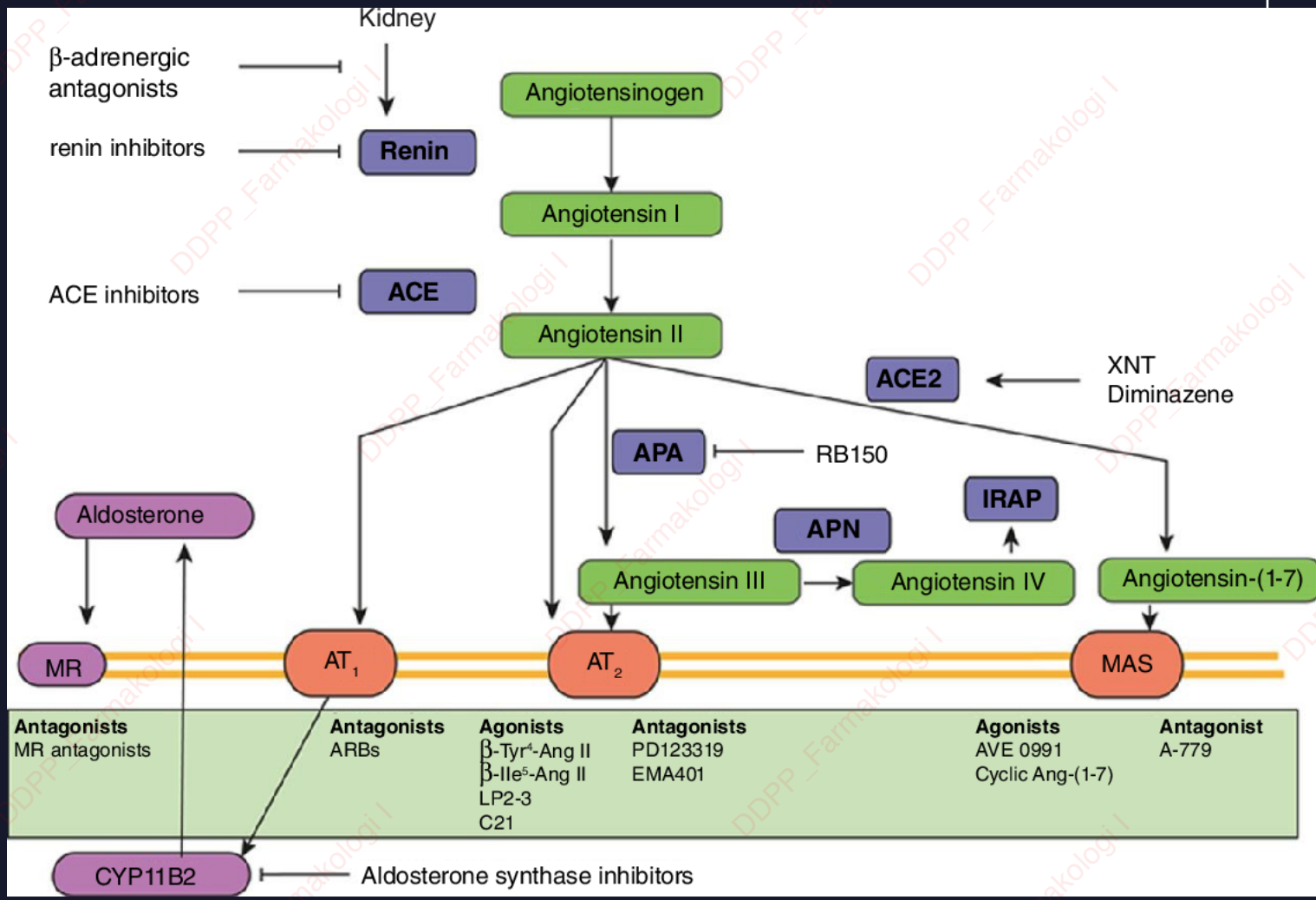


Choline ditranspor dari cairan ekstraseluler ke neuron terminal oleh Na-dependent carrier membrane.

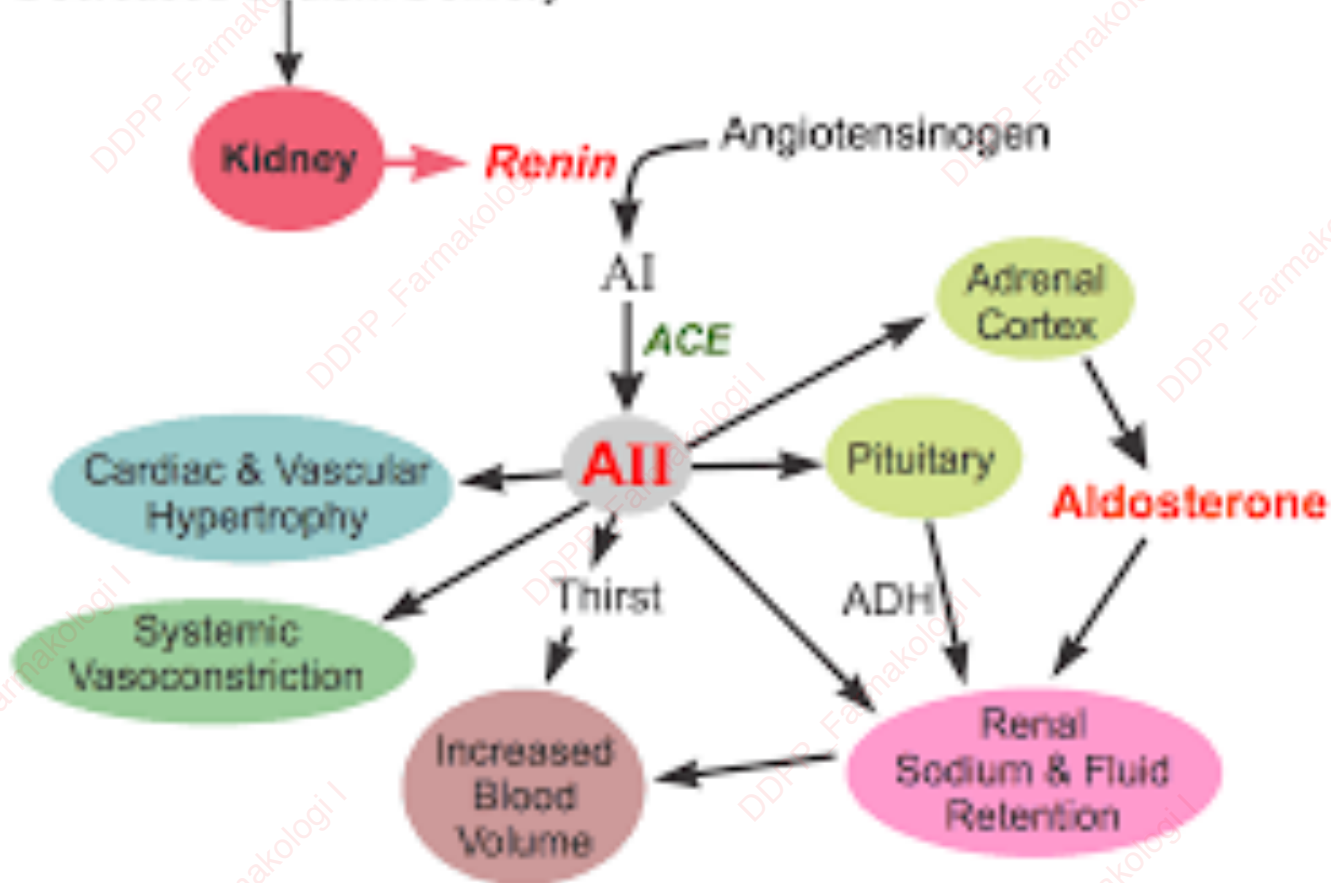
Carrier ini dapat diblok oleh kelompok obat yang bernama hemicholinium.







Sympathetic Stimulation  
Hypotension  
Decreased Sodium Delivery

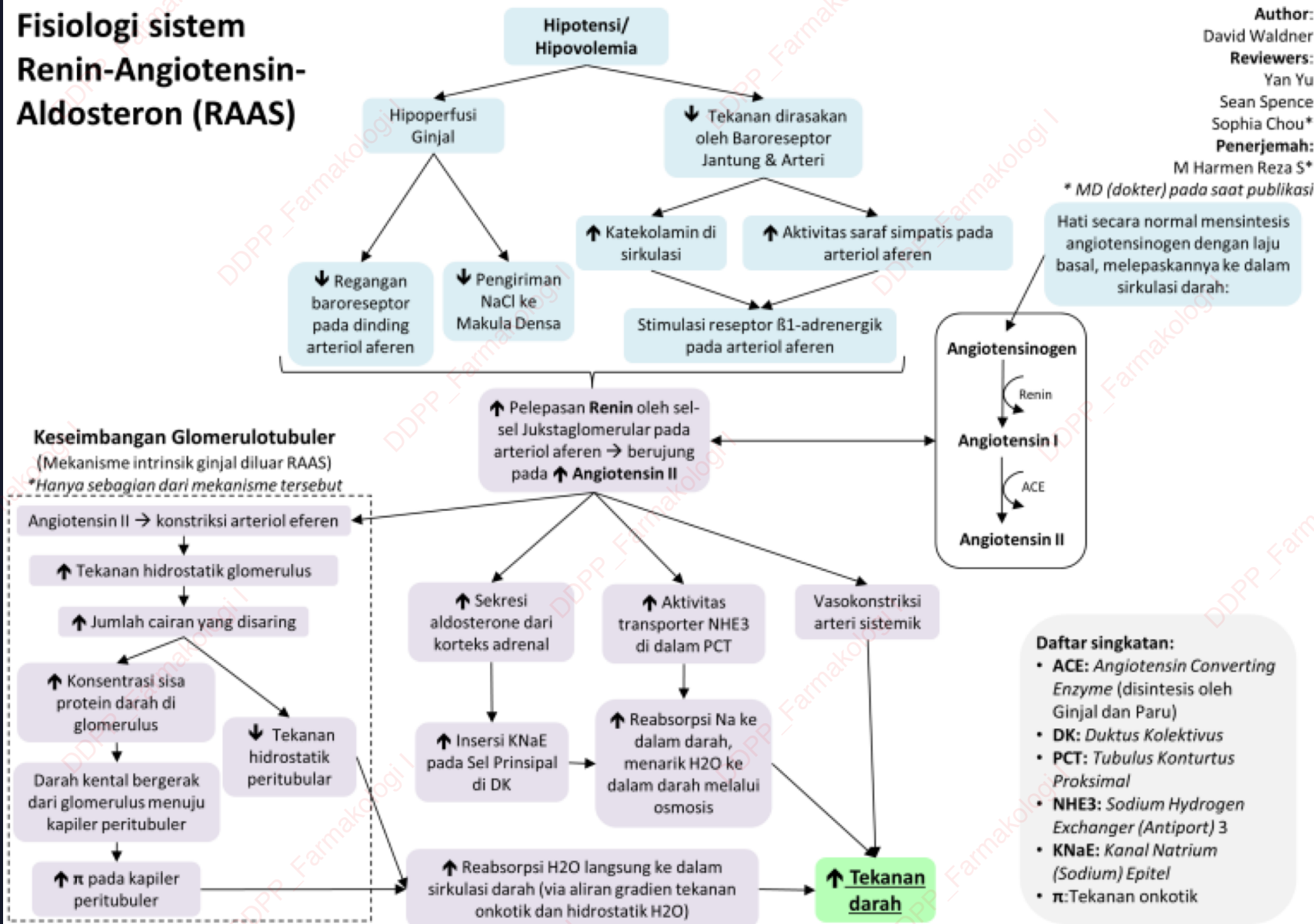


# Fisiologi sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS)

**Author:**  
David Waldner  
**Reviewers:**  
Yan Yu  
Sean Spence  
Sophia Chou\*  
**Penerjemah:**  
M Harmen Reza S\*

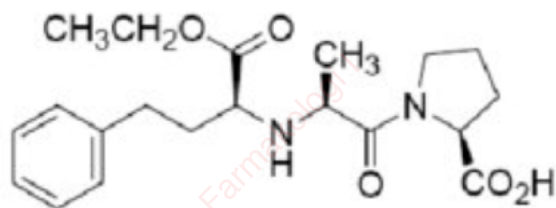
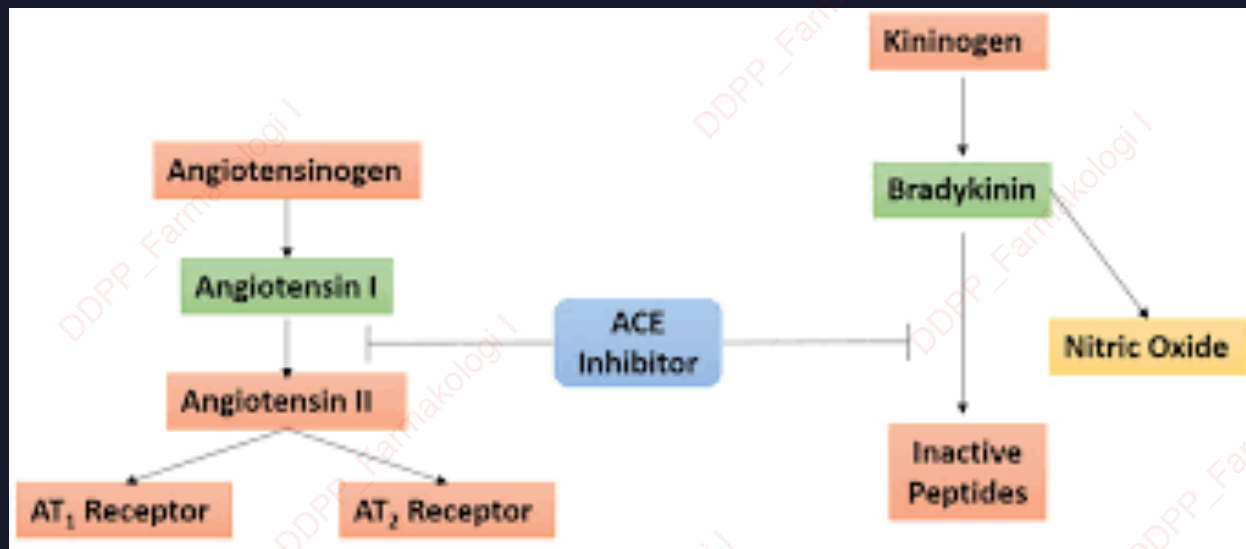
\* MD (dokter) pada saat publikasi

Hati secara normal mensintesis angiotensinogen dengan laju basal, melepaskannya ke dalam sirkulasi darah:



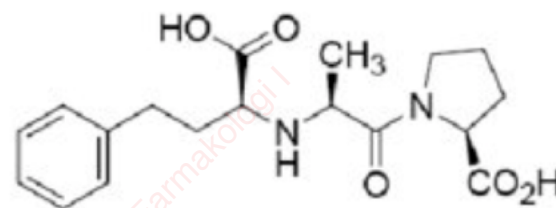
- Daftar singkatan:**
- ACE: Angiotensin Converting Enzyme (disintesis oleh Ginjal dan Paru)
  - DK: Duktus Kolektivus
  - PCT: Tubulus Kontortus Proximal
  - NHE3: Sodium Hydrogen Exchanger (Antiport) 3
  - KNaE: Kanal Natrium (Sodium) Epitel
  - π: Tekanan onkotik





Enalapril, 1

Esterases



Enalaprilat, 2

# 1. Enzim



Tabel I beberapa contoh enzim sebagai target aksi obat (Rang et al., 1999)

Nama enzim	Inhibitor	Substrat palsu	Pro-drug
Asetilkolinesterase	Neostigmin Organofosfat		
Kolin asetiltransferase		Hemikolinium	
Siklooksigenase	Aspirin		
Xantin oksidase	Allopurinol		
Angiotensin-converting enzim	Kaptopril		
Karbonik anhidrase			
HMG-CoA reduktase	Asetazolamid		
Dopa dekarboksilase	Simvastatin		
Monoamin oksidase-A		Metil dopa	
Monoamin oksidase-B	Iproniasid		
Dihidrofolat reduktase	Seleginin Trimetropim Metroteksat		
DNA polimerase	Sitarabin	Sitarabin	
Thymidin kinase	Asiklovir		Kortison
Hidroksilase			Enalapril

# Obat-obat yang bekerja sebagai Inhibitor Enzim

Nama Obat	Target Enzim	Indikasi Penggunaan
<b>Inhibitor Kompetitif</b>		
Lovastatin, pravastatin, dan statin lainnya	HMG-CoA reduktase	Menurunkan kolesterol
Kaptopril, enalapril, dan ACE inhibitor lain	Angiotensin converting enzyme (ACE)	Menurunkan tekanan darah
Saquinavir, indinavir, ritonavir	HIV protease	Anti-HIV
Acetazolamid	Karbonik anhidrase	Glaukoma
Sildenafil, tadalafil, vardenafil	5-fosfodiesterase	Disfungsi ereksi
Metotreksat	Dihydrofolat reduktase	Sitostatika, immunosupresan
<b>Inhibitor Nonkompetitif</b>		
Nevirapin, efavirenz	HIV reverse transkriptase	Anti HIV
Etoposide	Topoisomerase II	Kanker
Takrin	Asetilkolinesterase	Alzheimer
Trazodon	Adenosin deaminase	Depresi
<b>Inhibitor Inkompetitif</b>		
Mikofenolat mofetil	Inosin 5-monofosfat dehidrogenase	Imunosupresan
Finasterid, epristerid	Steroid 5 $\alpha$ -reduktase	Benign prostate hyperplasia
Camptothecin	Topoisomerase I	Kanker



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

# Kanal ion

## 2. Kanal Ion



- **Kompleks protein** yang terdapat pada lapisan lipid membran sel yang tersusun membentuk pori/porus yang berfungsi untuk **memfasilitasi difusi ion menyebrangi sel**
- Suatu saluran yang menjadi tempat masuk keluarnya ion melalui membran
- Bersifat **selektif** terhadap ion tertentu → satu kanal hanya dilewati/memiliki afinitas terhadap ion tertentu
- Pengaturan (buka/tutup) kanal diatur oleh **senyawa kimia, sinyal elektri atau kekuatan mekanik tergantung dari jenis kanalnya.**
- Tujuan pengontrolan kanal : **menjaga muatan negatif** sel pada kondisi istirahat



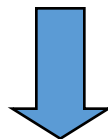


# Kanal ion

Obat bekerja pada kanal ion dibagi menjadi 2 :

## ● **Pengeblok kanal:**

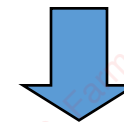
- Mengeblok secara fisik
- Contoh : Fenitoin  
mengeblok kanal natrium
- Penurunan eksitabilitas sel



Efek anti kejang

## ● **Modulator/pembuka kanal**

- Memacu pembukaan kanal
- Contoh : Benzodiazepin dan  
barbiturat
- Memodulasi terbuka kanal  
klorida
- Penurunan eksitabilitas sel



