

MANAJEMEN FARMASI:

Interaksi Pengobatan Dalam Kasus Infeksi

Gemy Nastity Handayani

Editor: Trimaya Cahya Mulat

ALAUDDIN
M A K A S S A R

Alauddin University Press



Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang:

Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini ke dalam bentuk apapun tanpa izin tertulis dari penerbit

All Rights Reserved

Manajemen Farmasi: Interaksi Pengobatan dalam Kasus Infeksi

Penulis:
Gemy Nastity Handayani

Editor:
Trimaya Cahya Mulat

Penyelaras Akhir:
Asrul Muslim

Cetakan I: 2020
vi + 389 hlm.; 15,5 x 23 cm
ISBN: 978-602-328-294-4

Alauddin University Press
UPT Perpustakaan UIN Alauddin
Jl. H. M. Yasin Limpo No. 36 Romangpolong,
Samata, Kabupaten Gowa
Website: <http://ebooks.uin-alauddin.ac.id/>

SAMBUTAN REKTOR

Puji syukur kepada Allah swt. atas segala nikmat, rahmat, dan berkah-Nya yang tak terbatas. Salawat dan Salam semoga tercurah kepada Rasulullah Muhammad saw.

Di tengah situasi penuh keterbatasan karena pandemi global Covid-19, karya buku *“Manajemen Farmasi: Interaksi Pengobatan dalam Kasus Infeksi”* yang kini hadir di tangan pembaca patut mendapat apresiasi setinggi-tingginya. Apresiasi tersebut diperlukan sebagai bentuk penghargaan kita sebagai pembaca terhadap penulis yang dengan penuh kesungguhan hati, mampu menyelesaikan suatu naskah buku referensi yang berharga bagi khazanah ilmu pengetahuan.

Sebagai Rektor, tentu hal ini merupakan suatu kebanggaan sekaligus kehormatan bagi kami, karena pada tahun pertama kepemimpinan ini, melalui program **Gerakan Penulisan dan Penerbitan 100 Buku Referensi**, karya ini dapat lahir. Hal ini, selain merupakan manifestasi dari salah satu Pancacita kepemimpinan kami, yakni “Publikasi yang Aktif”, juga tentu menunjukkan bahwa produktivitas melahirkan karya referensi dan karya akademik harus tetap digalakkan dan didukung demi terciptanya suatu lingkungan akademik yang dinamis dan dipenuhi dengan khazanah keilmuan. Iklim akademik yang demikian itu dapat mendorong kepada hal-hal positif yang dapat memberi dampak kepada seluruh sivitas akademika UIN Alauddin Makassar. Tentu, hal ini juga perlu dilihat sebagai bagian dari proses *upgrading* kapasitas dan *updating* perkembangan ilmu pengetahuan sebagai ruh dari sebuah universitas.

Transformasi keilmuan yang baik dan aktif dalam sebuah lembaga pendidikan seperti UIN Alauddin Makassar adalah kunci bagi suksesnya pembangunan sumber daya manusia dan pengembangan ilmu pengetahuan. Hal ini perlu dibarengi dengan kepemimpinan yang baik, keuletan, sikap



akomodatif dan kolektif yang mampu mendorong peningkatan kapasitas dan kreativitas sumber daya, dan menciptakan inovasi yang kontinu guna menjawab setiap tantangan zaman yang semakin kompleks. Apalagi, di tengah kemajuan pada bidang teknologi informasi yang kian pesat dewasa ini, hal-hal tersebut bukanlah sesuatu yang sulit diwujudkan. Semua berpulang pada tekad yang kuat dan usaha maksimal kita untuk merealisasikannya.

Karya ilmiah berupa buku referensi akan menjadi memori sekaligus *legacy* bagi penulisnya di masa datang. UIN Alauddin Makassar sebagai salah satu institusi pendidikan yang memiliki *basic core* pengembangan ilmu pengetahuan, memiliki kewajiban untuk terus menerus memproduksi ilmu pengetahuan dengan menghasilkan karya ilmiah dan penelitian yang berkualitas sebagai kontribusinya terhadap kesejahteraan umat manusia.

Semoga ikhtiar para penulis yang berhasil meluncurkan karya intelektual ini dapat menjadi sumbangsih yang bermanfaat bagi pembangunan sumber daya manusia dan pengembangan ilmu pengetahuan yang berkualitas, berkarakter, dan berdaya saing demi kemajuan peradaban bangsa.

Hanya kepada Allah jugalah kita berserah diri atas segala usaha dan urusan kita. Semoga Allah swt. senantiasa merahmati, memberkahi, dan menunjukkan jalan-Nya yang lurus untuk kita semua. *Āmīn...*

Makassar, 17 Agustus 2020
Rektor UIN Alauddin Makassar,

Prof. H. Hamdan Juhannis, M.A., P.hD

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala uji bagi Allah yang telah memberokan kami kemudahan dan kekuatan sehingga dapat menyelesaikan buku ini sesuai dengan jadwal yang telah ditentukan. Tanpa pertolongannya, mungkin penyusunan ini tidak akan sanggup menyelesaikan dengan baik, shalawat dan salam semoga terlimpahkan kepada baginda tercinta Nabi Muhammad saw.

Buku yang ada di tangan pembaca ini dengan memberi judul *Manajemen Farmasi: Interaksi Pengobatan dalam Kasus Infeksi* kami susun berdasarkan pegamatan dari berbagai sumber literatur termasuk kajian pustaka dan jurnal penelitian, keterbatasan waktu dan aktivitas penyusunan yang begitu padat sangat berpengaruh pada proses dan waktu penyelesaian buku ini. Namun berkat bantuan berbagai pihak akhirnya buku ini bisa terwujud sehingga bisa berada di tangan para pembaca.

Buku ini memuat berbagai hal tentang tahapan-tahapan dalam pengobatan; mekanisme kerja obat; penyerapan dan peyaluran obat; metabolisme dan pembagian obat da prinsip toksikologi serta obat pemblokir muskalitik.

Tentu saja buku ini masih jauh dari kata sempurna karena itu kritik dan saran yang konstruktif dari berbagai pihak sangat kami harapkan demi perbaikan dan kesempurnaan buku ini di masa yang akan datang.

Makassar agustus 2020

Penyusun



DAFTAR ISI

SAMBUTAN REKTOR.....	iii
KATA PENGANTAR.....	v
BAB I Tahapan dalam Ilmu Pengobatan.....	1
BAB II Mekanisme dari Kerja Obat.....	20
BAB III Penyerapan dan Penyaluran Obat	49
BAB IV Metabolisme dan Eskresi Obat	90
BAB V Pharmacokinetics.....	131
BAB VI Metabolisme dan Pembagian pada Jenjang Anak Hingga Usai Lanjut.....	154
BAB VII Prinsip Toksikologi.....	177
BAB VIII Penelitian Farmasi dan Farmakologi	280
BAB IX Obat yang Mempengaruhi Saraf Automatic.....	302
BAB X Obat-Obat/Adrenomimetik.....	329
BAB XI Adrenoreseptor Antagonist	293
BAB XII Secara Langsung dan Secara Tidak Langsung Bertindak Cholinomimetics	328
BAB XIII Obat Pemblokir Muskarinik.....	365
PENULIS.....	388





BAB I

TAHAPAN DALAM ILMU PENGOBATAN

Awalnya dalam sejarah manusia ikatan alami yang terbentuk antara kepercayaan dan penggunaan obat-obatan. Yang terpenting dalam penggunaan obat-obatan untuk mengobati penyakit adalah “penengah” diantara dunia ini dan alam mistik, misalnya pendeta, dukun, orang-orang suci, penyihir, dan peramal. Banyak dari kekuatan mereka dalam masyarakat telah mampu mengobati mereka dapat berpengaruh daripada obat-obatan. Itu merupakan kepercayaan bahwa sakit adalah kerasukan oleh sehat-sehat dan sehat bisa pulih dengan

mengindenfikasi setan dan menemukan cara untuk mengeluarkannya.

Biasanya, agama dominan bekerjasama dengan ilmu pengobatan dan campur tangan tuhan yang disebut dalam setiap pengobatan. Bagaimanapun, penggunaan obat-obatan untuk efek pengobatan untuk sebuah perubahan besar dalam kedua gagasan kepercayaan dan masyarakat. Karena semakin diketahuinya tentang efek dari obat-obatan, pentingnya campur tangan tuhan yang mulai surut, dan pengobatan pasien berhasil cocok sebuah daerah pendeta lebih baik dari yang dijadikan tuhan. Proses ini menunjukkan pengertian bahwa kekuatan pengobatan dari bahan alami dan penurunan kepercayaan dalam hal-hal gaib dan selamanya merubah hubungan antara kemanusiaan dan tuhan selanjutnya, ketika para pendeta mulai mempelajari informasi dan mengobati seorang pasien ke pasien lainnya, ada sebuah pengakuan bahwa sifat turunan berlaku di dunia alam berdiri sendiri dari tingkah alam-alam gaib atau kemauan. Ilmu pengobatan dominan meningkat dari sumber-sumber sihir untuk sebuah dasar pengalaman. Itu merupakan suatu landasan untuk pembentukan dari dasar ilmu praktek kedokteran.

Sumbangan dari Banyak Budaya

Orang-orang cina kuno menulis secara luas dalam pokok kedokteran. *Pen Tsao* sebagai contoh, menulis tentang 2700 B.C berisi klasifikasi dari tumbuh-tumbuhan obat individu dan juga kompilasi tumbuh-tumbuhan yang akan digunakan untuk tujuan medis. *Ajaran dari tanda tangan* orang-orang cina (suka digunakan untuk yang menyenangkan) memungkinkan kita untuk memahami bagaimana obat-obatan yang berasal dari hewan seperti itu besar pentingnya di farmakologi orang-orang cina.

Kedokteran orang mesir kuno berisi banyak resep. Yang terbesar dan mungkin yang paling penting yaitu, *Ebers Papyros* (1550 B.C) berisi tentang 800 resep sungguh mirip dengan yang tertulis hari ini bahwa mereka mempunyai satu atau lebih zat aktif dan juga sarana-sarana (lemak hewan untuk obat salep; dan air, susu, anggur, bir, atau madu untuk cairan) untuk menanggihkan atau melarutkan obat aktif. Resep ini juga biasa menawarkan sebuah pernyataan singkat bagaimana disiapkan (campur, ditumbuk, direbus, disaring, dibiarkan semalaman diembun) dan bagaimana itu akan digunakan (ditelan, dihirup, berkumur, diterapkan secara eksternal, diberikan secara suntikan). Obat pencahar dan pencahar yang terutama sedang digemari, karena masing-masing pasien dan dokter seharusnya menceritakan dengan segera apakah hasilnya telah dicapai. Itu alasannya bahwa menyebabkan isi dari saluran pencernaan akan dikeluarkan secara paksa, satu secara serentak mengusir penyakit hasil roh-roh jahat yang telah menguasai pasien.

Tingkat penggunaan obat yang dicapai oleh Mesir tidak diragukan lagi telah memiliki pengaruh yang besar pada pengobatan Yunani dan sastra. Penelitian efek pengobatan dari berbagai macam bahan alami ditemukan pada keduanya, yaitu Iliad dan Odissey. Luka akibat pertempuran sering ditutupi dengan cara dibubuhi daun atau kulit tanaman; zat dan penghilang rasa nyeri berasal dari senyawa tanin yang terkandung di dalamnya. Mungkin juga berasal dari akar Mandrake (mengandung zat atropinlike yang menyebabkan efek ngantuk) yang melindungi Ulysses dari Circe. Jenis tanaman timur, yang mana mengandung senyawa alkaloid cardiotoxic veratrum dioleskan pada ujung panah untuk meningkatkan daya membunuhnya. Daya tarik peradaban Yunani pada efek racun dari ekstrak berbagai jenis tanaman mengarahkan pada peningkatan kumpulan

pengetahuan terutama yang berkaitan dengan aspek beracun obat (ilmu toksikologi). Gambaran Plato terhadap kematian Sokrates adalah gambaran nyata sifat toksik dari sari buah hemlock. Gambarnya yaitu pada kelumpuhan saraf sensorik dan saraf motorik, yang nantinya diikuti oleh penurunan kerja sistem saraf pusat, tepatnya sesuai dengan reaksi senyawa alkaloid dalam tumbuhan hemlock.

Budaya orang India di Amerika Serikat dan Amerika Selatan meskipun seluruhnya terisolasi dari dunia luar, namun pengetahuan obat mengalami perkembangan dan penggunaan busana hampir sejajar dengan peradaban terdahulu. Penggunaan obat-obatan berperan dalam bagian pengakraban seperti acara ritual, agama, sejarah dan pengetahuan suku orang India Amerika Selatan. Dunia pengobatan baru juga berkaitan erat dengan pemikiran agama, dan budaya orang India dalam merawat pasiennya dengan memadukan ritual agama dan obat herbal. Mantra, guna-guna dan permohonan kepada para dewa sama pentingnya dengan penggunaan yang tepat dari tapal, jamu, dan infus.

Awalnya, penggunaan obat-obatan di Eropa dan Amerika Selatan yaitu dengan mengumpulkan rempah-rempah, tanaman, binatang dan mineral dan kemudian mencampurkannya kedalam berbagai macam jenis obat dan meraciknya. Fakta bahwa banyak persiapan yang tidak disukai, maka akan diarahkan pada upaya untuk perbaikan campuran kosmetik untuk memastikan bahwa pasien akan benar-benar menggunakannya. Orang yang memperbaiki perumusan produk sebagian besar bertanggungjawab atas berdirinya jurusan farmasi (ilmu yang meliputi persiapan, peracikan dan pengeluaran obat-obatan) dan ilmu farmasi

(identifikasi dan persiapan obat-obatan mentah dari sumber alami).

Telah lama ada suatu kecenderungan dari beberapa dokter untuk menentukan sejumlah obat-obatan di mana satu atau dua akan tercukupi. Kita dapat menelusuri sejarah polifarmasi ini dengan melakukan pendekatan ke Galen (A.D. 131 - 201), dia adalah dokter Eropa yang benar-benar dipertimbangkan setelah Hippocrates. Galen percaya bahwa obat-obatan pasti mempunyai sifat esensial, seperti panas, dingin, kering, atau lembab dan dia menggabungkan sifat beberapa jenis obat yang disesuaikan dengan kekurangan pasien. Sayangnya, ia sering merumuskan aturan umum dan hukum sebelum informasi faktual cukup tersedia untuk membenarkan perumusannya.

Pada abad pertama Masehi, terlihat jelas bagi dokter dan farmakologis bahwa ada banyak variasi yang dapat ditemukan dari suatu ekstrak biologis yang lain, bahkan ketika disiapkan oleh orang yang sama. Hal ini dialasankan pada busana rasional dan Sistem terapi reproduksi dan untuk mempelajari kegiatan farmakologi harus memiliki standar dan seragam bagi agen obat.

Pada pergantian abad kesembilan, banyak tersedia metode-metode untuk mengisolasi senyawa aktif dari obat-obatan mentah. Jurusan Kimia membuatnya mungkin untuk mengisolasi dan mensintesis senyawa kimia murni yang dapat memberikan hasil biologis. Pada tahun 1806, Sertuner (1783 - 1841) mengisolasi senyawa murni pertama kali ketika dia memurnikan morfin dari Opium Poppy. Banyak senyawa kimia aktif murni lainnya yang didapatkan dari preparasi obat-obatan mentah termasuk emetine yang diperoleh Pelletier (1788 - 1844) dari akar ipecacuanha, quinin oleh Carentou (1795 - 1877) dari kulit pohon kina,

strisin oleh Magendie (1783 – 1855) dari *nux vomica*; dan pada tahun 1856 kokain ditemukan oleh Wohler (1800 – 1882) dari tanaman Coca.

Isolasi dan penggunaan zat murni yang diperbolehkan untuk analisis menjadi salah satu perhatian dasar dalam ilmu farmasi yaitu pembelajaran kuantitatif dari reaksi obat. Hal itu segera disadari bahwa reaksi obat akan dihasilkan selama efek yang berkesinambungan, dengan penggunaan dosis yang rendah tetapi pada dasarnya pengaruh yang serupa akan terjadi pada organ dan jaringan sekitar pada dosis yang tinggi. Hal itu tercatat juga bahwa kesannya efek racun obat-obatan sering kali dikaitkan antara hubungan dosis dan rangsangan.

Sampai abad kesembilan belas, perkembangan pesat farmakologi sebagai disiplin ilmu yang berbeda terhalangi oleh kurangnya metodologi kimia yang canggih dan terbatasnya ilmu tentang peralatan fisiologis. Kemajuan signifikan ditunjukkan melalui pembuatan laboratorium fisiologi hewan yang diselesaikan oleh penyidik awal seperti Françoise Magendie dan Claude Bernard menyediakan lingkungan yang kondusif pada pembuatan laboratorium yang sama untuk pembelajaran fenomena farmakologis.

Salah satu laboratorium pertama yang dikhususkan untuk penelitian obat-obatan didirikan di Dorpat, Estonia, pada 1840-an oleh Rudolph Bucheim (1820 – 1879) (Gambar. 1.1). laboratorium dibangun di rumah Bucheim yang dikhususkan untuk mempelajari katartiks, kloroform, antelmitics, dan logam berat. Bucheim percaya bahwa “penyelidikan obat-obatan adalah tugas untuk seorang ahli pengobatan dan bukan seorang kimiawan atau apoteker, yang sampai sekarang diharapkan untuk melakukan ini.”



Gambar 1

Meskipun ketersediaan laboratorium yang dikhususkan untuk penyelidikan farmakologi penting, namun lebih banyak diperlukan untuk meningkatkan jurusan ini pada posisi yang sama dengan yang ditempati oleh ilmu-ilmu dasar lainnya; hal ini termasuk dengan kedudukan ilmu farmasi pada lembaga akademis lainnya dan pelatihan peneliti berbakat dalam jumlah yang memadai untuk menempati posisi tersebut. Hal akhir yang sebagian besar dicapai oleh murid dan penerus Bucheim di Dorpat, Oswald Schmiedeberg (1838 - 1921), benar-benar menunjukkan bahwa mereka merupakan ahli pengobatan yang terkemuka pada abad ke-19.

Tiga tokoh penting dalam sejarah awal farmakologi yang (kiri ke kanan) Rudolf Bucheim, Oswald Schmiedeberg, dan John Jacob Abel. Mereka tidak hanya menciptakan laboratorium baru yang dikhususkan untuk laboratorium penyelidikan obat tetapi juga mendirikan jurusan baru melalui pelatihan dari fakultas terdepan, penulisan buku teks, dan pembuatan jurnal ilmiah dan masyarakat.

Selain melakukan penelitian luar biasanya di farmakologi mengenai diuretik, muntah, glikosida jantung dan sebagainya, Schmiedeberg menulis buku yang penting

dalam pengobatan dan melatih sekitar 120 siswa dari 20 lebih negara. Banyak peneliti baru yang mulai mengembangkan laboratorium untuk percobaan farmakologi di negara mereka.

Salah satu siswa Schmiedeberg yang menonjol adalah John Abel, dia adalah pendiri farmakologi Amerika (Gambar 1.1). Abel menduduki kelas pertama farmasi di Universitas Michigan dan melanjutkan di Universitas Johns Hopkins. Diantara banyaknya penelitian yang dilakukannya, prestasi pentingnya adalah pengujian kimia dan isolasi senyawa aktif dari adrenal medulla (suatu turunan monobenzil dari epinefrin) dan pankreas (pengkristalan insulin). Dia juga menguji jamur beracun, menguji reaksi kemoterapi dari arsenik dan antimonial, mengkaji racun tetanus, dan merancang sebuah model untuk sebuah ginjal buatan. Selain itu, Abel membuat *jurnal penelitian dalam kedokteran, jurnal biokimia, dan jurnal ilmu pengobatan dan percobaan terapi*. Pengabdiannya pada penelitian farmakologi, semangatnya untuk melatih siswa-siswa di jurusan baru ini, dan pembuatan jurnalnya dan masyarakat ilmiah dinilai kritik untuk meningkatkan percobaan dalam farmakologi di universitas.

Farmakologi sebagai jurusan penting dan terpisah memiliki kepentingan yang membedakannya dari ilmu-ilmu dasar lainnya dan farmasi. Perhatian utamanya tidak didasarkan pada efek biologi yang dihasilkan dari zat-zat kimia tetapi lebih kepada dua tujuan yaitu (1) memberikan pemahaman tentang kondisi fisiologi normal dan abnormal manusia dan biokimia melalui aplikasi obat-obatan sebagai alat percobaan (2) diterapkan pada kedokteran klinis informasi yang diperoleh dari penelitian dasar dan pengamatan.

Sebuah laporan dalam *Status Penelitian Farmakologi* telah dijelaskan beberapa prinsip dasar pada jurusan yang didasarkan dan yang membedakan farmakologi dari bidang-bidang studi lainnya. Prinsip-prinsip ini meliputi studi sebagai berikut:

- Hubungan antara konsentrasi obat dan respon biologi
- Reaksi obat dari waktu ke waktu
- Faktor-faktor yang mempengaruhi penyerapan, distribusi, pengikatan, metabolisme, dan pelepasan bahan-bahan kimia
- Hubungan struktur dan aktivitas
- Perubahan biologis yang dihasilkan dari penggunaan obat secara berulang: toleransi, kecanduan, efek samping, tingkat perubahan metabolisme obat dan sebagainya.
- Antagonisme obat yang satu dengan obat yang lainnya
- Proses interaksi obat dengan molekul-molekul besar (reseptor) pada perubahan fungsi fisiologi (i. e., teori reseptor).

Dalam 100 tahun terakhir perkembangan ilmu pengetahuan kedokteran sangat luar biasa. Perluasan informasi sebagian besar datang melalui kontribusi ilmu biologi pada pengobatan dengan sebuah pendekatan sistematis pada pemahaman dan pengobatan penyakit. Metode percobaan dan kemajuan teknologi merupakan dasar yang mana pengobatan modern dibangun.

Pengawasan dan Pengembangan Obat

Sebelum abad kedua puluh, sebagian besar kontrol pemerintah tidak terpusatkan pada obat-obatan tetapi pada ketidakhormatan dan pemalsuan makanan. Obat-obatan dianggap menimbulkan masalah yang sama dengan yang dihadapi oleh makanan. Khasiatnya dipertanyakan dalam

dua hal: memalsukan obat-obatan aktif dengan menambahkan cairan kosong dan tuntutan salah yang terbuat dari obat-obatan paten (rahasia). Bahkan, banyak perkembangan ilmu farmasi pada abad kesembilan yang menstandarkan dan memperbaiki resep obat.

Hal yang menonjol dalam pengawasan obat pada tahun 1906 yaitu makanan murni dan reaksi obat. Bagaimanapun juga, pelanggaran makanan menjadi target utama. Kurang dari seperempat keputusan yang berkaitan dengan obat-obatan, dan yang lainnya, sebagian besar dikaitkan dengan penggunaan obat-obat paten.

Hukum tahun 1906 menyebutkan obat secara luas dan mengatur pelabelan tetapi tidak mengiklankan setiap bahan yang digunakan untuk mengurangi penyakit. Hukum ini memberikan penghargaan yang sama kepada *farmakop* dan *formularium nasional* sebagai pihak yang berwenang untuk menspesifikkan obat-obatan. Pada awal perebutan tuntutan pidana yang dilakukan di bawah hukum, tindakan tegas diambil terhadap pembuat campuran obat sakit kepala yang mengatasnamakan *Cuforhedake-Brane-Fude*. Pada tahun 1912, kongres menyetujui perubahan untuk pemurnian makanan dan reaksi obat yang dipalsukan dan penipuan terapeutik untuk obat paten.

Resep obat juga menjadi subyek pengawasan di bawah hukum tahun 1906. Faktanya sampai tahun 1953 tidak ada hukum resmi yang menetapkan batasan antara resep dan nonresep obat-obatan. Resep obat dijadikan prioritas yang lebih rendah karena pelanggaran makanan dan obat paten dinilai menjadi masalah yang lebih mendesak.

Perundang-Undangan Obat-Obatan Modern

Sejarah modern Amerika Serikat tentang aturan obat-obatan dimulai dengan makanan, obat, dan undang-undang kosmetik pada tahun 1938 yang menggantikan pemurnian makanan dan obat pada tahun 1906. Undang-undang tahun 1938 dianggap sebagai sarana untuk mencegah pemasaran obat-obatan yang memiliki potensi berbahaya. Suatu ketentuan jelas dalam undang-undang tahun 1938 yang telah ditentukan mejadi titik awal untuk beberapa dari sekian banyaknya pengawasan pemberian makanan dan obat-obatan (FDA) yang diterapkan pada bidang obat-obatan. Ketentuan ini memungkinkan resep obat berada di bawah pengawasan khusus dengan mengharuskan mengikuti legenda “hati-hati – untuk digunakan hanya oleh atau atas resep seorang dokter.”

Pada umumnya, cacat utama undang-undang tahun 1938 adalah pengawasan yang tidak memadai terhadap periklanan. Aturan sekarang mengharuskan bahwa “pelabelan obat-obatan yang dibagikan dalam paket” mengandung informasi yang memadai untuk penggunaan obat-obatan; persyaratan ini menjelaskan tentang keberadaan paket yang dimasukkan. Jika pabrik farmasi mengklaim produknya di luar yang tercantum dalam kotak yang telah disetujui, maka pihak (FDA) dapat melayangkan gugatan hukum terhadap penyimpangan dalam periklanan.

Undang-undang tahun 1938 mengharuskan pabrik untuk menyerahkan aplikasi terbaru (NDA) kepada FDA untuk perijinannya sebelum perusahaan diijinkan untuk memasarkan obat baru. Khasiat (bukti efektivitas) menjadi persyaratan pada tahun 1962 dengan perubahan obat Kefauver-Harris. Perubahan ini dibentuk sebagai persyaratan yang menunjukkan bukti kuat khasiat obat

sebelum menerima persetujuan NDA. Bukti kuat yang dimaksud dalam amandemen adalah sebagai bukti yang terdiri dari nvestigasi yang memadai dan terkendali dengan baik, termasuk penyelidikan klinis oleh para ahli yang berkualitas melalui pelatihan ilmiah dan pengalaman untuk mengevaluasi efektivitas obat, pada dasarnya para ahli dapat dengan adil dan bertanggung jawab menyimpulkan bahwa obat akan memiliki efek yang diklaim di bawah kondisi penggunaan nama pada label.

Aturan obat-obatan di Amerika serikat terus berkembang pesat, baik dalam pengumuman aturan khusus dan aturan yang diterapkan (Tabel 1.1). Penghapusan obat paten adalah contoh luar biasa sebagai kontrol atas keakuratan obat yang dibuat. Sejak amandemen tahun 1962, pengiklanan resep obat di Amerika serikat semakin terkontrol ke tingkat yang lebih baik daripada di kebanyakan negara-negara lainnya. Semua obat baru yang diperkenalkan sejak tahun 1962 memiliki beberapa bukti keberhasilan. Hal ini bukan untuk dikatakan bahwa iklan obat menyesatkan tidak ada lagi; pabrik kadang-kadang masih membuat klaim yang tidak berdasar.

Tabel 1. Tahap Penyelidikan Klinis

Tahap	Tujuan
I	Membangun keamanan
II	Menetapkan khasiat dan dosis
III	Verifikasi khasiat dan mendeteksi kerugian yang ditimbulkan
IV	Memperoleh data tambahan dan persetujuannya

Uji Klinis Obat

Percobaan yang dilakukan pada hewan sangat penting untuk pengembangan bahan kimia baru untuk pengelolaan penyakit. Keamanan dan kemanjuran obat baru,

bagaimanapun, dapat dibentuk hanya dengan pengawasan pembelajaran yang baik dan memadai dengan manusia sebagai sunyek. Sejak temuanyang dilakukan pada hewan tidak selalu akurat dalam memprediksi respon manusia terhadap obat, subyek yang berpartisipasi dalam uji klinis diletakkan pada beberapa tingkat risiko. Resiko datang tidak hanya dari potensi toksisitas obat baru, tetapi juga dari kemungkinan kurangnya kemanjuran, sehingga kondisi di bawah pengobatan menjadi lebih buruk. Sejak resiko terlibat, pertimbangan utama dalam uji klinis seharusnya adalah kesejahteraan subyek. Sebagai konsekuensi dari ketidaketisan atau etika praktek yang dipertanyakan yang dilakukan di masa lalu, sebagian besar negara telah membentuk pengamanan untuk melindungi hak-hak dan kesejahteraan orang-orang yang berpartisipasi dalam uji klinis. Dua dari perlindungan yang telah ditetapkan adalah papan review kelembagaan (IRB) dan persyaratan untuk persetujuan.

IRB, juga dikenal sebagai komite etika atau Komite dengan subyeknya manusia, awalnya didirikan untuk melindungi orang-orang yang terbatas pada rumah sakit, rumah sakit jiwa, panti jompo, dan penjara yang dapat digunakan sebagai subyek dalam penelitian klinis. Lembaga manapun di Amerika Serikat yang melakukan studi klinis didukung oleh dana federal yang diperlukan untuk mengusulkan penelitian dan disetujui oleh IRB.

Orang-orang yang secara sukarela menjadi subyek dalam penelitian obat memiliki hak untuk mengetahui apa yang bisa dan akan terjadi pada mereka jika mereka berpartisipasi (informed consent). Investigator bertanggung jawab untuk memastikan bahwa setiap subjek menerima penjelasan lengkap, dalam hal mudah dipahami, dari tujuan

penelitian, prosedur yang harus digunakan, sifat zat yang diuji, dan potensi risiko, manfaat, dan ketidaknyamanan.

Tahapan Investigasi Klinis

Perkembangan klinis obat baru biasanya memakan tempat dalam menentukan langkah-langkah atau tahapan konvensional yang digambarkan sebagai farmakologi klinis (tahap I), investigasi klinis (tahap II), uji klinis (fase III), dan postmarketing Studi (tahap IV). Tabel 1.1 merangkum empat fase evaluasi klinis.

Tahap I

Ketika obat diberikan kepada manusia untuk pertama kali, pengamatan umumnya telah dilakukan pada laki-laki yang sehat yaitu antara 18 dan 45 tahun; praktek ini dilakukan di bawah pengawasan yang meningkat dan kritis. Untuk beberapa jenis obat, seperti agen antineoplastik, tidak tepat menggunakan orang sehat karena risiko cedera terlalu tinggi. Tujuan dari penelitian tahap I adalah untuk menetapkan tingkat dosis di mana tanda-tanda toksisitas pertama muncul. Studi awal terdiri dari pemberian satu dosis obat uji dan mengamati subjek di rumah sakit atau unit farmakologi klinis dengan fasilitas darurat. Jika tidak terjadi reaksi yang merugikan, dosis ditingkatkan secara progresif sampai dosis yang telah ditentukan atau kadar serum tercapai atau toksisitas supervenes. Studi tahap I biasanya terbatas pada 20 kelompok sampai 80 subjek. Jika tidak ada efek yang tak diinginkan akibat dari pemberian dosis tunggal, studi multi-dosis jangka pendek dimulai.

Tahap II

Jika hasil tahap I menunjukkan bahwa itu cukup aman untuk dilanjutkan, pasien diberikan obat baru untuk pertama kalinya. Idealnya, orang-orang seharusnya tidak

mempermasalahkan pengobatan lainnya selain kondisi yang ditunjukkan oleh obat baru. Upaya terkonsentrasi pada evaluasi khasiat dan pemberian berbagai dosis optimal. Oleh karena itu, studi dosis-respons merupakan bagian penting dari penelitian tahap II. Pemantauan efek samping juga merupakan bagian integral dari uji coba tahap II. Jumlah subjek dalam penelitian tahap II biasanya antara 80 dan 100.

Tahap III

Ketika berbagai dosis efektif telah ditetapkan dan tidak terjadi efek samping yang serius, banyak subyek dapat terkena obat. Pada tahap III pembelajaran jumlah subyek dapat berkisar dari beberapa ratus sampai beberapa ribu, tergantung pada obat. Tujuan dari pembelajaran tahap III adalah untuk memverifikasi khasiat obat dan untuk mendeteksi efek yang mungkin tidak muncul dalam uji coba tahap I dan II, di mana paparan untuk obat terbatas. Sebuah aplikasi obat baru diajukan pada akhir tahap III. Namun, untuk obat yang dimaksudkan untuk mengobati pasien yang mengancam jiwa atau sangat melemahkan penyakit, terutama ketika tidak ada prosedur terapi yang memuaskan, FDA telah membentuk prosedur yang dirancang untuk mempercepat perkembangan, evaluasi, dan pemasaran terapi baru. Dalam sebagian besar kasus, prosedur berlaku untuk obat yang dikembangkan untuk pengobatan kanker dan acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Dalam prosedur ini, obat-obatan dapat disetujui berdasarkan penelitian tahap II yang dilakukan pada sejumlah pasien.

Tahap IV

Pengawasan dan tak terawasi sering dilakukan setelah obat disetujui dan dipasarkan. Demikian penelitian dimaksudkan untuk memperluas pengalaman Dengan Obat Dan Membandingkannya Dengan Obat Lain.

Populasi Khusus

Salah satu tujuan dari pengembangan obat adalah untuk menyediakan cukup data untuk mengizinkan penggunaan obat yang aman dan efektif. Oleh karena itu, populasi pasien yang berpartisipasi dalam praktik klinis seharusnya mewakili dari populasi pasien yang akan menerima obat ketika dipasarkan. Untuk bermacam-macam tingkat, akan tetapi, *perempuan, anak-anak, dan pasien di atas 65 tahun dari usia yang terwakili dalam uji klinis obat baru*. Alasan untuk pengeluaran berbeda-beda, tetapi konsekuensinya adalah bahwa informasi resep untuk populasi pasien adalah sering kurang.

Pengawasan Reaksi Merugikan

Hampir semua obat mempunyai efek samping yang berhubungan dengan penggunaannya; ini berkisar pada kerasnya dari ketidaknyamanan untuk morbiditas berat dan kematian. Beberapa efek samping adalah perluasan dari efek farmakologi obat dan diprediksi, misalnya, hipotensi ortostatik dengan beberapa agen antihipertensi, aritmia dengan obat kardioaktif tertentu dan ketidakseimbangan elektrolit dan diuretik. Efek samping lainnya tidak dapat diprediksi dan dapat jarang terjadi atau terlambat selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun sebelum perkumpulan diakui. Contoh reaksi tersebut anemia aplastik yang berhubungan dengan kloramfenikol dan karsinoma sel jelas dari rahim pada keturunan wanita diobati dengan diet kolesterol selama kehamilan. Program pengawasan pemasakan dan reaksi sistem respirasi dapat mendekati kejadian tersebut. Pertahanan terbaik terhadap reaksi yang merugikan adalah kewaspadaan dan kecurigaan dari dokter.

Pertanyaan Belajar

1. Pertimbangan utama dalam semua uji klinik adalah untuk
 - (A) Menentukan keamanan dari obat
 - (B) Menentukan kemujaraban dari obat
 - (C) Memastikan tidak ada resiko untuk subjek
 - (D) Menyediakan untuk kesejahteraan subjek
2. Untuk melakukan uji klinis dengan kesanggupan obat baru, itu adalah untuk menetapkan sebuah tingkat dosis keracunan pertama kali muncul. Ini biasanya ditentukan di
 - (A) Tahap belajar I
 - (B) Tahap belajar II
 - (C) Tahap belajar III
 - (D) Tahap belajar IV
3. Sejarah farmakologi termaksud daftar panjang pahlawan-pahlawan. Orang yang dianggap sebagai pendiri farmakologi Amerika adalah
 - (A) Claude Bernard
 - (B) Rudolph Bucheim
 - (C) John Jacob Abel
 - (D) Oswald Schmeideberg

Jawaban

1. D. selalu ada beberapa tingkat resiko dalam uji klinis, pertimbangan utama dalam setiap uji klinis adalah kesejahteraan subjek. Keamanan obat ini merupakan satu tujuan untuk uji klinis tertentu seperti kemajuan obat dalam uji lainnya.
2. A. tahap belajar I adalah mengangkat keluar dalam normal sukarelawan. Objek dari tahap belajar I adalah

untuk menentukan tingkat dosis di mana tanda-tanda keracunan pertama kali muncul. Tahap belajar II dilakukan pada pasien di mana obat ini dirancang untuk menjadi efektif. Hal ini dilakukan untuk menentukan efektifitas dan dosis optimal. Tahap belajar 3 merupakan kelanjutan dari tahap II, tetapi lebih banyak pasien yang terlibat. Tujuan dari fase III adalah memferivikasi keberhasilan didirikan pada awal fase II. Penelitian dan untuk mendeteksi efek samping yang mungkin tidak muncul dalam studi sebelumnya. Tahap belajar IV dilakukan ketika obat telah disetujui dan sedang dipasarkan. Tujuan dari penelitian ini adalah pengalaman dengan obat dan untuk membandingkan obat baru dengan agen lain yang sedang digunakan secara klinis.

3. C. John Jacob Abel menempati kursi pertama dari departemen farmakologi di Amerika Serikat. Ini ada di Universitas Michigan. Abel kemudian meninggalkan Michigan ke kursi departemen pertama farmakologi di Universitas John Hopkins. Claude Bernard adalah fisiologi Prancis awal dan farmakologi. Rudolph Bucheim mendirikan salah satu laboratorium farmakologi di universitas Dorpat (Estonia). Oswald Schmeideberg adalah pendiri farmakologi. Dia melatih sekitar 120 siswa dari seluruh dunia, termasuk ayah farmakologi Amerika John Jacob Abel.

Bacaan Tambahan

- Burks TF. Two hundred years of pharmacology: A midpoint assessment. *Proc West Pharmacol Soc* 2000;43:95-103.
- Guarino RA. (ed). *New Drug Approval Process*. Newyork: Dekker,1992.
- Holmstead B and Liljestrand G. (eds). *Reading in Pharmacology*. Newyork: Macmillan, 1963
- Huang KC. *The Pharmacology Of Chinese Herbs*. Boca Raton,FL: CRC, 1993.
- Lemberger L. Of mice and men: The extension of animals models to the clinical evaluation of new drugs. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 599-603
- Muscholl E. The evolution of experimental pharmacology as a biological science: The pionering work of Bucheim and Schmiedeberg. *Brit J Pharmacol* 1995; 116:2155-2159.
- O'Grady J and Joubert PH (eds). *Handbook of phase I/II Clinical Drug Trials*. Boca Raton, FL: CRC,1997.
- Parascandola J. John J. Abel and the emergence of U.S. Pharmacology. *Pharmaceut News* 1995;2:911
- Spiker, B. *Guide to Clinical Trials*. Newyork: Raven,1991.



BAB II

MEKANISME DARI KERJA OBAT

Reseptor

Dasar konsep dari farmakologi dimulai pada efek di dalam sel, kebanyakan obat di kombinasikan dengan beberapa struktur molekul pada permukaan atau tanpa sel. Struktur molekul ini disebut reseptor. Kombinasi obat dan reseptor menghasilkan sebuah perubahan molecular di dalam reseptor, seperti mengubah konfigurasi atau perubahan penyaluran dan demikian rangkaian itu memicu kejadian yang utama. Kosep ini tidak hanya bereaksi oleh obat tetapi juga bereaksi secara alami dan terjadi pada

pada zat kimia seperti hormon dan pemancar saraf. Tetu saja beberapa obat mempunyai efek yang mirip dengan hormone atau pemancar karena mereka bergabung dengan reseptor yang sama seperti zat kimia endogen.

Pada umumnya penyamaran dari semua reseptor dengan obat yang mana berkombinasi dengan reseptor untuk pemancar saraf, hormone, atau zat kimia fisiologi. Demikian, penemuan dari reseptor dengan spesifik untuk kelompok obat-obatan bisa dalam menuntun pencarian dari hal yang belum di ketahui sebelumnya di dalam zat kimia endogen yang di kombinasikan dengan reseptor yang sama. Sebagai contoh, keterangan yang telah ditemukan untuk eksistensi dari endogen dengan aktivasi seperti morfin. Rangkaian dari peptida telah diidentifikasi dan dengan secara bersamaan disebut dengan endorfin dan ekephelin di gabungkan dengan reseptor yang sama.

Reseptor Obat dan Respon Biologis

Walaupun istilah reseptor itu sesuai, satu hal yang tidak boleh di lupakan, pada faktanya reseptor yang sebenarnya zat kimia yang molekuler atau lapisan makromolekul dalam lapisan yang tergabung dengan zat kimia obat. Semenjak kebanyakan obat mempunyai banyak tingkat selektifitas dalam aksi mereka seperti reseptor yang mana harus berinteraksi dengan kata lain reaksi yang unik. Demikian, reseptor akan berinteraksi hanya dengan jumlah yang terbatas dari hubungan structural atau campuran yang saling melengkapi.

Interaksi reseptor-obat dapat di hargai dengan lebih baik selama ada contoh yang spesifik. Lapisan terakhir dari otot skeletal serat termasuk jumlah reseptor yang besar yang mempunyai daya tarik tinggi sebagai pemancar

asetilycholine di gabungkan dengan reseptor, yang dikenal sebagai reseptor nikotin, seperti bagian integral dari bagian dalam membran *postsynaptic* yang mengendalikan bergerak ke dalam ion sodium. Pada akhirnya membran *postynaptik relativ* tertutup akan sodium. Stimulasi dari penuntun saraf otot didaam pelepasan saraf otot di dalam pelepasan *acetylcholine* dari lapisan saraf dalam daerah lapisan akhir. *Acetylcholine* digabungkan dengan reseptor dan merubahnya menjadi bagian itu terbuka dan arus sodium masuk ke dalam, *acetylcholine* lainnya, di daerah lapisan terakhir termasuk, banyak reseptor yang menempati dan lapisan lainnya terbuka. Ketika jumlah lapisan yang terbuka mencapai nilai yang kritis, sodium dengan cepat memasuki lapisan dan mengganggu keseimbangan ion di dalam membran yang menghasilkan depolarisasi lokal. Depolarisasi lokal (potensi lapisan akhir) memicu aktivasi dalam jumlah yang banyak tegangan-tergantung lapisan sodium, menyebabkan diadakannya depolarisasi yang diketahui sebagai aksi potensial. Aksi potensial memimpin pelepasan kalsium dari ikatan intraseluler. Lalu kalsium mempengaruhi kontraksi protein, termasuk sel otot yang terpendek. Rangkaian dari kejadian dapat di tunjukan secara diagram seperti :

Ach + reseptor → Na⁺ influx → potensi → aksi →
 increased free Ca⁺⁺ kontraksi

Di mana *Ach* = *acetylcholine*. Rangkaian yang tepat dari kejadian yang mengikuti interaksi reseptor-obat bergantung pada partikel reseptor dan tipe partikel sel. Konsep yang paling penting pada tahap diskusi ini bahwa penerimaan zat kimia yang spesifik melayani seperti memicu reaksi sel.

Jika kita mempertimbangkan rangkaian kejadian yang mana *acetylcholine* membawa kontraksi otak reseptor, kita dapat dengan mudah mengerti bahwa zat kimia asing (obat-obatan) bisa diciptakan untuk mempengaruhi proses yang sama. Demikian beberapa obat memiliki aksi yang mirip dengan *acetylcholine* pada lapisan akhir; nikotin dan karbamylcholine adalah 2 obat yang mempunyai banyak efek. Zat kimia mempengaruhi reseptor dan dengan cara memulai reaksi selular yang disebut agonist. Demikian, *acetylcholine* itu sendiri, sebagaimana obat nikotin dan *carbomylcholine*, adalah agonist untuk reseptor dalam otot skeletal lapisan akhir.

Dalam beberapa tahun banyak orang sudah mempelajari tentang struktur kimia dari (certain) reseptor. Reseptor nikotin di dalam kerangka otot, sebagai contoh, diketahui bahwa mempunyai komposisi dari 5 (subunits), setiap gliko protein mengandung 40.000 sampai 65.000 dalton. (subunits) itu (arranged as interacting helices) yang mempenetrasi sel membrane dengan sempurna dan (surround) pusat (pit) di dalam bagian ion sodium. (binding) bagian untuk *acetylcholine* (lihat bab 12) dan lawan lain yang menyerupai adalah satu dari (subunits that project extracelullary) dari membrane sel. (binding) dari sebuah lawan pada bagian itu terganti dengan (conformation) dari gliko protein jadi dari sisi tersebut (chains) berpindah dari pusat bagian, termasuk ion sodium memasuki sel sekitar bagian itu. Gliko protein merubah reseptor nikotin untuk *acetylcholine* sebagaimana kedua tembok dan pagar di bagian ion. Salah satunya yaitu mekanisme yang sederhana dengan reseptor yang mana mungkin berpasangan dengan tanggapan secara biologi.

Kedua Sistem Penghantar

Beberapa reseptor (*capable*) dari (*initiating a chain*) di beberapa kejadian (*involving*) penghantar kedua. Kunci factor di beberapa sistem penghantar kedua itu adalah protein termasuk protein G, singkatnya untuk guanine nucleotide-pengikatan protein. G protein mempunyai kemampuan untuk mengikat *Guanosine Triphospat (GTP)* dan menghidrolisisnya menjadi *Guanosine Diphospate (GDP)*.

Protein G merangkai aktifasi beberapa reseptor yang berbeda ke langkah selanjutnya di dalam rangkaian kejadian. Dalam beberapa contoh, langkah berikutnya melibatkan enzim *adenylyl cyclase*. Beberapa pengantar saraf, hormone dan obat salah satunya bisa menstimulasi atau menghambat *adenylyl cyclase* selama interaksi mereka berbeda dengan reseptornya; reseptor itu berpasangan dengan *adenylate cyclase* karena salah satunya menstimulasi (Gs) atau mencegah (Gi) protein G. selama proses berpasangan, pengikatan dan setelah itu menghidrolisis GTP menjadi GDP memberikan energy yang dibutuhkan untuk mengakhiri proses penghubungan.

Aktifasi dari *cyclase* memungkinkannya untuk mengkatalis perubahan dari *adenosinetriphospate (ATP)* menjadi 3'5'-cyclic *adenosine monophospate (cAMP)*, yg mana itu berubah bisa mengaktifasi bilangan enzim yg diketahui sebagai kinases. Setiap kinase *phosphorylates* adalah protein khusus atau protein. Demikian reaksi *phosphorylation* diketahui untuk terbawa di dalam pembukaan dari beberapa bagian kalsium sebagaimana aktifasi enzim lainnya. Di dalam sistem ini, reseptor di dalam membrane dengan bagian pengikatan diluar permukaan. Protein G itu keseluruhan diluar membrane ketika *adenylyl*

cyclase diluar membrane tapi rancangan menjadi bagian dalam sel. (lihat gambar 10.4).

Apakah atau tidak di dalam particular agonist mempunyai banyak efek terhadap particular sel tergantung asalnya terhadap keberadaan atau kehadiran dari reseptor yang tepat. Bagaimanapun, pada dasarnya responnya tergantung dengan faktornya.

- Yang mana protein G terhubung dengan reseptor
- Yang mana kinase diaktifkan
- Yang mana protein mudah diakses untuk kinase phosphorylate



Gambar 2

Struktur utama dari ginjal manusia $\alpha 2$ -*adrenoreceptor*. Urutan asam amino diwakili oleh kode satu huruf. (dicetak ulang dengan izin dari Regan JW et al Kloning dan expersion dari cDNA ginjal manusia Proc Nati Acad Sci USA 85:.. 6301,1988)

Keberagaman dari respon yang kemungkinan adalah selanjutnya meningkatkan fakta bahwa reseptor-berpasangan protein G bisa salah satu diaktifkan enzim lainnya yang lain lalu *adenylate cyclase* bisa secara langsung mempengaruhi bagian fungsi ion.

Beberapa perbedaan tipe reseptor yang berpasangan dengan protein G, termasuk reseptor pada *Norepinephrine* dan epinephrine (α dan β -adrenoceptor), *5-hydroxytryptamine* (serotin atau 5-HT reseptor) muscarinic acetylcholine reseptor, ditunjukkan pada gambar 2.1 struktur dari hal itu, α_2 -adrenoceptor dari ginjal manusia. Semua anggota dari keluarga dari protein G – dimulai dengan aktivasi reseptor dengan isyarat transfer genetik . merupakan pasangan reseptor yang mempunyai karakter dengan tujuh membrane – daerah yang terdekat di tambah dengan putaran ekstraseluler dan intraseluler . pengikatan daerah yang spesifik pada agonist terjadi pada permukaan ekstraseluler, ketika interaksi dengan protein G terjadi di bagian intraseluler pada reseptor . umumnya istilah untuk beberapa rangkain dari kejadian itu adalah sinyal transduksi.

Proses Kimia dari Obat-Pengikat Reseptor

Reptor biologis mampu mengkombinasi obat dalam banyak cara, dan perangkat yang menarik kepada reseptor harus cukup kuat dan dalam waktu yang lama serta megizinkan prmulaan dari rangkaian kejadian yang berakhir dengan respon biologis. Perangkat itu mempunyai ikatan kimia, dan jumlah tipe dari keikut sertaan dalam pembentukan permulaan obat – reseptor kompleks.

Ikatan terbentuk ketika dua buah atom membagi sepasang electron yang di sebut ikatan kovalen. Itu memiliki ikatan energy yang kira-kira memiliki 100 kcal/mol dan oleh karena itu ia kuat dan stabil, itulah dan pada pokoknya tidak dapat di ubah pada suhu badan. Ikatan kovalen bertanggung jawab atas stabilitas dari molekul organic dan dan bisa rusak jika energy yang cukup ditambahkan atau terjadi katalisis yang bisa menyebabkan gangguan ikatan, seperti enzin yang

diberikan. Semenjak ikatan dari jenis ini stabil dalam suhu fisiologinya pengikatan obat dengan reseptor pada saat ikatan kovalen terbentuk yang menghasilkan bentuk yang menetap.

Walaupun banyak obat – interaksi reseptor dengan mudah dapat dibalik, beberapa bahan seperti nitrogen mustard antikanker dan alkil yang mempunyai bentuk relatif tidak dapat di ubah. Bentuk ikatan kovalen dari segi yang di inginkan pada antineoplastic atau obat antibiotic, sejak waktu yang lama terhambat oleh replikasi sel yang dibutuhkan. Bagaimanapun, bentuk ikatan kovalen diantara polusi lingkungan dan pemilihan sel mungkin menghasilkan mutagenesis atau carcinogenesis normal, sel yang sehat.

Bentuk dari ikatan ion mengakibatkan daya tarik elektrostatis yang terjadi diantara ion yang memiliki beban yang berlawanan. Kekuatan dari ikatan ini besarnya kurang dari (5 kcal/mol) daripada ikatan kovalen dan mengurangi bagian dari jarak diantara jenis ion. Kebanyakan reseptor makromolekul mempunyai banyak kelompok ionisasi fisiologi pH (seperti carboxyl, hydroxyl, phosphoryl, amino) yang didapatkan untuk interaksi obat ionisasi.

Atom hydrogen, dengan elektro positif yang kuat nucleus dan electron tunggal, bisa mengelilingi atom elektronegatif yang kuat dan bisa menerima donor atom electron negatif yang lain, seperti nitrogen atau oksigen dan dengan membentuk jembatan (ikatan hydrogen) diantara 2 donot atom. Bentuk dari beberapa ikatan seperti itu diantara 2 molekul (seperti obat dan reseptor) bisa berakibat dan relaif stabil tapi interaksinya dapat dibalik. Beberapa ikatan mengalami pemeliharaan ketiga struktur dari protein dan asam nukleiddan gagasan dalam memainkan peran yang

signifikan dalam menetapkan selektifitas dan spesifikasi dari interaksi reseptor obat.

Ikatan van der waals sungguh lemah (0.5 kcal/mol) dan menjadi biologis yang penting hanya ketika 2 atom membawa kontak yang cukup dekat. Van der waals berfungsi untuk memainkan bagian yang signifikan dalam menentukan obat-khususnya reseptor. Seperti ikatan hydrogen, beberapa ikatan van der waals mungkin dapat menegakkan diantara 2 molekul, khususnya jika molekul obat dan reseptor mempunyai dan saling melengkapi tiga-dimensi cara membentuk dan demikian cocok dan berdekatan bersama. Obat yang terdekat menjadi reseptor, kemungkinan terkuat mengikat perangkat dan dapat menegakkan. Sedikit perbedaan di dalam tiga-dimensi keadaan diantara kelompok agonist dan oleh karena itu mempunyai kecocokan yang sedikit berbeda atau ikatan yang kuat yang dapat menegakkan diantara agonist dan bentuk reseptor dasar dari aktifitas struktur hubungan diantara agonist yang terkait.

Dinamika dari Obat-Reseptor yang Mengikat

Molekul obat, menurut pelaksanaannya dan bagian dari daerah yang berdekatan dengan permukaan reseptor(terkadang di sebut biofase), harus berikatan dengan reseptor sebelum itu dapat memulai suatu balasan. Penentangan pada bentuk ikatan ini mempunyai pergantian panas secara acak yang sifatnya terdapat dalam setia molekul dan memelihara untuk menjaga molekul dalam gerakan yang tetap. Di bawah keadaan normal, daya tarik elektrostatis dari ikatan ion, yang mana dapat di gunakan selama jarak jauh dan dapat menarik daya tarik dari salahsatu hydrogen atau ikatan Van Der Wals itu di paksa bahwa tarikan dari molekul ionisasi terhadap lawan yang di

bebaskan oleh permukaan reseptor. Hal ini merupakan ikatan yang kuat dan akan member beberapa stabilitas pada Obat-reseptor kompleks.

Umumnya, ikatan ion harus memperkuat dengan hydrogen atau ikatan van der wals atau keduanya sebelum aktivasi reseptor yang signifikan dapat terjadi. Hal ini benar karena ikatan yang tidak kuat terlalu mudah dan cepat rusak dengan energy pengolahan panas untuk memperbolehkna banyak waktu untuk mencukupi obat-interaksi reseptor untuk mengambil struktur kecocokan yang lebih baik (contoh cocok) diantara obat dan reseptornya, dan sekunder lainnya (contoh hydrogen dan van der waals) ikatan dapat terbentuk.

Walaupun jika ikatannya luas dan mengambil banyak tempat, kecuali bentuk ikatan kovalen yang telah terjadi, reaksi obat di akhiri. Untuk kebanyakan obat-interaksi reseptor terjadi terus menerus perkumpulan secara acak dan memisah. Frekuensi dari perkumpulan dan memisah mempunyai fungsi dari daya tarik menarik antara obat dan reseptor, kepadatan reseptor dan konsentrasi dari biofase obat. Besarnya respon biasanya dipertimbangkan untuk menjadikan fungsi konsentrasi dari obat-reseptor kompleks terbentuk pada waktu apapun.

Hubungan Dosis dan Respon

Untuk mengetahui interaksi obat-reseptor, di perlukan untuk mengukur hubungan antara obat dan efek biologis yang di timbulkan. Semenjak tahap yang dari efek yang di timbulkan oleh obat biasanya mempunyai fungsi mengatur yang banyak, kita mengungkapkan bahwa hubungan dalam istilah dari garis dosis-respon. Karena kita tidak bisa selalu mengukur konsentrasi obat saat biofase

secara lengkap dan individu, itu biasanya berefek dengan aturan dosis.

Umumnya, respon biologis pada obat dinilai, bahwa, respon berkelanjutan dan bertambah (sampai respon maksimal, kapasitas yang diberikan oleh sistem respon) sebagai pengatur dosis yang berkelanjutan dan bertambah, menunjukkan teori reseptor panas, ini berarti bahwa ketika tingkat dosis-respon masih berhubungan, respon oleh obat secara langsung berkaitan dengan jumlah dari reseptor yang mana tingkat efektifitas dari obat mempengaruhinya. Ini merupakan salah satu prinsip dari farmakologi.

Jadi prinsip dari dosis-respon garisnya sama seperti hewan dan manusia. Bagaimanapun, pemberlakuan data untuk menyelesaikan garis dosis-respon pada manusia biasanya susah dan berbahaya. Oleh karena itu kita biasanya menggunakan data hewan untuk mengilustrasikan prinsip itu.

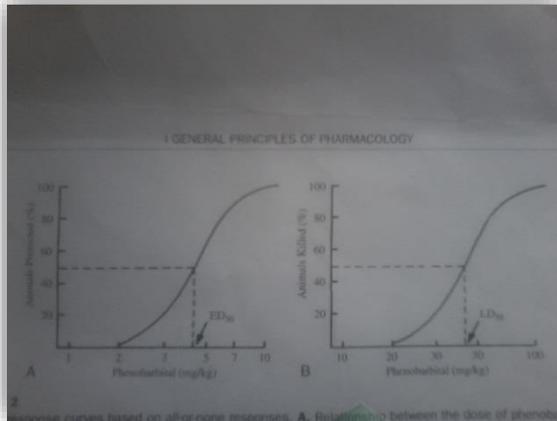
Hubungan Quantal

Dalam pertambahan dalam kemampuan reaksi yang diberikan pada pasien, salahsatunya mungkin menarik dalam hubungan diantara dosis dan beberapa quantum spesifikasi dari respon diantara semua individu yang memakai obat itu. Seperti informasi diperoleh dengan mengevaluasi data dan di peroleh dari quantal dosis-garis respon.

Menghambat kejang di dapat dari pelajaran yang sesuai dengan menggunakan dosis quantal-garis respon. Sebagai contoh, memperkirakan potensi dari hambatan kejang yang baru untuk mengendalikan untuk mengendalikan serangan epilepsi pada manusia, obat itu sudah di tes untuk kemampuan mereka untuk melindungi

pelanggaran, hewan mendapat imbas untuk di jadikan eksperimen ini, efek dari obat (perlindungan) semuanya atau tidak. Jenis respon ini, dalam perbedaan tingkatan respon, harus dijelaskan dan suatu cara yang tidak berkelanjutan.

Kontruksi dari dosis quantal-garis respon memerlukan data yang diperoleh dari banyak individu. Bagaimanapun beberapa yang ditunjukan pasien(hewan) salah satunya akan atau tidak akan merespon terhadap dosis, perbandingan individu dengan ketampakan populasi di tunjukan anggota populasi itu tidak identik dalam kemampuan mereka untuk merespon dosis secara khusus. Perubahan ini dapat di ungkapkan dapat diungkapkan sebagai jenis dari dosis-garis respo, sewaktu-waktu di hentikan oleh dosis quantal-garis respon yang mana dosen (direncanakan pada poros horizontal). Hal ini dievaluasi dengan dampak pada hewan dalam eksperimen populasi yang dilindungi dengan dosis lainnya (poros vertical). Seperti dosis-garis respon untuk menghambat kejang pada phenobarbital kelompok 5 dari 10 tikus perkelompok yang kita gunakan. Binatang di sebuah kelompok menerima dosis partikel dari Phenobarbital dari 2,3,5,7 atau 10 mg/kg berat badan. Persentase dari binatang di setiap kelompok telah di rencanakan oleh dosis dari Phenobarbital. Dosis terendah di lindungi dari 10 tikus yang mana mempunyai pertahanan rendah dari 10 tikus yang mana telah di berikan, 10 mg/kg di pertahankan 10 dari 10. Dengan dosis lanjutan, beberapa tikus terlindungi. Dengan indikasi ini, pembedaan didapat dari sensitifitas Phenobarbital.



Gambar 3

Kurva dosis-respons quantal berdasarkan semua-atau-tidak ada respon. A. hubungan antara dosis fenobarbital dan perlindungan kelompok tikus terhadap kejang. B. hubungan antara dosis fenobarbital dan efek mematikan kelompok obat tikus. ED₅₀, dosis yang efektif, 50%; LD₅₀, dosis yang mematikan, 50%.

Kurva dosis-respons quantal sebenarnya plot kumulatif kurva distribusi frekuensi normal. Kurva distribusi frekuensi, dalam hal ini berkaitan dosis pelindung minimum untuk frekuensi yang terjadi dalam populasi, umumnya bel berbentuk. Jika salah satu grafik frekuensi cumulative dibandingkan dosis, diperoleh kurva sigmoid berbentuk angka 2.2A. bentuk sigmoid merupakan karakteristik dari sebagian besar kurva dosis-respon ketika dosis diplot pada geometris, atau log, skala.

Indeks Terapeutik

Dosis Efektif

Kurva dosis-respons quantal merupakan stimates dari frekuensi yang masing-masing dosis memunculkan respon

yang diinginkan dalam populasi. Selain informasi ini, juga akan berguna untuk memiliki beberapa cara untuk express the sensitivitas rata-rata seluruh penduduk ke Phenobarbital. Hal ini dilakukan melalui perhitungan yang ED_{50} (dosis efektif, 50%, yaitu, dosis yang akan melindungi 50% dari hewan). Nilai ini dapat diperoleh dari kurva dosis-respons pada gambar 2.2A, seperti yang ditunjukkan oleh garis patah. The ED_{50} untuk Phenobarbital pada populasi ini adalah sekitar 4 mg / kg.

Dosis yang Mematikan

Karakteristik penting lain dari kegiatan obat adalah efek racunnya. Jelas, efek toksik utama adalah kematian. Kurva mirip dengan yang telah dibahas dapat dibangun dengan memplot persen hewan dibunuh oleh Fenobarbital terhadap dosis (fig.2.2B). dari kurva ini, seseorang dapat menghitung LD_{50} (dosis mematikan, 50%). Karena tingkat keamanan yang berhubungan dengan pemberian obat tergantung pada pemisahan yang memadai antara dosis memproduksi efek terapi (misalnya, ED_{50}) dan dosis menghasilkan efek toksik (misalnya, LD_{50}), seseorang dapat menggunakan perbandingan dua dosis tersebut untuk memperkirakan keamanan obat. Dengan demikian, salah satu perkiraan margin obat keselamatan adalah rasio LD_{50} / ED_{50} , ini adalah indeks terapeutik. Indeks terapi untuk Fenobarbital digunakan sebagai antikonvulsan adalah sekitar 40/4, atau 10.

Sebagai aturan umum, obat harus memiliki indeks terapeutik yang tinggi; Namun, beberapa agen terapeutik yang penting memiliki indeks rendah. Sebagai contoh, meskipun indeks terapeutik glikosida jantung hanya sekitar 2 untuk pengobatan dan pengendalian gagal jantung. Oleh karena itu, meskipun margin yang rendah keselamatan,

mereka sering digunakan untuk kondisi ini. Identifikasi margin rendah keselamatan, namun, mendikte perhatian khusus dalam penggunaannya; dosis yang tepat untuk setiap individu harus ditentukan secara terpisah.

Yang telah menyarankan bahwa perkiraan yang lebih realistis keamanan obat akan mencakup perbandingan dosis terendah yang menghasilkan toksisitas (misalnya, LD_1) dan dosis tertinggi yang menghasilkan respon terapi maimal (misalnya, ED_{99}). Rasio kurang dari satu akan menunjukkan bahwa dosis efektif dalam 99% dari populasi akan mematikan dalam lebih dari 1% dari orang yang memakai dosis itu. Gambar 2.2 menunjukkan bahwa rasio Phenobarbital LD_1/ED_{99} adalah sekitar 2.

Indeks Pelindung

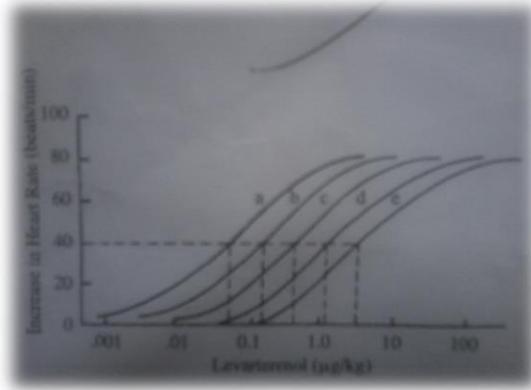
Margin keselamatan adalah hanya salah satu dari beberapa kriteria yang akan digunakan dalam menentukan prestasi klinis suatu obat. Jelas, indeks terapeutik Apakah ukuran yang sangat kasar keselamatan dan umumnya hanya mewakili titik awal dalam menentukan apakah obat ini cukup aman untuk digunakan manusia. Biasanya, efek samping yang tidak diinginkan terjadi pada dosis lebih rendah dari dosis mematikan. Sebagai contoh, Phenobarbital menginduksi rasa kantuk dan gangguan neurologis sementara terkait. Karena obat antikonvulsan dimaksudkan untuk memungkinkan orang-orang dengan epilepsi untuk hidup yang normal bebas kejang, obat penenang yang unacceptable menjadi ukuran penting dari safety untuk antikonvulsanan menjadi rasio ED (gangguan neurologis) / ED (perlindungan kejang). Rasio ini disebut indeks pelindung. Indeks pelindung untuk fenobarbital adalah sekitar 3. Mudah untuk melihat bahwa data yang berasal dari kurva dosis-respons dapat digunakan berbagai cara

untuk membandingkan manfaat obat. Sebagai contoh, obat dengan indeks pelindung dari 1 tidak berguna sebagai antikonvulsan, karena dosis yang melindungi terhadap kejang menyebabkan gelar yang tidak dapat diterima obat mengantuk. Sebuah dengan indeks pelindung dari 5 akan menjadi antikonvulsan lebih menjanjikan yang 1 dan indeks 2.

Nilai Tanggapan

Lebih umum hubungan dosis-respons quantal adalah situasi di mana seekor hewan (atau pasien) memberikan tanggapan dinilai untuk dosis yang bertingkat, yaitu sebagai dosis meningkat, meningkat respon. dengan tanggapan bertingkat, seseorang bisa mendapatkan kutukan dosis-respons lengkap dalam seekor hewan. Sebuah contoh yang baik adalah efek dari obat levarterenol (L -norepinephrine) pada denyut jantung.

Hasil eksperimen dengan levarterenol pada marmut ditunjukkan pada gambar 2.3. Data yang khas dari apa yang mungkin diperoleh dari membangun kurva dosis-respons lengkap di masing-masing lima yang berbeda pin guinea (ae). pada hewan a, sedikit peningkatan denyut jantung terjadi pada dosis 0,001 berat badan. sebagai dosis yang increased, peningkatan respon sampai pada 1 kg, kenaikan maksimum 80 denyut per menit occurs. Further meningkatkan dosis tidak menghasilkan lebih responses. At ekstrim lainnya, dalam guinea pig e, dosis responses. di ekstrim yang lain, dalam guinea pig e, dosis di bawah 0,3 kg tidak berpengaruh sama sekali, dan respon maksimum terjadi hanya sekitar 100 kg.



Gambar 4

Kurva dosis-respons illustrating respon dinilai dari lima babi guinea (ae) untuk meningkatkan dosis levarterenol. Tanggapan adalah peningkatan denyut jantung di atas tingkat diukur sebelum pemberian obat. Garis patah menunjukkan 50% dari respon maksimum (horizontal) dan nilai-nilai ED₅₀ individu (vertikal). Kurva dosis-respons yang menggambarkan respon dinilai dari lima Guinea babi untuk meningkatkan dosis levarterenol. tanggapan adalah peningkatan denyut jantung di atas tingkat diukur sebelum pemberian obat. garis patah menunjukkan 50% dari respon maksimum (horizontal) dan nilai-nilai ED individu (vertikal).

Sejak dan antire hubungan dosis-respons yang menghalangi dari satu hewan, kurva tidak dapat memberitahu kita tentang tingkat keragaman hayati yang melekat pada populasi hewan tersebut. Sebaliknya, variabilitas tercermin oleh keluarga kurva dosis-respons, Seperti yang diberikan pada gambar 2.3. yang ED₅₀ dalam jenis kurva dosis-respons adalah dosis yang menghasilkan 50% dari respon maksimum adalah peningkatan denyut jantung 80 denyut per menit. Dengan demikian, 50% dari maksimum adalah 40 denyut per menit. Dari gambar 2.3,

dapat dilihat bahwa dosis yang menyebabkan efek ini dalam guinea pig adalah sekitar 3 mg / kg. Rata-rata sensitivitas semua binatang yang levarteranol dapat diperkirakan dengan menggabungkan kurva dosis-respons terpisah intona berarti (rata-rata) dosis-respons kurva dan menghitung orang-orang ED_{50} . Perkiraan variasi dalam populasi dapat ditunjukkan dengan menghitung parameter statistical, seperti interval kepercayaan.

Hal ini juga memungkinkan untuk membangun kurva dosis-respons quantal untuk obat yang menghasilkan respons bertingkat. Untuk melakukannya, satu lagi memilih s kuantum efek, misalnya, peningkatan denyut jantung 20 sampai 30 denyut perminute atas kontrol, atau tingkat istirahat. Dosis dosis obat menghasilkan efek jumlah ini. grafik yang dihasilkan memiliki karakteristik yang sama dengan grafik untuk kegiatan antikonvulsan Phenobarbital.

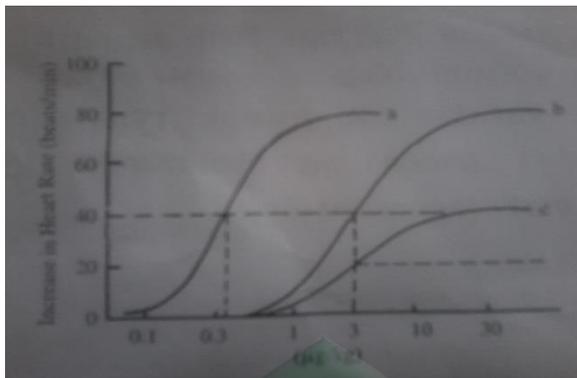
Dosis angka 2.2 dan 2.3 yang tidak aritmatika tapi logaritmich, atau geometris, skala, karena rentang yang lebih besar dari dosis. Ada banyak alasan untuk praktek umum menggunakan skala geometris, beberapa di antaranya akan menjadi jelas nanti dalam buku ini. salah satu alasan penting adalah bahwa dalam kebanyakan kasus peningkatan yang signifikan dalam respon umumnya terjadi hanya ketika dosis meningkat dalam kelipatan. Sebagai contoh, pada Gambar 2.3, kurva e jika salah satu peningkatan dosis fro 10 sampai 11 Or 12 3 mg / kg. orang bisa dengan mudah melihat peningkatan respon.

Konsep indeks terapeutik sebagai ukuran margin keselamatan telah dibahas. Dalam rasio LD_{50} / ED_{50} . The EC_{50} ca diperoleh mondar-mandir baik quantal (Gambar. 2.2A) atau dinilai (kurva Gambar. 2.3 dosis-respons, Dalam

kasus terakhir, itu harus menjadi ED_{50} berarti yaitu, ED_{50} rata diperoleh dari beberapa orang atau individu.

Potensi dan aktivitas intrinsik

Karakteristik obat lain yang dapat dibandingkan dengan menggunakan nilai-nilai ED_{50} adalah potensi. Gambar 2.4 menggambarkan kurva dosis-respons rata-rata tiga obat hipotetis yang meningkatkan denyut jantung. Obat a dan b menghasilkan respon maksimum yang sama (peningkatan denyut jantung 80 denyut per menit. Namun, fakta bahwa kurva dosis-respons atau obat yang terletak di sebelah kiri kurva untuk obat b menunjukkan bahwa obat yang lebih kuat, yaitu, kurang dari obat yang dibutuhkan untuk menghasilkan respon memberi. Perbedaan potensi yang diukur dengan rasio $ED_{50}b/ED_{50}a$; $3/0,3=10$. Demikian, obat a adalah kali manjur sebagai obat b. Dalam hubungan, obat c memiliki efek maksimum kurang dari baik obat a atau obat b. Obat c dikatakan telah mempunyai aktivitas intrinsik yang lebih rendah dibandingkan dengan dua lainnya. Obat a dan b adalah agonis penuh 1; obat c disebut agonis parsial dan memiliki aktivitas intrinsik dari 0,5 karena efek maksimum adalah setengah efek maksimal atau b. Potensi yang obat c, bagaimana pun, adalah sama dengan obat b, karena kedua obat memiliki ED_{50} yang sama (3mg/kg). ED_{50} adalah dosis menghasilkan respon yang setengah dari respon maksimal dengan obat yang sama.



Gambar 5

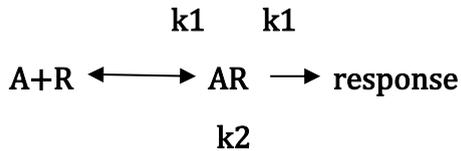
Kurva dosis-respons ideal dari tiga agonis (a, b, c) yang meningkatkan denyut jantung, tetapi berbeda dalam potensi, maksimum efek itu, atau keduanya. Garis patah menunjukkan 50% dari respon maksimum (horizontal) dan nilai-nilai ED₅₀ individu (vertikal).

Hal ini penting untuk tidak menyamakan potensi besar dari obat dengan keunggulan respon terapi, karena salah satu mungkin hanya meningkatkan dosis obat kurang kuat dan dengan demikian mendapatkan dan respon terapi yang identik. Faktor seperti sebagai keparahan dan frekuensi efek yang tidak diinginkan terkait dengan masing-masing obat dan biaya untuk pasien adalah faktor yang lebih relevan dalam pilihan antara dua obat yang sama.

