

**DIKTAT PERKULIAHAN
FARMAKOLOGI DASAR**

“FARMAKODINAMIKA OBAT”



Oleh :

apt. Rahmi Yosmar, M.Farm

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS ANDALAS

PADANG

2021

HALAMAN PENGESAHAN

Diktat Perkuliahan	:	Farmakologi Dasar
Program Studi	:	Sarjana Farmasi
Judul Diktat	:	Farmakodinamik Obat
Penulis	:	
a. Nama Lengkap	:	apt. Rahmi Yosmar, M. Farm.
b. NIDN	:	0017108503
c. ID Sinta	:	6010780
d. ID Google Scholar	:	tWKCqYIAAAAJ
e. Jabatan Fungsional	:	Lektor
f. Prodi, Fak	:	Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi
g. Nomor HP	:	08126757874
h. Alamat e-mail	:	rahmiyosmar@phar.unand.ac.id
		
Mengetahui, Dekan, Prof. apt. Fatma Sri Wahyuni, Ph.D NIP. 19740413 200604 2 001		Padang, 8 Februari 2021 Penulis,  apt. Rahmi Yosmar, M.Farm NIP. 19851017 201012 2 005

DAFTAR ISI

BAB 1. FARMAKODINAMIKA OBAT	1
1.1 Mekanisme Kerja Obat	1
1.2 Jenis Ikatan Obat dengan Reseptor	2
BAB 2. HUBUNGAN STRUKTUR DAN INTERAKSI OBAT-RESEPTOR	8
DAFTAR PUSTAKA	11

BAB 1.

FARMAKODINAMIKA OBAT

1.1 Mekanisme Kerja Obat

a. Obat Berstruktur Non Spesifik

Obat yang berstruktur non spesifik ialah obat yang bekerja secara langsung tidak tergantung struktur kimia. Mempunyai struktur kimia bervariasi, tidak berinteraksi dengan struktur spesifik. Aktivitas biologis dipengaruhi oleh sifat-sifat kimia fisika seperti: adsorbs, kelarutan, aktifitas termodinamika, tegangan permukaan, potensi oksidasi reduksi, mempengaruhi permeabilitas depolarisasi membrane, koagulasi protein, dan pembentukan kompleks. Adapun karakteristik obat yang berstruktur non spesifik adalah:

1. Obat tidak berinteraksi dengan reseptor spesifik.
2. Kerja biologisnya berlangsung dengan aktivitas termodinamika.
3. Bekerja dengan dosis relatif besar.
4. Menimbulkan efek yang mirip dan strukturnya berbeda.
5. Kerjanya hampir tidak berubah pada modifikasi struktur

b. Obat Berstruktur Spesifik

Obat berstruktur spesifik yaitu obat yang memberikan aktivitas biologis akibat adanya ikatan obat dengan reseptor atau akseptor spesifik. Aktivitas biologis yang dihasilkan dari struktur kimia yang mengadaptasikan dirinya ke dalam struktur reseptor dalam bentuk tiga dimensi dalam organisme dan membentuk kompleks. Adapun karakteristik obat yang berstruktur spesifik adalah:

1. Efektif pada kadar rendah.
2. Modifikasi sedikit dalam struktur akan menghasilkan perubahan pada aktivitas biologisnya.
3. Melibatkan kesetimbangan kadar obat dalam biofasa dan fasa eksternal.
4. Pada keadaan setimbang, aktivitas biologisnya maksimal
5. Melibatkan ikatan-ikatan kimia yang lebih kuat dibandingkan dengan senyawa berstruktur non spesifik.

1.2 Jenis Ikatan Obat dengan Reseptor

a. Ikatan Kovalen

Ikatan kovalen terbentuk bila ada dua atom saling menggunakan sepasang elektron secara bersama-sama. Ikatan kovalen merupakan ikatan kimia yang paling kuat dengan rata-rata kekuatan ikatan 100 kkal/mol. Interaksi obat reseptor melalui ikatan kovalen menghasilkan kompleks yang cukup stabil, dan sifat ini dapat digunakan untuk tujuan pengobatan tertentu seperti obat antikanker. (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