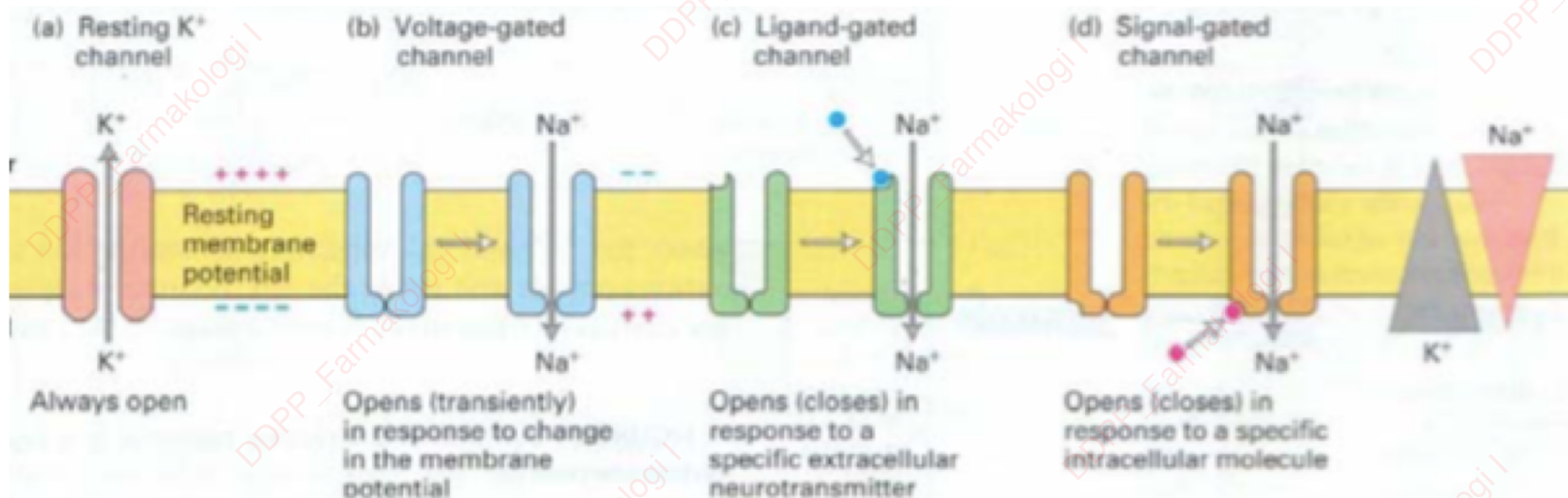
Efek sedatif

# penggolongan kanal ion berdasarkan **cara aktivasinya**



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

1. Kanal ion teraktivasi voltase (*voltage-gated channels*)
2. Kanal ion teraktivasi ligan (*ligand-gated channels*)
3. Kanal ion teraktivasi molekul intrasel (nukleotida siklik) atau signal (*cyclic nucleotide-gated channels* atau *Calcium-activated channel*)
4. Kanal ion teraktivasi oleh kekuatan mekanik (*stretch-activated channel*)
5. Kanal ion terkait protein G (*G-protein-gated channel*)



# 1. Kanal ion teraktivasi voltase (*voltage-gated channels*)



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

- Kanal yang berespon terhadap adanya perubahan potensial transmembran.
- Kanal akan membuka sebagai respons terjadinya **depolarisasi** dan menutup sebagai respon terjadinya **hiperpolarisasi**.

contoh :

- Kanal ion  $\text{Na}^+$  dan  $\text{K}^+$  pada sel saraf dan otot
- Kanal ion  $\text{Ca}^{2+}$  yang mengontrol pelepasan neurotransmitter pada ujung saraf presinaptik

# definisi : Depolarisasi, Hiperpolarisasi



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

## **Depolarisasi :**

- berkurangnya perbedaan polaritas pada membran sel (intra dan ekstra)
- menyebabkan penerusan potensial aksi

## **Hiperpolarisasi :**

- meningkatnya perbedaan polaritas pada membran sel
- menyebabkan penghambatan penerusan potensial aksi

## **Repolarisasi :**

- kondisi kembalinya perbedaan polaritas membran sel



# definisi : *Resting Potential*

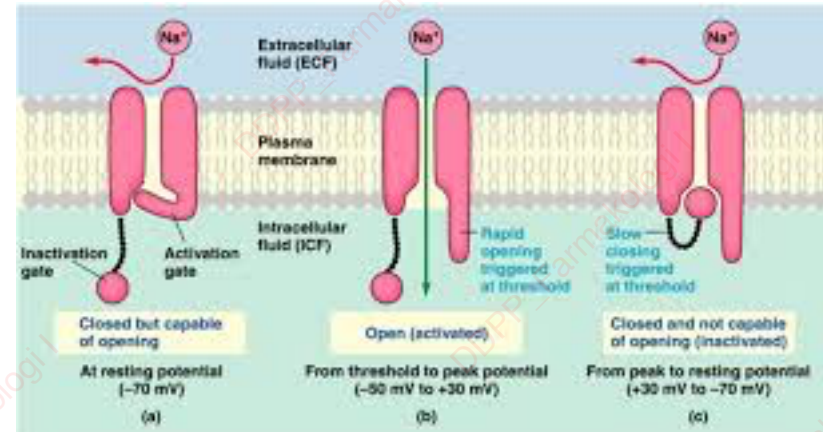
## Potensial Istirahat (*Resting potential*) :

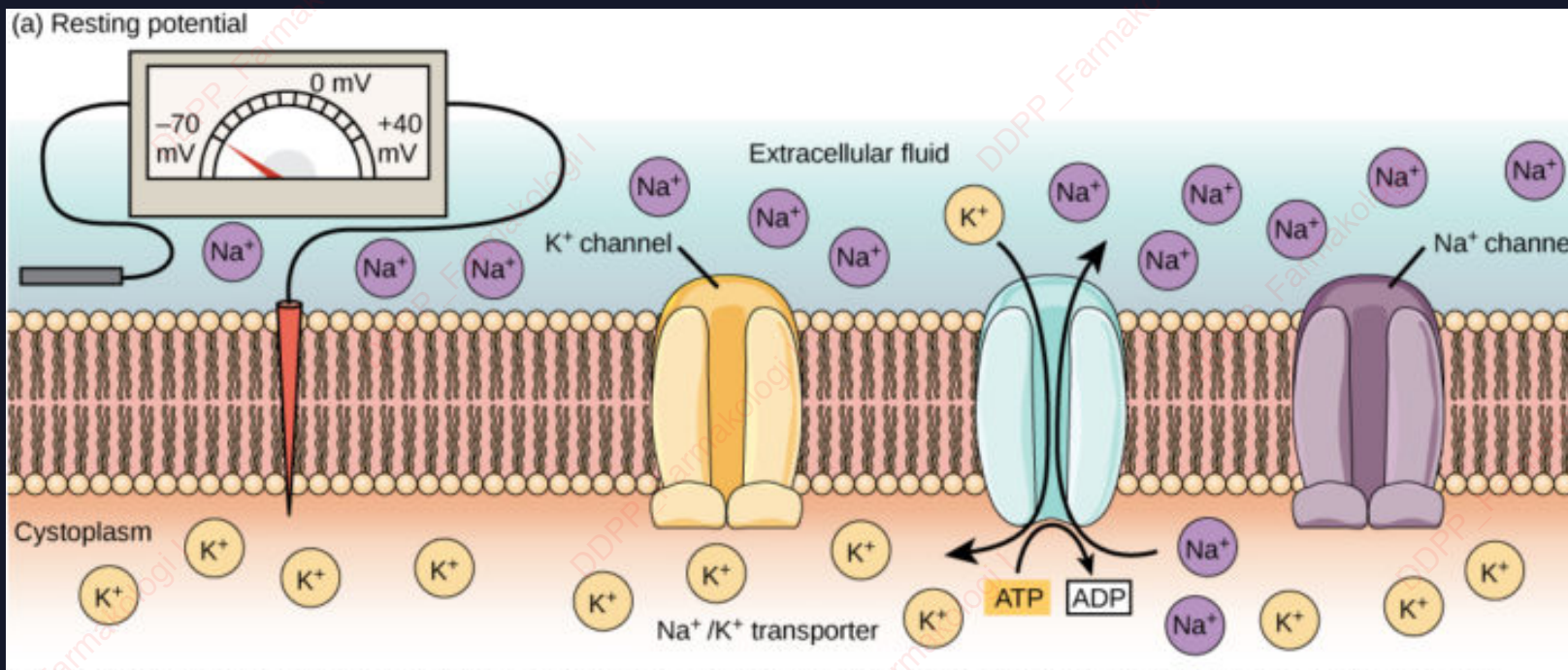
- muatan negatif yang terdapat pada intrasel ketika sel dalam keadaan istirahat
- Kompartemen intrasel dan ekstrasel memiliki perbedaan muatan karena adanya ion di dalam masing-masing kompartemen.

Kompartemen ekstrasel :  
Na<sup>+</sup> dan Cl<sup>-</sup> dan Ca<sup>2+</sup>

Kompartemen intrasel :  
K<sup>+</sup>

muatan listrik  
intrasel lebih negatif  
(60-80mV)  
ekstrasel adalah 0 mV





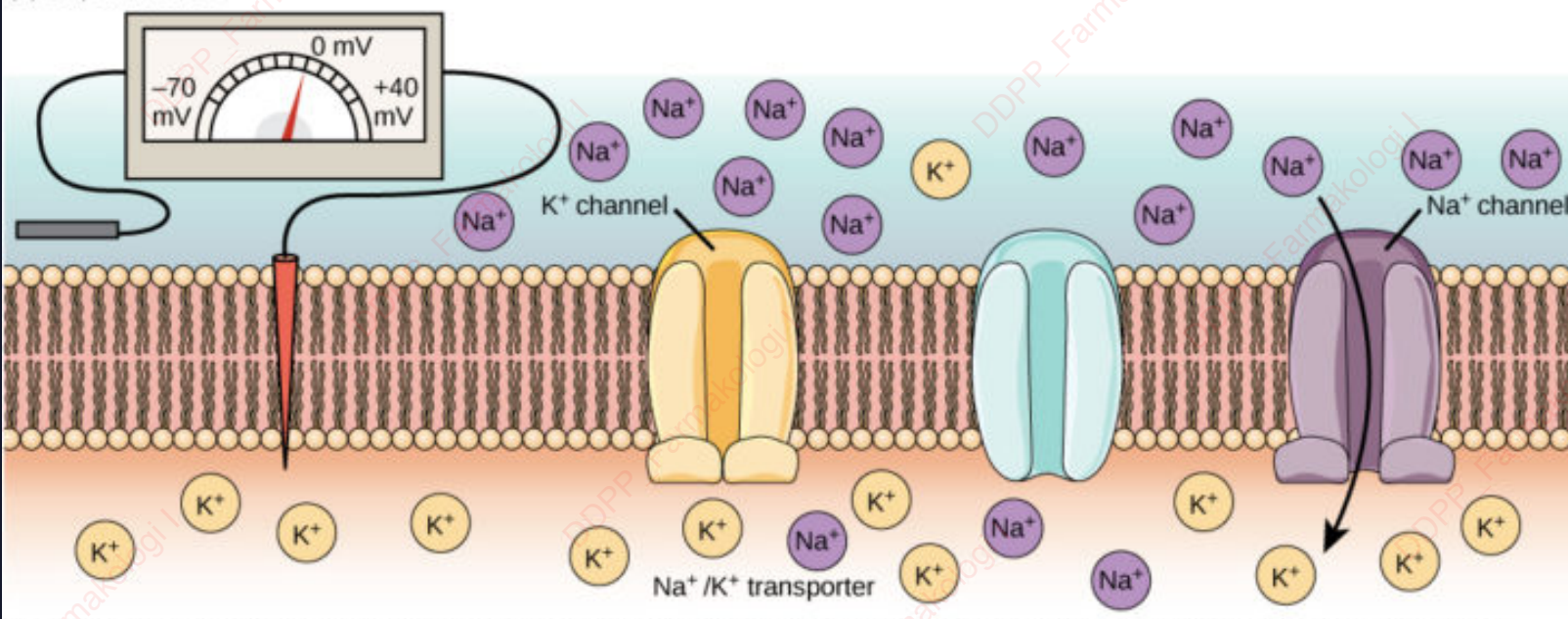
## Resting Potential

intrasel lebih negatif (60-80mV) dan ekstrasel adalah 0 mV

Na<sup>+</sup> *voltage-gated channels* dan K<sup>+</sup> *voltage-gated channels* tertutup.

→ adanya perbedaan konsentrasi Na<sup>+</sup> dan K<sup>+</sup> → gradien konsentrasi yang besar → ion Na<sup>+</sup> akan masuk kedalam sel dan ion K<sup>+</sup> akan keluar dari sitoplasma

(b) Depolarization

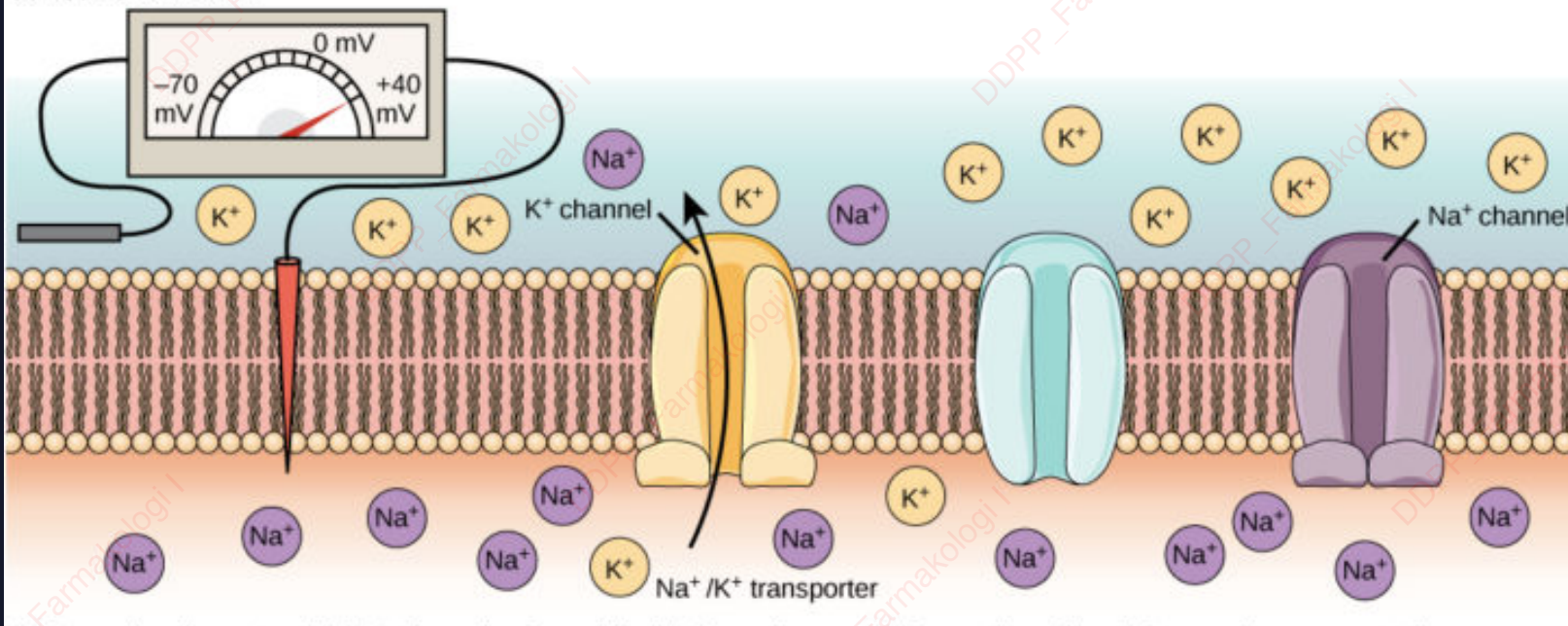


## Depolarization

some Na<sup>+</sup> *voltage-gated channels* open, allowing Na<sup>+</sup> ion enter the cell  
the membrane start to depolarize (the charge across the membrane lessen).

If the threshold of excitation is reached, all the Na<sup>+</sup> channels open

(c) Hyperpolarization



## Hyperpolarization

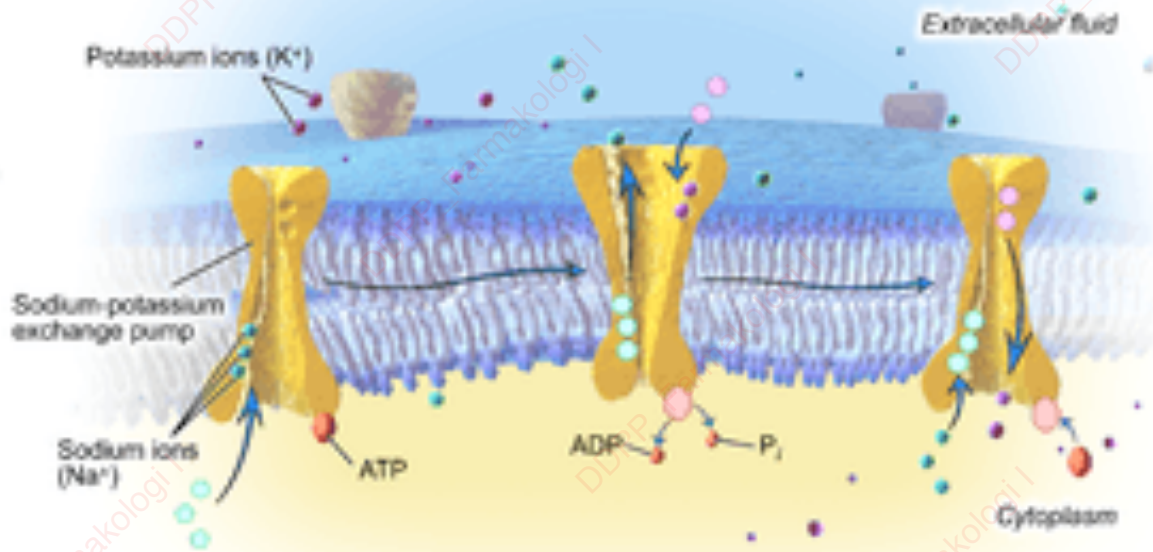
At the peak action potential, Na<sup>+</sup> channels close while K<sup>+</sup> channels open.

K<sup>+</sup> leaves the cells and the membrane eventually become hyperpolarization

The moving Na<sup>+</sup> (from extracell into intacell) and K<sup>+</sup> (from intracell into extracell) : **leaking**



# The Sodium-Potassium Exchange Pump

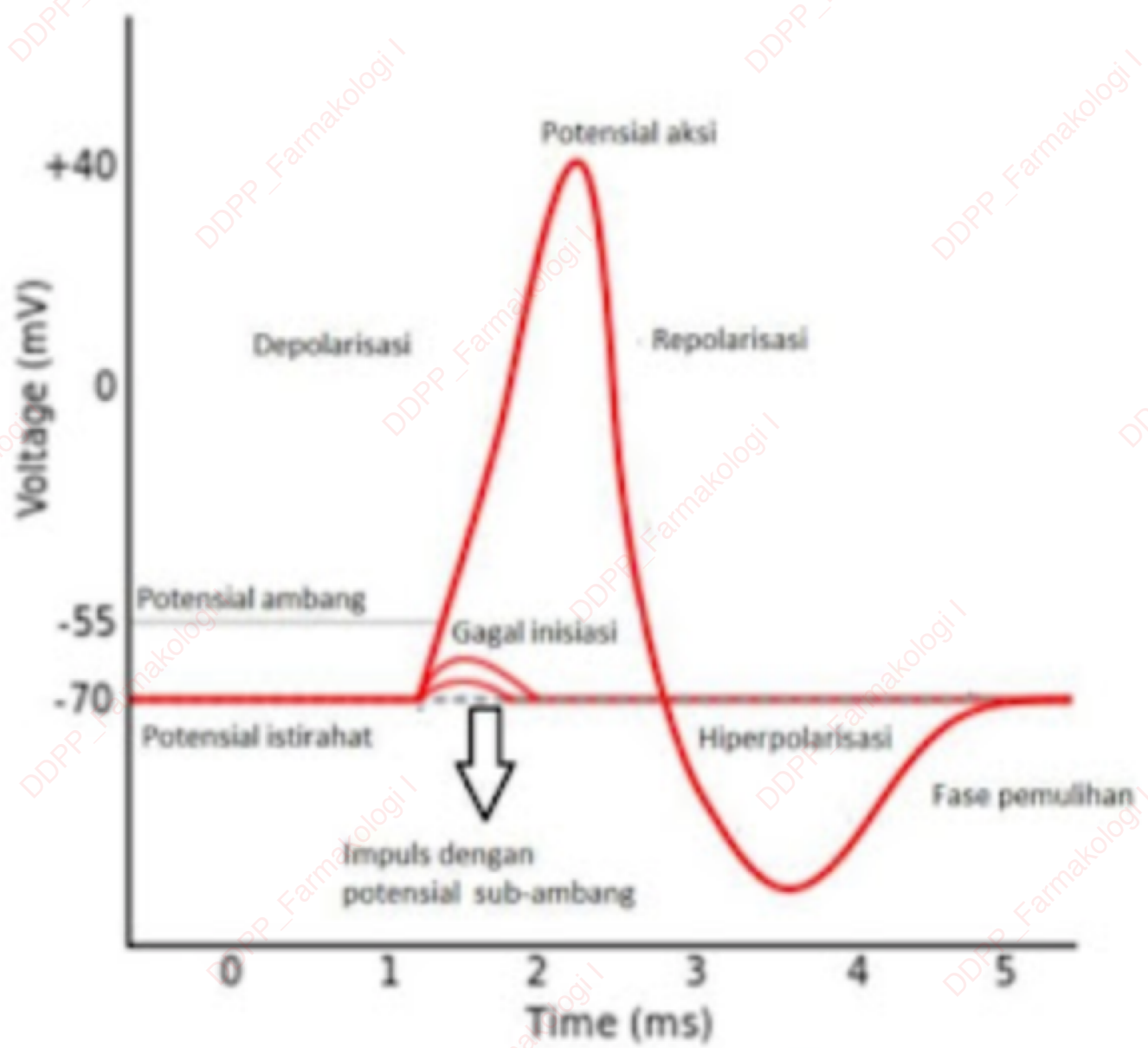


**homeostatis** : mengembalikan ion ion ke tempat semula agar perpindahan ion tidak berlebihan yang menyebabkan gangguan homestatis.