Persamaan dari Interaksi Obat-Reseptor

Hal ini penting untuk tidak membingungkan potensi jangka afinitas atau aktivitas instrinstik jangka dengan keberhasilan. Konstanta yang berhubungan agonis A dan Rreseptor untuk respon dapat direpresentasikan sebagai berikut:





Afinitas adalah k_2/k_3 dan kemanjuran diwakili oleh k_3 . Jadi afinitas dan efikasi referensi kinetika constants yang berhubungan dengan obat, reseptor, dan respon pada tingkat molar. Afinitas adalah ukuran molekul attraction bersih antara obat (atau neurotransmitter atau hormon) dan reseptornya. Khasiat adalah ukuran efisiensi kompleks obat-reseptor diinitiating proses transduksi sinyal. Sebaliknya, potensi dan aktivitas intrinsik adalah pengukuran sederhana, masing-masing, dari posisi relatif kurva dosis-respon pada sumbu horizontal dan maximum relatif mereka. Afinitas adalah salah satu penentu potensi; khasiat kontribusi baik dengan potensi dan efek maximum agonis. Gambar 2.4 menunjukkan bahwa obat c memiliki kurang khasiat (dan kurang aktivitas intrinsik) dari salah satu obat atau obat b. Namun, berbeda dengan aktivitas intrinsik, ada nilai numerik keberhasilan dapat dihitung dari data yang disajikan. Sayangnya potensi syarat dan efikasi yang sering digunakan secara longgar dan menyesatkan. Hubungan matematika respon terhadap efikasi dan afinitas adalah sebagai berikut;

$$\frac{E}{E_m} = \left\{ \frac{e[A]}{K_A + [A]} \right\}$$

Persamaan ini ratio dari respon (E) dengan konsentrasi tertentu agonis maksimal (E_m) dari sistem pengujian, seperti striptorisasi dari otot, adalah fungsi (f), efikasi (e) kali konsentrasi agonis ($[A]$) di bagi dengan

constan disosiasi (KA) ditambah konsentrasi agonis. KA adalah reciporal dari konstanta afinitas dan, dalam kondisi keseimbangan,

$$KA \frac{[R][A]}{[RA]}$$

(R) adalah konsentrasi reseptor gratis dan (RA) adalah konsentrasi reseptor terikat agonis. Meskipun rincian berada di luar cakupan buku teks ini, perlu dicatat bahwa dengan menggunakan kombinasi agonis dan antagonis untuk reseptor tertentu dan memperkirakan kemanjuran relatif duaagonis yang bekerja pada reseptor yangn sama.

Obat Antagonis

Istilah agonis dan antagonis telah diperkenalkan. Jenis *serevel antagonisme* dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

1. Kimia antagonis
2. Fungsi antagonis
3. Kompetitif antagonis
4. Bukan kompetitif antagonis

Kimia Antagonisme

Antagonisme kimia melibatkan interaksi kimia langsung antara agonis dan antagonis sedemikian rupa untuk membuat agonis farmakologi tidak aktif. Sebuah contoh yang baik adalah penggunaan selatinagen dalam inaktivasi biologi dan penghapusan dari tubuh logam beracun. Selatin melibatkan jenis tertentu. Satu selator kimia, dimercaprol, digunakan dalam pengobatan toksisitas dari merkuri, arsenik, dan emas. Setelah pengompleksan dengan dimercaprol tersebut, merkuri biologi aktif dan kompleks di ekskresikan dalam urin.

Fungsi Antagonisme

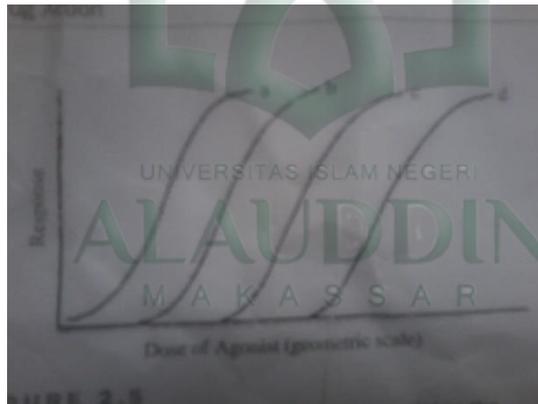
Antagonisme fungsional adalah istilah yang digunakan untuk mewakili interaksi dua agonis yang bertindak secara independen satu sama lain, tetapi terjadi menyebabkan efek yang berlawanan. Dengan demikian, secara tidak langsung, masing-masing cenderung untuk membatalkan atau mengurangi efek dari yang lain. contoh klasik adalah asetilkolin dan epinefrin. Agonis ini memiliki efek berlawanan pada beberapa fungsi tubuh. *Asetilkolin* memperlambat jantung, dan epinefrin menghambat hal itu untuk terjadi. *Asetilkolin* mengkonstriksi pupil, dan epinefrin melebarkannya, dan sebagainya.

Kompetitif Antagonisme

Antagonis komposisi adalah jenis antagonisme obat yang paling sering ditemui dalam praktek klinis. antagonis menggabungkan dengan situs yang sama pada reseptor seperti halnya agonis, tapi tidak seperti agonis, tidak menyebabkan respon; yaitu, antagonis memiliki sedikit atau tidak ada keberhasilan. Antagonis bersaing dengan agonis untuk situs yang mengikat antagonis reseptor kompetitif dapat jatuh ke dalam salah satu dari dua sub tipe, tergantung pada jenis ikatan yang terbentuk antara antagonis dan reseptor. Jika ikatan adalah longgar, antagonisme disebut *ekuilibrium kompetitif* atau *reversibel kompetitif*. Jika ikatan kovalen adalah, bagaimanapun, kombinasi antagonis dengan reseptor tidak mudah *reversibel*, dan *antagonisme* yang disebut *nonequilibrium* kompetitif atau ireversibel kompetitif.

Jika antagonisme adalah dari jenis keseimbangan, antagonisme meningkatkan sebagai *concentration* meningkatkan antagonis. sebaliknya, antagonisme dapat diatasi (diatasi) jika konsentrasi agonis di *biophase* (wilayah reseptor)

dalam berkerut. hubungan ini terbaik dapat dihargai dengan memeriksa kurva dosis-respons, seperti pada gambar 2.5. kurva diperoleh tanpa adanya antagonis. Kurva b diperoleh dengan adanya jumlah yang sederhana antagonis. Kurva sejajar, dan efek maksimum adalah sama. Antagonis telah bergeser kurva *doseresponse* dari agonis ke kanan. setiap tingkat respon masih mungkin, tetapi jumlah yang lebih besar dari agonis diperlukan. Jika jumlah antagonis meningkat, kurva dosis-respons digeser arah ke kanan (kurva c), masih tanpa penurunan efek maksimum agonis. Namun, jumlah agonis yang diperlukan untuk mencapai respon maksimum lebih besar dengan setiap kenaikan jumlah antagonis. Contoh kesetimbangan kompetitif antagonis adalah atropin, *d-tubocurarine* *phentolamine*, dan *noloxone*.



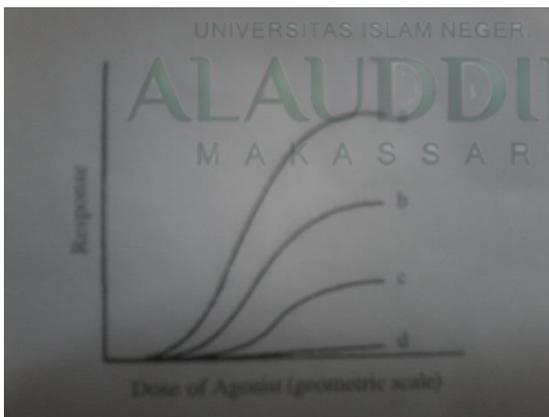
Gambar 6

Kurva dosis-respons ideal dari agonis dalam ketiadaan (a) dan kehadiran (b, c, d) meningkatkan dosis antagonis ekuilibrium-kompetitif.

Tentu saja, pergeseran terus-menerus ini dari *curveto* hak dengan tidak ada perubahan dalam maksimal dosis

antagonis meningkat mengasumsikan bahwa jumlah yang sangat besar agonis dapat dicapai dalam *biophase* tersebut. ini umumnya benar ketika agonis adalah obat yang ditambahkan dari luar sistem biologi. Namun, jika agonis adalah zat alami dilepaskan dari dalam sistem biologi (misalnya, *neurotransmitter*), jika agonis mungkin sangat terbatas. dalam kasus itu, meningkatkan jumlah antagonis akhirnya menghapuskan semua respon.

Efek antagonis *nonequilibrium* pada kurva dosis-respons dari agonis sangat berbeda dari efek antagonis keseimbangan, seperti digambarkan pada Gambar 2.6. sebagai dosis antagonis *nonequilibrium* meningkat, kemiringan kurva agonis dan respon maksimum dicapai secara progresif tertekan. ketika jumlah antagonis memadai (kurva d), tidak ada jumlah agonis dapat menghasilkan respon apapun. Yang *haloalkylamines*, seperti *fenoksibenzamin*, yang membentuk ikatan kovalen dengan reseptor, adalah contoh *nonequilibrium*-kompetitif antagonists.

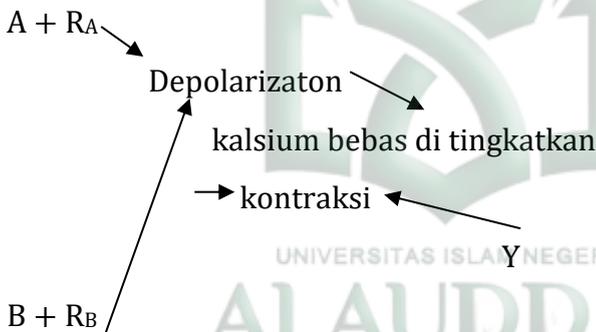


Gambar 7

Kurva dosis-respons ideal dari agonis dalam ketiadaan (a) dan kehadiran (b, c, d) meningkatkan dosis *antagonis non-ekuilibrium* yang kompetitif.

Bukan Kompetitif Antagonisme

Dalam *antagonisme kompetitif*, antagonis bertindak di sebuah situs di luar reseptor untuk agonis. perbedaan antara antagonis kompetitif dapat dihayati dari skema berikut, di mana dua agonis, a dan b, berinteraksi dengan sistem reseptor yang sama sekali berbeda, R_A dan R_B untuk memulai rantai peristiwa yang mengarah kekontraksi sel otot polos pembuluh darah. X merupakan antagonis kompetitif, dan Y adalah antagonis kompetitif.



Antagonis X (kompetitif) memiliki afinitas untuk R_B tetapi tidak R_A . dengan demikian, secara khusus antagonis agonis B. Tidak memusuhi agonis A. Antagonis Y bertindak pada reseptor yang berhubungan dengan translokasi seluler kalsium dan menghambat peningkatan kalsium intraseluler gratis. karena itu akan menentang pengaruh kedua A dan B, karena mereka berdua akhirnya tergantung pada pergerakan kalsium menyebabkan kontraksi.

Efek *antagonis nonkompetitif* pada kurva dosis-respons untuk agonis akan sama sebagai efek dari non-

ekuilibrium yang kompetitif antagonis (fig.2.6). perbedaan praktis antara *antagonis nonkompetitif* dan *antagonis nonequilibrium-kompetitif* kekhususan. Antagonis nonkompetitif antagonis agonis bertindak melalui satu sistem reseptor. Yang *diazoxide obat antypertensive* adalah salah satu dari beberapa contoh antagonis nonkompetitif terapi yang berguna (lihat bab 20).

Pertanyaan Belajar

1. Reseptor adalah macromolekules yang
 - a. Dirancang untuk menarik obat
 - b. Tahan terhadap antagonis
 - c. Ada sebagai target untuk neurotransmitter fisiologis dan hormon
 - d. Hanya pada permukaan luar sel
 - e. Hanya dalam sel
2. Semua berikut capable of memulai Proses transduksi sinyal KECUALI
 - a. Kombinasi agonis dengan reseptor
 - b. Kombinasi antagonis dengan reseptor
 - c. Kombinasi dari neurotransmitter dengan reseptornya
 - d. Kombinasi hormon dengan reseptor
3. Manakah dari ikatan kimia berikut akan menciptakan kombinasi ireversibel antagonis dengan reseptor?
 - a. Ionic bond
 - b. ikatan hidrogen
 - c. Van der waals obligasi
 - d. ikatan kovalen
4. Potensi ditentukan oleh
 - a. Affinity saja
 - b. Khasiat saja
 - c. Affinity dan khasiat

- d. Affinity dan aktivitas intrinsik
- e. Khasiat dan aktivitas intrinsik

Jawaban

1. **C.** Ada sejumlah besar reseptor dalam tubuh. Meskipun banyak obat-obatan yang tertarik pada reseptor, reseptor tidak designe untuk itu pur-berpose. Antagonis juga tertarik pada reseptor. Beberapa reseptor pada permukaan sel, sementara yang lain ditemukan di dalam sel.
2. **B.** Sebuah antagonis mengikat reseptor dan mencegah aksi agonis. Choise A salah karena kombinasi ini tidak memulai proses transduksi sinyal. C dan D tidak benar karena kedua neuro-transmitter dan hormon bekerja melalui reseptor ap-propriate mereka untuk memulai transduksi sinyal.
3. **D.** Sebuah ikatan kovalen adalah ikatan yang kuat dan stabil yang pada dasarnya ireversibel membentuk suhu tubuh normal. Obligasi lainnya jauh lebih lemah.
4. **C.** Potensi adalah ukuran yang berguna dari perbandingan antara dua atau lebih obat-obatan. Ini tidak sama dengan keunggulan terapi melainkan adalah ukuran dari ukuran dosis yang diperlukan untuk menghasilkan tingkat tertentu respon.

Bacaan Tambahan

- Brown BL dan Dobson PRM (eds). Cell Signaling: Biology and Medicine of Signal Transduction. New York : Raven, 1993.
- Foreman JC dan Johansen T. (eds). Textbook of Receptor Pharmacology. Boca Raton, FL: CRC, 1995.
- Kenakin TP. Pharmacological Analysis Of Drug-Receptor Interaction. New York: Lippincott-Raven, 1993.
- Kenakin TP, Bond RA, dan Bonner TI. Definition of pharmacological receptors. Pharmacol Rev. 1992;44:351-362.
- Ruffolo RR dan Hollinger MA (eds). G-Protein Coupled Transmembrane Signaling Mechanisms. Boca Raton, FL: CRC, 1995.
- Ruffolo RR et al. Structure and function of α -adreno-ceptor. Pharmacol Rev 1991;43:473-505.





BAB III

PENYERAPAN DAN PENYALURAN OBAT

UNIVERSITAS NEGERI
ALAUDDIN
MAKASSAR

Kalaupun obat bertindak sebagai topikal (dalam situs aplikasi), pertama kali harus masuk ke aliran darah dan kemudian didistribusikan ke tempat kerjanya. Namun kehadiran obat tidak mengarah ke respon farmakologi. Untuk menjadi efektif, obat harus meninggalkan tempat vaskuler dan masuk ke dalam interseluler atau intraseluler atau keduanya. Tingkat dasar sebuah obat tempat tindakan tergantung pada dua tingkat : yaitu penyerapan dan penyaluran. *Penyerapan* adalah jalan

lintasan obat dari tempat administrasi ke dalam darah; *penyaluran* adalah pengiriman obat ke jaringan. Untuk mencapai tempat kerja, obat harus melewati sejumlah hambatan, biologis dan terutama membran lipid. Proses bersilang seperti mengikat protein plasma, jaringan penyimpanan, metabolisme dan ekskresi (Gambar 3.1), menentukan jumlah obat yang tersedia untuk reseptor dengan spesifik.

Sifat-Sifat Biologis Membran yang Mempengaruhi Bagian Obat

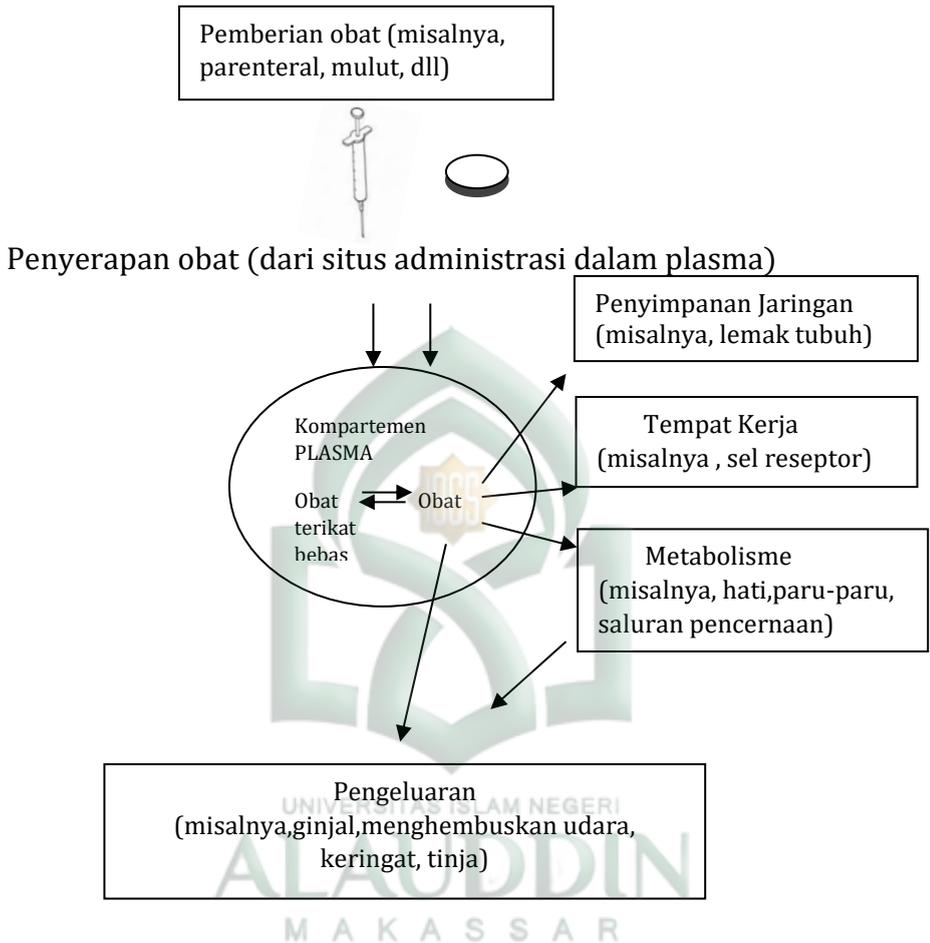
Meskipun beberapa zat yang translokasi oleh mekanisme transportasi khusus dan senyawa kutub kecil disaring melalui membran pori-pori, sebagian besar senyawa asing menembus sel dengan menyebar melalui membran lemak. Model struktur membran, yang ditunjukkan pada Gambar 3.2, membayangkan membran sebagai struktur mosaik terdiri dari lapisan lipid *bimolekular* terputus dengan sifat lain. Komponen yang lebih kecil terdiri dari glikoprotein atau lipoprotein yang tertanam dalam matriks lemak dan memiliki kelompok ionik dan ujung yang menonjol dari salah satu atau kedua sisi membran. Membran ini melalui untuk mampu menjalani pergeseran lokal yang cepat, di mana geometri relatif protein yang berdekatan tertentu dapat berubah menjadi dari saluran, atau pori-pori. Pori-pori merman memungkinkan untuk kurang membatasi bagian zat-zat hidrofilik dengan beban molekul rendah dalam sel. Sebagai tambahan peranya sebagai penghalang untuk zat pelarut, merman sel memiliki sebuah peran penting dalam menyediakan sebuah metriks sruktural untuk fariasi enzim dan reseptor obat. Model yang digambarkan tidak dimaksudkan untuk digunakan pada kapiler.

Sifat Fisiko Kimia dari Obat-Obatan dan Pengaruh pH

Kemampuan dari sebuah obat untuk membaaur melalui membran sering dinyatakan Dalam koefisien partisi lemak airnya dan bukan kelarutan lemaknya. Koefisien ini diartikan sebagai rasio dari konsentrasi obat dalam dua fase yang bercampur: sebuah cairan non polar atau larutan organik (biasanya oktanol), yang mewakili membran; dan penyangga berair dalam, biasanya pada PH 7,4 yang mewakili plasma. Koefisien partisi adalah sebuah ukuran dari persamaan relatif sebuah obat untuk lemak dan fase encer. Peningkatan polaritas pada sebuah obat disebabkan oleh peningkatan derajat ionisasinya atau penambahan sebuah karboksil, hidroksil atau grub amino ke dalam molekul, menurunkan koefisien partisi lemak cair. Secara alternative penurunan polaritas obat melalui penekanan ionisasi atau menambahkan lipofilik (misalnya, fenil atau butil) menghasilkan sebuah peningkatan dalam koefisien partisi lemak cair.

Obat-obatan, seperti kebanyakan elektrolit organik, secara umum tidak memisah secara sempurna dalam proses pengenceran (contohnya pembentukan ion-ion). Hanya sebuah proporsi penting dari sebuah molekul obat organik yang akan mengionisasi pada pemberian pH. Fraksi terkecil dari total molekul obat yang terionisasi, elektrolit yang lebih lemah. Sejak kebanyakan obat-obatan baik itu asam dan basah organik lemah (contohnya elektrolit lemah)

Bagan 1



Faktor-faktor yang mempengaruhi konsentrasi obat itu adalah situs tindakan. Setelah obat diserap ke dalam darah, mungkin mengalami berbagai tingkat metabolisme, penyimpanan jaringan nontarget dan ekskresi. Pentingnya kuantitatif dari masing-masing proses ini untuk obat yang diberikan menentukan konsentrasi obat utama dicapai dilokasi aksi. Derajat ionisasi asam basah tersebut akan

memengaruhi koefisien partisi lemak-cair dan karena kemampuan mereka untuk membaaur melalui membran.

Proporsi dari total konsentrasi obat-obatan di tampilan baik itu dalam bentuk terionisasi atau tidak terionisasi yang di dikte oleh penguraian obat atau ionisasi konstan (K) dan pH lokal pada pemecahan obat yang terlarut.

Penguraian dari sebuah asam lemak, RH, dan sebuah basah lemah, B, di deskripsikan dengan persamaan sebagai berikut:



Jika persamaan ini di ualang tulis dalam hal penguraian konstannya (menggunakan K_a) untuk kedua asam lemah dan basah lemah, kita mendapatkan untuk kita peroleh

$$K_a = \frac{[R^-][H^+]}{[RH]} \text{ (acid)}$$

$$K_a = \frac{[H^+][B]}{[BH^+]} \text{ (base)}$$

Dengan menggunakan logaritma dan kemudian memsubtitui pK dan PH pada logaritma negatuf dari K_a dan H^+ , masing-masing, kita sampai pada suatu persamaan Henderson-Hasselbach :

$$pH = pK_a + \log \frac{[R^-]}{[RH]} \text{ (acid)}$$

Dan

$$Ph = pK_a + \log \frac{[B]}{[BH^+]} \text{ (base)}$$

Persamaan di atas mendiskripsikan penguraian konstan dari asam dan basah dalam hal nilai-nilai pK_a . Ini memungkinkan dalam system biological encer karena

sebuah hubungan matematika sederhana berada di antara pK_w , pK_b , dan penguraian konstan dari pengurai konstan dari air pK_w .

$$pK_a + pK_b = pK_w = 14$$

$$pK_a = 14 - pK_b$$

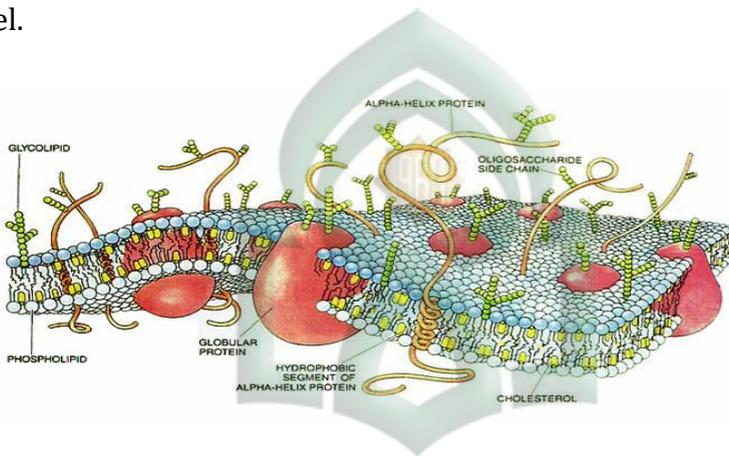
Penggunaan dari nilai-nilai saja pK_a menggambarkan kekuatan relatif baik itu dari basah lemah ataupun basah kuat membuat perbandingan anantara penyarhana obat-obatan. Nilai pK_a terendah ($pK_a < 6$), dari sebuah obat asam, merupakan asam terkuat (contohnya proporsi terluas dari molekul-molekul terionisasi). Nilai pK_a tertinggi ($pK_a > 8$) dari semua obat-obatan dasar merupakan basah terkuat. Selanjutnya, mengetahui PH dari medium encer yang terdapat dalam obat-obatan yang terdapat pada obat yang terlarut dan pK_a dari obat, dengan menggunakan persamaan handrson-hasselbach, menghitung proporsi relati dari oaba-obatan dari yang terionisasi maupun yang tidak terionisasi. Sebagai contoh, ketika pH dari obat (misalnya, 7) sama dengan pH (misalnya, 7) dari medium sekitarnya, aka nada persamaan proporsi dari yang mlekul yang terionisasi $[R^{-1}]$ dan molekul yang terionisasi $[RH]$ menghasilkan 50% dari obat yang terionisasi.

Efek dari pH pada ionisasi obat di tunjukan pada gambar 3.3 hubungan antara pH dan erajat ionisasi obat adalah tidak linear tetapi sikmoidal; yaitu, perubahan-perubahan kecil pada pH memungkinkan pengaruh yang lebih besar terhadap derajat ionisasi oabat, terutama terhadap nialai-niali pH dan pK_a secara inisial sama.

Mekanisme Transportasi Larutan yang Melalui Membran

Selain melalui jalur pembuluh darah, semua rute dari adminitrasi obat mensyaratkan bahawa obat di angkut dari

situs administrasi ke dalam sirkulasi sistemik. Sebuah obat dikatakan terserap ketika hanya di masuki darah atau kapiler-kapiler limfa. Pengangkutan obat-obatan melalui membrane memerlukan satu atau lebih proses sebagai berikut: (1) penyebaran pasif, (2) penyaringan aliran masal (3) tranpor aktif (5) pengangkutan terfasilitasi (6) pengangkutan pasangan ion (7) endositosis (8) eksotosis (Gambar 3.4). Proses-proses ini juga berpartisipasi dalam pengangkutan dari zat-zat penting untuk pertumbuhan dan peningkatan sel.



Gambar 8

Membran plasma, sebuah bilayer fosfolipid yang mana molekul kolestrol dan protein melekat. Lapisan paling bawah, yang menghadap sitoplasma, memiliki sebuah komposisi fosfolipid yang sedikit berbeda dari lapisan paling atas yang menghadap medium bagian luar. Sedang molekul-molekul fosfolipid dapat dengan sigap berganti secara lateral di dalam lapisannya sendiri. Pergantian acak melalu dua lapisan ini sangat jarang. Globural dan jenis-jenis helical dari protein melintasi dua lapisan. Moleku kolesterol bertujuan untuk menjaga ekor daei fosfolipid yang secura relatif tetap dan teratur di daerah yang peling dekat pada kepal-kepla hidrofilig; bagian-bagian dari ekor lebih dekat

pada inti membran berpindah secara bebas. Model ini tidak dipercaya dalam penggunaan darah atau kapiler-kapiler limfa. (dicetak ulang atas izin dari Bretscher MS. Molekul dari membrane sel. Sci Am 1985;253:104. Hak cipta 1985 dari ilmiah Amerika. Semua hak cipta).

Tabel 2

Obat	Lumen Usus Ph 5.0	←Hambatan Membran → Plasma Ph 7.4	Perut Ph 1.4
Asam lemah- asetaminofin (pK_a 9.5)	$[U] = 100$ $\downarrow \uparrow$ $[I] = 0.003$ $[Total] = 100.003$	$\leftarrow [U] = 100 \rightarrow$ $\downarrow \uparrow$ $[I] = 0.79$ $[Total] = 100.79$	$\leftarrow [H] = 100 \rightarrow$ $\downarrow \uparrow$ $[I] = 0.0$ $[Total] = 100.0$
Basa lemah- diazepam (pK_a 3.3)	$[U] = 100$ $\downarrow \uparrow$ $[I] = 2.0$ $[Total] = 102.0$	$\leftarrow [U] = 100 \rightarrow$ $\downarrow \uparrow$ $[I] = 0.008$ $[Total] = 100.008$	$\leftarrow [U] = 100 \rightarrow$ $\downarrow \uparrow$ $[I] = 7940.0$ $[Total] = 8040.0$

Konsentrasi relatif dari acetaminophen asam lemah dan basa lemah, diazepam, dalam beberapa kompartemen cairan tubuh. [], konsentrasi; U, obat serikat; I, terionisasi obat.

Difusi Pasif

Kebanyakan obat-obatan yang melalui membran dengan cara penyebaran pasif (menurunkan konsentrasi gradiennya) dari bagian yang terionisasi. Laju dari penyebaran tergantung pada koefisien partisi lemak cair bukan pada kelarutan lemak. Sebagai contoh, sistem saraf pusat hampir sepenuhnya terionisasi pada pH fisiologis dan karenanya harus mampu melintasi membran dengan mudah. Namun, koefisien partisi lipid air barbital yang cukup rendah sehingga difusi melintasi membran hasil pada tingkat yang sangat lambat. Tingkat lambat ini dari bagian sistem saraf pusat (SSP) membran sebagian besar menjelaskan mengapa saat di set (periode laten) dari kerja obat setelah pemberian barbital tertunda.

Obat A akan terakumulasi dalam membran rasio konsentrasi dalam membran dan konsentrasi dalam cairan ekstraselular sama koefisien partisinya. Sebuah gradien konsentrasi sehingga dibentuk antara membran dan ruang intraseluler ; gradien ini adalah kekuatan pendorong untuk transfer pasif obat ke dalam sel. Dengan demikian, obat yang memiliki koefisien partisi lipid air yang sangat tinggi akan memiliki gradien konsentrasi besar, dan ini mendukung difusi yang cepat melintasi membran dan ke dalam sel.

Jenis

Transportasi

Difusi

Filtrasi dan aliran massal

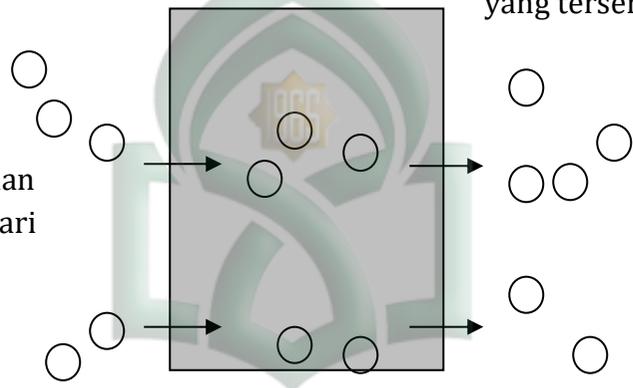
Membran

molekul

yang terserap

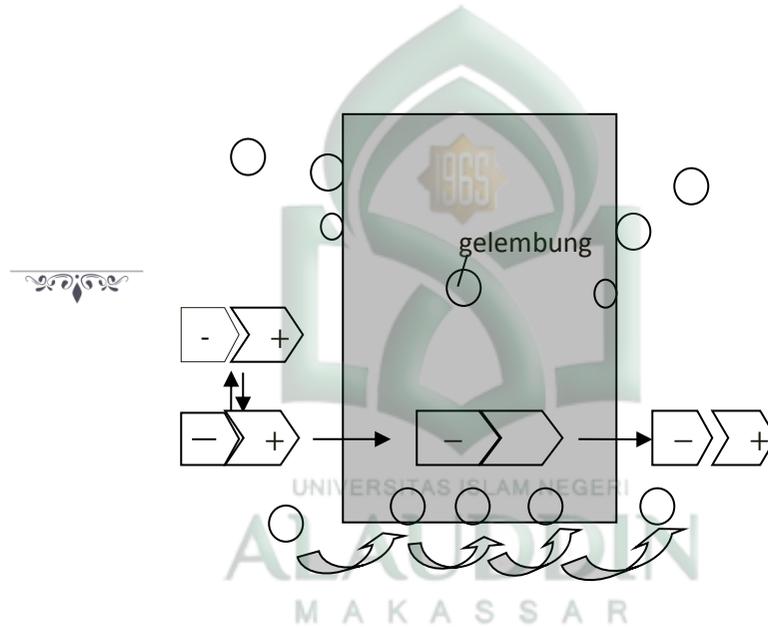
Non-elektrolit dan
Bentuk serikat dari
asam lemah dan
basa lemah

molekul
berbagai ukuran

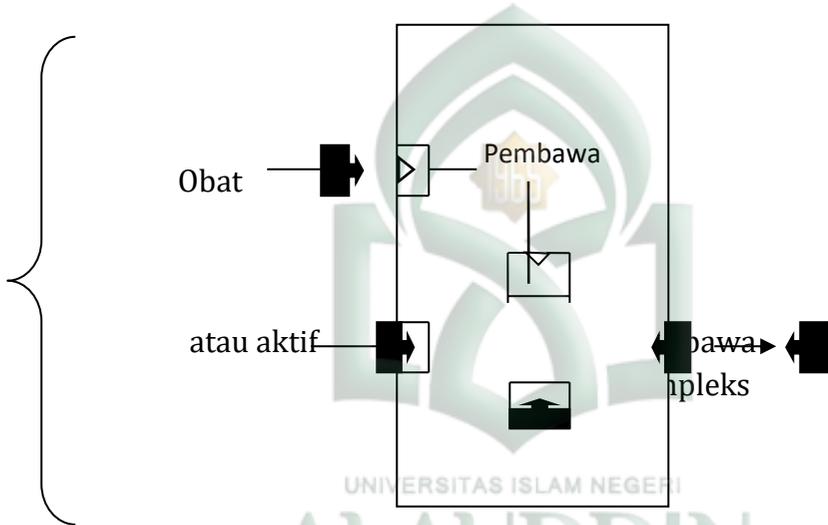


Endositosis

Ion-pair



Bagan 2



Bagan 3

Mekanisme yang terlibat dalam bagian obat melintasi membran. (adaptasi dengan izin dari Smyth DH Penyerapan dan Distribusi Obat Baltimore : Williams & Wilkins, 1996; dan Forth W dan Rummel W (eds) Farmakologi dari Penyerapan usus : Penyerapan gastrointestinal Obat jilid 1 dan 2 Oxford , UK: Pergammon, 1975).

Penyaringan

Tingkat filtrasi tergantung baik pada keberadaan gradien tekanan sebagai kekuatan pendorong dan pada ukuran senyawa relatif terhadap ukuran pori melalui yang harus disaring. Dalam sistem biologi, bagian banyak yang larut dalam air zat terlarut kecil melalui saluran air di membran dilakukan dengan filtrasi. Diameter hipotetis pori-pori ini adalah sekitar 7, ukuran yang umumnya membatasi bagian senyawa dengan berat molekul kurang dari 100 (misalnya, urea, etilena glikol).

Aliran massal

Kebanyakan substansi, larut dalam lemak atau tidak, menyeberangi dinding kapiler pada tingkat yang sangat cepat dibandingkan dengan tarif mereka dari bagian melintasi membran tubuh lainnya. Bahkan, pasokan kebanyakan obat untuk berbagai jaringan dibatasi oleh aliran darah bukan oleh menahan dikenakan oleh dinding kapiler. Aliran massal ini cairan terjadi melalui pori-pori antar dan merupakan mekanisme utama dari bagian obat di sebagian membran endotel kapiler, dengan pengecualian dari orang-orang di SSP.

Transportasi aktif

Gerakan tergantung energi senyawa melintasi membran, paling sering melawan gradien konsentrasi mereka, yang referd transportasi aktif. Secara umum, obat-

obatan tidak akan aktif diangkut kecuali mereka cukup menyerupai zat endogen (seperti gula, asam amino, prekursor asam nukleat) yang merupakan substrat normal untuk sistem pembawa tertentu. Transportasi ini melibatkan mengikat reversibel dari molekul yang akan ditransfer ke komponen membran (carrier) dari konfigurasi komplementer.

Beberapa mekanisme transpor aktif telah didalilkan. Salah satu model transportasi mengusulkan bahwa molekul obat menggabungkan dengan operator seluler tertentu (Gambar 3.4), mungkin protein, di satu sisi membran. Kompleks yang terbentuk menyebar melintasi membran ke sisi yang berlawanan, di mana berdisosiasi kompleks, sehingga melepaskan obat ke dalam kompartemen berair berbatasan permukaan membran yang berlawanan. Protein pembawa kemudian dapat kembali ke sisi awal untuk mengikat lebih obat. Model lain melibatkan pengaturan seperti rantai situs di saluran transportasi ke mana obat dapat mengikat. Obat itu akan dipindahkan dari satu situs ke situs lainnya sampai telah melintasi membran.

Transpor aktif zat tertentu terjadi dalam satu arah saja. Jumlah molekul diangkut per unit waktu akan mencapai maksimum (T_m) setelah kapasitas pengikatan carrier menjadi jenuh. Obat-obatan seperti levodopa (untuk parkinsonisme) dan -methyldopa (hipertensi) secara aktif diangkut. Karena transpor aktif sering memerlukan energi dalam bentuk adenosin trifosfat (ATP), senyawa atau c onditions yang menghambat produksi energi (misalnya, iodiac, fluor, sianida, anaerobiosis) akan mengganggu transpor aktif. Pengangkutan senyawa tertentu juga dapat dihambat secara kompetitif oleh coadministration senyawa lain kesamaan struktur yang cukup bahwa mereka dapat



bersaing dengan bahan pertama untuk situs pada protein pembawa.

Difusi yang difasilitasi

Pengalihan obat dengan difasilitasi difusi memiliki banyak karakteristik yang terkait dengan transpor aktif, termasuk menjadi sistem transportasi pembawa-dimediasi protein yang menunjukkan saturability dan selektivitas. Ini berbeda dari transpor aktif, bagaimanapun, bahwa tidak ada masukan energi yang dibutuhkan lebih dari itu diperlukan untuk mempertahankan fungsi sel normal. Dalam transportasi difasilitasi pergerakan molekul diangkut adalah bentuk daerah yang lebih tinggi untuk daerah konsentrasi bunga, sehingga kekuatan pendorong untuk transportasi difasilitasi adalah gradien konsentrasi. Meskipun tingkat Secara dini transfer obat akan sebanding dengan besarnya gradien konsentrasi, di beberapa titik peningkatan lebih lanjut dalam konsentrasi obat tidak lagi meningkatkan tingkat transportasi; yaitu, T telah tercapai, karena situs mengikat carrier yang sekarang benar-benar jenuh.

Transportasi Pasangan Ion

Penyerapan beberapa senyawa yang sangat terionisasi (misalnya, asam sulfonat dan senyawa surfaktan) dari saluran pencernaan tidak dapat explained dalam hal mekanisme transportasi dibahas sebelumnya. Senyawa ini tahu tonpenetrate membran lipid meskipun lipid-air koefisien partisi yang rendah. Hal ini mendalilkan bahwa obat yang sangat lipofob ini menggabungkan reversibel dengan senyawa endogen seperti musin dalam lumen gastrointestinal, membentuk kompleks ion netral pasangan; itu adalah kompleks netral ini yang menembus membran lipid dengan difusi pasif.

Endositosis

Endositosis melibatkan ambilan molekul eksogen atau kompleks dalam membran plasma yang diturunkan vesikel. Proses ini dapat dibagi menjadi dua kategori utama: (1) serap atau penyerapan fagositik partikel yang telah terikat pada permukaan membran dan (2) penyerapan cairan atau pinocytotic, di mana partikel memasuki sel-sel sebagai bagian dari fase cairan. Zat terlarut dalam vesikel dilepaskan intraseluler, mungkin melalui lisosom pencernaan membran vesikel atau fusi antar membran (Gambar. 3.4)

Penyerapan Obat Dari Saluran Pencernaan

Rongga Mulut dan Penyerapan Sublingual

Berbeda dengan penyerapan dari lambung dan usus obat diserap dari rongga mulut masuk sirkulasi umum secara langsung. Meskipun luas permukaan rongga mulut kecil, penyerapan bisa cepat jika obat memiliki koefisien partisi lipid-air yang tinggi dan karena itu dapat dengan mudah menyebar melalui membran lipid. karena proses difusi sangat cepat untuk obat un-terionisasi, pK_a , akan menjadi penentu utama dari koefisien partisi lipid-air untuk agen terapi tertentu. misalnya, nikotin basa lemah (pK_a 8,5) mencapai kadar puncak empat kali lebih cepat ketika diserap dari mulut (pH 6), di mana 40 sampai 50% dari obat ini dalam bentuk un-terionisasi, daripada dari saluran pencernaan (pH 1-5), di mana obat yang ada terutama dalam terionisasi (terprotonasi bentuk).

Meskipun mukosa mulut sangat vascularized dan lapisan epitel yang cukup tipis, penyerapan obat dari rongga mulut terbatas. Hal ini disebabkan sebagian untuk laju disolusi yang relatif lambat sebagian bentuk sediaan soli dan sebagian kesulitan dalam menjaga obat dilarutkan dalam



kontak dengan mukosa oral untuk jangka waktu yang cukup. Kesulitan-kesulitan ini dapat diatasi jika obat ditempatkan di bawah lidah (sublingual administrasi) atau antara pipi dan gusi (rongga bukal) dalam formulasi yang memungkinkan cepat pelarutan tablet dalam sekresi saliva. jaringan luas pembuluh darah memfasilitasi penyerapan obat yang cepat. Sublingual adalah rute pilihan untuk obat seperti nitrogliserin (gliseril trinitrat), yang koroner vasodilator efek yang diperlukan dengan cepat dalam kasus angina. Selanjutnya, jika tertelan, obat akan diserap dari saluran pencernaan dan dibawa ke hati, di mana nitrogliserin dalam tunduk pada metabolisme yang cepat dan inaktivasi.

Penyerapan dari Perut

Meskipun *fungsi utama dari perut tidak penyerapan*, suplai darah yang kaya dan kontak isinya dengan lapisan epitel mukosa lambung menyediakan tempat potensial bagi penyerapan obat. Namun, karena pengosongan perut waktu dapat diubah oleh banyak variabel (misalnya, volume tertelan material, jenis dan viskositas makanan tertelan, posisi tubuh, keadaan psikologis), tingkat penyerapan lambung akan bervariasi dari pasien ke pasien serta pada waktu yang berbeda dalam satu individu.

pH rendah dari isi lambung (pH 1-2) mungkin memiliki konsekuensi untuk penyerapan karena secara dramatis dapat mempengaruhi tingkat ionisasi obat. misalnya, diazepam basa lemah (pK_a 3,3) akan sangat terprotonasi dalam jus lambung, dan akibatnya, penyerapan melintasi membran lipid dari perut akan sangat lambat. di sisi lain, acetaminophen asam lemah (pK_a 9,5) akan ada terutama dalam bentuk serikat pekerja dan dapat lebih mudah berdifusi dari perut ke dalam sirkulasi sistemik (Gambar. 3.3)

Karena pengaruh pH terhadap ionisasi basa lemah, obat-obatan dasar mungkin terjebak di perut bahkan jika mereka diberikan secara intravena. senyawa basa sisi ada terutama di un-terionisasi mereka bentuk dalam darah (pH 7,4), mereka mudah berdifusi dari darah ke dalam asam lambung. sekali dalam kontak dengan isi lambung (pH 1-2), mereka akan mengionisasi cepat, yang membatasi diffusibility mereka. pada kesetimbangan, konsentrasi fraksi larut-lipid yang berserikat akan sama di kedua sisi membran lambung, tetapi akan ada obat dasar yang lebih tota di sisi mana ionisasi paling besar (yaitu, dalam isi lambung). cara ini akumulasi obat yang disebut *perangkap ion*.

Penyerapan dari Usus Kecil

Lapisan epitel usus halus terdiri dari satu lapisan Menjual disebut enterosit. terdiri dari banyak vili dan mikrovili dan memiliki pasokan kompleks darah dan pembuluh limfatik di mana dicerna makanan dan obat-obatan yang diserap. usus kecil, dengan luas permukaan yang besar dan tingkat perfusi darah tinggi, memiliki kapasitas yang lebih besar untuk penyerapan daripada perut. *penyerapan obat yang paling terjadi di jejunum proksimal* (pertama 1-2m pada manusia).

Meskipun obat Transfer f di dinding usus dapat terjadi dengan transportasi difasilitasi, transpor aktif, endositosis, dan filtrasi, proses utama untuk kebanyakan obat adalah difusi. dengan demikian, pK_a obat dan pH cairan usus (pH 5) akan sangat mempengaruhi tingkat penyerapan obat. sedangkan asam lemah seperti fenobarbital (pK_a 7,4) dapat diserap dari usus kecil karena luas permukaan yang luas yang terakhir.

Kondisi yang mempersingkat waktu transit usus (misalnya, diare) menurunkan penyerapan obat usus,



sedangkan peningkatan waktu transit akan meningkatkan penyerapan usus dengan mengizinkan obat untuk tetap berhubungan dengan mukosa usus lebih lama. meskipun keterlambatan dalam waktu pengosongan lambung akan meningkatkan penyerapan obat lambung, secara umum, *penyerapan* obat keseluruhan sebenarnya menurun, karena bahan tidak akan ditransfer ke permukaan serap besar dari usus kecil.

Penyerapan dari Usus Besar

Usus besar memiliki luas permukaan serap jauh lebih kecil dari usus kecil, tetapi tikar masih berfungsi sebagai tempat penyerapan obat, terutama untuk senyawa yang belum sepenuhnya diserap dari usus kecil. Namun, sedikit penyerapan terjadi dari situs ini, pemelihara kuda sifat yang relatif padat isi usus menghambat difusi obat dari isi pada mukosa.

Bagian yang paling distal dari usus besar, rektum, dapat digunakan secara langsung sebagai situs pemberian obat. rute ini sangat berguna di mana obat ini dapat menyebabkan iritasi lambung, setelah operasi gastrointestinal, selama muntah berkepanjangan, dan pada pasien yang tidak kooperatif (misalnya, anak-anak) atau yang tidak sadar. bentuk sediaan meliputi solusi dan supositoria. proses yang terlibat dalam penyerapan dubur adalah sama dengan yang dijelaskan untuk situs lain.

Meskipun luas permukaan yang tersedia untuk penyerapan tidak besar, penyerapan masih bisa terjadi, karena dengan vaskularisasi yang luas dari mukosa dubur. obat diserap dari rektum sebagian besar melarikan diri biotransformasi obat yang diberikan secara oral tunduk, karena porion dari darah yang perfuses rektum tidak



disampaikan directlt ke hati, dan karena itu, obat rektal, setidaknya sebagian, lolos firstpass hati metabolisme.

Faktor Tingkat Penyerapan Mempengaruhi Gastrointestinal

Selain koefisien lipid air partisi obat, aliran darah lokal, dan luas permukaan usus, faktor lain dapat mempengaruhi penyerapan dari saluran pencernaan.

Waktu Pengosongan Lambung

Tingkat pengosongan lambung nyata mempengaruhi tingkat di mana obat yang diserap, apakah mereka adalah asam, basa, atau zat netral. secara umum, faktor-faktor yang mempercepat pengosongan lambung waktu, sehingga memungkinkan obat untuk mencapai permukaan serap besar dari usus kecil lebih cepat, akan meningkatkan penyerapan obat kecuali obat lambat larut. daftar faktor fisiologis, patologis, dan farmakologis yang mempengaruhi laju pengosongan lambung disediakan dalam tabel 3.1.

Motilitas Usus

Peningkatan motilitas gastrointestinal dapat memfasilitasi penyerapan obat dengan seksama mencampur isi usus dan dengan demikian membawa obat ke dalam kontak lebih intim dengan permukaan mukosa. Namun, sebaliknya juga dapat terjadi dalam peningkatan motilitas dapat mengurangi waktu kontak di bagian atas usus di mana sebagian besar penyerapan obat terjadi. sebaliknya, penurunan motilitas gastrointestinal dapat mempromosikan penyerapan dengan meningkatkan waktu kontak. dengan demikian, efeknya tergantung pada obat dan perubahan motilitas. penyakit usus yang serius, terutama yang berhubungan dengan pengelupasan usus, dapat diharapkan untuk mengubah penyerapan obat secara dramatis.



Makanan

Penyerapan kebanyakan obat dari saluran pencernaan berkurang atau tertunda oleh adanya makanan dalam usus. obat-obatan seperti tetrasiklin, yang sangat terionisasi, dapat kompleks dengan Ca^{++} ion dalam membran, makanan, atau susu, menyebabkan penurunan laju penyerapan. Untuk obat yang terionisasi dalam perut dan un-terionisasi dalam usus, penyerapan keseluruhan akan ditunda oleh faktor yang menunda pengosongan lambung. Akhirnya, peningkatan aliran darah splanknik, seperti yang terjadi selama makan, akan meningkatkan tingkat penyerapan obat.

Faktor Formulasi

Kemampuan obat padat forms untuk membubarkan dan kelarutan obat individu dalam asam lambung sangat asam harus dipertimbangkan. misalnya, meskipun dicumarol antikoagulan memiliki koefisien partisi lipid-air yang sangat tinggi, endapan pada pH rendah asam lambung, dan tingkat penyerapan yang berkurang. ini dapat diatasi dengan menutup tablet dengan lapisan enterik yang larut hanya dalam sekresi relatif basa dalam usus kecil. Obat diberikan dalam larutan yang diserap lebih cepat dan lebih lengkap daripada tablet atau suspensi bentuk. suspensi partikel halus (mikrokristalin) lebih baik diserap daripada orang-orang dari partikel yang lebih besar.

Tabel 3 Beberapa Faktor yang Mempengaruhi Lambung Waktu Pengosongan

Faktor	Peningkatan Lambung Tingkat Pengosongan	Penurunan Lambung Tingkat Pengosongan
Fisiologi	Cairan, distensi lambung	Padat, asam, lemak

Patologi	Ulkus duodenum, gastroenterostomy, pancreatitis kronis	Trauma akut dan nyeri perut, tenaga kerja persalinan, cairan lambung, obstruksi usus, radang paru-paru, diabetes melitus
Farmakologi	Reserpin, antikolinesterase, gunatehidine, agen koligernik	Obat antikolinergik, obat penghambat ganglionik, analgesik narkotik

Dicetak ulang dengan izin dari W.S.Nimmo. Obat-obatan, penyakit dan diubah pengosongan lambung. Clin Pharmacokinet 1976; 1: 189.

Metabolisme dan Penghabisan Transporter

Obat dapat dinonaktifkan dalam saluran pencernaan sebelum diserap. sampai saat ini, hanya usus mikroflora yang terlibat dalam metabolisme obat dalam sistem pencernaan, yang mempengaruhi penyerapan obat. Namun, kini menjadi jelas bahwa obat metabolisme enzim, seperti enzim sitokrom P450, memainkan peran utama dalam menentukan tingkat penyerapan obat dari beberapa obat. ekspresi signifikan sitokrom P450 3A4 dan 3A5 terjadi di enterosit lapisan usus kecil. enzim obat-metabolisme bertanggung jawab untuk sekitar 50% dari sitokrom P450-dimediiasi metabolisme obat (lihat Bab 4) dan dengan demikian dapat diharapkan untuk memainkan peran utama dalam metabolisme presystemic dari sejumlah obat. misalnya, kurang dari 20% dari dosis siklosporin imunosupresan mencapai sirkulasi sistemik utuh. pada kenyataannya, sebagian besar metabolisme siklosporin



sebelum mencapai sirkulasi sistemik terjadi dalam usus melalui sitokrom P450 3A4 dan 3A5, bukan di hati, seperti yang diharapkan. dengan demikian, metabolisme usus adalah faktor utama yang bertanggung jawab untuk persentase rendah dosis oral siklosporin mencapai sirkulasi sistemik. sitokrom P450 2C9 dan 2C19 juga dinyatakan dalam jumlah terukur dalam usus manusia. dengan salah satu enzim P450 empat sitokrom, variasi dalam ekspresi antara individu substansial, dan kontribusi mereka terhadap metabolisme presystemic obat akan bervariasi dari orang ke orang.

Baru-baru ini, ia juga telah menemukan bahwa transporter penghabisan (transporter yang memompa obat atau substrat dari sel) juga hadir dalam enterosit usus manusia di sisi apikal terdekat lumen usus. protein transporter dominan diidentifikasi sampai saat ini adalah glikoprotein P (PGP), yang merupakan produk dari gen MDR1. transporter ini awalnya diidentifikasi sebagai diekspresikan dalam sel-sel tumor dan bertanggung jawab dalam bagian untuk ketahanan multidrug karena perannya dalam penghabisan obat keluar dari sel tumor; demikian nama multi-resistensi obat (MDR) gen. itu telah menjadi jelas bahwa banyak obat yang substrat untuk sitokrom P450 3A4 juga substrat untuk PGP. Sebagai substrat untuk PGP, obat akan masuk ke dalam sel, biasanya melalui difusi pasif, tapi kemudian dijemput oleh dia PGP transporter dan dibawa kembali ke lumen usus (penghabisan). sebagai thia terus terjadi di sepanjang usus, beberapa molekul obat dicegah dari yang diserap, yang menurunkan penyerapan keseluruhan. diambil bersama-sama, transporter PGP dan enzim sitokrom P450 dari mekanisme untuk mengurangi jumlah obat yang mencapai sirkulasi sistemik.

Penyerapan Obat Dari Paru-Paru

Paru-paru berfungsi sebagai tempat utama administrasi untuk sejumlah agen yang diberikan untuk kedua efek lokal dan sistemik. Obat tersebut dapat dihirup sebagai gas (misalnya, anestesi volatile) atau sebagai aerosol (tetesan cairan ditangguhkan atau partikel padat). penyerapan agen dari paru-paru yang difasilitasi oleh luas permukaan besar membran paru alveolar (50-100 m), ketebalan terbatas membran (sekitar 0,2), dan aliran darah tinggi ke daerah alveolar.

Penyerapan paru anestesi volatile seluruh penghalang alveolar-kapiler ini sangat cepat karena relatif tinggi koefisien partisi lipid-air dan jari-jari molekul kecil agen tersebut. kekuatan pendorong untuk difusi adalah kombinasi dari koefisien partisi darah-udara (yang merupakan ukuran kapasitas darah untuk membubarkan obat) dan perbedaan tekanan parsial antara alveoli dan arteri dan darah vena. agen dengan darah-udara yang tinggi koefisien partisi memerlukan lebih banyak obat yang akan larut dalam darah untuk keseimbangan dicapai.

Penyerapan Obat Melalui Kulit

Sebagian besar obat yang telah dimasukkan ke dalam krim atau salep yang dioleskan pada kulit untuk efek lokal mereka. laju difusi obat melalui kulit sangat ditentukan oleh koefisien partisi lipid-air senyawa. Namun, stratum corneum, atau lapisan luar epidermis, membentuk penghalang terhadap penetrasi cepat kebanyakan obat. Hal ini disebabkan sebagian besar untuk pengaturan selular relatif dekat-dikemas dan penurunan jumlah lipid dalam sel-sel ini. dengan demikian, senyawa bahkan sangat-larut dalam lemak akan diserap lebih lambat melalui kulit dibandingkan dari situs lain. Dermis, di sisi lain, ini juga



disertakan dengan darah dan getah bening kapiler dan karena itu permeabel untuk kedua senyawa-larut dalam lemak dan larut dalam air. Jika penetrasi kulit dengan senyawa larut-lipid tidak terjadi, itu mungkin dilakukan dengan difusi melalui folikel rambut, kelenjar bersumpah, atau kelenjar sebaceous.

Penyerapan Obat Setelah Pemberian Parenteral

Pemberian Intramuskular dan Subkutan

Suntikan intramuskular dan subkutan yang jauh cara yang paling umum dari pemberian obat parenteral. karena aliran darah ke jaringan yang tinggi dan kemampuan solusi disuntikkan untuk meredakan lateral, penyerapan obat umumnya lebih cepat setelah intramuskular daripada setelah injeksi subkutan. penyerapan obat dari situs intramuskular dan subkutan tergantung pada jumlah dan komposisi jaringan ikat, kepadatan kapiler, dan tingkat perfusi pembuluh darah di daerah tersebut. Faktor-faktor ini dapat dipengaruhi oleh injeksi co agen yang mengubah aliran darah lokal (misalnya, vasokonstriktor atau vasodilator) atau dengan zat-zat yang mengurangi resistensi jaringan terhadap difusi lateral (misalnya, hyaluronidase).

Keuntungan dari rute intramuskular dan subkutan mencakup keandalan meningkat dan ketepatan dalam tingkat darah obat akhirnya tercapai dan penyerapan cukup cepat dan onset kerja obat. ada, namun, kerugian serius juga. nyeri, nyeri, nekrosis jaringan lokal (terutama dengan suntikan yang sangat alkali), kontaminasi mikroba, dan kerusakan saraf dapat berhubungan dengan bentuk-bentuk pemberian parenteral.



Pemberian Intravena

Pemberian obat intravena memastikan respon farmakologi langsung; Masalah penyerapan yang dielakkan karena seluruh jumlah obat memasuki pembuluh darah secara langsung. rute ini juga berguna untuk senyawa yang buruk atau tidak teratur diserap, sangat menjengkelkan untuk jaringan, atau dengan cepat dimetabolisme sebelum atau selama penyerapan mereka dari situs lain. tingkat injeksi harus cukup lambat, namun, untuk mencegah konsentrasi obat lokal terlalu tinggi dan untuk memungkinkan penghentian injeksi efek yang tidak diinginkan muncul.

Kerugian serius dari pemberian obat intravena menjadi jelas terlihat ketika overdosis secara tidak sengaja diberikan: tidak dapat obat dihapus atau penyerapan terbelakang. kelemahan lain termasuk kemungkinan emboli (terutama jika obat tidak larut diberikan), pengenalan bakteri, dan ketika rute ini digunakan untuk waktu yang lama, infiltrasi jaringan subkutan. kemungkinan pengenalan human immunodeficiency virus (HIV) isa terkenal konsekuensi dari pemberian obat intravena pada pecandu yang menggunakan jarum terkontaminasi.

Faktor yang Memengaruhi Distribusi Obat

Distribusi pengiriman obat dari sirkulasi sistemik ke jaringan. setelah digali telah memasuki kompartemen darah, tingkat di mana menembus jaringan dan cairan tubuh lainnya tergantung pada beberapa faktor. ini termasuk (1) permeabilitas kapiler, (2) aliran darah jaringan rasio massa (yaitu, tingkat perfusi), (3) tingkat protein plasma dan organ tertentu yang mengikat, (4) perbedaan regional dalam pH, (5) mekanisme transportasi yang tersedia , dan (6) karakteristik permeabilitas membran jaringan tertentu.



Pemberian obat dan obat equilibrium akhirnya dengan ruang jaringan antar sebagian besar ditentukan oleh sejauh mana aliran darah organ. komposisi dia kapiler tidur biasanya bukan merupakan faktor pembatas berharap dengan kapiler SSP. kapiler ginjal dan hati terutama permeabel terhadap pergerakan sebagian besar molekul, berharap mereka ukuran sangat besar. tingkat bagian obat di seluruh dinding kapiler dapat dipengaruhi oleh agen yang mempengaruhi permeabilitas kapiler (misalnya, histamin) atau kapiler laju aliran darah (misalnya, norepinefrin).

Volume Distribusi Yang Tersedia

Total volume kompartemen cairan tubuh di mana obat dapat didistribusikan adalah sekitar 40 L pada orang dewasa 70 kg. kompartemen ini termasuk air plasma (sekitar 10 L). cairan interstitial (10 L), dan cairan intraseluler (20 L). Total air ekstraseluler adalah jumlah dari plasma dan air interstitial. Faktor-faktor seperti jenis kelamin, umur, edema, kehamilan, dan lemak tubuh dapat mempengaruhi volume berbagai kompartemen.

Tingkat di mana konsentrasi kesetimbangan obat tercapai dalam cairan ekstraseluler dari jaringan tertentu akan tergantung pada tingkat perfusi jaringan; semakin besar darah mengalir lebih cepat distribusi obat dari plasma ke dalam cairan interstitial. dengan demikian, obat akan muncul dalam cairan interstitial hati, ginjal, dan otak lebih cepat dari itu akan di otot dan kulit (Tabel 3.2). konsep farmakokinetik volume distribusi (parameter yang berasal yang berhubungan dengan jumlah obat dalam tubuh untuk konsentrasi plasma) dibahas lebih lengkap pada bab 5.



Pengikatan Obat Pada Protein Plasma

Sebagian besar obat yang ditemukan dalam kompartemen vaskular terikat reversibel dengan satu atau lebih dari makromolekul dalam plasma. meskipun beberapa obat hanya larut dalam air plasma, sebagian besar berhubungan dengan komponen plasma seperti albumin,

Tabel 4 Darah Perfusi Tarif pada Manusia Dewasa

Persen dari Persen dari Tingkat Perfusi Jaringan curah jantung Aliran darah (L/menit) Berat Badan (mL/menit/100 jaringan)			
Ginjal	20	1.23	0.5
350			
Otak	12	0.75	2.0
55			
Paru-paru	100	5.40	1.5
400			
Hati	24	1.55	1.8
85			
Jantung	4	0.25	0.5
84			
Otot	23	0.80	40.0
5			
Kulit	6	0.40	10.0
5			
Jaringan Lemak	10	0.25	
19.0	3		



Komponen seperti albumin, globulin, transferrin, seruloplasmin, glikoprotein, and α and β -lipoprotein. Sementara banyak mengikat obat asam terutama albumin, obat dasar sering mengikat protein plasma lain, seperti lipoprotein dan glikoprotein α acid (α_1 -AGP), dalam addition untuk Albumin. Tingkat ini mengikat akan influenza distribusi obat dan laju eliminasi karena hanya obat terikat dapat menyebar melalui dinding kapiler, menghasilkan efek sistemik yang, dimetabolisme, dan dibuang.

Obat mengikat biasa untuk protein secara reversible dan equilibrium dinamis, sesuai dengan hukum aksi massa. Karena hanya terikat (atau bebas obat berdifusi melalui dinding kapiler, luas mengikat dapat menurunkan intensitas kerja obat. Besarnya penurunan ini langsung propotional ke fraksi obat yang terikat pada protein plasma. Pada konsentrasi obat yang rendah, semakin kuat afinitas antara obat dan protein, yang lebih kecil fraksi yang bebas. Sebagai peningkatan dosis obat, akhirnya kapasitas pengikatan protein menjadi saturated dan obat additional akan tetap terikat.

Pengikatan obat untuk protein plasma akan menurunkan plasma yang efektif untuk gradien konsentrasi jaringan, ini, kekuatan yang mendorong obat keluar dari sirkulasi, sehingga memperlambat laju perpindahan seluruh Capillary tersebut. Sebagai obat bebas meninggalkan sirkulasi, kompleks protein-obat mulai memisahkan dan lebih bebas narkoba menjadi tersedia untuk difusi. Dengan demikian, mengikat tidak mencegah obat mencapai itu ssite tindakan tetapi hanya memperlambat tingkat di mana hal ini terjadi. Protein plasma luas pengikatan dapat memperpanjang ketersediaan obat dan durasi kerja.

Protein mengikat juga berperan dalam distribusi obat dan dengan demikian volume distribusi. Obat-obatan yang sangat terikat pada protein plasma dapat ditribute kurang banyak karena tetap terjebak dalam vasculature perifer, karena protein plasma themselves tidak dapat melintasi ke dalam ruang ekstrasvaskuler. Namun, jika afinitas obat untuk jaringan (e, g., Lemak, otot) lebih besar dari afinitas untuk protein plasma, distribusi widedspread dapat terjadi meskipun tingkat tinggi protein plasma mengikat.

Albumin

Protein plasma, kontributor paling penting untuk obat mengikat albumin. Meskipun albumin memiliki muatan negatif bersih pada pH serum, dapat berinteraksi dengan baik muatan positif dan negatif pada obat-obatan. Banyak obat yang sangat albumin-terikat yang sukar larut dalam air, dan obat-obatan tersebut, mengikat ke situs hidrofobik pada albumin penting. Secara umum, hanya satu atau dua molekul obat asam terikat per molekul albumin, sedangkan dasar, bermuatan positif obat lebih lemah terikat sejumlah besar situs mengikat.

Pengikatan obat dengan protein plasma biasanya tidak spesifik; yaitu, banyak obat dapat berinteraksi dengan situs ikatan yang sama. Obat dengan afinitas yang lebih tinggi mungkin displacde obat dengan afinitas lemah. Peningkatan fraksi obat-non-protein terikat (yaitu, bebas, obat) dapat secara teoritis mengakibatkan peningkatan intensitas obat respon farmakologi, efek situs, dan potensi toksisitas. Namun, dalam praktiknya, perubahan protein yang mengikat mengakibatkan efek klinis yang signifikan hanya sejumlah limited obat.

Beberapa negara penyakit (misalnya, hyperalbuminemia, hipoalbuminemia, uremia,



hiperbilirubinemia) telah dihubungkan perubahan with protein plasma mengikat obat. Misalnya, pada pasien iremic protein plasma mengikat obat asam tertentu (misalnya, pencilin, sulfonamid, salisilat, dan barbiturat) berkurang.

Lipoprotein

Obat-obatan yang mengikat lipoprotein melakukannya dengan dissolving di bagian lipid dari inti lipoprotein. Kapasitas pengikatan lipoprotein individu umumnya tergantung, pada concent lipid mereka. Hal ini juga mungkin bahwa, dan fraksi protein lipid bekerjasama dalam proses mengikat, obat pertama mengikat sejumlah situs di moiety protein dan kemudian dilarutkan dalam fase lipid.

α_1 -Acid Glycoprotein

Pentingnya α_1 -AGP sebagai penentu protein plasma mengikat obat dasar, termasuk obat psikoterapi chlorpromazine, imipramine, spiroperidol, dan nortriptyline, menjadi jelas. Ada bukti dari peningkatan kadar plasma α_1 -AGP dalam kondisi fisiologis dan patologis tertentu, seperti cedera, stres, operasi, trauma, arthritis reumatoid, dan celiac disease.

Selektif Akumulasi Obat

Obat tidak akan selalu merata ke dan ditahan oleh jaringan tubuh. Konsentrasi beberapa obat akan baik jauh lebih tinggi atau lebih rendah dalam jaringan tertentu daripada yang dapat diprediksi berdasarkan asumsi distribusi sederhana. Pengamatan ini ditunjukkan dalam contoh berikut:

1. *Ginjal*. Sejak ginjal menerima 20 sampai 25% dari curah jantung, mereka akan terkena jumlah yang relatif besar setiap sistem diberikan obat. Ginjal juga contains



protein, metallothioenin, yang memiliki afinitas tinggi untuk logam. Protein ini bertanggung jawab dalam akumulasi ginjal kadmium, timbal, dan merkuri.

2. *Mata.* Beberapa obat memiliki afinitas untuk pigmen retina melani dan dengan demikian dapat menumpuk di mata. Klorpromazin dan fenotiazin lain mengikat melanin dan menumpuk di jalur uveal, di mana mereka mungkin retinotoxicity. Konsentrasi klorokuin di mata bisa sekitar 100 kali yang ditemukan dalam hati.
3. *Lemak.* Obat dengan koefisien partisi lipid air sangat tinggi memiliki kecenderungan untuk menumpuk lemak tubuh. Namun, karena aliran darah ke jaringan adiposa rendah (sekitar 3 mL / 100 g / menit), distribusi ke lemak tubuh terjadi secara perlahan. Akumulasi obat dalam lemak tubuh dapat mengakibatkan baik dalam aktivitas terapeutik menurun karena penghapusan obat dari peredaran atau aktivitas yang berkepanjangan ketika tingkat rendah hanya obat yang dibutuhkan untuk menghasilkan efek terapeutik. Dalam contoh terakhir, lemak deposit menyediakan lambat, rilis berkelanjutan obat aktif. Haruskah lemak tubuh berkurang serius, seperti pada kelaparan, senyawa yang tersimpan (misalnya, DDT dan Chlordane) mungkin dimobilisasi dan gejala toksik dapat ansue.
4. *Paru.* Paru-paru menerima output jantung seluruh; Oleh karena itu, obat-obatan distribusi ke dalamnya sangat rapid. Kebanyakan senyawa yang menumpuk di paru-paru adalah amina dasar (e, g., Antihistamin, imipramine, amfetamin, metadon, phentermine, chlorpentamine dan chlorprotermine dan klorpromazin) dengan kelompok lipofilik besar dan Pk nilai lebih besar dari 8. Namun,



beberapa amina nonbasic, seperti sebagai paraquat herbisida, juga dapat menumpuk di paru-paru.

5. *Tulang*. Meskipun tulang adalah jaringan yang relatif inert, dapat menumpuk zat seperti tetrasiklin, timah, strontium, dan cisplatin agen antitumor. Zat ini dapat terakumulasi dalam tulang dengan penyerapan ke permukaan kristal tulang dan akhirnya dimasukkan ke dalam kisi kristal. Deposisi tetrasiklin selama odontogenesis dapat menyebabkan perubahan warna kuning-coklat permanen gigi, displasia, dan perkembangan tulang yang buruk. Timbal dapat menggantikan kalsium dalam kisi kristal tulang, sehingga tulang rapuh. Tulang dapat menjadi reservoir untuk slow release dari slow release zat beracun, seperti timah dan cisplatin.

Hambatan Fisiologis Terhadap Penyerapan Obat

Darah-Hambatan Otak

Membran kapiler antara plasma dan sel-sel otak jauh lebih permeabel terhadap obat yang larut dalam air daripada membran plasma dan jaringan antara lain. Dengan demikian transfer obat ke otak diatur oleh darah-otak-penghalang. Untuk mendapatkan akses ke otak dari peredaran kapiler, obat harus melewati sel daripada di antara mereka. Hanya obat hhave koefisien partisi lipid-air yang tinggi dapat menembus sel-sel endotel kapiler apposed erat.

Obat yang sebagian terionisasi dan hanya cukup larut dalam lemak akan menembus harga di jauh lebih lambat. Obat lipid-larut atau sangat terionisasi akan gagal untuk masuk ke otak dalam jumlah yang banyak. Karena pH cairan serebrospinal adalah sekitar 7.35, ada beberapa



kecenderungan basa organik lemah untuk berkonsentrasi dalam cairan serebrospinal dan asam organik lemah untuk dikecualikan. Selain itu, karena hanya bentuk terikat suatu obat yang tersedia untuk difusi, protein plasma yang luas mengikat juga dapat memiliki efek dramatis pada batas transfer obat ke dalam otak.

Inflamasi, seperti *accurs* di meningitis bakteri atau ensefalitis, dapat meningkatkan *permelability* penghalang darah-otak, permitting bagian senyawa larut-lipid terionisasi (misalnya, pencilin dan ampicilin) yang seharusnya dapat *restriced* dari penetraling ke dalam cairan otak *extracelullar*.

Aliran atau *cerebrospinal fluid* pada dasarnya searah; yaitu, mengalir dari situsnya pembentukan dalam pleksus koroid melalui ventrikel ke situs nya keluar pada vili *arachnoid*. Obat dalam cairan ini dapat memasukkan jaringan otak atau dikembalikan ke sirkulasi vena dalam aliran sebagian besar cairan serebrospinal dilakukan melalui vili *arachnoid*. Beberapa obat, seperti *pencillin*, tidak akan meninggalkan kompartemen cairan serebrospinal oleh aliran massal namun akan aktif diangkut oleh pleksus koroid dari cairan dan kembali ke dalam darah. Akhirnya, obat-obatan dapat berdifusi dari jaringan otak langsung ke kapiler darah.

Meskipun obat muncul untuk menyeberangi penghalang darah-otak dengan difusi pasif, sistem transportasi dalam darah-otak obat pompa penghalang kembali ke sirkulasi sistemik. Seperti dalam usus, sistem transporter PGP adalah penghalang darah-otak teridentifikasi sampai saat ini. Sistem transporter tergantung ATP ini mengambil substrat yang melintasi sel-sel endotel kapiler dan mengangkut mereka kembali ke sirkulasi sistemik, membatasi penetrasi ke dalam SSP.

Dengan demikian, tidak hanya sifat fisikokimia obat penentu untuk penetrasi ke dalam SSP tetapi penetrasi juga tergantung pada apakah obat adalah substrat untuk sistem transporter PGP.

Konsekuensi penting dari keberadaan berbagai rute penghapusan obat dari otak adalah bahwa obat yang perlahan-lahan menembus SSP tidak dapat mencapai konsentrasi otak terapi yang memadai. Pencillin, misalnya, adalah antibiotik kurang efektif terpusat daripada perifer.

Pembatas plasenta

Pembuluh darah janin dan ibu dipisahkan oleh sejumlah jaringan lapisan yang secara kolektif merupakan penghalang plasenta. Obat-obatan yang melintasi penghalang ini akan mencapai sirkulasi janin. Penghalang plasenta, seperti penghalang darah-otak, tidak mencegah pengangkutan semua obat tetapi selctive, dan faktor-faktor yang mengatur bagian obat melalui membran apapun (misalnya, pK_w kelarutan lipid, protein yang mengikat) yang berlaku di sini.

Secara umum, zat yang larut lipid menyeberangi plasenta dengan relatif mudah di acc. Namun sebagian besar obat yang digunakan dalam persalinan tidak higly terionisasi dan akan menyeberang. Mereka umumnya basa lemah dengan nilai pK sekitar 8 dan tenda untuk lebih terionisasi dalam aliran darah janin, karena ph darah janin sekitar 7,3 dibandingkan dengan pH darah ibu dari 7.44. Perbedaan pH darah ibu dan janin dapat menimbulkan ti konsentrasi tidak merata obat terionisasi pada ibu dan janin.

Aktif Transportes penghabisan juga ada di plasenta, analog dengan usus dan darah-otak penghalang. Ini adalah protein PGP, multidrug resistance terkait (MRP), dan protein

resistensi kanker payudara (BCRP). Protein transportasi ini terletak di banyak jaringan, tetapi juga tampaknya dinyatakan dalam plasenta. Meskipun specificities substrat protein ini belum sepenuhnya dijelaskan, mereka berfungsi sebagai Transportes penghabisan, bergerak endogen dan eksogen kimia dari sel-sel plasenta kembali ke sirkulasi sistemik. Dengan cara ini, mereka berfungsi sebagai mekanisme ea untuk melindungi janin dari paparan bahan kimia yang tidak diinginkan.