b. Ikatan Ion

Ikatan ion adalah ikatan yang dihasilkan oleh daya tarik menarik elektrostatik antara ion-ion yang muatannya berlawanan. Kekuatan tarik menarik akan semakin berkurang bila jarak antar ion makin jauh, dan pengurangan tersebut berbanding terbalik dengan jaraknya. Makromolekul dalam sistem biologis yang berfungsi sebagai komponen reseptor mengandung gugus protein dan asam nukleat yang bervariasi, mempunyai gugus kation dan anion potensial tetapi hanya beberapa saja yang dapat terionisasi pada pH fisiologis. Gugus kation protein berupa gugus amino yang terdapat pada asam-asam amino seperti lisin, glutamin, asparagin, arginin, glisin, dan histidin. Gugus-gugus anion protein berupa gugus-gugus karboksilat, misal pada asam aspartat dan glutamat, gugus sulfhidril, misal pada metionin dan gugus fosforil, misal pada asam nukleat. Obat yang mengandung gugus kation potensial, seperti R_3NH^+ , R_4N^+ , dan $R_2C=NH_2^+$, maupun anion potensial, seperti $RCOO^-$, RSO_3^- , dan $RCOS^-$ dapat membentuk ikatan ion dengan gugus reseptor atau protein yang bermuatan berlawanan. (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

c. Interaksi Ion-Dipol dan Dipol-Dipol

Adanya perbedaan keelektronegatifan atom C dengan atom yang lain, seperti O dan N, akan membentuk distribusi elektron tidak simetris atau dipol yang mampu membentuk ikatan dengan ion atau dipole lain, baik yang mempunyai daerah kerapatan elektron tinggi maupun rendah (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

d. Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen merupakan suatu ikatan antara atom H yang mempunyai muatan positif parsial dengan atom lain yang bersifat elektronegatif dan mempunyai sepasang elektron bebas dengan oktet lengkap seperti O, N, F. Ikatan hidrogen terjadi pada senyawa yang memiliki gugus-gugus seperti OH...O, NH...O, NH...H, OH...N, NH...F, OH...F. Ada dua ikatan hidrogen yakni ikatan hidrogen intramolekul (terjadi dalam suatu molekul) dan ikatan hidrogen intermolekul (terjadi antar molekul-molekul). Kekuatan ikatan intermolekul lebih lemah dibandingkan dengan intramolekul (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

e. Ikatan Van Der Waals

Ikatan *van der waals* merupakan kekuatan tarik menarik antara molekul atau atom yang tidak bermuatan, dan letaknya berdekatan atau jaraknya $+ 4-6 \text{ \AA}$. Ikatan ini terjadi karena sifat kepolarisasian molekul atau atom. Meskipun secara individu lemah tetapi hasil penjumlahan ikatan van der waal's merupakan faktor pengikat yang cukup bermakna, terutama untuk senyawa-senyawa yang mempunyai berat molekul tinggi. Ikatan van der waal's terlibat pada interaksi cincin benzen dengan daerah bidang datar reseptor dan pada interaksi rantai hidrokarbon dengan makromolekul atau reseptor. (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

f. Ikatan Hidrofob

Ikatan hidrofob merupakan salah satu kekuatan penting pada proses penggabungan daerah non polar molekul obat dengan daerah non polar reseptor biologis. Daerah non polar molekul obat yang tidak larut dalam air dan molekul-molekul air disekelilingnya akan bergabung melalui ikatan hidrogen membentuk struktur quasi-crystalline (*icebergs*). Bila dua daerah non polar, seperti gugus hidrokarbon molekul obat dan daerah non polar reseptor, bersama-sama berada

dalam lingkungan air, maka akan mengalami suatu penekanan sehingga jumlah molekul air yang kontak dengan daerah-daerah non polar tersebut menjadi berkurang. Akibatnya struktur quasi-crystalline akan pecah menghasilkan peningkatan entropi yang digunakan untuk isolasi struktur non polar. Peningkatan energi bebas ini dapat menstabilkan molekul air sehingga tidak kontak dengan daerah non polar. Penggabungan demikian disebut ikatan hidrofob (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

g Transfer Muatan

Kompleks yang terbentuk antara dua molekul melalui ikatan hidrogen merupakan kasus khusus dari fenomena umum kompleks donor- aseptor, yang distabilkan melalui daya tarik menarik elektrostatik antara molekul donor elektron dan molekul aseptor elektron. Baker mengelompokkan kompleks transfer muatan menjadi dua senyawa yaitu yang berfungsi sebagai donor elektron dan sebagai aseptor elektron.

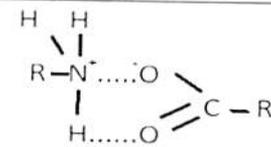
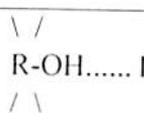
a) Sebagai donor elektron adalah :

1. Senyawa yang kaya π -elektron, seperti alkena, alkuna, dan senyawa aromatik yang tersubstitusi dengan gugus elektron donor.
2. Senyawa yang mempunyai pasangan elektron sunyi seperti R-O:-H, R-O:- R, R-S:-R, R-I:, R³ N:, dan R-S:-S-R yang juga dapat berfungsi sebagai aseptor proton dalam ikatan hidrogen.

b) Sebagai asptor elektron adalah :