Pengembalian ion-ion tersebut melawan gradien konsentrasi sehingga dibutuhkan sistem transport aktif (transporter/po,pa dan energi dari ATP) – pump Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase sehingga akan terjadi keseimbangan semula dimana intasel lebih negatif dibandingkan ekstrasel



[https://www.youtube.com/watch?v=XnksofQN8\\_s](https://www.youtube.com/watch?v=XnksofQN8_s)

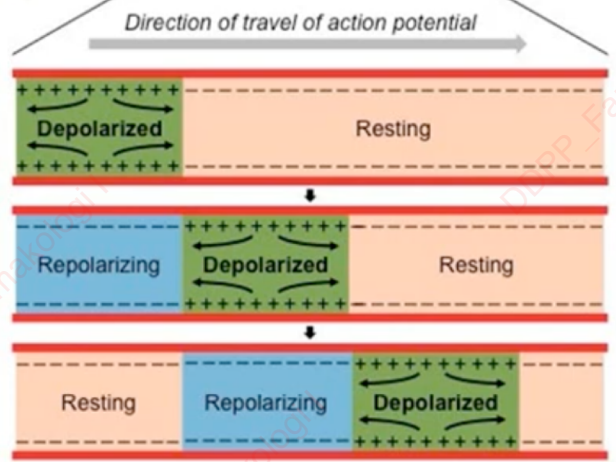
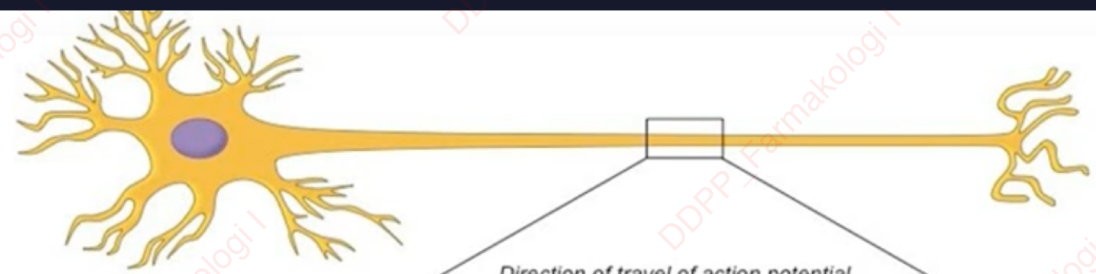




**Neuron istirahat** → keadaan diluar sel positif, sedangkan di dalam negatif

**Neuron Depolarisasi** → keadaan diluar sel negatif, sedangkan di dalam positif (ion **K** masuk, ion **Na** keluar)

**Neuron Repolarisasi** → keadaan diluar sel positif, sedangkan di dalam negatif (ion **K** keluar, ion **Na** masuk)



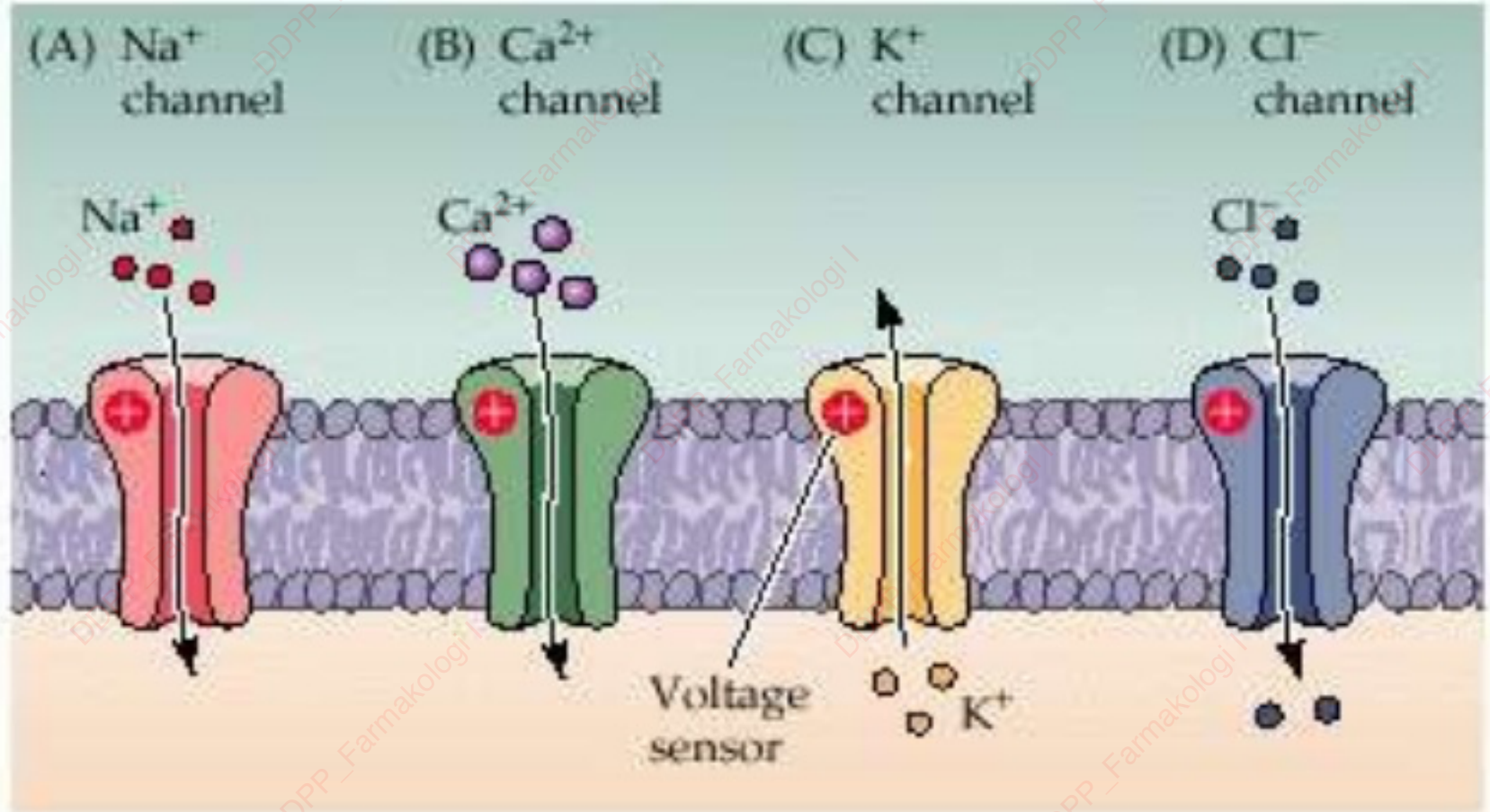
Ion channels in the axon are **voltage-gated**

Depolarization at one axon segment triggers the opening of ion channels in the next segment

Consequently, the action potential spreads along the axon as a 'wave' of depolarization

# Types of Voltage gated ion channel:

## VOLTAGE-GATED CHANNELS



# Peran kanal ion pada makhluk hidup

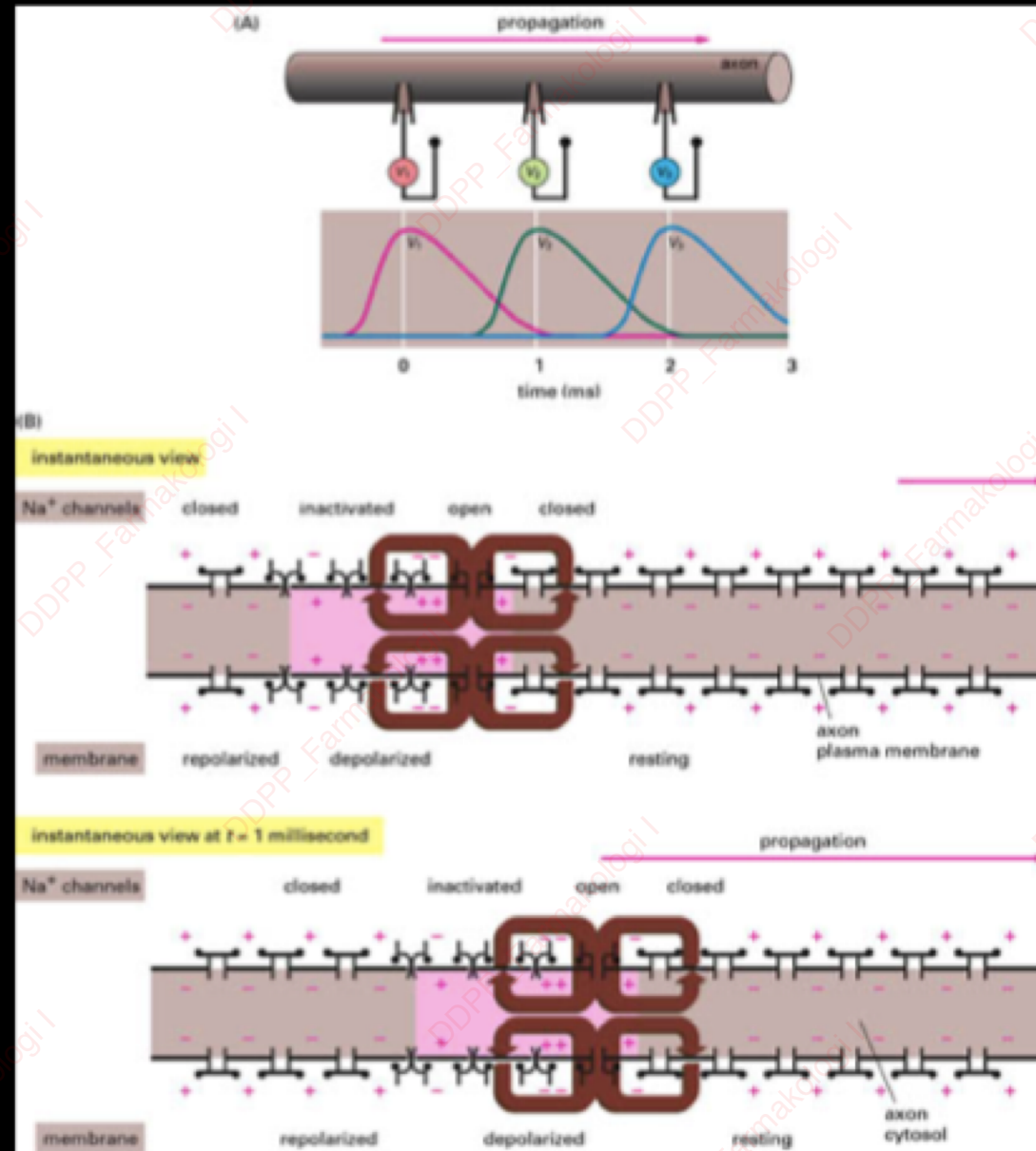


UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

- kanal  $\text{Na}^+$  → berperan dalam penyampaian impuls saraf/potensial aksi → **depolarisasi**
- Kanal  $\text{K}^+$  → kekuatan penstabil → **repolarisasi/hiperpolarisasi**
- Kanal  $\text{Ca}^{++}$  → penting dalam signaling sel → dalam berbagai aksi : **kontraksi, eksositosis, pelepasan neurotransmitter**
- Kanal  $\text{Cl}^-$  → **aliran osmotik, hiperpolarisasi**

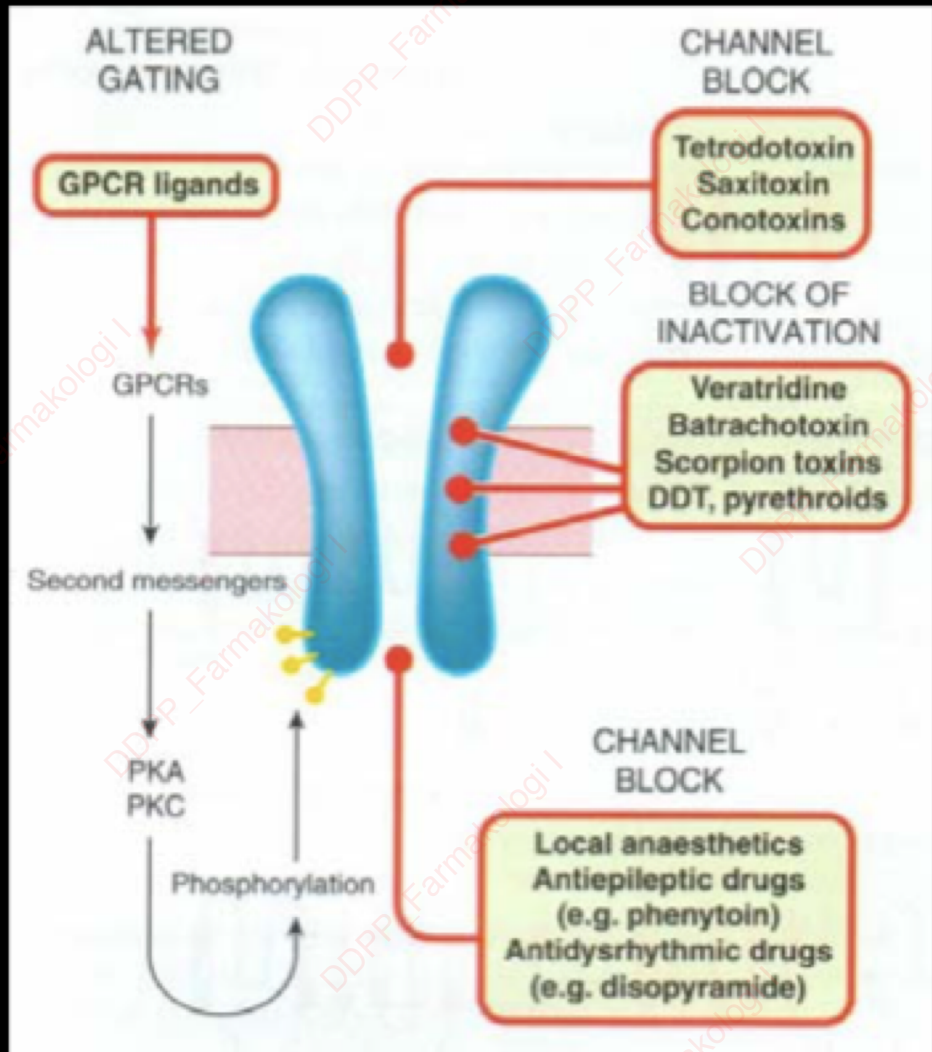
## Kanal ion Na<sup>+</sup>

- Bertanggungjawab meneruskan **potensial aksi** → akan terbuka jika terjadi depolarisasi
- Depolarisasi → kanal ion Na terbuka → ion Na melintasi membran → depolarisasi lebih lanjut pada kanal ion di sebelahnya → kanal ion Na tadi akan inaktif → terjadi berturut-turut ke kanan → **potensial aksi** terhantar sepanjang **akson** hingga ujung saraf



# Contoh obat yang beraksi pada kanal ion Na

1. **Fenitoin** dan **Karbamazepin** → memperlama proses inaktivasi kanal ion  $\text{Na}^+$  → kembalinya kanal ke bentuk aktif diperlama atau mengurangi *firing rate* → sel saraf tidak mudah dipicu → mencegah kejang
2. Anestesi lokal (**kokain**, **lidokain**, **prokain**) → melintasi membran → berikatan dengan sisi sitoplasmik kanal  $\text{Na}^+$  → kanal terinaktivasi → blokade kanal → menghambat hantaran transmisi impuls rasa sakit





## Kanal ion $K^+$

- Peran : sebagai kekuatan penstabil  
untuk repolarisasi dan mengatur resting potensial
- Pembukaan kanal  $K^+$  → menyebabkan aliran  $K^+$  keluar ke ekstra sel → hiperpolarisasi → hambatan transmisi potensial listrik
- Malfungsi kanal ion  $K^+$  → hambatan terhadap hiperpolarisasi → dapat menyebabkan hipereksitabilitas jaringan : misal penundaan repolarisasi ventrikel → aritmia jantung

**Obat-obat apa yang memiliki target aksi pada kanal K ?  
Bagaimana mekanismenya ?**

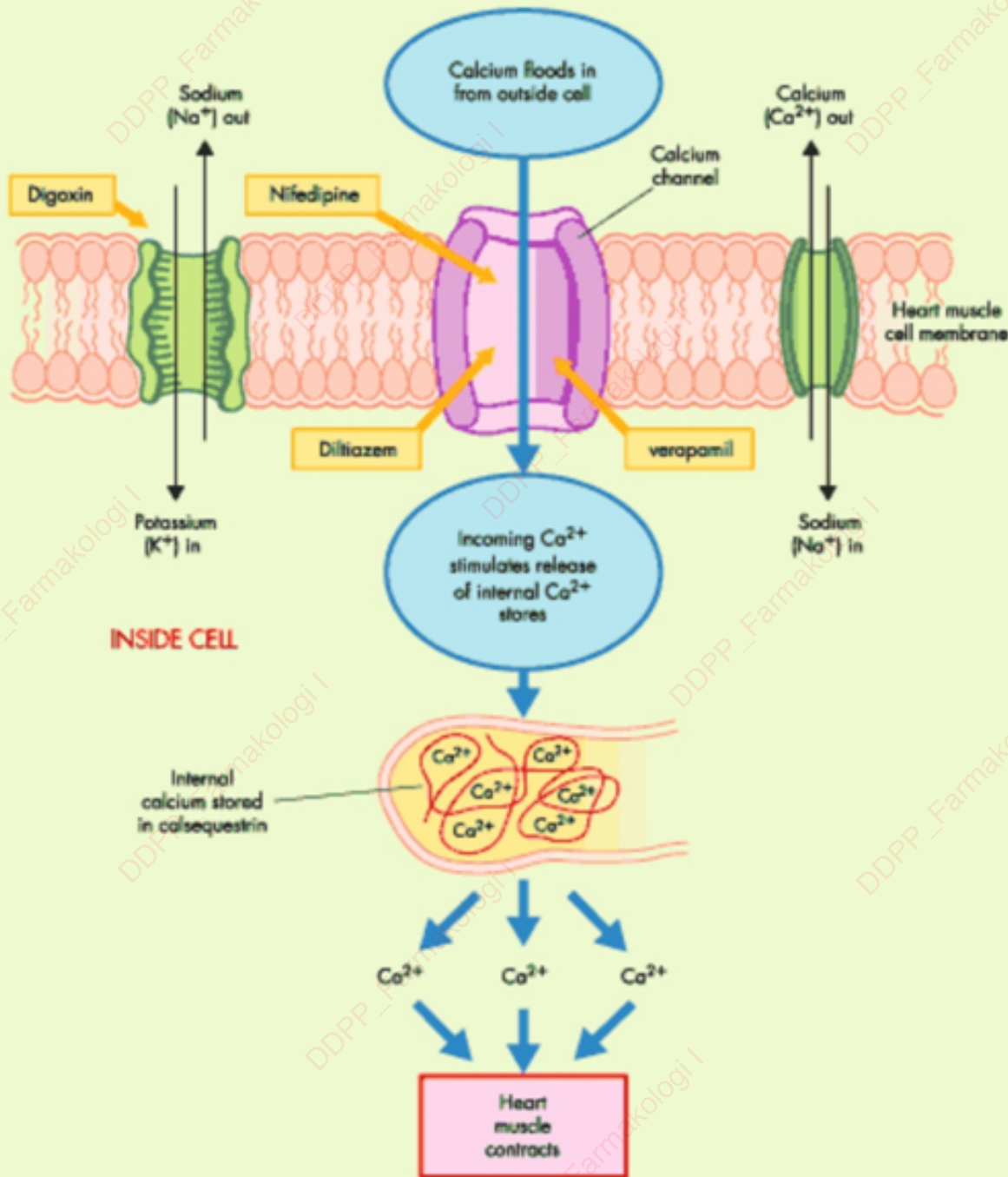
# Kanal ion $\text{Ca}^{++}$

## ➤ Calcium

- $\text{Ca}^{++}$  merupakan *second messenger* yang sangat banyak digunakan pada berbagai fungsi sel
- Konsentrasi  $\text{Ca}^{++}$  dalam sitosol sangat kecil (**10-20 nM**), di ekstrasel sebesar **1-2 mM**.
- Di dalam sel,  $\text{Ca}^{++}$  tersimpan di dalam **retikulum endoplasma (pada sel saraf)** atau di **retikulum sarcoplasma (pada sel otot)**