Darah-Pembatas Testis

Adanya penghalang antara darah dan testis ditunjukkan dengan tidak adanya pewarnaan pada jaringan testis setelah injeksi intravaskular pewarna. Studi morfologi menunjukkan bahwa penghalang terletak di luar sel-sel endotel kapiler dan kemungkinan besar dapat ditemukan di persimpangan sel Sertoli-Sertoli khusus. Tampaknya PGP, protein Transportes penghabisan, juga berperan dalam membentuk ini sawar darah testis. Protein ini mungkin memainkan peran dalam mencegah agen kemoterapi tertentu mencapai daerah pecific testis dan dengan demikian menghalangi pengobatan neoplasma.

Pertanyaan

1. Setelah administrasi lisan, obat diserap ke dalam tubuh, di mana hal itu dapat mengerahkan aksinya. Untuk obat yang diberikan secara oral, situs utama dari bsroption obat:
 - A. Kerongkongan
 - B. Perut
 - C. Bagian atas dari usus kecil
 - D. Usus besar



2. Pasien dapat menunjukkan perubahan dalam tingkat dan tingkat penyerapan obat karena berbagai faktor. Semua faktor-faktor berikut dapat mempengaruhi tingkat dan / atau tingkat penyerapan obat KECUALI:
 - A. Waktu pengosongan lambung
 - B. Usus motilitas
 - C. Kehadiran makanan
 - D. Perumusan obat
 - E. Bentuk generik obat
3. Tubuh telah mengembangkan mekanisme pertahanan yang mengurangi jumlah bahan kimia asing, seperti obat-obatan, yang masuk ke dalam tubuh. salah satu yang lebih menonjol dari mekanisme ini adalah sistem transportasi penghabisan yang memompa beberapa obat kembali ke lumen usus setelah penyerapan ke dalam enterosit dan yang bertanggung jawab untuk kurangnya penyerapan lengkap beberapa obat. sistem transportasi penghabisan adalah:
 - A. Fasilitasi ifusi
 - B. P glikoprotein
 - C. Sitokrom P450 3A
 - D. Pinositosis
4. Semua pernyataan berikut mengenai penghalang darah-otak dan bagian dari obat dari sirkulasi sistemik ke dalam cairan cerebrospinal BENAR KECUALI:
 - A. Terionisasi lebih mungkin untuk menyeberang ke CSF dibandingkan obat un-terionisasi.

- B. Semakin tinggi kelarutan lipid obat, semakin besar kemungkinan akan menyeberang ke CSF.
 - C. Peradangan meninges meningkatkan kemungkinan bahwa obat akan menyeberangi penghalang darah-otak dibandingkan dengan negara uninflamed (yaitu, kondisi normal).
 - D. P glikoprotein berfungsi untuk memompa obat kembali ke dalam sirkulasi sistemik dari sel-sel endotel yang melapisi penghalang darah-otak.
5. Berikut ini adalah yang organ atau jaringan lokasi potensial untuk akumulasi obat timbal yang telah tertelan?
- A. Mata
 - B. Lemak
 - C. Tulang
 - D. Paru-paru
 - E. Darah

Jawaban

1. C. Situs utama dari penyerapan usus kecil. karena luas permukaan yang besar dan tingkat perfusi darah tinggi, usus kecil optimal untuk menyerap obat. beberapa penyerapan obat terjadi pada lambung dan usus besar, tetapi karena luas permukaan mereka berkurang secara relatif dan untuk beberapa obat yang kurang memainkan peran kecil dalam penyerapan obat. karena jenis jaringan, penyerapan obat yang sangat sedikit terjadi melalui kerongkongan.
2. E. Disetujui, formulasi generik harus menunjukkan tingkat yang sama dan tingkat penyerapan sebagai senyawa



merek dagang. semua pilihan lain dapat mempengaruhi penyerapan obat. misalnya, memperlambat waktu pengosongan lambung dapat meningkatkan penyerapan obat diserap dalam perut. perubahan dalam motilitas lambung dapat mempengaruhi jumlah waktu obat menghabiskan di wilayah saluran pencernaan, di mana ia mengalami penyerapan yang paling luas. kehadiran makanan dapat menyebabkan penurunan penyerapan melalui mengikat obat atau dapat meningkatkan penyerapan melalui membuat lingkungan lokal yang lebih baik untuk absorpsi obat tertentu. Akhirnya, perubahan formulasi obat dapat mengubah penyerapan dengan mengubah tingkat pelarutan.

3. B. Transportasi P-glikoprotein dalam lumen usus berfungsi sebagai transporter penghabisan untuk banyak obat. transporter ini pompa obat dari enterosit ke mana mereka diserap dan kembali ke lumen usus, mengurangi penyerapan. difusi difasilitasi dan endositosis umumnya mengakibatkan masuknya obat (penyerapan). enzim sitokrom P450 3A memetabolisme obat; Oleh karena itu, meskipun mereka mungkin mengurangi jumlah obat yang diserap, penurunan ini disebabkan oleh metabolisme obat, tidak diangkut kembali ke lumen usus.
4. A. Obat un-terionisasi menyeberang ke cairan cerebrospinal lebih mudah daripada obat terionisasi. semua pilihan lain sudah benar.
5. C. Timbal dapat menggantikan kalsium dalam kisi kristal tulang, sehingga tulang rapuh. tulang dapat menjadi reservoir untuk zat lain juga. beberapa obat, seperti chlorpromazine, dapat terakumulasi dalam mata. obat dengan sangat high lipid-air koefisien partisi tenda menumpuk lemak, sedangkan amina dasar cenderung



menumpuk di paru-paru. banyak agen mengikat rajin ke albumin dalam darah.

Bacaan Tambahan

Amidon G, Lee P, dan Topp E (eds) .Transport Proses dalam Sistem Farmasi, New York: Decker, 2000.

Blackmore CG, McNaughton PA, dan van Veen HW. Transporter multidrug di prokariotik dan eukariotik sel: fungsi fisiologis dan mekanisme transport. Mol membr Biol 2001; 18; 97-103. Oie S. Drug distribusi dan binding. J Clin Pharmacol 1986; 26: 583-586. Potts RO dan Guy RH (eds.) Mekanisme transdermal Pengiriman Obat. New York: Decker, 1997.

Segal MB. The Hambatan dan Cairan dari mata dan otak. Boca Raton, FL: CRC 1989.

Tillement JP dan Lindenlaub E (eds.) Protein Binding dan Obat Transport. New York: Liss, 1987.

Zhang Y dan Benet LZ. Usus sebagai penghalang untuk penyerapan obat: Peran gabungan cytochrome P4503A dan p-glikoprotein. Clin Pharmacokinet 2001; 40: 159-168

Studi Kasus : Meningkatkan Penyerapan Obat

Seorang pria 47-tahun baru-baru ini menerima transplantasi jantung dan sedang habis rumah dengan obat oral, termasuk siklosporin. dokter juga ditentukan diltiazem, calcium channel blockers yang digunakan untuk pengobatan hipertensi. karena ia tidak memiliki hipertensi, pasien



bertanya-tanya mengapa obat tambahan ini sedang diresepkan

Jawaban: Siklosporin adalah obat immunosupresan digunakan untuk mencegah penolakan transplantasi. meskipun formulasi oral tersedia, memiliki bioavailabilitas yang rendah (sangat sedikit mencapai sirkulasi sistemik sebagai obat utuh). diltiazem akan menghambat sitokrom P450 3A4 dalam usus. CYP3A4 merupakan enzim utama yang bertanggung jawab untuk metabolisme presystemic dari siklosporin dan telah terlibat sebagai penyebab utama untuk jumlah rendah oral siklosporin mencapai sirkulasi sistemik. coadministration diltiazem sangat meningkatkan bioavailabilitas siklosporin, mengurangi dosis obat yang diperlukan. Selanjutnya, karena siklosporin relatif mahal, efek samping yang umum dari terapi siklosporin adalah pengembangan hipertensi, dan diltiazem agak melindungi pasien dari efek samping.





BAB IV

METABOLISME DAN ESKRESI OBAT

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI

ALAUDDIN

Metabolisme dan ekskresi dapat dilihat sebagai proses yang bertanggung jawab untuk eliminasi obat (induk dan metabolit) dari dalam tubuh. Metabolisme obat adalah perubahan struktur kimia obat untuk menghasilkan metabolit obat, yang mana sering kali tidak semua tak sebanyak farmakolog aktif. Metabolisme juga membuat senyawa obat yang lebih larut dalam air dan karena itu lebih mudah dikeluarkan.

Reaksi metabolisme obat dibawa oleh sistem enzim yang berkembang dari waktu ke waktu dengan produk tubuh dari bahan kimia exogenous. Sistem enzim yang



bertujuan untuk ini sebagian besar dapat dikelompokkan menjadi dua kategori: fase I oksidatif enzim dan fase II konjugatif enzim. Enzim dalam kategori ini menunjukkan beberapa kekhususan yang terbatas dalam hubungannya dengan hanya sejumlah obat. Beberapa enzim hidrolitik nonspesifik seperti esterase dan amidase, belum menerima banyak perhatian penelitian. Fokus pembahasan ini pada tahap I dan tahap II reaksi dan enzim yang melakukan proses tersebut.

Oksidatif Dan Reduktif Enzim: Reaksi Tahap I

Tahap I enzim berkerja supaya molekul obat mengalami oksidasi atau lebih jarang, pengurangan obat. Contoh reaksi oksidasi yang disebabkan oleh enzim fase I yang tercantum dalam Tabel 4.1 dan mencakup berbagai obat dengan struktur kimia yang berbeda-beda. sehingga, seperti yang akan di bahas selanjutnya, masih ada banyak substrat kekhususan dalam memberikan nama keluarga enzim.

Enzim sitokrom P450

Keluarga besar enzim sitokrom p450 (CYP450) adalah tahap I yang utama dalam sistem enzim yang berbelit di dalam metabolisme oksidatif obat dan bahan kimia lainnya. Enzim ini juga bertanggung jawab untuk semua atau bagian dari metabolisme dan sintesis dari sejumlah senyawa yang tidak berbahaya, seperti hormon steroid dan prostaglandin.

Meskipun awal pembentukannya sebagai enzim CYP450, sekarang jelas bahwa itu adalah sekelompok enzim yang terkait, masing-masing dengan substrat kekhususan sendiri. Sampai saat ini, 12 isoform unik (misalnya, CYP3A4, CYP2D6) telah diidentifikasi memainkan peran dalam metabolisme obat manusia, dan lain-lain dapat ditemukan. Isoform ini, bersama dengan contoh-contoh senyawa untuk

setiap isoform memainkan substansial dalam metabolisme mereka, yang tercantum dalam tabel 4.2. lebih dari satu CYP isoform mungkin terlibat dalam metabolisme obat khusus. Misalnya, saluran kalsium memblokir obat verapamil terutama dimetabolisme oleh PYP3A4, tetapi CYPs 2C9, 2C8 dan 2D6 berpartisipasi untuk beberapa derajat, terutama dalam metabolisme sekunder dari metabolit verapamil. Dengan demikian, sejauh mana interaksi obat yang melibatkan kompetisi untuk isoform CYP mungkin terjadi akan tergantung pada sejauh mana metabolisme masing-masing senyawa daripada yang bisa dikaitkan dengan isoform itu. Semakin banyak isoform yang terlibat dalam metabolisme obat, sehingga kurang interaksi obat yang signifikan secara klinis.

Spesifisitas substrat enzim CYP

CYP3A4 dianggap sebagai CYP isoform yang paling dominan yang terlibat metabolisme obat dalam tubuh manusia, baik dari segi jumlah enzim dalam hati dan jenis obat yang khusus untuk enzim isoform.

Tabel 5 Jenis Reaksi Oksidasi yang Terlibat dalam Metabolisme Obat Enzim

Reaksi	Contoh
Alifatik dan aromatik hidrosilasi	Ibuprofen, flurbiprofen
N-demetilasi	Morfin
O-demethylation	Kodein
Epoksidasi	Carbamazepine
N-oksidatif	Morfin
S-oksidasi	Sulindac



Deaminasi

Amphetamine

Isoform ini dapat mencapai lebih dari 50% dari semua CYP- dimediasi reaksi oksidasi obat, dan CYP3A4 adalah interaksi obat-obat. Situs aktif CYP3A4 dianggap relatif besar untuk isoform lain, teususrbukti dengan kemampuannya untuk menerima substrat hingga berat molekul 1200 (misalnya, siklosporin). Ukuran ini situs aktif memungkinkan obat dengan variasi besar struktur molekul untuk mengikat dalam situs aktif. Namun, fakta bahwa dua obat yang dimetabolisme oleh CYP3A4 predominantly tidak berarti bahwa coadministration akan menghasilkan interaksi obat-obat, karena obat dapat mengikat di berbagai daerah situs CYP3A4active, dan daerah yang mengikat ini mungkin berbeda. Bahkan, diyakini bahwa twodrugs (substrat) dapat menempati sisi aktif secara bersamaan, dengan keduanya tersedia untuk metabolisme oleh enzim. Temuan ini membantu account untuk sejumlah unteractios absen yang seharusnya diperkirakan accur berdasarkan aturan substrat spesifisitas yang ketat.

CYP3A5, yang asam amino urutan adalah mirip dengan CYP3A4, tampaknya proses kira-kira sama karakteristik substrat spesifisitas sebagai CYP3A4. Namun, berbeda karena tidak hadir dalam semua individu. Dengan demikian, pasien mengungkapkan baik CYP3A4 dan CYP3A5 memiliki potensi untuk menunjukkan metabolisme peningkatan substrat CYP3A dibandingkan dengan individu mengungkapkan hanya isoform CYP3A4.

Tingkat CYP ekspresi enzim isoform apapun dapat bervariasi secara substansial antara individu-individu. identifikasi lainnya manusia dari CYP3A isiform adalah

CYP3A7, yang tampaknya diungkapkan hanya pada janin dan cepat menghilang diungkapkan hanya janin dan cepat hilang setelah kelahiran, akan digantikan oleh CYP3A4 dan CYP3A5. Itu semakin jelas bahwa pola ekspresi enzim yang berbeda, dan kemampuan metabolisme obat sehingga berbeda, diamati dari berbagai tahap kehidupan. Neonatus yang berbeda dari bayi 6-bln- tua, yang berbeda dari tahun-bayi, yang berbeda dari praremaja, yang berbeda dari dewasa, yang berbeda dari yang tua tersebut. Dengan demikian, harus diberikan kepada usia seseorang ketika menilai kapasitas metabolisme obat.

Yang paling umum kedua isoform CYP terlibat dalam metabolisme obat manusia adalah CYP2D6. Ini dapat menjelaskan 30% dari reaksi oksidasi CYP-dimediasi yang melibatkan obat-obatan, termasuk metabolisme obat dalam kategori terapi seperti beragam agen antipsikotik, anti depresi, trisiklik, agen β -blocking, dan analgesik opioid. Meskipun isoform ini menerima sejumlah obat sebagai substrat, relatif melimpah di hati cukup rendah. CYP2D6 paling dikenal kecenderungan untuk menunjukkan genetik polimorfin (lihat farmakogenetik, dalam bab ini selanjutnya).

Tabel 6 Representatif Obat yang Dimetabolisme oleh masing-masing Isoform CYP dalam Metabolisme Obat pada Manusia

CYP Isoform	Contoh Substrat	Komentar
CYP1A1	Pada dasarnya sama dengan CYP1A2	
CYP1A2	Hidrokarbon aromatik polisiklik, kafein, teofilin	



CYP2A6	Nikotin, 5-fluorouracil, kumarin
CYPB6	Bupropion, siklofosamid, propofol
CYP2C8	Pacliitaxe
CYP2C9	Fenitoin, warfarin, obat anti-inflamasi
CYP2C19	Ameprasol
CYP2D6	Antidepresan trisiklik, kodein, dextromethorphan, beberapa β -blockers, beberapa antipsikotik, beberapa antiarrhythmics
CYP2E1	Acetaminophen,
CYP3A4	Midazolam, triazolam, siklosporin, erylosporine, eritromisin, inhibitor protease HIV, calcium channel blockers
CYP3A5	Pada dasarnya sama dengan CYP3A4
CYP3A7	Jelas namun mungkin mirip dengan CYP3A4

Cyp cytocrom P450

Isoform lain yang bertanggung jawab untuk sebagian besar (sekitar) 10% dari reaksi oksidasi obat CYP-dimediasi adalah CYP2C9. Isoform ini dimetabolisme beberapa obat penting secara klinis dengan indeks terapeutik yang sempit. Dua obat ini, Di mana agen fenitoin antiepilepsi dan warfarin antikoagulan. Setiap perubahan dalam metabolisme kedua



obat tersebut, berupa peningkatan atau penurunan, yang dapat memiliki efek samping yang mendalam. CYP2C9 tampaknya lebih memilih obat asam lemah sebagai substrat, yang membatasi jumlah obat basa lemah.

Para isoforms CYP tersisa terlibat dalam metabolisme obat manusia (Tabel 4.2) yang hadir dalam hati yang bermacam-macam jumlahnya, dan masing-masing diperkirakan berkontribusi 2-3% atau kurang dari reaksi oksidasi CYP-dimediati. Meskipun mungkin tidak meliputi di Metabolisme dari berbagai atau sejumlah besar obat, jika mereka enzim utama yang bertanggung jawab untuk metabolisme obat bunga, maka kepentingan mereka dalam hal yang jelas meningkat.

Peraturan CYP Enzim

Enzim CYP450 dapat diatur oleh kehadiran obat lain atau dengan keadaan penyakit. Peraturan ini bisa meningkatkan atau menurunkan fungsi enzim, tergantung pada agen modulasi. Fenomena ini sering disebut sebagai inhibitor enzim dan induksi enzim, masing-masing.

Enzim Inhibitor

Enzim inhibitor adalah hasil yang paling sering diamati modulasi CYP dan merupakan mekanisme utama untuk interaksi farmakokinetik obat-obat. Jenis yang paling umum dari inhibitor adalah penghambatan kompetitif sederhana, di mana dua obat yang berlomba-lomba untuk situs aktif yang sama dan obat dengan afinitas yang tinggi untuk situs menang. Dalam skenario ini, penambahan obat kedua afinitas yang lebih besar untuk enzim menghambat metabolisme obat primer memiliki tingkat yang unik dari metabolisme. Namun, ketika diberikan concomital, metabolisme triazolam oleh enzim CYP3A4 (pada dasarnya

satu-satunya enzim yang dimetabolisme triazolam) menurun sedemikian rupa bahwa pasien terkena 17 kali lebih banyak dari orang tua triazolam seperti ketika ketoconazole tidak hadir. Tabel 4.3 daftar isoform CYP umum dan agen penghambatan perwakilan.

Tipe kedua dari penghambatan enzim CYP berbasis mekanisme inaktivasi (atau inaktivasi bunuh diri). Dalam jenis ini inhibition, efektor senyawa yaitu, inhibitor) ini sendiri dimetabolisme oleh enzim untuk membentuk spesies reaktif yang mengikat ireversibel enzim dan mencegah setiap metabolisme lanjut oleh enzim. Inaktivasi berbasis mekanisme ini berlangsung selama kehidupan enzim moleculand sehingga dapat diatasi hanya dengan degradasi proteolytic dari molekul enzim tertentu dan sintesis berikutnya protein enzim baru. Obat yang biasa digunakan dalam praktek klinis dan belum s dikenal sebagai inaktivator berbasis mekanisme CYP3A4 dia antibiotik eritromisin.

Tabel 7 Inhibitor Perwakilan untuk Masing-masing Isoform CYP yang Terlibat dalam Metabolisme Obat Manusia

CYP Isoform	Contoh Inhibitor
CYP1A1	Dianggap sama dengan
CYP1A2	Amiodaron, antibiotik fluorokuinolon, fluvoxamine
CYP2A6	Tranylcypromine, Methoxsalen
CYP2C8	Efavirenz, nelfinavir, ritonavir
CYP2C9	Mungkin mirip dengan CYP2C9
CYP2C19	Amiodaron, flukonazol, fluvastatin, lovastatin, zafirlukast

CYP2D6	Cimetidine, ketoconazole, omeprazol, tiklopidin
CYP2D6	Amiodaron, cimetidine, fluoxetine, paroxetine, quinidine
CYP2E1	Disulfiram
CYP3A4	Antivirus HIV (misalnya, ritonavir), amiodaron, cimetidine, diltiazem, eritromisin, jus jeruk, ketoconazole
CYP3A5	Dianggap sama dengan
CYP3A7	Jelas pada saat ini, tetapi mungkin mirip dengan CYP3A4

Enzim Induksi

Induksi dari aktivitas metabolisme obat dapat menyebabkan baik untuk sintesis protein enzim baru atau penurunan degradasi proteolitik enzim. Peningkatan sintesis enzim adalah hasil dari peningkatan messenger RNA (mRNA) produksi (transkripsi) di dalam terjemahan mRNA menjadi protein. Terlepas dari mekanisme, hasil bersih dari induksi enzim dalam peningkatan omset (metabolisme) dari substrat. Sedangkan yang lain sering mengaitkan enzim inhibitor dengan peningkatan potensi toksisitas, induksi enzim ini paling sering associated dengan kegagalan terapi karena ketidakmampuan untuk mencapai konsentrasi obat yang diperlukan.



Tabel 8 Induser Perwakilan untuk Masing-masing Isoform CYP yang Terlibat dalam Metabolisme Obat Manusia

CYP Isoform	Contoh Induser
CYP1A1	Merokok (polycyclic aromatic hydrocarbons), daging char- panggang, omeprazole
CYP1A2	Sama seperti CYP1A1
CYP2A6	Fenobarbital, deksametason
CYP2B6	Fenobarbital, deksametason, rifampisin
CYP2C8	Sama seperti CYP2C9
CYP2C9	Rifampisin, deksametason, Phenobarbital
CYP2C19	Rifampisin
CYP2D6	Tidak ada yang tahu
CYP2E1	Etanol, isoniazid
CYP3A4	Efavirenz, nevirapine, barbiturat, carbamazepine, glukokortikoid, fenitoin, pioglitazone, rifampin, st. john wort
CYP3A5	Dianggap sama dengan
CYP3A7	Jelas pada saat ini, tetapi mungkin mirip dengan CYP3A4

Waktu perjalanan induksi enzim sangat penting, karena memiliki peran penting dalam durasi efek dan serta potensi onset dan offset dari interaksi obat. Kedua waktu yang diperlukan untuk sintesis protein baru enzim (transkripsi dan translasi) dan paruh obat merangsang

mempengaruhi jalannya waktu induksi. Sebuah enzim dengan tingkat pergantian yang lebih lambat akan membutuhkan waktu yang lebih lama sebelum induksi mencapai keseimbangan (steady state), dan sebaliknya, tingkat pergantian yang lebih cepat akan menghasilkan induksi lebih cepat. Sehubungan dengan obat dengan waktu paruh pendek akan mencapai konsentrasi kesetimbangan cepat (kurang waktu untuk menenangkan) dan dengan demikian menghasilkan induksi maksimal lebih cepat, sebaliknya dengan obat dengan waktu paruh panjang.

Flavin Monooxygenases

Flavin monooxygenases (GMO) adalah keluarga dari lima enzim (FMO 1-5) yang beroperasi dengan cara yang analog dengan enzim sitokrom P450 bahwa mereka mengoksidasi senyawa obat dalam upaya untuk meningkatkan eliminasi. Meskipun mereka memiliki kekhususan substrat yang luas pada umumnya mereka tidak memainkan peran utama dalam metabolisme obat tetapi tampaknya lebih terlibat dalam metabolisme bahan kimia lingkungan dan racun.

Enzim Konjugasi : Fase Reaksi II

Tahap II enzim konjugasi metabolisme obat dengan melampirkan (konjugasi) molekul yang lebih polar dengan molekul obat asli untuk meningkatkan kelarutan air, sehingga memungkinkan ekskresi obat yang lebih cepat. Konjugasi ini dapat terjadi setelah fase I reaksi yang melibatkan molekul, tetapi metabolisme sebelumnya tidak diperlukan. Tahap II enzim biasanya terdiri dari beberapa isoform, analog dengan COP, namun sampai saat ini didefinisikan dengan baik.



Glucuronosyl Transferases

Glucuronosyl transferases (UGTs) konjugasi molekul obat dengan bagian asam glukuronat, biasanya melalui pembentukan eter, ester, atau ikatan anida. Contoh masing-masing jenis konjugasi disajikan pada Gambar 4.1. Separuh asam glukuronat, yang sangat larut dalam air sehingga lebih mudah dihilangkan. Biasanya konjugasi ini tidak aktif, tapi kadang-kadang aktif. Sebagai contoh, UGT-dimediasi konjugasi morfin pada 6- hasil posisi dalam pembentukan morfin -6-glukuronida, yang merupakan 50 kali lebih kuat morfin analgesik

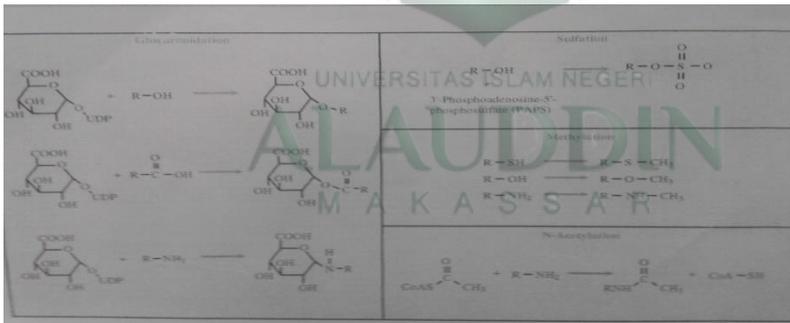
Sekarang jelas bahwa UGTs juga merupakan keluarga besar dari isoform enzim, masing-masing dengan yang berbeda kekhususan substrat dan karakteristik regulasi. Dari produk potensial dari keluarga gen UGT1, hanya ekspresi UGT1A1, 3, 4, 5, 6,, 9 dan 10 terjadi pada manusia. Tergantung pada isoform, enzim ini memiliki berbagai reaktivitas terhadap sejumlah senyawa aktif secara farmakologi, seperti opioid, androgen, estrogen, progestin, dan obat anti-inflammatory drugs; UGT1A adalah enzim hanya fisiologis signifikan terlibat dalam konjugasi bilirubin. UGT1A4 tampaknya diinduksi oleh Fenobarbital administrasi, administrasi dan UGT1A7 diinduksi oleh agen kemopreventif oltipraz.

UGT2B7 mungkin yang paling penting dari isoform UGT2 dan mungkin dari semua UGTs. Ini menunjukkan spesifisitas substrat yang luas meliputi berbagai agen farmakologis, termasuk banyak yang telah disebutkan sebagai substrat untuk keluarga UGT1A. Sedikit yang diketahui tentang substrat kekhususan isoform UGT2B lain atau inducibility keluarga enzim ini.



N-Acetyltransferases

Seperti namanya, N-asetiltransferase (NAT) enzim mengkatalisis ke molekul obat konjugasi dari bagian asetil berasal dari asetil koenzim A. Contoh jenis reaksi yang digambarkan dalam gambar 4.1. hasil bersih dari konjugasi ini adalah peningkatan kelarutan air dan meningkatkan eliminasi senyawa. teridentifikasi sampai saat ini dan terlibat dalam metabolisme obat manusia termasuk NAT-1 dan NAT -2. Sedikit tumpang tindih dalam kekhususan substrat kedua isoform tampak ada. Nat-2 adalah enzim polimorfik, properti ini ditemukan memiliki konsekuensi farmakologi yang penting (dibahas kemudian). Sampai saat ini, sedikit informasi yang ada tentang peraturan enzim NAT, seperti apakah mereka dapat disebabkan oleh bahan kimia. Namun, laporan menunjukkan bahwa kondisi penyakit seperti acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) bisa turun-mengatur NAT-2, terutama selama penyakit aktif.



Gambar 9. Contoh tahap II reaksi konjugasi pada meta-bolisme obat

Sulfotransferases dan Methyltransferases

Sulfotransferases (Hasil pengujian) yang penting untuk metabolisme sejumlah obat, neurotransmitter, dan hormon, khususnya hormon steroid. kosubstrat untuk reaksi ini



adalah 3'-5'-phosphoadenosine phosphosulfate (PAPS) (Gambar. 4.1). Seperti enzim tersebut, konjugasi sulfat biasanya membuat senyawa, seperti minoxidil antihipertensi dan beberapa hormon steroid. Tujuh isoform SULT diidentifikasi pada manusia, termasuk Hasil pengujian 1A1 ke 1A3, memiliki aktivitas terhadap substrat fenolik seperti dopamin, estradiol, dan acetaminophen. SULT1B1 memiliki aktivitas terhadap substrat endogen seperti dopamin dan triiodothyronine. SULT1E1 memiliki aktivitas yang cukup besar terhadap hormon steroid, terutama estradiol dan dehydroepiandrosterone, dan minoxidil antihipertensi. SULT2A1 juga aktif terhadap hormon steroid. Sedikit yang diketahui tentang kekhususan substrat SULT1C1. Peraturan enzim SULT tampaknya dikendalikan oleh tingkat sulfat tersedia dalam tubuh atau dari PAPS. Pasien yang mengkonsumsi diet rendah sulfat atau tertelan beberapa substrat SULT dapat mengalami metabolisme yang tidak memadai oleh enzim ini sehingga toksisitas obat.

Para methyltransferases (MTs) mengkatalisis konjugasi metil dari sejumlah molekul kecil, seperti obat, hormon, dan neurotransmitter, tetapi mereka juga bertanggung jawab atas metilasi makromolekul pencarian protein, RNA, dan DNA. Reaksi wakil dari jenis ini ditunjukkan pada Gambar 4.1. Kebanyakan dari MTs menggunakan S-adenosyl- L-metionin (SAM) sebagai donor metil, dan senyawa ini sekarang sedang digunakan sebagai suplemen makanan untuk pengobatan berbagai kondisi. Metilasi biasanya terjadi pada oksigen, nitrogen, atau atom sulfur pada molekul. Sebagai contoh, katekol-O-Methyltransferase (COMT) bertanggung jawab untuk biotransformasi neurotransmitter katekolamin seperti dopamin dan norepinefrin. N-metilasi adalah jalur mapan



untuk metabolisme neurotransmitter, seperti konversi norepinefrin untuk epinefrin dan metilasi nicotinamide dan histamin. Mungkin contoh yang paling relevan secara klinis kegiatan MT melibatkan S-metilasi oleh enzim methyltransferase thiopurine (TPMT). Pasien yang rendah atau kurang TPMT (yaitu, yang polimorfik) berada pada risiko tinggi untuk perkembangan tulang yang parah penekanan sumsum saat memberikan dosis normal agen kemoterapi 6-merkaptopurin. Pasien mempelajari untuk kegiatan TPMT sebelum pemberian 6-merkaptopurin, sehingga dosis dapat disesuaikan dan ditemukan kekurangan dari enzim ini.

Jaringan Khusus Metabolisme Enzim Obat pada Manusia

Meskipun sebagian besar enzim metabolisme terletak berada di dalam hati, organ lain juga mungkin memainkan peran penting. Semua enzim yang disebutkan sebelumnya ditemukan dalam hati manusia, tetapi jaringan lain dan organ mungkin memiliki beberapa pelengkap dari enzim ini. CYP3A4 dan CYP3A5 telah ditemukan dalam usus manusia dan dapat berkontribusi untuk metabolisme substansial obat oral, bahkan sebelum senyawa mencapai hati. Sebagai contoh, CYP3A4 dapat memainkan peran penting dalam bioavailabilitas rendah siklosporin. Obat-enzim metabolisme juga telah ditemukan dalam jumlah yang terukur dalam ginjal, otak, plasenta, kulit, dan paru-paru.

Farmakogenetik Metabolisme Enzim Pada Obat

Salah satu daerah yang paling menarik dan sangat diteliti metabolisme obat saat ini adalah polimorfisme genetik obat- metabolisme enzim (farmakogenetik). Pada awal 1950-an ini, diakui bahwa individu mungkin berbeda apakah bisa dalam asetil obat-obatan tertentu, seperti



isoniazid (lihat bab 49). Dalam hal ini, individu-individu yang diteliti muncul untuk memisahkan menjadi dua kelompok yang berbeda, asetilator cepat dan asetilator lambat.

Ia kemudian menemukan bahwa polimorfisme ini ada dalam gen N-acetyltransferases-2 dan dengan demikian enzim NAT-2. Lebih penting lagi, hal itu telah menjadi jelas bahwa asetilator lambat (sekitar 50% dari populasi Kaukasia) lebih rentan terhadap efek samping setelah pemberian obat tertentu daripada asetilator cepat. Sebagai contoh, bahwa asetilator lambat menerima procainamide obat antiaritmia jauh lebih mungkin untuk mengembangkan lupus eritematosus sistemik seperti sindrom yang telah menggambarkan sebagai acara karakteristik dan terapi - limiting terkait dengan obat ini. Bahkan, efek samping ini jarang terjadi pada asetilator cepat. Untungnya, jumlah obat yang bergantung pada NAT-2 untuk metabolisme utama mereka adalah kecil, sehingga polimorfisme ini secara klinis relevan hanya dalam situasi tertentu.

Mungkin polimorfisme genetik yang paling banyak dipelajari adalah bahwa terkait dengan CYP2D6. Setidaknya 17 alel varian enzim ini telah diidentifikasi, sebagian besar makhluk yang terkait dengan kekurangan kemampuan untuk melaksanakan reaksi oksidasi CYP2D6-dimediasi. Sekitar 7% dari populasi Kaukasia defisiensi CYP2D6, sedangkan hanya 1-3% dari Afrika Amerika dan Asia kekurangan enzim ini. CYP2D6 bertanggung jawab untuk sekitar 30% dari reaksi CYP-dimediasi (Tabel 4.2) dan pameran polimorfisme ini. Kemungkinan efek samping, seperti diskinesia terkait dengan agen antipsikotik tertentu, telah dikaitkan dengan polimorfisme ini, karena individu yang CYP2D6 kekurangan memiliki insiden yang lebih tinggi



dari efek samping. Untuk meminimalkan efek samping dan toksisitas, perawatan harus dilakukan ketika meresepkan obat yang bergantung pada metabolisme CYP2D6.

Baru-baru ini, alel varian (dan dengan demikian polimorfisme) telah dijelaskan untuk sebagian besar isoform CYP. Misalnya, enam alel dari CYP2C9 telah ditemukan, dan beberapa dari mereka sangat mempengaruhi terapi. Varian alel CYP2C9 * 3 terjadi pada kurang dari 1% dari populasi, tetapi individu yang terkena umumnya diperlukan dosis warfarin antikoagulan yang 10-25% dari mereka membutuhkan individu yang tidak mudah terpengaruh. Sebuah polimorfisme CYP2C19 juga telah diidentifikasi dalam 2-3% dari Kaukasia dan 20-30% orang Asia. Dalam hal ini, individu yang CYP2C19 kekurangan lebih mungkin untuk memiliki ulkus penyembuhan total setelah terapi dengan omeprazole (proton pump inhibitor yang mengurangi asam lambung) daripada metabolisme yang luas, manfaat yang positif.

Ekskresi Obat-Obatan

Meskipun penurunan aktivitas yang terjadi sebagai obat lulus situs kerjanya, hal itu mungkin tetap dalam tubuh untuk jangka waktu yang cukup, terutama jika itu sangat terikat pada komponen jaringan. Dengan demikian, penurunan aktivitas farmakologi dan eliminasi obat harus dilihat sebagai fenomena terkait tetapi terpisah.

Ekskresi, bersama dengan metabolisme dan redistribusi jaringan, penting dalam menentukan baik durasi kerja obat dan tingkat eliminasi obat. Ekskresi adalah proses di mana obat ditransfer dari internal ke lingkungan eksternal, dan organ-organ utama yang terlibat dalam

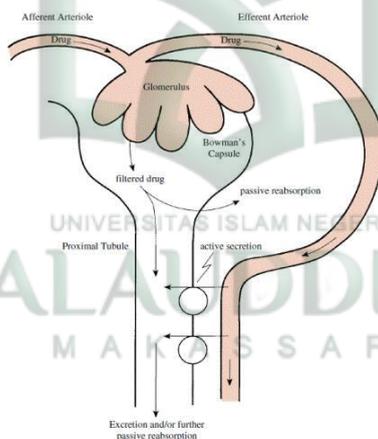


kegiatan ini adalah ginjal, paru-paru, sistem empedu, dan usus.

Pertimbangan fisikokimia dibahas dalam bab 3 yang mengatur bagian obat di seluruh hambatan biologis berlaku untuk kedua fenomena ekskretoris dan serap.

Ekskresi Ginjal

Meskipun beberapa obat diekskresikan melalui jalur extrarenal, ginjal adalah organ utama penghapusan bagi sebagian besar obat (lihat gambar), terutama bagi mereka yang larut dalam air dan tidak stabil. Tiga proses utama yang menentukan ekskresi obat adalah filtrasi glomerulus, sekresi tubular, dan reabsorpsi tubular (kebanyakan pasif back-difusi



Gambar 10

Ekskresi ginjal obat. Penyaringan non-protein terikat obat kecil terjadi melalui pori-pori kapiler glomeruler. Obat lipid-larut dan un-terionisasi adalah passivelu diserap



seluruh nefron. Sekresi aktif organik dan basa hanya terjadi di segmen tubulus proksimal.

Reabsorpsi tubular aktif juga mungkin memiliki beberapa pengaruh pada tingkat ekskresi untuk sejumlah senyawa.

Filtrasi Glomerulus

Ultrastruktur dinding kapiler glomerulus adalah sedemikian rupa sehingga mengizinkan tingkat tinggi filtrasi cairan sementara membatasi bagian senyawa yang memiliki berat molekul yang relatif besar. Filtrasi selektif ini penting, di dalamnya mencegah filtrasi protein plasma (misalnya, albumin) yang penting untuk menjaga gradien osmotik dalam pembuluh darah dan dengan demikian volume plasma.

Beberapa faktor, termasuk ukuran molekuler, jumlah, dan bentuk, mempengaruhi filtrasi glomerulus molekul besar. Bagian ini dibatasi makromolekul dapat dianggap sebagai konsekuensi dari adanya hambatan glomerulus dinding kapiler dengan seragam pori-pori. Sejak sekitar 130 mL plasma air tersaring melewati membran kapiler glomeruler berpori setiap menit (190 L / hari), ginjal memiliki peran yang mengagumkan dalam ekskresi obat. Sebagai ultrafiltrasi terbentuk, obat yang bebas di dalam air plasma, yaitu, tidak terikat pada protein plasma atau unsur-unsur yang terbentuk dalam darah (misalnya, sel darah merah), akan disaring sebagai akibat dari kekuatan pendorong yang disediakan oleh pemompaan jantung.

Semua obat yang terikat akan disaring sesuai ukuran molekul, biaya, dan bentuknya yang tidak terlalu besar. Senyawa dengan radius yang efektif atas 20 Å mungkin memiliki tingkat filtrasi glomerulus dibatasi; halangan



untuk meningkatkan bagian, dan bagian mendekati nol ketika jari-jari senyawa menjadi lebih besar sekitar 42\AA .

Perubahan substansi (misalnya, sulfat dekstran) biasanya disaring pada tingkat lebih lambat dari senyawa netral (misalnya, dekstran netral), bahkan ketika ukuran molekulnya sebanding. Pembatasan yang lebih besar untuk filtrasi molekul bermuatan, terutama anion, mungkin karena interaksi elektrostatik antara molekul disaring dan muatan negatif tetap dalam dinding kapiler glomerulus. Komponen-komponen structural anion yang sangat tinggi di dinding berkontribusi terhadap penghalang elektrostatik dan yang paling mungkin di endotel glomerulus atau daerah membran dasar.

Konfigurasi molekul juga dapat mempengaruhi tingkat filtrasi glomerulus obat. Perbedaan dalam bentuk tiga dimensi makromolekul menghasilkan pembatasan bagian glomerulus dari globular molekul (misalnya, protein) ke tingkat yang lebih besar kumparan acak atau molekul diperpanjang (misalnya, dekstran). Dengan demikian, para retensi efisien protein sirkulasi di upeti kepada kombinasi faktor, termasuk struktur globular, ukuran molekul yang besar, dan besarnya muatan negatif mereka.

Faktor-faktor yang mempengaruhi laju filtrasi glomeruler (GFR) juga dapat mempengaruhi tingkat pembersihan obat. Misalnya, radang kapiler glomerulus dapat meningkatkan GFR dan tingkat filtrasi obat. Kebanyakan obat setidaknya sebagian terikat pada protein plasma, dan karena itu mereka harga aktual kurang dari GFR teoritis. Apa pun yang mengubah obat-binding protein, bagaimanapun, akan mengubah laju filtrasi obat. Berbagai biasa parah terlihat untuk sebagian besar obat yang dibersihkan sendiri oleh filtrasi glomerulus adalah 1 sampai

4 jam. Namun, jauh lebih lama paruh akan terlihat jika protein yang luas mengikat terjadi.

Juga, karena air merupakan persentase besar dari total berat badan yang baru lahir yang individu dalam kelompok usia lainnya, volume jelas distribusi obat yang larut dalam air lebih besar pada neonatus. Hasil ini dalam konsentrasi yang lebih rendah dari obat dalam darah yang datang ke unit kidney per waktu dan karenanya tingkat pengurangan pembersihan obat. Semakin rendah aliran plasma ginjal pada bayi baru lahir juga dapat pengurangan filtrasi glomerulus.

Difusi Pasif

Faktor penting dari ekskresi obat pada saluran kemih (yaitu, elektrolit lemah) adalah sejauh mana substansi berdifusi kembali melintasi membran tubular dan masuk kembali ke sirkulasi. Secara umum, pergerakan obat yang disukai dari lumen tubular darah, sebagian karena reabsorpsi air yang terjadi di hampir seluruh bagian dari nefron, yang merupakan akibat dalam peningkatan konsentrasi obat cairan luminal. Tingginya konsentrasi yang dibentuk akan memfasilitasi pergerakan obat dari lumen tubular, mengingat bahwa daya larut lemak dan ionisasi obat sesuai.

PH urine (biasanya antara 4,5 dan 8) dapat mempengaruhi laju pasif back-difusi. Bagian belakang difusi terjadi terutama di distal tubular dan koleksi saluran, di mana sebagian besar tempat akes pengasaman urine. Oleh karena dari obat yang tidak terionisasi yang berdifusi dari cairan tubulus di sel tubular ke dalam darah, berikut bahwa pengasaman di-lipatan reabsorpsi (atau mengurangi eliminasi) dari asam lemah, seperti salisilat, dan mengurangi

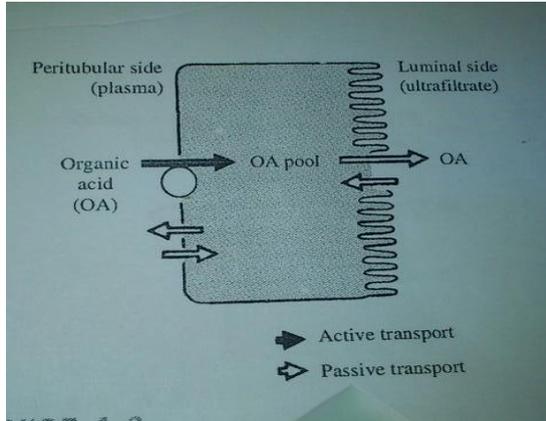


reabsorpsi (atau mempromosikan penghapusan) dari basa lemah, seperti tambang ampheta. Namun, jika dari obat tidak terionisasi dan tidak memiliki daya larut lemak yang cukup. perubahan pH urin akan memiliki sedikit pengaruh pada ekskresi obat pada saluran kemih.

Pengaruh pH pada eliminasi obat pada saluran kemih mungkin memiliki aplikasi penting dalam praktek medis, terutama dalam kasus-kasus overdosis. Sebagai contoh, seseorang dapat meningkatkan penghapusan obat tidur (asam lemah) dengan pemberian bikarbonat untuk secara sabar. Prosedur ini alkalinizes urin dan dengan demikian mempromosikan ekskresi obat sekarang lebih lengkap terionisasi. Ekresi dasar dapat ditingkatkan dengan membuat urin lebih asam melalui penggunaan garam mengasamkan, seperti amonium klorida.

Sekresi Tubular Aktif

Sejumlah obat dapat berfungsi sebagai substrat untuk dua sistem sekresi aktif dalam sel tubulus proksimal. Sistem transportasi ini, yang secara aktif mentransfer obat dari darah ke cairan luminal, are independent dan lainnya ; salah satu mengeluarkan anion organik (lihat gambar), dan yang lainnya mengeluarkan kation organik. satu substrat obat dapat bersaing untuk transportasi dengan serentak diberikan atau endogen sama senyawa dikenakan; Kompetisi ini akan menurunkan tingkat keseluruhan ekskresi setiap substansi. Kapasitas sekresi dari kedua anion organik dan organik sistem sekresi kation dapat jenuh pada konsentrasi obat yang tinggi. Setiap obat akan Memiliki tingkat sendiri karakteristik maksimum sekresi (maksimum transportasi, T_m).



Gambar 11

Eliminasi ginjal aktif anion organik. Mekanisme transportasi di bagian peritubular dari membran sel tubular proksimal.

Beberapa tipe obat yang tidak sesuai untuk sekresi tubular aktif dapat dimetabolisme menjadi senyawa. Hal ini sering berlaku untuk metabolit yang terbentuk sebagai hasil dari reaksi konjugatif. Karena konjugat umumnya tidak aktif secara farmakologi, kenaikan tingkat mereka eliminasi melalui sekresi aktif biasanya memiliki sedikit efek pada lama tindakan keseluruhan obat.

Karena itu sistem sekresi aktif ini penting dalam ekskresi obat karena senyawa yang bermuatan anion dan kation sangat sering terikat pada protein plasma. Tidak tersedia untuk ekskresi melalui penyaringan. Namun, karena protein yang mengikat biasanya reversibel, sistem sekresi aktif dapat cepat dan efisien menghapus banyak protein obat terikat dari darah dan mengangkutnya ke cairan tubulus.

Obat yang diketahui sebagian besar dikeluarkan oleh ginjal memiliki waktu kurang dari 2 jam untuk dihilangkan,



setidaknya sebagian, oleh sekresi tubular. Beberapa obat dapat disekresikan dan memiliki waktu yang panjang, namun karena reabsorpsi pasif luas dalam segmen distal nefron (lihat difusi pasif, sebelumnya dalam bab ini). Beberapa obat yang aktif secara farmakologi, baik anion dan kation diketahui disekresikan tercantum dalam tabel di bawah.

Hal ini penting untuk menghargai bahwa mekanisme transportasi tubular tidak juga berkembang pada neonatus seperti pada orang dewasa. Selain itu, kapasitas fungsional mereka dapat berkurang pada orang tua. Dengan demikian senyawa yang biasanya dihilangkan dengan sekresi tubular akan diekskresikan lebih lambat pada orang dewasa yang lebih tua. Ini ketergantungan usia laju sekresi obat pada ginjal mungkin memiliki implikasi terapeutik penting dan harus dikurangi di dokter yang memberikan resep obat untuk kelompok usia ini.

Tabel 9 Senyawa yang dikeluarkan oleh *system transport* tubular ginjal

Transport Anion Organic	Transport Kation Organic
Asetazolamide	Astelkolin
Garam Empedu	Atropin
Hidroklorotiazide	Simetidine
Furosemide	Dopamine
Indometasin	Epineprine
G. Penisilin	Morpine
Prostaglandins	Neostigmine
Salisilat	Guanin

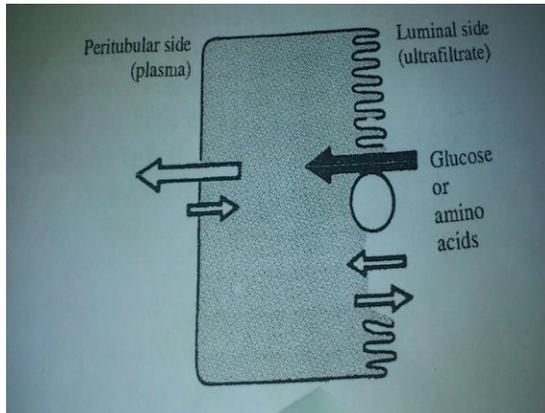


Akhirnya, senyawa yang mengalami sekresi tubular aktif juga disaring di glomerulus (dengan asumsi protein yang mengikat minimal). Oleh karena penurunan aktivitas sekretori tidak mengurangi proses ekskresi ke nol melainkan ke tingkat yang mendekati laju filtrasi glomerular.

Reabsorpsi Tubular Aktif

Beberapa zat disaring di glomerulus yang diserap oleh sistem transportasi aktif yang ditemukan terutama di tubulus proksimal. Reabsorpsi aktif sangat penting untuk zat endogen, seperti ion, glukosa, dan asam amino (lihat gambar), meskipun sejumlah kecil obat juga dapat di reabsorpsi secara aktif. kemungkinan lokasi sistem transportasi aktif di sisi luminal membran sel proksimal. Transpor aktif dua arah di tubulus proksimal juga terjadi untuk beberapa senyawa; baik obat yang dapat secara aktif diserap dan dikeluarkan. Terjadinya mekanisme transportasi seperti dua arah yang aktif di tubulus proksimal telah dijelaskan beberapa anion organik, termasuk asam urat alami (lihat bab 37). porsi utama yang disaring urat mungkin diserap, sedangkan yang akhirnya ditemukan dalam air seni yang berasal dari sekresi tubular aktif.





Gambar 12

Kebanyakan obat bertindak dengan mengurangi transpor aktif ketimbang dengan meningkatkan transport aktif itu. Dengan demikian, kehilangan obat yang memajukan asam urat (agen urikosurik, seperti probenesid dan sulfipyrazone) mungkin menghambat aktif reabsorpsi urete, sementara pirazinamid, yang mengurangi ekskresi urete, dapat memblokir sekresi tubular aktif asam urat. Pengamatan pada komplikasi satu dosis dan sekresi aktif di lain dosis, sering lebih rendah. Untuk contoh, Jumlah kecil salisilat akan menurunkan jumlah ekskresi asam urat

Reabsorpsi aktif zat penting yang telah disaring di glomerulus membran. Mekanisme transportasi di bagian luminal membran sel tubulus proksimal. *panah solid* menunjukkan transpor aktif

Sementara tingginya dosis obat memiliki efek uricosuric ini. yang tersedia adalah perbedaan keterangan efek dosis rendah dan tinggi obat pada total Pola ekstretoris senyawa yang di tangani oleh ginjal transpor aktif.



Implikasi klinis ekskresi ginjal

Tingkat obat ekskresi urine akan tergantung pada volume distribusi obat, jika pengikat protein mengikat. dan dibawah ini faktor yang mempengaruhi ginjal:

1. Tingkat filtrasi glomerulus
2. Ph cairan di tubuli
3. Tingkat kembali-difusi bentuk ter-ion
4. Tingkat sekresi tubular aktif
5. Mungkin tingkat aktif reabsorpsi tubuli

Perubahan pada salah satu faktor ini mengakibatkan perubahan penting dalam sistem kerja obat. Pada akhir analisis, jumlah obat itu akhirnya muncul di urine akan mewakili keseimbangan di saring, di absorpsi kembali (aktif dan pasif) dan sesekresi obat. Untuk beberapa obat, durasi dan intensitas dari efek farmakologi obat akan di pengaruhi oleh status fungsi ginjal karena peran utama yang di mainkan oleh ginjal adalah metabolit eliminasi obat. ultimately, apakah atau tidak penyesuain dosis (misalnya perpanjangan dosis interval, pengurangan pemeliharaan dosis atau keduanya menjadi di perlukan) akan tergantung pada assesment tingkat penyelewengan oleh ginjal, dan potensi obat apalagi jika fungsi ginjal menurun.

Biliary exretion

Komposisi sekresi hati tergantung pada aktivitas sel-sel yang melapisi empedu yang canaliculi. empedu mengalir melalui sistem bilier saluran, komposisinya proses reabsorpsi dan sekresi, terutama aktif elektrolit dan air, misalnya, yang aktif secara osmotik senyawa, termasuk asam empedu di angkut ke dalam empedu mempromosikan gerakan pasif cairan ke dalam lumen saluran. di kantong



empedu, komposisi empedu di modifikasi lebih lanjut melalui proses reabsorpsi.

Bagian senyawa asing dari darah ke hati biasanya tidak restricted karena endotelium dari sinusoid darah hati berperilaku sebagai membrane. karena berpori, obat dengan molekul bobot yang lebih rendah daripada kebanyakan molekul protein mudah mencapai cairan ekstra seluler hati dari jumlah plasma. A Senyawa yang di ambil ke dalam hati dengan sistem pembawa mediasi sementara lebih lipophilic obat melewati membran hepatocytic dan difusi. Bagian berikutnya dari zat ke dalam empedu namun, jauh lebih selektif.

Setidaknya tiga kelompok senyawa masuk ke dalam empedu senyawa grup A adalah mereka yang konsentrasi dalam empedu dan plasma hampir sama (empedu-plasma rasio 1) itu meliputi glukosa dan ion Na^+ seperti K^+ dan Cl^- . Grup B berisi garam, bilirubin, glukorida, sulfobromothalen, procainamide, dan lainnya, rasio yang empedu darah jauh lebih besar dari satu biasanya 10-100. Grup C di cadangkan untuk compounds yang rasio jika empedu oleh difusi. Namun, ekskresi empedu berperan besar (5-95% dari dosis yang akan yang di berikan) dalam penghapusan obat untuk beberapa ion, cation, dan molekul terionisasi tertentu, seperti glikosida. Pada jantung, eliminasi empedu mungkin penting untuk ekskresi beberapa logam berat

Glikosida jantung, anion, cation, yang transpotnya dari hati ke dalam empedu oleh tiga yang berbeda dan sistem transpot aktif penyakit di mediasi, independen dua yang terakhir sangat mirip orang-orang di proxi. ginjal mal tubulus yang mengeluarkan anion dan kation dalam tubulus urine, as brlaku untuk sekresi tubular ginjal, protein obat terikat



benar tersedia untuk empedu aktif transpor. Ini berbeda dengan asam empedu yang aktif obat cretet umumnya tidak mendaur ulang, karena mereka tidak substrat untuk empedu usus transportasi asam pendokumentasian tim, dan mereka kembali umumnya sangat di tuntutan untuk kembali duffusi seluruh ephitelium usus, kemampuan senyawa tertentu yang mengeluarkan ke bilc account untuk umlah besar obat ini di hapus dari tubuh dengan feses di sisi lain,

Sebagian besar obat yang di sekresikan oleh hati ke empedu dan kemudian ke usus halus tidak di eliminasi melalui feses. Physcochem-the sifat fisiokimia kebanyakan obat yang cukup menguntungkan sifat fisiokimia kebanyakan obat yang cukup menguntungkan untuk penyerapan usus pasif bahwa senyawa tersebut akan masukan kembali darah yang perfuse usus dan lagi jadilah caried ke hati, daur ulang tersebut dapat terus (en siklus entherohepatik ata sirkulasi) sampai, efek obat mengalami perubahan metabolisme di hati, di eksresikan oleh ginjal, keduanya. Proses ini memungkinkan konservasi yang seperti zat endogen pentingnya dengan asam empedu, vitamin D3 dan B12 asam folat dan estrogen (lihat tabel di bawah)

Beberapa enterohepatic luas mungkin sebagian kembali jawab untuk persitence lama obat dalam tubuh oang-orang aktif dan/ atau anio mantan perubahan resin telah di gunakan secara klinis untuk mengganggu bersepeda dan perangkap obat terorapetik di gastrointes.

Saluran nal seperti di nyatakan sebelum banyak senyawa yang salah satu sebagian untuk ekstensive di metabolisme di hati.



Tabel 10 Obat yang Menjalankan Enterohepatik Sebelum Sirkulasi

Andrimisin	Metadon
Amfetamin	Metronidasol
Clordoson	Morfin
1,25-dihidroksi Vitamin D	Fenitoin
Estradiol glusaronik	Asam polar konjugasi
Indometasin	Sulfat polar konjugasi
Mestanol	Sulindac

Konjugasi senyawa atau metabolitnya adalah terutama penting dalam menentukan apakah obat tersebut akan menjalani empedu ekskresi. Sering, ketika sebuah Senyawa disekresikan ke dalam usus melalui empedu, itu Apakah dalam bentuk . Umumnya berkumpul mempertinggi peluang ekskresi empedu karena keduanya memperkenalkan Kuat pusat kutub i.e anionik ke molekul dan meningkatkan berat molekulnya. berat molekul mungkin, namun, kurang penting dalam ekskresi empedu Kation organik. Obat terkonjugasi tidak akan diserap mudah dari saluran pencernaan kecuali Konjugat dihidrolisis oleh enzim usus seperti Glucuronidase. Glucuronidase Chloramphenicol, untuk mantan Cukup, disekresikan ke dalam empedu thr, di mana ia dihidrolisis oleh Flora Gastrointestinal dan sebagian besar reabsorbed. such a Recirculation terus menerus memimpin saya untuk penampilan Akibat obat toksisitas.

Ginjal dan hati, secara umum, mampu aktif nidup mengangkut substrat anion organik yang sama namun, dua organ memiliki-perbedaan kuantitatif tertentu Ferences dalam afinitas obat untuk transporter. Sudah Disarankan



bahwa beberapa subsistem dari trans anion organik Pelabuhan mungkin ada suatu yang specificities pengikatan dari Alat pengangkut yang terlibat tidak mutlak tetapi tumpang tindih.

Penyakit hati atau cedera dapat mengganggu sekresi empedu dan Therby menyebabkan akumulasi obat-obatan tertentu, misalnya Probenesid, dixogin, dan dietilstilbestrol .impairment Dari fungsi hati dapat menghasilkan tingkat penurunan dari kedua obat Metabolisme dan sekresi obat ke empedu. Kedua Proses, tentu saja, sering saling terkait. Karena Banyak obat yang kandidat untuk sekresi billiary hanya setelah Metabolisme yang tepat telah terjadi Penurunan ekskresi bilier telah dibuktikan di kedua ujung usia continuum.untuk contoh Ouabain, sebuah glikosida jantung unmetabolized yang di- Disekresikan ke dalam empedu, adalah partcularly beracun pada bayi baru lahir. Hal ini terutama disebabkan berkurangnya kemampuan rahasia-Sekresi empedu untuk menghapus ouabain dari plasma.

Meningkatkan fungsi ekskresi hati juga dapat mengambil tempat. Setelah administrasi kronis dari fenotipe Barbital atau spirono- diuretik hemat kalium Lakton, laju aliran empedu adalah di tambah.demikian peningkatan Lipatan sekresi empedu dapat mengurangi kadar obat Yang bergantung pada penghindar penyisihan.

Akhirnya, pemberian satu obat mungkin influ Enza tingkat exretion empedu dari coadmin- kedua Istered majemuk. Efek ini dapat dibawa Melalui perubahan dalam satu atau lebih dari berikut ini Faktor: aliran darah hati, serapan ke hepatoytes, tingkat Biotransformasi, transportasi ke empedu, atau tingkat empedu Formasi. Selain itu, antibiotik dapat mengubah intes-Flora akhir dengan cara seperti untuk mengurangi precense yang Dari sulfatase dan



bakteri glucuronidase mengandung. Ini Akan menghasilkan persistence dari bentuk terkonjugasi dari Obat dan karenanya penurunan kembali enterohepatic nya Sirkulasi.

Eksresi Paru

Setiap bahan yang mudah menguap, terlepas dari rutenya dari iklan- Pertolongan, memiliki potensi untuk ekskresi paru. Tentu saja, gas yang zat yang mudah menguap lainnya yang masuk Tubuh terutama melalui saluran pernapasan dapat Diharapkan akan dieksresikan dengan rute ini. Tidak ada khusus Sistem transportasi yang terlibat dalam hilangnya zat dalam Tingkat kadaluarsa respirasi suatu darah paru mengalir.

Tingkat kelarutan gas dalam aiso darah akan mempengaruhi tingkat kerugian gas seperti nitrous oxide, Yang tidak mudah larut dalam darah, akan diekskresikan cepat, yaitu, hampir pada tingkat di mana darah mem- berikan obat ke jantung produksi paru.increasing Memiliki efek terbesar pada penghapusan sukar larut gas; misalnya, menggandakan curah jantung Memiliki efek terbesar pada penghapusan sukar larut gas; misalnya, menggandakan curah jantung hampir Menggandakan tingkat loss.agents dengan darah tinggi dan jaringan Kelarutan , di sisi lain, hanya perlahan-lahan ditransfer dari darah kapiler paru ke alveoli. Etanol, yang memiliki kelarutan gas darah yang relatif tinggi gas yang sangat larut jauh lebih-

Lambat, Dan tingkat kehilangan lebih bergantung pada laju pernapasan dibandingkan Pada curah jantung.

Sebuah diskusi yang lebih rinci dari serapan, distribusiTion, dan penghapusan senyawa dikelola oleh in-Lingkaran cahaya dapat ditemukan pasal 25.



Eksresi di Cairan Tubuh Lainnya

Keringat dan air liur

Ekskresi obat ke keringat dan air liur terjadi tetapi memiliki hanya kurang penting untuk sebagian besar obat. Mekanisme Involved excretion obat serupa untuk keringat dan air liur. Ekskresi tergantung pada penyebaran lipid-larut dari obat yang terionisasi di seluruh sel-sel epitel kelenjar. Dengan demikian, pK, obat dan pH sekresi individu menguat dalam kelenjar yang merupakan faktor yang sangat penting dari jumlah total lain appearin dalam cairan body tertentu. Hal ini tidak jelas didirikan trasport obat whather aktif terjadi asross saluran kelenjar.

Senyawa larutan lipid, seperti urea dan gliserol, di dalam air liur dan keringat pada tingkat yang sebanding dengan berat molekul mereka, mungkin karena filtrasi yang terjadi di saluran air di membran sel sekretori. Obat atau metabolitas mereka yang diekskresikan dalam keringat mungkin setidaknya sebagian bertanggung jawab atas dermatitis dan reaksi kulit lainnya yang di sebabkan oleh beberapa orang yang di beri obat oral (kecuali dahak merupakan karakteristik utama dari kebiasaan seseorang). Ekskresi obat dalam air liur di nilai oleh pasien kadang-kadang memiliki rasa lain sehingga melaporkan adanya senyawa certion setelah diberikan secara intravena.

Susu

Banyak obat ketika perawatan darah ibu-ibu ditemukan dalam susunya (lihat tabel di bawah) yang utama senyawa individu dalam susu akan tergantung pada banyak faktor, termasuk jumlah obat dalam darah ibu, kelarutan lemak yang keluar nya aktif. Dengan demikian, para propertios fisikokimia yang mengatur keluar nya obat



ke dalam air liur dan keringat juga berlaku untuk bagian obat ke dalam susu.

Karena susu lebih asam (pH 6,5) dibandingkan plasma, senyawa dasar (misalnya, alkaloid, seperti morfin dan kodein) mungkin agak lebih terkonsentrasi dalam cairan ini. Dalam konsentrasi kadar asam organik lemah mungkin akan lebih rendah dibandingkan dengan plasma. Secara umum, protein plasma ibu tinggi mengikat obat akan terkait dengan susu rendah. obat yang sangat larut dalam lemak harus menumpuk lemak susu. Molekul-berat un-terionisasi obat yang larut dalam air rendah akan berdifusi pasif melintasi epitel susu dan transfer ke susu. di sana mereka bisa berada dalam hubungan dengan. satu atau lebih komponen susu -

Tabel 11 Contoh Obat yang Muncul di Dalam Payudara

Aselsalisilis asid
Senyawa antitiroid urasil
Barbitures
Cafein
Glutetimid
Morphine
Nicotin

Misalnya, terikat pada protein lactalbumin tersebut, dilarutkan dalam gelembung-gelembung lemak. Atau gratis di kompartemen aqueous. Zat yang tidak elektrolit, seperti etanol, urea, dan antiphyrine, mudah masuk dalam susu dan mencapai sekitar beberapa konsentrasi seperti pada plasma. Senyawa yang digunakan dalam pertanian juga dapat ditularkan dari sapi ke manusia melalui jalur ini. Akhirnya, antibiotik seperti tetrasiklin, yang dapat berfungsi sebagai agen dan mengikat kalsium, memiliki susu lebih tinggi dari konsentrasi plasma.

Kedua faktor ibu dan bayi menentukan jumlah akhir dari obat ini pada anak keperawatan tubuh pada waktu tertentu. Variasi dalam jumlah harian susu terbentuk dalam payudara (misalnya, perubahan aliran darah ke payudara) sebagai kehendak dalam perubahan pada payudara pH susu akan mempengaruhi jumlah total obat yang ditemukan dalam susu. Komposisi tambahan susu akan dipengaruhi oleh diet ibu; misalnya, diet tinggi karbohidrat akan meningkatkan kandungan asam lemak jenuh dalam susu.

Itu paparan obat terbesar terjadi ketika makan di mulai setelah lama pemberian dosis pada ibu. Faktor Assitional menentukan pencahayaan bayi meliputi volume susu yang dikonsumsi (aboun 150 mL / kg / hari) dan susu Komposisi pada saat makan. Kandungan lemak tertinggi di mornin dan kemudian secara bertahap menurun sampai sekitar 10.am. perjalanan makanan bayi itu lebih banyak dari obat yang larut dalam lemak, karena kandungan lemak susu agak menurun selama pemberian periode menyusui.

Apakah benar atau tidak obat terakumulasi ketika merawat anak dipengaruhi oleh sebagian kemampuan bayi untuk menghilangkannya melalui Metabolisme dan ekskresi senyawa yang tertelan. Secara umum, kemampuan untuk mengoksidasi dan obat konjugasi rendah pada neonatus dan tidak mendekati tingkat dewasa penuh sampai kira-kira usia 6 tahun. berikut, ada kemajuan bahwa akumulasi obat bisa berkurang pada bayi yang lebih lama menyusui dari pada menyusuinya cepat.

Meskipun kelainan struktur organ janin dan fungsi hasil dari adanya obat-obatan tertentu dalam wanita perlu terapi obat yang tepat dan perlu menyusui. Pendekatan pragmatis pada bagian kedua dokter dan pasien diperlukan. Payudara harus berkecil hati ketika toksisitas obat yang



melekat diketahui atau ketika terdapat farmakologis yang merugikan dari obat pada bayi mungkin terjadi. Paparan obat bayi dapat diminimalisir, bagaimanapun, permulaannya di kurangi sebentar-sebentar dalam menggunakan obat dan dengan dosis obat segera setelah menyusui.

Pertanyaan

1. Mengenai regulasi metabolisme obat CYP-dimediasi, semua pernyataan berikut yang benar KECUALI
 - A. Obat yang kompetitif menghambat enzim CYP menyebabkan penurunan konsentrasi OBJEK (asli) obat.
 - B. Induksi enzim obat-metabolisme mengakibatkan penurunan konsentrasi dari objek (original) obat, sehingga berpotensi mengurangi efektivitas
 - C. Induksi enzim obat-metabolisme sering membutuhkan sintesis protein enzim baru dan dengan demikian tidak mungkin terjadi segera setelah pengenalan agen merangsang.
 - D. asil inaktivasi berbasis Mekanisme dalam inaktivasi ireversibel enzim yang terakhir selama molekul enzim
2. Manakah dari enzim CYP berikut berhubungan dengan metabolisme jumlah terbesar obat dan dengan demikian kemungkinan besar terlibat dalam interaksi obat-obat?
 - A. CYP3A4
 - B. (B)CYP2C9
 - C. (C)CYP2D6



- D. (D)CYP2E1
 - E. (E) CYP1A2
3. Konjugasi obat dengan asam glukuronat melalui glucuronosyltransferases akan menghasilkan semua berikut KECUALI
- A. Produksi yang lebih larut dalam air bagian yang lebih mudah diekskresi
 - B. Senyawa baru yang juga memiliki aktivitas farmakologi
 - C. Sebuah molekul obat yang mungkin lebih rentan terhadap penghapusan empedu
 - D. Sebuah molekul obat yang mengalami resirkulasi enterohepatik dan reintroduksi ke dalam aliran darah
 - E. Sebuah obat dengan mekanisme farmakologi tindakan yang berbeda
4. Mengenal ekskresi obat ginjal:
- A. Obat yang terionisasi dalam tubulus ginjal lebih mungkin untuk mengalami reabsorpsi pasif daripada mereka yang memiliki serikat pekerja
 - B. rendah molekul-berat obat jauh lebih mungkin untuk secara aktif disekresikan dari disaring.
 - C. Hanya obat yang tidak terikat pada protein plasma (yaitu, obat bebas) disaring oleh glomerulus.
 - D. Penurunan ginjal pH cairan tubulus akan meningkatkan eliminasi obat asam lemah.
5. Kehadiran Obat dalam ASI kemungkinan besar untuk:



- A. Obat yang sangat terikat pada protein plasma
- B. molekul lemak-larut
- C. molekul yang larut dalam air terionisasi Besar
- D. senyawa asam

Jawaban

1. A. Ketika seseorang menghambat aksi dari enzim obat-metabolisme (A), orang akan mengharapkan peningkatan bukan penurunan konsentrasi obat, karena kurang sedang dimetabolisme. Induksi enzim (B) akan memiliki efek sebaliknya, karena akan ada lebih banyak enzim yang tersedia untuk memetabolisme obat. (C) sudah benar, karena mekanisme yang paling umum dari induksi enzim adalah melalui sintesis protein enzim baru, yang tidak terjadi segera. Akhirnya, berbasis mekanisme inaktivasi. (D) juga benar, karena ini tidak dapat diubah, meninggalkan enzim tidak aktif dan akhirnya terdegradasi oleh tubuh.
2. A. CYP3A4 adalah sitokrom P450 enzim obat-metabolisme dominan dalam tubuh, baik dari segi jumlah enzim dan jumlah obat yang memetabolisme. Diperkirakan untuk melaksanakan sekitar 50% dari sitokrom P450-dimediiasi reaksi diamati. Enzim lain telah dilaporkan untuk melaksanakan 30% (CYP2D6), 15% (CYP2C9) dan 1-2% (baik CYP2E1 dan CYP1A2)
3. E. Kebanyakan asam glucuronic konjugat ae kurang efektif dibandingkan obat parwnt. Konjugat, namun, esually mempertahankan mekanisme farmakologi yang sama aksi, meskipun sering dari skala yang lebih kecil. Konjugasi dengan glucuronicacil membuat molekul obat yang lebih larut dalam air (A), dan konjugat glukuronat



aciad lebih mungkin untuk dihilangkan oleh sekresi ke dalam empedu (C) daripada senyawa tak terkonjugasi. Konjugat glukuronida tersebut, setelah disekresi ke dalam empedu, dapat dibelah oleh B-glucuronidases untuk membebaskan senyawa induk, yang kemudian dapat diserap (D). Beberapa konjugat asam glukuronat obat (misalnya, morfin 6- glukuronida) memiliki activity farmakologis (B).

4. C. Protein plasma terlalu besar untuk disaring oleh glomerulus thr, sehingga setiap molculus obat terikat pada protein plasma tersebut tidak akan mengalami filtrasi. A tidak benar: obat terionisasi cenderung mengalami reabsorpsi, karena ini umumnya dianggap sebagai proses pasif. B juga tidak benar: obat lowmolecular-berat lebih mungkin untuk b disaring, karena mereka dapat dengan mudah melewati saringan glomerulus. Akhirnya, lemah drgs asam akan un-ionizad pada rendah (asam) pH, maka lebih mungkin untuk mengalami reabsorpsi, sehingga mengurangi penghapusan bersih (D)
5. B. molekul lipid-solubrl lebih mungkin untuk dibuang dalam ASI karena kekokohan terutama proses difusi pasif A, C, dan D tidak benar diantara mereka adalah kebalikan dari ciri khas obat diekskresikan ke dalam ASI.

Bacaan Tambahan

- Bennett PN (ed). Obat dan laktasi manusia. Amsterdam: Elsevier, 1988.
Boyer JL, Graf J, dan meier PT. Sistem transportasi



- hati pH mengatur, volume sel, dan sekresi empedu. *Ann Rev Physiol* 1992; 54: 415-438.
- Budaya, untuk SC tanah, Hammond, P, dan Evans, penghapusan JR.Extracorporeal obat dan racun oleh hemodialisis dan hemoperfusi. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1987; 27: 169-191.
- Goldstein RS. Heterogenitas biokimia dan situs cedera tubular tertentu. Di Hook JB dan goldstein RS (eds.). *toksikologi ginjal (2nd ed.)*. New York: Raven, 1993.
- Grantham JJ dan chonko AM. Penanganan ginjal anion organik dan kation: ekskresi urat. Di Brenner BM dan Rektor FC (eds) .7 *Ginjal (4th ed)*. Philadelphia: Saunders, 1991.
- Levy RH dkk. (Eds.) *Interaksi obat metabolik*. Philadelphia: Lippincott, williams d Wilkins, 2000.
- Roberts RJ. *Terapi Narkoba di infants*.philadelphia: Saunders 1984.Walker RI Dan Duggan GG. Obat nefrotoksitas. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1988; 28: 331-345.

Studi Kasus : Mengapa Aku tidak Mendapatkan Nyeri?

Wanita 37 tahun mengunjungi dokter giginya untuk menghilangkan gigi kebijaksanaan. Gigi yang ditemukan akan terpengaruh, dan penghapusan mengharuskan operasi yang luas. Setelah selesai prosedur di satu sisi bulan, pasien diberi resep untuk acetaminophen 300 mg dengan kodein 30 mg (kombinasi produk) untuk menghilangkan nyeri. Pasien mengambil resep seperti yang ditentukan selama kurang lebih 2 hari, tapi sedikit nyeri dicapai. Dia disebut dokter gigi untuk mendapatkan resep untuk analgesik lain. Apa yang dimaksud dengan penjelasan yang mungkin untuk kurangnya keberhasilan?



