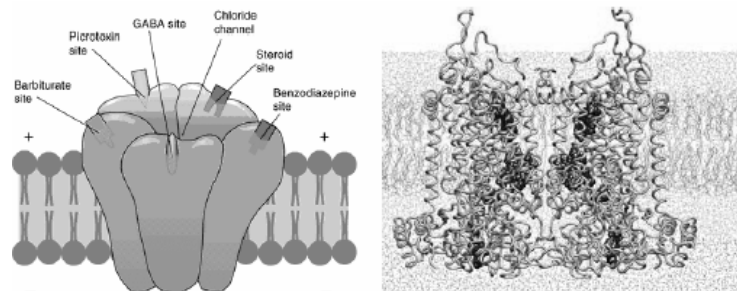


Interaksi Obat dengan Reseptor

Farmakodinamika

Reseptor ?

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



Fungsi reseptor ?

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

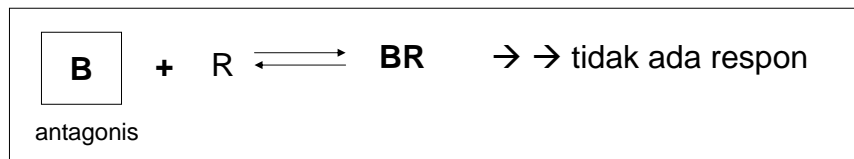
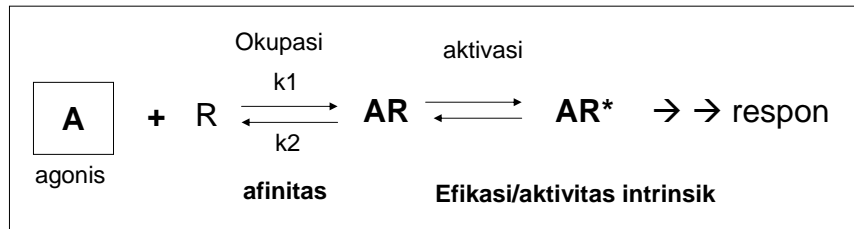
Beberapa istilah penting:

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

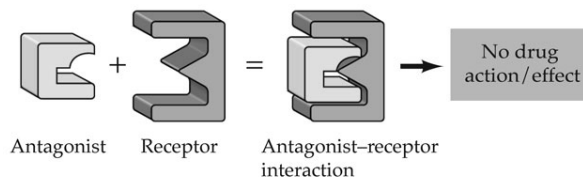
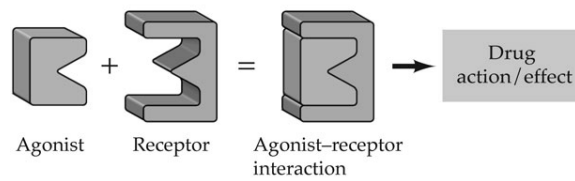
Analogi kunci dan gembok → obat dengan reseptor seperti kunci dan gemboknya → Kenyataan ?