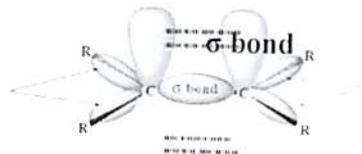
1. Senyawa yang kekurangan π -elektron seperti 1,3,5- trinitrobenzena dan senyawa-senyawa lain yang mempunyai gugus pendorong elektron sangat kuat
2. Molekul mengandung hidrogen yang bersifat asam lemah, seperti Br₃C-H (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Tabel II. 3 Tipe ikatan kimia beserta contoh dan kekuatannya

Tipe Ikatan	Kekuatan (kkal/mol)	Ikatan	Contoh
Kovalen	40-140		CH ₃ OH
Ion-ion saling memperkuat	10		
Ion	5		R ₄ N ⁺I ⁻
Hidrogen	1-7		R-OH.....O=C
Ion-dipol	1-7		R ₄ N ⁺N(R) ₃
Dipol-dipol	1-7		O=C N(R) ₃
Transfer muatan	1-7		
Van der waals	0.5-1		CH ₄ CH ₄

h. Ikatan σ

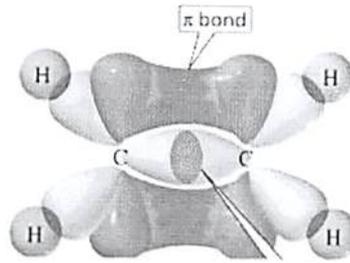
σ bond



Gambar 2. 2 Ikatan σ

Ikatan yang terbentuk melalui tumpang tindih linear antara dua orbital atom yang menghasilkan daeran dengan densitas electron yang tinggi dan berpenampang lingkaran melintang yang terkonsentrasi diantara 2 inti bermuatan positif, mengalahkan tolakan elektrostatis keduanya (Harwood L.M.,dkk, 2008).

c. Ikatan π

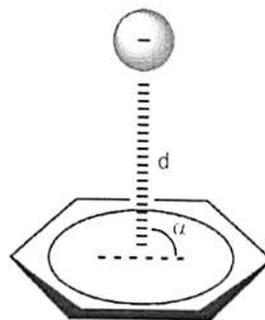


Gambar 2. 3 Ikatan π

Ikatan yang terbentuk melalui tumpang tindih sisi-dengan-sisi dari dua atom orbital π . Daerah dengan densitas electron yang tinggi ditemukan berbentuk seperti pisang di atas dan di bawah sebuah bidang yang mengandung kedua atom tetapi tanpa densitas electron pada bidang tersebut (Harwood L.M., dkk. 2008).

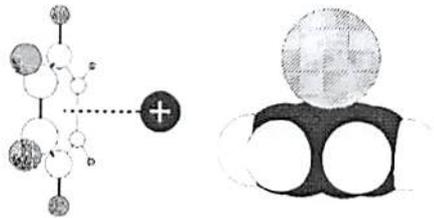
Tipe-tipe interaksi ikatan π

- 1) Interaksi Logam-pi : interaksi antara logam dan permukaan sistem pi. logam dapat berupa kation (dikenal sebagai interaksi kation) atau netral (Miessler, G.A.dan Tarr, D.A, 2010).
- 2) Interaksi Polar-pi: melibatkan interaksi dari molekul polar dan quadrupole pada sistem pi (Battaglia M.R., dkk, 1980).
- 3) Interaksi aromatik-aromatik (*pi-stacked*): melibatkan interaksi molekul aromatik satu sama lain (Hunter C.A., dkk ,1990).



Gambar 2. 4 Interaksi Anion- π

4) Interaksi Anion-pi: interaksi anion dengan pi sistem (Schottel, B.L., 2008)



Gambar 2. 5 Interaksi Kation π

Interaksi dasar yang menunjukkan kation generik diposisikan lebih dari benzena sepanjang sumbu 6 kali lipat dan (kanan) mengisi ruang model kompleks $K +$ benzena pada geometri yang dioptimalkan, menunjukkan kontak padadasarnya van der Waals di antara keduanya. (Dougherty, 1997)

1. Interaksi Cation-pi: interaksi kation dengan sistem pi (Dougherty, D.A dan J.C. Ma.,1997)
2. Interaksi C-H-pi: interaksi sistem C-H dengan pi, interaksi ini dapat dipelajari dengan teknik eksperimental maupun teknik komputasi (Sundararajan K., dkk,2002).

Ikatan ini mengacu pada interaksi nonkovalen yang tarik menarik dengan benzene, karena mengandung ikatan pi. Interaksi ini terdapat pada penumpukan nukleobase dalam molekul DNA dan RNA, ikatan protein, sintesis molecular dan sintesa langsung.

BAB 2.