Jawaban: kodein itu sendiri adalah analgesik yang sangat lemah tapi dimetabolisme menjadi morfin, yang menghasilkan sebagian besar efek analgesik setelah pemberian kodein. Metabolisme codeine morfin dilakukan oleh sitokrom P450 2D6, enzim yang menunjukkan polimorfisme genetik. Pasien mungkin kekurangan CYP2D6 dan dengan demikian tidak dapat mengkonversi codeine menjadi metabolit aktif, morfin; maka khasiat analgesik kurang.





BAB V

PHARMACOKINETICS

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI

ALAUDDIN

MAKASSAR

Farmakokinetik adalah deskripsi perjalanan waktu obat dalam tubuh, meliputi penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Dalam istilah sederhana dapat digambarkan sebagai apa tubuh tanpa obat, Konsep farmakokinetik digunakan selama pengembangan untuk menentukan formulasi dosis obat yang optimal (bersama dengan data efek), dan frekuensi dosis. Untuk obat dengan indeks terapeutik yang lebar (perbedaan antara dosis efektif minimum dan dosis toksis minimum), pengetahuan tentang sifat farmakokinetik obat dalam pasien individu mungkin



tidak menjadi sangat penting. Misalnya obat antiinflamasi seperti ibuprofen, memiliki indeks luas terapi dan dengan demikian pengetahuan tentang parameter farmakokinetik dalam yang diberikan kepada individu relatif tidak penting, karena dosis normal dapat bervariasi 400-3200 mg/hari tanpa substansi dalam toksisitas atau efek akut, namun, obat dengan indeks terapeutik yang sempit, [pengetahuan tentang profil farmakokinetik obat pada pasien individu memiliki peran yang sangat penting.

Jika ada sedikit perbedaan antara dosis efektif minimum dan dosis beracun, sedikit perubahan dalam obat adalah profil farmakokinetik, atau bahkan perbedaan hanya antarindividu, mungkin memerlukan penyesuaian dosis untuk meminimalkan toksisitas atau memaksimalkan keberhasilan. Misalnya konsentrasi darah teofilin obat antiastmatik biasanya harus dijaga dalam kisaran 10-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Pada konsentrasi dibawah ini, pasien mungkin tidak mendapatkan bantuan dari gejala, sedangkan konsentrasi di atas 20 $\mu\text{m}/\text{mL}$ dapat mengakibatkan toksisitas yang serius, seperti kejang, aritmia, dan bahkan kematian. dengan demikian, obat adalah profil farmakokinetik mungkin memiliki signifikansi klinis yang penting di luar penggunaannya dalam pengembangan obat.

Profil konsentrasi waktu obat dan parameter farmakokinetik dasar

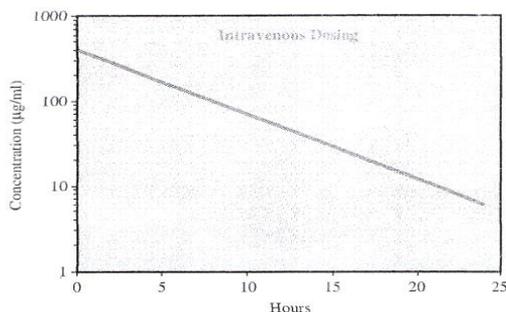
Perjalanan waktu obat di dalam tubuh sering di gambarkan sebagai profil waktu konsentrasi di mana analitis dan hasilnya dibentuk semi logaritma terhadap waktu. profil waktu dari obat yang diberikan dan disajikan pada gambar 5.1 obat tersebut di ukur dalam sampel khas yang di ambil dari vena, karena vena ini mudah di akses, karena hasil samping dalam ketidaknyamanan pasien minimal dan



karena nilai-nilai yang di peroleh mencerminkan konsentrasi obat dalam aliran darah.konsentrasi dalam darah mungkin tidak identik dengan konsentrasi di lokasi aksi, seperti reseptor,tetapi mempunyai harapan yang berfungsi sebagai pengganti yang berkolerasi secara proporsional.

Gambar 5.1 menunjukkan bahwa obat yang diberikan secara intravena konsentrasi maksimum dicapai hampir seketika, karena penyerapan melintasi membran tidak diperlukan meskipun proses distributif dan mungkin juga dokter (tidak digambarkan demi ketidaknyamanan). Konsentrasi obat dalam darah menurun dari waktu ke waktu sesuai dengan tingkat penghapusan obat tertentu,lebih umum,obat diberikan melalui rute ekstravaskuler (misalnya secara lisan),jadi penyerapan harus terjadi dan oleh karena itu akan memakan waktu sebelum konsentrasi maksimum tercapai.

Profil darah konsentrasi-waktu untuk obat teiritis diberikan secara vaskuler tambahan (misalnya oral) ,ditunjukkan pada gambar di bawah beberapa parameter farmakokinetik tersebut seperti C_{max} , dan T_{max} ,daerah dibawah kurva dan paruh,dengan inspeksi visual atau perhitungan dari

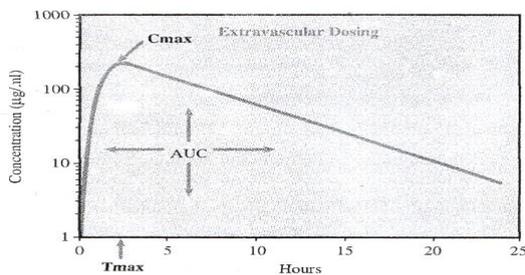


Gambar 13

Profil konsentrasi-waktu untuk obat hipotetis diberikan secara intravena, berikut dosis intravena obat, konsentrasi obat dalam darah segera mencapai batas maksimum. Y-sumbu skala logaritmik.

Konsentrasi-profil waktu. C_{max} didefinisikan sebagai konsentrasi maksimum dicapai dalam darah, pada gambar 5.2 C_{max} dapat diperkirakan sekitar $225\mu\text{g/mL}$. Parameter farmakokinetik lainnya yang dapat dengan mudah diperkirakan dari profil konsentrasi-waktu adalah T_{max} , atau waktu yang dibutuhkan untuk mencapai konsentrasi maksimum. Pada gambar 5.2 T_{max} , diperkirakan oleh inspeksi visual menjadi sekitar 2 jam. Obat yang sama dalam formulasi yang memungkinkan tingkat yang lebih cepat penyerapan akan memiliki T_{max} , pendek dan umumnya C_{max} lebih tinggi dari formulasi dengan sifat lambat serap. Juga semua hal lain dianggap sama, obat dengan tingkat eliminasi konsentrasi-profil waktu. C_{max} didefinisikan sebagai konsentrasi maksimum dicapai dalam darah, pada gambar 5.2 C_{max} dapat diperkirakan sekitar $225\mu\text{g/mL}$. Parameter farmakokinetik lainnya yang dapat dengan mudah diperkirakan dari profil konsentrasi-waktu adalah T_{max} , atau waktu yang dibutuhkan untuk mencapai konsentrasi maksimum. Pada gambar 5.2 T_{max} , diperkirakan oleh inspeksi visual menjadi sekitar 2 jam. Obat yang sama dalam formulasi yang memungkinkan tingkat yang lebih cepat penyerapan akan memiliki T_{max} , pendek dan umumnya C_{max} lebih tinggi dari formulasi dengan sifat lambat serap. Juga semua hal lain dianggap sama, obat dengan tingkat eliminasi.





Gambar 134

Profil waktu konsentrasi untuk obat hypotetical diberikan secara ekstravaskuler . C_{max} , konsentrasi maksimum dicapai . T_{max} , waktu yang dibutuhkan untuk mencapai konsentrasi maksimum . AUC = Area di bawah kurva . Y - sumbu pada skala logaritmik

lambat umumnya akan menunjukkan lebih lama T_{max} dan tinggi C_{max} . Sekali diberikan obat mulai menjalani penyerapan, distribusi,metabolisme,dan eksresi semuanya hanya sekali,bukan dengan cara berurutan,sehingga semua proses ini terlibat dalam menentukan bentuk profil konsentrasi-waktu.

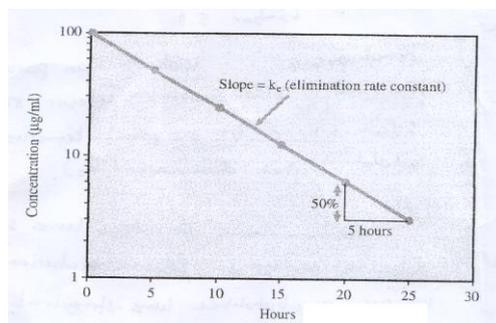
Salah satu indikator dari keseluruhan paparan seseorang terhadap suatu obat adalah melalui perhitungan luas area dibawah kurva (AUC). Seperti namanya, AUC adalah daerah matematis terintegrasi dibawah kurva konsentrasi-waktu dan paling sering dihitung dengan menggunakan aturan trapezoidal matematika, pada gambar 5.2 AUC diwakili oleh daerah yang diarsir, meskipun bentuk profil konsentrasi waktu profil yang sama sekali berbeda mungkin memiliki AUC yang sama. Pada kenyataannya, properti ini yang membuat perhitungan AUC berguna karena dapat digunakan untuk menilai orang tersebut adalah paparan keseluruhan untuk obat,meskipun individu mungkin telah mencapai berbagai T_{max} dan C_{max} . Nilai dari orang-

orang lainnya. Selanjutnya, seperti yang akan segera dibahas, AUC juga berguna untuk menghitung parameter farmakokinetik lainnya. Pembersihan parameter tambahan yang dapat ditentukan dari profil konsentrasi-waktu paruh obat, yaitu waktu yang dibutuhkan untuk setengah dari obat untuk dihilangkan dari tubuh. penentuan paruh sangat berguna, karena dapat digunakan mengevaluasi berapa lama obat diperkirakan tetap dalam tubuh setelah penghentian pemberian dosis, waktu yang dibutuhkan untuk obat mencapai kondisi mapan (ketika tingkat obat memasuki tubuh adalah sama dengan tingkat obat meninggalkan tubuh). Dan frekuensi dosis, yang dihitung untuk menghitung waktu paruh obat.

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K_e}$$

di mana $t_{1/2}$ adalah waktu paruh dan K_e adalah konstanta laju eliminasi dihitung dari kemiringan bagian menurun dari profil konsentrasi-waktu (gambar 5.3). menurut definisi paruh menunjukkan bahwa 50% dari obat dalam tubuh pada waktu tertentu akan dihilangkan selama periode dihitung. Namun, ini tidak berarti bahwa jumlah yang sama obat dihilangkan setiap paruh. Misalnya, gambar 5.3 menunjukkan bahwa selama period pertama paruh (0-5 jam) konsentrasi obat berkurang dari 100mg/mL untuk 50mg/mL. Namun, selama periode paruh kedua (5-10 jam), meskipun dalam jumlah tubuh berkurang sebesar 50%, konsentrasi jauh hanya dari 50 mg/mL untuk 25mg/mL. (pengurangan konsentrasi 25mg/mL). konsep ini juga digambarkan dalam tabel 5.1. dibutuhkan sekitar lima setengah hidup untuk 97% dari obat untuk dihilangkan dari tubuh (terlepas dari durasi waktu paruh). Dengan demikian, jika ingin beralih seorang pasien dari satu obat yang lain tetapi tidak memiliki dua obat yang hadir dalam jumlah yang besar,





Gambar 15

Penghapusan obat impotensi dengan paruh dari 5 jam konsentrasi obat menurut sebsar 50 % setiap 5 jam (i.e., $t_{1/2} = 5$ hours). Kemiringan garis adalah tingkat dimisasi (k_e).

Kebersihan harus menunggu lima setengah hidup (dalam hal ini 25 jam) sebelum pemberian obat kedua. Ini juga membutuhkan lima setengah hidup untuk obat dalam mencapai kondisi mapan (lihat farmakokinetik tunggal dibandingkan beberapa dosis, kemudian dalam bab ini), sekali lagi, tergantung pada durasi paruh waktu, keseimbangan adalah ketika jumlah obat memasuki tubuh sama dengan jumlah obat yang dimisasi dalam suatu periode tertentu. Akhirnya, itu adalah aturan yang praktis (meskipun tentu tidak mutlak) bahwa obat umumnya tetutup setiap paruh (dengan menyisihkan bulatan ke intravena yang nyaman). Dengan demikian, konsep paruh memiliki kepentingan yang cukup untuk menentukan frekuensi dosis atau menyesuaikan dosis pada pasien.

Parameter Pharmakokinetik Tambahan

Bioavailabilitas

Bioavailabilitas (ditunjuk sebagai F) didefenisikan sebagai fraksi obat yang diberikan mencapai sirkulasi sistemik sebagai obat utuh. Bioavailabilitas sangat

tergantung pada kedua rute administrasi dan formulasi obat. Misalnya, obat yang diberikan secara intravena memperlihatkan bioavailabilitas dari 1, karena seluruh dosis mencapai sirkulasi sistemik sebagai obat utuh. Namun, untuk rute lain dari administrasi ini besaran-besaran belum tentu demikian. Subkatan, intramuskular, oral, rektal dan lain extravaskuler rute administrasi mengharuskan bahwa obat akan diserap pertama, yang dapat mengurangi ketersediaan. Obat juga dapat dikebalkan metabolisme sebelum mencapai sirkulasi sistemik, lagi berpotensi mengurangi ketersediaan. Sebagai contoh, ketika B-pemblokiran agen propranolon diberikan secara lisan, $F \sim 0.2$, menyarankan bahwa hanya sekitar 20 dari dosis diberikan mencapai sirkulasi sistemik sebagai obat utuh.

Sehubungan dengan efek obat formulasi pada ketersediaan, digoksin obat memberikan contoh yang baik. Diberikan secara oral sebagai solusi, pendekatan ketersediaan digoksin $F=1$, menyarankan pada dasarnya lengkap hanya ketersediaan dan salah satu yang mendekati bahwa dari perumusan intravena. Kapsul cair digoksin juga menunjukkan $F \sim 1$ apabila diberikan secara oral dan dengan demikian juga benar-benar tersedia. Namun, untuk digoksin tablet, $F \sim 0.7$, menyarankan lengkap ketersediaan, mungkin karena kurangnya penyerapan.

Dua jenis ketersediaan hanya dapat dihitung, tergantung pada formulasi yang tersedia dan informasi yang diperlukan. Standar emas adalah perhitungan.



Tabel 12 Karakteristik Penghapusan Obat dengan 5 jam paruh

Konsentrasi Pada Awal Periode	Konsentrasi Pada Akhir Periode	Periode (Jam)	Persentase Konsentrasi Asli
100.00	50.00	0-5	50.00
50.00	25.00	5-10	25.00
25.00	12.50	10-15	12.50
12.50	6.25	15-20	6.25
6.25	3.125	20-25	3.125

Setengah dari konsentrasi pada awal setiap periode dihilangkan selama periode tersebut dengan demikian masing-masing setengah hidup berturut-turut untuk mengurangi narkoba sedikit konsentrasi pada awal periode berkurang sebesar 50% selama periode tersebut. Microgram per milliliter. ketersediaan mutlak produk tertentu dibandingkan dengan:

$$F = \frac{Dose_{iv} \cdot (AUC_{0-\infty})_{other}}{Dose_{other} \cdot (AUC_{0-\infty})_{iv}}$$

Di mana jalur administrasi adalah selain intravena (e. G, oral, rekral) untuk perhitungan ketersediaan mutlak, lengkap konsentrasi waktu profil yang diperlukan untuk rute lain administrasi maupun infus.

Perhitungan lainnya adalah relatif hanya keersediaan. Perhitungan ini ditentukan kapan dua produk dibandingkan satu sama lain, bukan untuk standar. Intravena umumnya dihitung dalam industri obat generik detarmine farmulation generik (e, g, tablet) yang bioekuivalen untuk perumusan asli (misalnya tablet). Dengan demikian, ketersediaan tidak

rutin dihitung dalam individu pasien tetapi dikhususkan untuk pengembangan produk oleh produsen obat. Namun, sangat penting untuk memiliki gagasan tentang bagaimana formulasi atau rute pemberian berbeda terhadap ketersediaan sehingga memungkinkan *adjustment* dosis tepat ketika mengubah *frmulasi* atau rute administrasi.

Pembersihan

Pembersihan adalah parameter farmakokinetik digunakan untuk menggambarkan efisiensi ireversibel penghapusan obat dari tubuh. Lebih khususnya lagi, pembersihan disefenisikan sebagai volume darah yang obat dapat benar-benar dihapus per unit waktu (misalnya , 100 ml/ menit). Pembersihan dapat melibatkan baik metabolisme obat untuk metabolit dan *encretion* obat dari tubuh. Sebagai contoh, molekul yang telah mengalami *glucuronidation* digambarkan memiliki telah dihapus, meskipun molekul itu sendiri mungkin tidak meninggalkan tubuh. Pembersihan obat dapat dicapai oleh ekskresi obat ke dalam urin, usus, air kadaluarsa, keringan, dan air liur serta metabolik konversi ke bentuk lain. Namun, atas mengambil obat ke jaringan tidak merupakan pembersihan.

Dalam arti, total clearance (sistemik) adalah clearance obat oleh semua rute, Total (sistemik) Izin (C1) dapat di hitung dengan salah satu persamaan yang diberikan dibawah ini

$$Cl = Vd \cdot K_{eor}$$

$$cCl = \frac{Dose}{AUC}$$

Di mana Vd adalah volume distribusi (lihat bawah & Remainder parameter yang ditetapkan sebelumnya. Salah Satu harus memberikan obat intravena untuk menjamin 100% ketersediaan, karena kurangnya ketersediaan 100%



dapat mengubah dosis pembilang yang diperlukan untuk menghitung total clearance. Serin, satu keinginan untuk menghitung obat clearance namun intravenous administrasi bukanlah feasible. Dalam situasi ini, jelas clearance (juga disebut oral clearance) dapat diperkirakan oleh persamaan berikut:

$$Cl_{app} = \frac{Dose \cdot F}{AUC}$$

And can be rearranged to give

$$\frac{Cl_{app}}{F} = \frac{Dose}{AUC}$$

Istilah clearance digunakan karena hanya ketersediaan kompleks tidak diketahui. Dengan demikian estimasi clearance jelas akan selalu tinggi dari pada clearance sistemik benar karena hanya ketersediaan ini tidak diketahui nilai izin akhir yang sering dihitung adalah clearance ginjal atau bahwa sebagian dari clearance adalah pembersihan ginjal dimination. Renal dihitung sebagai:

$$Cl_r = \frac{Ae}{AUC}$$

Di mana Ae jumlah obat yang akan dikeluarkan PBB berubah menjadi urine calculation ginjal clearance sangat berguna untuk obat-obatan yang dieliminasi terutama dengan ginjal.

Karena clearance memperkirakan efisiensi obat, perhitungan clearance dapat sangat berguna dalam optimizing dosing patients since parameter ini berisi volume distributiona dan tingkat penghapusan ini menyesuaikan untuk perbedaan dalam distribusi karakteristik dan penghapusan tariff antara orang-orang sehingga memungkinkan lebih akurat perbandingan antara

individu. Namun seperti dinyatakan sebelumnya sejauh parameter clearance termudah untuk memperkirakan adalah bahwa V_d clearance (lisan). Karena tidak memerlukan pemberian cairan intervens, namun parameter ini dapat sangat affected oleh ketersediaan obat hayati.

Volume Distribusi

VD berhubungan konsentrasi obat diukur dalam darah untuk total jumlah obat di tubuh ini matematis ditentukan nilai memberikan indikasi kasar keseluruhan distribusi obat dalam tubuh. Sebagai contoh, obat dengan V_d kira-kira 12 (i.e. interstitial cairan ditambah plasma air) mungkin didistribusikan diseluruh ekstrasel tetapi tidak mampu menembus cells. Ini umum dalam lebih besar V_d , semakin besar disfusility obat. Volume distribusi bukanlah volume actual karena pengkalkulasioan yang dapat mengakibatkan volume yang lebih besar daripada volume yang tersedia dalam tubuh (~40 L pada orang dewasa 70 kg dewasa). Nilai tersebut akan menghasilkan jika senyawa terikat atau diasingkan di situs ke beberapa. Misalnya, obat sangat larut dalam lemak, seperti thiopental, yang dapat disimpan secara ekstensif di depot lemak mungkin memiliki V_d jauh lebih dari sebuah volume cairan tubuh. Dengan demikian, karena karakteristik mereka secara fisikokimia, obat yang berbeda dapat memiliki volume yang sangat berbeda dari distribusi pada orang yang sama.

Obat antiinflamasi ibuprofen, misalnya, biasanya pameran volume distribusi 0.14 L/kg seperti bahwa seseorang 70-kg, V_d akan L. Ini 10.8 volume (10.8 L) adalah kira-kira sama dengan volume plasma seseorang itu ukuran, menyarankan bahwa obat ini tidak membagikan luas ke jaringan (meskipun itu mencapai jaringan untuk beberapa derajat untuk mengerahkan tindakan). Sebaliknya,



yang amiodaron antiaritmia memiliki Vd dari 60 L/kg,memberikan total Vd dari 4200 L untuk orang 70 kg ini sama.Ini Vd besar menunjukkan bahwa amiodaron mendistribusikan secara luas ke seluruh tubuh ; pada kenyataannya, itu tidak mendistribusikan ke beberapa jaringan,seperti hati,paru-paru,mata,dan jaringan adiposa.Karena volume total tubuh tidak sama dengan 4200 L , dapat dengan jelas dilihat bahwa ini bukanlah volume “nyata” tapi satu yang berhubungan darah konsentrasi dengan jumlah obat dalam tubuh.

Protein Yang Mengikat

Obat yang mengikat protein plasma seperti albumin dan α_1 -asam glikoprotein (AGP) untuk bebrapa derajat.Hal ini menjadi klinis penting karena hal ini diasumsikan bahwa obat (gratis) yang terikat hanya tersedia untuk mengikat reseptor,menjadi dimetabolisme oleh enzim,dan dihilangkan dari tubuh.Dengan demikian,fraksi gratis obat penting.sebagai contoh, feniton terletak kurang dari 90% terikat protein plasma,meninggalkan 10% konsentrasi dalam darah sebagai obat gratis dan tersedia untuk farmakologi aksi dan metabolisme.Jika kehadiran penyakit ginjal atau interaksi obat untuk mengubah tingkat protein yang mengikat untuk hanya 80% , perubahan ini bisa memiliki konsekuensi klinis substantial. Meskipun ini terikat persen total perubahan ini bisa memiliki konsekuensi klinis.Namun,untuk sebagian obat, perpindahan dari situs-situs pengikatan protein hasil hanya trasient peningkatan konsentrasi obat gratis , karena obat cepat disebarluaskan ke kompartemen air tubuh lainnya.Dengan demikian,interaksi atau perubahan dalam protein yang mengikat dalam kebanyakan kasus memiliki sedikit efek klinis meskipun tersebut pertimbangan teoritisnya.



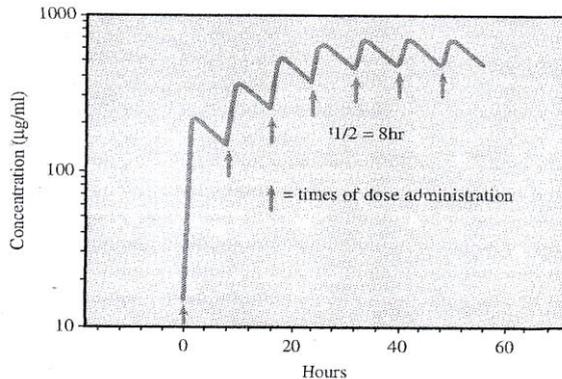
Farmakokinetik Tunggal Dibandingkan Beberapa Dosis

Pemberian dosis tunggal obat kadang-kadang ditemui dalam praktek klinis, tetapi lebih umum menggunakan dosis tunggal untuk menentukan profil farmakokinetik obat. Gambar 5.1 dan 5.2 menggambarkan penggunaan dosis tunggal. Setelah dosis tunggal, konsentrasi dapat dipantau sampai tidak lagi analitis terdeteksi dan farmakokinetik profil lengkap menggambarkan.

Dalam praktek klinis obat-obatan yang lebih sering diberikan dalam beberapa dosis, dengan dosis pertama benar-benar dihapuskan. Gambar 5.4 menunjukkan waktu-konsentrasi perwakilan untuk beberapa dosis dengan $t_{1/2}$ 8 jam. Dengan setiap dosis berturut-turut sampai kira-kira lima dosis, konsentrasi akan mencapai nilai-nilai mapan yang lebih tinggi jika obat diberikan lebih sering atau dalam dosis yang lebih besar. Sebaliknya, waktu untuk mencapai kondisi mapan dipengaruhi oleh jumlah dosis maupun frekuensi dosis. Waktu untuk mencapai kondisi mapan dipengaruhi oleh tingkat penghapusan (yang tercermin dalam $t_{1/2}$). Pemberian dosis besar atau memberikan dosis lebih sering tidak akan mengubah waktu yang dibutuhkan untuk mencapai kondisi mapan (kecuali dalam kasus dosis bolus, seperti dibahas kehidupan).

Hanya dibutuhkan waktu sekitar lima setengah-hidup untuk obat harus dasarnya (97%) dihilangkan, itu juga memerlukan lima-kehidupan untuk obat untuk mencapai kondisi mapan. Hal ini dicontohkan dalam konsentrasi-waktu profil tokoh 5.4. Hipotesis obat dalam contoh ini memiliki unsur paruh 8 jam dan tertutup 8 setiap jam. Grafik menunjukkan bahwa pada sekitar 40 jam (lima setengah-hidup), maksimum dan minimum konsentrasi menjadi konsisten.





Gambar 16

Konsentrasi-waktu profil untuk hipotesis obat oral dibeberapa dosis. Obat diberikan sekitar setiap setengah-hidup (i.e., setiap 8 jam). Obat terus menumpuk (i.e., konsentrasi meningkat) sampai mapan (tingkat di = laju keluar) dicapai pada kira-kira 5 setengah-hidup (sekitar 40 jam).

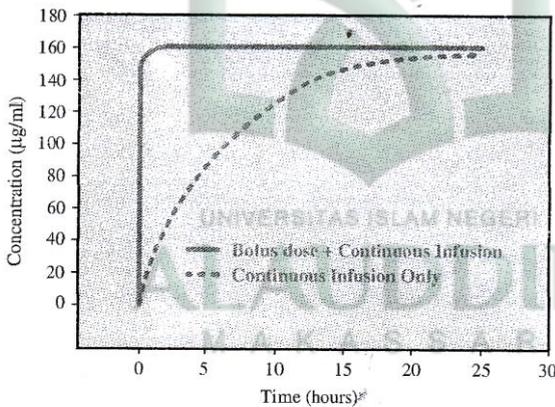
Menunjukkan pencapaian kesetimbangan konsentrasi (input obat = eliminasi obat) satu-satunya metode praktis untuk mencapai konsentrasi kesetimbangan sebelum lima paruh adalah untuk memberikan dosis bolus obat (dosis jauh lebih tinggi dari normal dan dirancang untuk membawa konsentrasi sampai kesetimbangan segera) diikuti oleh dosis standar (gambar 5.5)

Dengan cara ini “akutansi” obat terjadi dengan cepat karena jumlah besar obat yang diberikan pada awalnya.

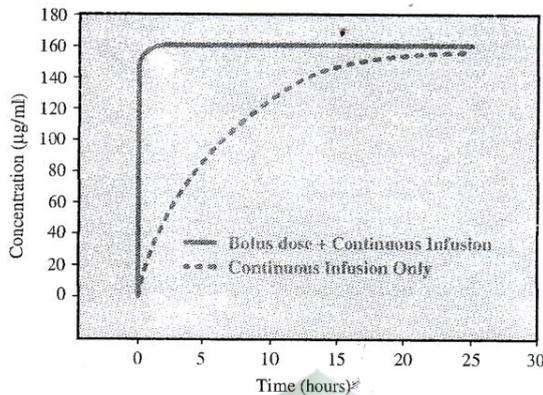
Namun dosis bolus harus dihitung sesuai dengan obat pharmacokinetic parameter & karakteristik fisiologis individu untuk menghindari potensi toksisitas.

Farmakokinetika Nonlinier

Asumsi yang mendasari dalam pembahasan konsep-konsep ini adalah bahwa obat bunga mengikuti prinsip-prinsip farmakokinetik linear; yaitu, konsentrasi dicapai sebanding dengan dosis yang diberikan. Sebagai contoh, dua kali lipat dari sebanding dengan dosis yang diberikan. Sebagai contoh, dua kali lipat dari dosis akan menghasilkan dua kali lipat dari konsentrasi darah. Untuk beberapa obat, bagaimanapun, ini tidak terjadi; peningkatan dosis dapat menghasilkan konsentrasi yang lebih besar dari yang diharapkan misalnya, peningkatan dosis agen fenitoin antiepilepsi atas sekitar 300mg per hari biasanya menghasilkan sekitar 300mg setiap hari di atas biasanya menghasilkan.



Gambar 17



Gambar 18

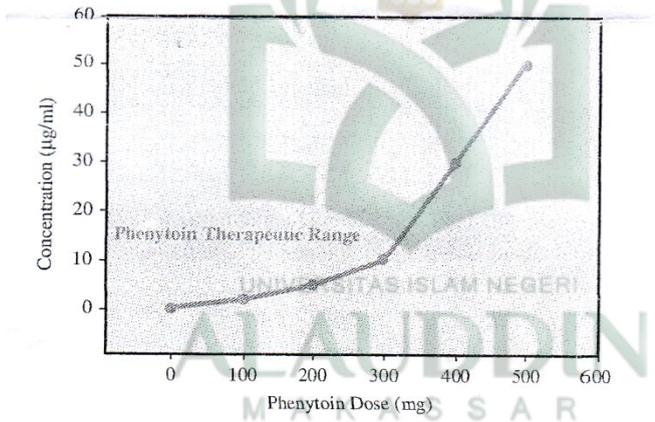
Penggambaran teoritis konsentrasi plasma yang mengikuti kedua bolus intravena dosis segera followed inisiasi infus intaenous berkesinambungan atau inisiasi berkesinambungan infus intravena saja.

Lebih besar dari peningkatan yang diharapkan dalam konsentrasi darah hal ini digambarkan dalam grafik Gambar 5.6 yang menunjukkan bahwa untuk pasien hipotesis darah fenitoin diplot terhadap dosis fenitoin.

Grafik menunjukkan bahwa untuk pasien hipotesis, konsentrasi darah fenitoin diplot terhadap dosis fenitoin.

Grafik menunjukkan bahwa sebagai salah satu pendekatan dosis yang grafik menunjukkan bahwa sebagai salah satu pendekatan dosis yang mengakibatkan konsentrasi terapi fenitoin, kenaikan konsentrasi menjadi nonlinier sehingga peningkatan dosis dari 300 sampai 400mg (kenaikan 33%) menghasilkan peningkatan 300% pada kontrasi fenitoin.

Dengan demikian, mudah untuk melihat bagaimana toksisitas mungkin timbul dengan cepat mengikuti apa yang tampaknya sedikit peningkatan dosis; dalam keadaan linear seperti peningkatan kecil dalam dosis akan menghasilkan konsentrasi masih dalam kisaran terapeutik. Nonlinear ini sering terjadi karena enzim obat-metabolisme untuk obat menjadi jenuh pada konsentrasi darah yang khas, sehingga meskipun terjadi peningkatan dosis, obat masih dimetabolisme pada tingkat yang sama dan konsentrasi darah naik secara tak terduga. Dalam hal ini, mengikuti Micaelis- Menten kinetika enzim, kecepatan maksimum (V_{max}) telah tercapai dan tingkat metabolisme obat tetap konstan.



Gambar 19

Gambaran teoritis fenitoin konsentrasi dicapai mengikuti berbagai dosis phenytion antiepilepsi area teduh menunjukkan kisaran terapeutik fenition konsentrasi : dibawa $10 \mu\text{g}/\text{mL}$, mengakibatkan efek kantong : di atas $20 \mu\text{g}/\text{mL}$, mengakibatkan toxicity within kemarahan terapeutik, peningkatan relatif kecil dalam dosis hasil dalam



yang lebih besar dari pada peningkatan proporsional dalam konsentrasi, menyarankan farmakokinetik nonlinear.

1. Sering hal ini berguna untuk mempertimbangkan keseluruhan paparan seseorang terhadap suatu obat selama interval pemberian dosis. Manakah dari parameter farmakokinetik berikut mendefinisikan paparan seseorang terhadap suatu obat?
 - (A) C_{\max}
 - (B) T_{\max}
 - (C) AUC (area di bawah kurva)
 - (D) Half-hidup
 - (E) Izin
2. Organ seperti hati menghilangkan bahan kimia eksogen, seperti obat-obatan, dari tubuh. Untuk obat-obatan seperti fenitoin, yang perbedaan antara konsentrasi efektif minimum dan Konsentrasi toksik minimum kecil, dokter harus menghitung tingkat di mana individu tertentu menghilangkan obat dari tubuh. Volume cairan dari obat mana yang dapat benar-benar dihapus per unit waktu (tingkat pemindahan obat) yang terneed:
 - (A) Distribusi
 - (B) Clereance
 - (C) Metabolisme
 - (D) Ekskresi
3. Untuk obat seperti piroksikam dengan 4 jam setengah-hidup dan menjadi doesd sekali sehari (yaitu, setiap 24 jam), keseimbangan akan dicapai lama setelah yang DOSIS (tidak yang HAL-hidup)?



- (A) dosis 1
 - (B) dosis ke-3
 - (C) dosis 5
 - (D) dosis 8
 - (E) dosis 12
4. Volume distribusi (V_d) meskipun tidak volume fisiologis, membantu seorang dokter untuk memperkirakan distribusi karpot di dalam tubuh. Obat mendistribusikan melalui-keluar tubuh dengan perbedaan derajat tergantung pada nuber faktor. Manakah dari faktor-faktor berikut ini BENAR tentang distribusi obat?
- (A) Secara umum, obat dengan tingkat yang lebih tinggi protein plasma mengikat akan memiliki volume yang lebih rendah dari distribusi.
 - (B) Semua obat mendistribusikan ke tingkat yang sama di semua jaringan.
 - (C) yang mengikat obat ke jaringan tidak ada hubungannya dengan distribusi obat dalam tubuh.
 - (D) Secara umum, obat lipofilik.
5. Seorang dokter harus khawatir bahwa mencapai sirkulasi sistemik, karena ini akan mempengaruhi plasma concertrationand efek terapi diamati. Fraksi dosis mencapai sirkulasi sistemik sebagai obat tidak berubah (yaitu, utuh) didefinisikan sebagai:
- (A) Dosis Teoritis
 - (B) C_{max}
 - (C) Bioavailabilitas
 - (D) dosis Ideal



Jawaban

1. C. AUC (area di bawah kurva) paling menggambarkan teh keseluruhan paparan seseorang untuk obat yang diberikan selama interval pemberian dosis. Ini menggambarkan konsentrasi obat terpadu selama periode dinilai, biasanya interval pemberian dosis. A (C_{max}) tidak benar, karena C_{max} memberikan maksimum concentration dicapai tetapi tidak mengungkapkan berapa konsentrasi terukur panjang obat hadir atau berapa lama sampai konsentrasi ini dicapai. B (T_{max}) hanya mengacu pada waktu sampai konsentrasi maksimum achieved, lagi tidak memberikan referensi untuk eksposur keseluruhan dari waktu ke waktu. D (Half-hidup) hanya describes berapa banyak waktu yang diperlukan untuk konsentrasi menurun dengan setengah. Akhirnya, pembersihan (E) adalah volume cairan (biasanya plasma) dari obat dapat dihapus per unit waktu dan dengan demikian tidak mendefinisikan eksposur.
2. B. Pembersihan didefinisikan sebagai volume cairan yang obat benar-benar dihapus per unit waktu dan dengan demikian merupakan ukuran kemampuan tubuh untuk menghilangkan obat dengan cara apapun (misalnya, eliminasi, metabolisme, ekskresi). Distribusi adalah volume teoritis di mana mendistribusikan obat dan metabolisme ekskresi hanya metode kliring obat.
3. D. Appromasimately lima waktu paruh yang diperlukan untuk obat untuk mencapai konsentrasi steady state. Karena piroksikam memiliki setengah-hidup 40 jam, akan membutuhkan sekitar 200 jam sebelum kesetimbangan tercapai. Jika diberikan setiap 24 jam, tak



lama setelah dosis ke-8 (192 jam tepat pada dosis 8) kesetimbangan akan tercapai.

4. A. Obat dengan tingkat yang lebih tinggi dari protein plasma mengikat secara umum memiliki volume yang lebih rendah dari distribusi, karena protein plasma (dan dengan demikian obat terikat pada protein plasma) cenderung untuk tinggal di plasma dan tidak mendistribusikan ke jaringan axtvascular . Obat yang berbeda dapat memiliki volume yang berbeda secara luas dari distribusi, sehingga B tidak benar. jaringan mengikat obat sangat penting untuk distribusi obat dan dapat menimpa protein plasma mengikat, sehingga C tidak benar. Akhirnya, D tidak benar, karena pada umumnya lebih lipofilik obat adalah, volume yang lebih besar dari distribusi itu.
5. C. Bioavailabilitas menggambarkan bagian dari obat yang mencapai sirkulasi sistemik tanpa dimetabolisme atau dihilangkan. Bioavailabilitas sangat tergantung pada obat dan cara pemberian. Cmax (B) tidak benar, karena ini hanya konsentrasi maksimum mencapai setelah dosis dan tidak memberikan ukuran dari jumlah mencapai sirkulasi. Istilah lain (dosis ideal dan dosis teoritis) yang dibuat.

Bacaan Tambahan

Birkett DJ. Pharmacokinetics Made Easy. Sydney: McGraw-Hill, 1998.

Rowland M dan Tozer TN. Pharmacokinetics klinis (3rd ed). Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.



Shcumacher GE. Pengawasan Obat Therapeautic. Norwalk, CT: Appleton & Besar 1995.

Studi Kasus: Berapa Lama Sampai dosis warfarin menstabilkan?

Wanita 67 tahun dengan aritmia atrium telah dirawat selama 3 dengan antiaritmia amiodarone 200 mg dan antikoagulan warfarin 10 mg, lembaga lainnya setiap hari. Pasien mulai memiliki hati dan toksisitas okular karena amiodaron. Dokter memutuskan untuk menghentikan terapi a miodaron karena efek samping. Setelah pemeriksaan, satu bulan setelah penghentian amiodaron, rasio pasien internasional normalisasi (INR), ukuran pembekuan darah, itu sangat tinggi, menempatkan pasien pada risiko perdarahan. Dokter mengurangi dosis warfain 7,5 mg setiap hari. Waktu paruh dari amiodaron sekitar 35 hari. Untuk berapa lama harus dokter terus memantau INR?

JAWABAN: Setengah-hidup amiodaron adalah 35 hari. Sekitar lima setengah hidup yang diperlukan untuk eliminasi obat fungsional lengkap. Dengan demikian, ia akan mengambil approximately 6 bulan (5 paruh) sebelum amiodaron yang sangat menghambat metabolisme S-warfarin (enantiomer aktif), akan terus mempengaruhi metabolisme warfarin selama 6 bulan berikutnya penghentian amiodaron. Dengan demikian, dosis warfarin akan memiliki dipantau kira-kira setiap bulan dan disesuaikan jika perlu. Pemantauan bulanan ini harus dilanjutkan selama minimal 6 bulan, sampai metabolisme warfarin stabil dan dosis konstan warfarin dapat lagi dipertahankan.





METABOLISME DAN PEMBAGIAN PADA JENJANG ANAK HINGGA USAI LANJUT

Hasil uji klinis terhadap pemberian obat bisa sangat dipengaruhi baik dari tahapan umur si pasien atau kinerja organ yang akan diobati. Perkembangan manusia mengacu kepada kejadian yang berkelanjutan. Ada perbedaan dan penyebab terapeutik unik terkait dengan perawatan pasien baik yang masih sangat muda maupun yang sudah sangat tua. Perubahan fungsi tubuh yang sesuai umur diketahui menjadi penyebab perubahan acuan ilmu



pengobatan yang menentukan durasi, interaksi dan kecepatan penyerapan obat si pasien, penyaluran, pencernaan dan pengeluaran. Bab ini membahas tentang beberapa prinsip dan pantangan yang harus di perhatikan ketika menghadapi lingkungan pasien tertentu.

Pengeluaran Obat pada Pasien Berusia Muda

Berdasarkan penelitian terakhir di area ini, pengetahuan tentang pengeluaran dan efek obat pada anak tarafnya rendah. Minimnya informasi ini membuat pengonsumsi obat pada anak-anak menjadi sulit dan berbahaya. Ada 2 rintangan besar dalam penelitian obat-obatan anak. Yang pertama adalah masalah etika, ketidakmampuan untuk menerima informasi. Yang kedua adalah masalah perkembangan anak itu sendiri, mereka tumbuh dan berkembang dengan sangat pesat. Pendidikan mengenai Obat-obatan harus dilakukan di setiap tahap perkembangan anak untuk menentukan pengonsumsi obat yang tepat untuk semua pasien.

Untuk mempelajari tentang pengeluaran obat dari dalam tubuh anak-anak, akan lebih baik jika kita membaginya dalam 5 kelompok umur : Janin, bayi baru lahir sampai umur 1 bulan, bayi 1 bulan sampai 2 tahun, anak-anak usia 2 tahun sampai 12 tahun, dan anak-anak usia 12-18 tahun. Namun menurut kematangan seksual, pengelompokan ini tidak berlaku untuk kelompok umur yang terakhir. Kelompok umur yang pertama sampai yang keempat masih termasuk anak-anak. Sedangkan kelompok umur kelima sudah termasuk dewasa.

Untuk janin, terutama yang sudah di batas pertumbuhan (usia kandungan 24 minggu) mengalami penyaringan glomerulus kira-kira hanya satu per sepuluh



kali dibandingkan bayi baru lahir. Dikarenakan adanya pembatasan tubulus pada penyerapan, mereka lebih banyak mengeluarkan urin. Arah glukuronidasi munculkan setelah 20 minggu usia kehamilan dan juga sangat terbatas pada janin prematur.

Kemajuan terakhir telah memungkinkan pengobatan dilakukan saat kelahiran. Banyak ibu beserta janinnya menerima kortikosteroid untuk mempercepat terbentuknya paru-paru. Beberapa kardiak fetal yang tumbuhnya tidak bersamaan, misalnya supraventricular tachycardia, bisa diatasi dengan pengobatan melalui si ibu pada masa kehamilan. Karena kebanyakan obat bejalan melalui plasenta, si janin berpotensi terkena efek dari obat yang di konsumsi sang ibu. Pencernaan dan pengeluaran obat bukan tanggung jawab si bayi, karena plasenta serta hati dan ginjal si ibu memiliki peranan signifikan terhadap pembuangan obat.

Saat kelahiran, si janin sudah bisa mencerna dan mengeluarkan obat dengan sendirinya. Untuk kebanyakan pasien, sistem ini tidak berfungsi pada saat kehidupan fetus, sehingga pada saat kelahiran pun juga tidak efektif. Tabel 6.1 menunjukkan waktu yang diperlukan kematangan beberapa sistem yang digunakan saat penyerapan dan pembuangan. Tabel 6.2 menunjukkan faktor lain yang jadi penyebab pengeluaran obat pada bayi baru lahir. Kemampuan menyerap dan membuang obat meningkat seiring waktu sejak bulan pertama kelahiran.



Tabel 13

Kematangan Sistem Terpilih Berdasarkan Umur	
Sistem	Umur
Produksi asam lambung	3 bulan
Pengosongan lambung	6 – 8 bulan
Metabolisme Hati	
Reaksi enzim tahap I	5bulan – 5 tahun
Reaksi enzim tahap II	3 – 6 bulan
Ekskresi	
Penyaringan glumerulus	3 – 5 bulan
Sekresi tubulus	6 – 9 bulan
Aliran darah ginjal	5 – 12 bulan

Pemberian obat melalui ibu juga berefek pada bayi yang diberi ASI. Beberapa obat sudah ada sedikit di dalam asi. Namun, beberapa obat-obatan bisa mencapai konsentrasi yang sanggup mengefek pada si bayi. Zat yang tidak cocok saat pemberian asi itu termasuk kokain, ergotamine, dan cimetidine. Sayangnya, pengetahuan mengenai resiko obat-obatan terhadap anak melalui pemberian ASI tidak tersedia.

Pada jangka umur 1 bulan sampai 2 tahun adalah jangka pertumbuhan dan perkembangan secara pesat. Di akhir masa tersebut, kebanyakan sistem pencernaan sudah mencapai level dewasa. Yang mengherankan, antara umur 2 – 12 tahun, pembersihan obat di dalam tubuh meningkat sangat hebat bahkan melebihi orang dewasa. Efeknya lebih singkat dan kebutuhan dosisnya juga lebih tinggi daripada orang dewasa (tabel 6.3).

Sejak usia 12 hingga 18 tahun, perbedaan jenis kelamin mulai terlihat. Hal ini kadang dikaitkan dengan menurunnya penyerapan dan pengeluaran obat-obatan pada wanita, dan

kebalikannya pada pria. Kadar asam lambung pada wanita lebih sedikit, dan tempo pengosongan lambung meningkat. Estrogen mengurangi kadar hepatic cytochrome p450, sehingga bisa mengurangi metabolisme beberapa obat melalui aliran tahap I. Perubahan siklus pada penyerapan glomerulus ditandai dengan siklus menstruasi.

Penyerapan

Penyerapan obat secara oral (atau melalui mulut) dipengaruhi oleh keasaman lambung dan waktu pengosongan lambung

Tabel 14

Faktor Lain yang Mempengaruhi Disposisi Obat Baru
Peningkatan cariran tubuh
Penurunan lemak tubuh
Penurunan fungsi pankreas eksokrin
Penurunan konsentrasi albumin dan binding
Penurunan total protein plasma

Tabel 15

Pemberian Trimthoprim Berdasarkan Umur	
Umur	t ½ (hr)
Bayi	10.8
1-3 tahun	3.7
8-10 tahun	5.4
Dewasa muda	11.2

Asam lambung jarang sekali ditemukan di dalam labung bayi yang berumur kurang dari 32 minggu umur kandungan. Asam disekresi dalam beberapa jam pertama



setelah kelahiran, dan mencapai tahap puncak saat berumur 10 hari. Hal tersebut mengalami penurunan untuk 20 hari kedepannya. Sekresi asam lambung bahkan mencapai titik rendah orang dewasa saat umur 3 bulan. Awal terjadinya sekresi asam lambung kadang tertunda pada si bayi karena terhambatnya kemampuan bayi menelan makanan, misalnya bayi yang baru saja lahir serta yang mengalami kelainan gastrointensial.

Waktu pengosongan lambung pada janin atau bayi tergantung pada usia dan jenis formula yang mereka terima. Ramuan yang mengandung reaksi asam lemak berantai akan menunda pengosongan lambung. Waktu pengosongan lambung serta gerakan peristalsis pada usus halus berlangsung lama hingga si bayi berusia satu tahun. Pada anak usia 2 sampai 12 tahun, waktu pengosongan lambung meningkat secara drastis, begitu juga dengan peredaran darah besar. Perubahan fisik ini mengakibatkan penyerapan obat lebih cepat serta meningkatnya puncak konsentrasi darah terhadap suatu obat. Berkurangnya intensitas waktu transit di usus halus menyebabkan berkurangnya penyerapan sebagian jenis obat. Karena darah rendah mengalir melalui otot di masa neonatal, obat yang tersalur kedalam otot menjadi tidak menentu.

Penyerapan obat yang langsung menyentuh kulit bisa menyebabkan masalah khusus kepada bayi, terutama yang masih belum lahir. Kulit bayi memang melindungi tubuh layaknya kulit orang dewasa, namun bayi yang masih dalam kandungan belum memiliki lapisan pelindung ini setidaknya sampai umur 2-3 minggu. Pemberian obat kulit yang berlebihan menyebabkan keracunan yang membahayakan bagi bayi. Memandikan bayi dengan sabun hexachloropene menyebabkan kerusakan otak dan kematian. Kain yang



mengandung anilin yang disediakan rumah sakit, dapat menyebabkan sianosis bahkan sampai methemoglobinemia. Krim EMLA (lidokain/prilokain) bisa menyebabkan methemoglobinemia ketika diberikan kepada bayi berumur kurang dari 3 bulan.

Distribusi/Penyaluran

Jumlah cairan tubuh pada orang prematur, bayi baru lahir, dan janin, secara signifikan lebih besar dibandingkan anak-anak dan orang dewasa. Peningkatan jumlah cairan tubuh ini juga menyebabkan meningkatnya penyaluran obat yang larut dalam air. Sebagai gantinya, harus terjadi pemuatan dosis beberapa obat. Perbedaan jumlah cairan tubuh pada dasarnya tidak signifikan pada tahun pertama. Bayi baru lahir telah mengurangi lemak dalam tubuhnya, jadi lebih sulit menerima obat yang larut dalam lemak.

Bayi baru lahir, terutama yang prematur, kekurangan plasma albumin dan total konsentrasi plasma protein. Sebagai tambahan, albumin pasien tersebut menunjukkan adanya penurunan kemampuan mengikat obat. Hal ini dapat menyebabkan meningkatnya level plasma dari sisa obat dan berpotensi keracunan. Jaman dulu, kekhawatiran meningkat karena ada sebagian obat, misalnya sulfonamida, bisa menggantikan unsur endogen contohnya bilirubin, dari tempat pengikatan albumin. Secara teori, hal tersebut dapat meningkatkan resiko kernicterus. Namun kepercayaan ditentang akhir-akhir ini, bertolak belakang dengan pemberian sulfonamida kepada anak.

Metabolisme

Sama dengan orang dewasa, organ yang berperan dalam metabolisme obat pada anak adalah hati. Walaupun



sistem chitochrome P450 belum terlalu berkembang pada saat kelahiran, namun tetap berfungsi walaupun lebih lambat dibandingkan orang dewasa. Reaksi oksidasi tahap 1 dan sistem demethylasi enzim berkurang secara signifikan saat kelahiran. Namun, sistem pengurangan enzimnya mencapai level orang dewasa dan jalur methiliasinya meningkat saat kelahiran. Hal ini kadang berperan dalam produksi metabolitis berbeda pada anak dibandingkan orang dewasa. Contohnya, bayi baru lahir mencerna kira-kira 30% theopilin menjadi kafein dibandingkan asam urin, seperti halnya orang dewasa. Saat kebanyakan enzim tahap I sudah mencapai level orang dewasa di umur 6 bulan, aktifitas dehidrogenase alkohol sudah terjadi sejak umur 2 bulan dan mencapai level dewasa di umur 5 tahun.

Reaksi enzim sintetis berperan dalam eliminasi bahan endogen. Ketidakmatangan jalur glukuronidasi berperan dalam pengembangan sindrom Grey Baby (lihat BAB 47) pada bayi baru lahir yang menerima chloramphenicol. Janin dan bayi baru lahir yang menderita sindrom ini juga mengalami anemia dan runtuhnya cardiovascular karena tingginya konsentrasi darah dari chloramphenicol yang tidak berpasangan. Plasma yang setengah hidup ditemukan dalam waktu 26 jam di pasien tersebut dibandingkan dengan anak yang lebih tua yang hanya 4 jam.

Bayi dan anak-anak memiliki kemampuan lebih untuk membawa pasangan sulfat dibandingkan orang dewasa. Contohnya, acetaminofen diekskresi secara predominan seperti pasangan sulfat pada anak-anak, tidak seperti pasangan glukorinid pada orang dewasa. Situasi asetaminofen yang bertambah ini, sejalan dengan berkurangnya metabolisme melalui jalur sitokrom P450 serta meningkatnya perubahan glutathion, dianggap



pertanda berkurangnya hepatotoksitas yang disebabkan oleh analgesik pada anak pada umur dibawah 6 tahun. Sistem enzim tahap II mencapai level dewasa saat berumur antara 3 sampai 6 bulan.

Ekskresi

Peredaran darah renal, taraf penyaringan glomerular, dan fungsi tubulus berkurang pada janin dan bayi. Namun, bayi baru lahir, terutama yang berumur 34 minggu, frekuensi interval dosis obatnya rendah. Aminoglosida diberikan setiap 8 jam sekali pada anak-anak, 12 jam sekali pada bayi baru lahir, dan 24 jam sekali kepada bayi prematur. Taraf penyaringan glomerular pada bayi baru lahir kira-kira 50% lebih sedikit dibandingkan level dewasa, namun akan mencapai level dewasa pada umur 1 tahun. Peredaran darah renal mencapai level dewasa antara umur 5 sampai 12 bulan. Fungsi sekresi tubular mencapai kematangan lebih lambat dibandingkan penyaringan glomerular. Ekskresi renal dari bahan organik, misalnya penisilin, furosemida, dan indometasin sangat rendah pada bayi baru lahir. Sekresi tubular mencapai level dewasa pada umur 7 bulan. Sekresi dan reabsorpsi tubular pada obat memainkan peranan yang lebih besar daripada metabolisme pada bayi baru lahir. Di atas umur 1 tahun, si bayi mengembangkan pola ekskresi yang menyerupai orang dewasa.

Cara Kerja Obat

Kebanyakan obat yang diberikan kepada bayi dan anak sama dengan yang diberikan kepada orang dewasa jika indikasi terapinya sama. Namun ada sebagian jenis obat yang menemukan cara kerja unik pada anak-anak. Misalnya teophilin dan kafein yang digunakan untuk mengobati apnea yang prematur; indometasin yang menutup perekatan arteri



paten; dan prostagldin E₁, yang menjaga kepatenannya. Yang mengherankan, obat-obatan semacam phenobarbital, yang berefek menenangkan pada orang dewasa, malah membuat anak-anak hiperaktif, dan beberapa obat stimulasi untuk orang dewasa digunakan untuk mengobati anak yang hiperaktif.

Efek Samping

Anak-anak mungkin terkena efek samping yang berbeda dibandingkan orang dewasa. Tabel 6.4 menunjukkan sejumlah obat yang menunjukkan aksi unik pada anak-anak.

Pertimbangan Khusus

Beberapa masalah dalam terapi obat untuk anak harus mendapat perhatian lebih. Contohnya, kebanyakan iklan obat hanya tersedia untuk dosis orang dewasa. Untuk menyiapkan dosis untuk anak pada obat-obatan berbentuk tablet dan kapsul orang dewasa tidaklah mudah dan mungkin saja butuh keahlian khusus dalam bidang farmasi. Untuk beberapa obat, ada yang lebih mudah disalurkan melalui infus (IV) daripada melalui oral (ditelan)

Pemberian obat melalui infus adalah cara paling ampuh jika diberikan dengan sistem infusi pompa yang dekat dengan titik masuknya infus. Karena kecilnya dosis obat untuk anak, dan fakta bahwa beberapa obat sudah ada di dalam tabung infus, di atas 50% obat bisa hilang jika kadar obat dalam sedian melebihi kadar dosis yang digunakan.

Tabel 16

Reaksi efek samping spesifik obat pada anak-anak	
Obat	Reaksi
Furosemide (laxis)	nefrokalsinosis Gagal Ginjal, ususperforasi
Indomethacin (indocin)	Pembangunan tertunda, penekanan pertumbuhan
Adrenocorticoids	Gigi berubah warna
tetrasiklin	Hiperaktif, gangguan perkembangan intelektual
fenobarbital	
Fenitoin (Dilantin)	Tengkorak menebal, fitur kasar Gray sindrom bayi
kloramfenikol	reaksi ekstrapiramidal
fenotiazin	Hepatotoksisitas (<2 tahun)
Asamvalproik (Depakene)	Sindrom Reye pada pasien dengan cacar air atau influenza
Aspirin	



Disusun dari Outslander JG. Terapi Narkoba di Lansia. *Ann Intern Med* 1981;95: 711; dan Richey DP dan Bender AD. Konsekuensi peuaanfarmakokinetik. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1977;17: 49; dan referensi di dalamnya.

Obat ini adalah tehnik yang biasanya disediakan untuk orang dewasa. Bagi banyak permatures dan bayi yang baru lahir, volume administrasi juga penting dan karena itu jauh lebih mudah dikelola oleh IV pompa infus.

Kebanyakan obat dewasa harus diencerkan untuk mencapai dosis pediatric yang sesuai. Beberapa obat harus diencerkan beberapa kali. Ini memperkenalkan potensi kesalahan yang signifikan dalam cairan. Beberapa obat-obatan seperti NPH (Netral Protamine Hagedorn) insulin dapat kehilangan efektivitas mereka jika di encerkan.

Anak-anak dengan penyakit kronis memerlukan pertimbangan khusus. Sebagai contoh, pasien dengan fibrosiskistik telah meningkatkan metabolisme hati dan karenanya meningkatkan klirens obat. Ini mungkin memerlukan peningkatan pemberian dosis obat.

Perhitungan dosis pediatric biasanya dilakukan atas dasar berat (misalnya, milligram per kilogram) untuk bayi dan balita dan atas dasar bobot atau luas permukaan tubuh (miligram per meter persegi) untuk anak-anak. Kenaikan diulang dalam dosis obat yang diperlukan untuk mengakomodasi pertumbuhan pada anak-anak yang menerima terapi obat kronis.

Singkatnya, anak-anak, terutama ditahun pertama kehidupan, tantangan farmakologis yang signifikan hadir. Pemberian obat harus disesuaikan untuk memenuhi kebutuhan unik anak-anak pada tahap bervariasi perkembangan mereka. Perhatian khusus harus diberikan



tindakan obat yang tak terduga dan reaksi yang merugikan pada pasien ini, yang jatuh tempo tingkat variabel. Ketika merencanakan terapi obat untuk anak-anak, penting untuk diingat.

Anak-anak bukanlah orang dewasa kecil.

- Bayi bukan anak-anak kecil.
- Bayi yang baru lahir bukanlah bayi kecil.
- Prematur bukan bayi kecil.

Penjualan Obat di Usia Lanjut

Orang tua (orang di atas 65 tahun) merupakan lebih dari 13% dari populasi. Angka ini terus meningkat dan diperkirakan akan mencapai 50 juta pada tahun 2020. Ini bagian dari masyarakat kita adalah yang paling tinggi obat dirawat dan menyumbang sekitar 25% dari obat resep ditiadakan. Medicare rata-rata dirumah sakit perawatan akut menerima sekitar 10 obat yang berbeda setiap hari, dan ini diterjemahkan ke dalam insiden yang lebih tinggi dari reaksi obat yang merugikan pada pasien geriatri dibandingkan pada populasi umum.

Penuaan kronologis belum tentu indeks akurat penuaan biologis, yang merupakan hasil dari banyak faktor genetik dan lingkungan. Sementara sebagian besar 20 tahunan memiliki respon yang mirip dengan obat yang diberikan, sulit untuk memprediksi respon antara 80 tahunan. Sebuah hubungan yang jelas antara penampilan efek tak diinginkan terhadap obat dan penuaan telah ditunjukkan hanya untuk sekitar 10 obat. Untuk sekitar 90 obat lain dalam penggunaan klinis umum, usia saja bukan penentu utama toksisitas klinis. Hal ini jelas bahwa peningkatan harapan hidup disertai dengan peningkatan penyakit kronis seperti hipertensi, gagal jantung kongestif,



arthritis, dan diabetes. Manajemen farmakologi dari kondisi ini, terutama ketika orang yang sama memiliki beberapa penyakit, menjadi semakin kompleks.

Perubahan terkait usia dalam farmakokinetik (penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi) telah menerima banyak perhatian. Dengan demikian, perubahan fisiologis pada pasien usia lanjut ketika diambil bersama-sama, dapat berkontribusi untuk gangguan dalam pembukaan obat di bagian penduduk (table 6.5).

Penyerapan

Pasien usia lanjut dapat menyerap obat yang kurang lengkap atau lebih lambat karena penurunan aliran darah splanknik atau tertunda pengosongan lambung. Mengurangi keasaman lambung dapat menurunkan penyerapan obat yang membutuhkan keasaman tinggi.

Penyaluran

Penyaluran obat pada pasien usia lanjut dapat diubah oleh hipoalbuminemia, perubahan kualitatif dalam situs obat-mengikat, penurunan massa otot relatif, peningkatan proporsi lemak tubuh, dan penurunan total tubuh air. Tingkat plasma bebas, obat aktif sering merupakan fungsi langsung dari tingkat obat mengikat protein plasma. Ada tergantung usia terdokumentasi penurunan (sekitar 20%) konsentrasi albumin plasma pada manusia karena tingkat penurunan albumin hati perpaduan. Perubahan dalam serum albumin dapat mempengaruhi konsentrasi obat bebas untuk sejumlah obat yang sangat terikat seperti pheniton, warfarin, dan meperidine.



Tabel 17

Beberapa obat plasma paruh pada orang dewasa muda dan pasien usia lanjut		
Obat	<u>Plasma atau serum t_{1/2}</u>	
	Muda (65-80 thn)	tua (20-30 thn)
Penisilin G	20.7 min	39.1 min
Dihydrostreptomysin	5.2 hr	8.4 hr
Tetrasiklin	3.5 hr	282.0 hr
Kanamisin	107.0 min	282.0 min
Digoxin	3.0 hr	10.0 hr
Aminopyrin	71.0 hr	107.0 hr
Fenobarbital	20.0 hr	80.0 hr
Diazepam	80.6 min	139.6 min
Lidocaine	8.9 hr	16.7 hr
Chlordiazepoxide	53.0 hr	73.0 hr
Antipirin	12.0 hr	17.4 hr
Fenilbutazon	81.2 hr	104.6 hr
Isonizid	1.4 hr	1.5 hr
Warfarin	37.0.hr	44.0 hr

Sumber: Disusun dari J.G. Duslander. Terapi obat pada orang tua. Ann. Intern. Med. 95:711, 1981, dan D.P. Richey dan A.D. Bender, Konskuensi farmakokinetik lagi, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 17:49.1977,dan referensi di dalamnya.

Metabolisme

Selain perubahan metabolisme yang terjadi sebagai akibat dari berkurangnya aktivitas enzim hati, metabolisme mungkin terganggu oleh penurunan massa hati,volume,dan aliran darah (gbr.6.1),fase I oksidatif jalur yang menurun dengan usia, sedangkan tahap II jalur konjugasi tidak berubah.

Dalam sebuah studi klinis terkontrol hati-hati, plasma paruh diazepam (valium), agon ansietas banyak digunakan, dipamerkan kerangan usia mencolok. Pada pasien berusia 20 tahun, yang $t_{1/2}$ adalah sekitar 20 jam, dan ini meningkat secara linear dengan usia sekitar 90 jam dan 80 tahun obat paruh lain pada pasien muda dan tua disajikan dalam tabel 6.5. Data ini menunjukkan perubahan dalam obat paruh dengan bertambahnya usia, menunjukkan bahwa setidaknya untuk beberapa obat, pasien usia lanjut telah mengurangi metabolisme, izin obat, atau keduanya.

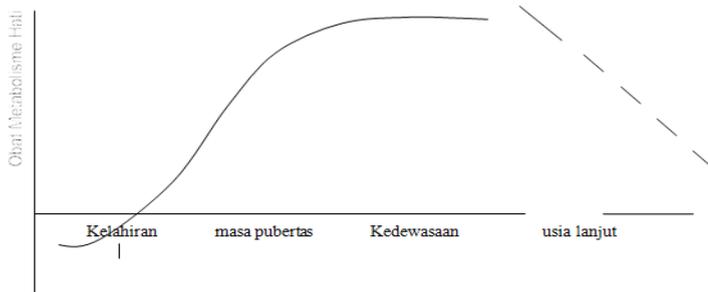
Pengeluaran

Eliminasi ginjal senyawa asing dapat berubah secara dramatis dengan bertambahnya usia oleh faktor-faktor seperti berkurangnya darah ginjal, mengurangi laju filtrasi glomerulus, mengurangi aktivitas sektori tubular, dan pengurangan jumlah nefron fungsional. telah diperkirakan bahwa pada manusia, dimulai pada usia 20 tahun, fungsi ginjal menurun sekitar 10% untuk setiap dekade kehidupan. Penurunan ekskresi ginjal ini sangat penting untuk obat-obatan seperti penisilin dan digoxin, yang dieliminasi terutama oleh ginjal.

Efek Samping Obat

Kejadian komplikasi iatrogenik adalah 3-5 kali lebih besar pada orang tua di dibandingkan pada populasi umum. Reaksi obat yang merugikan perhitungan untuk 20 sampai 40% dari komplikasi ini. pantas penggunaan narkoba telah dicatat dan hampir setengah dari pasien usia lanjut di rumah sakit. Seperempat dari pasien yang menerima obat koraindikasi, dan tiga perempat menerima obat yang tidak di perlukan.





Gambar 2014

Setengah dari reaksi obat merugikan terjadi pada pasien yang menerima obat yang tidak pantas.

Igauan dan gangguan kognitif umum yang merugikan reaksi pada usia lanjut. Sementara hampir setiap kelas obat memiliki potensi untuk menghasilkan igauan pada usia lanjut, hal ini sangat sering dengan obat-obat psikoaktif. Resiko meningkat dengan jumlah pasien menerima obat, mencapai peningkatan 14 kali lipat resiko bagi pasien mengambil dari 6 obat.

Pertimbangan Khusus

Berikut harus dipertimbangkan ketika meresepkan obat untuk pasien usia lanjut.

Obat harus diresepkan hanya jika teknik non farmakologi tidak efektif, misalnya untuk masalah seperti sulit tidur dan kecemasan. Ketika obat yang diresepkan untuk kondisi ini, mereka harus diberikan untuk waktu terbatas dan pasien di monitor untuk efek samping. Dosis harus dimulai pada bawah tingkat terendah yang direkomendasikan.



Tetap sederhana meresepkan obat hanya jika anda memiliki pengalaman yang luas yang tersedia dan informasi resep untuk obat pada pasien usia lanjut. Menggunakan sedikitnya jumlah obat dan dosis per hari.

Mengevaluasi kembali penggunaan terus, semua pasien penerima obat, termasuk obat tanpa resep secara tidak teratur.

Ketidakpatuhan adalah masalah signifikan dengan hamper 50% dari pasien usia lanjut gagal untuk mengambil obat yang di resepkan. Beberapa alasan untuk ketidakpatuhan adalah ketidakmampuan untuk membayar obat, efek samping, gangguan mental, dan ketidak mampuan untuk mengerti petunjuk yang kompleks.

Ringkasan

Dokter harus berhati-hati ketika meresepkan obat untuk pasien anak-anak dan geriatric. Ini hamper aksioma pada bayi premature yang sangat terbatas kemampuan untuk metabolisme obat di dokumentasikan dengan baik. Penjagaan juga harus di berikan dalam resep untuk populasi lansia, karena orang-orang ini dapat mengambil 10 sampai 15 obat yang berbeda setiap hari. Masalah yang terkait dengan interaksi obat dan penurunan fungsi fisiologis yang sangat nyata. Itu hanya memadai untuk mengelola obat pasien untuk sangat muda dan sangat tua teliti secara massatubuh. Penyesuaian dosis sering harus dilakukan secara empiris, tergantung pada perubahan karakteristik pharmacokinetic obat tersebut, sifat penyakit dan status fisiologis organ utama dan jaringan yang terlibat dalam penyerapan obat, distribusi, metabolisme dan ekskresi.

Studi Pertanyaan

1. itu juga harus ditetapkan bahwa sebagian besar obat yang diminum oleh wanita hamil mampu melintasi plasenta dan mencapai janin. Plasenta itu sendiri dapat membantu dalam perlindungan janin dari paparan berlebihan terhadap obat dalam sirkulasi maternal dengan ?
 - (A) mengganggu difusi obat larut lipid (lemak)
 - (B) Mencegah bagian dari obat yang memiliki berat molekul dibawah 250.
 - (C) Memainkan peran sebagai situs metabolisme obat
 - (D) Mensekresi obat dari sirkulasi janin ke sirkulasi ibu
2. Neonatus memiliki ductus arteriosus yang menetap dapat diobati dengan agen yang menginduksi penutupan relative cepat dan dengan demikian sering menghadapi interfensi bedah ?
 - (A) Phenobarbital
 - (B) Indomethacin
 - (C) Hydrochlorthazide
 - (D) Prostaglanding E1
 - (E) epinephrine
3. Yang berikut adalah deskripsi akurat tentang perubahan yang terjadi pada orang tua dibandingkan dengan orang dewasa muda ?
 - (A) Peningkatan massa tubuh tanpa lemak
 - (B) Berkurang lemak tubuh sebagai persentasi relative dari total massa tubuh



- (C) Peningkatan kadar protein plasma
 - (D) Kenaikan umum dalam kapasitas metabolisme obat hati
 - (E) Penurunan klirens ginjal dari banyak obat
4. Neonatus diberikan obat A, senyawa dengan afinitas tinggi protein plasma, dosis tidak melebihi kapasitas peningkatan albumin. Kemudian obat kedua, B, yang juga mengikat kuat untuk albumin diberikan dalam jumlah yang jauh melampaui kapasitas. Yang dari pertanyaan berikut yang paling mungkin benar ?
- (a) Konsentrasi plasma bebas dari obat menurun
 - (B) Konsentrasi bebas relative dari kedua senyawa tidak berubah
 - (C) Konsentrasi obat dalam jaringan kemungkinan akan meningkat
 - (D) Konsentrasi obat kemungkinan akan menurun
 - (E) konsentrasi plasma dari obat B akan mungkin nyata meningkat jika obat A diberi waktu dari pada yang pertama.
5. Mr Johnson , 70 tahun, telah datang kekantor seorang dokter dengan keluhan tidak bisa tidur nyenyak dimalam hari karna sakit sisa terkait dengan penggantian pinggul baru-baru ini, ia mengambil diuretic thiazide.
- (A) Untuk hipertensi ringan, digitalis (B) untuk gagal jantung kongestif, dan hipoglisemik agen oral (C) untuk diabetes tipe ringan dua. Dan analgesic opioid (D) yang memberinya nyeri yang cukup besar ketika ia mematahkan lenganya 30 tahun yang lalu prescribed. Sekitar 1 minggu kemudian Mr Jhonson terlihat di



depertemen darurat dengan mengeluh pernafasan pendek perasaan sesak nafas yang mana obat yang diterimanya adalah penyebab kemungkinan-kemungkinan gejala tertentu?

Jawaban

1. **C.** Plasenta dapat berfungsi sebagai tempat metabolisme untuk beberapa obat yang melewatinya. Plasenta dapat melakukan reaksi metabolisme dalam sejumlah obat termasuk dealkilasi dan hidroksilasi. Obat lipofilik mudah berdifusi melintasi plasenta dan memasuki sirkulasi janin, obat dengan berat molekul dibawah 500 secara umum dapat dengan mudah menyeberangi plasenta tersebut; dan tidak ada system transpor aktif yang dikenal memainkan peran penting dalam sekresi obat dalam plasenta tersebut.
2. **B.** Tindakan indometasin sebagai nonselektif COX inhibitor tampaknya ampuh dalam mempercepat penutupan duktus. obat lain tidak memiliki tindakan itu, dan prostaglandin E, diberikan melalui infuse yang akan menyebabkan duktus tetap terbuka.
3. **E.** Ginjal, adalah organ yang paling penting yang terlibat dalam pembersihan obat, terutama obat yang larut dalam air, menunjukkan penurunan berhubungan dengan usia pada fungsi massa tubuh tanpa lemak menurun persentasi lemak tubuh meningkat, produksi protein plasma menurun, dan metabolisme obat menurun untuk sebagian besar obat sebagai pasien yang mencapai decade ketujuh dan kedelapan.
4. **C.** Jumlah besar obat B yang diberikan dapat menggantikan obat A hampir sepenuhnya terikat dari situs penyikatan dan mengakibatkan peningkatan dalam



obat bebas. Yang terakhir ini kemudian disediakan untuk didistribusikan diluar kompartemen darah dan mencapai jaringan di mana konsentrasi akan meningkat.

5. D. Orang tua sering sensitive terhadap tindakan menyedihkan paruh analgesik opioid. Agen ini harus digunakan dengan hati-hati pada orang tua sampai dosis yang memadai telah ditentukan untuk pasien tertentu tidak boleh diberikan anal gesikpioid untuk nyeri, namun karena manajemen nyeri yang tepat harus selalu menjadi bagian dari keseluruhan rencana pengobatan klinis.

Bacaan Tambahan

Avorn J dan Gurwitz JH. Penggunaan narkoba dipanti jompo. *Ann Intern Med* 1995;123:195-204.

Briggs GG, Freeman RK, dan Yaffe SJ. obat pada kehamilan dan menyusui (5th ed). Baltimore: Williams dan Wiilkins, 1998.

Hazzard WR et al. prinsip, Geriatric medicare dan Gerantologi (4th ed). new York ; McGraw-Hill, 1999.

Surat medis beberapa obat yang menyebabkan gejala kejiwaan 1998;40:21-24.

Nahata MC. Variabilitas dalam farmakologi klinis obat pada anak-anak. *J Clin Pharmacol Ther* 1992;17:365:368.

Rochon P and Gurwitz JH Drug therapy. *lancet* 1995;346:32-36.

Rylace GW. Pharmacology. In Rennie JM dan Rberton NRC(eds). *textbook of neonatology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999.



Sastry BVR (ed). Placental Toxycology. Boca
Baton,FL:CRC,1995.

Studi Kasus: Pilihan Obat Penenang

Ibu Jones merayakan ulang tahunnya yang ke 71 dengan membawa cucunya ke taman. Dia terjatuh saat mendorong komedi putar dan pergelangan tangannya patah. Sekarang dia tidak merasa sakit tapi tidak terlalu nyaman dengan mengganti tidur nyenyak. Dia telah mencoba music tenang membaca dan teknik santai tetapi masih belum bisa tidur. Dia telah meminta sebuah pil tidur berdasarkan pengetahuan obat psikotropika pada pasien usia lanjut, obat apa akan menjadi pilihan tepat?