- 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

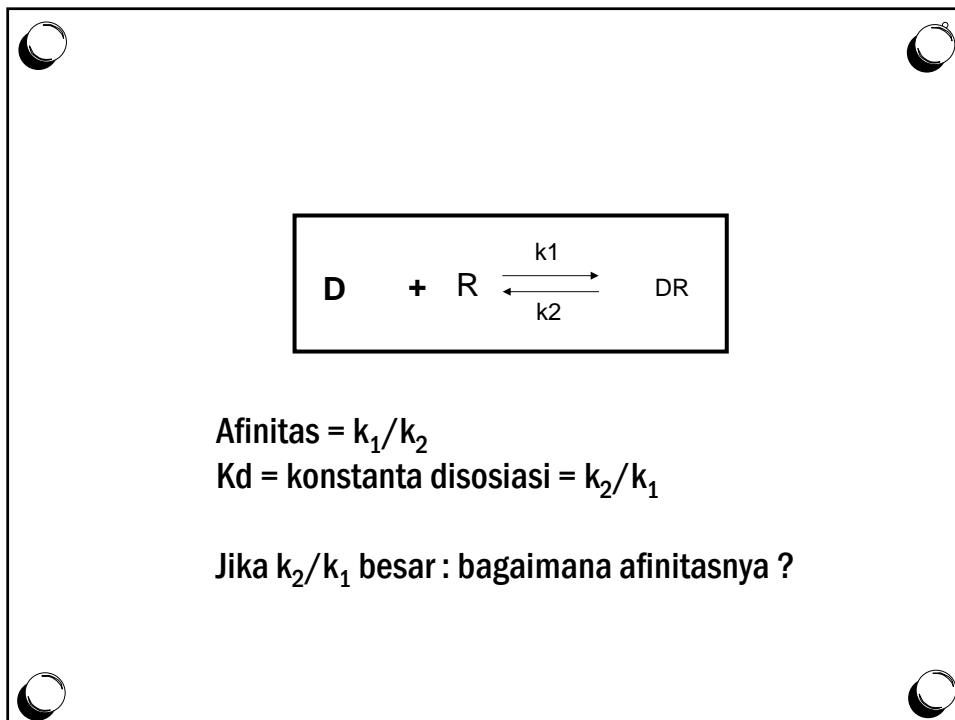
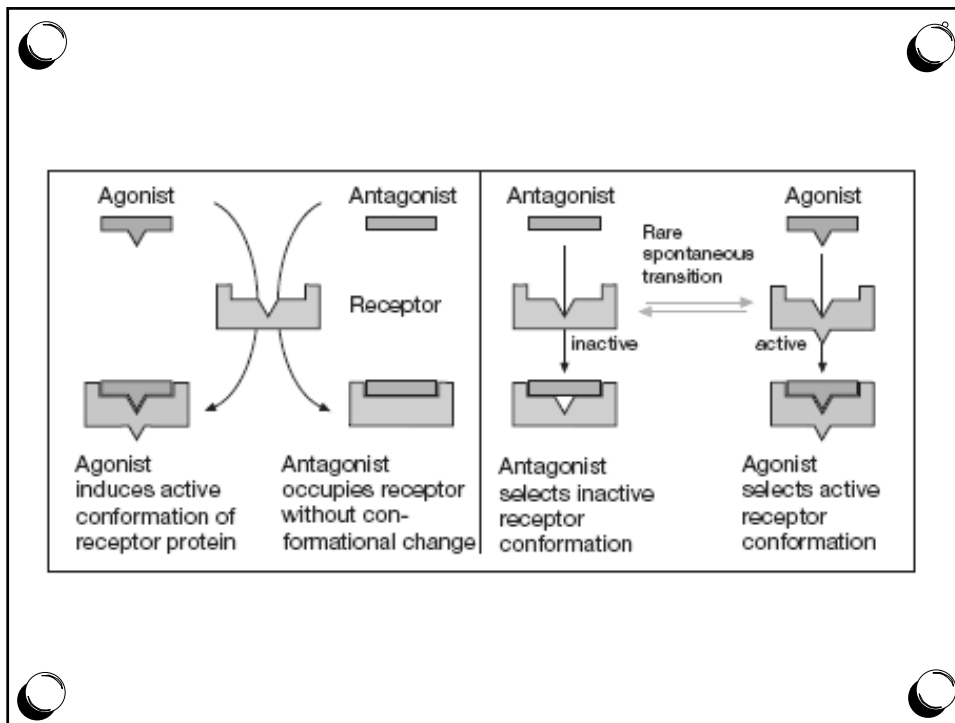
Aksi obat spesifik



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



PSYCHOPHARMACOLOGY Figure 1.11 © 2005 Elsevier Associates, Inc.