HUBUNGAN STRUKTUR DAN INTERAKSI OBAT-RESEPTOR

Fungsi pemicu biologis tergantung pada struktur makromolekul yang terlibat. Bila suatu mikromolekul obat yang berinteraksi dengan gugus fungsional makromolekul reseptor, timbul energi yang akan berkompetisi dengan energi yang menstabilkan makromolekul tersebut, terjadi perubahan struktur dan distribusi muatan molekul, menghasilkan makromolekul dengan bentuk konformasi yang baru. Perubahan konformasi ini merupakan bagian terpenting dalam sistem pemicu biologis karena dapat menyebabkan modifikasi fungsi organ spesifik sehingga timbul respon biologis. Interaksi obat-reseptor terjadi melalui dua tahap yaitu interaksi molekul obat dengan reseptor spesifik. Interaksi ini memerlukan afinitas (ukuran kemampuan obat untuk mengikat reseptor, tergantung pada struktur molekul obat dan sisi reseptor). Dan interaksi yang dapat menyebabkan perubahan konformasi makromolekul protein sehingga timbul respon biologis. Interaksi obat-reseptor ini memerlukan efikasi (aktivitas intrinsik yaitu ukuran kemampuan obat untuk dapat memulai timbulnya respon biologis atau berkonformasi, efikasi merupakan karakteristik dari senyawa-senyawa agonis). Interaksi obat-reseptor dapat merangsang timbulnya respon biologis berupa respon agonis maupun antagonis.

Ada beberapa teori interaksi obat-reseptor, yakni :

a. Teori Klasik

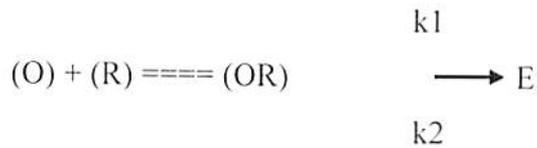
Crum, Brown dan Fraser (1869), mengatakan bahwa aktivitas biologis suatu senyawa merupakan fungsi dari struktur kimianya dan tempat obat berinteraksi pada sistem biologis mempunyai sifat yang karakteristik. Kemudian Ehrlich (1907), memperkenalkan istilah reseptor dan membuat konsep sederhana mengenai interaksi obat-reseptor yaitu *corpora non agunt nisi fixata* atau obat tidak dapat menimbulkan efek tanpa mengikat reseptor.

b. Teori Pendudukan

Clark (1926), memperkirakan bahwa satu molekul obat akan menempati satu sisi reseptor dan obat harus diberikan dalam jumlah yang lebih agar tetap efektif selama proses pembentukan kompleks. Obat (O) akan berinteraksi dengan reseptor (R) membentuk

kompleks obat-reseptor (OR).

Proses interaksi ini dijelaskan sebagai berikut :

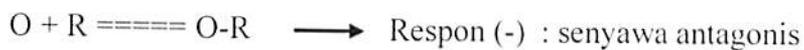


k1 : kecepatan pengambungan k2 :

kecepatan disosiasi

E : efek biologis yang dihasilkan

Lalu proses interaksi obat –reseptor menurut Ariens-Stephenson dijelaskan denganbagan sebagai berikut:



Afinitas besar dan aktivitas intristik = 0

c. Teori Gangguan Makromolekul

Belleau (1964) memperkenalkan teori model kerja obat yang disebut teori gangguan molekul. Interaksi mikromolekul obat dengan makromolekul protein/ reseptor dapat menyebabkan terjadinya perubahan bentuk konformasi reseptorsebagai berikut :

1. Gangguan konformasi spesifik (*Specific Conformational Pertubation* =SCP)
2. Gangguan konformasi tidak spesifik (*Non Specific Conformational ertubation* =NSCP)

Obat agonis adalah obat yang mempunyai aktivitas intrinsik dan dapat mengubah struktur reseptor menjadi bentuk SCP shingga menimbulkan respon biologis. Obat

antagonis adalah obat yang tidak mempunyai aktivitas intrinsik dan dapat mengubah struktur reseptor menjadi bentuk NSCP sehingga menimbulkan efek pemblokkan. Pada teori ini ikatan hidrofob merupakan faktor penunjang yang penting dalam proses pengikatan obat-reseptor (Siswandono dan Soekardjo, 200).

DAFTAR PUSTAKA

1. Craig CR, Stitzel RE. 2004. Modern Pharmacology with Clinical Applications. USA: Lippincott William and Wilkins.
2. Brunton L, Chabner B, Goodman LS, Knollman B. 2011. Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th edition. USA: McGraw Hill Companies.
3. Katzung BG, Trevor AJ. 2015. Basic and Clinical Pharmacology 13th edition. USA: McGraw Hill Companies.
4. Ritter J, Flower R, Henderson G, Rang H. 2015. Rang and Dale's Pharmacology. 8th edition. UK: Churchill Livingstone.