## Fungsi ion $\text{Ca}^{++}$ antara lain:

1. pelepasan neurotransmitter pada sel saraf
2. eksositosis pada secretory cells, contoh: **histamin dari mast cells, insulin dari sel  $\beta$  di pankreas**
3. kontraksi otot



Calcium channel blocker (CCB) adalah sekelompok obat yang bekerja dengan menghambat secara selektif masuknya ion  $\text{Ca}^{2+}$  melewati slow channel yang terdapat pada membran sel (sarkolema) otot jantung dan pembuluh darah, sehingga mendilatasi arteri utama jantung, dan meningkatkan pengiriman oksigen ke otot jantung dengan menghambat spasme arteri koroner

1. Dihydropyridine (DHP) :  
Amlodipine, Felodipine, Nicardipine, Nifedipine,
2. Dyphenilalkilamine :  
Verapamil
3. Benzotiazepin :  
Diltiazem
4. Piperazine : Sinarizine

## Kanal ion $\text{Cl}^-$

Fungsi kanal  $\text{Cl}^-$  dalam sel adalah untuk :

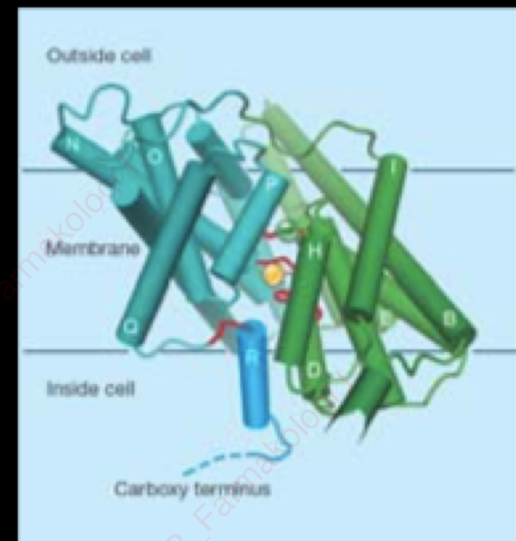
- ❖ regulasi volume dan homeostasis ionik,
- ❖ transport transepithelial, and
- ❖ Regulasi eksitabilitas elektrik

Pembukaan kanal  $\text{Cl}^-$  → aliran  $\text{Cl}^-$  masuk dalam sel → **hiperpolarisasi**

- Inaktivasi kanal  $\text{Cl}^-$  → hipereksitabilitas

- Beberapa jenis kanal  $\text{Cl}^-$  dapat diaktivasi oleh kekuatan mekanik → sel membengkak → kanal terbuka →  $\text{Cl}^-$  keluar sel diikuti oleh kation dan air → mengempis kembali

- Contoh kanal ion  $\text{Cl}^-$  terdapat pada ***cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)*** → malfungsi CFTR → disfungsi kanal ion  $\text{Cl}^-$  → ***cystic fibrosis***, infertilitas pada pria





## Obat pada kanal ion Cl

- Lubiproston (Amitiza®) → mengaktifkan kanal ClC-2 → meningkatkan sekresi cairan ke lumen usus → mengatasi obstipasi kronis idiopatik

## 2. Kanal ion teraktivasi ligan (*ligand-gated channels*)

- Kanal yang berespon terhadap adanya molekul ligan spesifik yang berada di daerah ekstraseluler tempat kanal berada
- Kanal yang memiliki tempat ikatan ligan → reseptor kanal ion

contoh :

- Reseptor asetilkolin nikotinic
- Reseptor GABA

### 3. Kanal ion teraktivasi molekul intrasel (nukleotida siklik) atau signal (*cyclic nucleotide-gated channels* atau *Calcium-activated channel*)

- Kanal yang berespon terhadap adanya **suatu molekul** yang berada di dalam **intrasel**, yang merupakan bagian dari proses *signalling*.
- misalnya terhadap **second messenger** seperti Ca, cAMP, cGMP

contoh :

- fotoreseptor di retina mata

## 4. Kanal ion teraktivasi oleh kekuatan mekanik (stretch-activated channel)

- Kanal yang berespon terhadap kekuatan mekanis yang timbul dari peregangan atau pengerutan lokal membran di sekitar kanal tersebut



## 5. Kanal ion terkait protein G (*G-protein-gated channel*)



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

- Kanal yang terkait dengan protein G dan teraktivasi jika protein G teraktivasi

contoh :

Reseptor asetilkolin muskarinik



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

# Molekul pembawa

# MOLEKUL PEMBAWA sebagai target aksi obat



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

- Obat dpt bekerja dgn cara menghambat kerja suatu molekul pembawa (carrier) atau transporter.
- Protein yg bertindak sbg transporter:
  - Memiliki BM besar
  - Berada di membran sel (melintasi membran)
  - Bekerja dgn cara mengubah konformasinya, di mana salah satu sisinya dpt berikatan dgn senyawa yg akan dibawanya shg suatu senyawa dpt menyeberang dr satu sisi membran sel ke sisi yg lain
- Transpor yg tjd umumnya adalah transpor dari luar sel masuk ke dlm sel



# 3. Molekul Pembawa

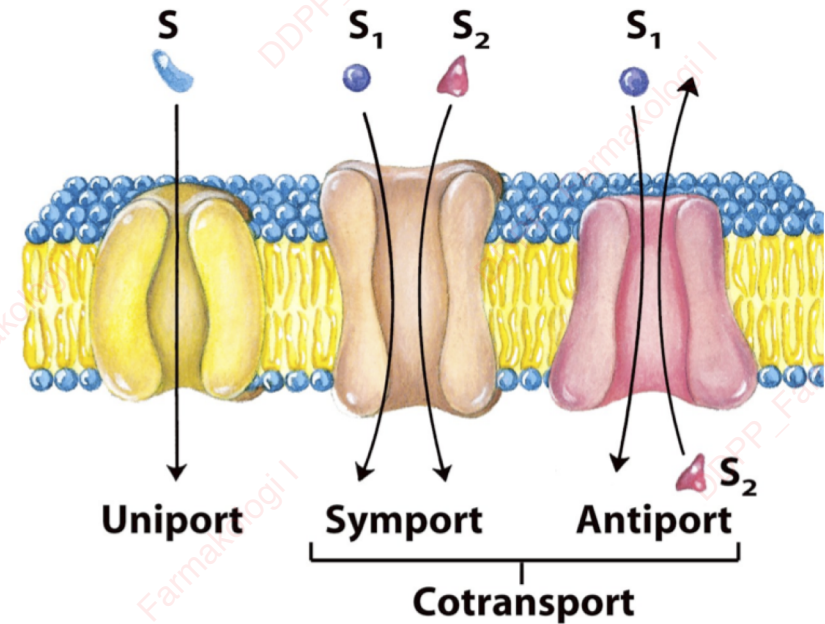


UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

## Klasifikasi Protein Transport Membran

### 1. Transporter :

- symport = co-transport
- antiport
- uniport



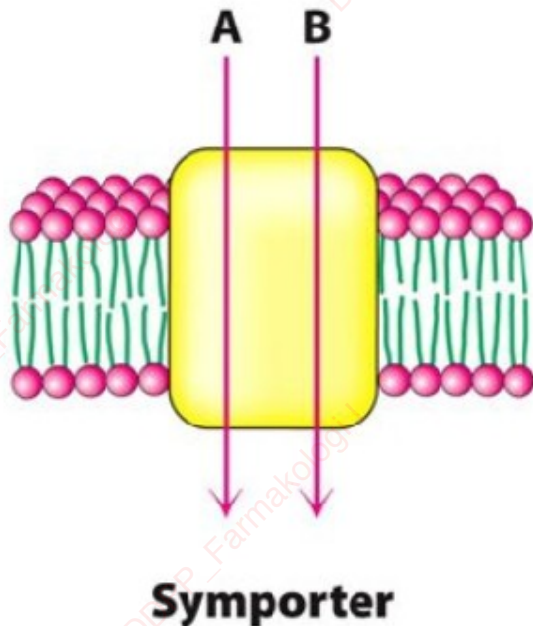
### 2. ATP-powered Ion Pump

Contoh : Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase pump, Calcium pump, K<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> ATPase di sel parietal lambung

# Transporter : 1. Symport



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA



Transporter yang menggunakan gradient elektrokimia dari satu ion untuk mengangkut ion lainnya dalam melintasi membran

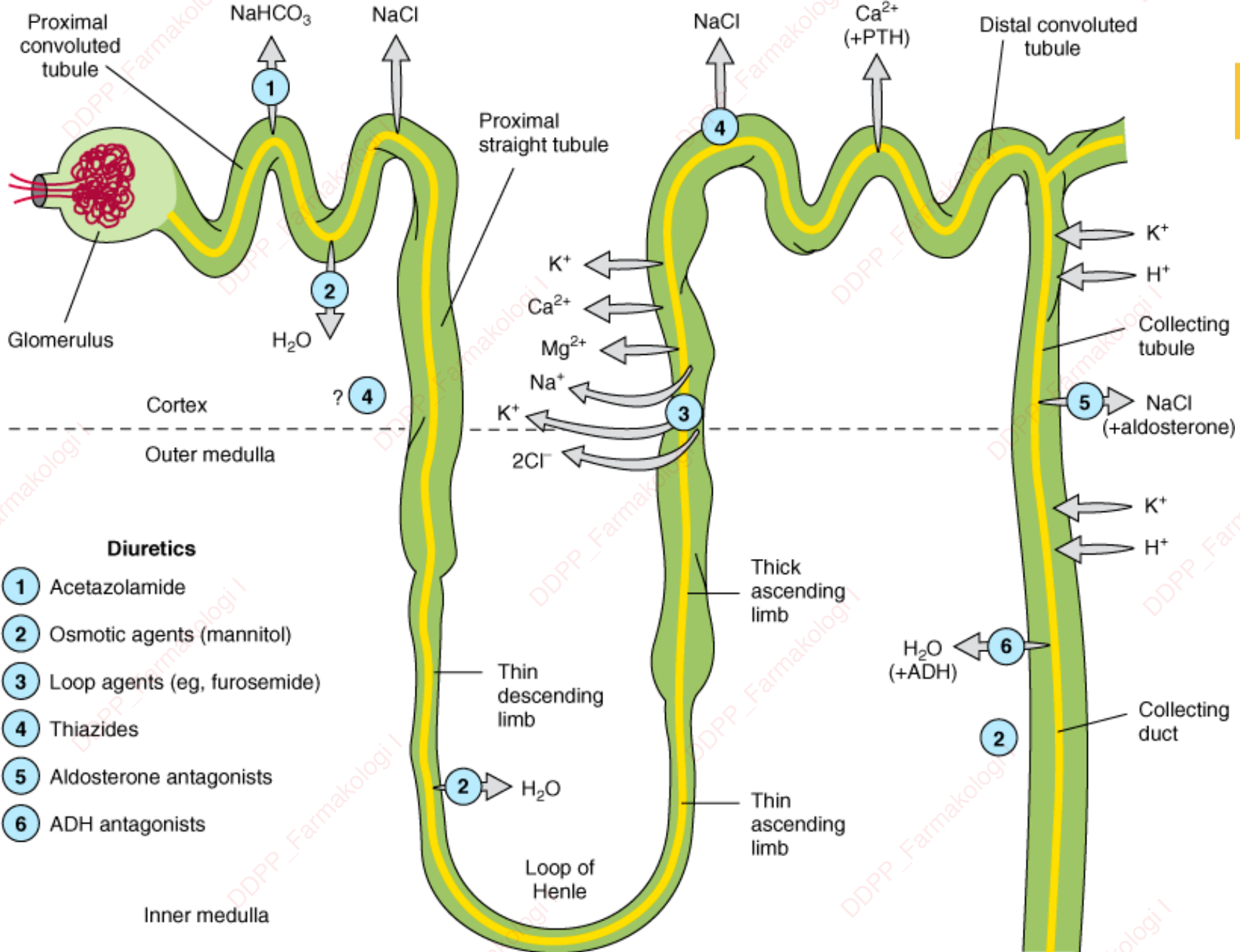
Contoh: simport glukosa  $\text{Na}^+$  (mengantar glukosa dan ion  $\text{Na}$  ke dlm sel)

# Transporter : 1. Symport



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

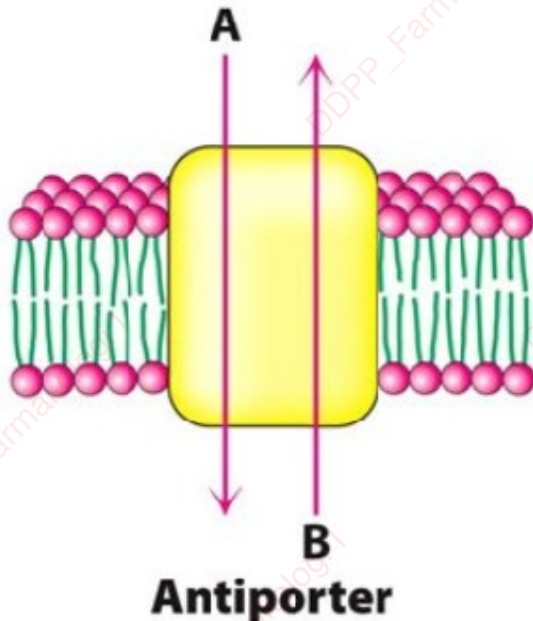
- **Thiazide** → memblok  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  symporter pada tubulus distal → menghambat reabsorpsi  $\text{Na}^+$  dan  $\text{Cl}^-$  → diuretika
- **Manitol** → pada tubulus renalis proximal → mencegah reabsorpsi air → osmotic diuretik
- **Loop diuretic** (furosemid, torsemid, bumetanid, asam etakrinat) → pada ansa henle asenden → menghambat  $\text{Na-K-2Cl}$  co transporter --> menghambat reabsorpsi elektrolit  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , dan transportasi  $\text{Cl}^-$  → volume urin meningkat
- **amiloride, triamterene, spiro lactones** → pada tubulus distal memblok luminal membran  $\text{Na}^+$  → menghambat reabsorpsi  $\text{Na}^+$ , menurunkan transport  $\text{Na}^+$  → diuresis



# Transporter : 2. Antiport



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA



Transporter yang menggunakan gradient elektrokimia dari satu ion untuk menggerakkan ion lainnya untuk melintasi membran pada sisi yang lain

Contoh

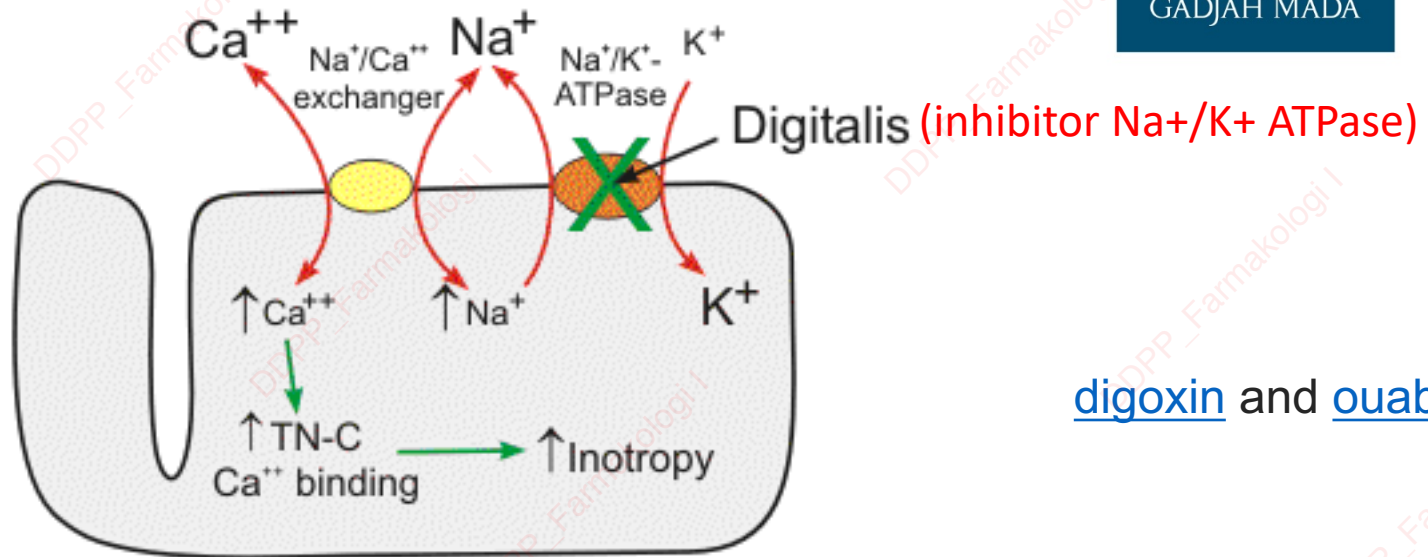
adenine nucleotide translocase (ADP/ATP exchanger) yg mengkatalis pertukaran 1:1 ADP dgn ATP menyeberangi membran dlm mitokondria  
Ca<sup>2+</sup> exchanger menukar 3Na<sup>+</sup> untuk 1 Ca<sup>++</sup>



# Transporter : 2. Antiport



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA



[digoxin](#) and [ouabain](#)

The [Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger](#).

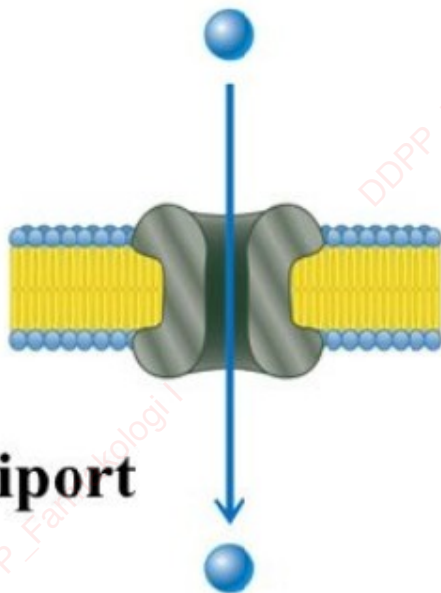
The electrochemical gradient of Na<sup>+</sup> is used to pump Ca<sup>2+</sup> out of the cell and thereby regulate the cytosolic Ca<sup>2+</sup> level. remove cytoplasmic calcium, exchanges one calcium ion for three sodium ions.