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

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

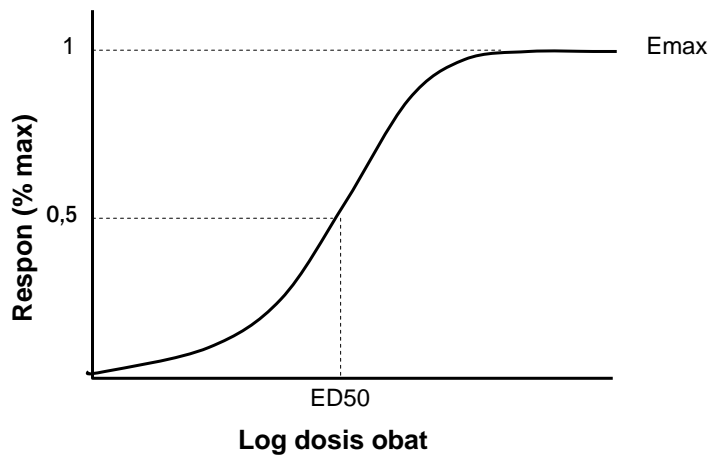
2. Aktivitas intrinsik/efikasi

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

menentukan besarnya efek maksimum yang dicapai oleh suatu senyawa

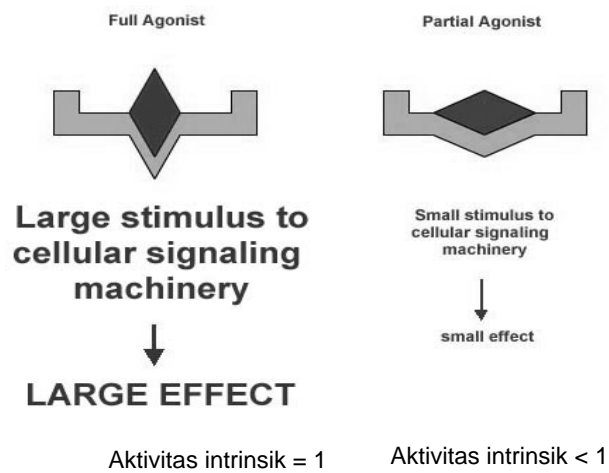
efek maksimum ??
= efek dalam skala respon maksimum jaringan