Jawaban: Benzodiapin efektif untuk penggunaan jangka pendek sebagai obat penenang. Jenis keaktifan panjang dengan metabolit aktif seperti diazepam, biasanya akan diharapkan untuk memiliki paruh berkepanjangan. Paruh akan lebih lama di Ibu Jones karena peningkatan lemak tubuh dan penurunan ekskresi ginjal yang khas untuk orang seusianya. Setelah beberapa minggu ke administrasi, kebingungan siang hari dapat terjadi pada pasien ini dan dapat menempatkan dirinya pada resiko untuk jatuh dan cedera serius lain. Sebuah benzodiazepine bekerja singkat dengan metabolit aktif seperti oxazepam, bisa memberikan efek yang di inginkan dengan efek samping minimal.





UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
ALAUDDIN
M A K A S S A R

Pelajaran toksikologi mempelajari tentang dampak kerugian dari bahan kimia termasuk obat-obatan, dan lainnya, seperti toksin biologi dan radiasi, dalam sistem biologi. Toksisitas berhubungan dengan aksi obat yang umumnya berkarakter seperti salah satu penyambung dari efek terapeutik, seperti kerusakan yang parah pada pusat sistem saraf (CNS) depresi mungkin kelanjutan dari obat bius yang berlebihan, atau seperti efek yang tidak bersangkutan pada efek terapeutik, seperti kerusakan hati



yang mungkingterjadi karena kelebihan acetaminophen. Pada bagian ini terfokus pada lapisan respon yg berhubungan dgn tipe akhir dari obat toksinitas dan pada toksisitas yang berhubungan dengan beberapa penggolongan kelas dari pengantar nonterapeutik.

Sasaran organ untuk tanda dari toksisitas xenobiotik itu tidak memerlukan lapisan atau organ yang mana di dalam menghasilkan obat terdapat efek terapeutik, maupun mestinya lapisan itu memiliki konsentrasi tertinggi dari perantara. Sebagai contoh, dengan pasti mengumpulkan yang ada di dalam tulang tetapi tidak menghasilkan toksisitas, beberapa pestisida khlorinasi dikumpulkan di dalam lapisan lemak tetapi tidak menimbulkan efek kerugian. Obat-obatan seperti acetaminophen menyebabkan kematian di dalam porsi centrilobular dari hati sebagai tempat dari enzim monooxygenase bioaktif dari obat tersebut.

Kebutuhan dengan perbedaan antara hakiki toksisitas dari sebuah proses kimiawi dan resiko dari sikapnya. Ketika proses kimia mungkin mempunyai hakiki toksisitas yang tinggi, itu mungkin menampilkan sedikit sikap atau tidak ada resiko jika pembongkarannya rendah. Dalam perbedaan, secara relative proses kimiawi tidak beracun mungkin bisa sedikit beresiko jika pembongkarannya besar rute dari pembongkaran itu tidak fisiologis.

Perwujudan dari Toksisitas

Organ toksisitas

Kejadian yang memulai sel yang mati tidak secara sempurna di pahami. Biasanya tahapan akhirdari sel nerotik yang mati terdapat gangguan dari proses metabolic normal dan berikut ketidakmampuan untuk memelihara



intraselular homeostatis elektrolit. Jika kerugian banyak atau cukup berkepanjangan, sel tidak akan memperoleh fungsi normal. Pada waktu yang sama, sel yang lain menunjukkan sifat sel yang mati, karakternya tercipta karena penyusutan sel, pembelahan DNA diantara nukleosom, dan berformasi dari sifat bentuknya. Beberapa proses kimiawi itu bermetabolisme kepada hasil reaktif yang menikat sel makromolekul. Jika beberapa pengiktaan merusak fungsi dari makromolekul yang penting, sel hidup akan hilang. Bagaimanapun sungguh fungsi organ akan melemah dan bergantung pada kapasitas cadangan dari organ tersebut. Hasil penghabisan akan bergantung pada organ palsu yang kapasitasnya bergenerasi dan bereaksi untuk kerusakan.

Toksisitas paru-paru

Menghisap gas, partikel padat, atau cairan aerosol memungkinkan menumpuk seluruhnya di sistem pernapasan, bergantung pada proses kimianya dan pemeriksaan badan. Area permukaan yang luas pada perjalanan pernapasan dan bagian alveolus dan volume yang besar dari udara diantarkan ke daerah tersebut (kira-kira 6-7 L/menit pada laki-laki muda) menyediakan kesempatan yang bagus untuk interaksi antara menghisap material dan lapisan paru-paru. Sebagai contoh dari menghisap xenobiotik yang menyebabkan kerusakan paru-paru dan itu yang memasuki tubuh dengan proses pencernaan, injeksi, atau penyerapan kulit yang ditunjukkan pada gambar 7.1. Pembongkaran dari paru-paru pada xenobiotik mungkin berakibat pada kondisi jumlah penyakit termasuk bronchitis, emphysema, asma, hypersensitive pneumonitis, pneumoconiosis, dan kanker. Selama perbaikan, paru-paru yang rusak epithelium alveolus mungkin bisa dipindahkan



dengan lapisan serat yang tidak membolehkan untuk pertukaran gas, yang mana menambah kerusakan yang menyebabkan awal luka.

Hepatoksisitas

Aliran darah pada perut dan usus kecil itu dikirimkan secara langsung menuju hati melalui pintu lapisan hepatic, demikian pembongkaran hati secara relative konsentrasinya besar dari mencerna obat atau racun (gambar 7.1). pembongkaran hepatic pada pengantar yang menjalani bioaktivasi ke jenis racun yang berarti.



Toxicants ginjal	
Obat	Bahan kimia
Sefaleksin Sefalotin Cisplatin Siklosporin a Gentamisin Ifosfamide NSAIDs Streptozocin	Kloroform Citrinin Hexachlorobutadiene merkuri klorida

Toxicants paru	
Obat	Bahan kimia
Amiodaron Bleomycin Busulfan Siklofosfamid metotreksat	Asbes Berilium kadmium oksida gas klor nitrogen dioksida ozon paraquat fosgen silika sulfur dioksida



Bagan 4

Hepatotoxicants	
Obat	Bahan kimia
Acetaminophen Klorpromazin Estrogen Etanol Halotan Isoniazid Nitrofurantoin Fenilbutazon Urethane 6-merkaptopurin	alil format berilium tetrachloride karbon vinilidena klorida

neurotoxicants perifer	
Obat	Bahan kimia
Doxorubicin Isoniazid Nitrofurantoin	Akrilamida karbon disulfida Timbal n-heksana

Pusat neurotoxicants	
Obat	Bahan kimia
Kokain Etambutol Kina	Timbal Merkuri Metanol Insektisida Organoklorin



Kematian hepatic dapat digolongkan dengan area lapisan hati. Xenobiotik, seperti acetaminophen atau khlorofrom, melalui bioaktivasi ke racun lanjutan yang menyebabkan necrosis pada sel disekeliling urat pusat (centrilobular) karena komponen dari sistem cytochrome P450 ditemukan pada sel dalam keadaan banyak. Pada dosis tinggi atau pada kehadiran perantara yang bertambah pada pepaduan dari cytochrome (menstimulasi), daerah yang mati dari menggabungkan daerah midzonal (pertengahan diantara pintu tritunggal dan urat pusat). Sel disekeliling pintu tritunggal tertangkap pada keadaan tertinggi. Konsentrasi, kematian terjadi dengan perantara bertindak sebenarnya. Sebuah dosis yang tinggi dari lapisan hepatono yang terluka. Dilanjutkan pembongkaran pengantar racun, bagaimanapun, bisa dihasilkan dalam sirosis hepatic dan luka permanen. Reaksi alergi terhadap obat menghasilkan pusat dari necrosis yang seluruhnya berceceran pada hati. Pengantar lainnya mneyebabkan efek parah (chloropromazine) atau ringan (estrogens) kerusakan cholestatic pada hati, termasuk cholestatic dan peradangan dari pintu tritunggal dan hepatocellular necrosis.

Toxissitas nepro

Ginjal rentang akan toxissitas dari xenobiotix (Gambar 7.1) karena mereka mempunyai alliran darah yang tinggi. Sel ari permukaan pipa nepron – sisi pembongkaran, kepada perantara di dalam darah pada sebelah baso lateral dan disaring oleh urine pada luminal. Sel pipa proksimal biasanya bertempat pada toxissitas nepro, sejak sel itu pada keadaan banyak dari sitokrom P450 dan bisa mengangkut ion negative yang organic dan kation dari dalam darah



kedalam sel, demikian untuk memusatkan proses kimiawi itu terdapat banyak pelipatan.

Secara kimiawi ginjal terkena kerusakan secara luas sebagai acute tubular necrosis (ATN). Sel yang terdekat dari tubular juga terkena. Penyerapan air, elektrolit, glukosa, dan asam amino itu lemah. Mekanisme arus balik terdapat pengurangan filtrasi glomerular dan demikian menjegah pengantaran dari volume air yang tinggi ke bagian nepron. Hasil urin mungkin meningkat , menurun, atau tidak berubah. Hasil dari filtrasi glomerular, blood urea nitrogen (BUN) dan penciptaan itu akan meningkat jika filtrasi menurun sekitar 80%. Mungkin urin mengandung glukosa dan protein, termasuk protein aseaus yang terbentuk di dalam runtunan pipa nepron.

Toksisitas sel saraf

Walaupun CNS itu dilindungi oleh sejumlah senobiotik di dalam darah pusat penghambat darah, penghambat itu tidak efektif dalam melawan persenyawaan lipophilic , seperti pelarut atau insektida (Gambar 7.1).Serupa , disekeliling sistem persarafan dilindungi oleh penghambat sistem persarafan. Penghambat itu sedikit dikembangkan di dalam sistem saraf yang belum dikembangkan, membuat janin dan bahkan bayi yang baru lahir lebih rentang terhadap keracunan pada sel saraf.Lapisan persarafan rentang terhadap sebagian besar jadi mempunyai tingkat metabolic yang tinggi ,kandungan lipid yang tinggi , dan untuk CNS , peringkat tinggi dari aliran darah yang tinggi.

Sejak lapisan persarafan rusak tidak bisa dengan mereplikasi diri , glial dan tidak melaksanakan sel lainya yang mungkin us berkembang biak dan menempati tempat di saraf yang mati, dan kerusakkan mungkin dapt



terungkap sebagai kekurangan dari fungsi sensorik dan motorik dan kelakuarialn . Kemungkinan, saraf lainnya mungkin mengambil fungsi dari saraf yang rusak yang mana disana terdapat sedikit atau bahkan tidak adda kerusakan.

Toxissitas imun

Jumlah dari obat-obatan dan lingkungan dan posisi sangat penting dalam proses kimia yang dapat merusak aktifitas dari satu atau lebih komponen dari sistem imun. Immunodeficiency hasil saya meningkatkan kerentanan terhadap inrfeksi, penurunan pengawasan terhadap resiko sel prakanker atau kanker, atau jaringan reaksi merusak (table 7.1). Reaksi alergi dan autoimun adalah contoh bentuk toksisitas.

Klinis ekspresi dari reaksi alergi kulit meliputi eczematous, Inflamasi indurate dan letusan urticarial. Tanggapan iritan yang menyebabkan kerusakan langsung ke kulit mungkin bingung dengan respons alergi yang melibatkan mekanisme kekebalan tubuh. Perbedaan penting adalah bahwa reaksi alergi memerlukan paparan awal untuk peka terhadap individu ; Dermatitis kemudian timbul oleh paparan agen.

Efek toksik pada replikasi sel dan bahan genetik

Inersional teratogenesis, dan karsinogenesis adalah manifestasi yang berbeda dengan kerusakan bahan genetic (genotoxicity). Induksi pembuangan secara kimia genotoxicity terjadi dalam beberapa langkah, dan pada setiap langkah ada kesempatan untuk perbaikan. Umumnya, xenobiotik tidak sendiri mutagenic, tetapi sebaliknya mereka harus bioactivated untuk metabolit yang cukup reaktif mengikat DNA dan mengganggu pengkodean.



Indermedia reaktif harus terbentuk cukup dekat untuk DNA untuk berinteraksi dengan itu sebelum interacting dengan makromolekul lain kurang penting atau sebelum menjadi dimetabolisme lebih lanjut ke bentuk-bentuk yang tidak aktif. Nongenotoxic carcinogens tindakan dengan mengubah kontrol replikasi sel.

Tabel 18 Bahan kimia yang menekan sistem kekebalan pada manusia dan hewan

Obat	Bahan kimia
Azathioprine Kortikosteroid Siklofosamid Siklosporin A Metotreksat	Arsenik Benzena Dibenzodioxins (TCDD) Timbal Organofosfat dan organoklorin Insektisida Ozon Bifenil Biphenyls

Toksitas reproduksi

Sebagian besar obat dan bahan kimia menimbulkan ancaman bagi janin yang sedang berkembang. Diperkirakan 4 sampai 5% hasil dari cacat perkembangan pada manusia dari paparan obat untuk pra lahir atau lingkungan bahan kimia. ini sangat penting, karena wanita dengan siklus menstruasi yang tidak teratur kemungkinan terkena teratogen dan diduga memasuki periode sensitif organogenesis sebelum kehamilan.

Kehamilan umumnya dianggap terdiri dari tiga periode pembangunan, masing-masing dengan kepekaan yang berbeda terhadap bahan kimia. Selama praimplantasi atau



fase pradiferensiasi, ekspresi toksisitas adalah semua atau salah satu fenomena: kerusakan pada hasil embrio baik kematian atau tidak berpengaruh. Organogenesis terjadi selama periode embrionik (pertama 3 minggu kehamilan), dan karena itu, kerentanan terhadap teratogenesis tinggi: embrio sangat rentan terhadap teratogen pada 25 sampai 40 hari. masa janin terdiri dari 6 bulan terakhir kehamilan dan waktu berkurang kerentanan terhadap perubahan teratogenik. organ-organ tertentu, seperti alat kelamin dan sistem saraf, bagaimanapun, masih menjalani diferensiasi selama periode ini.

Bahan kimia seperti 1,2 dibromo 3 chloropropane dapat mengganggu spermatogenesis, menyebabkan gangguan fungsi reproduksi, termasuk kemandulan. Pria dan wanita yang menjalani kemoterapi kanker dengan obat alkilasi berada pada peningkatan risiko untuk kemandulan.

Cara Pengobatan Keracunan

Penangkal racun secara spesifik hanya tersedia untuk beberapa agen beracun (gambar 7.2). Bahkan tidak selalu efektif. Paling baik cara pengobatan dimulai dengan memberikan dukungan, termaksud menyadarkan (jika penting) dan pemeliharaan dari organ pernapasan dan fungsi jantung. Ketidakseimbangan di dalam cairan dan elektrolit mungkin harus diperbaiki pendekatan untuk sebuah cara pengobatan dari korban keracunan ditunjukkan di dalam tabel 7.3.

Pembongkaran Racun Untuk Nontherapeutic

Produksi zat kimia telah mendunia dan meningkat secara dramatis dalam 10 tahun ini, meningkatkan hasil pendapatan manusia. ini berlaku tidak hanya untuk pekerja



yang memproduksi bahan kimia dan produk akhir atau terpapar melalui kontaminasi air permukaan dan air tanah dan udara.

Polusi udara

Aktivitas perindustrian telah mencemarkan udara luar dengan jumlah zat kimiawi yang di ketahui berbahaya untuk kesehatan manusia itu termaksud jenis gas, seperti karbon monoksida, ozon, oksida, dari sulfur dan nitrogen, biasanya hal ini terjadi di dalam udara. Sementara itu beberapa pollutant mungkin serupa seperti udara luar, mereka juga memasukkan agents biologis (e.g spora jamur, virus, bakteri, actinomyctes) bahan campuran organik menguap, karbon dioksida dan formaideh.



Tabel 19 Beberapa penangkal khusus untuk obat beracun dan bahan kimia

Agent	Penangkal	Mekanisme kerja
Obat Heparin, Acetaminophen narkotika dan opioid insulin hypoglycemics lisan Kimia Methanol etilena glikol Botulinum toxin Sianida	Protamine N-acetylcysteine Nalokson Glukosa	Ionically menetralkan heparin Menginaktivasi metabolit beracun Menggantikan obat dari reseptor Membalikkan penurunan glukosa
Organofosfat karbon monoksida nitrit arsenik besi timbal Warfarin	Etanol Etanol Antiserum Natrium nitrat Natrium tiosulfat Atropin Pralidoksim Oksigen Biru metilen Dimercaprol Deferoxamine Kalsium dinatrium edetat vitamin K1	Blok metabolisme metabolit beracun Blok metabolisme metabolit beracun Imunologi menetralkan racun Bentuk methemoglobin, yang mengikat sianida, sehingga mengeluarkannya dari kelompok aktif. Menyediakan sumber sulfur untuk detoksifikasi sianida Menggantikan asetilkolin dari reseptornya, Mengaktifkan acetylcholinesterase Menggantikan racun dari hemoglobin mengurangi methemoglobin dengan hemoglobin, Membentuk kompleks tidak aktif dengan logam Membentuk kompleks tidak aktif dengan logam Membentuk kompleks tidak aktif dengan logam Merangsang sintesis faktor koagulasi



Gas

Karbon monoksida timbul dari pembakaran bahan organik yang tidak sempurna. perhatian utama adalah generasi pembakaran internal oleh mesin dan dengan unit pemanas rumah, terutama area ventilasi yang kurang baik. emisi karbon monoksida dengan mobil di garasi tertutup dan dengan unvented hasil pemanas ruang mengakibatkan kematian setiap tahun. Inhalasi berikut, karbon monoksida untuk mengikat hemoglobi, pemindahan oksigen dan membentuk karbonhemoglobin. ini mengurangi kapasitas pembawa oksigen dari darah dan mengganggu kemampuan sel darah untuk melepaskan oxygen yang terikat menghasilkan hipoksia adalah mekanisme utama keracunan karbon monoksida.

Nitrogen oksida, terutama nitrogen dioksida, dan ozon diklasifikasikan sebagai pengoksidasi polutan. sumber utama nitrogen dioksida oleh radiasi ultraviolet membebaskan oksigen untuk membentuk ozon. kedua gas menyebabkan iritasi pada paru-paru yang mendalam dan dapat mengakibatkan dapat mengakibatkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi pernafasan, edema paru, Dan gangguan fungsi paru-paru.

Oksida belerang (sulfur dioksida terutama) yang dihasilkan selama pembakaran bahan bakar fosil, yang paling utama yaitu batubara, dan diklasifikasikan sebagai mengurangi polusi karena jenis reaksi mereka undergo

Particulate penting terkait dengan sebagian besar emisi mempromosikan konversi sulfur dioksida ke asam sulfat lebih beracun dan memfasilitasi pengendapan di paru-paru yang mendalam. asam dapat menyebabkan bronkospasme dan paru-paru kerusakan, termasuk



alveolitis. Episode asma dapat diperburuk oleh sulfur dioksida dan asam sulfat.

Tabel 20 Hal yang umum menjelang pengobatan pada keracunan akut

- Ketatalaksanaan penyediaan pertolongan pertama
Melakukan penyadaran kardiopulmonary jika perlu. Jika korban dalam keadaan koma, atur naloxone hydrochloride (dalam narkotik atau opiod lebih dari takaran yang semestinya) dan 50% glukosa (dalam kasus shok insulin)
- Evaluasi
Identifikasi agen racun dan dosis jika memungkinkan.
Memperkirakan tanda vital dan tingkat kesadaran.
Mengadakan tes laboratorium.
- Mengurangi penyerapan dan menambah penghilang racun.
Mengairi mata dan kulit jika terkena racun.
Menstimulasi emesis dengan sirup ipecac jika korban sadar dan tidak mencerna asam, alkali, hidrokarbon, atau petroleum distillates.
Melakukan lavage pada perut jika korban tidak sadar atau jika dalam beberapa hal jika sadar.
Mengatur orang yang aktif untuk mengikat racun.
Mempertimbangkan kekuatan diuresis, pengasaman urin, atau alkalinisasi jika antidote yang spesifik tidak tersedia.
Hemodialisis atau arang hemoperfusi mungkin tepat untuk mengeliminasi secara cepat jika antidote tidak tersedia.



Partikulat

Proses industri, seperti penggilingan dan pertambangan, pekerjaan konstruksi, dan pembakaran kayu atau bahan bakar fosil, menghasilkan partikulat yang dapat menjadi racun secara langsung atau dapat berfungsi sebagai vektor untuk transfer materi terikat, seperti asam sulfat, logam, dan hidrokarbon, ke paru-paru. Produk alami seperti serbuk sari, spora anthrax, dan bulu binatang dapat menimbulkan reaksi toksik pada terhirup atau kontak kulit. menghirup asbes, silika, atau debu batubara dapat menyebabkan pneumoconiosis, di mana mungkin berkembang menjadi penyakit paru-paru yang serius. ukuran partikel, laju ventilasi, dan kedalaman pernapasan akan menentukan tingkat deposisi paru.

Zat adiktif dan kontaminasi pada makanan

Ribuan zat yang ditambahkan ke makanan untuk meningkatkan pemasaran mereka (penampilan, rasa, tekstur, dan lain-lain), menyebabkan toksisitas pada individu yang rentan (Tabel 7.4) Mikroba kontaminasi jamur makanan, baik selama pemrosesan atau penyimpanan, dapat memperkenalkan racun ampuh dalam makanan.



Tabel 21 Contoh aditif makanan beracun dan kontaminan

AGENT	JENIS	SUMBER DAN EFEK
Nitrat, nitrit	Pengawet	hadir dalam sayuran;
Sulfit	Pengawet	membentuk nitrosamin karsinogenik
tartrazine	pewarna makanan	antioksidan digunakan untuk mengurangi pembusukan, dapat menghasilkan reaksi alergi, terutama pada penderita asma
toksin botulinum	kontaminan	Dapat menyebabkan urtikaria pada individu yang sensitif
salmonella	kontaminan	Clostridium botulinum dihasilkan oleh dalam sayuran kaleng tidak benar; mual, muntah, diare, kelumpuhan
aflatoksin	kontaminan (mikotoksin)	Pengolahan yang tidak tepat makanan memungkinkan salmonella dari saluran usus untuk bertahan hidup; penyebab paling umum dari gastroenteritis
ochratoxin, citrinin	kontaminan (mikotoksin)	Diproduksi oleh flavus aspergillus, terutama biji-bijian, jagung, dan kacang tanah; karsinogenik dan hepatotoksik
biphenyls bifenil (PBBs)	Pencemaran	Diproduksi oleh strain Penicillium; nefropati (endemik nefropati balkan) Tahan api secara tidak sengaja menggantikan suplemen pakan di michigan; kehilangan ternak, efek ditentukan pada kesehatan manusia



Tabel 22 Karakteristik dari racun yang mengandung

Timbal	Akibat keracunan
Arsenic Inorganic	Diare,hyperkeratosis, nafas bau , Perubahan bentuk pada kuku tangan Hemolysis
Arsine gas Berilium	Pneumonitis , penyakit kronik granulomatous,koneksi dermatitis Pneumonitis,emphysema,kerusakan pada ginjal
Kandium Besi Timah	Iritasi pada gastric, kerusakan pada hati Peripheral (sekeliling) dan penghubung neurotoxicity, kerusakan ginjal , anemia.
Merkuri Elemental	Pneumonitis, neuropsychiatric toxicity (Sifat yang dapat dirangsang ,ketidak stabilan emosional, depresi, insomnia), gangguan motor (gemetar). Sensorik neurophaty (dysarthia, paresthesia, mengerut pada dasar visual ,kehilangan pengecapan, pendengaran, indera pencium,) gangguan otor (gemetar). Kerusakkan ginjal, iritasi pada lubang mulut dan bidang gastrointestinal
Organik	
Anorganik	

Logam

Karakteristik toksisitas untuk beberapa logam disajikan dalam tabel 7.5. Sementara jaringan yang tepat dan situs molekul aksi beracun dari masing-masing logam berbeda, toksisitas pada umumnya hasil dari interaksi logam dengan gugus fungsi spesifik pada makromolekul dalam sel. Kelompok ini termasuk sulfhidril, karboksil, amino, fosforil,



dan gugus fenolik. Interaksi kelompok tersebut dengan logam dapat menyebabkan terganggunya aktivitas enzim dan proses transportasi dan akhirnya kehilangan fungsi seluler seperti produksi energi dan regulasi ion. toksisitas umum terkait dengan logam (anorganik, organik, atau unsur), rute paparan, dan rute ekskresi.

Pelarut

Pelarut umumnya diklasifikasikan sebagai alifatik atau aromatik, dan jenis eter dapat terhalogenasi, paling sering dengan klorin. Toksisitas pelarut perwakilan diringkas dalam tabel 7.6 paparan pelarut dalam membersihkan. pembersih, lukisan, dan menempelkan. paparan pelarut umumnya melalui menghirup uap, meskipun kontak langsung dengan kulit juga terjadi. konsentrasi pelarut di udara ditentukan oleh tekanan napor dari pelarut, suhu lingkungan, dan efektivitas sistem ventilasi. faktor-faktor ini dan tingkat pertukaran udara paru akan mempengaruhi tingkat paparan. menghirup lem asap merupakan salah satu bentuk penyalahgunaan zat. pelarut umumnya lipid-larut, dan karena itu mereka mudah diserap di kulit. sekali absorbe, mereka cenderung berkonsentrasi di otak, dan disfungsi SSP umum pada eksposur yang tinggi. gejala dapat berkisar dari pusing sampai tidak sadarkan. pelarut sering mengalami bioaktivasi dan dapat menyebabkan toksisitas sistemik sebagai akibat dari pembentukan intermediet reaktif.

Peptisida

Pestisida adalah bahan kimia yang digunakan untuk menghilangkan organisme yang tidak diinginkan. target common untuk pestisida termasuk serangga, gulma (herbisida), jamur, dan hewan pengerat. keracunan dari pestisida sering mempengaruhi exterminators profesional,



pekerja pertanian, dan konsumen (tabel 7.7). lebih dari setengah dari keracunan akibat pestisida pertanian mempengaruhi anak-anak.

linsektisida

Insektisida organoklorin prototipikal adalah DDT. pertama kali digunakan dalam perang dunia II untuk pengendalian vektor malaria. insektisida organoklorin sangat stabil di lingkungan. kegigihan ini memungkinkan konsentrasi racun membangun dalam organisme nontarget. (misalnya, malathion, parathion, diazinon) mengalami aktivasi metabolik untuk menghasilkan metabolit oksigen yang akan bereaksi dengan situs aktif dari acetylcholinesterase (AChE), mengakibatkan penghambatan enzim ireversibel. gejala keracunan disebabkan oleh stimulasi yang berlebihan dari reseptor kolinergik. dalam kasus-kasus keracunan yang mematikan pada manusia, kematian adalah akibat gagal napas. neuropati distal dari tungkai bawah juga telah terlihat. insektisida karbamat juga menghambat AChE. mekanisme inhibisi adalah serupa, tetapi reaksi reversibel.

Herbisida dan rodentisida

Aktivitas herbisida umumnya terdiri dari gangguan dengan reaksi biokimia tanaman-spesifik. dengan demikian, toksisitas mamalia umumnya rendah dan tidak dapat diprediksi dari mekanisme kerja herbisida. Sebaliknya, Target rodentisida selektivitas tidak didasarkan pada perbedaan biokimia antara manusia dan hewan pengerat tetapi lebih pada perbedaan dalam fisiologi atau perilaku, terutama makan dalam formulasi rodentisida untuk mempromosikan muntah pada manusia yang secara tidak sengaja mengkonsumsi produk: tikus tidak memiliki reflex muntah. Herbisida chlorophenoxy, 2,4-



Dichlorophenoxyacetic asam (2,4-D) dan 2,4,5-trichlorophenoxyacetic asam (2,4,5-T), yang digunakan dalam defoliating operasi di vietnam, dan efek kesehatan yang merugikan dari kontaminan 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin (dioksin) terus menjadi controversial. herbisida paraquat bipyridyl dan Diquat adalah herbisida luas spectrum. sesedikit 10 ml paraquat konsentrat mematikan pada orang dewasa. kerusakan praquat paru-paru dan dapat mengakibatkan munculnya sindrom gangguan pernapasan muncul 1 atau 2 minggu setelah keracunan. Sebaliknya, Diquat menyebabkan kerusakan paru-paru minimal karena tidak selektif menumpuk di paru-paru. gagal ginjal akut, toksisitas hati, dan kerusakan gastrointestinal adalah gejala sisa keracunan Diquat. Warfarin, antikoagulan coumarin, dimasukkan ke dalam tepung jagung untuk digunakan sebagai racun tikus. Hasil paparan berulang dalam penghambatan cukup sintesis protrombin menyebabkan perdarahan internal yang fatal

Aplikasi Dari Prinsip Toksikologi

Professional kesehatan mungkin diminta untuk memberikan pendapat dari sebab dan akibat hubungan antara paparan xenobiotik dan efek buruk kesehatan mulai dari gejala keracunan sampai mati. prinsip-prinsip tertentu, termasuk penilaian dari temporalitas, harus dipertimbangkan dalam evaluasi tersebut. Jangan gejala atau penyakit mengikuti paparan dalam jangka waktu yang tepat? di samping itu, evaluasi sifat toksik substansi harus dimasukkan. apakah xenobiotik yang memiliki sifat yang dapat secara logis diharapkan untuk menyebabkan kerusakan atau disiasse tersebut? untuk banyak bahan kimia, pertimbangan kualitatif jenis gejala, cedera, atau penyakit yang mungkin terjadi setelah paparan dapat diprediksi



berdasarkan tersedia toksikologi data atau aktivitas biologis yang diketahui dari bahan kimia. jika racun atau penyakit tidak sesuai dengan profil ini diketahui, hubungan kausal antara kimia dan masalah should dipertanyakan lebih lanjut. jika xenobiotik memiliki sifat toksik yang sesuai, pertimbangan kuantitatif dari total dosis yang diterima harus hati-hati dievaluasi. adalah dosis cukup tinggi untuk menghasilkan efek kesehatan? akhirnya, kemungkinan penyebab alternatif dari masalah kesehatan harus diselidiki carefully. ada penjelasan yang lebih logis lain untuk gejala? jika sesuai, effects samping obat harus dipertimbangkan sebagai kemungkinan penyebab efek kesehatan yang merugikan. gaya hidup dan avocations juga harus dievaluasi. penyebab alternatif idealnya dievaluasi oleh review menyeluruh dan sering membosankan catatan medis, pekerjaan, dan sosial lengkap pasien.

Pertanyaan

1. Seorang teknisi gigi menampilkan gejala, termasuk getaran, depresi, dan insomnia. Manakah dari bahan kimia berikut yang berada ditempat kerja mungkin dibutuhkan untuk gejala tersebut?
 - A. Pelarut yang digunakan dalam perekat gigi
 - B. Fluoride digunakan dalam bilasan lisan
 - C. Mercury digunakan dalam penyusunan amalgam
 - D. Lidocaine digunakan sebagai anesthetic
2. Seorang pasien baru mengetahui pelajari bahwa dia hamil sekitar 5 minggu , tetapi karena dia telah menderita depresi, ia meminta dokternya untuk meresepkan obat untuk mengobati masalah ini. Dokternya menolak untuk meresepkan obat saat ini



karena ia khawatir bahwa dapat beresiko terhadap janin akibat toksisitas dari paparan rahim terhadap obat tersebut. Apakah hasil yang kemungkinan besar dapat merugikan jika wanita menerima obat pada saat ini?

- A. Janin akan mati
 - B. Sebuah respon teratogenik akan terjadi pada janin
 - C. Pertumbuhan janin akan terbelakang
3. Paparan polusi udara dapat mengakibatkan efek buruk pada kesehatan manusia. Paparan polutan, karbon monoksida, manakah yang termasuk dari akibat kondisi tersebut ?
- A. Iritasi pada paru-paru yang mendalam karena kerusakan epitel
 - B. Sebuah peningkatan kerentanan terhadap infeksi pernafasan karena penurunan fungsi fagosit
 - C. Penajaman episode asma karena bronkokonstriksi
 - D. Hipoksia karena menggusur oksigen dari hemoglobin
4. Seorang anak 4 tahun dibawa ke gawat darurat oleh orang tuanya di sore cemara Sabtu di Juni. Keluarga itu pindah ke sebuah rumah. Menemukan anak itu hampir tak sadarkan diri di sebuah cornear di garasi, mengalami kesulitan bernapas. Dia dikelilingi oleh wadah bahan kimia yang ditinggalkan oleh pemilik sebelumnya. Label telah memburuk dan couldn'tumor. Pada pemeriksaan Anda mencatat bronkokonstriksi dan sekresi saluran napas berlimpah, kelemahan otot-otot, kesulitan bernapas, dan depresi SSP. Manakah dari bahan kimia berikut apakah Anda menduga terlibat?
- A. Senyawa 1080



- B. Pyrethrin
 - C. Parathion
 - D. Diquat
5. Anda adalah dokter staf di sebuah perusahaan manufaktur kimia besar. Seorang pekerja pada kru pemeliharaan telah mengeluh menjadi lelah dan kadangkadangkang di wwork dan berkepalah cahaya yang jika terjadi, itu hilang setelah ia meninggalkan untuk hari. Ia diminta untuk menuliskan tempat ia bekerja pada hari-hari ini terjadi ini tercantum below.in yang dari daerah tersebut ia paling mungkin memiliki eksposur yang akan menyebabkan gejala-gejala ini?
- A. herbisida area produksi
 - B. insektisida daerah kemasan
 - C. daerah pencetakan label
 - D. area dapur kantin
6. Anda telah diberitahu telah terjadi tumpahan besar di perusahaan kimia tetapi dalam kebingungan Anda tidak diberitahu di mana itu terjadi. para pekerja yang terpapar yang gelisah dan mudah marah dan berkata akan mengalami kesulitan berjalan secara terkoordinasi. beberapa merasa cukup panas seolah-olah mereka terbakar, dan satu mengalami kejang. daerah mana yang Anda duga tumpahan?
- A. herbisida area produksi
 - B. insektisida daerah kemasan
 - C. daerah pencetakan label
 - D. area dapur kantin



Jawaban

1. C. Gejala yang merupakan ciri khas dari seseorang kronis terkena vaport dibebaskan dari unsur mercry. Karena teknisi gigi dapat menangani raksa, termasuk kesalahan penanganan, gejala yang disajikan mungkin terjadi. Sementara teknisi dapat terkena pelarut uap dilepaskan dari perekat gigi, gejala tidak khas dari jenis toksisitas exposere.fluoride tidak akan diharapkan karena ini bukan gejala yang berhubungan dengan konsumsi fluoride, dan pasien, bukan teknisi akan kemungkinan besar terkena jumlah yang cukup tinggi untuk couse setiap teknisi symptoms.the memiliki sedikit paparan lidokain, dan gejalanya tidak khas toksisitas lidokain.
2. B janin yang sangat rentan terhadap teratogen antara hari 25 dan 40 kehamilan, dan Rawat Jalan ini wuthin jendela ini waktu. Janin berada pada risiko yang lebih besar untuk kematian jika paparan terjadi selama 2 minggu pertama kehamilan. retardasi pertumbuhan janin adalah hasil utama jika paparan drugh terjadi selama 6 bulan terakhir kehamilan.
3. D .Carbon monoksida dapat menyebabkan hipoksia karena mengurangi kapasitas membawa oksigen dari darah dengan mengusir oksigen dari hemoglobin serta mempengaruhi kemampuan eritrosit untuk melepaskan oksigen. Polutan partikulat udara dan gas polutan udara reaktif, seperti ozon iklan dan nitrogen dioksida, dapat merusak paru-paru, termasuk peningkatan kerentanan terhadap infeksi pernafasan dan iritasi paru-paru yang mendalam, sementara paparan sulfur dioksida dapat memperburuk episode asma.



4. C Bronchoconstriction dan sekresi dan kelemahan otot terjadi dari akumulasi asetilkolin setelah inhibition dari acetylcholinesterase. Parathion adalah insektisida organofosfat yang menghambat acetylcholinesterase, dan itu sudah tersedia. Keracunan dengan senyawa 1080 (fluorocitrate) menghambat respirasi mitokondria dan menyebabkan kejang dan aritmia jantung. Piretrin dan piretroid umumnya rendah toksisitas dan beberapa keracunan telah lebah dilaporkan, namun kejang gejala. Diquat menyebabkan distrurbances gastruintestinal.
5. C .Symptoms yang terjadi selama hari kerja dan membersihkan setelah bekerja sering disebabkan penghirupan paparan bahan mudah menguap atau aerosol. Pelarut yang digunakan dalam tinta cetak menyebabkan pusing dan sedasi. Gejala tersebut bukan kepentingan paparan herbisida dan insektisida eksposur.
6. B .Spills menyebabkan eksposur dosis tinggi akut. yang stmpptoms yang referable ke eksposur yang tinggi akut ke organoklorin atau insecticidr piretroid. sementara pestisida organoklorin tidak digunakan di negara ini, mereka diproduksi untuk ekspor. Eksposur tinggi akut terhadap herbisida akan terutama iritasi pada kulit dan selaput lendir. Pelarut tinta cetak akan couse depresi SSP.



Bacaan Tambahan

- Ellenhorn MJ. *Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning* (2nd ed.). Baltimore : Williams & Wilkins,1997.
- Gosselin RE,smith RP ,and Hodge HC. *Clinical Toxicology of Commercial Products* (5th ed.). Baltimore:Williams & Wilkins,1984
- Haddad LM,Shonnon MW.and Wincehester JF. *Clinical Managements of Poisoning and Drug Overdose* (3rd ed.). Philadelphia :Saunders.1998.
- Hayes AW (ed.). *Principles and Methods of Toxicology* (4th ed.). Philadelphia: Taylor & Francis,2001.
- Klaassend CD (ed.). *Casarett and Doull's Toxicology,the Basic Science of poisons* (6th ed.). New Your: McGrow Professional,2001.
- Rom WM (ed.). *Environmental and Occupational Medicine* (3rd ed.). Philadelphia:Lippincott-Raven,1998.
- Sullivan JB,Jr.and Krieger GR(eds.).*Hazardous Materials Toxicology :Clinical Principles of Environmental Health*. Baltimore:Williams & Wilkins ,1992.

Mempelajari Sebuah kasus keracunan

Seorang gadis berusia 5 tahun dibawa ke kantor dokter oleh ibunya mengikuti konferensi dengan guru TK nya khawatir karena dibandingkan dengan teman-teman sekelasnya TK, dia adalah hiperaktif, gelisah, dan mudah terganggu. pengujian terbaru mengungkapkan bahwa visi anak normal tetapi ketajaman pendengaran di bawah normal.

Baru-baru ini anak telah mengeluh sakit perut dan telah memiliki sesekali sembelit .about 3 telinga lalu orang tua



pindah ke sebuah rumah tua 75 tahun di pusat kota dan telah merenovasi itu extensively.within tahun lalu, orang tua dipisahkan dan ayah pindah keluar rumah.

1. Apa penyebab paling mungkin dari masalah anak ?
2. Tes apa yang harus dijalankan untuk membantu dalam diagnosis ?
3. Apa yang merupakan pilihan pengobatan terbaik ?

Jawaban

1. Gejala ini konsisten dengan memimpin anak poisoning.the cat yang digunakan awalnya di rumah tua biasanya berisi lead.since orang tua telah beenrenovating rumah tua ini, ada kemungkinan bahwa mereka telah menghapus beberapa cat yang lebih tua, menghasilkan lead yang mengandung debu dan cat anak chips.small mungkin menunjukkan pica, yang merupakan makan kompulsif barang non-pangan, dan ini dapat terjadi selama masa stres, seperti pemisahan parentsif orang tua belum dibersihkan adequtely setelah menghapus cat, besar kemungkinan anak telah memiliki opprtunity untuk mengkonsumsi jumlah besar lead.
2. Mengukur kadar Pb darah anak akan sangat berguna dalam menilai kemungkinan poisoning.there timbal merupakan bukti bahwa pada tingkat timbal dalam darah sekitar 10 µg/ dL, anak-anak beresiko untuk devel opmental penurunan .other tes yang mencakup mungkin berguna pemeriksaan untuk anemia mikrositik dan eritrosit stippling dan examanation radiografi dari tulang panjang untuk jalur utama.
3. Beberapa chelators efektif dapat menurunkan kadar timbal dalam darah anak.T ermasuk dimercaprol, edetat



kalsium disodium (CaNa_2EDTA) dan succimer.protocols tersedia untuk menggunakan chelators tergantung pada keparahan gejala.





UNIVERSITAS ISLAM NEGERI

ALAUDDIN

MAKASSAR



BAB VIII

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
**PENELITIAN FARMASI DAN
FARMAKOLOGI**
AL-AZHAR
M A K A S S A R

Hubungan antara dokter, ilmuwan, industri obat sangat saling menguntungkan dan melengkapi satu sama lain. Tampak pertanyaan yang muda, seperti apakah seorang dokter harus mendaftarkan pasien dalam percobaan pengobatan, menentukan obat mana yang mungkin saja efektif, dan bagai mana untuk tetap mengikuti pembaharuan obat-obat sementara sisi objektif, menjadi sulit ketika diuji secara teliti. Bab ini menyediakan bagan



konsep untuk menganalisa bioetika menyertakan beberapa kasus yang mengilustrasikan malah-masalah bioetika, dan menggambarkan beberapa petunjuk sebagai bahan pertimbangan.

Bioetik adalah ilmu yang mempelajari tentang persoalan etika perkumpulan yang menyediakan perawatan kesehatan atau meneruskan penelitian tentang biomedis tindakan yang paling bioetik di Amerika adalah benar-benar sekuler dan mensyaratkan tanpa agama tertentu atau pemikiran teologis. Sementara kepercayaan agama seseorang bisa saja memainkan peranan penting dalam menentukan kepribadian moral, banyaknya usaha keras dari analisis percobaan bioetik sama sekali lenyap.

Dari beberapa pandangan agama. Sama halnya analisis bioetik berdiri sendiri tidak menentukan tindakan moral. Hukum menganggap untuk mewakili persoalan persetujuan bersama masyarakat dan tidak bisa memungkiri untuk mengatur perilaku moral dalam bidang kesehatan penyelesaian masalah yang berkembang dalam keilmuan dan konteks klinis mensyaratkan ilmu dan metode. Prinsip etika untuk diaplikasikan sementara analisis bioetika adalah multi faktorial, terhadap 4 moral menjadi kunci dalam kerangka dasar.

Prinsip-prinsip ini di kembangkan dari jumlah terbanyak kerangka albeit, Amerika utara, meskipun tidak setiap masalah akan meliputi keempat prinsip dari bioetika pengertian prinsip-prinsip Otonomi kemurahan hati nonmalefisense, dan keadilan akan membangun kerangka yang padat kompak untuk analisis kritik Prinsip Otonomi meliputi orang-orang yang bersifat menyenangkan dan memiliki nilai-nilai individu yang bermoral baik dalam membuat keputusan tentang hidup mereka.



Secara meluas sebagai seorang yang tidak mengambil keputusan negatif untuk orang lain. Sebagai individu yang bebas dan kapasitas untuk memutuskan harapan mereka sendiri walaupun pilihan mereka berisiko dan berbahaya untuk diri mereka sendiri prinsip ini juga meliputi orang-orang yang mengurangi otonomi, seperti orang-orang yang buta huruf atau keterbelakangan, berhak untuk memperoleh perlindungan oleh. Beberapa kewajiban Moral untuk hubungan profesional dalam ilmu penelitian untuk sepenuhnya memberitahukan pelajaran penelitian dan menghormati inisiasi penerangan orang-orang atau penolakan kewajiban ini ditemukan dalam dalam prinsip bahwa orang-orang adalah pengambilan keputusan yang layak untuk memilih sesuatu tanpa kekerasan

Prinsip kemurahan hati meliputi menolong orang banyak untuk kepentingan mereka. Sebagai prinsip dasar pada kode kesehatan dan sumpah, prinsip berderma ini Fundamental praktek penelitian obat-obatan dan klinik. Contohnya, Fokus tentang motivasi kemurahan hati kedokteran, Farmakologi, farmasi dan investigasi klinik, semua yang berbagai tujuan dalam melaksanakan pembelajaran yang akhirnya akan menguntungkan masyarakat dengan menghasilkan dan pengilangan percobaan yang efektif.

Prinsip nonmalefisense menyatakan bahwa profesional memiliki kewajiban untuk menangani risiko takterhidarkan, meminimalkan prinsip ini berperan penting dalam penelitian klinik, seperti halnya meliputi kewajiban mengurangi risiko masing-masing orang. Apalagi langkah-langkah perijinan obat, seperti yang diimplementasikan oleh FDA yang dirancang untuk melindungi pasien dari bahaya sementara akhirnya pemasaran obat-obatan telah memiliki



keuntungan yang mengandung nilai-nilai pengobatan. Jadi prinsip kemurahan hati dan nonmelefishense memaparkan bahwa keseluruhan tujuan kemajuan ilmu pengetahuan tidak dapat dijadikan tugas untuk melindungi penelitian klinik manusia dan bahaya.

Prinsip peradilan menyatakan bahwa banyak sebaiknya diberikan apa yang layak bagi mereka, akan menjadi keuntungan atau beban kasus yang sama sebaiknya di obati secara bersamaan, dan perbedaan yang relevan sebaiknya digambarkan secara konsisten, Prinsip keadilan tidak secara spesifik menyatakan perbedaan yang adil atau kriteria yang mana yang ditentukan, mereka diaplikasikan secara adil. Adil itu penting pada beberapa bidang, seperti perekrutan subjek penelitian untuk pelajaran formasi, misalnya, penulis harus melawan pendistribusi yang kurang baik seperti anak-anak atau keterbelakangan mental.

Prinsip otonomi, berderma, nonmalefishense, dan keadilan membentuk sebuah yayasan untuk analisis dari etika kesulitan. Ditambahkan, analisis etika meliputi secara luas termasuk pertimbangan beranekaragam budaya dan agama pasien subjek, penyediaan pelayanan kesehatan dan hubungan antara seseorang:

Sebuah pelatihan berdasarkan tugas dan kewajiban dari profesional pelayanan kesehatan termasuk ujian dari sumpah & kode profesional yang relevan ; dan analisis yang sama bersangkutan paut dengan dilema bioetik Etika Biomedis dan penelitian klinik.

Lebih dari 50 Tahun ilmuwan, doktor bioetis dan media telah fokus dalam beragama persoalan dalam penelitian manusia atau penelitian klinik, pada tahun 1948 dalam kejaman percobaan yang dilakukan oleh Naz1 Nerembeg Code telah dikembangkan untuk menyusun



keempat petunjuk agar dapat diterima oleh penelitian pada tahun 1964 perkumpulan kesehatan dunia mengikuti Deklarasi Helsinki, yang mana secara spesifik membimbing dokter di penelitian bromedik. Dokumen-dokumen petunjuk spesifik moral dasar ini akhirnya ditemukan dalam inti sari ekonomi, berderma, dan keadilan. Berikut ini petunjukannya:

Subjek bersedia menjadi Relawan sebelum mendaftarkan dalam beberapa ilmuwan setelah sepenuhnya dinasehati mengikuti tujuan metode, keuntungan, resiko dan kegelisahan.

- Mengusulkan pembelajaran harus memiliki cukup jasa untuk tuntutan resiko mereka
- Pembelajaran harus direncanakan untuk menghindari segala penderitaan fisik dan mental
- Potensi keuntungan untuk subjek harus lebih dari resiko pada subjek
- Penelitian harus menjamin rahasia dan privasi subjek
- Subjek memiliki hak untuk menarik diri dari pembelajaran

Jika kelanjutan menyebabkan luka pada subjek petunjuk lebih lanjut masyarakat bahwa penelitian pada manusia di selenggarakan oleh kualifikasi individu dan penelitian yang paling baik akan dibaca oleh panitia yang umum.

Penambahan dalam Nuremberg Code dan Deklarasi Helsinki, Bimbingan Etika Internasional untu Biomedical Research Involving Human Subjek telah dipersoalkan pada tahu 1982 dan di revisi pada tahun 1993 oleh (CIOMS) Petunjuk - petunjuk itu didefinisikan sebagai kebijakan nasional untuk penelitian keadaan yang sering dihadiaikan dalam penelitian di perkembangan ekonomi nasional, dan



didefinisikan sebagai mekanisme untuk etika penelitian terhadap manusia

Dalam pelajaran obat-obatan, Fasifik fokus pada etika dalam kesamaan antara keuntungan beban untuk subjek untuk meninvesitas penggunaan noninvasive dan merendahkan kepediahan berarti dengan menentukan pembagian obat dalam mengurangi Frekuensi contoh cairan dan gas secara jasmani, dan dalam pemilihan pelajaran subjek yang mewakili target populasi kapanpun memungkinkan dari pada menyorat subjek ilmu placebo – Controlled menciptakan kewajiban khusus untuk potensi kekurangan subjek dan menimbulkan pertanyaan sulit tentang konsentrasi subjek.

Baru-baru ini pertahanan telah difokuskan pada persoalan penelitian kesehatan, khususnya yang telah dikerjakan bersama pasien secara ekonomi meningkatkan misalnya, kontroversi telah difokus pada pemberitaan transmisi perihal dari HIV menggunakan (AZT) Sejak Kasus secara ekonomi meningkatkan mungkin tidak akan memiliki placebo arm: mereka menegaskan bahwa I Standar untuk etika penelitian akan berlaku, tanpa menghiraukan kondisi sosial dan ekonomi subjek. Bioehka dan hal-hal itu secara langsung memenuhi penelitian yang dipertimbangkan kembali apakah subjek yang telah menderita dibawah kondisi kemiskinan mungkin menderita akibat eksploitasi penelitian kesehatan.

Mereka yang mendesain penyelidikan bahwa penyelidikan placebo-control adalah yang paling keras dan bahwa AZT tidak akan mengadakan sebaliknya pada populasi ini pendaftaran pada penyelidikan ini menawarkan keuntungan yang lebih baik mereka mengesahkan, dan tidak menghilangkan apapun yang dimiliki subjek, jika penelitian



memperkirakan kelanjutan perawatan sebelum kelahiran, keritik menegaskan bahwa akan ada asa kewajiban untuk meningkatkan kondisi latar belakang mereka daripada mengambil keuntungan kesempurnaan “Laboratorium”. Sementara penyelidikan telan menyebabkan kerusakan, penyelidikan telah selesai. Bahkan apakah peranan formasi penelitian atau peran lingkungan lusa yang melebihi. Apa yang telah disediakan peneliti? Sementara sangat mustahil untuk memakasa bahwa hanya penelitian secara etika yang dapat diterima oleh pasien dengan akses penuh yang meliputi banyak perawatan kesehatan kami tidak ingin membuat orang yang telah kehilangan dan melarat masuk menjadi “tikus percobaan”

Penelitian klinik dapat menargetkan kebutuhan dari perkembangan bangsa secara ekonomi dan mereka yang secara medis tidak semestinya diberitakan di USA. Sebelumnya kita harus berhati-hati dalam merancang dan mengimplementasikan penyelidikan untuk memastikan siapa yang paling mudah diserang, apakah penduduk lokal atau luar negeri, yang paling di tawarkan perlindungan dan keuntungan sebanding dari penyelidikan di mana mereka berpartisipasi. Penyelidikan harus puas kebutuhan populasi di mana itu berasal, dan mengembangkan produksi selam penelitian.

Konflik Kepentingan dan Industri Farmasi

Konflik kepentingan terjadi ketika tujuan pribadi perorangan tidak konsisten dengan tanggung jawab. Hubungan timbal balik antara peneliti, dokter dan ilmuwan dan industri farmasi telah memuncak dalam hal beragam khusus tentang konflik kepentingan.



Industri farmasi bergantung pada ilmuwan dan dokter klinik untuk penelitian, pengembangan, dan pemasaran sebaliknya, profesi kesehatan bergantung pada besarnya keuangan penelitian oleh industri farmasi sementara saling ketergantungan ini sering menguntungkan industri, penelitian, dan perawatan pasien, konflik kepentingan muncul karena dua hal:

- (1) Penelitian dan pengembangan obat, dan
- (2) pendidikan klinik dan pemasaran produk.

Penelitian dan pengembangan obat-obatan farmakologi, tak seperti beberapa ilmu kesehatan dasar, memiliki status yang unik ketika membahas potensi konflik kepentingan. Industri farmasi memadukan hasrat untuk menjelajahi dan mengembangkan keuntungan motivasi pemasaran dan target penjualan. Walaupun ilmuwan dan dokter membagi keinginan untuk perjalanan dan pengembangan obat-obatan dan motivasi oleh keinginan berkontribusi untuk mengembangkan pelayanan pasien, perusahaan Farmasi secara simultan dibawah tekanan kekuatan iklan Perusahaan Farmasi oleh karena itu ingin menawarkan insentif pada dokter-penelitian yang mengadakan penelitian, rekrut pasien atau yang membantu produksi dan test. Dibeberapa kasus boleh saja profesional mempertimbangkan bantuan dana dalam melaksanakan, analisis dan melaporkan penelitian.

Sebagai contoh, perusahaan Farmasi sering melakukan kontrak dengan seseorang dokter untuk merekrut pasien, sementara perawatan-perawatan pasien boleh saja sebaliknya terjadi tidak tersedia potensi konflik bisa saja berakibat kurangnya rencana penelitian, data interprestasi dan penyebaran hasil penelitian. Misalnya pada tahun 1986 penelitian di jurnal "Journal Of Generaha Internal Medicine



menemukan hubungan statistik yang signifikan antar dana perusahaan obat dan penghasilan sebuah terapi baru.

Tambahan, seperti ini halnya peraturan-peraturan peran tempat antara dokter di klinik – penelitian terkadang meperlobakan kewajiban pada perusahaan obat dan pasien: Dokter bersuami sebuah posisi tanggung jawab pada perusahaan sementara secara bersamaan bertugas melindungi pasien dapat dengan mudah di kompromi, sejak dokter juga memiliki potensi bertarung kepentingan dalam memutuskan pasiennya dalam percobaan. Tentangnya pasien boleh saja keliru percaya bahwa ketika dokter pribadi keluarga menyarankan mereka mendaftarkan sebagai subjek penelitian, dokter menyarankan mendaftarkan karena sebagian pasien ikut partisipasi bagaimanapun, mendaftarkan mungkin menawarkan pelayanan pasien tertentu.

Secara sederhana, prinsip otonomi dan berderma menyarankan pasien menjadi sponsor penelitian yang mana mereka undang mendaftarkan menyarankan beberapa potensi konflik antara kepentingan penelitian dokter dan rekomendasi perawatan.

Meskipun penyingkapan pasien itu penting, pasien secara umum skit untuk mengakses beberapa potensi konflik kepingan mereka sebenarnya. Tambahan untuk mengakses beberapa potensi konflik kepentingan mereka sebenarnya. Tambahan untuk penyimpangan pasien, kami membutuhkan persyaratan dukungan untuk hubungan penyidikan obat-obatan.

Institusi akan mengimplementasikan kebijakan yang jelas dan kebijakan petunjuk sebaiknya dikembangkan pendidikan klinik dan pemasaran produk.



Bidang kedua untuk konsentrasi etika adalah pendidikan klinik/dokter dan pemasaran produk. Batas antara "Pendidikan" dan pemasaran seringkali tidak jelas dan itu sering sulit untuk membedakan keinginan perusahaan untuk mendidik dokter tentang produk yang bisa saja mempertinggi harga perawatan kesehatan untuk menambah pendapatan. Sebagai orang pertama untuk semua resep obat, dokter memiliki kekuatan untuk menentukan obat yang man yang dapat bertarung dipasaran, membuat dokter sebagai target yang utama untuk berusaha dalam perusahaan farmasi. Faktanya perusahaan farmasi menghabiskan uang lebih dari 11 Milyar tiap tahun untuk berpromosi dipasaran. Antar 8.000. dan 13.000 dikeluarkan tiap tahun oleh masing-masing dokter.

Bagaimanapun, beberapa penyokong perusahaan menyusun konflik dengan tanggung jawab dokter untuk menarik pasien. Voluntary Code baru-baru ini diadopsi oleh penelitian Farmasi dan perawatan kesehatan profesional.

Akhirnya, memperakteknnya adalah fokus utama, sebagai dokter bisa saja membujuk untuk menentukan beberapa produk gratis kepada mereka yang tidak menghasilkan untuk mereka. Bagaimanapun produk gratis akan disediakan oleh perusahaan produk pada kantor dokter yang berhati-hati dan memilih obat berdasarkan indikasi kesehatan.

Sementara sampel disalurkan kekantor dokter diberikan kepada pasien bisa saja pasien mencoba obatnya beberapa minggu kemudian tetapi fastinya setelah mendapatkan anjuran dari dokter, mereka juga melayani pasien mulai saat memberikan produk berdasarkan karangan. Jadi, pasien dalam hal ini terjaga oleh dokter, yang



meremehkan diri sebagai penasehat sesuai prinsip berderma dan nonmalefisnse.

Persoalan pemasaran produk dipersembahkan dengan etika terbaik sebagai tambahan untuk mempromosikan produk di bahan untuk mempromosikan produk di jurnal kesehatan dan iklan di media terkenal, staf penjualan perusahaan farmasi akhir-akhir ini mengunjungi beberapa dokter. Meskipun.

Tujuan staf penjualan dengan jelas untuk mempromosikan jualan, sering kunjungan ini sebagai mana bentuk menambah ilmu dari dokter yang cukup sibuk atau penting. Perusahaan menghindari informasi pendidikan, menyediakan makanan dan biasanya bingkisan kepada dokter meskipun kunjungan itu sebagai bentuk untuk menjaga konflik kepentingan. Bingkisan melebihi nilai mata uang, perjalan kepinginapan untuk program "Pendidikan" dengan sedikit jasa berupa berupa dorongan atau insentif untuk menentukan obat atau menambahkan resep untuk hospital. Batasan antara bingkisan dan sogok tidak begitu tajam, dan dokter dan perusahaan obat harus selalu berusaha untuk menghindari beberapa hal yang tak layak. TAMA telah menyatakan pada Current Opinion pemberian sebaiknya keuntungan utama pasien dan tidak sebaiknya semata-mata hanya untuk nilai. Sementara dalam buku, dan pendidikan atau pekerjaan mungkin saja layak. Dokter sebaiknya tidak menerima bigkisan dari perusahaan obat yang telah saling mengenal. Jika penerimaan dan sebaiknya dihindari.

Siswa dan penduduk dari dunia kesehatan tidak dibebaskan dari pengaruh perusahaan obat beberapa siswa dan penduduk ditawari bingkisan berupa buku pendidikan atau peralatan dari sponsor Profesional muda harus benar-



benar berhati-hati untuk menghindari ketidak layakan dan sebaiknya menerima instruksi spesifik dalam beretika tetap dalam bidang dan membatasi interaksi dengan perwakilan.

Perusahaan obat

Wilayah untuk meneruskan pendidikan kesehatan sama saja dengan kontroversi keterpurukan, sebagai pelajar di dunia kesehatan akan menemui godaan beberapa perusahaan obat yang membutuhkan tenaga dokter untuk mengambil resep dan tergar tetap bisa bertarung dengan saingannya. Sementara beberapa industri sponsor penyediaan pendidikan membuka peluang yang bagus untuk tidak memihak, seperti ketika perusahaan obat menuliskan harga untuk program pendidikan tetapi tanpa pembatasan, begitu seringnya “Pendidikan” sebagai ungkapan pelembut untuk pemasaran, untuk pertimbangan yang logis, konferensi harus secara pokok didedikasikan untuk ilmu aktifitas dan pendidikan, dan penolongan utama untuk membawa kehadiran bersama dengan pasti untuk berlanjut pada wawasan yang luas

Sebagai tambahan, dokter boleh saja diundang untuk perkumpulan perusahaan obat-obat konsultan” konsultan-konsultan ini diundang untuk produk perusahaan dengan sedikit interaksi, sementara beberapa konsultan yang menyediakan pelayanan sungguh-sungguh.

Mungkin saja menerima kompensasi yang layak dan menerima pembayaran kembali untuk biaya perjalan penghargaan konsultasi atau penasehat yang tidak bisa digunakan untuk membenarkan kompensasi.



Seorang dokter

Seorang Pembicara diperusahaan mensponsori secara menggambarkan dari komunitas profesional sebaiknya subjek presentasi mereka pada kesamaan level ilmu mereka yang akan diaplikasikan saat pertemuan profesional khususnya mereka akan penahanan diri dari pengijinkan perusahaan Farmasi untuk mempengaruhi data mereka ketika perusahaan mendukung dosen dengan uang lebih dari diri mereka sendiri pelaksanaan acara akan menguasai acara dan Pembicara tergantikan jika Pembicara menyebutkan produk dia akan memastikan untuk menghindari beberapa penampilan yang tak layak dengan membandingkan produk dan tentunya mempersainkannya data mereka pada sponsor pendidikan menyajikannya dengan objektif dan teliti. Penambahan industri yang menjadi sponsor pendidikan, menyajikannya dengan objektif dan teliti, penambahan industri yang menjadi sponsor akan dicatat dan dipublikasikan pada laporan akhir. Akhirnya keduanya antara Pembicara dan para undangan akan meminta tuntutan dukungan berupa materi sebelum mendaftar dan hubungan materi berupa uang antara pembicaraan dan promtor telah dinyatakan.

Disamping penjelasan umum ini 3 pertanyaan penting untuk dipertimbangkan sebagai etika dalam penyusunan antara perusahaan farmasi dan peneliti dokter klinik, pertama akankah memalukan bagi dokter klinik jika masyarakat tahu tentang perjanjian uang? Perjanjian yang akan memalukan dan mendorong orang lain mencurigai konflik kepentingan. Kedua, apakah dokter menyatakan penyusunan/perjanjian keuangan pada pada pasien yang diundang oleh dokter klinik? Jika dokter merasa tidak menyadari membicarakan gaji dengan pasien karena terlihat



dengan jelas konflik kepentingan, dokter tidak akan berpartisipasi. Ketiga, akankah dokter klinik mengikuti strategi pengobatan yang sama jika tanpa insentif? Jika dokter akan lebih suka memiliki pengobatan obat-obatan dokter akan kembali mempertimbangkan penawaran pendaftaran untuk pasien.

1. Joel Martin, Seorang dokter anak-anak berada di fasilitas penduduk untuk mengatasi keterbelakangan mental anak-anak telah melakukan pendekatan dengan + MPC. Perusahaan mengikuti Dr. Martin Untuk mendaftarkan anak-anak berumur 4-7 di salah satu klinik percobaan untuk mencoba obat baru Dr. Martin menyadari bahwa orang tua anak-anak harus bisa diberitahu atau menolak kepentingan anak-anak mereka, resiko telah diminimalisir, dan segalanya mengenai keputusan. Perusahaan obat untuk mendaftarkan anak-anak keterbelakangan pemikiran modern bertujuan insiden fasilitas konjunhvititas sangat tinggi dan menyediakan pengaturan terbaik untuk melengkapi penelitian. Dr. Martin mempertimbangkan populasi yang memiliki fasilitas yang sangat mudah diserang Prinsip etika yang dimaksud Di. Martin Fokus pada.

- a) Otonomi
- b) Berderma
- c) Nonmalefisense
- d) Keadilan

2. Persoalan Pokok

Etika dengan penelitian kesehatan dalam pengembangan bangsa secara ekonomis, di bagian manakah subjek kesehatan yang layak :



- a) Subjek yang sering kali tidak mengeluh, selayaknya mereka tidak paham pentingnya sebuah penelitian, mengangkat persoalan tentang resiko dan keuntungan untuk melengkapi penelitian subjek.
 - b) Penelitian tidak mampu menyaratakan dari penghasilan dengan populasi kesehatan yang tak layak untuk menggambarkan kesimpulan yang mampu diaplikasikan di AS karena banyak variabel lainnya yang mempengaruhi hasil penelitian.
 - c) Subjek tidak diminta untuk tidak diberitahukan fokus, seperti mereka tak mampu mengerti akan kesempurnaan peneliti.
 - d) Subjek yang termasuk dalam percobaan penelitian yang tak tersedia di negara miskin tetap tersedia di AS, mengangkat persoalan dari hak mendapat keadilan kepada populasi yang tak diuntungkan di negeri mereka yang tidak menjadi bagian dari kekacauan
3. Kapan konflik kepentingan itu terjadi?
- a) Ketika tujuan pravasi seorang tak konsisten dengan tanggung jawab kepegawaian.
 - b) Ketika kepentingan peneliti seseorang terjadi konflik dengan penelitian individu, di institusi atau perusahaan lainnya.
 - c) Ketika kedua peneliti memiliki konflik diantara dirinya dan penelitian kepentingan dan masyarakat pengaruh pertahanan oleh Nuremberg Code
4. Susunan Brown komunitas dasar dokter penyakit dalam di little Town U.S.A telah menerima surat undangan untuk menjadi konsultan perusahaan modern farmasi. Modern seperti halnya Dr. Brown menghadiri pertemuan konsultan kesehatan di penginapan Golden Sunset



penginapan elegan yang jauhnya sekitar 1 jam dari Little Town. Agendanya meliputi presentase batu pagi diwakili oleh, pihak Modern, menghabiskan waktu makan siang untuk memberikan timbal balik kepada konsultan kesehatan yang diwakili oleh pihak perusahaan tetangga produknya, sisa waktu akhir pekan dijadwalkan untuk Dr. Brown untuk menikmati suasana penginapan Dr. Brown akan dibayarkan \$1.000 untuk pelayanan konsultan, konsultan ketika mempertimbangkannya apakah Dr. Brown akan hadir / tidak hadir:

- a) Memutuskan apakah dia akan berpikir menuju modern produk oleh kemurahan hati perusahaan: jika dia dipercaya dia bisa menyisakan objektifitas bisa saja diterima.
 - b) Tentukan apakah dia merasa menyenangkan menuju batas produk modern jika dia telah memuaskan produk modern dan menyukai merek untuk berkompetisi dia tidak akan berpikir dengan presentase mereka, jadi tak ada persoalan dalam kehadirannya.
 - c) Mempertimbangkan seberapa penting itu untuk perusahaan obat dapat mendapatkan respon pada produk mereka dari dokter dan hadir untuk memastikan bahwa perusahaan mendapatkan informasi akurat.
 - d) Mempertimbangkan bahwa waktunya berharga, jadi dia layak menjadi dia layak untuk mempertimbangkan modern
 - e) Mempertimbangkan pedoman asosiasi kesehatan Amerika dan memilih untuk hadir dengan 1 syarat.
5. American College Of Physician menyarangkan suatu standar yang bermanfaat ketika mempertimbangkan



etika ketaatan dari interaksi tertentu antara seseorang dokter dan industri.

- a) Menentukan apakah inraksi melanggar beberapa hukum atau UU jika tidak, aksi dapat diterima,
- b) Menentukan apakah menjadi kemampuan untuk mempunyai pencerahan-pengetahuan umum jika tidak, aksi akan dihadiri,
- c) Menentukan aksi kompromi batas keuntungan perusahaan farmasi dan oleh karena itu tidak ada kepentingan pemegang saham: jadi aksi akan dihidarkan,
- d) Menentukan apakah perawatan pasien dipengaruhi secara negatif jika tidak, aksi dapat diterima secara etika.

Jawaban

- 1) Dasar keadilan bersangkutan paut dengan pertimbangan ketika subjek dipilih untuk penelitian klinik. Membutuhkan anggota dengan populasi yang mudah diserang seperti membiasakan pasien dengan kehebatan mental tidak dieksploitasi, dasar otonomi akan sangat berkaitan dengan kemampuan orang tua untuk konsentrasi menolak kepentingan anak. Dr. Martin percaya jika resiko telah meminimalkan. Secara keseluruhan penelitian seperti menolak subjek, jadi penelitian dipusatkan oleh dasar nonmalesisense dan berdema. Dasar hak pengobatan pealing menyenangkan membutuhkan pasien, yang mana tidak dibicarakan disini
- 2) Persoalan etika muncul ketika salah satu 1 pengobatan pasien tidak layak dalam penelitian tanpa menyediakan mereka dengan tingkat perawatan yang tersedia untuk yang lain. Masalah



tanpa kerelaan sementara secara potensial merusak penelitian etika bukan merupakan masalah dalam pengobatan yang tidak layak dan tidak ditemukan di manapun subyeknya sebaiknya disediakan bersama informasi masalah dengan meyamarkan dari 14 populasi ke populasi / lainnya. Di manapun subyeknya sebaiknya disediakan bersama informasi pada tingkat di mana subyeknya dapat memahami dan meminta informasi. Subjek dapat dipahami dan minta informasi subyeknya dalam pengobatan kesehatan yang tersedia di negeri mereka sendiri, hanya itu yang disediakan di mana saja.

- 3) A. Konflik kepentingan terjadi ketika terjadi konflik kepentingan pribadi dengan tanggung jawab kepegawaian. Seperti yang diperlukan oleh seseorang jadi misalnya seorang profesional jadi misalnya seorang dokter yang berbagai perusahaan obat-obatnya sendiri yang mendukung percobaan klinik bersama dokter yang mendaftarkan pasien yang mungkin saja memiliki konflik kepentingan. Konflik kepentingan tidak bersinggungan secara umum antara peneliti atau syarat peraturan pertahanan oleh Nuremberg Code.
- 4) E. Pedoman The American Medical Association menyarankan Dr. Brown seharusnya tak perlu hadir jelasnya, ilmuwan pertemuan merupakan meragukan. Walaupun kami mempertimbangkan perundingan agaknya hampir sama dengan pertemuan pendidikan peran Dr. Brown sebagai "Konsultan" tidak menetapkan dan kompensasi untuk konsultannya terlihat seperti terlalu banyak. Meskipun percaya bahwa ia mampu menyisakan



objektif walaupun perusahaan telah dermawan, banyak penelitian memperlakukan bahwa persatuan telah pula berubah dalam pemberian perusahaan. Sama saya faktanya bahwa dia jarang menulis resep produk mereka bukan berarti bahwa dia tak mampu berkompromi, misalnya dia tak dapat menentukan produk baru dari perusahaan lainnya secara teliti karena pilihannya tetap menulis resep produk Modern, sementara tak dapat disangka bila waktu berharga, nilai perusahaan akan dihabiskan untuk tindaknya

- 5) B. Mempertimbangkan apakah kemauan memiliki rencana yang telah dikenal secara umum adalah tes etika yang tepat dari sebuah aksi sementara seseorang melakukan pekerjaan yang biasa saja untuk dikenali untuk sebagian orang tes ini dapat menyediakan pedoman yang bermanfaat. Fakta sederhana bahwa kerendahan moral membuat seorang tidak diterima dalam lingkungan akhirnya meskipun perawatan pasien tidak diterima dalam lingkungan akhirnya meskipun perawatan pasien tidak hanya dapat secara langsung dipengaruhi oleh aksi, aksi bisa saja secara etika memberikan kesan bahwa dokter tidak sepantasnya terpengaruh oleh perusahaan farmasi dan dengan demikian berkemampuan mendapatkan perawatan pasien dibelakang keuntungan perusahaan.

Pertimbangan Akhir

Dasar-dasar ekonomi, derma, nonmalefisiensi, dan keadilan menyediakan kerangka untuk menganalisa persoalan untuk menganalisa persoalan mengenai penelitian klinik dan hubungan yang kompleks antara pengetahuan,



industri dan perawatan pasien untuk mengembangkan pengetahuan tentang persoalan ini, kerangka dasar sebaiknya diisi dengan pemahaman pertimbangan budaya, tugas dan kewajiban dasar profesi, dan analisa kembali persoalan bioetika kelanjutan penelitian dengan cermat tentang bioetika di farmakologi adalah jaminan sebagai kami kembangkan dengan wawasan yang lebih baik kedalam moral dilema di lapangan (praktek)

Dr. Drew Percobaan Obat-obatan Hipertensi

Lee Drew, MD, telah diundang oleh perusahaan farmasi untuk berpartisipasi dalam percobaan obat-obatan terbaru untuk hipertensi. Untuk setiap pasien Dr. Drew merekrut melalui praktek pribadi yang sederhana miliknya, dia menerima \$1.000 untuk menolong membiayai harga dari tarikan/pengambilan darah tiap triwulan dan menambahkan kebutuhan pekerjaan tulis-menulis. Disamping itu, sistem komputer Dr. Drew akan menggantikan Modern Farmasi untuk memungkinkan pelacakan pasien yang terbaik. Memberikan penurunan harga pembayaran. Dr. Drew dapat benar-benar menggunakan dukungan keuangan tetapi apa keajaiban dari penawaran obat pada pasien. Apakah ini hanya sebuah ikut-ikutan atau obat tiruan, dirancang terutama untuk menghasilkan uang bagi perusahaan obat-obatan. Dan jika begitu, bisakah ia dibenarkan dalam meminta pasien untuk mendaftar dalam penelitian ini? Masih, Dr. Drew menemukan insentif keuangan yang menggiurkan dan tahu bahwa resiko untuk pasien itu rendah. Bagaimana sebaiknya Dr. Drew menyelesaikan dilema etikanya ?

Answer : Dr. Drew menghadapi beberapa pertanyaan etis dalam memutuskan apakah yang atau tidak untuk berpartisipasi dalam sidang obat hipertensi disponsori oleh



perusahaan modern farmasi. Dalam memastikan apakah akan berpartisipasi, Dr. Drew akan fokus pada keunggulan peranan seorang dokter sebagai pelayan masyarakat untuk melindungi pasien dari kritis, dan menyadari bahwa peran seorang peneliti tidak sama penting. Setelah menetapkan prioritas kewajiban Dr. Drew untuk menyediakan pelayanan yang baik untuk pasien dan melindungi pasien dari kritis, Dr. Drew akan menaksir nilai penelitiannya. Menaksir nilai memerlukan analisa apakah data akan merubah proses perawatan pasien atau sebaliknya menyediakan keuntungan secara ilmiah, melebihi keuntungan farmasi.