The [Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase pump](#), which typically pumps out 3 Na<sup>+</sup> ions for every 2 K<sup>+</sup> ions pumped in

# Transporter : 3. Uniport / Hydrophilic Agent Transporter



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA



**Uniport**

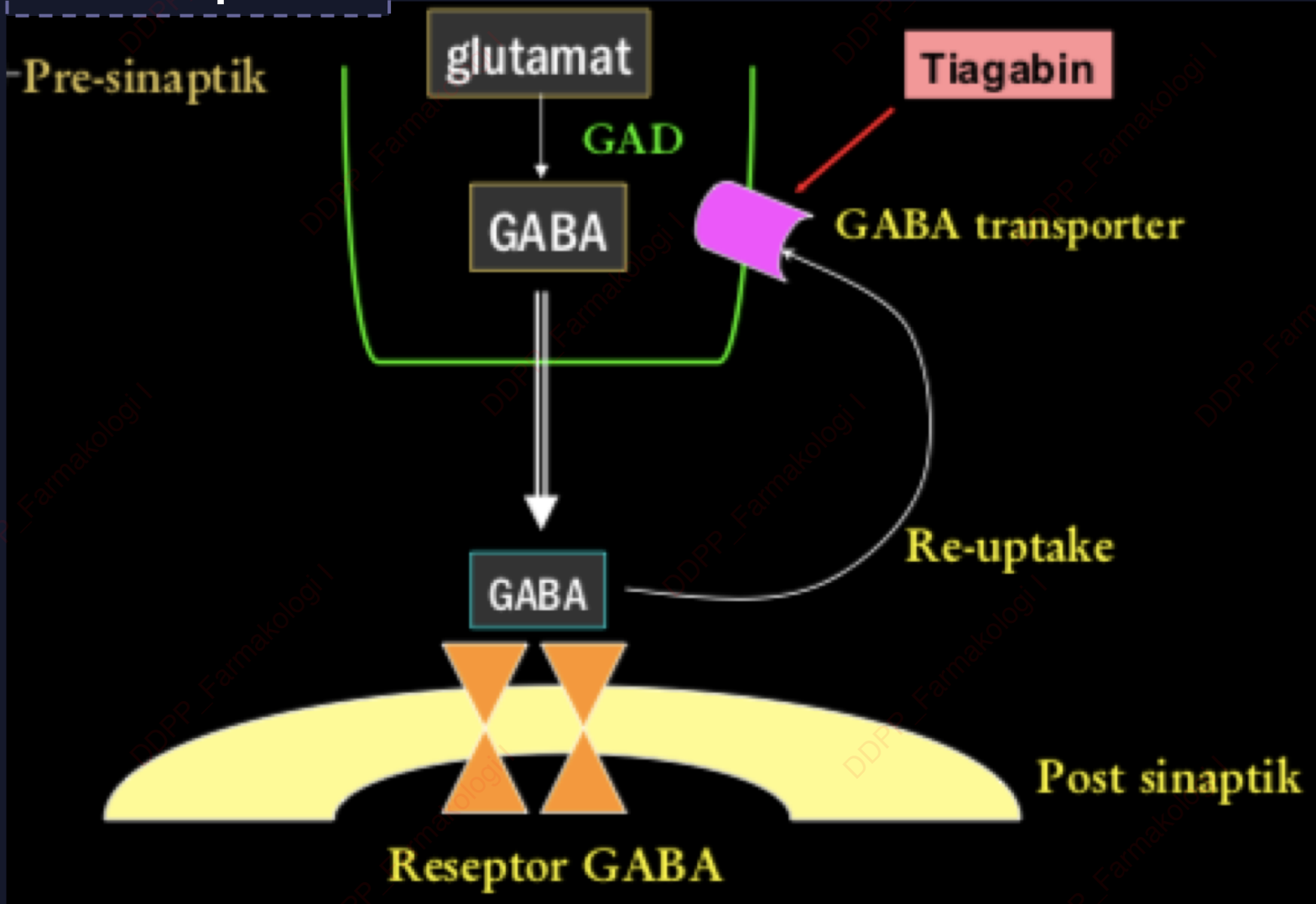
Transporter yang membantu transport senyawa hidrofilik (selain ion) dalam melintasi membran sel

- Transporter glukosa GLUT1
- Transporter GABA
- Transporter kolin



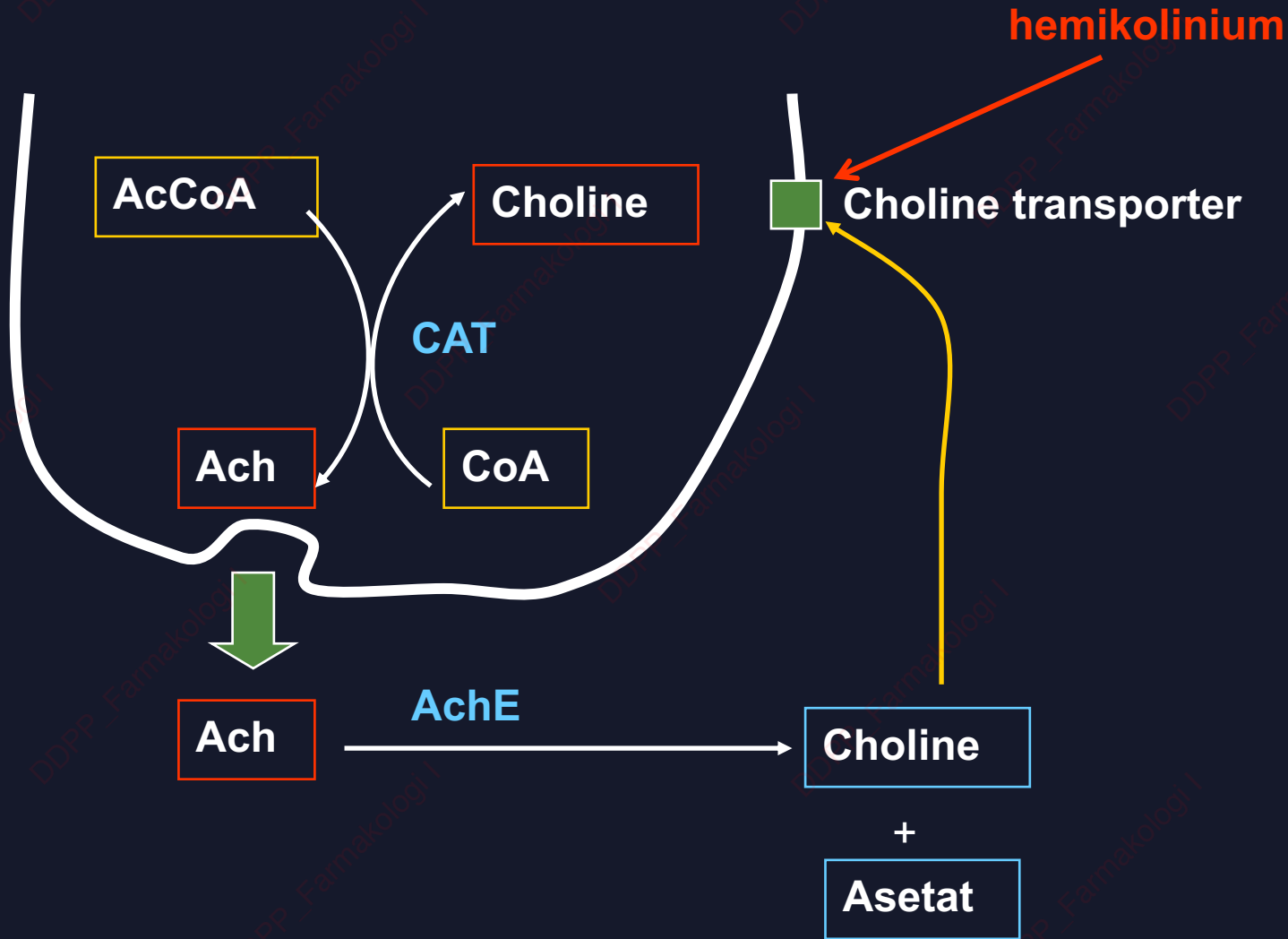
- Suatu obat dpt beraksi pd uniport shg menghambat fungsinya
- Obat dgn mekanisme ini banyak dijumpai pd obat2 sistem saraf
- Pd sistem saraf, utk mengontrol jumlah neurotransmitter yg sdh dilepaskan dr ujung presinaps, diperlukan mekanisme utk mengurangi jumlah neurotransmitter tsb dgn cara didegradasi dgn bantuan enzim ttt atau diambil kembali (di-re uptake) masuk ke dlm ujung saraf presinaps.
- Peristiwa re uptake tsb memerlukan bantuan suatu transporter, umumnya uniport, yg berada pd membran sel saraf presinaps.
- Jika suatu obat berkasi menghambat uniport tsb → proses re uptake akan terhambat → jumlah neurotransmitter yg terdpt pd celah sinaps atau tempat aksinya menjadi meningkat

### 3. Uniport



**Tiagabin** (obat antiepilepsi) → menghambat pengembalian kembali (reuptake) GABA menuju ujung saraf prasinaptik → aktivitas sel saraf berkurang

# 3. Uniport



**Hemikolinium** → menghambat reuptake kolin → menurunkan aktivitas saraf kolinergik

## 2. ATP-powered Ion Pump



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

Adenosine triphosphate (ATP) driven proton pumps (also referred to as proton ATPases or H<sup>+</sup>-ATPases)

are proton pumps driven by the **hydrolysis of adenosine triphosphate (ATP)**.

ATP-powered pumps (ATPases) couple the splitting, or hydrolysis, of ATP with the movement of ions across a membrane against a concentration gradient.

**ATP is hydrolyzed directly to ADP and inorganic phosphate, and the energy released is used to move one or more ions across the cell membrane.**

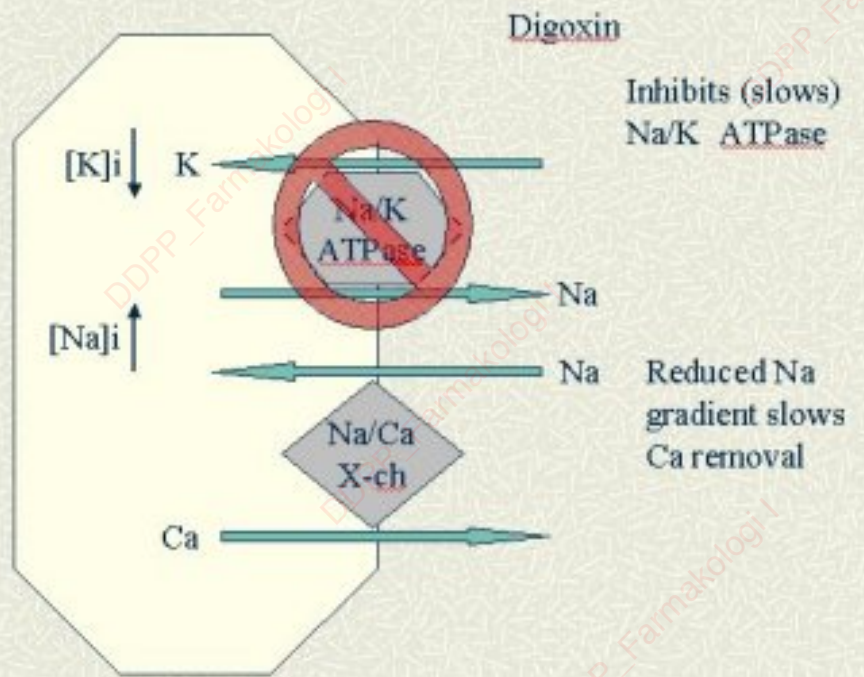
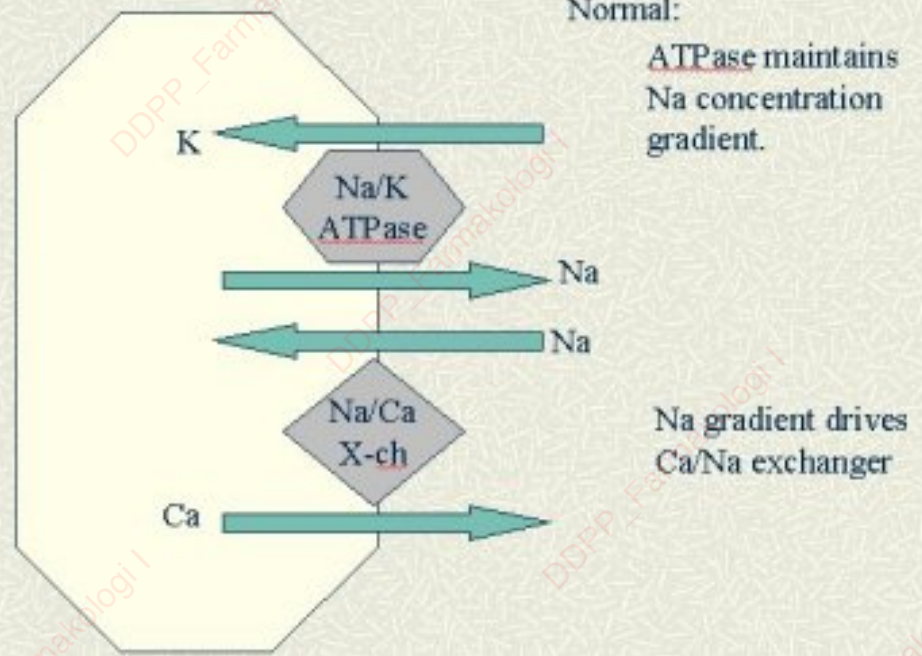
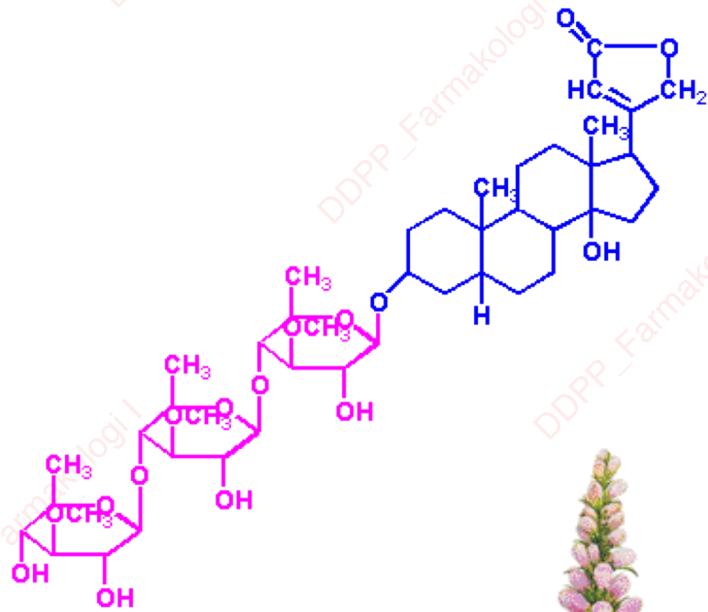
As much as 25% of a cell's ATP reserves may be spent in such ion transport.



# ATP-powered ion pumps

- $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase
  - Terdapat di plasma membran pada hampir sebagian besar sel makhluk hidup
  - Berdsr arah ion yg ditranspor, pompa ini bisa disebut pompa antiport
  - Pompa ini membawa ion  $\text{Na}^+$  ke luar dari sel
  - Pompa ini berperan menjaga potensial istirahat sel misalnya pd jantung
- Pompa ini mjd target aksi digoksin sebagai kardiotonik

# Digoksin







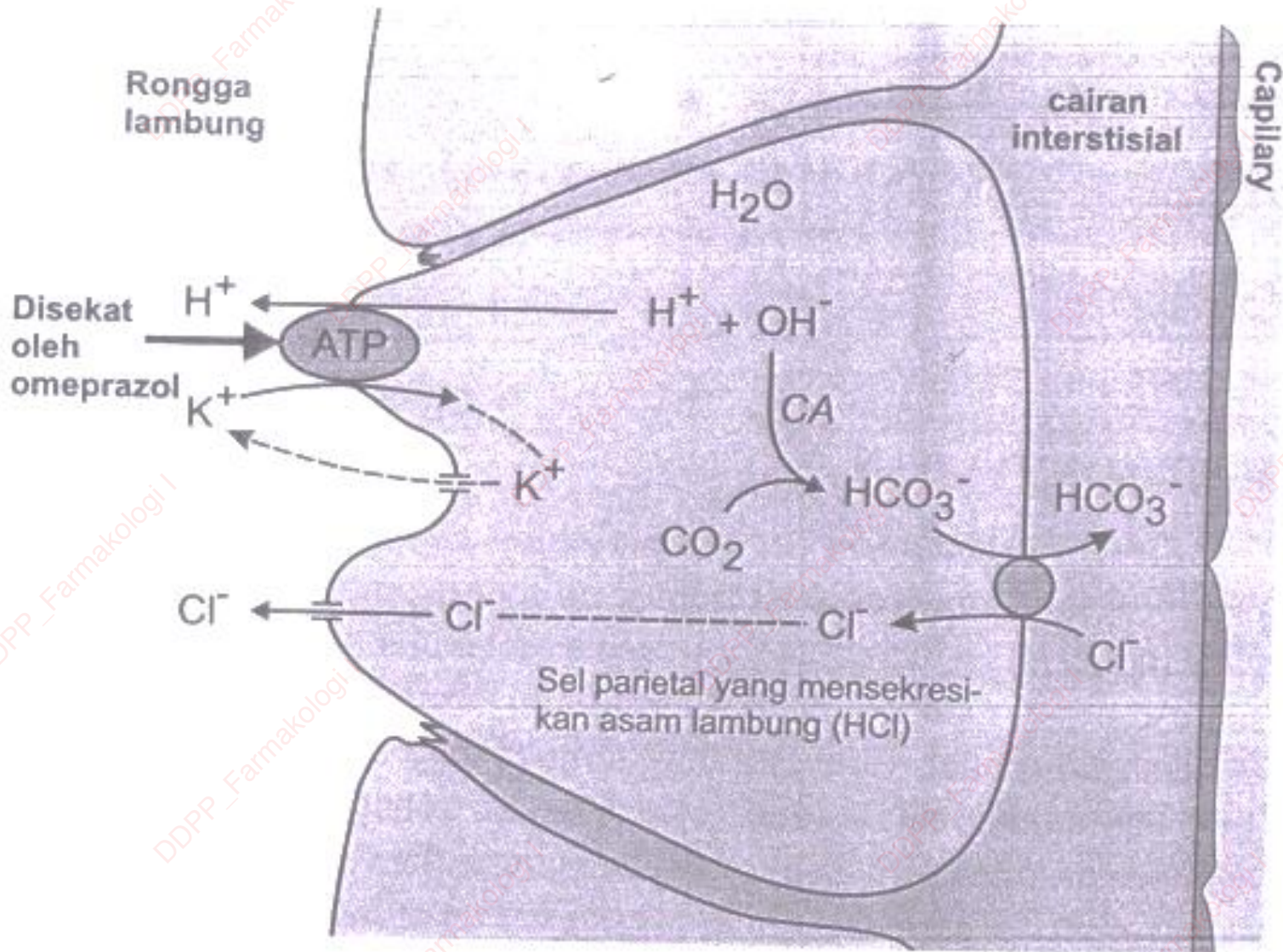
# H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase

- Terdapat pada membran sel parietal lambung dan terlibat dalam sekresi asam lambung
- Merupakan pompa antiport
- Mentranspor ion H<sup>+</sup> keluar dari sel parietal menuju ke rongga lambung, bertukar dengan ion K<sup>+</sup> yang masuk ke dalam sel
- Disebut juga pompa proton → target bagi obat proton pump inhibitor (PPI) yang menekan sekresi asam lambung pada tukak lambung
  - Omeprazol, lansoprazol, rabeprazol

# OMZ → PPI



UNIVERSITAS





# Ca<sup>2+</sup>-ATPase

- Terdpt pd permukaan retikulum endoplasma dan membran sel
- Mengkatalis transpor Ca<sup>2+</sup> keluar dari sitosol
- Pompa ini sangat penting utk menjaga agar kadar Ca<sup>2+</sup> sitosol tetap rendah