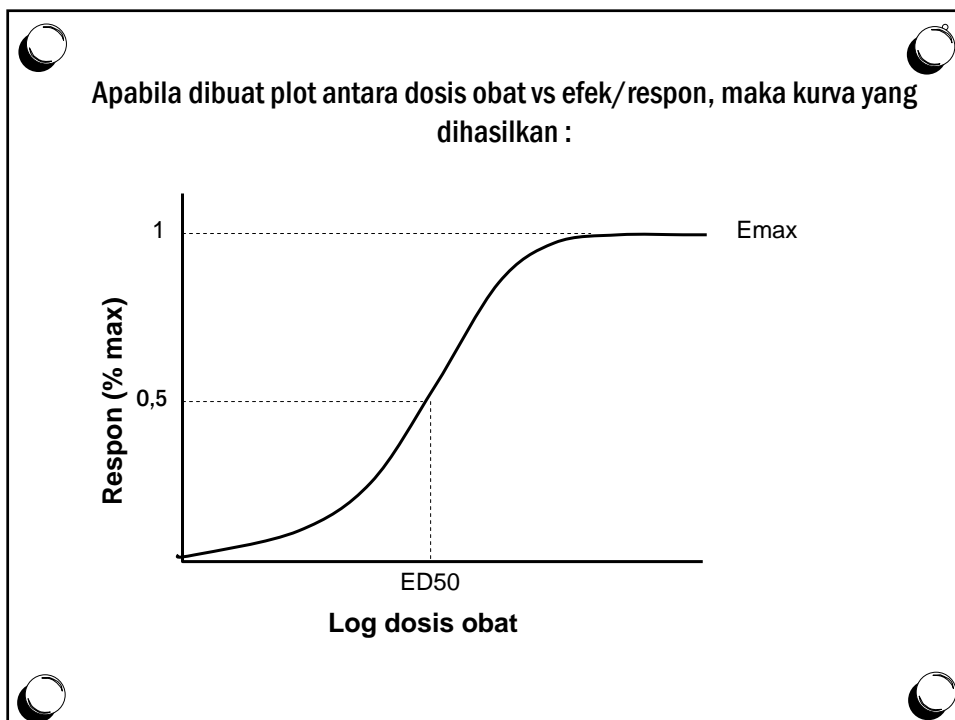
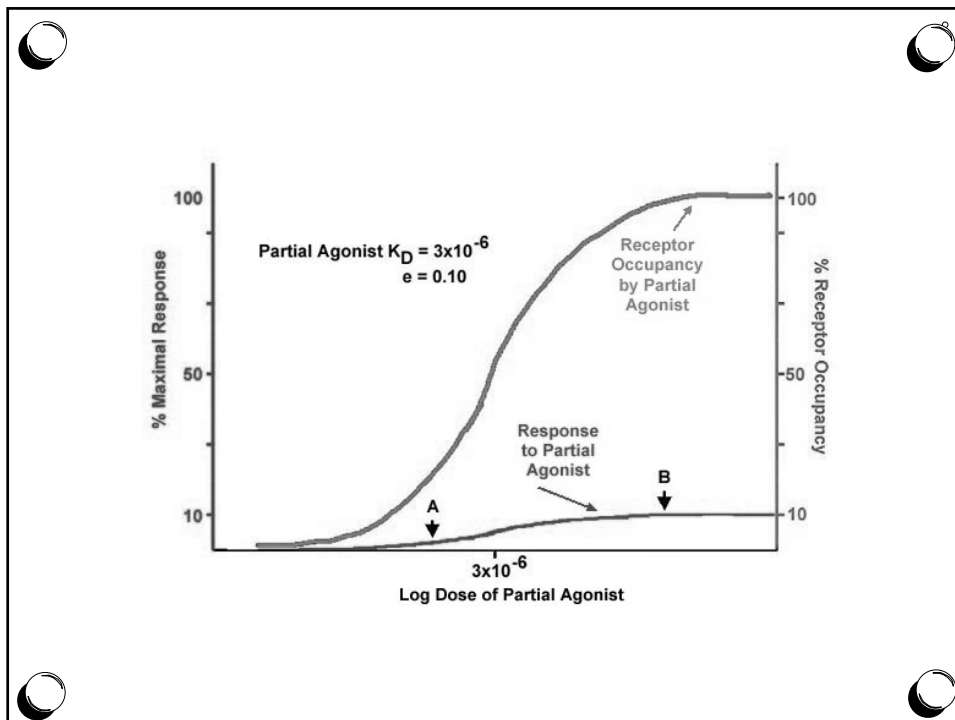
Apabila dibuat plot antara dosis obat vs efek/respon, maka kurva yang dihasilkan :