Lebih lanjut, Dr. Drew akan menguji kebenaran penelitian dan menaksir apakah terancang dengan baik dapat menjawab pertanyaan sementara merendahkan resiko dan memaksimalkan keuntungan untuk subyek. Dr. Drew akan mempertimbangkan apakah subjek akan dipilih secara adil, dan apakah subjek akan diberitahukan. Dr. Drew akan mempertimbangkan kualitas etis dan meninjau penelitian yang telah melalui protokol oleh institusi Review Borad, dan melihat jika persoalan etis protokol yang telah terangkat tidak memiliki tujuan. Akhirnya, Dr. Drew akan mempertimbangkan apakah penawaran pembayaran sepadan dengan waktu usaha, pengeluaran biaya untuk mendaftarkan pasien dan implementasi percobaan. Penawaran sistem komputer lebih baik memungkinkan pasien untuk mengikuti jejak khususnya penyakit, sejak ini dapat terbantahkan apakah sistem yang sungguh-sungguh melayani kebutuhan pasien atau hanya untuk melayani kebutuhan perusahaan obat. Pada beberapa kasus, pedoman PhRMA merekomendasikan bahwa seorang dokter tidak menerima pembayaran lebih \$100 walaupun jika mereka menawarkan keuntungan pada pasien, jadi Dr. Drew tidak akan menerima sistem komputer bahkan jika ketiadaan itu



membuatnya tidak mungkin untuk berpartisipasi dalam penelitian.

Akhirnya, jika Dr. Drew merasa bahwa penelitiannya bernilai terancang dengan baik dan berstandar etis, sebelum mendaftarkan beberapa pasien Dr. Drew akan mempertimbangkan apakah pasien menjalani terapi dengan baik. Mendaftarkan yang paling mudah dipertanggungjawabkan untuk pasien yang tidak menjalani dengan baik dan yang paling bermasalah secara etis untuk pasien yang menjalani terapi yang efektif. Persoalan-persoalan ini, meskipun kompleks, harus dipertimbangkan dan diselesaikan sebelum Dr. Drew menentukan partisipasi etis yang dapat dipertanggungjawabkan.





BAB IX



OBAT YANG MEMPENGARUHI SARAF AUTOMATIC

Organisasi Dan Fungsi Saraf Sistem Umum

Sistem saraf dibagi menjadi dua bagian: sistem saraf pusat (SSP) dan sistem saraf perifer (PNS). The SSP terdiri dari otak dan sumsum tulang belakang. PNS terdiri dari semua aferen (sensorik) neuron, yang membawa impuls saraf ke SSP dari organ akhir sensorik pada jaringan perifer, dan semua aferen (motor) neuron, yang membawa impuls saraf dari SSP ke efektor jaringan perifer. The efferentsystem perifer lebih lanjut dibagi ke dalam sistem



saraf somatik dan sistem saraf otonom. Sel-sel efektor dipersarafi oleh sistem saraf somatik adalah Sel Otot Rangka. Sistem Saraf Otonom Innervates Tiga Jenis Sel Efektor: (1) Otot Polos, (2) Otot Jantung, (3) Kelenjar Eksokrin. Sedangkan Sistem Saraf Somatik dapat berfungsi secara refleks, kontrol sukarela dapat diberikan, tetapi kontrol fefleks adalah yang terpenting. Kedua efektor somatik dan otomatis dapat secara refleks keluar oleh impuls saraf yang timbul dari organ-organ akhir sensorik yang sama. Sebagai contoh, ketika tubuh terkena dingin, head loss diminimalkan oleh pembuluh darah vasocomtrictionof di kulit dan dengan curling jasmani. Pada saat yang sama, produksi panas meningkat dengan peningkatan tonus skeletalmucle dan menggigil dan dengan peningkatan metabolisme karena sebagian sekresi epinefrin. secara umum, fungsi dari sistem saraf autonimic adalah untuk menjaga konsistensi dari lingkungan internal (homeostasis). Ini termasuk pengaturan sistem kardiovaskular, pencernaan, suhu tubuh, metabolisme, dan sekresi kelenjar eksokrin.

Perbedaan Anatomi Antara Somatik Dan Otonom Sistem Saraf

Perbedaan anatomi antara somatik dan otonom sistem saraf perifer telah menyebabkan klasifikasi mereka sebagai terpisah dari divisi sistem saraf. Perbedaan ini ditunjukkan pada gambar di bawah. Akson dari neuron motorik somatik meninggalkan ssp dan perjalanan gangguan whitout ke sel efektor yang dipersarafi. Sebaliknya, dua neuron diperlukan untuk menghubungkan ssp dan sel efektor visceral dari sistem saraf otonom. Neuron pertama dalam urutan ini disebut neuron preganglionik. Neuron kedua. Neuron kedua, yang sel tubuh berada dalam ganglion, perjalanan ke sel visceraeffector; hal itu disebut neuron postganglionik.



Sistem Saraf Otonom

Neuron preganglionik dari sistem saraf simpatik memiliki tubuh sel mereka di daerah toraks dan lumbar dari sumsum tulang belakang, disebut divisi torakolumbalis. Neuron preganglionik dari divisi parasimpatik memiliki tubuh sel mereka di breinstem dan di wilayah sakral dari sumsum tulang belakang, disebut divisi kraniosakral. The kranial bagian dari sistem saraf parasimpatis innervates struktur di kepala, leher, dada, dan perut (misalnya, perut, bagian dari usus, dan pankreas). Serat parasimpatis kranial meninggalkan SSP di okulomotorius, wajah, glossopharyngeal, dan saraf kranial vagal. Pembagian sakral dari sistem saraf parasimpatis menginervasi sisa intestines and visera pelvis.

Lokasi dari otonom Ganglia

Ganglia simpatis terdiri dari dua rantai dari 22 ganglia segmentally diatur lateral kolom tulang belakang. Serat preganglionik meninggalkan sumsum tulang belakang di akar ventral yang berdekatan dan masukkan tetangga ganglia, di mana mereka membuat hubungan sinaptik dengan neuron postganglionik. Beberapa serat preganglionik melewati ganglia vertebral tanpa membuat koneksi sinaptik dan wisata dengan cara splanknikus untuk dipasangkan ganglia prevertebral di depan tulang belakang, di mana mereka membuat hubungan sinaptik dengan neuron postganglionik. Selain itu, beberapa serat preganglionik simpatis melewati splanknikus ke kelenjar adrenal dan membuat hubungan sinaptik pada sel chromaffin dari medula adrenal. Karena ganglia simpatis terletak dekat dengan tulang belakang, serat preganglionik simpatis umumnya pendek. Serat postganglionik umumnya panjang, karena mereka muncul dalam ganglia vertebral dan



harus melakukan perjalanan ke sel efektor yang dipersarafi. Ada pengecualian untuk generalisasi ini. Beberapa ganglia kebohongan simpatik dekat organ dipersarafi (misalnya, kandung kemih dan reetum); dengan demikian, ini serat preganglionik panjang dan serat postganglionik pendek. Sebaliknya, ganglia parasimpatis terletak sangat dekat dengan atau benar-benar dalam organ dipersarafi oleh neuron postganglionik parasimpatis.

Rasio preganglionik ke Postganglionik Neuron

Sebuah simpatik cabang serat preganglionik tunggal beberapa kali setelah memasuki ganglion dan membuat koneksi sinaptik dengan sejumlah neuron postganglionik. Selain itu, beberapa cabang serat fiber preganglionik ini dapat naik atau turun ke ganglia vertebra yang berdekatan dan berakhir pada tambahan jumlah neuron postganglionik di ganglia ini juga. Oleh karena itu, aktivitas dalam neuron preganglionik simpatis tunggal dapat mengakibatkan aktivasi dari sejumlah sel efektor di daerah-daerah yang terpisah dari tubuh. Secara anatomis, sistem saraf simpatik dirancang untuk menghasilkan aktivitas fisiologis luas. Sistem saraf simpatik mempersiapkan tubuh untuk aktivitas berat otot, stres, dan keadaan darurat. Sebaliknya, neuron preganglionik parasimpatis sangat terbatas dalam distribusi mereka. Secara umum, serat preganglionik tunggal parasimpatis membuat koneksi sinaptik dengan hanya satu atau dua neuron postganglionik. Untuk alasan ini, panjang dengan fakta bahwa ganglia dekat atau tertanam dalam organ dipersarafi, neuron preganglionik parasimpatis individu mempengaruhi hanya daerah kecil dari tubuh atau mempengaruhi organ hanya spesifik. Sistem saraf parasimpatis terlibat dengan akumulasi, penyimpanan, dan pelestarian sumber daya tubuh. Ketika pusat integratif



simpatik di otak yang aktif (oleh kemarahan, stres, atau keadaan darurat), resourcesare tubuh dimobilisasi untuk pertempuran atau untuk penerbangan. Stimulasi sistem saraf simpatis menyebabkan percepatan denyut jantung dan peningkatan kekuatan kontraktil dari otot jantung. Ada peningkatan aliran darah (vasodilatasi) melalui otot rangka dan aliran darah (vasocontstriction) menurun melalui kulit dan organ visceral. Aktivitas saluran pencernaan, seperti aktivitas peristaltik dan sekresi, menurun, dan sfingter usus dikontrak. Para murid yang melebar. Peningkatan rinciannya glikogen (glikogenolisis) di hati menghasilkan peningkatan gula darah, sedangkan pemecahan lipid (lipolisis) di jaringan adiposa menghasilkan peningkatan asam lemak darah; ini reaksi biokimia membuat energi tersedia untuk jaringan aktif. Selain aktivasi umum dari sistem simpatis dalam respon terhadap stres, bisa ada aktivasi homeostatis lebih diskrit dari sistem simpatik. Sebagai contoh, sebuah refleks terkait perubahan selektif dalam aliran simpatik terhadap sistem kardiovaskular dapat terjadi. Sistem parasimpatis dirancang untuk berfungsi lebih atau kurang secara sistem organ, biasanya dalam kondisi stres minimal. Sebagai contoh, aktivasi saluran pencernaan berlangsung selama pencernaan makanan; penyempitan pupil dan akomodasi untuk penglihatan dekat sangat penting untuk membaca.

Neurotransmitter Otonom

Dua neurotransmitter PNS, asetilkolin dan norepinefrin, memiliki kepentingan klinis tertentu. Keduanya disintesis dan disimpan terutama di terminal saraf sampai dirilis oleh impuls saraf. Perlu dicatat, untuk menghindari kebingungan, thet di Amerika Serikat pemancar dalam sistem saraf simpatik disebut sebagai



norepinephrine and hormon medula adrenal utama disebut sebagai epinefrin. Di Eropa dan mose dunia kedua zat ini disebut noradrenalin dan adrenalin, masing-masing. Neurotransmisi di PNS terjadi pada tiga situs utama: (1) sinapsis preganglionik di kedua ganglia parasimpatis dan simpatis, (2) parasimpatis dan simpatis persimpangan pengefektif postganglionik, dan (3) semua somatik piring akhir motor di otot rangka. Asetilkolin adalah pemancar dirilis pada semua situs tersebut kecuali untuk sebagian besar persimpangan pengefektif simpatis. Neuron yang melepaskan asetilkolin disebut neuron kolinergik. Norepinefrin adalah pemancar dirilis paling simpatis postganglionik pengefektif persimpangan. Neuron yang melepaskan zat ini disebut neuron adrenergik atau noradrenergik. Tidak semua neuron postganglionik simpatis yang noradrenergik. Neuron postganglionik simpatis yang menginervasi kelenjar keringat dan beberapa pembuluh darah di otot rangka adalah kolinergik; yaitu, mereka melepaskan asetilkolin daripada norepinefrin, meskipun secara anatomis mereka neuron simpatis (Gbr. 9.1). Obat yang meniru tindakan asetilkolin yang disebut cholinomimetic, dan orang-orang yang meniru epinephrine dan/atau norepinefrin yang adrenomimetic. Obat cholinomimetic juga disebut obat parasympathomimetic. Obat adrenomimetic sering disebut simpatomimetik. Reseptor dengan yang asetilkolin dan obat cholinomimetic lainnya berinteraksi disebut cholinoreceptors, sedangkan reseptor dengan yang norepinefrin, epinefrin, atau obat-obatan adrenomimetic lainnya menggabungkan disebut adrenoceptor. Hal ini umum baik dalam buku teks dan bto literatur ilmiah melihat reseptor ini disebut sebagai kolinergik atau reseptor adrenergik. Ini adalah penggunaan yang tidak tepat dari istilah harus diterapkan hanya untuk



saraf. Obat yang menentang tindakan asetilkolin dikenal sebagai antagonis cholinoreceptor; orang-orang yang memusuhi norepinefrin dikenal sebagai antagonis adreseptor. Sejumlah zat lain yang dirilis oleh neuron simpatis dan parasimpatis, sering neuron yang sama yang melepaskan norepinefrin atau asetilkolin. Zat ini termasuk adenosin trifosfat (ATP), neuropeptide Y, dan substansi P.

Persarafan Dari Berbagai Organ Oleh Sistem Saraf Simpatis dan Parasimpatis

Banyak organ visceral dipersarafi oleh kedua divisi sistem saraf otonom. Dalam kebanyakan kasus, ketika organ menerima persarafan ganda, dua sistem kerja bertentangan satu sama lain. Dalam beberapa jaringan dan organ, dua innervations memberikan pengaruh yang berlawanan pada sel efektor yang sama (misalnya, node sinoatrial dalam hati), sementara di jaringan lain menentang tindakan terjadi karena sel-sel efektor yang berbeda diaktifkan (misalnya, melingkar dan radial otot di iris). membentuk satu pembuluh darah antara sel innervated. "bengkak" tunjangan area berselang-seling penggelunturan terminal axons adalah dikenal sebagai varicosities (Ara. 9. 2 dan 9.3). Diantara masing-masing varicosity adalah mitochondria dan banyak gelembung mengandung neurotransmitter.

Gelembung dengan intim terbelit pada pelepasan pada pemancar ke dalam synaptic atau neuroeffector membelah sebagai respons atas satu potensial tindakan. Mengikuti [pelepasan, harus pemancar tebarkan ke sel effector, di mana ini saling berinteraksi dengan sel yang peka rangsangan pada sel ini untuk menghasilkan satu tanggapan. Jarak di antara varicosities dan sel effector membedakan dengan sangat dari tisu ke tisu. Otot memperlancar, otot jantung, dan exocrine kelenjar sel tidak mengandung



morphologically mengkhususkan daerah yang dapat diperbandingkan untuk akhir lempeng dari rangka otot berupa.

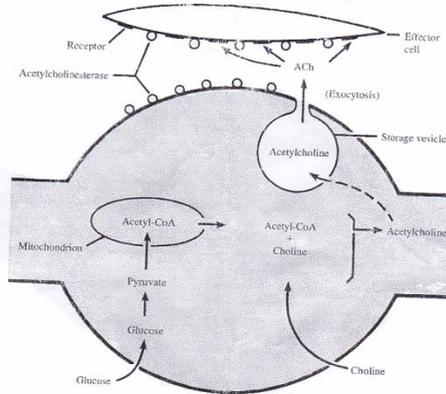
Pada ganglia otomatis, varicosities pada cabang terminal dari preganglionic axons mendatangi ke dalam kontak tutup terutama semata dengan dendrit dari sel ganglionic dan perbuatan koneksi synaptic dengan mereka.

Masuk Transmisi Neurochemical

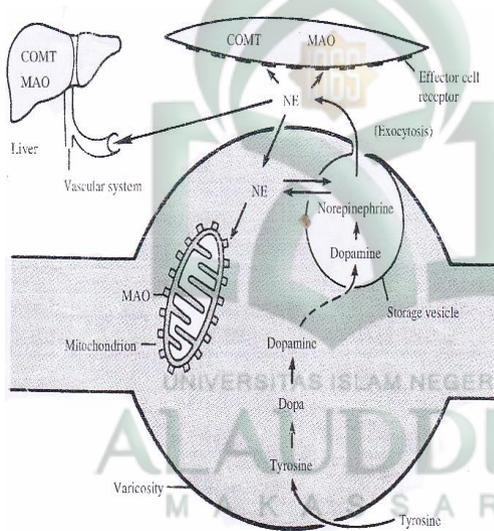
Dengan tanpa melihat jenis dari neuron dalam pembahasan, fundamental masuk transmisi kimia jadi sama. Masing-masing sebesar tahapan ini adalah satu lokasi potensial untuk intervensi pharmakologis pada transmisi normal berjalan:

1. Sintese dari pemancar
2. Penyimpanan dari pemancar
3. Pelepasan dari pemancar oleh satu potensial tindakan saraf
4. Interaksi dari pemancar tercair dengan sel yang peka rangsangan pada selaput sel effector dan perubahan berhubungan pada sel effector
5. Pembersihan cepat dari pemancar dari sekitar dari sel yang peka rangsangan
6. Penemuan dari sel effector ke status yang dahului pemancar tindaki





Gambar 21



Gambar 22

Varicosity memperlihatkan proses dari sintese dan penyimpanan dari acetylcholine pada satu cholinergic neuron. Juga terlihat adalah pelepasan dari acetylcholine (exocytosis) dan lokasi dari acetylcholinesterase, nonaktifkan yang acetylcholine.

Varicosity dari satu noradrenergic neuron memperlihatkan sintese dan penyimpanan dari

norepinephrine. Juga terlihat adalah pelepasan dari norepinephrine (MODA) dan rute kelipatan untuk keaiban. COMT, catechol o methyltransferase; MAO, monoamine oxidase.

Sintese, penyimpanan, pelepasan, dan pembersihan dari acetylcholine

Proses yang dilibatkan di transmisi neurochemical pada satu cholinergic neuron diperlihatkan di figur 9.2. Awal substrates untuk sintese dari acetylcholine adalah *glukosa dan choline*. Glukosa memasuki neuron atas pertolongan memudahkan angkut. Ada beberapa ketidak-setujuan seperti ke apakah choline memasuki sel oleh angkut aktif atau dimudahkan. Pyruvate memperoleh dari glukosa diangkut ke dalam mitochondria dan terkonversi ke *acetylcoenzyme satu (CoA acetyl*. Acetyl CoA diangkut belakang ke dalam cytosol. Dengan bantuan dari enzim acetyl choline transferase, acetylcholine dipadukan dari acetyl CoA dan choline. acetylcholine kemudian adalah mengangkut ke dalam dan penyimpanan pada gelembung penyimpanan oleh seperti mekanisme tidak diketahui nam`un.

Kepemimpinan dari satu potensial tindakan melalui cabang terminal dari satu axon menyebabkan depolarization dari membran varicosity, menghasilkan pada pelepasan dari molekul pemancar melalui *exosytosis*. Adalah masukan dari extracellular atur jarak (biophase), acetylcholine saling berinteraksi dengan cholinoreceptors.

Satu faktor kunci pada proses dari exocytosis adalah masukan dari ion kalsium extracellular selama depolarization. Modifikasi dari kalsium konsentrasi extracellular atau dari masukan kalsium oleh karenanya dapat dengan jelas mempengaruhi neurotransmission.



Interaksi di antara pemancar dan sel yang peka rangsangan mereka siap yang dapat dibalik, dan angka dari sel yang peka rangsangan kompleks transmitta membentuk adalah satu fungsi langsung dari sejumlah pemancar pada biophase. Panjang dari waktu yang molekul tetap utuh dari acetylcholine tersisa di yhe biophase adalah pendek sebab *acetylcholinesterase* , satu enzim yang dengan cepat hydrolyzes acetylcholine, apakah higly pusatkan pada permukaan luar dari keduanya prejunctional (neuronal) dan postjunctional (sel effector) membran. Satu hidrolisis cepat dari acetylcholine oleh hasil enzim pada satu penurunan dari konsentrasi dari pemancar bebas dan satu pemisahan cepat dari pemancar dari sel yang peka rangsangan ini; kecil atau tidak ada acetylcholine menerlepas ke dalam edaran dengan seketika dinonaktifkan oleh esterases plasma.

Pembersihan cepat dari pemancar penting ke kontrol elok dari neurotransmission. Sebagai satu concequence dari pembersihan cepat,kebesaran dan jangka waktu dari akibat yang dihasilkan oleh acetylcholine secara langsung terkait ke frekuensi dari pelepasan pemancar,yang, ke frekuensi dari potensial tindakan menghasilkan pada neuron.

Sintese, Penyimpanan, dan pembersihan dari Norepinephrine

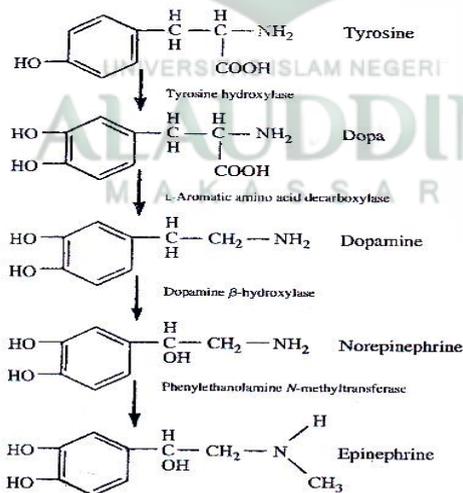
Transmisi di noradrenergic neurons sedikit banyak lebih rumit, particulary dalam hubungan dengan mekanisme dengan mana pemancar disingkirkan dari biophase yang berikut ke ini lepaskan. Transmisi Noradrenergic diwakili dalam diagram di figure9.3.

Sintese dari norepinephrine berawal dengan amino asam *tyrosine*, masuki yang neuron oleh pengangkut aktif, barangkali dimudahkan oleh satu permease. Pada neuronal cytosol,tyrosine dikonversi oleh enzim *tyrosine hydroxylase*



ke *dihydroxyphenylalanine (dopa)*, yaitu mengonversi ke *dopamine* oleh enzim *l amino asam berbau harum decarboxylase*, kadang kala memasukkan *dopadecarboxylase*. *dopamine* dengan aktif diangkut ke dalam gelembung penyimpanan, yang ini terkonversi ke *norepinephrine* (pemancar) oleh *dopamine b hydroxylase*, satu enzim pada gelembung penyimpanan.

Di noradrenergic neurons, hasil akhir adalah *norepinephrine*. Pada medulla tentang ginjal, sintese dibawa sesuatu melangkah selanjutnya oleh enzim *phenylethanolamine n methyltransferase*, yang konversi *norepinephrine* ke *epinephrine*. Tentang ginjal manusia medulla mengandung kira-kira empat waktu kita banyak *epinephrine* seperti *norepinephrine*. Absensi dari enzim ini di noradrenergic neurons bertanggungjawab absensi dengan jumlah berpengaruh nyata dari *epinephrine* di noradrenergic neurons. Struktur dari senyawa ini diperlihatkan pada gambar berikut.



Gambar 23. Masuk jalan kecil buatan dari epinephrine dan norepinephrine.

Sejak enzim konversi itu dopamine ke norepinephrine (dopamine β hydroxylase) ditempatkan hanya pada gelembung, angkut dari dopamine ke dalam gelembung adalah satu penting mengganggu sintese dari norepinephrine. Angkut yang sama ini sistem adalah esensial bagi penyimpanan dari norepinephrine. Terdapat sebuah kecenderungan untuk norepinephrine bocorkan dari gelembung ke dalam yhe cytosol. Kalau norepinephrine tersisa pada cytosol, banyaknya akan dihancurkan oleh satu enzim mitochondrial, monoamine oxidase(*MAO*) . Bagaimanapun, kebanyakan dari norepinephrine bahwa membocorkan keluar gelembung dengan cepat kembali ke gelembung penyimpanan oleh angkut yang sama sistem kerusakan itu dopamine ke dalam gelembung penyimpanan. *Ini adalah penting untuk satu pemahaman sesuai dari aksi obat untuk mengingat bahwa angkut lajang ini syste, memanggil vesicular angkut, adalah satu penting unsur berdua sintese dan penyimpanan dari norepinephrine.*

Sukai pemancar cholinergic, pemancar noradrenergic dilepaskan oleh potensial tindakan melalui exosytosis, konten dari keseluruhan gelembung dikosongkan ke dalam biophase (synaptic atau daerah junctional). Similary, formasi dari kompleks sel yang peka rangsangan pemancar adalah satu fungsi langsung dari konsentrasi dari pemancar pada biophase dan siap yang dapat dibalik. Di kejadian ini, sel yang peka rangsangan adalah adrenoceptors.

Di sana proses sumbangkan ke pembersihan dari norepinephrine dari biophase:

1. Angkut kembali ke dalam noradrenergic neuron (*serapan ulang*), diikuti oleh yang manapun penyimpanan vesicular atau dengan enzymatic inactivation oleh mitochondrial MAO. Angkut dari



norepinephrine ke dalam neurons adalah satu sodium memudahkan proses serupa dengan itu untuk choline angkut.

2. Difusi dari synapse ke dalam edaran dan kebinasaan enzymatic terakhir pada hati dan eksresi renal.
3. Pengangkut aktif dari pemancar tercair ke dalam sel effector (*serapan extraneronal*) diikuti oleh enzymatic inactivation oleh atechol - *O* - methyltransferase.

Neuronal mengangkut sistem adalah paling penting mekanisme untuk menyingkirkan norepinephrine. Apapun norepinephrine pada edaran wil equilibrate dengan junctional extracellular mengalir dan jadi dengan demikian yang dapat diakses berdua ke sel yang peka rangsangan dan ke neuronal angkut. Dengan demikian, angkut neuronal adalah satu mekanisme penting untuk perubahan akibat dan jangka waktu dari aksi dari norepinephrine atau epinephrine, apakah ini bebas dari tentang ginjal medulla atau diurus seperti obat. *Serapan Neuronal terutama semata satu mekanisme untuk menyingkirkan norepinephrine agak dibandingkan pemeliharanya.* Di bawah paling keadaan, sintese dari lagi norepinephrine adalah sangat mampu untuk melestarikan dengan kebutuhan dari transmisi, bahkan pada absensi lengkap dari neuronal serapan ulang.

Ini penting untuk membuat satu pembedaan bersih di antara neuronal dan vesicular angkut. neuronal mengangkut accurs dari junctional extracellular alir (biophase) jarak lintas selaput sel dari neuron dan ke dalam neuronal cytosol. angkut vesicular dari neuronal cytosol ke seberang membran dari vesicle dan ke dalam gelembung. walau ini dua sistem siap mengangkut keduanya norepinephrine dan epinephrine, obat tertentu akan dengan memilih menghalangi satu atau sistem angkut yang lain.

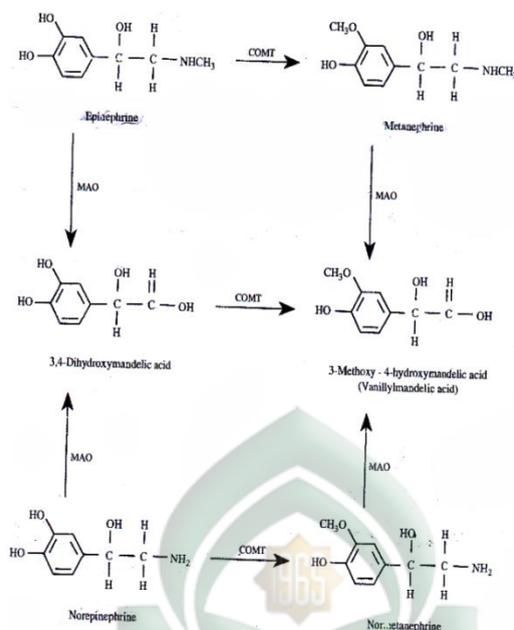


detik paling penting mekanisme untuk menyingkirkan norepinephrine dari synapse adalah lepas dari neuronally melepaskan norepinephrine ke dalam edaran umum dan metabolisme ini pada hati. hati yang punya dua enzim yang melaksanakan fungsi ini: catechol o methyltransferase (COMT) dan MOA.

COMT adalah satu enzim spesifik, menerima hanya catecholsas substrates. Satu catechol adalah satu unsur dengan dua hidroksit kelompok berdekatan pada satu tak jenuh enam membering akhir hasil dari aksi dari COMT adalah o methylation dari hidroksit kelompok meta pada catechol nucleus. figure 9.5 menggambarkan aksi dari COMT pada norepinephrine atau epinephrine. reaksi ini mengurangi aktivitas biologi dari norepinephrine atau epinephrine paling tidak 100 - lipat.

MAO adalah satu banyak kurang enzim pembeda di situ ini akan mengatalisasi romoval dari satu group amina dari satu fariety dari substrates. aksi dari MAO pada norepinephrine dan epinephrine juga ditandai di figur 9.5. daftar dari ini substrates adalah sangat besar, meliputi unsur endogeneous (norepinephrine, epinephrine, dopamine, tyramine, 5 - hydroxy tryptamine) dan banyak obat yang adalah amina. paling tidak pada otak, dua bentuk terpisah dari MAO telah dideskripsikan: Jenis A MAO dan MAO menetik B. jenis twu dibedakan atas dasar substrate dan specificity penghambat.





Gambar 164

Rute primer dari metabolisme dari norepinephrine dan epinephrine. COMT, catecho o methyltransferase; MAO, monoamine oxidase.

Walau yang manapun COMT atau MAO mungkin berulah pertama pada pengedaran norepinephrine atau epinephrine, COMT adalah lagi dengan cepat berulah enzim, dan oleh karenanya molekul lagi adalah o mengandung metil kemudian deaminated dibandingkan terbalik. Beberapa norepinephrine dan epinephrine tampak tidak berubah pada air seni. Bagian lebih besar, bagaimanapun, apakah metabolized dan produk dari metabolisme mengeluarkan pada air seni, sering sebagai hubung.

Pengukuran dari norepinephrine, epinephrine, dan metabolisme mereka pada air seni mendasari bantuan diagnostik berharga, terutama pada pelacakan dari tumor

yang memadukan dan mengeluarkan norepinephrine dan epinephrine (misalnya, pheochromocytoma).

Catecholamines dapat diangkut ke dalam sel effector (serapan extraneuronal). Sel ini umumnya mengandung keduanya COMT dan MAO. Proses berkombinasi dari serapan extraneuronal dan o methylation diyakini satu kecil kecuali secara fungsional berpengaruh nyata, lokasi dengan rugi tidak dapat diubah dari catecholamines. Peran tepat dari extraneuronal MAO di pemancar inactivation tersisa tidak diketahui.

Sel Yang Peka Rangsangan Pada Sel Autonomic Effector

Sel yang peka rangsangan untuk acetylcholine dan obat terkait (cholinoreceptors) dan untuk norepinephrine dan obat terkait (adrenoceptors) adalah berbeda. Acetylcholinewill tidak saling berinteraksi dengan sel yang peka rangsangan untuk norepinepherine, dan norepinepherine tidak akan saling berinteraksi dengan cholinoreceptors. Sel yang peka rangsangan ini adalah selektif bukan saja untuk mereka masing-masing agonist tapi juga untuk mereka masing-masing obat penentang; yang, pukai yang memprovokasi atau menghalangi acetylcholine di cholinoreceptors tidak akan memprovokasi norepinephrine di adrenoceptors dan bolak balik.

Cholinoceptors

Aksi dari mengurus acetylcholine pada sistem effector innervated oleh parasympathetic postganglionic neurons (sel otot lancar, sel otot jantung, dan exocrine kelenjar sel) diserupai aksi yang dihasilkan oleh secara alami terjadi pabrik muscarine alkaloida. Aksi dari keduanya acetylcholine dan muscarine pada mendalam effectors adalah serupa dengan itu dihasilkan oleh saraf rangsangan



parasympathetic. Lagipula, akibat dari acetylcholine, muscarine, dan saraf rangsangan parasympathetic pada mendalam effectors diprovokasi oleh atropine, alkaloida pabrik lain.

Administrasi dari acetylcholine meniru akibat stimulatory dari nikotin, alkaloida dari pabrik tembakau, pada autonomic ganglia dan medulla tentang ginjal. Ini mempunyai menjadi praktek umum untuk menunjuk tujuan acetylcholine pada mendalam effectors sebagai aksi muscarinic dari acetylcholine dan untuk akibatnya pada ganglion autonomic dan tentang ginjal medulla sebagai aksi nicotinic dari acetylcholine. Masing-masing sel yang peka rangsangan dipanggil muscarinic dan nicotinic cholinoreceptors atau muscarinic dan sel yang peka rangsangan nicotinic dari acetylcholine.

Aksi dari acetylcholine pada rangka otot berupa motor berakhir lempeng menyerupai bahwa dihasilkan oleh nikotin. Dengan demikian, cholinoreceptor pada rangka otot berupa adalah satu sel yang peka rangsangan nicotinic. Berdasarkan penentang kepandaian memilih, bagaimanapun, autonomic dan sel yang peka rangsangan somatic nicotinic adalah tidak ada pharmacologically serupa (melihat Bab 14).

Secara kimiawi berbeda itu exogenous yang berbeda agonists dan penentang dapat mencirikan antara mereka. Bermanfaat bagi hebat obati telah diperoleh dari keaneka ragaman ini sebab ini memungkinkan pembangunan dengan agen obati itu dapat dengan memilih meniru atau memprovokasi aksi dari acetylcholine. Keaneka ragaman seperti itu dari sel yang peka rangsangan subtypes berada untuk lain neurotransmitters sebagai tambahan terhadap acetylcholine.



Adrenoceptors

Adrenoceptors saling berinteraksi tidak hanya dengan norepinephrine tapi juga dengan hormon medullary tentang ginjal epinephrine dan sejumlah secara kimiawi berhubungan obat. Bagaimanapun, tanggapan yang dihasilkan oleh menurut banyaknya atau menurut mutu dari satu sama lain.

Atas dasar kepandaian memilih diamati dari aksi antara agonists dan penentang, ini diusulkan itu dua jenis dari adrenoceptors berada. Ini diangkat sebagai satu dan b adrenoceptors. Sesudah itu, ini mempunyai menjadi diperlukan untuk menggolongkan adrenoceptors selanjutnya ke dalam α_1 -, α_2 -, β_1 -. Dan β_2 - subtypes sel yang peka rangsangan. Tabel 9.1 menandai pengetahuan hadiah dari distribusi dari subtypes dari adrenoceptores dalam berbagai jaringan.

α_1 - adrenoceptors ditempatkan di postjunctional (postsynaptic) situs pada tisu innervated oleh adrenergic neurons. α_2 - Adrenoceptors mempunyai satu presynaptic (yaitu, neuronal) lokasi dilibatkan pada larangan umpan balik dari norepinephrine release dari terminal saraf (didiskusikan kemudian). α_2 - Receptors juga dapat terjadi postjunctionally. β_1 - adrenoceptors ditemukan terutama pada perasaan dan adipose jaringan, sementara β_2 - adrenoceptors ditempatkan pada sejumlah situs, meliputi otot memperlancar brochial dan pembuluh darah rangka otot berupa, dan adalah asso ciated dengan kesantiaan otot memperlancar.

Aktivasi dari α_1 - adrenoceptors di otot memperlancar dari pimpinan pembuluh darah ke vasoconstriction, sementara aktivasi dari β_2 - adrenoceptors di pembuluh darah dari rangka otot berupa menghasilkan vasodilation.



Aktivasi dari β_1 - adrenoceptors pada tisu jantung menghasilkan satu peningkatan pada kecepatan-angka hati dan contractile paksa.

Norepinephrine dan epinephrine adalah kuat satu adrenoceptor agonists, sementara isoproterenol, satu sintetik.

TABLE 9.1 Responses to Adrenergic and Cholinergic Nerve Stimulation

Organ or Tissue Function	Predominant Adrenoceptor Type	Adrenergic Response	Cholinergic Response*
Heart^b			
Rate (chronotropic effect)	β_1	Increase	Decrease
Contractile force (inotropic effect)	β_1	Increase	None
Conduction velocity (dromotropic effect)	β_1	Increase	Decrease
Eye			
Pupil size	α_1	Constriction of radial muscle causing dilation (mydriasis)	Contraction of circular muscle (miosis)
Accommodation		No innervation	Contraction of ciliary muscle producing accommodation for near vision
Bronchial smooth muscle	β_2	Relaxation	Contraction
Blood vessels (arteries and arterioles)			
Cutaneous	α_1	Constriction	No innervation ^c
Visceral	α_1	Constriction	No innervation ^c
Pulmonary	α_1	Constriction	No innervation ^c
Skeletal muscle	α_1, β_2	Constriction ^d	No innervation ^c
Coronary	α_1, β_2	Constriction, dilation ^e	No innervation ^c
Cerebral	α_1	Constriction	No innervation ^c
Veins	α_1	Constriction	No innervation
Gastrointestinal tract (tone, motility, and secretory activity)	α_1, β_2	Decrease ^f	Increase
Sphincters	α	Contraction	Relaxation
Splenic capsule	α_1	Contraction	No innervation
Urinary bladder			
Detrusor muscle	β	Relaxation	Contraction
Trigone-sphincter muscle	α_1	Contraction	Relaxation
Uterus	α_1, β_2	Contraction-relaxation ^g	Contraction-relaxation
Glycogenolysis			
Skeletal muscle	β_2	Increase	None
Liver	α_1, β_2	Increase	None
Lipolysis	β_1	Increase	None
Renin secretion	β_1	Increase	None
Insulin secretion	α_2	Decrease	Increase

*Muscarinic cholinceptors. See Chapter 12 for a discussion of subtypes

^bThere are some β_2 -receptors in the heart. The ratio of β_1 to β_2 varies with the region and the species. In the human heart, the ratio of β_1 to β_2 is about 3:2 in atria and 4:1 in ventricles.

^cThere are some α_2 -receptors in some vascular smooth muscle.

^dLow doses of epinephrine of endogenous or exogenous origin plus other β_2 -receptor agonists dilate these blood vessels.

^eExogenously administered cholinergic drugs dilate these blood vessels.

^fDilation is the dominant in vivo response, owing to indirect effects.

^g α_2 -Adrenoceptors may be involved in hypersecretory responses.

^hResponses depend on hormonal state.

Gambar 25

Adrenomimetic, adalah selektif untuk B1 - dan B2 - adrenoceptors. Norepinephrine dan epinephrine adalah dengan demikian otent vasoconstrictors dengan katil vaskuler yang berisi sebagian besar satu adrenoceptors, sementara isoproterenol mempunyai sedikit akibat di kapal ini.

Isoproterenol dan epinephrine adalah kuat B2 - adrenoceptor agonists; norepinephrine adalah satu secara relatif lemah B2 - adrenoceptor agonist. Isoproterenol dan epinephrine menghasilkan vasodilatation pada rangka otot berupa, tapi norepinephrine tidak; rada ini menghasilkan vasoconstriction melalui α_1 - adrenoceptors. Isoprotereno, epinephrine, dan norepinephrine adalah kuat B1 - adrenoceptor agonists; dengan demikian, semua tiga dapat merangsang perasaan (Tabel 9.1).

Keberadaan dari satu B3 - adrenoceptor yang baru-baru ini telah dipertunjukkan di manusia adipose jaringan seiring dengan B1 - adrenoceptor. Penaikan observasi ini kemungkinan yang padahal obat obati mungkin dengan memilih mengubah metabolisme lipid dan oleh karenanya sediakan manajemen obati dari kegendutan. B3 - sel yang peka rangsangan dan baru-baru ini diidentifikasi subtypes pada α_1 - dan α_2 - recepto golongan ($\alpha_1A, \alpha_1B, dsb.$) juga belum termasuk dalam tabel, sejak seperti namun sedikit obat obati mencirikan antara ini subtypes selanjutnya. Satu eksepsi adalah tamsulosin, satu penentang dengan beberapa kepandaian memilih untuk α sel yang peka rangsangan pada saluran kandung kemih.

Sel yang peka rangsangan Presynaptic

Presynaptic atau sel yang peka rangsangan prejunctional ditempatkan pada berujung syaraf presynaptic dan fungsi untuk mengontrol sejumlah pemancar



melepaskan per dorongan syaraf dan dalam beberapa peristiwa untuk mempengaruhi rate dari sintese pemancar melalui beberapa seperti umpan balik namun yang tidak dapat ditentukan mekanisme. Sebagai contoh, selama perulangan rangsangan saraf, ketika konsentrasi dari pemancar melepaskan ke dalam synaptic atau belahan junctional secara relatif tinggi, pemancar tercair mungkin mengaktifkan sel yang peka rangsangan presynaptic dan karena itu kurangi pelepasan selanjutnya dari pemancar. Demikian satu aksi mungkin mencegah rangsangan berlebihan dan berlarut-larut dari sel postsynaptic. Pada kasus, aktivasi dari sel yang peka rangsangan presynaptic akan menjadi bagian dari satu *mekanisme balikan negatif*.

Sel yang peka rangsangan presynaptic mungkin punya arti farmakologis, sejak beberapa obat mungkin berulah di bagian yang manapun dengan mencegah pemancar dari menjangkau sel yang peka rangsangan precynaptic, sebab dengan demikian pemancar berlebihan pelepasan, atau dengan secara langsung sel yang peka rangsangan presynaptic pond pine dan karena itu kurang sejumlah pemancar melepaskan per impuls.

Bersifat mencegah presynaptic α -adrenoceptors dirikan pada noradrenergic neurons dari α -subtype. Adrenoceptors dari β subclass juga terjadi presynaptically, dan aktivasi dari pimpinan sel yang peka rangsangan ini untuk menambahkan norepinephrine lepaskan. Kepentingan fisiologis dan farmakologis dari presynaptic ini β - sel yang peka rangsangan adalah kurang tertentu dibandingkannya adalah untuk presynaptic α -sel yang peka rangsangan.

Sel yang peka rangsangan Presynaptic untuk unsur nonadrenomimetic (misalnya, acetylcholine, adenosine) juga telah ditemukan pada berujung syaraf presynaptic



simpatik. Kepentingan dan peran mereka pada modulasi Dari Neurotransmission Belum Definitely Menentukan.

Intervensi Farmakologis Di Neurotransmission

Obat yang terdaftar di Tabel 9.2 pengaruh spesifik masuk cholinergic atau transmisi adrenergic. Ini dan banyak obat lain yang mengubah transmisi didiskusikan pada bab yang berikut.

Transmission Step	Adrenergic Nerves	Cholinergic Nerves
Synthesis of transmitter	α -Methyl dopa	Hexicholinium
Storage of transmitter	Reserpine	None known
Release of transmitter	Guanehtidine	Botulinum toxin
Combination of transmitter with receptor	Prazosin (α -receptors) Propranolol (β -receptors)	Atropine (muscarinic receptors) <i>d</i> -Tubocurarine (nicotinic receptors)
Destruction or removal of transmitter from site of action	Tolcapone (COMT inhibitor) Phenelzine (MAO inhibitor) Tricyclic antidepressants (inhibit neuronal transport)	Physostigmine (cholinesterase inhibitor)
Recovery of postsynaptic cell from the effects of the transmitter	None known	Succinylcholine

Gambar 26

Pernyataan

- Semua jenis berikut dari sel adalah innervated oleh sistem syaraf autonomic TERKECUALI: (Satu) Otot Memperlancar pembuluh darah
 - Rangka Otot Berupa
 - Sinoatrial tangkai pohon
 - Kelenjar Ludah
 - Otot memperlancar Usus

2. Semua struktur berikut punya satu significant cholinergic innervation TERKECUALI:
 - A. Ventricular buas dinding
 - B. Sinoatrial tangkai pohon
 - C. Atrioventricular tangkai pohon
 - D. Pundi
 - E. Bagian Usus Paling Bawah
3. Otot memperlancar radial dari iris adalah innervated oleh:
 - A. Terutama Semata noradrenergic neurons simpatik
 - B. Terutama Semata sumpathetic cholinergic neurons
 - C. Terutama Semata parasympathetic cholinergic noradrenergic neurons
 - D. Terutama Semata parasympathetic cholinergic neurons
 - E. Dengan Sama oleh parasympathetic neurons simpatik
4. Sel yang peka rangsangan pada rangka otot berupa dan lempeng menjawab ke:
 - A. Acetylcholine dan muscarine
 - B. Acetylcholine dan nikotin
 - C. Acetylcholine, muscarine, dan nikotin
 - D. Hanya muscarine dari tiga pilihan pada c
 - E. Hanya nikotin dari tiga pilihan pada c
5. α -Adrenoceptors secara menyolok terbelit di mana salah satu berikut?
 - A. pemecutan Jantung



- B. kesantiaan Usus
 - C. contractility Jantung
 - D. larangan Presynaptic
 - E. Vasoconstriction
6. Kesantiaan otot memperlancar adalah paling berhubungan dengan yang mana salah satu adrenoceptors berikut?
- A. β_1
 - B. β_2
 - C. β_3
 - D. α_1
 - E. α_2

JAWABAN

1. **B.** Rangka otot berupa adalah innervated oleh sistem syaraf somatic. Semua pilihan lain adalah tisu yang adalah innervated oleh sistem syaraf autonomic.
2. **A.** Serabut Cholinergic tidak innervate otot ventricular, walau di situ adalah berpengaruh nyata cholinergic innervation ke SA tangkai pohon (B) dan AV tangkai pohon (C). Bidang gastrointestinal, meliputi bagian usus paling bawah (E),secara ekstensif innervated oleh serabut cholinergic, seperti halnya pundi (D).
3. **A.** Rangsangan dari simpatik noradrenergic neurons ke singkatan lantaran iris dari otot memperlancar radial dan dilasi dari murid (mydriasis).
4. **B.** Sel yang peka rangsangan pada lempeng akhir rangka otot berupa ditandai sebagai satu sel yang peka rangsangan nicotinic. Ini menjawab terhadap keduanya



nikotin dan ke acetylcholine. Ini tidak menjawab ke muscarine; yang ini adalah tak satu pun sel yang peka rangsangan muscarinic.

5. **E.** α 1-sel yang peka rangsangan adalah terkemuka adalah otot memperlancar dari pembuluh darah; aktivasi dari pimpinan sel yang peka rangsangan ini ke vasoconstriction. Pemecutan jantung (S) dan singkatan jantung (C) terutama semata sehubungan dengan β -rangsangan sel yang peka rangsangan dari sel yang peka rangsangan α 1 dan β 1-rangsangan.
6. **B.** Kesantiaian otot memperlancar terutama semata pada pengaruh dari sistem nerves simpatik. Kontrol ini terutama semata melalui β 2-sel yang peka rangsangan. β 1-sel yang peka rangsangan ditemukan terutama pada perasaan dan adipose jaringan. α 1-sel yang peka rangsangan ada di situs postjunctional pada tisu innervated oleh adrenergic neurons. α 2-sel yang peka rangsangan biasanya presynaptic, sementara β 3 adrenoceptors terlihat seperti terutama semata di adipose jaringan.

Bacaan Tambahan

- Sistem Syaraf Appenzeller O. The Autonomic (ed. ke-4). Amsterdam: Elsevier, 1990.
- Ciriello J et al. Organisasi dari Sistem Syaraf Autonomic: Mekanisme pusat dan Sekeliling. New York: Liss, 1987.
- Furness JB dan Costa M. Sistem Syaraf Tentang Isi Perut. New York: Churchill Livingstone, 1987.



Hieble JR et al. Rekomendasi untuk nomenklatur dari α 1-adrenoceptors: Pembaharuan konsensus. *Pharmacol rev*1995;47:267 - 270.

Perserikatan internasional dari Farmakologi. Ikhtisar IUPHAR dari Pemeran sel yang peka rangsangan dan Klasifikasi (ed ke-2). London: Media IUPHAR, 2000.

Limbird, LE (ed). Alfa - 2 sel yang peka rangsangan Adrenergic, Clifton, NJ: Humana, 1988.

Perkins, JD (ed). Beta sel yang peka rangsangan Adrenergic. Clifton, NJ: Humana, 1991.





BAB X



OBAT-OBAT/ADRENOMIMETIK

DAFTAR OBAT

NAMA GENERIK	HALAMAN
Lbuterol	105
Amfetamin	106
Dobutamin	105
Dopamin	103
Efedrin	105
Epinefrin	101

NAMA GENERIK	HALAMAN
Isoproterenol	102
Metaraminol	105
Metoksamin	105
Norepinefrin	101
Fenilefrin	105
Tarbutalin	105

Obat *adrenomimetic* meniru efek stimulasi saraf simpatis adrenergik pada efektor simpatik; obat ini juga disebut sebagai *agen simpatomimetik*. Transmisi adrenergik noropinerprine dan hormon medula adrenal epinefrin juga tercakup dalam judul yang luas ini. Obat adronomimetic adalah kelompok penting dari agen terapeutik yang dapat digunakan untuk menjaga tekanan darah atau untuk meringankan serangan yang mengancam jiwa dari asma bronkial akut. Obat-obat ini juga terdapat dalam banyak obat bebas untuk influenza karena mereka menyempitkan pembuluh darah mukosa dan dengan demikian mengurangi hidung tersumbat.

Kimia

Obat adrenomimetic dapat dibagi menjadi dua kelompok besar berdasarkan struktur kimianya: katekolamin dan nonkatekolamin. Katekolamin termasuk norepinefrin, epinefrin, dan dopamin, yang semuanya terbentuk secara alami, dan beberapa zat sintetis, yang paling penting adalah isoproterenol (isopropil norepinefrin). Kerangka struktur dari katekolamin ditunjukkan pada Gambar 10.1.

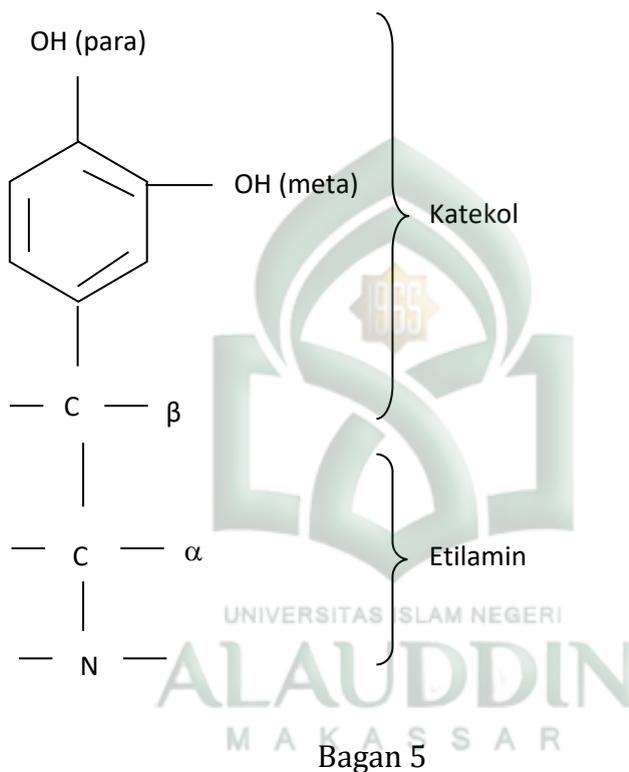
L-isomers adalah bentuk alami dari epinefrin dan norepinefrin dan memiliki efek farmakologis jauh lebih besar daripada D-isomers. Diseluruh dunia, epinefrin dan norepinefrin dikenal masing-masing sebagai *adrenalin* dan *noradrenalin*.

Cara kerja

Banyak obat adrenaomimetic menghasilkan respon dengan berinteraksi dengan adrenoceptor pada sel efektor simpatik. Sebuah pemeriksaan dari Tabel 9.1 menunjukkan bahwa efektor simpatik memiliki aktivitas di α_1 -, α_2 -, β_1 -, or



β_2 - adrenoreseptor. Obat Adrenomimetic bervariasi dalam afinitas mereka untuk setiap subkelompok adreseptor. Beberapa, seperti apinephrine, memiliki afinitas tinggi untuk semua adreseptor. Yang lainnya relatif selektif. Sebagai contoh, isoproterenol memiliki afinitas tinggi untuk β_1 - dan β_2 -



Bagan 5

Kerangka struktur dari Katekolamin

Adrenoseptor tetapi afinitas yang sangat rendah untuk α -adrenoseptor; isoproterenol memiliki afinitas tinggi untuk α - and β_1 -adrenoseptor tetapi afinitas yang relatif rendah untuk β_2 -receptor.

Efek dari pemberian obat adrenomimetic pada jenis tertentu dari sel efektor tergantung pada selektivitas



reseptor obat, karakteristik respon sel efektor, dan jenis dominan adreseptor yang ditemukan pada sel. Sebagai contoh, sel-sel otot polos pada banyak pembuluh darah hanya memiliki atau didominasi α -adreseptor. Interaksi dari senyawa-senyawa dengan adreseptor-adreseptor ini memulai sebuah rantai peristiwa di sel otot polos vaskular yang menyebabkan aktivasi proses kontraktile. Dengan demikian, norepinefrin dan epinefrin, yang memiliki afinitas tinggi untuk α -adreseptor, menyebabkan otot vaskular berkontraksi dan pembuluh darah mengalami vasokonstriksi. Karena otot polos bronkus mengandung β_2 -adreseptor, respon dalam jaringan ini ditimbulkan oleh aksi β_2 -adreseptor agonist yang menyebabkan relaksasi sel otot polos. Epinephrine dan isoproterenol, yang memiliki afinitas tinggi untuk β_2 -adreseptor, menyebabkan relaksasi otot polos bronkus. Norepinefrin memiliki afinitas rendah untuk β_2 -adreseptor dan relatif lemah untuk relaksasi bronkiolar.

Obat Adrenomimetic dapat dibagi menjadi dua kelompok besar berdasarkan mekanisme kerjanya. Norepinefrin, epinefrin, dan beberapa adrenomimetik terkait menghasilkan respon dalam sel efektor dengan langsung merangsang α - atau β -adreseptor dan disebut sebagai *kerja langsung* obat adrenomimetic.

Banyak obat adrenomimetic lainnya, seperti amphetamine, tidak dengan sendirinya berinteraksi dengan adreseptor, namun mereka menghasilkan efek simpatik dengan melepaskan norepinefrin dari tempat penyimpanan neuronal (vesikel). Norepinefrin yang dilepaskan oleh senyawa ini berinteraksi dengan reseptor pada sel-sel efektor. Adrenomimetik ini disebut sebagai *kerja tidak langsung* obat adrenomimetic. *Efek yang ditimbulkan oleh*



kerja tidak langsung obat mirip dengan yang dihasilkan oleh norepinefrin.

Karakteristik penting dari kerja tidak langsung obat adrenomimetic adalah bahwa suntikan berulang atau infus berkepanjangan dapat menyebabkan *takifilaksis* (secara bertahap mengurangi respon untuk mengulang pemberian). Ini adalah hasil dari pengurangan secara terus menerus ketersediaan dari penyimpanan norepinefrin yang dapat dilepaskan pada pemberian obat berulang. Batasan waktu dari takifilaksis akan berbeda dengan agen-agen individu.

Tindakan dari banyak kerja secara tidak langsung obat adrenomimetic dikurangi atau dihapuskan oleh pemberian sebelumnya baik kokain atau obat antidepresan trisiklik (misalnya, imipramine). Senyawa ini dapat memblokir sistem transportasi saraf adrenergik dan dengan demikian mencegah kerja secara tidak langsung obat untuk dibawa ke dalam saraf dan mencapai vesikel penyimpanan norepinefrin. Obat lipofilik (misalnya, amfetamin), bagaimanapun, dapat masuk ke saraf dengan difusi dan tidak memerlukan sistem transportasi membran.

Perusakan dan gangguan bedah saraf adrenergic mengarah ke jaringan efektor meryumbang kerja secara tidak langsung obat adrenomimetic tidak efektif. karena norepinefrin saraf tidak lagi tersedia untuk dikeluarkan karena saraf telah merosot. Selain itu, pasien yang dirawat karena hipertensi dengan reserpin atau guanethidine, yang menguras penyimpanan norepinefrin dalam neuron adrenergik (lihat Bab 20), merespon buruk terhadap pemberian kerja secara tidak langsung obat adrenomimetic.

Beberapa obat adrenomimetic bekerja baik secara langsung maupun tidak langsung; yaitu, mereka melepaskan beberapa norepinefrin dari tempat penyimpanan dan juga



langsung mengaktifkan reseptor jaringan. Obat-obat tersebut disebut *kerja-campuran* adrenomimetics. Namun, obat adrenomimetic paling penting dalam terapi pada manusia bekerja baik secara langsung maupun tidak langsung.

Hubungan Struktur-Kerja Antara Obat Adrenomimetik

Sifat dari substitusi dibuat pada dasar kerangka phenylethylamine di posisi para dan meta dari cincin benzena atau β -karbon dari sisi rantai yang menentukan apakah obat adrenomimetic akan bertindak langsung atau tidak langsung. Obat adrenomimetic yang bekerja langsung, yang memiliki dua atau lebih atom karbon (misalnya, isoproterenol) yang ditambahkan ke grup amino mereka, hampir murni hanya substansi kecil dalam grup amino mereka (misalnya, norepinefrin dan epinefrin), biasanya merupakan α -adrenoceptor agonist, tetapi mungkin β -adrenoceptor agonist juga demikian. Norepinefrin memiliki kerja yang sangat lemah pada β_2 -adrenoceptor tapi kuat pada kerja β_1 -adrenoceptor. Epinefrin memiliki afinitas tinggi untuk kedua β_1 - dan β_2 -adrenoceptor.

Obat-obat Adrenomimetic tanpa substitusi pada cincin benzena mereka (misalnya, amfetamin dan efedrin) biasanya cukup larut dalam lemak, mudah melewati sawar darah otak, dan dapat menyebabkan stimulasi sistem saraf pusat (SSP).

Struktur obat adrenomimetic tertentu akan mempengaruhi kerentanannya untuk dimetabolisme dengan catechol-O-methyltransferase (COMT) dan monoamine oxidase (MAO). Kerja dari COMT adalah spesifik untuk struktur katekol. Jika salah satu kelompok meta atau para hidroksil tidak ada, COMT tidak akan memetabolisme obat.



Adanya substitusi, seperti kelompok metil, pada α -Karbon dari sisi rantai mengurangi afinitas obat adrenomimetic untuk MAO. Juga, obat dengan substitusi besar di terminal nitrogen tidak akan terdegradasi oleh MAO. Sebuah noncatecholamine yang memiliki gugus metil yang melekat pada α -Karbonnya tidak akan dimetabolisme baik itu oleh enzim dan akan memiliki durasi kerja yang sangat lama (misalnya, amfetamin).

Peran Second Messenger Di Respon Reseptor-Mediated

Obat adrenomimetic, termasuk katekolamin yang terbentuk alami, memulai respon mereka dengan menggabungkan α -, β -, atau adrenoseptor dopamin. Interaksi ini memicu serangkaian peristiwa biokimia mulai dalam membran sel efektor yang akhirnya berujung pada produksi respon fisiologis, misalnya kontraksi, sekresi, relaksasi, atau mengubah metabolisme. Total proses konversi aksi sinyal eksternal (misalnya, norepinefrin berinteraksi dengan reseptornya) untuk respon fisiologis (misalnya, kontraksi otot polos pembuluh darah) disebut transduksi sinyal.

Setelah pengikatan agonis (massanger pertama) untuk reseptor yang sesuai pada permukaan luar sel efektor, massenger kedua menghasilkan (atau mensintesis) dan berpartisipasi dalam serangkaian reaksi biokimia tertentu yang pada akhirnya menghasilkan generasi dari respon fisiologis tertentu dengan sel itu (Gambar. 10.2 dan 10.3). Untuk kedua α - dan β -adrenoseptor, proses transduksi sinyal tampaknya melibatkan partisipasi protein G (lihat Bab 2)

Jalur khusus messenger kedua merupakan sistem sinyal yang sangat serbaguna yang dapat memodifikasi



(merangsang atau menghambat) banyak proses seluler termasuk sekresi, kontraksi dan relaksasi, metabolisme, rangsangan saraf, pertumbuhan sel, dan apoptosis. Messenger kedua yang berpartisipasi dalam transduksi sinyal meliputi siklik adenosin monofosfat (cAMP), diasilgliserol, dan inositol trifosfat. Setelah dibebaskan dalam sel, messenger kedua akan mengaktifkan jalur sinyal tertentu. Sebagai contoh, inositol trifosfat berfungsi dengan memobilisasi kalsium dari penyimpanan intraseluler atau saluran pembukaan; kalsium dapat digunakan untuk memulai kontraksi otot polos vaskular, kemungkinan melalui jalur protein fosforilasi (Gambar. 10.3). Diasilgliserol dikenal untuk merangsang enzim, protein kinase C, yang memfosforilasi protein intraseluler tertentu, beberapa di antaranya mengatur mekanisme ionik seperti penukar Na^+ / H^+ dan saluran kalium Gambar 10.2 Peran dari siklis 3', 5' - adenosine monofosfat (cAMP) sebagai messenger kedua dalam aksi dari katekolamin yang bekerja pada β -reseptor. ATP, adenosine trifosfat.

Keutamaan dasar dari sistem sinyal yang ditemukan dalam sel-sel yang berbeda sangat mirip. Tampaknya fosfolasi protein merupakan jalur akhir yang umum dalam mekanisme molekuler yang melalui neurotransmitters, hormon, dan impuls saraf yang menghasilkan banyak efek biologis mereka dalam sel target.

Aksi Farmakodinamik Norepinefrin, Epinefrin, Dan Isoproterenol

Efek Vascular

Efek kardiovaskular norepinefrin, epinefrin, dan isoproterenol ditunjukkan pada tabel di berikut.



Tabel 23 Efek kardiovaskular dari Katekolamin pada Manusia (dalam dosis terapi 0.1-0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ IV atau 0.5-1.0 mg SC)

Fungsi Kardiovaskular	Epinefrin	Norepinefrin	Isoproterenol
Tekanan darah sistolik	++	+++	0+
Tekanan darah diastolik	-	++	--
Rata-rata tekanan darah	+0-	++	--
Total resisten perifer	--	+++	---
Denyut nadi (efek kronotropik)	+	-	++
Stroke output (efek inotropik)	++	+	++
Cardiac output	+++	-0	+++

Kunci: 0 = tidak ada efek; + = meningkat; - = berkurang. Jumlah symbol menunjukkan perkiraan besarnya respon.

Perbedaan pada kerja ketiga katekolamin pada berbagai vaskular bed disebabkan baik dengan afinitas yang berbeda yang dimiliki oleh katekolamin untuk α - dan β -adrenoseptor dan perbedaan dalam distribusi relatif dari reseptor di vaskular bed tertentu. Tanggapan hemodinamik dari vaskular bed utama untuk amina-amina tersebut ditunjukkan pada tabel berikut.

Tabel 24 Respon dari Vaskular Bed Utama untuk Dosis Biasa dari Katekolamin

Vascular bed	Tipe reseptor*	Norepinefrin	Epinefrin	Isooproterenol
Pembuluh darah kulit	α	Konstriksi	Konstriksi	Tidak ada
Pembuluh darah visceral	α	Konstriksi	Konstriksi	Tidak ada (dilatasi lemah)
Pembuluh darah ginjal	α	Konstriksi	Konstriksi	Tidak ada (dilatasi lemah)
Pembuluh darah koroner	α, β	Dilatasi	Dilatasi	Dilatasi
Otot polos pembuluh darah rangka	α, β	Konstriksi	Dilatasi	Dilatasi
Pembuluh darah pial	α, β	Konstriksi / dilatasi	Konstriksi / dilatasi	Dilatasi

*Sementara hampir semua pembuluh darah memiliki α_1 -reseptor, beberapa juga memiliki α_2 -reseptor. Stimulasi baik dari kedua subtype umumnya mengakibatkan vasokonstriksi.

Pembuluh darah kulit dan selaput lendir terutama mengandung α -adrenoceptors. Kedua epinefrin dan norepinefrin menghasilkan penyempitan kuat dalam jaringan ini, yang secara substansial mengurangi aliran



darah yang melaluinya. Isopreterenol, yang hampir merupakan β -adrenoseptro agonis murni, memiliki sedikit efek pada pembuluh darah kulit dan selaput lendir. Pembuluh darah di organ visceral, termasuk ginjal, kandungannya didominasi α --adrenoseptor, meskipun beberapa β_2 -adrenoseptor juga ada. Akibatnya, epinefrin dan norepinefrin menyebabkan vasokonstriksi dan mengurangi aliran darah yang melalui ginjal dan organ visceral lainnya. Isoproterenol menghasilkan baik tidak adanya berpengaruh atau vasodilatasi lemah.

Pembuluh darah di otot rangka mengandung kedua α - dan β -adrenoseptor. Norepinefrin menyempitkan pembuluh darah tersebut dan mengurangi aliran darah melalui interaksi dengan α -adrenoceptors. Isoproterenol melebarkan pembuluh-pembuluh di otot rangka dan sebagai konsekuensinya meningkatkan aliran darah melalui jaringan dari interaksi dengan β_2 -adrenoseptor. Epinefrin memiliki kerja yang lebih kompleks pada pembuluh darah ini karena afinitas tinggi untuk kedua α - dan β_2 -adrenoseptor. apakah epinefrin menghasilkan vasodilatasi atau vasokonstriksi pada otot rangka tergantung pada dosis yang diberikan. dosis rendah epinefrin akan melebarkan pembuluh darah; dosis yang lebih besar akan membatasi mereka.

Meskipun beberapa faktor dapat mempengaruhi aliran darah melalui pembuluh koroner, yang paling importantof ini adalah produksi lokal metabolit vasodilator yang dihasilkan dari stimulasi yang disebabkan peningkatan bekerja dengan hati. α - Adrenoreseptor dan β - adrenoseptor di tempat tidur vasculer koroner tidak memainkan peran utama dalam menentukan efek vasodilator dari administrasi epinephrineor norepinefrin.



Efek pada sistem kardiovaskuler utuh

Peningkatan aktivitas neuron simpatis menyebabkan peningkatan denyut jantung (efek kronotropik positif, atau takikardia) dan peningkatan kekuatan kontraksi jantung (efek inotropik positif) sehingga output stroke meningkat. curah jantung, yang merupakan fungsi dari tingkat dan output stroke, demikian meningkat, *fisiologis meningkat dalam nada simpatik hampir selalu disertai dengan penurunan tonus vagal parasimpatis*; ini memungkinkan ekspresi penuh efek peningkatan tonus simpatis pada aktivitas jantung.

Peningkatan nada simpatik menyempitkan pembuluh darah di sebagian besar tempat tidur vasculer karena itu menyebabkan kenaikan bersih resistensi perifer total. meningkatkan tonus meningkat simpatik rilis saraf norepinefrin dan interaksinya baik dengan β - adreseptor pada sel jantung dan dengan α - adreseptor pada sel otot polos pembuluh darah. sebagai konsekuensinya, systolik dan tekanan darah diastolik yang tinggi. berikut bahwa tekanan darah arteri rata-rata juga harus meningkatkan

Norepinefrin

Norepinephrine, diberikan kepada orang dewasa yang normotensif baik subkutan atau injeksi intravenousi lambat, mengkonstriksi pembuluh darah yang paling. vena serta arteriol yang mengerut. sebagai konsekuensinya, ada kenaikan bersih perlawanan perifer total.

Efek norepinefrin pada fungsi jantung yang kompleks karena intraction dinamika efek langsung dari norepinefrin pada jantung dan inisiasi refleks jantung yang kuat. refleks baroreseptor yang membahas secara rinci dalam Bab 9.



pertimbangan penting adalah sebagai berikut: (1) *efek langsung dari norepinefrin pada jantung adalah stimulasi.* (2) *refleks dimulai adalah penghambatan,* yang berlawanan dengan efek langsung. (3) *refleks bervariasi dengan tingkat aktivitas simpatis dan parasimpatis sebelum memulai refleks.* (4) *distribusi saraf simpatis dan parasimpatis tidak seragam pada jantung.*

Efek bersih dari administrasi norepinefrin pada denyut jantung dan ventrikel kekuatan kontraktile karena itu bervariasi dengan dosis norepineprine, aktivitas fisik subjek, setiap sebelum kardiovaskular dan baroreseptor pathhology, dan adanya obat lain yang dapat mengubah refleks. *dalam sebuah topik istirahat normal yang tidak menerima obat, ada nada parasimpatis moderat ke jantung, dan aktivitas simpatik relatif rendah. otot ventricular menerima sedikit, jika ada, persarafan parasimpatis.* sebagai tekanan darah naik dalam menanggapi norepinefrin, refleks baroreseptor diaktifkan, impuls parasimpatis (yang menghambat) dengan peningkatan frekuensi jantung, dan apa yang sedikit keluar simpatik ada dapat dikurangi. denyut jantung melambat begitu banyak bahwa efek langsung dari norepinefrin untuk meningkatkan tingkat bertopeng dan ada penurunan bersih dalam tingkat. di bawah kondisi yang dijelaskan, however, dampak refleks pada ventrikel isvery sedikit karena tidak ada persarafan parasimpatis dan tingkat preexinsting aktivitas syimpathetic sudah rendah. penurunan lebih lanjut dalam activity syimpathetic karena itu akan memiliki sedikit efek lebih lanjut pada kontraktilitas dalam hal ini. dengan demikian, penurunan denyut jantung dan peningkatan stroke volume akan terjadi, dan cardiac output akan berubah sangat sedikit. sifat refleks bradikardia disebabkan oleh parenteral diberikan norepinefrin mudah dapat ditunjukkan dengan



pemberian atropine, sebuah antagonis cholinoreceptor. atropin abolishes the refleksi vagal kompensasi. di bawah kondisi blokade vagal, efek stimulatory jantung langsung norepinefrin un bertopeng. ada takikardia ditandai, peningkatan cardiac output (gbr. 10.4)

Epinefrin

Dosis kecil epinefrin menyebabkan penurunan tekanan diastolik rata-rata dan dengan sedikit atau tidak berpengaruh pada tekanan sistolik. isdue ini untuk penurunan bersih total tahanan perifer that result dari dominasi vasodilatasi di tempat tidur vaskular otot rangka. infus intravena atau subkutan epinefrin dalam kisaran dosis yang digunakan pada manusia umumnya meningkatkan tekanan sistolik, tetapi tekanan diastolik decreases. Oleh karena itu, tekanan berarti dapat menurunkan, tetap tidak berubah, atau increased sedikit, tergantung pada keseimbangan antara kenaikan sistolik dan penurunan tekanan darah diastolik (gbr. 10.4).

Efek jantung epinefrin adalah karena aksinya di β -adrenoseptor pada jantung. kekuatan rate dan kontraksi jantung akan meningkat; akibatnya, cardiac output yang nyata meningkat. karena resistensi perifer total menurun, curah jantung increase in sebagian besar bertanggung jawab untuk peningkatan sistolik pressure. since epinefrin menyebabkan sedikit perubahan dalam tekanan darah arteri rata-rata, perlambatan refleksi jantung biasanya tidak seen pada manusia.

Isoproterenol

infus intravena lambat dosis terapi isoproterenol pada manusia menghasilkan penurunan tajam dalam resistensi perifer total, karena dominasi vasodilatasi di tempat tidur



vaskular otot rangka. sebagai konsekuensi, diastolik dan rata-rata bloodpressures jatuh (fig.10.4). aksi depressor dari epineproterenol akan lebih parah bahwa dari epidephrine karena isoproterenol tidak menyebabkan vasokonstriksi, sedangkan epinefrin tidak dalam beberapa tempat tidur vaskular. tekanan darah sistolik mungkin tetap tidak berubah atau mungkin meningkat. ketika peningkatan peningkatan curah jantung yang dihasilkan oleh isoproterenol.

Efek pada otot polos pembuluh darah

Postjunctional α_1 - adrenoseptor selalu ditemukan dalam pembuluh darah, arteri, dan arteriol. Aktivasi reseptor ini di masuknya kalsium ekstraseluler melalui saluran reseptor yang dioperasikan dan pelepasan kalsium intraseluler disimpan; ini dibawa melalui partisipasi sistem inositol trifosfat secondmassenger. Sistem ini memainkan peran penting dalam pengaturan tekanan darah dan tonus pembuluh darah. Gambar 10.4 Efek kardiovaskular dari infus norepinephrine, epinephrine, isoproterenol, dan dopamin pada manusia. Infus dibuat secara intravena selama waktu yang ditunjukkan oleh garis patah. Denyut jantung diberikan dalam denyut per menit, tekanan darah dalam milimeter air raksa, dan resistensi perifer tekanan darah arteri. . (Dicetak ulang dengan izin dari semua baik MJ, Cobbold AF, dan Ginsburg J. efek vaskular perifer noradrenalin, isopropil-noradrenalin, dan dopamin Br banteng med 19: 132, 1963. Direproduksi dengan izin dari departemen medis, dewan Inggris. Endotelium vaskular juga memainkan peran penting dalam menjaga tonus pembuluh darah.

Endotelium dapat memodulasi kedua vasodilatasi dan vasokonstriksi melalui kemampuannya untuk secara lokal



mensintesis dan melepaskan vasodilator seperti nitrat oksida, faktor hyperpolarizing diturunkan endotelium, dan PGI_2 dan vasokonstriktor seperti endotelin, yang pada gilirannya secara langsung mempengaruhi aktivitas otot Smooth vaskular. stimulasi α_2 - adrenoseptor terletak di endothelialcells di tempat tidur vaskular tertentu (seperti arteri koroner) menghasilkan pelepasan oksida nitrat dan vasodilatasi.

Dalam setiap pembuluh darah, respon terpadu akhir baik neuronally dirilis norepinephride atau beredar epinefrin mungkin tergantung pada partisipasi relatif setidaknya empat populasi α - adrenoseptor: postjunctional α_1 - dan α_2 - edrenoceptors memediasi penyempitan otot polos pembuluh darah, sementara prejunctional dan endotel α_2 - adrenoseptor menengahi vasodilatasi. Pemahaman tentang respon vaskular kapal untuk obat adrenomimetic juga mustinclude efek obat pada persarafan adventisia, otot polos, dan faktor vaskular lainnya yang mungkin ada.

Efek pada otot polos nonvascular

Secara umum, tanggapan terhadap katekolamin diberikan adalah sama dengan yang terlihat setelah stimulasi saraf simpatis dan tergantung pada jenis adrenoseptor dalam otot.

Otot polos bronkus yang santai dengan epinefrin dan isoproterenol melalui interaksi mereka dengan β_2 - adrenoseptor. epinefrin dan isoproterenol adalah bronkodilator kuat, sedangkan norepinefrin memiliki tindakan yang relatif lemah dalam hal ini (lihat bab 39).