## 2. ATP-POWERED ION PUMP

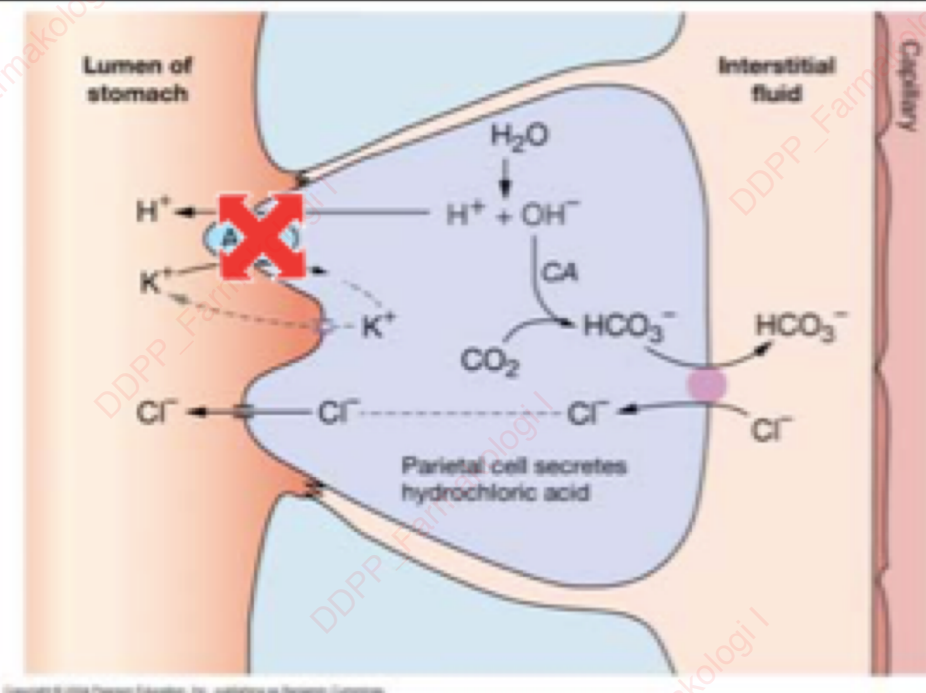
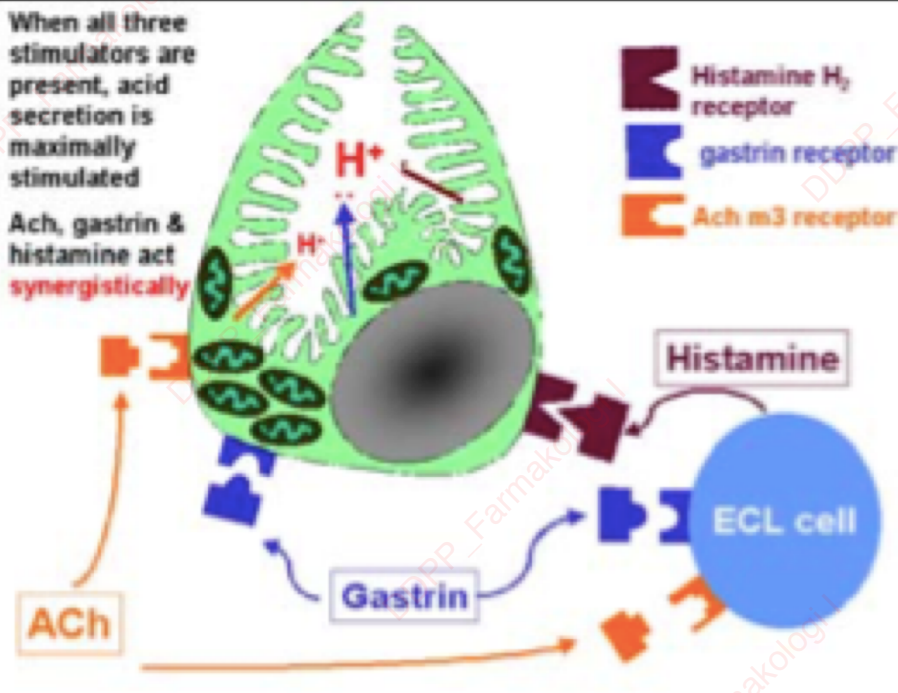
-  $K^+/H^+$  ATPase (proton pump) di sel parietal lambung

Apabila dipacu terus  $\rightarrow$  aliran ion  $H^+$  ke rongga lambung meningkat  
 $\rightarrow HCl \gg \rightarrow$  iritasi lambung

Contoh Obat : Omeprazol

When all three stimulators are present, acid secretion is maximally stimulated

Ach, gastrin & histamine act synergistically





UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

# Receptor

# 4. Reseptor



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

Suatu **makromolekul** seluler yang secara spesifik dan langsung berikatan dengan **agonis/ligan (obat, hormon, neurotransmitter)** untuk memicu signaling kimia antara dan dalam sel → menimbulkan efek

# Fungsi Reseptor



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

- mengenal dan mengikat suatu ligan/obat dengan **spesifisitas** yang tinggi
- meneruskan signal ke dalam sel melalui:
  1. perubahan permeabilitas membran
  2. pembentukan second messenger
  3. mempengaruhi transkripsi gen



## Beberapa istilah penting:

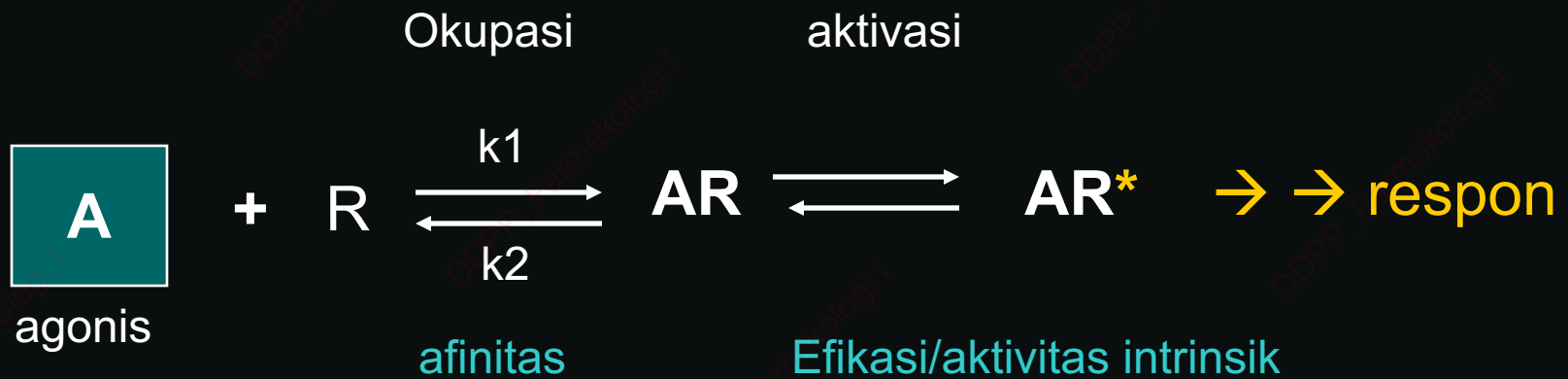
- **Ligan** : Molekul spesifik (obat) yang dapat mengikat reseptor
- **Afinitas**: Kemampuan ligan untuk mengikat reseptor → afinitas besar = semakin mudah berikatan dengan reseptor (cocok)
- **Efikasi**: Perubahan/efek maksimal yang dapat dihasilkan oleh suatu obat

Analogi **kunci** dan **gembok** → obat dengan reseptor seperti kunci dan gemboknya → Kenyataan ?

- 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




# Aksi obat spesifik



R : Konsentrasi reseptor dalam biofase

k 1 : Konstanta/tetapan laju asosiasi (pengabungan) obat dan reseptor

k 2 : Konstanta / tetapan laju disosiasi (peruraian) kompleks obat – reseptor

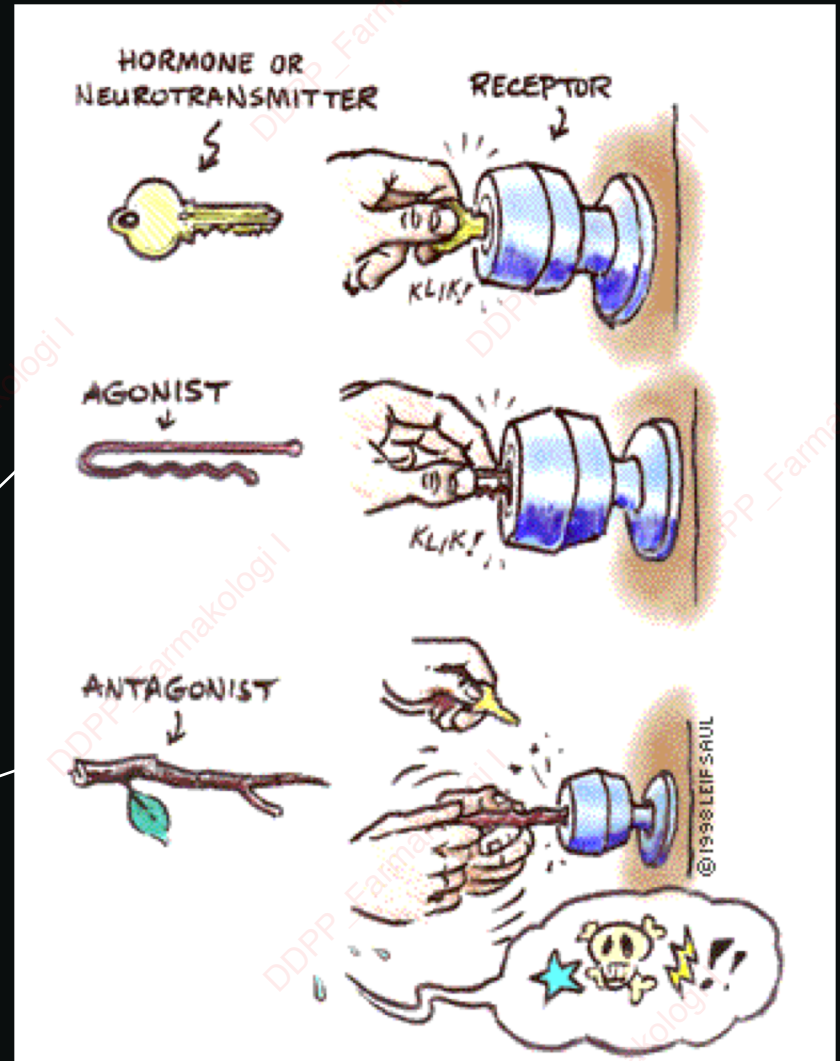
- 
- An agonist is a drug or other chemical that can bind to a receptor to produce a physiologic reaction typical of a naturally occurring substance. Ephedrine can act as an agonist of norepinephrine at adrenergic receptors.
  - An antagonist is chemical substance or drug that interferes with the physiological action of another, especially by binding and blocking its receptor.

# Agonism and Antagonism

**Agonists** facilitate receptor response

**Antagonists** inhibit receptor response

(direct ant/agonists)



# Aksi obat spesifik (lanjutan)

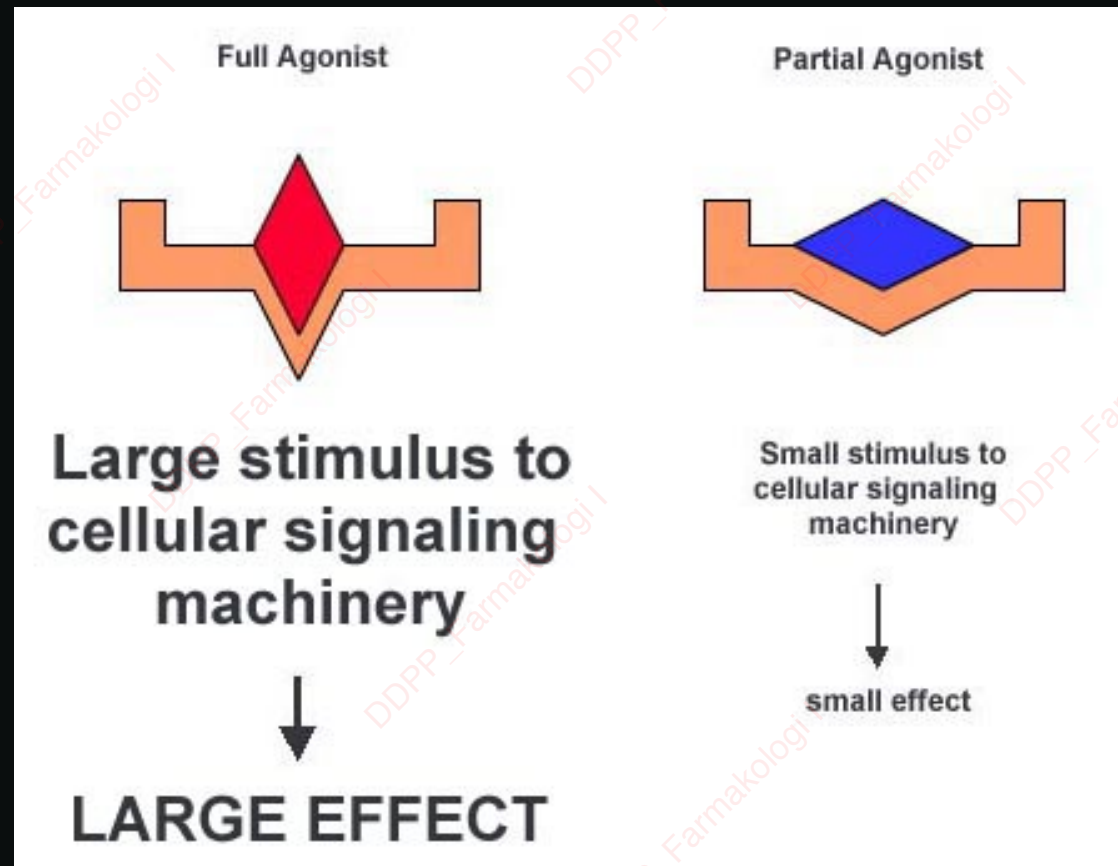
- Diawali dengan okupasi (pendudukan) obat pada tempat aksinya
- Obat = Ligan
  - **Agonis** → ligan/obat yang dapat berikatan dengan reseptor dan menghasilkan efek
  - **Antagonis** → ligan yang dapat berikatan dengan reseptor tapi tidak menghasilkan efek
- Tempat aksi = Reseptor

Efek/respon yang ditimbulkan:

- Sebanding dengan jumlah reseptor yang berinteraksi dengan obat
- Sebanding dengan kompleks obat-reseptor yang terbentuk

# Macam agonis

- Full agonis
- Partial agonis



Aktivitas intrinsik = 1

Aktivitas intrinsik < 1

# Agonists/Antagonists

- Full

A single drug can bind to a single receptor and cause a mix of effects (agonist, partial agonist, inverse agonist, antagonist)

- Partial

- Direct/Competitive

- Indirect/Noncompetitive

- Inverse

Functional Selectivity Hypothesis:  
Conformational change induced by a ligand-receptor interaction may cause differential functional activation depending on the G-protein and other proteins associated with the target receptor

# Modes of Action

## ■ Agonism

- A compound that does the job of a natural substance.
- Does not effect the rate of an enzyme catalyzed reaction.

## ■ Up/down regulation

- Tolerance/sensitivity at the cellular level may be due to a change in receptors (without the appropriate subunit) due to changes in stimulation

## ■ Antagonism

- A compound inhibits an enzyme from doing its job.
- Slows down an enzymatically catalyzed reaction.

# SYARAT AGONIS DAPAT MENIMBULKAN RESPON

## 1. Afinitas

kemampuan obat untuk berinteraksi dengan reseptornya → parameter ??

$$\begin{aligned} pD_2 &= \log ( 1 / [ D ]_{maks/2} ) \\ &= - \log ( [ D ]_{maks/2} ) \\ &= \log ( 1 / K_D ) \end{aligned}$$

ukuran kemampuan agonis untuk berinteraksi membentuk kompleks dengan suatu reseptor  
→ Makna ??

nilai  $pD_2$  besar maka afinitas semakin besar dan sensitivitas reseptor terhadap obat juga semakin besar

## 2. Aktivitas intrinsik/efikasi

kemampuan suatu obat untuk menghasilkan efek atau respon jaringan → Fungsi ??

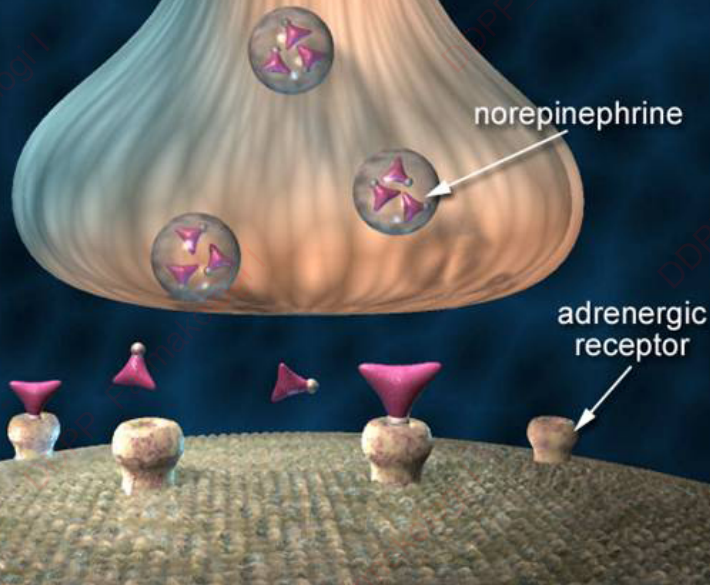
menentukan besarnya efek maksimum yang dicapai oleh suatu senyawa

efek maksimum ??

= efek dalam skala respon maksimum jaringan



## The Noradrenergic Neuron



Source: Adapted from < <http://www.drugabuse.gov/pubs/teaching/Teaching4/Teaching.html> >

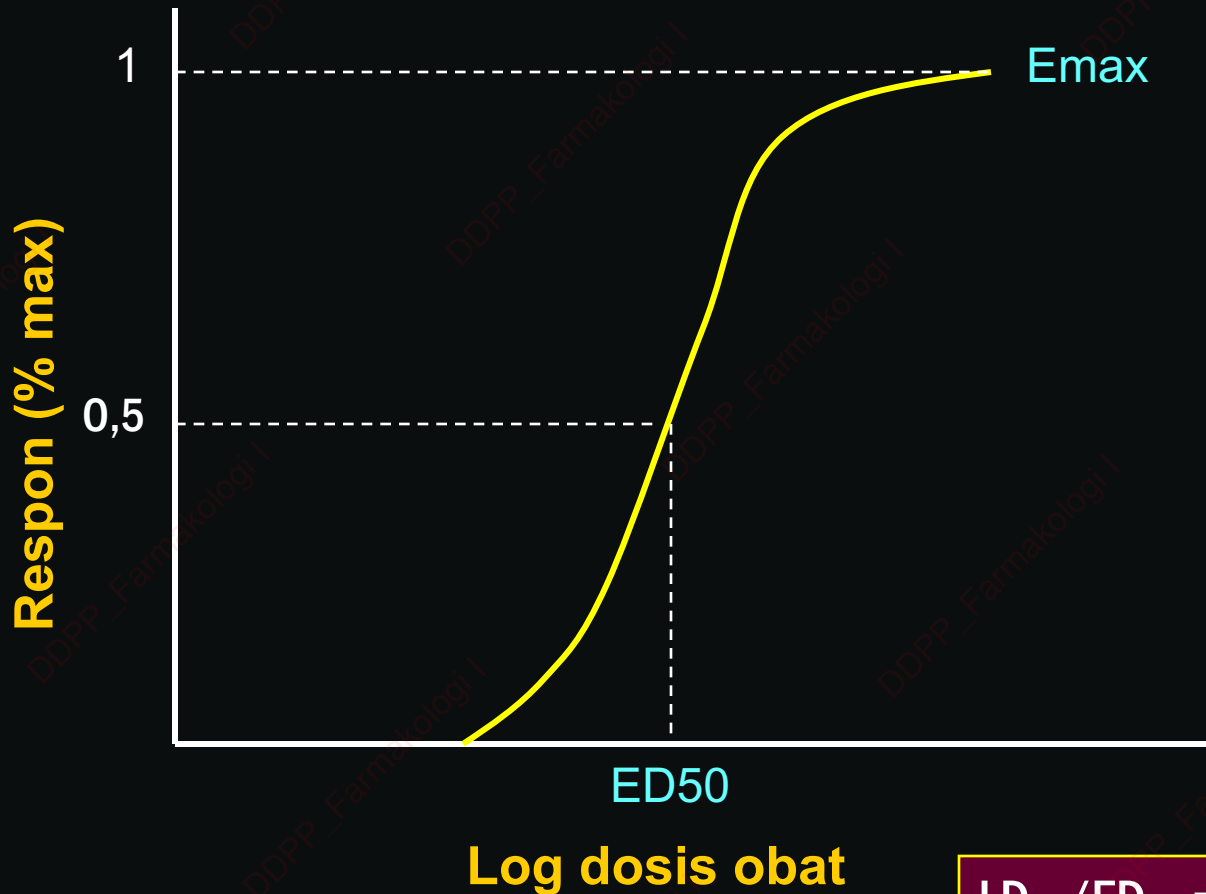
- An agonist is a drug or other chemical that can bind to a receptor to produce a physiologic reaction typical of a naturally occurring substance. Ephedrine can act as an agonist of norepinephrine at adrenergic receptors.
- heart beat faster, open up lung passages to make breathing easier, and help the brain focus better
- Ephedrine can act as an agonist of norepinephrine at adrenergic receptors.
- Ephedrine, is the active compound in the plant called *Ephedra* or *Ma Huang*. It is an alkaloid because it contains a nitrogen atom
- A less potent version of ephedrine found in the Ephedra plant is pseudoephedrine, which is contained in many popular decongestant cold remedies.