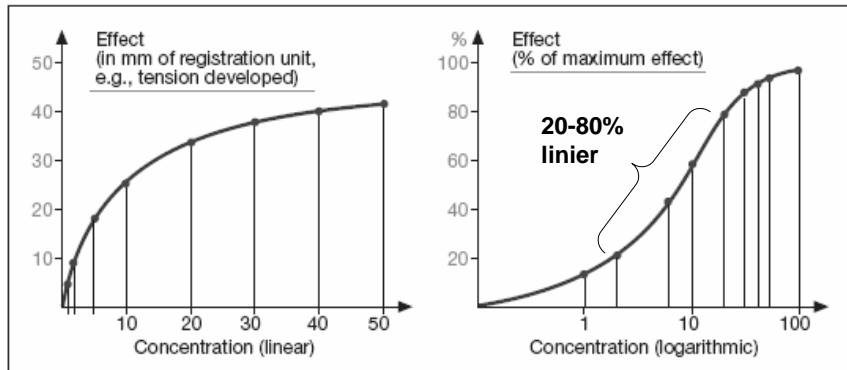
Macam agonis

- Full agonis
- Partial agonis





Macam kurva dose vs response



B. Concentration-effect relationship

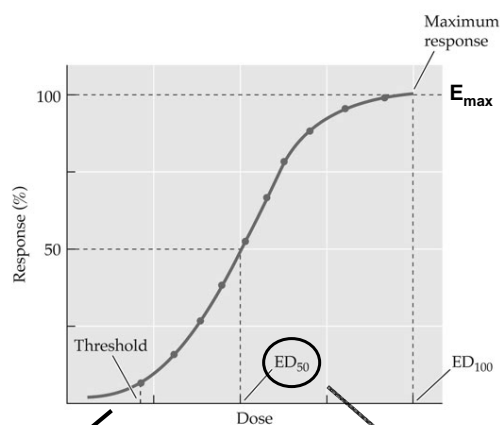
Kurva hiperbolik

Kurva sigmoid

Lebih banyak dipakai → lebih mudah dalam analisa farmakodinamika

▪ Dose-response curve:

Used to evaluate receptor activity. Describes the amount of response for a given drug dose

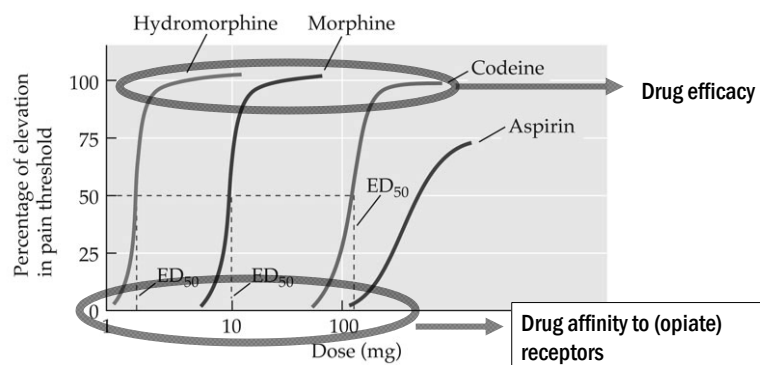
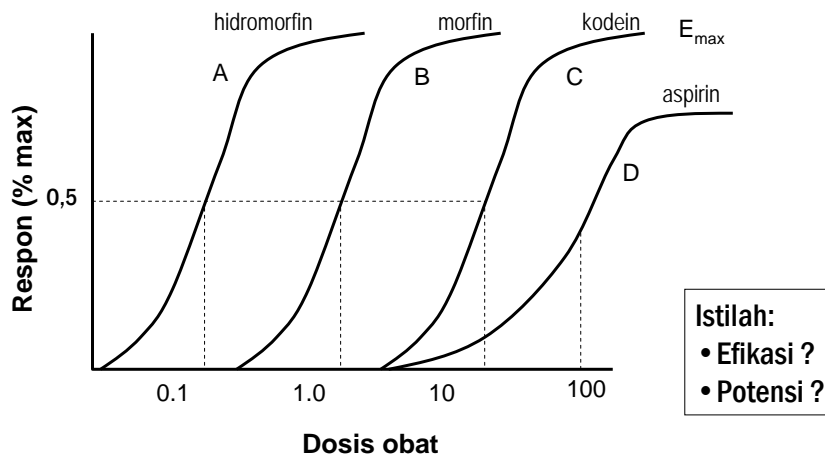


High dose = more receptors occupied.

Low doses of drug = few receptors being occupied.

50% effective dose.