Otot polos saluran pencernaan umumnya santai dengan katekolamin, tapi ini mungkin tergantung pada negara yang ada dari otot. biasanya motilitas usus berkurang



oleh katekolamin sedangkan sfingter gastrointestinal dikontrak. katekolamin tampaknya menghasilkan relaksasi usus melalui tindakan pada α_2 - adrenoceptor dalam sel ganglion. aktivasi reseptor asetilkolin mengurangi rilis dari neuron kolinergik. katekolamin juga dapat menghasilkan relaksasi pencernaan melalui tindakan pada β_2 - adrenoceptor sebuah sel otot polos. kontraksi sfingter terjadi melalui tindakan α_1 - adrenoceptor. Efek ini cukup transien manusia dan karena itu tidak memiliki nilai terapeutik.

Radial (dilator) otot iris mengandung α - adrenoceptor. epinefrin dan norepinefrin menyebabkan pelebaran pupil (*midriasis*) dengan kontrak otot dilator.

Otot rahim berisi baik α - dan β - adrenoceptor, yang menengahi kontraksi dan relaksasi, respectivel. respon dari rahim manusia untuk katekolamin adalah variabel dan tergantung pada keseimbangan endokrin individu pada saat administrationn amina (se bab 62). selama tahap terakhir kehamilan dan selama kelahiran, epinefrin menghambat otot rahim, seperti halnya isoproterenol; norepinephrine kontrak rahim.

Otot detrusor (yang berisi β_2 - adrenoceptor) dalam tubuh ofthe kandung kemih santai dengan epinefrin dan isoproterenol. di sisi lain, trigonum dan sfingter (yang berisi α - reseptor) yang dikontrak oleh norepinefrin dan epinefrin; Tindakan ini menghambat berkemih urin

Efek sistem saraf pusat

Epinefrin, dalam dosis terapi, agak merangsang CNS. fitur yang paling terlihat dari stimulasi ini adalah ketakutan, kegelisahan, dan meningkatkan respirasi. dalam dosis terapi baik isoproterenol dan norepinephrine juga memiliki kecil



CNS stimulan properti. karena senyawa ini tidak mudah melewati sawar darah otak. mekanisme efek stimulasi mereka tidak jelas. ada kemungkinan bahwa efek stimulasi terutama, jika tidak seluruhnya, karena tindakan di pinggiran yang mengubah input saraf ke CNS.

Efek Metabolik

Katekolamin, terutama epinefrin dan isoproterenol, mengerahkan sejumlah efek penting pada proses metabolisme. Sebagian besar dimediasi melalui interaksi dengan β -adrenoceptors. Norepinefrin biasanya efektif onli dalam dosis besar. Epinephrine dan isoproterenol dalam dosis terapi meningkatkan konsumsi Axygen sebesar 20 sampai 30%. Epinefrin endogen yang disekresi oleh medula adrenal adalah respon terhadap stres seperti meningkatkan kadar latihan darah glukosa, asam laktat, dan asam lemak bebas.

Epinefrin, stimulan yang paling ampuh dari glikogenolisis, menimbulkan glukosa, yang mudah masuk circulstion tersebut; isoproterenol menghasilkan hiperglikemia yang relatif lemah. Administrasi keduanya α - dan β - adrenoceptor memblokir agen diperlukan untuk antagonisme lengkap glikogenolisis adalah jaringan Isoproterenol Apakah stimulan yang paling ampuh dari glikogenolisis otot rangka diikuti oleh epinefrin dan norepinefrin. β_2 - Adrenoceptor menengahi miscle glikogenolisis. Stimulasi glikogenolisis otot rangka akan menaikkan darah levelsrather asam laktat dibandingkan kadar glukosa darah karena otot rangka kekurangan enzim glukosa-6-fosfatase, yang mengkatalisis konversi glukosa-6-fosfat menjadi glukosa Pelepasan asam lemak bebas dari jaringan adiposa (lipolisis) dimediasi melalui β_3 -



adrenoseptor. Isoproterenol adalah agonis paling ampuh, diikuti oleh epinefrin dan norepinefrin.

Kalium Homeostasis

The catecholamis bisa bermain di peran penting dalam regulasi jangka pendek dari kadar plasma kalium. Stimulasi hati α - adrenoseptor akan menghasilkan pelepasan [kalium dari hati. Sebaliknya, stimulasi β_2 - adrenoseptor, terutama di otot rangka, akan menyebabkan theuptake kalium ke dalam jaringan ini. The - adrenoseptor terkait dengan enzim Na^+ , K^+ trifosfatase adenosin (ATPase). Stimulasi berlebihan ini β_2 - adrenoseptor dapat menghasilkan hipokalemia, yang pada gilirannya dapat [menjadi penyebab aritmia jantung.

Tindakan farmakologis dopamine

Dopamin adalah katekolamin alami; itu adalah prekursor biokimia langsung dari norepinefrin ditemukan di adrenergik neuronsand medula adrelenal. Hal ini laso neurotransmitter di SSP di mana itu dilepaskan dari neuron dopaminergik untuk bertindak atas reseptor dopamin tertentu (lihat bab 31). Dopamin adalah obat uniqueadrenomimetic dalam hal itu diberikannya adalah actiond kardiovaskular dengan (1) melepaskan norepinefrin dari neuron adrenergik, (2) berinteraksi dengan α - dan β_1 - adrenoseptor, dan (3) berinteraksi dengan respon dopamin spesifik. Tanggapan kardiovaskular dopamin pada manusia tergantung pada konsentrasi infus. Rendahnya tingkat infus dopamin dapat menghasilkan vasodilatasi di ginjal, mesenterika, koroner, dan tempat tidur vaskular intecerebral dengan sedikit efek pada pembuluh otherblood atau pada jantung. Vasodilatasi yang dihasilkan oleh dopamin tidak dilawan oleh β - adrenoseptor memblokir agentpropranolol tetapi antagonized oleh haloperidol dan agen reseptor dopamin menghalangi lainnya



Dopamin dapat menggunakan diucapkan efek kardiovaskular dan ginjal melalui activation kedua D_1 -subtipe reseptor D_2 - dan. Stimulasi D_1 - reseptor, yang hadir pada pembuluh darah dan situs-situs tertentu perangkat lain, akan mengakibatkan vasodilatasi, natriuresis, dan diuresis. D_2 - Reseptor yang ditemukan pada ganglia, pada terminal saraf simpatik, pada korteks adrenal, dan dalam cardiovascular pusat SSP; aktivasi mereka menghasilkan hipotensi, bradikardia, dan vasodilatasi daerah (misalnya, vasodilatasi ginjal). Ginjal tampaknya menjadi sangat kaya sumber untuk dopamin endogen di pinggiran.

Infus konsentrasi cukup tinggi dari dopamin meningkatkan kekuatan laju dan contractile jantung dan menambah curah jantung. Tindakan ini dimediasi oleh β_1 -adrenoseptor dan pelepasan norepinefrin dan diantagonis oleh propranolol. Berbeda dengan isoproterenol, yang memiliki efek yang ditandai pada kedua tingkat dan kekuatan kontraktile dari jantung, dopamin memiliki efek lebih besar pada gaya dari pada tingkat jantung, keuntungan dari inotropik besar ini daripada chronotropic effect of dopamin adalah thatit menghasilkan lebih kecil peningkatan kebutuhan oksigen oleh jantung daripada isoproterenol. Tekanan darah sistolik biasanya tidak berubah secara signifikan. Resistensi perifer total menurun karena efek vasodilator dopamin (gbr. 10.4).

Pada konsentrasi masih tinggi, dopamin menyebabkan α - adrenocptor dimediasi vasokonstriksi di sebagian bds pembuluh darah dan merangsang jantung. Resistensi perifer total dapat increased. Jika konsentrasi dopamin mencapai jaringan cukup tinggi, vasokonstriksi dari tempat tidur ginjal dan mesenterika juga terjadi. Aksi vasokonstriksi dopamin



diantagonis oleh agen α -adrenoceptor menghalangi seperti phentolamine

Penggunaan Klinis Katekolamin

Penggunaan klinis katekolamin didasarkan pada tindakan mereka pada otot bronkus halus, pembuluh darah, dan jantung. Epinefrin juga berguna untuk pengobatan reaksi alergi yang disebabkan oleh pembebasan histamin dalam tubuh, karena menghasilkan efek fisiologis tertentu berlawanan dengan yang dihasilkan oleh histamin. Ini adalah pengobatan utama untuk syok anafilaksis dan berguna dalam terapi urtikaria, edema angioneurotic, dan serum sickness.

Epinefrin juga telah digunakan untuk menurunkan tekanan intraokular pada glaukoma sudut terbuka, usempromotes yang peningkatan aliran aqueous humor. Karena administrasi epinefrin akan menurunkan sudut filtrasi yang dibentuk oleh kornea dan iris, penggunaannya countraindicated di sudut penutupan glaukoma; kondisi ini th ouflow dari aqueos humor melalui sudut filtrasi dan ke dalam sistem vena terhalang, dan tekanan intraokular akan naik abruptly.

Tindakan vasokonstriktor epinefrin dan norepinephrine telah digunakan untuk memperpanjang kerja anestesi lokal dengan mengurangi aliran darah lokal di wilayah injeksi. Epinefrin memiliki ben digunakan sebagai agen hemostatik topikal untuk mengontrol perdarahan lokal. Norepinefrin diinfuskan intravena untuk memerangi kondisi hipotensi sistemik di mana tahanan perifer adalah lo, tetapi tidak digunakan untuk hipotensi combatthe karena sebagian besar jenis shock. shock, aktivitas simpatis ditandai sudah ada, dan perfusi organ, seperti ginjal, dapat terancam oleh administrasi norepinefrin.



Dopamin digunakan dalam pengobatan syok karena keluaran yang tidak memadai jantung (syok kardiogenik), yang mungkin disebabkan oleh infark miokard atau gagal jantung kongestif. Hal ini juga digunakan dalam pengobatan syok septik, karena sirkulasi ginjal sering compromisedin kondisi ini. Sebuah keuntungan dari menggunakan dopamin dalam pengobatan syok adalah bahwa tindakan itsinotropic meningkatkan curah jantung sementara melebarkan vessls darah ginjal dan dengan demikian meningkatkan aliran darah ginjal.

Efek Samping

Karena mereka meningkatkan kekuatan denyut jantung, ketiga katekolamin dapat menghasilkan detak jantung yang terlalu cepat. Palpitasi yang dihasilkan oleh pinephrine dan isoproterenol ar disertai dengan takikardia, sedangkan thoseproduced oleh norepinefrin biasanya disertai dengan bradikardia karena perlambatan refleksi jantung. Sakit kepala dan tremor juga umum. Epinefrin terutama mungkin menghasilkan kecemasan, ketakutan, dan kegelisahan.

Terbesar hazardsof overdosis disengaja dengan epinefrin dan norepinefrin adalah aritmia jantung, hipertensi excssive, dan edema paru akut. Dosis larg isoproterenol dapat menghasilkan stimulasi tersebut berlebihan jantung, dikombinasikan dengan penurunan tekanan darah diastolik, bahwa insufisiensi koroner mungkin terjadi. Hal ini juga dapat menyebabkan aritmia dan fibrilasi ventrikel. Tissue pengelupasan dan nekrosis akibat iskemia lokal yang parah dapat mengikuti ekstrasvasasi norepinephrine di situs injeksinya...





BAB XI

ADRENORESEPTOR ANTAGONIST

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI

GENERIC NAME	PAGE
Acebutolol	114
Atenolol	114
Betaxolol	114
Bucindolol	117
Carteolol	114
Carvedilol	117
Doxazosin	111
Esmolol	112
Labetalol	116
Medroxalol	117
Metoprolol	113

GENERIC NAME	PAGE
Nadolol	114
Phenoxybenzamine	113
Phentolamine	113
Pindolol	114
Prazosin	112
Propranolol	113
terazosin	112
Timolol	114
Tolazoline	112
Trimazosin	112

Adrenoseptor

Obat-obatan yang menghasilkan respon dengan berinteraksi dengan adrenoseptor disebut sebagai agonis adrenoseptor atau agonis adrenergic. Norepinefrin dan isoproterenol adalah contoh senyawa tersebut. Agen yang menghambat respon yang dimediasi oleh aktivasi adrenoseptor dikenal sebagai antagonis adrenoseptor, antagonis adrenergic, atau agen adrenergic bloking. Prazosin dan propranolol adalah contoh obat penghambat reseptor. Farmakologi antagonis adrenoseptor akan dijelaskan dalam bab ini.

Norepinefrin dilepaskan dari saraf dari postganglionic saraf simpatis postganglionic selama aktivitas saraf dan berinteraksi dengan adrenoseptor organ efektor, menghasilkan respon karakteristik efektor. Hal ini terjadi karena norepinefrin memiliki afinitas untuk reseptor dan memiliki aktivitas intrinsik; yaitu ia memiliki kapasitas untuk mengaktifkan reseptor.

Peredaran katekolamin dan obat adrenomimetik langsung bertindak juga interct dengan reseptor tersebut.

Agen penghalang adrenergic juga mempunyai daya tarik untuk adreneptor para antagonist bagaimanapun memiliki keterbatasan atau tidak ada kapasitas untuk mengaktifkan; yang di mana mereka mempunyai sedikit aktifitas atau aktivitas yang sepele. Obat-obatan penghalang bersaing dengan substansi adrenomimetik oleh oksigen untuk dapat terhubung ke reseptor. Dengan demikian agen ini mengurangi efek yang dihasilkan oleh kedua stimulasi syaraf simpatik dan adrenomimetik oleh aksogen. Tindakan ini membentuk dasar untuk terapi dan penelitian mereka.

Kompetisi untuk reseptor, maka disini reseptor antagonis, diatur oleh hukum aksimass; yang di mana, interaksi antara obat dan reseptor tergantung pada kosentrasi obat disekitar reseptor dan jumlah reseptor ini. Karena agonis dan antagonis memiliki daya tarik untuk reseptor yang sama, dua zat bersaing untuk menyikat reseptor.

Untuk sebagian besar antagonis adrenoseptor (dan agonis), lampiran agen blocking untuk adrenoseptor adalah dengan kekuatan yang relative lemah, seperti hidrofobik, hidrogen, atau waalsikatan fander karena obat sudah berdisosiasi dari reseptor, antagonism yang ditunjukan oleh senyawa ini adalah mudah terbaca pada penghapusan antagonis dari biofase tersebut. Jenis antagonis ini disebut sebagai refesibel kompetitif atau keseimbangan. (lihat bab 2).

Namun salah satu kelompok antagonis, haloalklamines secara kimiawi sangat bereaktif. Senyawa-senyawa ini mampu membentuk ikatan kofalen berbagai kelompok kimia pada reseptor. Penghapusan antagonis-antagonis dari biofase ini tidak cukup untuk mengembalikan respon dari efektor ke agonis. Respon jaringan penuh tidak mungkin terjadi selama beberapa hari. Ini dikarenakan sifat alami dari obat antagonism ini, disebut sebagai referisibel kompetitif atau nonekuilibrium yang kompetitif (lihat bab 2).

Agen penghalang adrenoseptor tidak mencegah pelepasan pemancar saraf adrenergi, seperti yang dilakukan oleh agen penghalang neuron, seperti guanethidine, dan mereka bikan zat katekolamin, seperti reserpine (lihat bab 20). Mereka mencegah agonis dari interaksi dengan reseptornyasendiri.



Klasifikasi Obat Penghambat

Reseptor α adalah salah satu yang menengahi respon yang urutan adrenomimetik potensi adalah epinefrin yang lebih besar dari atau sama dengan norepinefrin lebih besar dari isoproterenol, dan yang rentan terhadap blokade. Reseptor α adalah salah satu yang menengahi respon yang urutan adrenomimetik potensi adalah epinefrin yang lebih besar dari atau sama dengan norepinefrin lebih besar dari isoproterenol, dan yang rentan terhadap blokade oleh pentolamin dan fenoksibenzamin. Mengikuti dari defenisi ini pentolamin dan fenoksibenzamin disebut α adrenoseptor antagonis atau agen penghambat α . Sebuah reseptor β menengahi respon yang urutan adrenomimetik potensi adalah isoproterenol lebih besar dari epinefrin yang lebih besar dari atau sama dengan norepinefrin, dan reseptor ini rentan terhadap blokade oleh propranolol. Oleh karena itu, propranolol disebut β -adrenoseptor anta-gonis atau agen penghambat β .

Subtipe Reseptor β

Dua tipe utama dari reseptor β telah diberikan penunjukan β_1 dan β_2 . Diantara respon yang dimediasi oleh reseptor β_1 dan β_2 adalah stimulasi cardiac, di mana stimulasi reseptor β_2 memediasi bronkodilation dan relaksasi dari vaskuler dan otot polos uterus (lihat bab 9 dan 62). Penemuan ini signifikan, sejak sebuah nomor agonist dan antago-nist mempunyai beberapa tingkatan selektif untuk masing-masing reseptor β_1 atau β_2 .

Sebuah perbandingan dari efek-efek yang diproduksi dari propanolol, sebuah nonseleksi reseptor β agen penghalang, dengan bagian-bagian dari metropolol, sebuah seleksi relative reseptor β menggambarkan utilitas linis obat



tersebut contohnya, seorang pasien merupakan seorang calon untuk terapi β , penghalang (angina hipertensi), tetapi pasien tersebut juga mempunyai penyakit nafas obstruktif kemungkinan tidak seharusnya menerima sebuah agen β -penghalang nonselektif seperti propranolol karena kemungkinan bronkospasme yang mengganggu. Di dalam contoh ini, metropolol akan lebih beruntung, semenjak reseptor $-\beta$ dari system pernapasan adalah β_2 , maka disini kurang dipengaruhi oleh metropolol daripada oleh propranolol. Namun, selektivitas metropolol ini hanya relative, dan pada konsentrasi. Obat juga akan memusuhi respon β_2 .

Selektivitas mutlak kerja obat tidak ada, setiap pengaruh yang diberikan kemungkinan mengandung lebih dari satu subtype reseptor, dan kemungkinan bahwa proporsi subtype reseptor bervariasi dalam efektor tersebut. Meskipun demikian menunjukkan dari sebuah obat sebagai sebuah agen selektif untuk masing-masing reseptor β_1 dan β_2 tampaknya kedua berguna dan dibenarkan jika salah satu tetap bahwa sebutan yang mewakili notasi singkat hanya untuk sebuah predominasi kegiatan.

Teknik genetika molekuler telah mengkonfirmasi masih adanya beberapa subtype dari β adreseptor. Reseptor β_1 dan reseptor β_2 telah dikloning, dan bukti biologis molekuler baru-baru ini menunjukkan keberadaan setidaknya satu tambahan subtype reseptor β , yang disebut reseptor β_3 . Disarankan bahwa reseptor β_3 dapat memediasi beberapa efek metabolik katekolamin, meskipun tidak ada β -bloker tersedia telah terbukti mengandalkan antagonisme reseptor β_3 untuk efektivitas terapi.

Subtype Reseptor α



Ada perbedaan-perbedaan antara reseptor pada neural (reseptor presynaptik) dan ada pada sel efektor (postsynaptic reseptor). Selanjutnya, beberapa agonist α dan antagonis menunjukkan selektifitas untuk salah satu dari tipe selektif. Klasifikasi terminology reseptor masing-masing sebagai α_1 atau α_2 . Reseptor α_1 adalah mereka yang menstimulasi secara tradisional dikaitkan dengan postsynaptic reseptor α dari otot polos, sementara reseptor α_2 adalah mereka yang secara alami berhubungan dengan reseptor presynaptik dari urat perifer. Namun, penunjukan dari reseptor masing-masing α_1 atau α_2 tidak dapat dikategorikan dengan keras oleh lokasi anatomi, semenjak bukti sekarang mengindikasikan bahwa reseptor α_2 menempati, sebagai tambahan untuk urat peripheral, sebuah variasi dari situs termasuk otot polos, sel-sel adrenal medulla, otak, dan menalosit.

Wujud dari subkelas reseptor α dan selektifitas reseptor yang ditunjukkan agen penghalang α tertentu memiliki implikasi terapeutik. Pentolamin adalah obat antihipertensi yang mengecewakan karena hasil administrasi dalam peningkatan reflex, baik denyut jantung dan kekuatan kontraksi, efek ini cenderung memindahkan penurunan tekanan darah yang diproduksi. Kontras prazosin adalah obat antihipertensi yang efektif karena stimulasi dari jantung reflex memberikan efek samping yang lebih sedikit. Perbedaan efek hemodinamik yang diproduksi oleh pentolamin dan prazosin myncul untuk dihubungkan dengan perbandingan relative dari selektifitas untuk reseptor α_1 dan α_2 . Pentolamin adalah agen reseptor penghalang relative nonselektif, sejak ada penambahan untuk menghalangi postsynaptic reseptor α_1 , itu akan menghalangi presynaptik reseptor α_2 , aksi selanjutnya



menambah pelepasan dari norepineprin, akan meningkatkan jantung dan kekuatan kontraksi.

Blokade dari reseptor α_2 sebenarnya berpotensi terhadap efek stimulasi saraf simpatik. Prazosin, kontras dengan pentolamin, relative selektif untuk reseptor α yang; dengan respon baik yang dimediasi oleh postsinaptik reseptor α , di dalam pembuluh darah tanpa memiliki efek yang besar pada presinaptik reseptor α_2 . Maka, prazosin menstimulasi hati kurang dari pada yang dilakukan oleh pentolamin.

Selektifitas mutlak dari tindakan untuk reseptor α_1 atau α_2 tidak ada untuk setiap agonis dan antagonis α yang tersedia. Selanjutnya, seperti halnya dengan β reseptor, pemberian jaringan efektor dapat mengandung lebih dari satu subtype reseptor α . Bukti terbaru menunjukkan bahwa selain reseptor α , pembuluh darah otot halus dapat memiliki reseptor α_2 . Walaupun pentingnya fungsional reseptor α_2 di pembuluh darah tampaknya lebih rendah dari reseptor α_1 . Ini dapat menjelaskan pengamatan klinis tertentu seperti misalnya respon pressor yang terjadi pada saat memulai pengobatan dengan klonidin agonis α_2 . Itu menjadikan peningkatan yang jelas bahwa masing-masing reseptor α_1 , ataupun α_2 adalah homogen. Tampaknya ada paling tidak tiga subtype dari kedua reseptor α_1 dan α_2 , itu adalah α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} , dan α_{2C} . Pada poin ini, farmakologi dan kegunaan terapeutik dari α antagonis yang umumnya dapat cukup baik di jelaskan dengan mempertimbangkan selektivitas relatifnya untuk dua kelas utama dari reseptor α_1 dan α_2 . Ini awalnya untuk mengganti. Sebagai contoh, tamsulosin (Flomax), akhir-akhir ini diperkenalkan antagonos α , dilaporkan menunjukkan beberapa selektivitas untuk reseptor α_{1A} yang kaya prostat,



dibandingkan dengan reseptor α_{1B} , yang lebih banyak di otot polos pembuluh darah. Ini dapat memberikan beberapa keuntungan untuk tamsulosin sebagai agen untuk perawatan pasien hipertropi prostat jinak.

Agen Penghalang Reseptor

Yang penting secara klinis penghalang $-\alpha$ jatuh terutama dalam tiga kelompok kimia: halalkilamin, imidazolin, dan derivatif quinazoline. dari tiga kelas adenosseptor α atagonis tersebut, senyawa quinazoline adalah utilitas klinis terbesar dan yang paling ditekankan dalam bab ini penggunaan heloualkilamines dan imidazoline telah berkurang dalam beberapa tahun terakhir karena mereka kurang selektifitas untuk reseptor α_1 dan α_2 , informasi yang bersifat perbandingan mengenai tiga kelas kimia dari antagonis terdapat dalam tabel berikut.

Quinazolin Derifatif

Penggunaan utama obat ini dalam pengelolaan hipertensi primer. Contoh dari quinezoline α -blocker termasuk prazosin (minipress) trimazosin (cardovar), terazosin (hytrin), dan doxazosin (cardura).

Mekanisme Kerja

Antagonis α yang diproduksi oleh prazosin dan quinazoline lain menurun dari tipe equilibrium kompetitif . Obat-obatan yang selektif untuk adenosseptor α_1 ,jadi seperti konsentrasi terapi ada sedikit atau antagonis sepele dari adenosseptor α_2 . Namun ,selektifitas hanya relative dan bias hilang dengan konsentrasi obat yang tinggi sementara kebanyakan efek farmalogikal dari prazosin di distribusikan secara langsung untuk antagonis α_1 , pada dosis yinggi obat dapat menyebabkan fasodilatasi oleh efek langsung pada



otot polos indeoenden dari reseptor α . Tindakan ini tampaknya terkait dengan penghambatan fosfodiesterase yang mengakibatkan peningkatan level intraseluler dari nukleutida siklik.

Penyerapan, metabolisme, ekskresi

Prazosin mudah diserap setelah pemeberian oral kadar serum puncak terjadi sekitar dua jam sekitar setelah dosis oral tunggal, dan efek anti hipertensif dari prazosin bertahan sampai sepuluh jam . Paruh dalam rentangplasma 2,5 sampai 4 jam ,dan eliminasi plasma tampaknya mengikuti kinetika orde pertama. Obat ekstensif (mungkin setinggi 70%) terikat dengan plasma protein, observasi ini sebagian menjelaskan kekurangan dari orelesi antara level obat plasma dan ketekunan dari efek anti hipertensif.

Hati *O*-dealkilasi dan formasi glukuronida tampak jalur utama dari biotransformasi . Hanya sekitar 10% dari orally dan diberikan prazosin meningkay pada pasien dengan gagal ginjal,sifat interaksi ini tidak diketahui.

Tindakan Farmakologis

Efek *farmakologi yang paling penting dari prazosin adalah kemampuannya terhadap krontraksi otot polos pembuluh dari antagonis yang disebabkan oleh masing-masing aktifitas jaringan sempatetik atau tindakan dari adrenolimetik .*

Tabel 25. Comparative Information About the Three Classed of α -Adrenoceptor Antagonists

	Haloalkyla mines	Imidazolines	Quinazoline
Prototype	<i>Phenoxybe nzamine</i>	Phentolamine (Regitine)	Prazosin (Minipress)

<i>(dibenzylin e)</i>			
Others		Totazoline (priscoline)	Terazosin (Hytrin) Doxazosin (Cardura) Trimazosin (Cardovar)
Antagonism	Irreversibel (non-equilibrium)) competitiv	Equilibrium competitiv	Equilibrium competitiv
Selectivity Hermodinamic effects	Somewhat selestiviti for Decreased peripheral vascular resisten ance and blood pressure Venodilatio n is prominent Cardiac stimulation occurs because of cardiovascu lar refle	Nonselective Similar to α_1 phenoxybenza mine	Selective for α_1 Decreased peripheral vascular resistance and blood pressure Veins seem to be less suscep tible to antagon ism than arteri es; thus, postural hy potension is less of a problem



	<p>xes and enhanced release of norepinephrine</p>		<p>Cardiac stimulation is less because release of norepinephrine is not enhance</p>
<p>Actions other than α blockade</p>	<p><i>Some antagonism of response to 5-HT, histamine Blockade of neuronal and extra neuronal uptake</i></p>	<p>Cholinomimetic, adrenergic, and histaminergic like action Antagonism of responses to 5-HT</p>	<p>At high doses some direct vasodilator action, probably due to phosphodiesterase inhibition</p>
<p>Routes</p>	<p><i>Intravenous and oral</i></p> <p><i>Oral absorption incomplete and erratic</i></p>	<p>Similar to phenoxybenzamine</p>	<p>Oral</p>



Adverse reactions	Postural hypotension, tachycardia, nasal stuffiness, failure of ejaculation	Same as phenoxymethamine and addition of gastrointestinal disturbances	as Some postural hypotension, especially with the first dose; less of a problem overall than with phenoxymethamine or phentolamine
Therapeutic uses	Conditions of catecholamine excess such as pheochromocytoma Peripheral vascular disease Benign prostatic hypertrophy	Same as phenoxymethamine	as Primary hypertension Benign prostatic hypertrophy



Hemodinamik, efek prazosin berbeda dari fenoksibenzamin dan pentolamine dalam otot polos vena tidak banyak terpengaruh oleh prazosin. Hipotensi postural selama perawatan kronis juga kurang dari masalah. Juga, peningkatan denyut jantung, kekuatan kontraktil, dan aktifitas rennin plasma, yang biasanya terjadi setelah penggunaan vasodilator dan α -blocker, kurang menonjol setelah pengobatan kronis dengan prazosin.

Penoksibenzamin dan phentolamin, disamping untuk menghalangi postsinaptik. Reseptor α_1 juga menghalangi reseptor α_2 pada jaringan dan oleh karena itu dapat meningkatkan pelepasan norepinephrine. Ketika norepinephrine mendesak tindakan postsinaptik dengan jumlah rata-rata dari adrenoseptor β , penghalang dari presinaptik reseptor α_2 oleh phenoxybenzamin dan phentolamin sebenarnya bias berpotensi terhadap reaksi tersebut. Prazosin menghalangi reaksi yang dimediasi oleh postsinaptik reseptor α_1 tetapi tidak mempunyai efek pada presinaptik reseptor α_2 . Dengan demikian, stimulasi dari peningkatan denyut jantung dan pelepasan rennin tidak menonjol dengan obat ini.

Penggunaan Klinis

Prazosin sangat efektif dalam mengurangi setiap tingkatan hipertensi. Obat dapat diberikan dalam dosis ringan dan (dalam beberapa kasus) hipertensi sedang. Ketika hipertensi sedang atau berat, prazosin umumnya diberikan dalam kombinasi dengan diuretic thiazide sebuah β -blocker. Tindakan antihipertensi dari prazosin sangat berpotensi oleh administrasi dari thiazide atau tipe lain dari obat hipertensi.



Prazosin dapat berguna khususnya ketika pasien tidak dapat mentoleransi kelas lain dari obat antihipertensi atau ketika tekanan darah tidak terkontrol baik oleh obat lain. Karena prazosin tidak berpengaruh signifikan terhadap asam urat darah atau kadar glukosa, dapat digunakan pada pasien hipertensi yang kondisinya rumit oleh diabetes melitus atau usus.

Prazosin dan α antagonis lainnya digunakan dalam pengelolaan obstruksi prostat jinak terutama pada pasien yang bukan pasien operasi. Blockade dari adrenoseptor α di dasar kandung kemih dan prostat tampaknya mengurangi gejala obstruksi dan urgensi kemih yang terjadi pada malam hari.

Efek Negatif

Walaupun kurang masalah dari pada dengan phenoxybenzamin atau phentolamin, gejala dari hipotensi postural, seperti pusing ringan, adalah efek samping yang paling sering dilaporkan terkait dengan terapi prazosin. Efek ini paling sering terjadi selama penggabitan awal dan ketika dosisnya meningkat tajam. Hipotensi postural lebih sering disebabkan selama kekurangan Na^+ , dapat terjadi pada pasien yang memiliki diet rendah garam atau diperlukan dengan diuretic, β - blocker, atau keduanya.

Agen Penghalang Drenose-ptor β

Sejumlah besar penghalang β ada di pasaran amerika. Salah satunya, propranolol, sebuah β antagonis non selektif, adalah yang paling pertama di perkenalkan dan merupakan obat prototipikal dibandingkan dengan yang lain. Metroprolol adalah obat β_1 selektif pertama dan timolol β penghalang pertama yang diizinkan untuk penggunaan yang berhubungan dengan mata.



Sebagai sebuah tingkatan, agen penghalang β mempunyai kesamaan yang besar dalam susunan penyesuaian terhadap agonis khusus dari pada β -blocker. Kesamaan susunan ini juga dilaporkan untuk kekhususan yang besar dari tindakan penunjukkan oleh obat penghalang reseptor β dari pada dengan obat penghalang adrenoreseptor α .

Kesamaan dalam susunan terhadap agonis β sudah pasti bertanggung jawab atas temuan bahwa beberapa β blocker menggerakkan reseptor β : yaitu, mereka mempunyai beberapa aktivitas simpatomimetik in-trinsic. Aktivitas intrinsic dari senyawa ini umumnya sederhana jika dibandingkan dengan sebuah agonis seperti isoproterenol, dan mereka umumnya dirujuk sebagai pradiagonal agonis (lihat bab 2).

Cara Kerja

Semua β -blocker menggunakan equilibrium kompetitif antagonis dari tindakan katekolamin dan adrenomimetik lain pada reseptor β . Kemungkinan tindakan yang paling dikenali dari senyawa ini yang tidak dimediasi oleh sebuah reseptor β adalah kehilangan sifat perangsang dari membrane sel. Efek ini telah digambarkan sebagai sebuah tindakan stabil membrane, sebuah efek quinide, atau sebuah efek anestetik local. Tindakan ini tidak terlalu menunjukkan dalam pandangan kesamaan susunan antara β -blocker dan anestetik local. Namun, dengan dosis terapeutik biasa, tindakan agen penghalang reseptor β muncul hamper dalam setiap perhitungan oleh reseptor β anta-agonis.

Karena reseptor β pada jantung mengutamakan tipe β_1 , dan yang ada pada otot polos pembuluh darah paru-paru dan menempatkan reseptor β_2 , antagonis β , selektif sering



disebut sebagai blocker kardioselektif, aktifitas intrinsik, kardioselektif, dan membrane menstabilkan tindakan dari sejumlah β -blocker dirangkum dalam tabel 11.2

Penyerapan, Metabolisme, dan Eksresi

Propranolol (inalderal) sangat cocok untuk administrasi oral dan parenteral. Penyerapan dari sistem gastroinstetinal sangat luas. Efek puncak dari terapeutik setelah administrasi oral terjadi 1-1,5 jam. Plasma paruh dari propranolol sekitar 3 jam. Obat yang pekat dalam paru-paru pada tingkat lebih rendah di dalam hati, otak, ginjal, dan jantung. Mengikat protein plasma luas (90 %). Hati adalah organ pertama yang terlibat dalam metabolisme dari propranolol, dan obat adalah subjek untuk tingkatan yang signifikan dari metabolisme pertama. Paling tidak delapan metabolisme telah ditemukan dikandung kemih ekskretoris utama.

Profil farmakokinetik dari metoprolol (lopresor) mirip dengan propranolol. Metoprolol mudah dan cepat diserap setelah pemberian oral dan pada sejumlah besar metabolisme pertama oleh hati. Anehnya, durasi tindakan metoprolol lebih lama dari yang diprediksi dari paru plasma, yang memiliki rentang waktu dari 0,5 sampai 2,5 jam. Tingkat ikatan dari metoprolol keprotein plasma sangat sederhana (10%). Distribusi luas dari metoprolol keparu-paru dan ginjal adalah tipe obat lipofilik sedang. Metoprolol mengalami metabolisme besar; hanya 3% sampai 10% dari pemberian dosis sebagai obat yang tidak berubah. Metabolit pada dasarnya tidak aktif sebagai agen penghalang β -reseptor dan pada dasarnya tereliminasi oleh pengeluaran ginjal. Sebagian kecil obat terbawa oleh kotoran.



Tabel 26. Characteristics and Preparation of β -Blockers

β -Blocker	Cardio-Selective	Partial Agonist Activity	Membrane Stabilizing Activity
Propranolol	No	None	Yes
Acebutolol	Yes	Slight	None
Atenolol	Yes	None	None
Betaxolol	Yes	None	Slight
Carteolol	No	Slight	None
Esmolol	Yes	None	None
Levobunolol	No	None	None
Metoprolol	Yes	None	Slight
Nadolol	No	None	None
Penbutolol	No	Slight	None
Pindolol	No	Yes	Slight
Timolol	No	Slight	None

Timolol (timoptik) hamper sepenuhnya diserap dari sistem gastro intestinal. Tingkat puncak pksma terjadi 2 sampai 4 jam setelah pemberian oral paruh plasma dari timolol sekitar 5,5 jam. Distribusi jaringan luas dari timolol di dalam paru-paru, hati, dan ginjal mirip dengan β -blocker. Sekitar 70% obat dieksresikan dalam urin dalam 24 jam, sebagian besar polar tinggi tidak terkonggasi metabolis. Hanya 6% dari pemberian dosis terbawa dalam kotoran. Walaupun timolol disetujui untuk pengobatan dari tekanan intra ocular tinggi, ada batasan informasi tentang pemberian berikut rutanya. Obat ternyata dapat mencapai sirkulasi sistemik setelah intra ocular berangsur-angsur, tetaoi kadar plasma hanya sekitar 7% dari yang dicapai dalam aqueous humor.

Sekitar setengah dari pemberian dosis asebutolol (sekral) diserap sekitar 25% dari obat diikat keprotein

plasma, dan paruh plasma tersebut hidup sekitar 4 jam. Metabolisme dari aseptolol yang memproduksi sebuah metabolis dengan aktifitas β -bloking yang paruhnya hanya 10 jam.

Kira-kira setengah dari dosis oral dari atenolol (tenormin) diserap. Obat tersebut dihilangkan terutama oleh ginjal dan tidak seperti propranolol, yang mengalami metabolisme hati. Paruh plasmanya sekitar 6 jam, walaupun itu diberikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal paruh dapat jauh berkepanjangan..

Penyerapan dari dosis oral betaxolol (kerlonebefoptik) hamper sepenuhnya. Obat merupakan subjek untuk sebuah efek pertama sehingga bioavailabilitas absolute dari obat tersebut sekitar 90%. Kira-kira 50% dari pemberian betaxolol mengikat protein plasma, dan paruh plasmanya sekita 20 jam;itu sangat sesuai untuk dosis satu kali per hari. Rute utama dari pengeluaran oleh metabolisme oleh hati , dengan hanya 15% obat yang tidak berubah yang dieksresika.

Karteolol (kartrol) adalah sebuah tindakan panjang beta bloker yang sesuai untuk dosis sekali sehari. Itu hamper sepenuhnya terserap dan sekitar 30% terikat pada protein plasma. Tidak seperti β -blocker pada umumnya, karteolol tidak bermetabolisme sevara ekstensif .Sampai 70% dari pemberian dosis yang dieksresikan tidak dapat berubah.

β -blocker esmolol (breviblok) juga bisa dimetabolisme dengan sangat cepat. Paruh plasmanya hanya sekitar 9 menit.Itu mengikuti pada hidrolisis oleh aitosilio esterase dalam sel darah merah untuk hasil methanol dan sebuah metabolisme asam, yang terakhir memiliki paruh eliminasi sekitar 4 jam. Hnaya 2% dari pemberian esmolol dieksresikan tidak berubah.Karena kecepatan serangan da



durasi yang pendek dari tindakannya, esmolol digunakan dengan rute intravena untuk control dari aritmia ventrikel dalam keadaan darurat.

Nadolol (corgard) perlahan-lahan diserap dari saluran pencernaan dan hanya 30% dari pemberian oral dosis diserap. Metabolisme yang cukup besar tampaknya tidak terjadi; nadolol diekskresikan terutama tidak berubah dalam urin dan kotoran. Paruh plasmanya cukup panjang, mencapai 24 jam yang memungkinkan dosis sekali perhari.

Pindolol (visken) diserap luas dari saluran pencernaan. Metabolisme pertama diperkirakan sekitar 15%, dan plasma paruhnya pada urutan tiga sampai empat jam. Pengikatan pindolol keplasma sekitar 50%. Nasib metabolic dari pindolol tidak sepenuhnya dimengerti, walaupun dari 50% dari pemberian dosis pemulihan, terutama dalam urin sebagai obat yang tidak berubah.

Tindakan Farmakologi

Tindakan yang paling penting dari obat penghalang β adalah pada system kardiovaskuler. B-bloker menurunkan detak jantung, kontraktilitas miokard, curah jantung dan kecepatan konduksi dalam hati. Efek-efek tersebut paling menonjol ketika aktivitas simpatik tinggi atau ketika jantung distimulasi oleh agonist yang beredar.

Tindakan dari β -bloker pada tekanan darah sangat rumit. Setelah administrasi akut tekanan darah hanya sedikit berubah. Ini diakibatkan dari kompensasi refleks yang meningkat dalam resistensi pembuluh darah perifer yang menempatkan hasil dari sebuah penghalang β yang menurun dalam curah jantung. Vasokonstriksi dimediasi oleh sebuah reseptor α , dan reseptor α tidak dilawan oleh agen penghalang reseptor β . Administrasi kronik dari β -



bloker, yang mengakibatkan pengurangan tekanan darah. Ini adalah alasan dari penggunaannya terhadap hipertensi primer (lihat bab 20). Mekanisme dari efek ini tidak mudah dimengerti, tetapi tindakan tersebut bisa mengurangi pelepasan rennin, antagonis dari reseptor β pada pusat jaringan, atau antagonis dari fasilitator reseptor β pada jaringan simpatetik.

β bloker mengurangi total aliran darah koroner. Efek ini mungkin disebabkan karena sebagian reseptor α yang memediasi vasokonstriksi yang ikut menghalangi reseptor β di dalam arteri jantung tidak melawan. Faktor kontribusi tambahan untuk penurunan aliran darah koroner merupakan kronotropik negative dan efek inotropik yang diproduksi oleh β -bloker; tindakan ini mengakibatkan penurunan jumlah darah yang tersedia untuk system koroner. Penurunan tekanan darah rata-rata juga dapat mengurangi kontribusi aliran darah.

Mengingat efek dari agen penghalang reseptor β pada aliran darah koroner, tampak paradox bahwa obat ini berguna untuk pengobatan profilaksis dan kejang jantung, suatu kondisi yang ditandai oleh tidak memadainya perfusi miokard. Keuntungan utama dari β -bloker pada kondisi ini berasal dari kemampuannya untuk mengurangi kerja jantung dan kebutuhan oksigen. Penggunaan β -bloker pada angina di bahas dalam bab 17. Kemampuan dari β -bloker untuk mengurangi kerja jantung dan kebutuhan oksigen mungkin juga bertanggung jawab pada efek dari agen-agen jangka panjang dari gagal jantung kongestif.

Pelepasan rennin dan sel juxtaglomerular dari ginjal dipercaya diatur dalam pelepasan renin oleh reseptor β ; kebanyakan mengalami penurunan pelepasan renin. Sementara penurunan induksi obat yang menurun dalam



pelepasan renin dapat berkontribusi terhadap hipotensi, itu kemungkinan bukan merupakan factor satu-satunya. (lihat bab 20)

Namun demikian, β -bloker berguna dan logis digunakan ketika pengobatan hipertensi yang disertai oleh aktifitas plasma renin yang tinggi, walaupun angiotensin mengkonversi enzim inhibitor juga digunakan pada situasi ini.

Tindakan glikogenolitik dan lipolitik dari katekolamin endogen dimediasi oleh reseptor β dan merupakan subjek untuk penghalang β -bloker. Metabolik antagonis ini diberikan oleh β -bloker yang terutama dipakai jika level peredaran katekolamin telah meningkat pada respon untuk hipolysemia. Perubahan fisiologis lainnya yang diinduksi oleh hipolysemia, seperti takikardi, mungkin tumpul oleh β -bloker. Oleh karena itu, agen ini harus digunakan dengan hati-hati pada pasien yang rentan terhadap hipoglisemia. Karena respon metabolik terhadap katekolamin dimediasi oleh reseptor β_2 dan kemungkinan oleh reseptor β_3 , β_1 antagonis selektif seperti metoprolol dan atenolol mungkin merupakan pilihan yang lebih baik kapan saja terapi β -bloker diindikasikan untuk seorang pasien yang memiliki hipoglisemia.

Propranolol meningkatkan perlawanan pernapasan oleh pertentangan reseptor β_2 yang dimediasi oleh bronkokonstriksi tidak berpengaruh pada pasien dengan fungsi paru-paru normal, itu dapat menjadi sedikit serius pada penyakit asma. Kardio selektif β -bloker kurang memproduksi bronkokonstriksi dari pada melakukan antagonis non selektif. β -bloker dapat menurunkan tekanan intraocular pada glaucoma dan



hipertensi ocular. Mekanismenya dapat dipercaya terkait dengan penurunan produksi dari aqueous humor.

Penggunaan Klinis

Agen reseptor β telah meluas dan penggunaan penting dalam pengelolaan aritmia jantung, kejang jantung, dan hipertensi. Penggunaannya dalam kondisi ini terulas dalam bab 16,17, dan 20. Meskipun administrasi akut dari β -blocker dapat mengendapkan gagal jantung kongestif pada pasien yang sebagian besar tergantung pada peningkatan aktifitas janringan simpatetik untuk mempertahankan curah jantung, β -blocker telah diperlihatkan untuk sedikit berguna dalam menajemen jangka panjang ringan dari pasien dengan moderat gagal jantung. B-blocker terbukti dalam pencegahan kambuhnya infark miocard (MI). Untuk tujuan ini, akan sangat bagus jika terapi β -blocker segera dilakukan setelah MI dan untuk kelanjutan jangka panjang. Aplikasi terapeutik lain dari β -blocker disesuaikan nanti dalam bab ini.

Hipertiroid

β -blocker secara signifikan mengurangi manifestasi perifer hipertiroidisme, denyut jantung sangat tinggi, peningkatan curah jantung, dan tremor otot. Meskipun β -blocker dapat meningkatkan status klinis pasien hipertiroid, pasien tetap biokimia hipertiroid β -blocker tidak boleh digunakan sebagai satu-satunya bentuk terapi hipertiroidisme. Mereka yang paling cocok digunakan dalam pengelolaan krisis hipertiroid dalam persiapan praoperasi untuk tiroidektomi dalam selama periode awal pemberian obat anti tiroid tertentu.



Glaukoma

β -blocker dapat digunakan secara topical untuk menurunkan intraokuler pada pasien dengan glaukoma sudut terbuka kronik dan hipertensi nyata. Mekanisme oleh tekanan ocular yang agak lebih besar dari pada membuat obat cholinometik atau adrenometik. β -blocker juga bermanfaat dalam perawatan glaukoma sudut tertutup akut.

Anxiety States

Pasien dengan kecemasan mempunyai bermacam-macam psikis dan symptom stematik, manifestasi peripheral dari kecemasan bisa termasuk eberapa symtop yang sebagian terjadi karena system jaringan simpatitik terlalu operatif. Agen β penghalang bisa memeriksa beberapa keuntungan dalam perawatan kecemasan.

Migrain

β -blocker bisa memberikan kadar dalam prophylaxis dari sakit kepala migran, kemungkinan karena sebuah halangan dari craniovascular reseptor β mengalir bahkan penurunan vasodilatasi. Fase menyakitkan dari seseorang migran dipercaya dari vasodilasi.

Efek Buruk dan Kontraindikasi

Efek buruk dan kontra indikasi efek yang paling menonjol terkait dengan pemberian β -blocker adalah mereka langsung dapat didistribusikan pada kemampuan untuk menghalangi reseptor β . Walaupun β -blocker mencegah peningkatan denyut jantung dan curah jantung yang dihasilkan dari sebuah pengaktifan system jaringan otonom. Efek ini mungkin tidak menimbulkan masalah pada pasien dengan cadangan jantung yang memadai atau marginal. Namun mereka dapat mengancam kehidupan



pasien dengan gagal jantung kongestif juga, karena konduksi dari impuls hati mungkin diperlambat oleh β -blocker; pasien dengan gangguan konduksi, khususnya melalui simpul atrioventrikular, tidak seharusnya diobati oleh β -blocker.

Peringatan harus dilakukan dengan penggunaan β -blocker pada penyakit saluran napas obstruktif. Karena obat-obat ini mendukung bronkokonstriksi. Kardioselektif β -blocker memiliki lebih sedikit kecenderungan untuk memperburuk bronco konstriksi daripada melakukan β -blocker non selektif. β -blocker mendukung hipoglisemia dengan menentang arahan katekolamin yang diinduksi dari glikogen. Oleh karena itu penggunaan β -blocker dalam pasien hipoglisemia dan harus dilakukan dengan hati-hati. Jika terapi β -blocker diharuskan, kardioselektif β bloker lebih baik. Kapan saja terapi β -blocker dikerjakan periode bahaya terbesar untuk penyakit asma atau insulin diabetes tergantung selama periode awal pemberian obat, karena gangguan paling besar dari keseimbangan otonom akan terjadi. Jika keseimbangan racun tidak terjadi selama periode ini, selanjutnya dosis kurang cenderung menyebabkan masalah.

Walaupun β -blocker memproduksi sejumlah efek utama, tidak jelas apakah ini karena penghalang dari pusat reseptor β . Setelah dosis tinggi, pasien mungkin mengalami halusinasi, mimpi buruk, insomnia, dan depresi. Aplikasi dari topical dari timolol pada mata ditoleransi dengan baik, dan residensi dari efek samping, yang terdiri dari pembakaran atau kekeringan dilaporkan menjadi 5 sampai 10%.

Meskipun potensi keseriusan dari beberapa efek samping tersebut, β -blocker sebagai sebuah kelas ditoleransi dengan baik dan penyesuaian pasien sangat baik.



Obat Dengan Kombinasi Aktivitas Penghambat B Dan A

Labetalol

Labetalol (Normodyne, Trandate) memiliki kedua penghalang aktivitas β -blocker dan α -blocking dan sekitar satu pertiga sama ampuhnya dengan propranolol sebagai β -blocker dan sepersepuluh sama ampuhnya dengan phentolamin sebagai sebuah α -blocker. Rasio dari β ke aktifitas α adalah 3:1 ketika labetalol diberikan dan langsung sekitar 7:1 ketika diberikan melalui urat nadi. Sehingga obat dapat dengan baik sebagai β -blocker dengan menghalangi beberapa properti.

Cara Kerja

Labetalol memproduksi keseimbangan kompetitif antagonis pada reseptor β tetapi tidak memajukan selektivitas untuk reseptor β_1 atau β_2 . Seperti β -blocker tertentu lainnya (pindolol dan tinolol), labetalol memiliki beberapa tingkatan aktivitas utusik. Aktivitas ini atau agonis parsial, khususnya pada reseptor β_2 di dalam pembuluh darah, telah disarankan untuk diberikan untuk efek vasilidator dari obat. Efek menstabilen membrane atau tidak obat bius, dari propranolol. Dari beberapa β -blocker lainnya juga dimiliki oleh labetalol, dan faktanya obat bius lokal yang cukup ampuh. Penghalang α yang dihasilkan oleh labetalol juga keseimbangan merupakan tipe kompetatif dalam cara serupa dengan prazosin, labetalol memperlihatkan aktivitas selektif untuk reseptor α_1 yang merupakan sub kelas α_2 , tidak diantagonis oleh labetalol obat tersebut juga memiliki beberapa aktivitas intrinsic pada reseptor α , walaupun ini kurang dari pada intrinsic efek stimulasi reseptor β .



Labetalol muncul untuk menghasilkan relaksasi otot polos pembuluh darah tidak hanya oleh penghalang α tapi juga oleh efek partial agonis pada reseptor β_2 sebagai tambahan, labetalol dapat memproduksi relaksasi vaskula dengan sebuah efek mediasi reseptor tidak langsung.

Labetalol dapat menghalangi serapan neuronal norepinephrin dan katekolamin lainnya. Tindakan ini, menambah sedikit aktivitas intrinsic pada reseptor α dapat berhitung untuk paradoksikal, walaupun jarang peningkatan tekanan darah dilihat pada pemberian awal.

Penyerapan, Metabolisme, dan Eksresi

Labetalol hampir sepenuhnya terserap dari system gastrointestinal namun itu tidak pada metabolisme pertama, yang terjadi pada kedua system gastro intestina dan hati, sehingga hanya sekitar 25% dari pemberian dosis yang mencapai system sirkulasi. Sementara jejak labetalol yang tidak berubah dipulihkan dalam urin, sebagian besar obat konjugad glukoronida dimetabolisme untuk tidak aktif. Paruh plasma labetalol 6 sampai 8 jam, dan pelepasan kinetik pada dasarnya tidak berubah pada pasien pada gangguan gagal ginjal.

Tindakan Farmakologikal

Walaupun mampu melawan sebuah fariasi dari respon-respon efektor yang dimediasi oleh kedua reseptor α dan β , tindakan yang paling penting darilabetalol pada sistem kardiovaskuler. Efek-efek ini berpariasi dari individu dan tergantung pada pola simpatetik dan para simpatetik pada saat pemberian obat. Yang palin umu dari efek hemodinamik dari pemberian labetalol akut pada manusia adalah penuruna dalam pembuluh darah periver dan



tekanan darah tanpa perubahan cukup besar di dalam denyut jantung atau curah jantung.

Pola ini berbeda dari pemberian dengan salah satu penghalang β atau α biasa. Pemberian β -blocker dengan teliti memproduksi peningkatan detak jantung dan curah jantung dengan sedikit efek pada tekanan darah sementara pemberian dengan teliti sebuah α -blocker membawa peningkatan dalam perlawanan perifer vaskulardan dimulainya peningkatan dengan detak jantung dan output. Demikian tanggapan dari pola kardiovaskular diamati setelah pemberian labetalol yang bergabung dalam perlawanan preferal vascular tanpa peningkatan dalam detak jantung dan output (karena β -blockade).

Terapi oral yang berkepanjangan labetalol berakibat dalam respon kardiovaskular mirip dengan yang diperoleh konvensi pemberian β -blocker, yaitu penurunan dalam perlawanan perifer vascular, tekanan darah, dan detak jantung. Namun umumnya, penurunan dalam detak jantung kurang jelas dari pada setelah pemberian propranolol atau β -blocker lainnya.

Penggunaan Klinis

Labetalol berguna untuk pengobatan hipertensi primer kronis. Hal ini dapat digunakan sendiri tetapi lebih sering digunakan dalam kombinasi dengan agent lain. Labetalol antihipertensi lain juga telah digunakan secara intravena untuk pengobatan hipertensi emergensi. Seperti β -bloker konvensional labetalol menjadi berguna untuk pasien dengan hipertensi dan angina pectoris iskemia. Hal ini juga sedang diselediki sebagai modalitas terapi yang mungkin untuk penyakit jantung iskemik bahkan tanpa adanya hipertensi. Suatu manfaat berasal dari aktivitas β -bloking yang menurunkan kerja jantung dan dari kemampuannya



untuk menurunkan beban kemudian berdasarkan itu α menghalangi aktivitas.

Karena labetalol memiliki baik α dan aktivi-tas β -bloking berguna untuk pengelolaan pra operasi pasien dengan pheochromocytoma.

Efek Samping

Ada laporan hipotensi yang berlebihan dan efek tekanan berlawanan berikut administrasi labetalol kedalam pembuluh darah. Pengaruh terakhir ini mungkin menjadikan labetalol terimbas pemblokiran oleh serapan emineuronal, yang meningkatkan konsentrasi norepinefrin di sekitar reseptornya.

Sekitar 5% dari pasien yang menerima labetalol mengeluhkan efek samping khas noradrenergic system saraf penekanan. Ini termasuk hipotensi postural, gangguan pencernaan, kelelahan, disfungsi seksual dan kesemutan kulit kepala. Sebagian besar efek ini berhubungan dengan α -blokade, meskipun kesemutan kulit kepala menjadi akibat aktivitas intrinsic obat di reseptor α , efek samping yang berhubungan dengan induksi khas β blockade bronkospasme dan gagal jantung kongestif, juga dapat terjadi tetapi pada umumnya pada frekuensi rendah dari reseptor α efek asosiasi.

Ruam kulit telah dilaporkan, seperti memiliki peningkatan titer antibody di antinuclea. Meskipun pengamatan terakhir, penampilan sindrom lupus sistemik jarang. Labetalol juga telah dilaporkan untuk pencampuran dengan bahan kimia pengukuran katekolamin dan metabolisme.

Senyawa Lain



Beberapa β -adrenoseptor antagonis lainnya, mirip dengan labetalol, menunjukkan beberapa derajat α reseptor antagonism. Termasuk di dalamnya bucindolol, carvedilol, dan medroxalol.

Studi Kasus: Komplikasi kardiopulmonal obat tetes mata

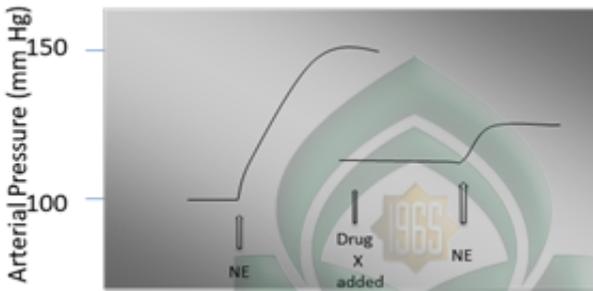
Belajar PERTANYAAN

1. Manakah dari tindakan berikut epinefrin akan dilawan oleh prazosin tetapi tidak propranolol?
 - (A). Peningkatan denyut jantung
 - (B). Midriasis
 - (C). Pelepasan renin
 - (D). Pelebaran bronchiolar
 - (E). Glikogenolisis
2. Manakah dari antagonis berikut yang akan mengurangi respon dimediasi oleh α dan β reseptor?
 - (A). Propranolol
 - (B). Prazosin
 - (C). Fenoksibenzamin
 - (D). Labetalol
 - (E). Metropolol
3. Pertanyaan ini didasarkan pada informasi yang diberikan dalam diagram terlampir. Shown adalah efek dari penerapan norepinefrin pada tekanan arteri dari terisolasi (in vitro) segmen arteri dari hewan percobaan sebelum dan sesudah dan setelah penambahan obat X ke



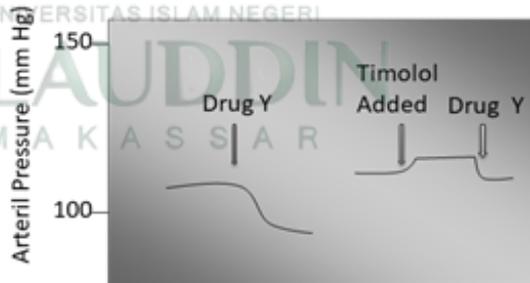
jaringan. Obat X hadir selama penerapan kedua norepinefrin. Obat X kemungkinan besar:

- (A). Guanethidine
- (B). Propanolol
- (C). Kokain
- (D). Prazosin
- (E). Atropinm



4. Pertanyaan ini didasarkan pada informasi yang diberikan dalam diagram terlampir. Aturan percobaan sama seperti pertanyaan sebelumnya. Obat Y diberikan sebelum dan sesudah timolol. Obat Y kemungkinan:

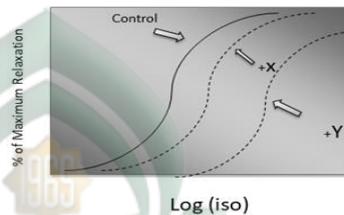
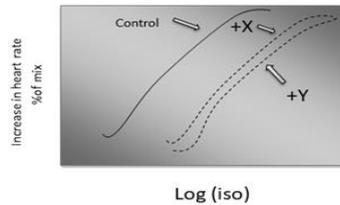
- (A). Bradikinin
- (B). Histamin
- (C). Isoproterenol
- (D). Asetilkolin
- (E). Fenilefrin



5. Pertanyaan ini mengacu pada grafiik yang menyertainya. Memperlihatkan kurva dosis-respon untuk isoproterenol (control) keduanya sendiri dan kehadiran dari satu atau yang lainnya dari dua β - reseptor antagonis, obat X dan Y. Respon yang diukur adalah peningkatan denyut jantung

subjek manusia dan pengendoran akan pengosongan otot polos bronkiolar pada manusia. Obat X kemungkinan besar:

- (A). Metoprolol
- (B). Propanolol
- (C). Pindolol
- (D). Timolol
- (E). Nadolol



JAWABAN

1. B. adrenoceptor bahwa tindakan epinefrin untuk mempengaruhi denyut jantung, pelepasan renin, nada bronkiolar, dan glikogenolisis yang β -reseptor. Prazosin adalah α -antagonis sehingga tidak akan melawan epinefrin pada reseptor-reseptor. Otot polos radial di iris telah α -reseptor yang ketika diaktifkan, kontrak otot radial yang melebarkan pupil. Tindakan ini dilawan oleh prazosin.
2. D. Propanolol dan metropolol selektif untuk β -reseptor, sedangkan prazosin dan fenoksibenzamin selektif untuk α -reseptor. Labetalol adalah satu-satunya antagonis dalam daftar ini yang memiliki kemampuan untuk mengurangi respon yang dimediasi oleh α - dan β -reseptor.
3. D. apa yang ditampilkan adalah peningkatan tekanan yang disebabkan oleh X. Obat X adalah antagonis norepinefrin. Dua pilihan antagonis adrenoceptor,

prazosin dan propranolol, yang merupakan antagonis α - dan β reseptor masing-masing. Adrenoseptor yang menengahi vasokonstriksi adalah α - reseptor. Oleh karena itu, prazosin, para α -bloker, adalah pilihan yang tepat. Kokain, karena blok serapan saraf norepinefrin, benar-benar akan meningkatkan respon terhadap katekolamin, seperti yang akan guanethidine, karena blok saraf ke atas mengambil norepinefrin.

4. C. vasodilatasi yang dihasilkan oleh obat Y diantagonis oleh timolol, antagonis β -reseptor. Meskipun bradikinin, histamine, asetilkolin, dan isoproterenol melakukannya dengan mengaktifkan β -reseptor. Fenilefrin adalah simpatomimetik yang selektif untuk α -reseptor dan akan diharapkan dalam lipatan, daripada penurunan, tekanan perfusi.
5. A. Kedua set tanggapan terhadap isoproterenol dimediasi oleh β -adrenoseptor, dan semua pilihan β -antagonis. Namun, obat X lebih efektif dalam pertentangan tanggapan jantung untuk isoproterenoldaripada tanggapan bronchiolar. Oleh karena itu obat X adalah kardioselektif β -bloker, yaitu selektif untuk β_1 lebih reseptor β_2 . Metoprolol adalah satu-satunya pilihan β_1 selektif antagonis.

Bacaan Tambahan

Brodde O-E. β_1 - and β_2 -adrenoceptors in the human heart: properties, function, and alterations in chronic heart failure. *Pharmacol Rev* 1991;43:203-242.



- Brooks AM and Gillies WE. Oculatr beta blockers in glaucoma managemen: Clinical pharmacology aspects. *Drugs Aging* 1992;2:208-221.
- Bylund DB et al. Nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol Rev* 1994;46:1211-1236.
- Cruickshank JM and Prichard BNC. Beta-blockers in clinical practice (2nd ed). London: Churchill Livingstone, 1994.
- Harrison JK et al. Molecular characterization of α_1 -and α_2 -adrenoceptors. *Trends Pharmacolsci* 1991;12:62-67.
- Lonnqvist F et al. Evidence for a funcation β_3 -adrenoceptor in man. *Br J Pharmacol* 1993;110-936.
- Piasek MT and Perez DM. Alpha 1- adrenergic receptors: New insights and directions *J Pharmacol Exp Ther* 2001;298:403-410.
- Ruffolo RR Jr. et al. Structure and function of α -adrenoceptors. *Pharmacol Rev.* 1991;43:475-505.

Studi Kasus: Komplikasi kardiopulmonal obat tetes mata

Seorang pria berusia 61 tahun dengan penyakit jantung bawaan dan riwayat gagal jantung kongestif kronis dilihat oleh dokter mata untuk pemeriksaan mata rutin. Secara umum, kesehatan pasien `wajar dan cardiac output baik kompensasi. Selama pemeriksaan, dokter menemukan bahwa pasien memiliki glaukoma sudut terbuka yang diperlukan pengobatan untuk mengurangi tekanan dalam mata. Dokter mata ditentukan satu mata-drop dua kali sehari di setiap mata. Beberapa bulan kemudian pasien mulai menambah berat badan, menjadi dyspneic dan mengeluh serangan asma. Pemeriksaan menunjukkan broncho-spasmand gagal jantung kongestif berat dengan



tingkat ventrikel lambat. Fungsi gastrointestinal normal. Obat tetes mata dihentikan dan kondisi pasien `stabil. Ada kemungkinan bahwa obat tetes mata yang bertanggung jawab untuk pengembangan komplikasi cardio-pulmonary, dan jika demikian, apa obat menyinggung kemungkinan?

Jawaban: temuan bahwa gejala pasien `mereda setelah mengakhiri perawatan tentu berimplikasi obat tetes mata dalam memicu terjadinya gagal jantung kongestif. Meskipun tidak biasa untuk menyerap cukup obat melalui mata untuk menghasilkan efek sistemik, itu tidak terjadi dan dokter harus menyadari hal itu. Kelas biasa obat yang digunakan untuk glaukoma sudut terbuka termasuk anhydrase inhibitor karbonat (misalnya, acetazolamide), agen miotik kolinergik (misalnya, pilocarpine), B- adrenoseptor antagonis (misalnya, timolol), dan obat-obatan epinephrinelike. Acetazolamide tidak mungkin agen penyebab karena biasanya diberikan secara oral. Gejala klinis pada pasien ini, termasuk bronkokonstriksi dan denyut jantung yang lambat, tidak konsisten dengan tindakan

epinefrin, yang diperkirakan akan menyebabkan bronkodilatasi dan peningkatan denyut jantung.

Pilocarpine, yang terjadi secara alami cholinomimetic, dan timolol, B- memblokir agen, keduanya harus dipertimbangkan. Pilocarpine, karena efek atletik tersebut pada reseptor muscarinic, dapat menyebabkan bronkokonstriksi dan mengendapkan pasien asma dan dikenal memperburuk gejala pada beberapa individu dengan gagal jantung kongestif. Berat badan pada pasien ini, karena edema, dan dyspnea, karena kongesti paru, adalah tanda klasik gagal jantung kongestif dan dapat disebabkan dalam individu yang rentan oleh B- blocker. Denyut jantung yang



lambat juga konsisten dengan baik blocker B- atau penggunaan pilocarpine. Satu mungkin diharapkan gangguan pencernaan jika reaksi terhadap obat glaukoma adalah karena akumulasi sistemik pilocarpine. Semua dalam semua, pilihan yang paling mungkin adalah blocker A-, dan kelas yang berbeda dari obat harus digunakan untuk mengobati glaukoma pada pasien ini.





BAB XII

**SECARA LANGSUNG DAN SECARA
TIDAK LANGSUNG BERTINDAK
CHOLINOMIMETICS**

DAFTAR OBAT

NAMA UMUM

Acetylcholine
Ambenonium
Bethanechol
Carbhacol
Demecarium
Donepezil
Echothiophate
Edrophonium
Galanthamine

NAMA UMUM

isofluorophate
methacholine
neostigmine
physosigmine
pilocarpine
pralidoxime
pyridostigmine
rivastigmine
tacrine



Obat Cholinomimetic dapat menimbulkan beberapa atau semua efek bahwa acetylcholine (ACH) hasil. Kelas obat ini meliputi agen yang berlaku secara langsung sebagai agonists pada cholinoreceptors dan agen yang berlaku secara tidak langsung dengan menghambat pembinasaaan endogin yang enzymatic ACH (i.e.,cholinesterase penghambat). Secara langsung bertindak cholinomimetics dapat dibagi lagi ke dalam agen yang menggunakan efek mereka yang terutama semata melalui/sampai rangsangan tentang sel yang peka rangsangan muscarinic pada neuroeffector simpangan parasympathetic obat parasympathomimetic dan agen yang merangsang sel yang peka rangsangan nicotinic di dalam ganglia autonomic dan di neuromuscular simpangan (lihat bab 9). Bab ini memusat pada atas obat yang parasympathomimetic dan cholinesterase inhibitors.drugs bertindak pada sel yang peka rangsangan nicotinic diperkenalkan di dalam bab 14 dan 28.

Sel yang peka Rangsangan Muscarinic Dan Isyarat Transduction Studi klasik [oleh/dengan] lembah henry tuan mempertunjukkan [bahwa/yang] sel yang peka rangsangan yang diaktifkan oleh muscarine,an alkaloida mengasingkan dari jamur [itu] amanita muscaria, menjadi sel yang peka rangsangan yang sama yang diaktifkan oleh ACH bebas dari syaraf parasympathetic endings,from yang mana dugaan yang umum yang muscarinic agonists mempunyai kekayaan parasympathomimetic dilahirkan. Kesimpulan ini adalah benar tetapi tidak sempurna, dan kita sekarang mengetahui bahwa sel yang peka rangsangan muscarinic mempunyai suatu distribusi lebih luas dan banyak peran fungsional. Untuk memahami tindakan [dari;ttg] obat/racun cholinomimetic adalah penting untuk mengenali sel yang peka rangsangan muscarinic itu: (1) menengahi pengaktifan



effectors oleh ACh bebas dari syaraf parasympathetic akhiran; (2) menengahi pengaktifan kelenjar peluh [oleh/dengan] ACh bebas dari serabut simpatik; (3) ditemukan pada [atas] endothelial sel vaskuler yang tidak menerima innervation cholinergic; (4) secara luas dibagikan di (dalam) sistem nerves yang pusat (CNS), FROM ganglia fundamental ke neocortex; and (5) adalah hadir pada atas syaraf presynaptic yang terminals, including terminal yang melepaskan ACh dan catecholamines. therefore, pengaktifan tentang sel yang peka rangsangan muscarinic boleh mempengaruhi kebanyakan dari organ bagian badan sistem bersama dengan CNS jalan kecil dilibatkan di dalam peraturan aktivitas motor sukarela/fakultatif, memori, dan pengamatan. Activacion tentang sel yang peka rangsangan muscarinic presynaptic dapat menghalangi pelepasan endogin neurotransmitters, dan account ku untuk beberapa asa yang berlawanan efek tentang rangsangan cholinomimetic.

Bungkus studi dengan hight-affinas sel yang peka rangsangan musuh mengungkapkan empat subtypes sel yang peka rangsangan muscarinic yang dapat dibedakan pada [atas] basis [itu] of (1) order; pesanan ranking potensi [dari; ttg] musuh spesifik di (dalam) eksperimen fungsional dan (2) gaya hubungan dekat ini antagonis sel yang peka rangsangan muscarinic di dalam yang sama tissues. More recently, molecular studi sudah mengungkapkan lima sel yang peka rangsangan [yang] beda M1 subtypes, named melalui/sampai M5, The yang pertama sebanyak empat dari correspond to yang (mana) secara fungsional menggambarkan receptors. the yang berbeda subtypes sel yang peka rangsangan muscarinic secara heterogen dibagikan: (1) M1 sel yang peka rangsangan adalah kehadiran brain, exocrine glands, and ganglia autonomic. (2) M2 sel



yang peka rangsangan ditemukan di dalam ganglia, and yang heart, brain, autonomic memperlancar otot. (3) M3 sel yang peka rangsangan adalah kehadiran memperlancar muscle, exocrine glands, brain, and endothelial sel. (4) M4 sel yang peka rangsangan adalah kehadiran otak dan ganglia autonomic ganglia. (5) M5 sel yang peka rangsangan ditemukan di dalam CNS.

Semua sel yang peka rangsangan muscarinic adalah anggota [menyangkut] tujuh transmembrane daerah, G receptors, and protein-coupled [yang] mereka dari sudut bangunannya dan tonicotinic secara fungsional tidak bertalian. Ach receptors. activation [dari; ttg] sel yang peka rangsangan muscarinic oleh suatu agonists mencetuskan pelepasan/release dari suatu Intracellular G-protein yang kompleks yang dapat secara rinci mengaktifkan satu atau lebih isyarat transduction pathways. Fortunately, the selular tanggapan yang ditimbulkan oleh odd-versus sel yang peka rangsangan evennumbered subtypes dapat dengan senang hati distinguished. Activation M1, M3, dan M5 sel yang peka rangsangan menghasilkan suatu inosine triphosphate (IP3) pelepasan yang ditengahi intracellular calcium, the pelepasan diacylglycerol (yang mana dapat mengaktifkan protein kinase C), dan rangsangan adenyl cyclase. ini semua sel yang peka rangsangan yang bertanggung jawab untuk mengaktifkan calcium-dependent responses, such sebagai pengeluaran oleh kelenjar dan contraction tentang otot lembut.

Pengaktifan M2 dan M4 sel yang peka rangsangan menghalangi adenyl cyclase, dan pengaktifan M2 sel yang peka rangsangan membuka kalium menggali hyperpolarizes potensi selaput dan ber/kurang sifat dapat dirangsang sel di dalam sinoatrial (SA) dan antrioventricular (A-V) tangkai



pohon/bengkak urat di dalam hati itu. Larangan adenyl cyclase berkurang siklus selular adenosine monophosphate (cAMP) levels, yang mana dapat mengesampingkan berlawanan rangsangan adenyl cyclase oleh b-adrenoceptor agonists.

Walaupun sel yang peka rangsangan muscarinic sebagai kelas dapat dengan memilih diaktifkan dan mereka mempertunjukkan stereoselectivas kuat antar kedua-duanya agonists dan musuh (lihat Bab 13), penggunaan yang mengobati cholinomimetics terbatas oleh kekurangan obat yang selektip untuk yang spesifik subtypes muscarinic receptors. ini ketiadaan ketegasan dikombinasikan dengan broad-ranging efek tentang rangsangan muscarinic tentang organ bagian badan sistem yang berbeda membuat penggunaan yang mengobati tentang obat cholinomimetic suatu tantangan, dan pertimbangan hati-hati dari kekayaan yang pharmacokinetic menyangkut obat main suatu peran yang penting di dalam pembuatan keputusan mengobati.

Direct-Acting Obat Parasympathomimetic

Acetylcholine

Acetylcholine adalah suatu ester choline dan acid, the prototipe kecil untuk suatu keluarga choline [yang] kecil ester campuran. Choline separuh ACH berisi suatu quaternary ammonium kelompok yang memberi ACH [adalah] suatu hal positif permanen [yang] charge, making ia/nya seluruh selaput dan hidrofily impermeant.