## ■ **HOW DOES EPHEDRINE WORK?**

Ephedrine acts at the norepinephrine synapse, the connection between a neuron that releases norepinephrine and a neighboring cell.

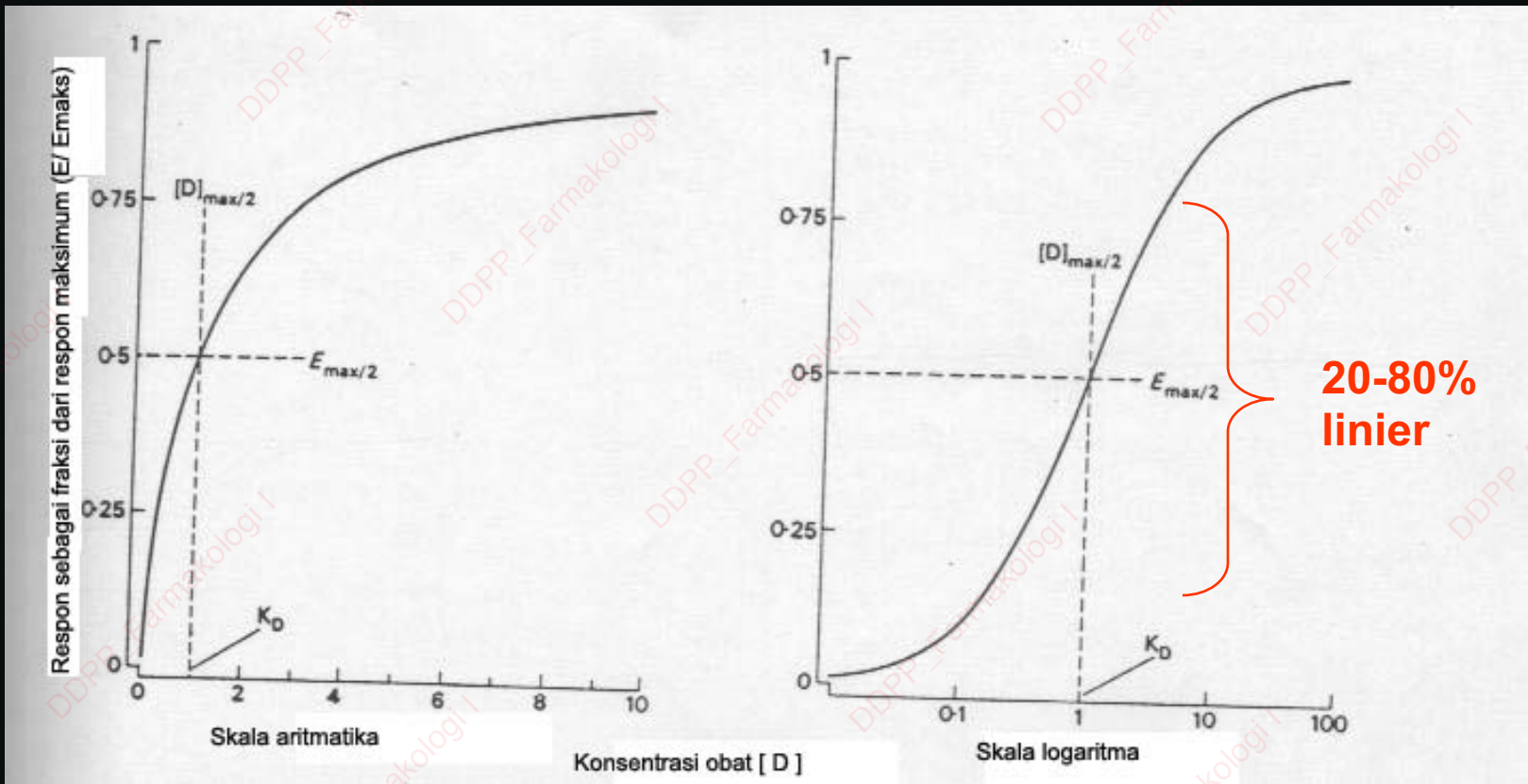
- Norepinephrine is stored in vesicles in the terminal of a neuron. Normally norepinephrine (also called noradrenaline) is released in small quantities from the vesicles into the synaptic space. Then it binds to adrenergic receptors on the receiving cell, and depending on what type of receiving cell is present, e.g., a neuron or a cardiac cell, a specific response is produced. Neurons might fire, or a cardiac cell might fire to increase the heart rate.
- Ephedrine's principal mechanism of action, like that of amphetamine, is to cause more norepinephrine to be released from its storage vesicles in the terminal of neurons. This increases the amount of norepinephrine in the synaptic space compared to normal conditions. More norepinephrine binds to adrenergic receptors, resulting in relaxation of the bronchioles, increased heart rate and blood pressure, and a generally increased state of arousal. These effects are sometimes called an adrenaline rush. Ephedrine can also bind to adrenergic receptors to mimic the actions of norepinephrine.

Apabila dibuat plot antara **dosis obat** vs **efek/respon**, maka kurva yang dihasilkan :



$$LD_{50}/ED_{50} = \text{Indeks terapi}$$

# Macam kurva dose vs response

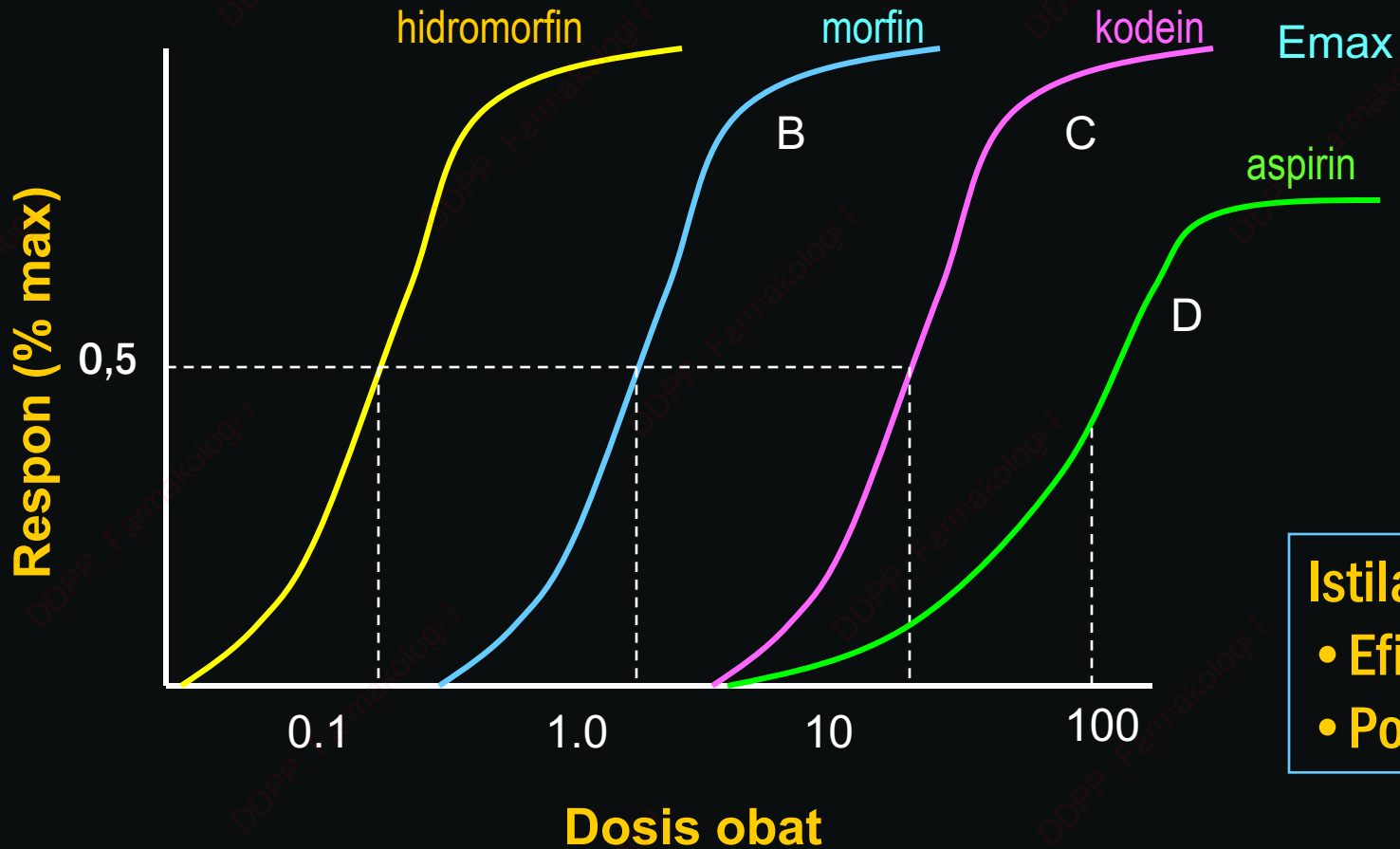


Kurva hiperbolik

Kurva sigmoid

Lebih banyak dipakai → lebih mudah dalam analisa farmakodinamika

Obat A, B, dan C adalah seri agonis, semua dapat mencapai Emax. Obat mana yang paling poten ? Bagaimana dengan obat D ?

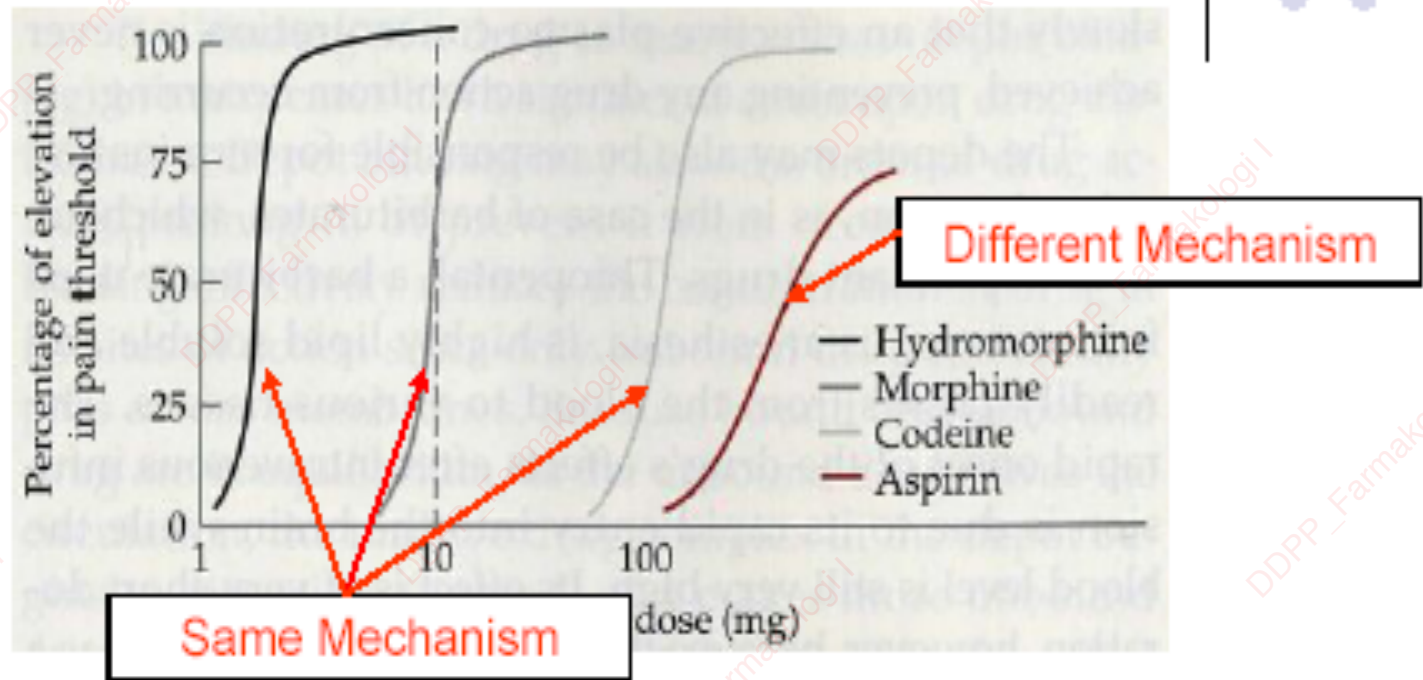


- Istilah:
- Efikasi ?
  - Potensi ?

# Dose-Response Curves



What can the dose-response curve tell us?



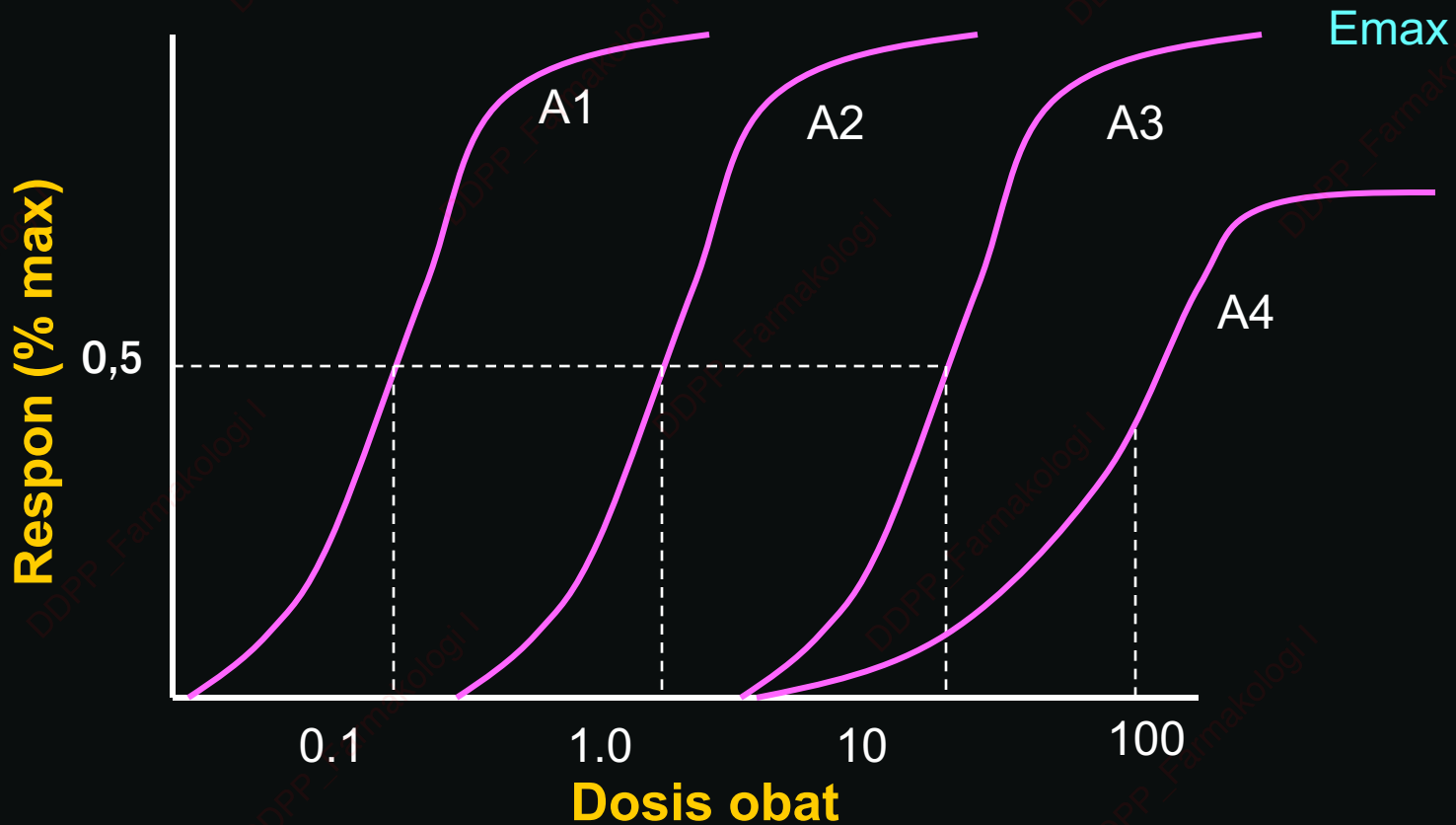
- **Mechanism of Action** (e.g., receptor)
  - Despite great differences in potency among the three opiate drugs, their maximum effectiveness and shapes are the same.
  - This similarities indicate that the three drugs are acting at the same receptors, but with different accessibility, affinity and efficacy.