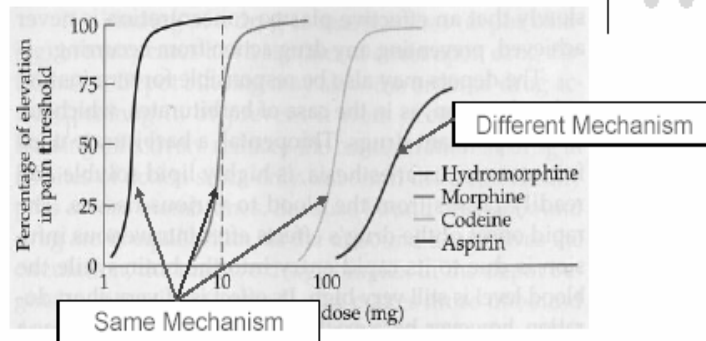
Obat A, B, dan C adalah seri agonis, semua dapat mencapai E_{max} .
 Obat mana yang paling poten ? Bagaimana dengan obat D ?



Increasing concentration produces greater analgesia.
 Absolute amount of drug necessary to produce effect = drug potency (ED_{50})
 Shape of curves indicates they work through same mechanism
 Aspirin = different mechanism (shape of curve is different)

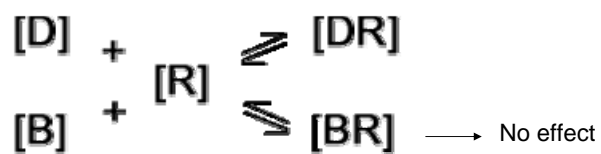
Dose-Response Curves

What can the dose-response curve tell us?



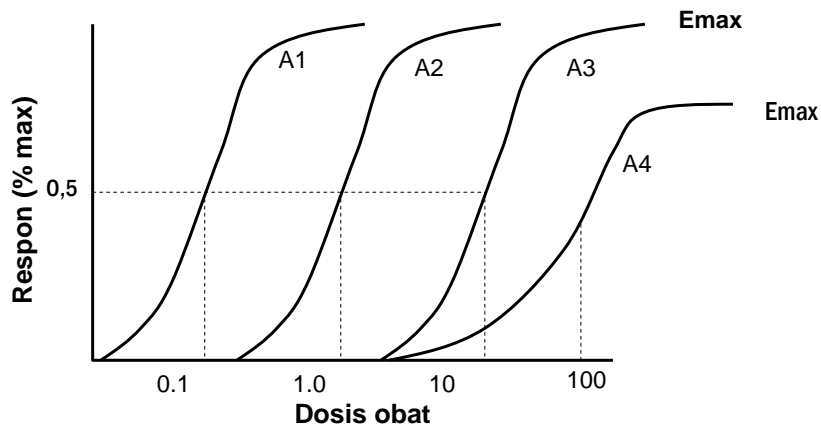
- **Mechanism of Action** (e.g., receptor)
 - Despite great differences in potency among the three opiate drugs, their maximum effectiveness and shapes are the same.
 - These similarities indicate that the three drugs are acting at the same receptors, but with different accessibility, affinity and efficacy.

Antagonism



D = drug/agonist
B = antagonist

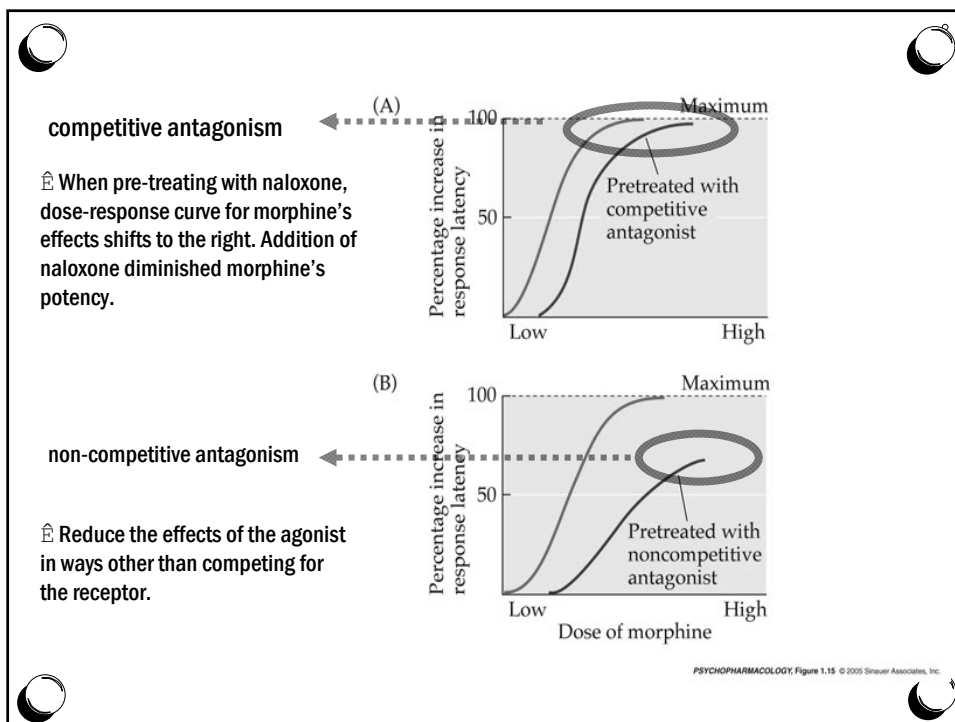
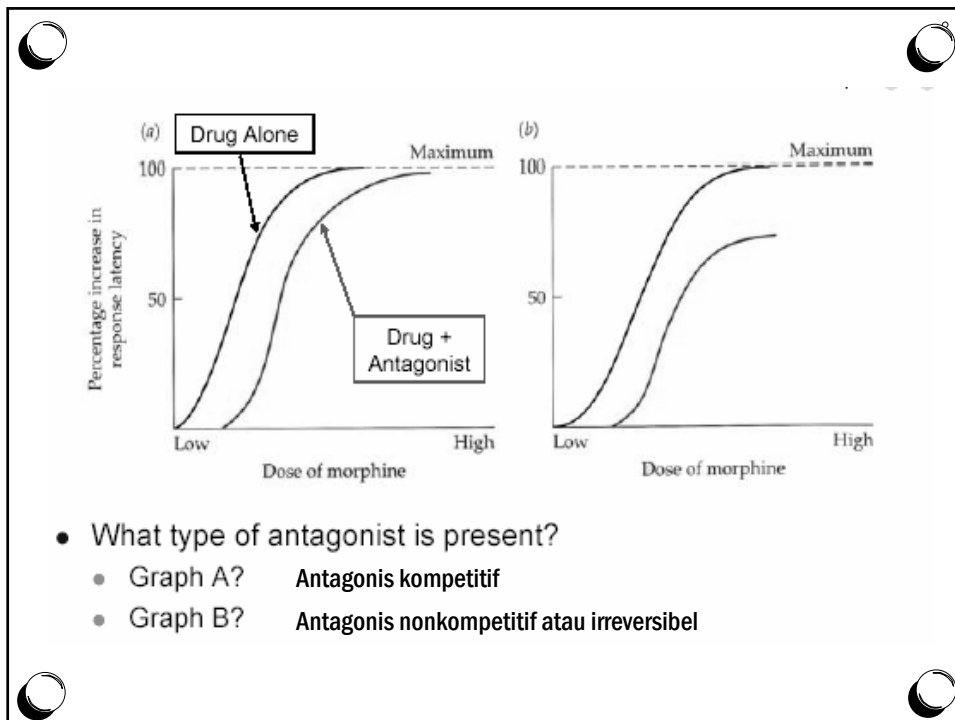
Kurva dosis vs respon suatu obat dengan keberadaan suatu antagonis (bloker)



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

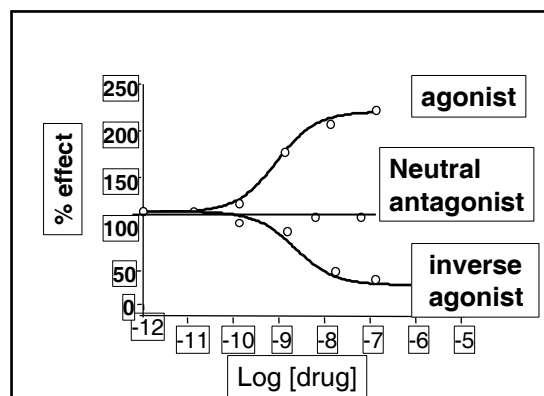
Contoh :