# Konsep Reseptor cadangan (spare receptor)

Pada obat-obat tertentu yang sangat poten dan efikasi tinggi:

- $E_{maks}$  dapat diproduksi oleh agonis dalam jumlah kecil saja dari reseptor yang didudukinya.
- Obat yang berbeda dapat mempunyai kapasitas yang berbeda untuk menginisiasi respon dan menduduki proporsi yang berbeda dari reseptor ketika memproduksi respon yang seimbang
- efek maksimum dapat dicapai tanpa harus menduduki semua jumlah reseptor yang tersedia
- Sisa reseptor dinamakan *spare reseptor* atau **reseptor cadangan**

## Kurva dosis vs respon suatu obat dengan keberadaan suatu antagonis



Kurva akan bergeser ke kanan, jika reseptor telah jenuh, maka peningkatan dosis tidak bisa mencapai efek maksimumnya



# Macam Antagonis

- **Antagonis kompetitif**
- Suatu obat yang mengikat reseptor secara reversibel pada daerah yang sama dengan tempat ikatan agonis, tetapi tidak menyebabkan efek
- Efek antagonis kompetitif dapat diatasi dengan peningkatan konsentrasi agonis, sehingga meningkatkan proporsi reseptor yang dapat diduduki oleh agonis
- **Antagonis irreversibel**
- Antagonis yang dapat mengikat reseptor secara kuat dan bersifat irreversibel → tidak bisa diatasi dengan penambahan agonis
- **Antagonis non-kompetitif**
- Suatu antagonis yang dapat mengurangi efektifitas suatu agonis melalui mekanisme selain berikatan dengan tempat ikatan agonis pada reseptor

## **Inverse agonist**

Obat yang memiliki efek yang berlawanan dengan agonis, jika berikatan dengan reseptor yang sama dengan agonis

**Contoh :**

Receptor X akan membuka pintu rumah jika ada agonis yang berikatan dan mengaktifkannya, sedangkan jika reseptor tersebut berikatan dan diaktifkan oleh inverse agonis, reseptor akan bekerja menutup pintu rumah

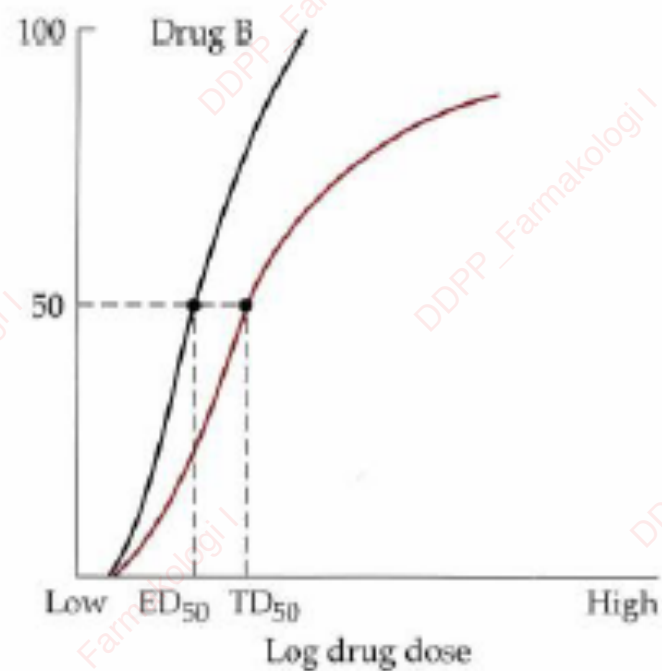
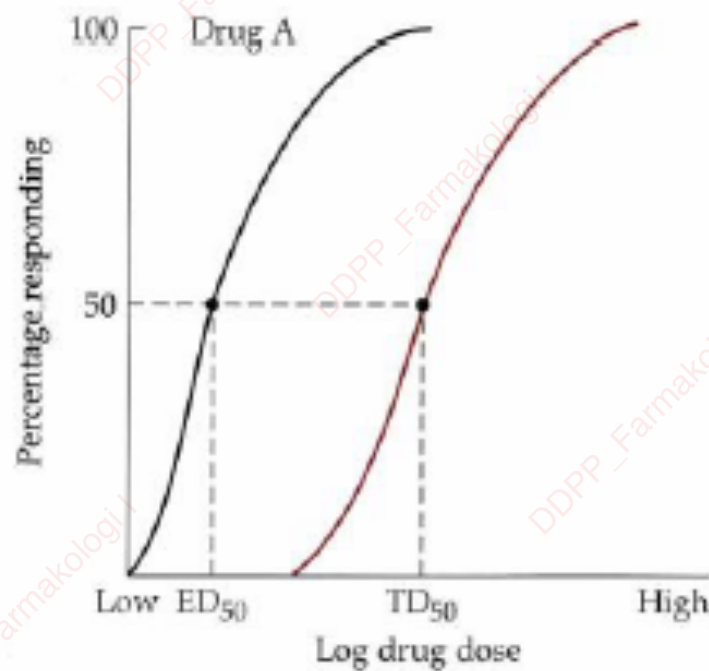
**Jadi :**

Inverse agonis tetap bisa mengaktifkan reseptor, tetapi efeknya adalah kebalikan dari agonis

**Apa bedanya dengan antagonis ?**

# The Therapeutic Index

- **ED50** = dosis yang diperlukan agar menghasilkan efek terapi pada 50% populasi
- **LD50** = dosis yang menyebabkan kematian pada 50% populasi
- Rasio dosis letal (LD50) dengan dosis efektif (ED50) disebut indeks terapi
- Definisi formal :  
 **$TI = LD50 / ED50$**



- Which drug has the higher Therapeutic Index?
- Which drug is more safe?

# Toleransi dan sensitisasi

Efek suatu obat mungkin berubah dengan pemberian yang berulang

## Toleransi

- Penurunan respon pada pemberian obat yang berulang, atau
- Dosis lebih tinggi dibutuhkan untuk mendapatkan efek yang sama (kurva bergeser ke kanan)

## Cross-tolerance

# Toleransi dan sensitisasi

## Sensitisasi

- Peningkatan respon pada penggunaan yang berulang, atau
- Diperlukan dosis yang lebih kecil untuk menghasilkan efek yang sama (kurva bergeser ke kiri)

## ■ Cross sensitization

## *Important implications of drug-receptor interaction*

- drugs can potentially alter rate of any bodily/brain function
- drugs cannot impart entirely new functions to cells
- drugs do not create effects, only modify ongoing ones
- drugs can allow for effects outside of normal physiological range

# Effects of Chemical Mixture Interactions

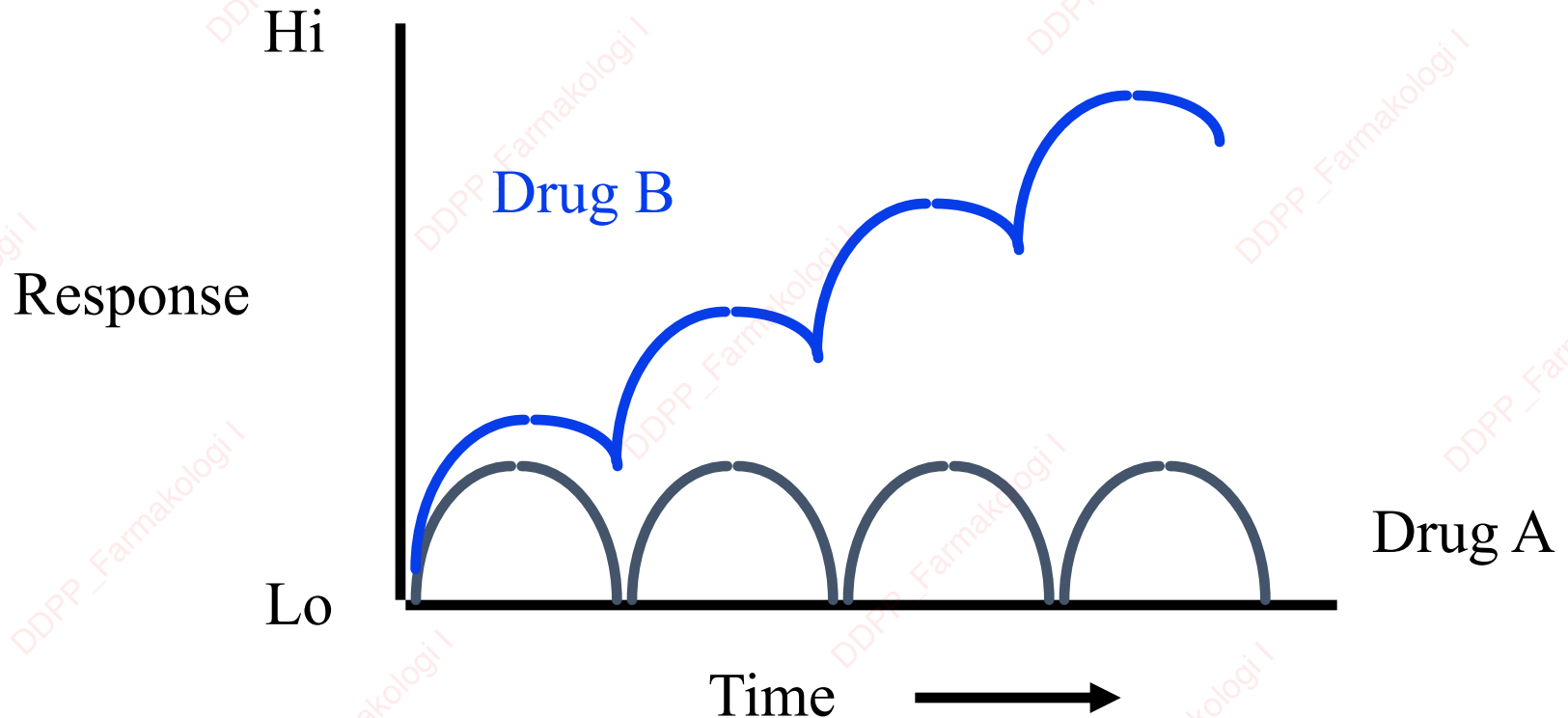
- **Additive**: effect is equal to their individual effects added together.  
 $2 + 2 = 4$
- **Synergistic**: the combined effect of exposure to two or more chemicals is greater than the sum of their individual effects.  $3 + 7 = 80$
- **Antagonistic**: two chemicals when administered together interfere with each other's actions or one interferes with the actions of the other, e.g., Calcium blocking Tetracycline absorption.  $2 + 2 = 1$
- **Potentiatio**n: a non-toxic chemical causes a toxic chemical to become more toxic or more active (e.g., adjuvants).  $0 + 2 = 7$
- **Coalitive**: several agents that have no known toxic effects interact to produce a toxic effect.  $0 + 0 + 0 = 8$



# Cumulative Effects



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

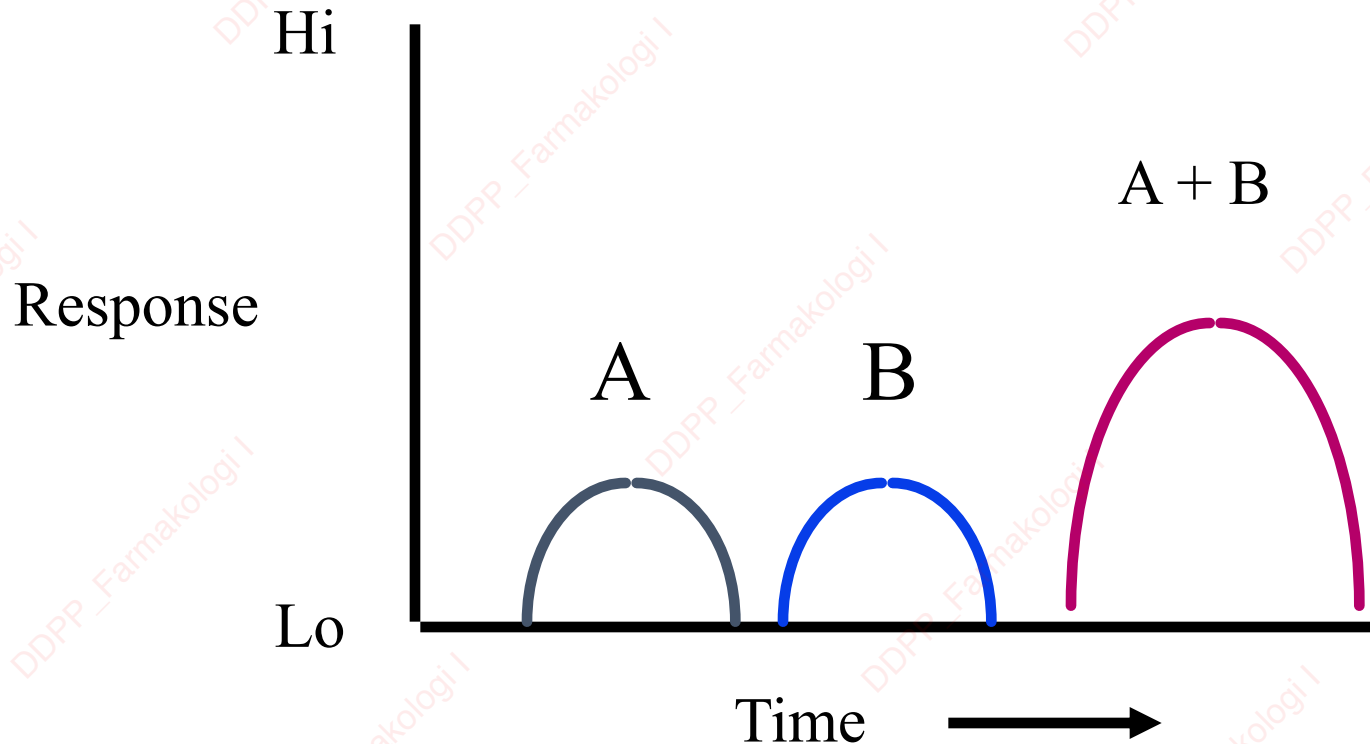


The condition in which repeated administration of a **drug may produce effects that are more pronounced than those produced by the first dose.**

# Additive Effects



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

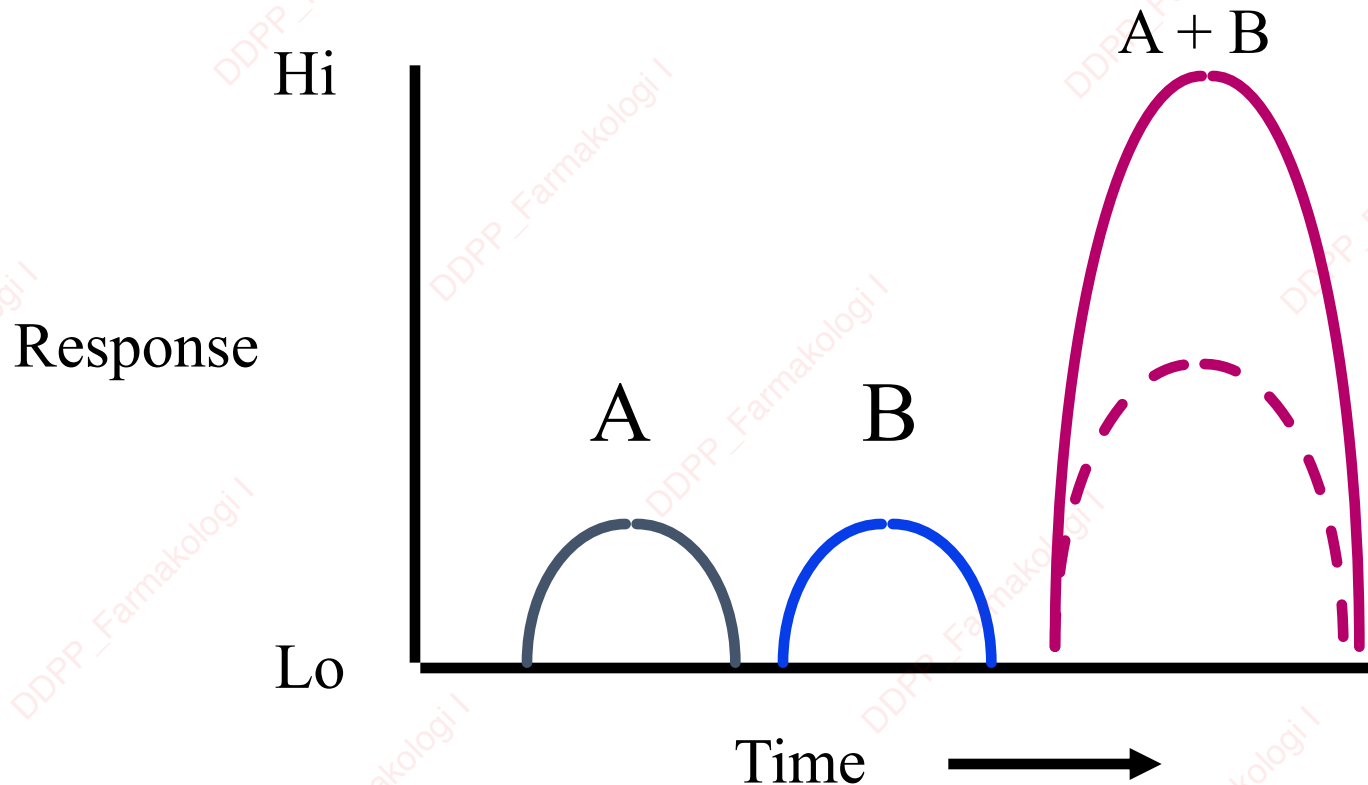


The effect of two chemicals is equal to the sum of the effect of the two chemicals taken separately, eg., aspirin and motrin.

# Synergistic Effects



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

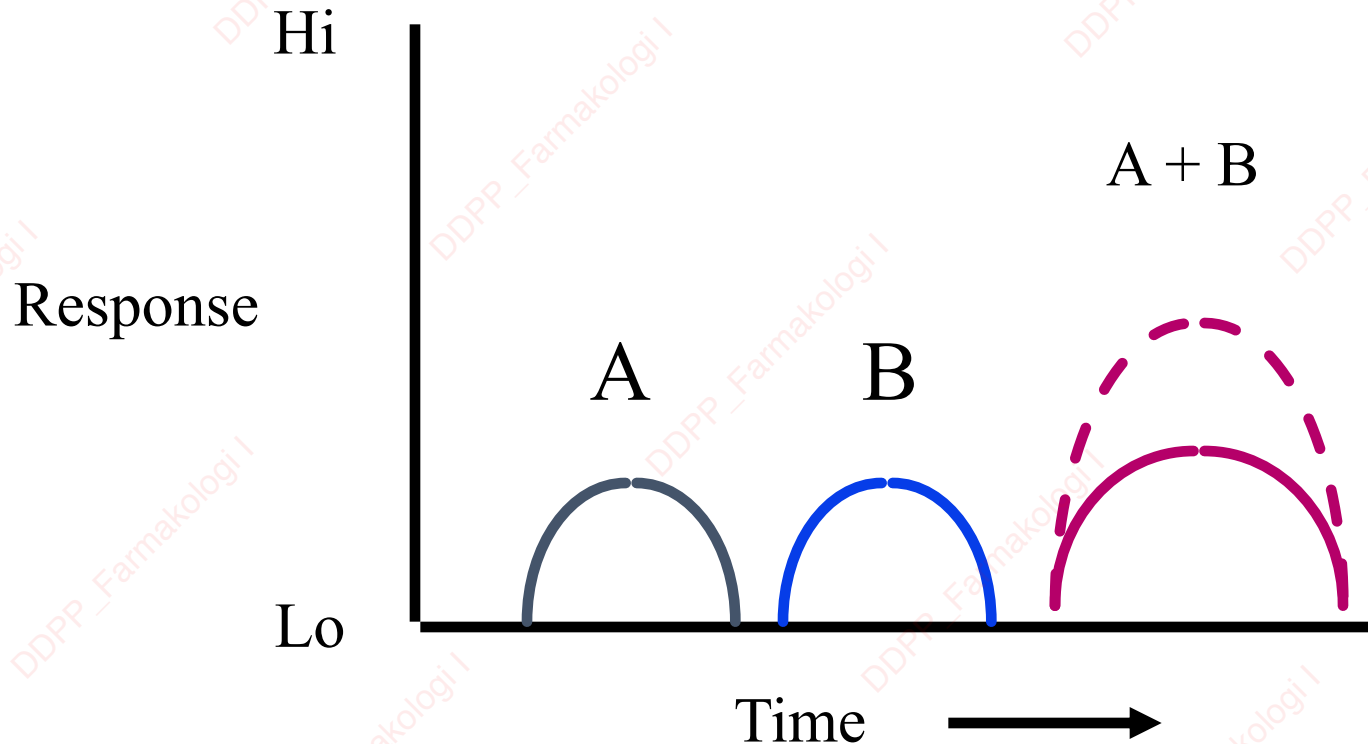


The effect of two chemicals taken together is greater than the sum of their separate effect at the same doses, e.g., alcohol and other drugs

# Antagonistic Effects



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA



The effect of two chemicals taken together is less than the sum of their separate effect at the same doses



# References

- Carpenter, J. R. "[A method for presenting and comparing dose-response curves.](#)" *Journal of pharmacological methods* 15.4 (1986): 283-303.
- Waud, D. R. "[Analysis of Dose—Response Curves.](#)" *Smooth Muscle*. Springer, Boston, MA, 1975. 471-506.
- Law, M. R., et al. "[The dose-response relationship between cigarette consumption, biochemical markers and risk of lung cancer.](#)" *British journal of cancer* 75.11 (1997): 1690.
- Holford, Nicholas HG, and Lewis B. Sheiner. "[Understanding the dose-effect relationship.](#)" *Clinical pharmacokinetics* 6.6 (1981): 429-453.
- Birkett, D. J. "[Pharmacokinetics made easy 10 Pharmacodynamics-the concentration-effect relationship.](#)" *Australian Prescriber* 18.4 (1995).
- Lacy, C. F., dkk., 2003, Drug Information Handbook 11th Edition, 1219, Lexi-comp, Canada