Reseptor GABA yang terhubung dengan kanal ion Cl akan terbuka jika ada agonis yang berikatan dan mengaktifkannya, sedangkan jika reseptor tersebut berikatan dan diaktifkan oleh inverse agonis, kanal ion pada reseptor akan tertutup

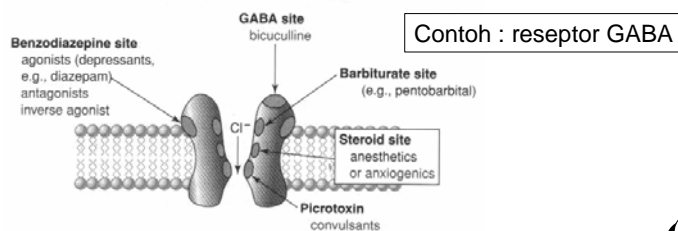
Jadi :

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

Apa bedanya dengan antagonis ?



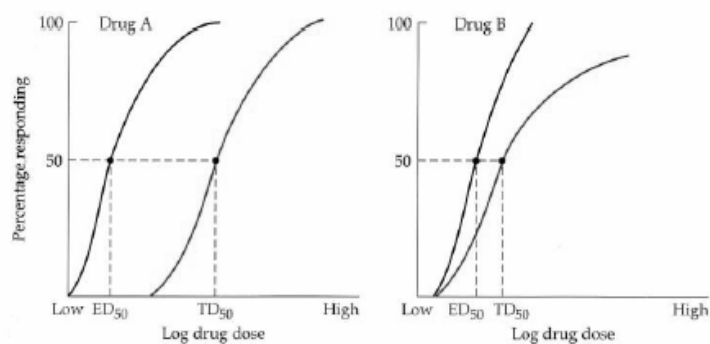
Agonis :
diazepam,
fenobarbital
Inverse agonis
: β -carbolin



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 :

$$\text{Index terapi} = \text{LD}_{50}/\text{ED}_{50}$$



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

Toleransi

Efek suatu obat mungkin berubah dengan pemberian yang berulang

Toleransi

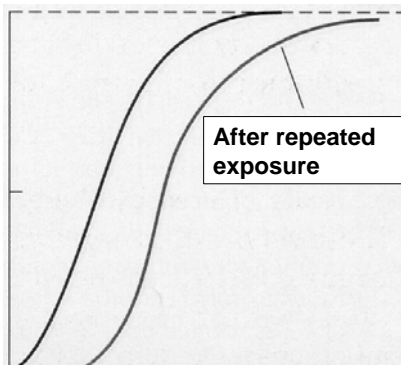
- Penurunan respon pada pemberian obat yang berulang, atau
- Dosis lebih tinggi dibutuhkan untuk mendapatkan efek yang sama (kurva bergeser ke kanan)

Cross-tolerance

Chronic drug use:

Can result in drug tolerance: a diminished response to the drug after repeated exposure to that drug. That is, larger doses are needed to obtain same magnitude of response.

Tolerance to a drug can cause cross-tolerance to another drug.



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

▪ Conditioned Tolerance:

- ✓ Lethal dose of heroin in normal individual = 200-500mg. Heroin addicted individuals can tolerate 1800mg without ill effects.
- ✓ Addicts have been killed by a dose that was readily tolerated before. A possible explanation is that perhaps there is a loss of 'conditioned tolerance.'
- ✓ If drug is consumed in novel environment (altered drug-taking routine) may result in much greater effect and death.

▪ Sensitization:

The opposite of tolerance -- sometimes called reversed tolerance. The enhancement of drug effect(s) following repeated administration of same drug dose.