ACH diturunkan pangkat oleh suatu kelompok enzim mengkatalisasi disebut cholinesterases. Enzim ini mengkatalisasi hidrolisis ACH ke choline dan asam cuka (gambar 12.1). pusat cholinesterase [yang] yang aktif mempunyai dua area yang saling berhubungan dengan ACH:



lokasi yang anionic dan lokasi yang esteratic [itu]. lokasi Yang anionic berisi suatu amino bermuatan negatif yang asam yang mengikat yang bermuatan positif quaternary ammonium kelompok ACH melalui/sampai kekuatan coulombic. Ini mungkin melayani untuk membawa ester pertalian ACH dekat dengan lokasi esteratic dari enzim. lokasi Yang esteratic berisi suatu serine residue, which dibuat [yang] lebih reaktif oleh hidrogen yang mengikat [bagi/kepada] suatu histidine residu dekat. oxygen Nucleophilic dari serine bereaksi dengan carbonyl karbon ACH, THEREBY mematahkan ester linkage. during reaction, choline ini dibebaskan dan suatu enzim acetylated dibentuk. yang belakangan Intermediate/Antara dengan cepat hydrolyzed untuk melepaskan asam cuka dan memperbaharui enzim yang aktif [itu]. Keseluruhan proses mengambil sekitar 150 microseconds, one dari fastets reaksi enzymatic mengenal.

Ada dua jenis utama cholinesterases: acetylcholinesterase (SAKIT) dan pseudocholinesterase (pseudo-ChE). SAKIT (juga mengenal sebagai true, specific, or erythrocyte cholinesterase) ditemukan pada sejumlah lokasi di (dalam) badan, yang paling utama menjadi; disebut neuroeffector simpangan yang cholinergic. Di sini [itu] dilokalisir kepada prejunctional dan postjunctional membranes, where [itu] dengan cepat ber/mengakhiri tindakan tentang ACH synaptically dilepaskan. Adalah penting untuk mengenali [bahwa/yang] tindakan ACH adalah

Rencana Ach hidrolisis yang disederhanakan di pusat Ach rectangular area yang aktif menghadirkan pusat aktif dari enzim dengan suter to esteratic dan anionic, awal yang mengikat Ach di center yang aktif (rusak/merekah) garis



ditinggalkan pada elektrostatis forces. (rusak/merekah) garis pada (hak/menghadirkan interaksi awal kebenaran antara serine oksigen dari enzim karbon dan carbonyl Ach. Ester pertahanan (patah/dirusakan), choline dibebaskan, dan suatu intermediate antara enzim dan menghasilkan kecut acis (alas/pantat).

Minated Hanya oleh hydrolysis. There nya adalah tidak (ada) pengambilan kembali sistem di (dalam) terminal syaraf cholinergic untuk mengurangi konsentrasi Ach di (dalam) suatu [yang] dibelah; celah synaptic, tidak sama dengan pengambilan kembali sistem untuk [yang] lain neurotransmitters seperti dopamine, serotonin, and norepinephrine. Oleh karena itu, larangan sakit Kaleng [yang] sangat memperpanjang pengaktifan cholinoreceptors oleh Ach melepaskan pada suatu synapse.

Pseudo-Che (juga mengenal sebagai butyryl-, plasma, and cholinesterase nonspecific) mempunyai suatu distribusi tersebar luas, dengan enzim [yang] yang terutama berlimpah-limpah di (dalam) liver, where adalah synthesized, and di [dalam] plasma. in kedengian kelimpahan pseudo-ChE, phsyological fungsinya belum secara pasti identified. it does, however, play [adalah] suatu peran penting di (dalam) metabolisme seperti (itu) secara klinis campuran penting [sebagai/ketika] succinylcholine, procaine dan banyak lain esters.

Derivates Ach: Methacholine, Carbachol, dan Bethanechol

Kegunaan Ach [yang] Yang mengobati terbatas oleh (2) penurunan (pangkat, derajat) [yang] cepatnya oleh cholinesterases. Pembatasan ini telah (menjadi) circumvented pada sebagian oleh pengembangan tiga choline ester untuk derivative Ach: methacholine (provocholine), carbachol (isopto carbachol, miostat) dan



bethanechol (Urecholine). Nethacholine berbeda dengan Ach [yang] hanya di (dalam) penambahan suatu methyl menggolongkan di- tentang Ach. karbon ini Modifikasi [yang] sangat meningkat/kan kemampuan memilihnya untuk sel yang peka rangsangan muscarinic sehubungan dengan sel yang peka rangsangan nicotinic, dan [itu] memandang methacholine yang bersifat menentang kepada pseudo-ChE di (dalam) plasma dan pengurangan kepekaannya untuk, Dengan demikian meningkat(kan) jangka waktu dan potensi tindakannya membandingkan bagi mereka yang Ach. Carbachol berbeda dengan Ach [yang] hanya di (dalam) substitusi suatu carbamoyl menggolongkan untuk metil terminal kelompok Ach. Penggantian ini membuat carbachol [yang] yang dengan sepenuhnya bersifat menentang ke penurunan(pangkat,derajat) oleh cholinesterases tetapi tidak meningkatkan kemampuan memilihnya untuk [yang] muscarinic (melawan) sel yang peka rangsangan nicotinic. Bethanechol berkombinasi penambahan dari metil menggolongkan dan penggantian dari terminal carbamoyl [yang] group, producing suatu obat/racun yang adalah suatu agonist [yang] selektif [dari; ttg] sel yang peka rangsangan muscarinic dan adalah bersifat menentang ke penurunan (pangkat,derajat) oleh cholinesterases.

Semua obat/racun ini adalah seluruh selaput dan hidrofil impermeant sebab mereka mempertahankan quaternary ammonium menggolongkan dari choline separuh ACH.

Pilocarpine adalah suatu secara alami terjadi alkaloida cholinomimetic yang dari sudut bangunannya beda dari choline esters.it adalah suatu amina tersier yang menyeberang selaput [yang] secara relatif easily. Therefore, [itu] dengan cepat diserap oleh kornea mata dari eye, and



[itu] dapat menyeberang blood-brain barrier. pilocarpine adalah suatu sel yang peka rangsangan [yang] muscarinic murni agonist, dan adalah tidak dibuat oleh cholinesterases. Muscarine adalah suatu alkaloida dengan tidak ada use, but mengobati [itu] dapat menghasilkan rangsangan cholinomimetic berbahaya yang mengikuti proses pencernaan beberapa bentuk jamur (e.g., Inocybes).

Obat/racun Parasympathomimetic Ilmu farmasi dasar secara langsung Bertindak

Methacholine, bethanechol, dan pilocarpine adalah agonist [yang] selektip [dari;ttg] sel yang peka rangsangan muscarinic, sedangkan carbachol dan Ach dapat mengaktifkan kedua-duanya sel yang peka rangsangan nicotinic dan muscarinic . However, At yang umum dosis mengobati. Efek carbachol dan Ach seluruhnya dalam kaitan dengan pengaktifan [dari;ttg] sel yang peka rangsangan muscarinic dapat melekat pada itu semakin besar keadaan dapat masuk dan kelimpahan ini cholinoreceptors bandingkan dengan sel yang peka rangsangan yang nicotinic.

Efek Cardiovasculer

Dosis [yang] rendah [dari;ttg] muscarinic agonists memberi. melalui urat nadi relax seperti urat nadi memperlancar otot dan hasil suatu musim gugur di (dalam) darah Tekanan. Tanggapan ini diakibatkan oleh rangsangan tentang sel yang peka rangsangan muscarinic pada [atas] endothelial sel vaskuler (fig.12.2). pengaktifan [dari;ttg] sel yang peka rangsangan ini menyebabkan endothelial sel untuk menyatukan dan melepaskan nitric oxide. Oksida berisi nitrat dapat menghamburkan ke dalam otot [yang] lembut vaskuler berdekatan cells, where [itu] mengaktifkan dapat larut guanylyl cyclase, thereby meningkat(kan) sintese siklus guanosine monophosphate (cGMP) dan bersantai



serabut otot. Kebanyakan [menyangkut] perlawanan [itu] vasculature bukanlah known. however, activacion [dari;ttg] sel yang peka rangsangan ini dengan directly bertindak cholinomimetic menyeret mempunyai arti farmakologis utama, [seperti; sebagai; ketika] hypotension [yang] berbahaya yang diproduksi oleh pengaktifan mereka adalah suatu pembatasan penting kepada administrasi [yang] yang systemic [dari;ttg] muscarinic agonists dilepaskan. Adalah penting untuk mengenali [bahwa/yang] tindakan ACH adalah Tekanan. Tanggapan ini diakibatkan oleh rangsangan [dari;ttg] sel yang peka rangsangan muscarinic pada [atas] endothelial sel vaskuler (fig.12.2). pengaktifan [dari;ttg] sel yang peka rangsangan ini menyebabkan endothelial sel untuk menyatukan dan melepaskan nitric oxide. Oksida berisi nitrat dapat menghamburkan ke dalam otot [yang] lembut vaskuler berdekatan cells, where [itu] mengaktifkan dapat larut guanylyl cyclase, thereby meningkat (kan) sintese siklus guanosine monophosphate (cGMP) dan bersantai serabut otot. Kebanyakan [menyangkut] perlawanan [itu] vasculature bukanlah known. however, activacion [dari;ttg] sel yang peka rangsangan ini dengan directly bertindak cholinomimetic menyeret mempunyai arti farmakologis utama, [seperti;sebagai;ketika] hypotension [yang] berbahaya yang diproduksi oleh pengaktifan mereka adalah suatu pembatasan penting kepada administrasi [yang] yang systemic [dari;ttg] muscarinic agonists.

Walaupun pelepasan/release ACH ke [hati/jantung] oleh vagus syaraf slow [adalah] [hati/jantung] menilai , suatu dosis [yang] rendah suatu muscarinic suatu agonist muscarinic dapat kadang-kadang meningkat/kan tingkat tarip [hati/jantung]. Paradoxial efek ini diproduksi ketika penurunan tekanan darah produksi [oleh/dengan] simulasi endothelial sel yang peka rangsangan muscarinic, seperti



uraikan lebih awal , mencetuskan pengaktifan suatu compensatory rangsangan refleksi simpatik [menyangkut] [hati/jantung] [itu]. stimulationin simpatik mengerut tingkat tarip [hati/jantung] dan vasomotor nada . [yang] secara parsial menetralkan vasodilator tanggapan yang langsung . oleh karena itu tachycardia yang diproduksi oleh muscarinic agonists di (dalam) tidak langsung. Pada yang lebih tinggi consenrations suatu agonist muscarinic , efek yang langsung pada [atas] berhubungan dengan jantung agonist,the muscarinic mengarahkan efek pada [atas] berhubungan dengan jantung muscarinic (M2) sel yang peka rangsangan di (dalam) SA tangkai pohon/bengkak urat dan A-V serabut menjadi [yang] dominan. Pengaktifan M2 sel yang peka rangsangan meningkat/kan dapat menyerap air atau gas kalium dan mengurangi cAMP mengukur, melambat tingkat depolarisasi dan mengurangi sifat dapat dirangsang SA tangkai pohon/bengkak urat dan A-V serabut sel. Ini mengakibatkan bradycardia ditandai dan suatu lambat A-V kepemimpinan yang dapat mengesampingkan rangsangan dari [hati/jantung] oleh catecholamines releasd selama sympathetic rangsangan. Sesungguhnya seluruh dosis keninggian suatu agonist muscarinic dapat menghasilkan bradycardial mematikan dan A-V blok . choline esters sudah (pelajaran) pelengkap secara relatif mengarahkan efek pada [atas] ventricular berfungsi , tetapi mereka dapat menghasilkan hal negatif inetropy [menyangkut] atria [itu].

Mata

Kapan solusi secara langsung aktng cholinomimetics berlaku untuk mata (yaitu., conjunctival kantung), mereka sebab concraction menyangkut yang lembut memaksa dua structures,the selaput pelangi penting sphincter dan ciliary otot (fig.12.3). singkatan menyangkut selaput pelangi



sphincter ber/kurang garis tengah dari murid (miosis).contraction menyangkut serabut lingkaran dari ciliary otot, yang (mana) melingkari lensa, mengurangi tegangan pada atas suspensory ikatan sendi yang secara normal meregang dan meratakan lensa,membiarkan lensa yang sangat elastis untuk secara spontan membulatkan dan memusatkan untuk dekat penglihatan (pemondokan didekat penglihatan).

Organ/ bagian badan Lain Sistem

Efek terkemuka di dalam bidang yang pencernaan meliputi rangsangan salivation dan nada berhubungan dengan usus secretion,increased asam dan aktivitas peristaltic, dan relaksasi kebanyakan sphincters. bronchoconstriction dan rangsangan pengeluaran adalah efek terkemuka di (dalam) [yang] system.muscarinic yang berhubung pernapasan agonists dapat juga menimbulkan pengeluaran dari nasopharyngeal kelenjar/penekan. Urination adalah promoted oleh rangsangan [menyangkut] detrusor otot dari kandung kecing/dalam dan dimudahkan oleh relaksasi [menyangkut] trigone dan eksternal sphincter otot

Penggunaan Klinis Glaukoma

Obat Cholinomimetic adalah bermanfaat untuk perlakuan glaukoma sebab mereka dapat ber/kurang perlawanan kepada Bergeraknya cairan keluar dari mata itu (fig.12.3),thereby mengurangi intraocular tekanan. Adalah berguna bagi mencari beyween open-angle glaukoma, suatu kondisi kronis di mana merembes dari trabecular meshwork adalah tidak cukup untuk mengijinkan Bergeraknya cairan ke dalam saluran schlemm, dan angle-closure glaucoma, an kondisi keadaan darurat di mana suatu posisi tak normal menyangkut selaput pelangi yang



sekeliling menghalangi akses cairan kepada yang diperlakukan dengan cholinomimetics seperti pilocarpine dan carbachol, sebab singkatan menyangkut ciliary otot rentang adalah trabecular yang network, increasing merembesnya dan dapat menyerap air atau gas kepada outflow cairan. efek Diuntungkan ini, bagaimanapun, datang di pangeran suatu kekejangan pemondokan dan miosis, yang mana dengan serius mengganggu fungsi. Cholinomimetics, itu, telah (menjadi replced oleh B-Blockers dan anhydrase penghambat didapatkan dari asam arang, kedua-duanya [di/yang mana] pengurangan adalah pembentukan cairan mata with-out yang mengakibatkan visi. bagaimanapun, beberapa pasien [yang] sederhananya tidak bereaksi terhadap perawatan ini atau tidak memaklumi efek samping cardiovascular dari B-Blokers, dan cholinomimetics (paling khususnya pilocarpine tinggal [ketika;seperti] alternatif perawatan penting.

Konraksi selaput pelangi sphincter (miosis) dengan rangsangan cholinomimetic adalah lebih sedikit penting dibanding kontraksi ciliary otot untuk perlakuan angle-closure glaukoma, tetapi mungkin saja penting seperti therapy keadaan darurat untuk sudut tajam glaukoma untuk mengurangi intraocular memaksa sebelum perawatan (iridectomy).kontraksi selaput pelangi sphincter oleh pilocarpine menarik selaput pelangi yang sekeliling menjauh dari trabecular meshwork, dengan demikian membuka alur untuk outflow yang mengandung air.

Pilocarpine menjadi pilihan yang pertama di antar cholinomimetics untuk perawatan glaukoma. Pilocarpine dapat berlaku untuk mata sebagai 'gel' agar (pilopine H 'Gel' agar) atau waktu melepaskan sistem (ocusert) karena perawatan open'-angel glaukoma yang kronis, atau sebagai



tetesan (pilocar) karena suatu pengurangan intraocular tekanan akut, seperti di manajemen yang keadaan darurat glaukoma penutup. Carbachol kadang-kadang efektif di (dalam) kasus open-angel glaukoma yang [perlakukan/ traktir] yang adalah bersifat menentang ke pilocarpine.

Perawatan mata

Karena Ach cepat aktif dengan cholinesterases, penggunaannya terbaik cocok untuk aplikasi klinis menuntut hanya pada waktu tindakan ringkas, seperti ketika dipekerjakan menjadikan miosis selama perawatan kontrak. ACH(miochol) dapat menghasilkan suatu ringkas(10 menit) miosis, dan carbachol digunakan selama perawatan mata [yang] mengharuskan miosis suatu lebih panjang.

Penyampungan air kencing

Bethanechol digunakan untuk perlakukan postsurgical kandung kecing/dalam kelainan fungsi tubuh associa ted dengan ingatan air seni. paling umum diberi dengan lisan untuk tujuan ini, walaupun subcutaneous rute adalah juga digunakan. Efek jadilah lebih keras dan cepat setelah subcutaneous administrasi, hanyalah janga waktu tindakan lebih pendek.

Hasil diagnosa bronchial hyperreativas

Methacholine digunakan untuk mengidentifikasi bronchial hyperreativas di (dalam) pasien tanpa secara klinis sakit asma nyata. Karena indikasi ini, obat/racun diatur oleh hal penghisapan, dan pasien [yang] mungkin mengemba;kan sakit asma [yang] pada umumnya menghasilkan suatu trayek udara singkatan dilebih-lebihkan. [Atas/Ketika] penyelesaian [menyangkut] test, suatu rapid-acting bronchodila tor (e.g., B-Adrenoceptor yang dihirup/dihisap) dapat diberikan kepada konter



bronchoconstrictor efek methacholine dan membebaskan kegelisahan pasien.

Efek kurang baik

Efek kurang baik berpotensi Menjengkelkan dapat diakibatkan oleh administrasi [yang] systemic dari; obat/racun cholinomimetic, dan sama sekali tidak harus diatur oleh intramuscular atau suntikan kedalam pembuluh darah. Jika sejumlah [yang] penting [dari obat/racun ini masuk peredaran, kemuakan, kram abdominal, diarrhea, salivation, hypotension dengan refleks tachycardia, vasodilation berkenaan dengan kulit, berkeringat, dan bronchoconstriction dapat menghasilkan. Pilocarpine.

Beberapa risiko, serta melarikan diri dari cholinomimetics ke dalam sistem peredaran darah berikut aplikasi topikal untuk mata dapat diminimalkan dengan tekanan diterapkan pada duktus lakrimal. Dalam mata, cholinomimetics menimbulkan miosis dan spasme akomodasi, baik dari visi distrub Wich.

Bethanechol relatif selektif dalam mengaktifkan cholinoreceptors di gastrointestinal dan saluran urine apabila diambil secara lisan, tetapi kurang selektif bila diberikan subkutan, dan sangat berbahaya bila diberikan intramuskuler atau intravena, memiliki potensi untuk menghasilkan kolaps sirkulasi dan serangan jantung. Keracunan sistemik dengan cholinomimetics dapat diobati dengan muscarinc antagonis reseptor atropin.

Bethanechol tidak boleh digunakan pada pasien dengan obstruksi mekanik posible kandung kemih atau saluran pencernaan atau saat kontraksi otot polos dalam jaringan ini mungkin berbahaya (reseksi usus misalnya, Buruk). Hal ini juga kontraindikasi pada pasien dengan asma



bronkial, penyakit ulkus peptikum, penyakit arteri koroner, Hipermotilitas gastrointestinal atau penyakit inflamasi, hipotensi atau ditandai bradikardia, hipertiroidisme, parkinsonisme, atau epilepsi. Perawatan harus dilakukan dalam pemberian pilocarpine untuk pasien lansia karena dapat memasuki SSP dan mempengaruhi memori dan kognisi, bahkan ketika dioleskan ke mata.

Cholinesterase Inhibitor

Penghambatan AChE memperlambat atau mencegah degradasi dari ACh dirilis pada sinapsis, dan ini dapat sangat memperpanjang aktivasi cholinoreceptors yang diproduksi oleh synaptically dirilis Ach. Dalam arti fungsional, efek cholinomimetic langsung inhibitor AChE lebih selektif daripada efek langsung bertindak cholinomimetic, karena inhibitors dari AChE meningkatkan aktivasi cholinoreceptors hanya pada sinapsis kolinergik aktif. Hal ini memungkinkan penguatan simulasi phasic dari cholinoreceptors synaptically diaktifkan daripada aktivasi terus-menerus dengan langsung bertindak cholinomimetics Pada konsentrasi terapi, inhibitor Ache tidak mengaktifkan cholinoreceptors di situs yang tidak menerima input sinaptik kolinergik, seperti reseptor muscarinic endotel, dan oleh karena itu lakukan menyajikan risiko yang sama memunculkan respon vasodilator besar.

Acetylcholinesterase dapat dihambat oleh dua mekanisme umum. Dalam mekanik pertama, bermuatan positif senyawa surfaktan mengikat ke situs anionik dan mencegah dari pengikatan Ach inhibisi kompetitif sederhana. Dalam mekanisme kedua, agen bertindak baik sebagai substrat palsu untuk cholinesterase atau langsung menyerang situs esteratic; dalam kedua kasus mereka kovalen memodifikasi situs esteratic dan nonkompetitif mencegah aktivitas



hidrolitik lanjut. Entah mekanisme dapat efektif dalam mencegah hidrolisis Ach, tetapi mereka sangat berbeda dalam sifat farmakokinetik mereka.

Penghambatan AChE dapat meningkatkan rangsangan dari kedua reseptor muscarinic dan nikotinat yang dihasilkan oleh synaptically dirilis Ach. reseptor nicotinic juga bisa dirangsang secara langsung oleh inhibitor AChE dengan kelompok surfaktan, dan ini dapat mengeluarkan efek cholinomimetic mereka. Akhirnya, walaupun penghambatan AChE yang benar adalah yang paling penting untuk potentiating aktivitas sinaptik dari Ach, beberapa inhibitor sakit juga menghambat pseudo-AChE dalam plasma. Hal ini dapat memungkinkan konsentrasi plasma dari Ach meningkat tajam dan mengaktifkan reseptor muscarinic endotel.

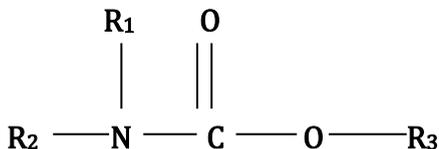
AGEN surfaktan

Edrophonium (Enlon, Tensilon) dan ambenonium (mytelase) yang kuaterner mono dan bis alkohol amonium kuaterner, masing-masing. Muatan positif mereka memungkinkan mereka untuk mengikat ke situs anionik di pusat reaktif, kompetitif menggusur Ach dari situs aktif tanpa modifikasi kovalen situs. Edrophonium memiliki durasi yang sangat singkat tindakan, yaitu hanya 5 sampai 10 menit, sedangkan inhibisi oleh ambenonium bisa bertahan 4 sampai 8 jam. Durags ini memiliki aktivitas agonis langsung pada reseptor nicotinic.

Karbamat

Agen karbamat antikolinesterasi ester asam karbamat yang dihidrolisis oleh AChE dengan cara yang sama dengan yang Ach. Karbamat memiliki struktur umum ini:





Karbamat klinis umumnya bermanfaat mengandung gugus amina tersier atau kuarterner yang dapat mengikat noncovalently ke situs anionik enzim. Penghambatan Ache oleh neostigmin (Neostigmin) menggambarkan mekanisme umum. Kelompok surfaktan dari neostigmin mengikat elektrostatis ke situs anionik dari enzim, sehingga berorientasi durg tersebut. Oksigen serin pada karbon karbonil neostigmin, seperti yang terjadi dengan Ach (gbr. 12.1). Namun, carbamylated menengah dibentuk bukan satu asetat, dan enzim carbamylated ini mengalami hidrolisis jauh lebih lambat. Sedangkan enzim asetat dihidrolisis hampir seketika, waktu paruh untuk hidrolisis ini khususnya carbamylated menengah adalah sekitar satu jam. Karbamat umumnya menghambat semu-Che serta sakit benar, dan degradasi bunuh diri mereka dengan kolinesterase kontribusi penting untuk mengakhiri durasi efek. Physostigmine (juga disebut eserine) (antilirium) adalah amina tersier yang dapat menghambat rasa sakit di SSP, dan dapat digunakan dalam kehidupan - mengancam kasus untuk mengobati keracunan antimuskarinik.

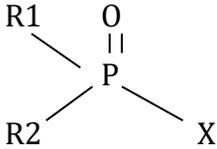
Pyridostigmine (Mestinon) adalah amonium karbamat kuarterner. Neostigmin dan piridostigmin juga memiliki aktivitas agonis langsung pada reseptor nicotinic pada otot rangka. Rivastigmine (Exelon) adalah kolinesterase inhibitor karbamat dengan penetrasi ke dalam otak.

ORGANOFOSFAT

Senyawa organofosfat juga bereaksi di situs esteratic dari Ache (gbr. 12.4) secara umum, namun, mereka jauh

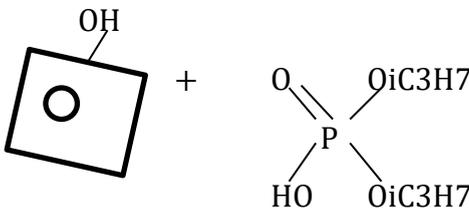


lebih selektif daripada karbamat, menghambat banyak enzim yang mengandung molekul serin pada pusat aktif. Senyawa organofosfat memiliki struktur umum ini.



Contoh kelompok X adalah fluor dalam isofluorophate (floropryl, tidak lagi tersedia di Amerika Serikat atau Kanada) dan echothiophate (phospholine). Parathion dan malathion (insektisida) yang thiophosphate That must be converted to oxyanalogues to become active. The organophosphates, except for echothiophate, are very lipid soluble.

Dalam interaksi isofluorophate dengan sakit, yang terfosforilasi menengah terbentuk dan fluoride dilepaskan. Karakteristik penting dari inhibisi organofosfat yang diinduksi adalah bahwa ikatan antara fosfat dan enzim sangat stabil. Sementara regenerasi kebanyakan enzim carbamylated terjadi dengan paruh menit atau jam, pemulihan enzim terfosforilasi umumnya diukur dalam hari. oleh karena itu, agen ini disebut tidak dapat diubah dalam gibitor



Reaksi Isofluorophate di Ache situs esteratic, sekali lagi, reaktivasi spontan, dan oksim reaktivasi. kiri, serangan nukleofilik pada fosfor dari isofluorophate oleh oksigen serin.



Hal ini menghasilkan enzim terfosforilasi stabil menengah, yang mengalami dephosphorylation pada tingkat diabaikan (atas). Reaksi yang lebih menguntungkan adalah hilangnya kelompok isopropoksi, sebuah proses yang disebut penuaan (bawah). Hal ini membuat enzim terfosforilasi tahan terhadap dephosphorylation oleh oksim. Asli terfosforilasi menengah (tengah) akan bereaksi dengan oksigen nukleofilik atau pralidoksim (2-PAM), sehingga defosforilasi enzim dan pembentukan fosfonat oxime (kanan bawah).

Walaupun secara spontan hydrolysis phosphorylated enzim yang pada umumnya sangat lambat, senyawa disebut oximes dapat menyebabkan dephosphorylation (Pohon Ara. 12,4). Pralidoxime klorida (2-PAM) (Protopam klorida) adalah sebuah oxime therapeutically digunakan untuk mengaktifkan kembali phosphorylated SAKIT. Ia memiliki fitur tambahan yang kuartenari amonium grup mengikat ke situs anionic enzim dan dengan demikian mempromosikan dephosphorylation. Jika oxime tidak diberikan segera cukup (menit untuk jam) setelah SAKIT telah menghalang segala, sebuah alkoxy kelompok dapat hilang dari phosphorylated enzim. Reaksi ini disebut aging. Setelah aging telah terjadi, oximes tidak dapat lagi memperbaharui bebas enzim. Ia rate dari aging muncul untuk bergantung pada sifat enzim (SAKIT atau pseudo-CHE) dan pada khususnya inhibitor dipekerjakan. Sejak pralidoxime adalah kuartenari amine, ia tidak salib darah-otak, dan tidak berguna untuk reactivating cholinesterases dalam SSP.

Inhibitors ditargetkan pada SAKIT di CNS

Beberapa inhibitors dari SAKIT telah dikembangkan untuk digunakan dalam mengobati penyakit Alzheimer, yang memerlukan obat yang siap memasuki obat yang siap CNS. Ini adalah secara struktural inhibitors tidak berkaitan



dan mereka sangat dalam mekanisme efek penghambatan, walaupun semua adalah bolak inhibitors. Tacrine (Cognex) adalah sebuah monoamine acridine. Donepezil (Aricept) adalah piperidine turunan yang relatif inhibitor tertentu dari SAKIT di dalam otak, dengan dampak yang kecil pada pseudo-CHE di pinggiran. Galanthamine (Reminyl) adalah sebuah perguruan tinggi dan phenanthrene alkaloid turunan diekstrak dari bunga dafodil bola lampu yang kompetitif inhibitor bolak-SAKIT; ia juga kisah pada nicotinic reseptor.

Daya serap tinggi, metabolisme, dan ekskresi

Physostigmine dan rivastigmine adalah tertiaryamines yang dengan cepat diserap dari saluran cerna, seperti tacrine, donepezil, sedangkan kuartenari galanthamine amonium senyawa kurang menyerap setelah oral administrasi. Namun demikian, kuartenari ammonium senyawa seperti neostigmine dan pyridostigmine adalah secara lisan berdosisi lebih besar jika aktif bekerja. Hanya kuartenari amonium inhibitors tidak siap memasuki CNS. Karena mereka yang tinggi dan rendah lemak solubility berat molekul, sebagian besar organophosphates diserap oleh semua rute administrasi; bahkan balon kateter paparan hasil dapat penyerapan obat cukup untuk mengizinkan akumulasi beracun tingkat-senyawa.

Edrophonium sebagian cepat dimetabolisme menjadi sebuah glucuronide conjugate di dalam hati. Beberapa ini adalah terletak pada metabolit dieksresikan dalam empedu. Carbamates mengalami kedua nonenzymatic dan enzimatis hydrolysis, dengan enzimatis hydrolysis umumnya akibat dari interaksi obat dengan pseudo-CHO dalam plasma dan liver. Organophosphates cepat dimetabolisme menjadi tidak aktif produk oleh hydrolytic enzim dalam plasma, ginjal, hati, dan paru-paru. Sebaliknya, organophosphate



insektisida parathion requires metabolisme (oksidatif desulfuration) untuk menjadi efektif insektisida.

Metabolites-cholinesterase inhibitors dan dalam beberapa hal penting dari jumlah orang tua adalah gabungan dihapuskan di dalam air seni Ginjal excretion sangat penting di dalam jarak dari agen seperti neostigmine ,pyridostigmine , dan edrophonium . hal ini ditunjukkan oleh yang berganda dua untuk meningkatkan bertiga di penghapusan setengah -hidup untuk obat golongan ini dalam anephric pasien . Gagal Ginjal penghapusan sebagian besar hasil filtrasi Glomerulus tetapi mungkin juga melibatkan , sekurang-kurangnya dalam kasus kuartenari cyclic amines , sekresi melalui ginjal cationic sistem transport

Farmakologi Dasar

Inhibisi dari SAKIT potentiates dan memperpanjang masa stimulasi cholinoreceptors dan memperpanjang masa stimulasi cholinoreceptors yang dihasilkan dari ACH dirilis pada kolinergik sinapsis (Gbr.12.5) . Ini termasuk e sinapsis yang ditemukan pada rangka neuromuscular junction , ,medulla adrenal ,susunan saraf otonom ganglia,kolinergik neuroeffector perempatan dari susunan saraf otonom system , dan kolinergik sinapsis di CNS. derajat dan jangkauan efek diamati bergantung pada rute dari paparan atau administrasi.

Neuromuscular transmisi dalam otot rangka merupakan ditingkatkan dengan konsentrasi anticholinesterase rendah agen , sedangkan konsentrasi tinggi hasil di kolinergik blokade . Blokade ini pada awalnya karena konstan depolarization membran dan inactivation tegangan -gated saluran natrium , tetapi jika ACH tingkat tetap tinggi, nicotinic kolinergik reseptor dapat dengan



cepat menjadi desensitized . Walaupun anticholinesterase agen akan memfasilitasi kolinergik transmisi pada susunan saraf otonom ganglia , tindakan mereka di situs kurang ditandai dari di neuromuscular junction. Lihat bab 28 untuk dibahas lebih lanjut tentang topik ini. Efek antimuskarinik reseptor tidak menunjukkan sebanding dengan desensitization.

Anticholinesterase agen semua kelas dapat memulai antidromic menembak dari potensi tindakan dalam motor neuron, mungkin karena aktivasi prejunctional Ach reseptor yang diaktifkan oleh ditinggikan ujung sinapsis Ach. Kuartenari amonium inhibitors juga dapat bertindak sebagai obat agonis pada reseptor ini. Inisiasi dari antidromic menembakkan mungkin sebuah mekanisme dengan mana cholinesterase inhibitors menghasilkan fasciculation dari otot rangka.

Tindakan-tindakan anticholinesterase agen di sistem kardiovaskular yang kompleks. Efek utama yang dihasilkan oleh potentiation-tonus vagus perangsangan bradikardi yang mengakibatkan penurunan produksi di jantung dan tekanan darah. Namun, potentiation kedua parasimpatis dan bersimpati terhadap ganglionic transmisi, termasuk dalam medulla adrenal, dapat menghasilkan efek rumit pada sistem kardiovaskular, termasuk vasoconstrictor respons. Aktivasi reflex juga dapat rumit total respon kardiovaskular untuk cholinesterase inhibitors.

Menggunakan Klinis

Mysathenia gravis

Mysathenia gravis adalah penyakit autoimun yang antibodi mengenali nicotinic cholinoreceptors pada otot rangka. Ini akan mengurangi jumlah fungsional reseptor dan



akibatnya berkurang kepekaan otot selama menggunakan adalah karakteristik dari penyakit tersebut. Agen Anticholinesterase membantu untuk mengatasi kelemahan dengan meninggikan dan memperpanjang konsentrasi ACH di ujung sinapsis terbelah, yang menghasilkan aktivasi lebih besar dari sisa-sisa nicotinic reseptor .oleh kontras, thymectomy, plasmapheresis, dan kortikosteroid administrasi di pengobatan yang ditujukan pada menurun respon autoimmunue.

Agen Anticholinesterase kiy memainkan sebuah peran dalam diagnosis dan terapi myasthenia gravis , karena mereka meningkatkan kekuatan otot . selama diagnosis ,pasien kekuatan otot diperiksa sebelum dan segera setelah intravena injeksi edrophonium klorida. Dalam myasthenics, peningkatan kekuatan otot yang diperoleh selama beberapa menit .

Yang disebut kelemahan yang dapat menyebabkan dari dalam yang memadai dari terapi myasthenia gravis (myasthenic krisis) dapat distinguisid dari yang karena anticholinesterase menimbulkan overdosis (krisis kolinergik) dengan menggunakan edrophonium .dalam kolinergik krisis , edrophonium singkat akan menyebabkan penurunan otot, sedangkan peningkatan kekuatan otot ini dilihat di dalam. Menyeberang blood-brain penghalang dan efek cognitive berfungsi. Bahkan aplikasi [yang] yang mengenai pokok-pokok cholinomimetics kepada mata dapat menyajikan pasien Myasthenic [yang] anticholinesterase therapy tidak cukup. Arti[lah untuk napas buatan harus tersedia ketika pasien sedang diuji untuk krisis cholinergic.

Pyridostigmine dan neostigmine menjadi anticholinesterase agen yang utama digunakan di (dalam) therapy myasthenia gravis, tetapi ambenonium dapat



digunakan ketika obat/racun ini tak serasi. Ketika itu mungkin, agen ini diberi dengan lisan. Pyridostigmine hase [adalah] suatu janga waktu tindakan [yang] [yang] lebih panjang dibanding neostigmine, dengan [yang] dosing lebih lembut. Dan [itu] menyebabkan lebih sedikit efek samping muscarinic. Ambenonium boleh bertindak sedikit banyak(nya) lebih panjang dibanding pyridostigmine, tetapi [itu] menghasilkan lebih [] efek samping dan [tuju/cenderung] untuk menghimpunkan.

Memperlancar otot atony

Anticholinesterase agen dapat dipekerjakan di [dalam] perawatan dari adynamic ileus dan atony kandung kecing/dalam mengenai air kencing, kedua-duanya [di/yang mana] boleh diakibatkan oleh perawatan. Neostigmine paling umum menggunakan, dan [itu] dapat diatur subcutaneously atau intramuscularly di (dalam) kondisi-kondisi ini. Cholinesterase penghambat adalah, tentu saja, contraindicated jika penghalang mekanik [menyangkut] usus atau bidang mengenai air kencing dikenal sebagai [kini/hadir].

Toxas Animuscarinic

Sejumlah obat/racun sebagai tambahan terhadap atropine dan scopolamine mempunyai kekayaan antimuscarinic. Ini meliputi tricyclic antidepressants, phenothiazines, dan obat anti alergi. physostigmine telah digunakan di (dalam) perawatan [dari;ttg] toxicas akut yang diproduksi oleh campuran ini. Bagaimanapun, physostigmine dapat menghasilkan berhubungan dengan jantung arrhythmias dan efek beracun serius lain tentang kepunyaan nya, dan oleh karena itu, haruslah diperlakukan sebagai suatu penawar racun [yang] hanya di (dalam) kasus



[yang] yang life-threatening [dari;ttg] terlalu banyak obat/racun anticholinergic.

Penyakit Alzheimer's

Penyakit Alzheimer's adalah suatu mengembangnya neurodegenerative. penyakit yang menghasilkan suatu kemajuan hilangnya memori dan cognitive fungsi, yang [itu] adalah dementia. perubahan [yang] Fungsional ini nampak untuk menghasilkan terutama semata dari hilangnya transmisi cholinergic di (dalam) neocortex [itu]. Empat cholinesterase penghambat yang telah disetujui untuk digunakan di perawatan pereda [dari;ttg] penyakit Alzheimer's adalah tacrine, donepezil, rivastigmine, dan galanthamine. Agen ini dapat menyeberang blood-brain penghalang untuk menghasilkan suatu larangan sakit [yang] dapat dibalik di (dalam) [itu] CNS. Ini compounds menghasilkan rendah hati tetapi peningkatan penting di (dalam) cognitive fungsi pasien dengan lembut untuk melembutkan penyakit Alzheimer's, tetapi mereka tidak menunda kemajuan [menyangkut] penyakit [itu]. Donepezil, rivastigmine, dan galanthamine adalah sama efektif seperti tacrine di (dalam) terus meningkat capaian teori tetapi tidak membagi efek hepatotoxic tacrine's.

Glaukoma

Long-Lasting penghambat SAKIT, seperti demecarium (humorsol), echothiophate, dan physostigmine adalah juga efektif di (dalam) [perlakukan/ traktir] open-angle glaukoma, walaupun mereka sudah sekarang sebagian besar digantikan oleh lebih sedikit obat/racun beracun. Aplikasi [yang] mengenai pokok-pokok long-acting cholinesterase penghambat kepada mata [yang] tidak hanya menyajikan resiko [dari;ttg] efek systemic, tetapi mereka dapat menyebabkan kontrak; ini adalah suatu alasan utama untuk



keseganan/hambatan untuk menggunakan obat/racun ini bahkan di kasus glaukoma bersifat menentang. Pilocarpine harus digunakan dibanding/bukannya Penghambat untuk [perlakukan/ traktir] angel-closure glaukoma.

Strabismus

Obat/racun Perawatan strabismus (memutar [satu/orang] atau kedua-duanya mata dari posisi yang normal) apakah sebagian besar membatasi pada kasus accomodative [yang] tertentu esotropia(dalam batin devia tion). Anticholinesterase agen, seperti echothiophate atau demecarium, dipekerjakan ke potentiate pemondokan [oleh/dengan] ganjalan ACH hidrolisis di ciliary otot pemusatan. Ini mengakibatkan accomodative pemusatan dikurangi. Efek samping dan tindakan pencegahan yang sama menyebutkan untuk penggunaan [dari;ttg] obat/racun ini di (dalam) glaukoma [berlaku bagi/meminta kepada] therapy strabismus.

Pembalikan neuromuscular blokade

Anticholinesterase agen secara luas digunakan di (dalam) anesthesiology untuk membalikkan neuromuscular blokade disebabkan oleh nondepolarizing otot relaxants (lihat bab 28). blokade oleh obat/racun ini adalah compotitive dan dapat diperdaya dengan terus meningkat konsentrasi ACH tersedia untuk merangsang nicotinic cholinoreceptors di neuromuscular simpangan. Neostigmine, pyridostigmine, dan endrophonium adalah anticholinesterase agen yang digunakan untuk purpuse ini. Atropine atau glycopyrrolate diatur bersama dengan anticholinesterase agen untuk mencegah bradycardia dan sebelah mempengaruhi itu diakibatkan oleh rangsangan [yang] berlebihan [dari;ttg] sel yang peka rangsangan muscarinic.



Efek kurang baik

Peracunan kebetulan [oleh/dengan] cholinesterase penghambat dapat [muncul/bangun] di (dalam) banyak pengaturan, [karena;sejak] agen ini [yang] tidak hanya menggunakan secara klinis tetapi juga secara luas menggunakan sebagai agrikultur dan rumah tangga obat pembasmi serangga, dan peracunan kebetulan kadang-kadang terjadi selama pembuatan mereka dan penggunaan. Sebagai tambahan, sejumlah cholinesterase penghambat, mencakup gas syaraf sarin dan soman, telah digunakan di (dalam) bahan kimia peperangan. toxas Yang akut dari semua agen ini diakibatkan oleh akumulasi ACH pada cholinergic synapses. Dengan terus meningkat larangan akumulasi dan Sakit ACH, tanda yang pertama adalah rangsangan muscarinic, mengikuti dengan sel yang peka rangsangan rangsangan nicotinic dan kemudian desensitisasi [dari;ttg] sel yang peka rangsangan nicotinic.

Larangan berlebihan dapat akhirnya mendorong kearah suatu krisis cholinergic yang meliputi gastrointestinal kesusahan (kemuakan, memuntahkan, diarrhea, salivasi berlebihan), kesusahan berhubung pernapasan (brochospasm dan meningkat brochial pengeluaran), kesusahan cardiovasculer(bradycardia atau tachycardia, A-V blok, hypotension), gangguan visuil (miosis, visi blurred), berkeringat, dan hilangnya [sebagai/ketika/sebab] motor berfungsi(melangkah maju melalui/sampai incoordination, kram otot, kelemahan, fasciculation, dan kelumpuhan). CNS gejala meliputi hasutan/peradangan, kebingungan mental dan kepeningan. Kematian [yang] pada umumnya diakibatkan oleh kelumpuhan [sebagai/ketika/sebab] otot memerlukan untuk pernapasan tetapi boleh juga diakibatkan oleh



berhubungan dengan jantung menangkap/menghentikan. Kemajuan melalui/sampai efek yang kurang baik dapat cepat.

Walaupun anticholinesterase agen dapat digunakan di [dalam] perawatan atony kandung kecing/dalam dan adynamic ileus, mereka adalah [yang] contraindicated jika penghalang mekanik [menyangkut] usus atau bidang mengenai air kencing. Perhatian perlu juga digunakan di (dalam) memberi obat/racun ini [bagi/kepada] suatu pasien dengan bronchial sakit asma atau kekacauan berhubung pernapasan lain, [karena;sejak] mereka akan constrict otot [yang] lembut [menyangkut] lebih lanjut bronchioles dan merangsang pengeluaran berhubung pernapasan.

Sebab anticholinesterase agen juga menghalangi plasma pura-pura - Che [yang] mereka akan potentiate [adalah] efek succinylcholine [oleh/dengan] menghambat gangguan/uraian nya. Ini penting, sebagai contoh, kapan succinylcholine (diharapkan) untuk empoled di (dalam) pasien [yang] sudah sebelumnya menerima cholinesterase penghambat untuk perawatan myasthenia gravis atau glaukoma.

Efek kurang baik yang unreleted ke larangan Sakit dapat juga terjadi. Tacrine menyajikan suatu resiko hepatotoxicas tinggi. Batas yang mana penggunaannya. Beberapa organophosphorous hasil campuran menunda neurotoxas yang tidak bertalian ke larangan tentang segala cholinesterase . Secara klinis, sindrom ini ditandai oleh kelemahan otot yang mulai beberapa minggu setelah peracunan akut dan boleh maju ke kelumpuhan lembut dan secepatnya ke kelumpuhan kejang. Sindrom ini nampak untuk diakibatkan oleh perubahan di (dalam) axonal mengangkut. Tidak ada therapy spesifik untuk neuropathy



organophosphateinduced, dan kesembuhan klinis terjadi hanya di (dalam) kasus yang paling lembut.

Perawatan anticholinesterase [yang] meracuni

Sejenis cemara masuk perawatan anticholinesterase peracunan harus suntikan teruseningkat dosis atropine sulfate untuk menghalangi semua efek kurang baik sebagai hasil rangsangan [dari;ttg] sel yang peka rangsangan muscarinic. [Karena;Sejak] atropine tidak akan mengurangi [ketika;seperti] dan kelumpuhan otot berhubung pernapasan, pen;dukungan berhubung pernapasan mekanis mungkin (adalah) diperlukan.

Jika peracunan adalah dalam kaitan dengan suatu organophosphate, administrasi prompt pralidoxime klorid akan mengakibatkan dephosphorylation cholinesterase di (dalam) batas luar dan suatu penurunan derajat tingkat dari blokade di [sebagai/ketika/sebab] neuromuscular simpangan. [karena;sejak] pralidoxime adalah suatu guaternary amina, [itu] tidak akan masuk CNS dan oleh karena itu tidak bisa menggiatkan kembali cholinesterase pusat. sebagai tambahan, pralidoxime adalah effective [yang] hanya jika telah ada tidak (ada) mengeram [menyangkut] enzim yang phosphorylated [itu]. Pralidoxime mempunyai suatu efek lebih besar di [sebagai/ketika/sebab] neuromuscular simpangan dibanding pada effector lokasi avtonomic.

Studi Pertanyaan

1. Suatu pasien muda sedang diperlakukan untuk myasthenia gravis, yang (mana) memerlukan penyesuaian [yang] sering [menyangkut] dosis neostigmine yang optimal. Pasien ditantang dengan edrophonium untuk mengevaluasi effectivenessof



[adalah] cholinesterase larangan. Dosing optimal akan [jadi] incated oleh

A) Suatu peningkatan di (dalam) kekuatan otot

B) Suatu penurunan otot strength

C) Tidak (ada) perubahan di (dalam) otot strenght

2. Suatu anak muda pecah[kan kaki nya di (dalam) suatu kecelakaan yang ski, menyebabkan kekejangan [yang] berotot menjengkelkan yang mengharuskan relaksasi [menyangkut] otot dengan suatu sel yang peka rangsangan musuh [yang] nicotinic kompetitif [sebelum/di depan] retak bisa (adalah) di-set. Pada ujung prosedur yang orthopaedic, doktor memugar neuromuscular transmisi [oleh/dengan] mengatur:

A) Succinylcholine

B) Carbachol

C) Physostigmine

D) Neostigmine

3. Suatu pasien telah mengembang;kan glaukoma yang adalah keras kepala ke noncholinergic therapies. Kamu memutuskan untuk menentukan air mata yang berisi pilocarpine, tetapi kamu adalah memperhatikan kemampuan pasien ke self-administer tetesan [itu]. indikator [yang] [yang] sensitip [dari;ttg] administrasi pilocarpine [yang] berlebihan adalah

A) Suatu tingkat tarip [hati/jantung] ditingkatkan

B) Suatu tingkat tarip [hati/jantung] dikurangi

C) mental Kebingungan

D) Constriction [menyangkut] murid



4. Seorang 80-year-old manusia terus meningkat pelupa, dan nya kamu sedang mempertimbangkan perescribing suatu anti-AchE obat/racun untuk lihat jika ini akan ber/kurang ketidak-ingatan nya. [Sebelum/Di depan] pembuatan resep obat ini, kamu ingin pasti yang para obat/racun ini adalah pantas memberi sejarah pasien medis. Tentang kondisi-kondisi [yang] ada sebelumnya yang mungkin mendaftar below,you harus paling sedikit memperhatikan
- (A) Sakit asma
 - (B) Atrioventricular kepemimpinan lemah
 - (C) Glaukoma
 - (D) Penghalang [menyangkut] GI bidang
5. Pilihan rute administrasi main suatu peran penting di (dalam) tindakan secara langsung bertindak cholinomimetics. Suatu efek dholine [yang] kurang baik esters itu mungkin (adalah) dihindarkan oleh pemilihan dari suatu rute administrasi [yang] sesuai adalah:
- (A) Bradycardia
 - (B) Hypotension
 - (C) Mata gelap
 - (D) Keringat

Jawaban

1. C. Pada suatu dosis neostigmine optimal, [di/ke] sana harus tidak (ada) changein otot kekuatan dengan administrationof edrophonium. Jika edrophonium meningkat/kan kekuatan otot, larangan Sakit adalah tidak cukup dan manfaat [yang] mengobati yang maksimum tidak sedang dicapai. Jika edrophonium ber/kurang



kekuatan otot, dosis neostigmine terlalu tinggi, lipat pada [atas] produksi suatu depolarizing blok neuromuscular transmisi.

2. D. Neostigmine akan menghalangi SAKIT dan meningkat/kan Ach tersedia untuk bersaing dengan musuh di neuromuscular simpangan, menanggulangi blok neurotransmission. Succinylcholine, suatu agonist nicotinic, akan hanya sangat secara temporer increrase kekuatan dari otot, setelah yang (mana) [itu] akan menghasilkan suatu depolarizing blok. Carbachol adalah suatu nonselective cholinoreceptor agonist yang akan merangsang sel yang peka rangsangan muscarinic dan nicotinic tanpa manfaat mengobati. Physostigmine akan meningkat/kan kekuatan dari otot oleh mekanisme yang sama [sebagai/ketika] neostigmine, tetapi [itu] akan juga masuk CNS, memproduksi efek samping yang tidak diinginkan.
3. A. administrasi pilocarpine [yang] Berlebihan dapat menyebabkan ia/nya untuk masuk sistem peredaran, mengaktifkan endothelial sel yang peka rangsangan muscarinic, dan menghasilkan suatu musim gugur di (dalam) tekanan darah. Ini akan mengaktifkan refleks simpatik yang M meningkat/kan A tingkat tarip [hati/jantung]. Untuk tingkat yang lebih tinggi pilocarpine akan diperlukan untuk merangsang sel yang peka rangsangan muscarinic pada [atas] [hati/jantung] yang dapat ber/kurang tingkat tarip [hati/jantung]. Walaupun pilocarpine dapat masuk CNS dan menghasilkan kebingungan di (dalam) pasien lebih tua, ini juga memerlukan yang lebih tinggi dosis. Pilocarpine akan constrict [adalah] murid pada dosis [yang] sesuai.



4. C. Glaukoma sebagai ada sebelumnya kondisi tidak contraindicate suatu sakit Penghambat. Potentiation [dari;ttg] rangsangan parasympathetic dapat constrict trayek udara memperlancar otot dan menjengkelkan sakit asma, Lebih lanjut memperlemah A-V kepemimpinan, dan mengambil resiko pelubangan [menyangkut] bowel jika suatu penghalang adalah [kini/hadir].
5. B. Hypotension, yang (mana) dapat hidup [yang] mengancam, dapat avoidedby mencegah masukan secara langsung bertindak cholinomimetics ke dalam sistem peredaran. Bradycardia dan berkeringat adalah juga dihindarkan oleh tindakan pencegahan yang sama, tetapi mereka adalah lebih sedikit [yang] penting. mata gelap Bukanlah suatu isu untuk choline esters, [karena;sejak] mereka tidak masuk CNS.

Bacaan Tambahan

- Abou-Donia M dan Lapadula DM. Mekanisme organophosphorus neurotoxicity:Type di/tertunda ester-induced [yang] aku dan menetik II.ANNU Mutar Pharmacol Toxicol 1990;30:405-440.
- Evoli A, Batocchi AP,and Tonali P.A pemandu praktis kepada pengenalan dan manajemen myasthenia gravis. Obat/Racun 1996;52:662-670
- Farlow profil [yang] MR.PHARMACOKINETIC [dari;ttg] sekarang therapies untuk penyakit Alzheimer'S: implikasi untuk menswitch ke galanthamine. Clin Ther 2001;23:A13-A24.



- Felder C. Acetylcholine sel yang peka rangsangan Muscarinic: isyarat Transduction melalui/sampai berbagai effectors. FASEB J 1995;9:619:625.
- HOYNG PF dan van Beek LM. Therapy farmakologis untuk glaukoma: suatu tinjauan ulang. Obat/Racun 2000;411-34.
- MILLARD CB dan Broomfield CA. Anticholinesterases: Aplikasi neurochemical prinsip medis. J Neurochem 1995 64:1909-1918.
- Schneider L. Perawatan [dari;ttg] penyakit Alzheimer'S dengan cholinesterase penghambat. Clin Geriatr Med 2001;17:337-358
- Perawatan gas syaraf [yang] meracuni. Med Lett 1995;37: 43-44.



C A E Studi Kamu akan memberi 2-PAM ke Pam?

Suatu pemuda nama Pam telah dibawa untuk membawa kepada departemen yang keadaan darurat [itu]. Dia sedang berkeringat sedalam-dalamnya, memuntahkan, dan mempunyai;nikmati kesukaran [yang] bernafas. Dia tidak bisa berjalan tanpa bantuan, dan dia mempunyai suatu denyut nadi 30. Dia adalah tidak mampu dan mengigau untuk menjelaskan kondisinya. Teman [yang] membawanya di (dalam) dikatakan [bahwa/yang] perempuan telah mengancam suicide 2 jam lebih awal. Apa yang sebaiknya kamu?

JAWABAN: [Itu] sangat mungkin Pam itu telah mencernakan suatu penghambat SAKIT, hampir bisa dipastikan suatu obat pembasmi serangga. Suatu test [yang] diagnostik tambahan adalah untuk menguji ukuran dari para murid dan test untuk pupillary refleks. Jika adalah suatu anti-AChE terlalu banyak, para murid akan [jadi] constricted, dan mereka akan membuka hanya (jika suatu semua) ketika mata digelapkan. keputusan Yang gampang akan mengurus atropine, suatu perawatan yang secara khas menghadiahi secara relatif sedikit/kecil. Ini akan mengurangi atau menghapuskan banyak gejala. Cakup[lah bradycardia, kemuakan, hypotension, berkeringat, dan komponen dari kesukaran berhubung pernapasan sebagai hasil bronchoconstriction. Suatu keputusan [yang] lebih sulit adalah apakah untuk memberi suatu oxime (2-pralidoxime) untuk menggiatkan kembali SAKIT [itu]. [Itu] nampak [bahwa/yang] proses pencernaan terjadi di masa lalu 2 jam, maka pengaktifan kembali oleh suatu oxime masih mungkin. pertanyaan [yang] semakin Sulit adalah apakah oxime perawatan perlu. Obat pembasmi serangga dapat meliputi dapat dibalik carbamate Penghambat atau



campuran phosphorylating tidak dapat diubah. [Yang] sungguh sial, kamu tidak mengetahui yang (mana) dia telah mencernakan. Pasti suatu pemeriksaan cepat untuk lihat jika product dapat dikenali akan berharga usaha [itu]. Oximes adalah efektif di (dalam) pengaktifan SAKIT yang dilarang oleh carbamates seperti halnya penghambat yang phosphorylating. Bagaimanapun, oxime perawatan menyajikan beberapa resiko tentang kepunyaan nya , dan adalah tidaklah secara khas digunakan untuk carbamate [yang] meracuni, karena langkah life-threatening perlu lewat di dalam beberapa jam. Kamu perlu dengan seketika bersiap-siap menghadapi ventilatory pen;dukungan, [sebagai/ketika/sebab] kelumpuhan [menyangkut] otot pernapasan menjadi penyebab utama dari [itu] kematian. Maka tidak ada jawaban bagi pasti apakah untuk mengurus suatu oxime. Jika ada alasan untuk mencurigai suatu penghambat phosphorylating dicernakan atau pasien sedang turun lebih lanjut ke dalam kesusahan berhubung pernapasan menjengkelkan, perawatan dengan suatu oxime boleh jadi dijamin. Bagaimanapun, jika kondisi pasien nampak seperti ventilatory pen;dukungan cukup dan stabil ada tersedia, itu bisa menjadi lebih baik untuk perlakukan pasien [yang] symptomatically.





OBAT PEMBLOKIR MUSKARINIK

ALAUDDIN

M DAFTAR OBAT A R

NAMA UMUM

Atropine

Cyclopentolate

Dicyclomine

Glycopyrrolate

Ipratropium

NAMA UMUM

Oxybutynin

Propandili

Scopolamine

Tolterodine

Tropicamide



Obat pemblokir muskarinik adalah senyawa yang secara selektif melawan respon terhadap asetilkolin (ACh) dan parasymphathomimetics lain yang dimediasi oleh aktivasi reseptor muscarinic. Agen ini juga disebut sebagai *antagonis muskarinik*, *obat antimuskarinik*, dan *antikolinergik*. Alkaloid belladonna, seperti atropin, adalah yang tertua yang dikenal sebagai senyawa penahan muscarinic, dan penggunaan obat-obatnya menggunakan konsep transmisi neurokimia.

Kimiawi

Yang paling terkenal dari obat pemblokir muskarinik adalah alkaloid belladonna, atropin (*Atropin*) dan skopolamin (*Skopolamin*). Mereka adalah amina tersier yang mengandung penghubung ester. Atropin adalah campuran rasemat dari DL-hiosiamin, yang hanya isomer levorotatory aktif secara farmakologi. Atropin dan skopolamin merupakan senyawa induk dengan sedikit kesamaan struktur dengan alkaloid belladonna yang juga digunakan. Semua senyawa antimuskarinik adalah ester alkohol amino dengan amina tersier atau kelompok amonium kuaterner. Akses control terhadap reseptor muscarinic dalam sistem saraf pusat (SSP) oleh amina tersier dibandingkan kelompok amonium kuaterner sangat penting dalam memilih diantara agen antimuscarinic.

Cara Kerja

Obat antimuscarinic merupakan antagonis kompetitif pengikatan ACh pada reseptor muskarinik. Terhadap tujuh selaput helice reseptor ini memiliki struktur seperti cincin dalam selaput sel yang membentuk celah sempit tengah di mana ACh diikat. Sedikitnya tujuh asam amino dari empat heliks transmembran telah terlibat dalam agonis mengikat reseptor muscarinic. Beberapa dari racun ini, secara khusus



merupakan suatu bagian bermuatan negatif, berinteraksi secara elektrostatik dengan muatan positif amonium kuaterner bagian dari ACh, sedangkan racun lainnya diperlukan untuk mengikat gugus ester. Meskipun amina dan amonium kuaterner kelompok tersier obat antimuskarinik mengikat ke sisi anionik yang sama pada reseptor yang agonis, obat ini tidak cocok dengan celah yang sempit dan akibatnya tidak dapat mengaktifkan reseptor.

Dicyclomine (*Bently*), oxybutynin (*Ditropan*), dan tolterodin (*Detrol*) adalah obat-obat otot polos tidak terpilih yang menghasilkan antagonisme reseptor muskarinik relatif lebih sedikit pada konsentrasi terapeutik. Mekanisme relaksasi tidak diketahui. Akhirnya, beberapa kelas obat lain dapat bertindak sebagai antagonis muskarinik. Sebagai contoh, antipsikotik dan antidepresan menghasilkan efek samping antimuskarinik (misalnya, mulut kering).

Tindakan Farmakologi

Antagonis muskarinik tidak memiliki aktivitas intrinsik, dan mereka dapat menghasilkan efek hanya dengan menghalangi aktivasi reseptor muskarinik oleh agonis muskarinik. Atau dengan heuronally yang merilis ACh. Oleh karena itu, besarnya respon yang dihasilkan oleh antagonis muskarinik tergantung pada tingkat aktivitas kolinergik atau kehadiran agonis muskarinik. Juga, sifat dari respon organ dengan administrasi antagonis muskarinik akan tergantung pada pola organ dari persarafan misalnya, beberapa organ menerima persarafan ganda dari jalur adrenergik dan kolinergik, di lokasi tersebut, blok aktivasi reseptor muskarinik dapat meningkatkan nada yang disediakan oleh masukan adrenergik.

Akibat-akibat dari obat memblokir muskarinik pada berbagai sistem organ manusia dirangkum dalam Tabel 13.1.



Jaringan atau sistem yang terkena akan tergantung pada dosis yang diberikan, sifat farmakokinetik obat (misalnya, meningkat masuk ke SSP pada konsentrasi yang lebih tinggi), dan sensitivitas diferensial reseptor muskarinik dalam berbagai organ agen memblokir individu. Meskipun *agonis* muskarinik biasanya tidak menunjukkan selektivitas antara reseptor muskarinik (lihat Bab 12), beberapa *antagonis* muskarinik yang selektif dalam kemampuan mereka dapat memblokir tipe reseptor muskarinik.

Hati

Intravena dosis rendah atropin atau skopolamin sering menghasilkan sedikit bradikardia, sedangkan dosis yang lebih tinggi menghasilkan takikardia dengan langsung memblokir input parasimpatis ke node sinoatrial. Meskipun telah disarankan bahwa hasil bradikardia dari efek obat pada SSP (dianggap stimulasi vagal pusat), ini tampaknya tidak mungkin, karena methyлатropine (amonium kuaterner turunan dari atropin) menghasilkan respon yang sama. Satu penjelasan yang masuk akal untuk yang *bradikardi paradoks* yang dihasilkan oleh dosis rendah blocker muscarinic adalah bahwa mereka memblokir reseptor muscarinic presinaptik yang biasanya memberikan penghambatan umpan balik dari pelepasan Ach. Antagonisme reseptor muskarinik presinaptik mencegah umpan balik dan meningkatkan pelepasan Ach, dan efek ini dapat mendominasi blokade reseptor muscarinic postsynaptic yang dihasilkan oleh dosis rendah antagonis. Atropin juga dapat memfasilitasi atrioventrikular (AV) konduksi dan memblokir efek parasimpatis pada sistem konduksi jantung dan kontraktilitas myocardial.



Tabel 27 Pengaruh obat pemblokir muscarinic pada manusia**Jaringan****atau sistem****Pengaruh**

Kulit	Penghambatan keringat (dapat mengakibatkan hiperpireksia); pembilasan
Visual	Cycloplegia (relaksasi otot ciliary); midriasis (relaksasi otot sfingter pupillae); peningkatan ketahanan outflow aqueous (meningkatkan tekanan intraokular dalam banyak kasus glaukoma)
Obat pencernaan	Penurunan air liur; mengurangi nada dan motilitas dalam saluran pencernaan; penurunan vagus-dirangsang lambung, usus pankreas, dan sekresi empedu
Perkemihan	Retensi urin (relaksasi otot detrusor); relaksasi ureter
Pernapasan	Dilatasi bronkus dan sekresi menurun
Kardiovaskuler	Bradikardia pada dosis rendah (mungkin efek CNS) dan thacycardia pada dosis yang lebih tinggi (efek samping); peningkatan curah jantung jika pasien berbaring
Sistem saraf pusat	Penurunan konsentrasi dan memori; mengantuk; sedasi; eksitasi; ataksia; asynergia; penurunan alpha EEG dan peningkatan tegangan rendah gelombang lambat (seperti dalam keadaan mengantuk); halusinasi; koma

Pembuluh Darah

Atropin dan antagonis muskarinik lainnya menghasilkan efek minimal pada sirkulasi dalam ketiadaan dari peredaran agonis muskarinik. Hal ini mencerminkan peran yang relatif kecil dari persarafan kolinergik dalam menentukan tonus otot polos pembuluh darah. Atropin dapat menghasilkan pembilasan di daerah yang disebabkan karena vasodilatasi. Hal ini tidak diketahui apakah ini merupakan efek langsung atau respon terhadap hipertermia yang disebabkan oleh kemampuan obat untuk menghambat keringat.

Saluran Cerna

Antagonis muskarinik memiliki banyak efek pada sistem pencernaan (lihat bab 40). Penghambatan air liur dengan dosis rendah hasil atropin mengakibatkan dalam mulut kering dan kesulitan menelan. Antimuskarinik obat juga menghambat sekresi asam lambung dan motilitas gastrointestinal, karena kedua proses adalah kendali sebagian underthe af bervus vagus. Dosis yang relatif besar atropin yang diperlukan untuk menghambat sekresi asam, dan efek samping seperti mulut kering, takikardi, gangguan acular, dan retensi urin adalah kelemahan pada penggunaan antagonis muskarinik dalam pengobatan tukak lambung.

Kandung Kemih

Antagonis muskarinik dapat menyebabkan retensi urin dengan pemblokiran efek rangsang dari ACh pada otot detrusor kandung kemih. Saat buang air kecil, masukan kolinergik untuk otot polos ini diaktifkan oleh hamparan refleks.



Sistem Saraf Pusat

Meskipun atropin dan skopolamin berbagi banyak sifat perbedaan penting adalah masuknya lebih mudah info skopolamin SSP. Dosis khas atropin (0,2-2 mg) memiliki efek sentral minimal, sedangkan dosis yang lebih besar dapat menghasilkan konstelasi tanggapan kolektif disebut *pusat sindrom antikolinergik* . Pada dosis menengah (2-10 mg) , memori dan konsentrasi mungkin terganggu , dan pasien mungkin mengantuk . J ika dosis 10 mg atau lebih yang digunakan , pasien mungkin menunjukkan kebingungan , halusinasi kegembiraan , ataksia , asynergia , dan mungkin koma. Bahkan dosis rendah skopolamin memiliki efek sentral . Sedasi , amnesia , dan mengantuk yang umum selama penggunaan klinis obat ini.

Dosis besar skopolamin dapat menghasilkan semua tanggapan dilihat dengan atropin . Senyawa amina tersier lainnya dengan aktivitas memblokir reseptor muscarinic memiliki efek sentral yang sama.

Mata

Obat antimuscarinic menghambat kontraksi dari spinser iris dan otot mata dihasilkan oleh ACh. Dampak ini dalam pembesaran kelopak mata (*midriasis*) dan kelumpuhan akomodasi (*cycloplegia*), respon yang menyebabkan photofobia dan ketidak mampuan untuk fokus terhadap objek sekitar. Dampak ocular hanya dihasilkan setelah penggunaan dosis lebih tinggi. Atropin dan skopolamin menghasilkan respon setelah beberapa hari bila digunakan langsung pada mata.

Paru-Paru

Antagonis muscarinic menghambat sekresi dan kelenturan otot dalam sistem pernapasan. Parasimpatik



bagian dalam dari kelenturan otot pernapasan adalah yang terbanyak di udara, di mana dia mempengaruhi tindakan konstriktor. Dalam keseimbangan dengan bentuk bagian dalam, antagonis muscarinic menghasilkan dampak pernapasan terbesar dalam kaliber aliran udara. Dengan mekanisme ini mereka dapat menahan reflek tenggorokan selama pembedahan. sebagai tambahan, obat-obat ini merupakan penghalang yang kuat sekresi melalui sistem pernapasan dari hidung ke tenggorokan.

Reseptor Nikotin

Meskipun obat-obat muscarinik umumnya selektif untuk penyakit muscarinic sel yang peka rangsangan, konsentrasi tinggi agen dengan kelompok ammonium keempat (misalnya prophanteline), dapat menghambat sel perangsang nikotin pada pusat saraf automic dan otot tulang. Namun akibat-akibat ini secara umum tidak penting secara klinis pada dosis biasa.

Penyerapan, Metabolisme dan Sekresi

Kedua atropin dan skopolamin adalah amina tertiary yang melintasi membran biologi dengan mudah. Mereka mudah diserap dari bidang gastrointestinal dan menghubungkan dan melintas penghalang darah otak. Setelah pembuluh darah disuntik atropin (DL-hyoscyamine), isomer biologi yang tidak aktif, D-hyoscyamine, mengeluarkan urin yang tidak berubah. Isomer yang aktif, meskipun dapat menjalani dealkilasi, oksidasi dan hidrolisis.

Amonium kuarternari berasal dari alkaloid belladonna, serta kumpulan ammonium sintesis kuarternari, tidak secara lengkap diserap dari usus. Konsekuensinya, jumlah yang lebih besar dari kumpulan ini dihilangkan dalam kotoran melalui mulut. Penghalang darah otak mencegah



penghalang ammonium muscarinic kuaternari memperoleh akses yang sangat besar terhadap CNS.

Kegunaan Klinis

Penggunaan Kardiovaskuler

Atropin dapat digunakan pada pasien yang mengalami *sinkop sinus karotis*. Kondisi tersebut berakibat dari aktifitas luar biasa dari saraf berbeda yang membelah penghalang dalam rongga hidung. Dengan mekanisme refleksi, berbeda yang berlebihan masuk kedalam sumsum mengakibatkan munculnya bradikardia yang dapat ditarik oleh atropin.

Atropin dapat digunakan dalam diagnose S-A berbeda yang tidak berfungsi. Jika lubang tenggorokan menyebabkan kardiak berlebihan, atropin dapat dengan mudah mengurangi respon takikardia jika bradikardia dihasilkan dari sebab-sebab intrinsik. Dalam kondisi tertentu atropin mungkin berguna dalam pengobatan serangan jantung akut. Bradikardia sering terjadi setelah serangan jantung myocordial akut, khususnya dalam beberapa jam pertama, dan hal ini mungkin disebabkan oleh detak jantung yang sangat cepat. Peningkatan nada tekanan dan bradikardia memfasilitasi pengembangan ventrikel ektopi. Meskipun atropin sulfat telah terbukti bermanfaat pada pasien yang bradikardia disertai dengan hipotensi atau ventricular ektopi, *umumnya tidak dianjurkan atherwise dalam kondisi ini*. Penggunaan atropin bukan tanpa peningkatan perfusi, dan aritmia ventrikel dapat terjadi. Atropin juga dapat digunakan untuk menginduksi chronotropy positif selama resusitasi.



Penggunaan Dalam Anestesiologi

Pada suatu waktu, atropin atau skopolamin secara rutin diberikan sebelum induksi anestesi umum untuk memblokir air liur yang berlebihan dan sekresi pernapasan yang disebabkan oleh anestesi inhalasi tertentu (misalnya, dietil eter). Dengan lebih baru, kurangnya iritasi anestesi, premedikasi antimuskarinik tidak secara rutin diperlukan sebagai *antisialagogue* (yaitu, untuk melawan pembentukan air liur). Sedasi dapat terjadi administrasi scopolamine berikut, dan preanesthetic atau pasca operasi agitasi telah diamati pada beberapa pasien. Serum tinggi obat dengan aktivitas antimuskarinik dapat menghasilkan delirium pasca operasi. Bromide Glycopyrrolate (*Robinul*) juga telah diberikan intramuskuler sebagai obat preanesthetic dengan hasil yang memuaskan. Agen ini adalah senyawa surfaktan dan karena itu tidak menghasilkan efek sentral.

Penggunaan Dengan Penghambat Cholinesterase

Selama pembalikan blokade neuromuskular kompetitif dengan neostigmin atau agen antikolinesterase lain dan dalam penanganan myasthenia gravis dengan cholinesterase inhibitor, atropin atau antagonis muskarinik lain harus diberikan untuk mencegah stimulasi reseptor muscarinic yang menyertai penghambatan berlebihan AChE. Namun, perawatan ekstra harus dilakukan karena pencegahan stimulasi reseptor muscarinic untuk menghilangkan tanda awal krisis kolinergik yang penting (lihat Bab 12).

Penggunaan Dalam Mata

Obat antimuskarinik yang banyak digunakan dalam oftalmologi untuk menghasilkan midriasis dan cycloplegia. Tindakan ini memungkinkan penentuan akurat dari ketegangan bias mata, dan antimuscarinics juga berguna



dalam mengobati penyakit mata tertentu dan untuk pengobatan pasien setelah iridectomy.

Atropin, skopolamin, cyclopentolate (Cyclogyl, *AK-pentolate*, dan lain-lain) dan tropikamid (*Mydriayl*, *Tropicacyl*, dan lain-lain) adalah salah satu obat antimuskarinik yang digunakan dalam oftalmologi. Semua dari agen ini adalah amina tersier yang mencapai iris dan tubuh ciliary setelah penggunaan topikal untuk mata. Penyerapan sistemik obat ini dari kantung kantung konjungtiva minimal, tapi penyerapan yang signifikan dan toksisitas dapat terjadi jika obat antimuskarinik bersentuhan dengan hidung dan faring mukosa melalui saluran nasolakrimalis. Untuk meminimalkan kemungkinan ini, tekanan harus dilakukan pada kantung lakrimal selama beberapa menit setelah aplikasi topikal dari penghambat muscarinic.

Tindakan mydriatic dan cycloplegic atropin dan skopolamin dapat bertahan selama seminggu setelah penggunaan topikal untuk mata. Obat bereaksi cepat, seperti cyclopentolate dan tropikamid, saat ini disukai untuk penggunaan ini karena pemulihan lengkap akomodasi terjadi dalam 6 sampai 24 jam dan 2 sampai 6 jam, secara terus menerus.

Penggunaan dalam Gangguan Sistem Pencernaan

Obat antimuskarinik nonselektif telah digunakan dalam terapi tukak lambung (lihat Bab 40) karena mereka dapat mengurangi sekresi asam lambung; mereka juga telah digunakan sebagai terapi tambahan dalam pengobatan *sindrom iritasi usus besar*. Obat antimuskarinik dapat mengurangi rasa sakit yang terkait dengan kejang postprandial otot polos usus dengan memblokir respon kontraktile ke Ach. Beberapa agen yang digunakan untuk



gangguan ini hanya memiliki aktivitas antimuskarinik (misalnya, propantheline), sementara obat lain memiliki sifat tambahan yang berkontribusi terhadap tindakan antispasmodiknya. Dicyclomine (*Bentyl*) dan oxybutynin (*Ditropan*) pada konsentrasi terapeutik pada dasarnya memiliki efek relaksasi otot polos langsung dengan sedikit tindakan antimuskarinik.

Penggunaan Dalam Urologi

Propantheline (*Pro-Banline*), Oxybutynin, dicyclomine, dan beberapa agen lainnya telah digunakan untuk sindrom kandung kemih tanpa hambatan, kandung kemih kejang, enuresis, dan tidak berlanjut. Tolterodin (*Detrol*), antagonis muskarinik non selektif, menunjukkan fungsi yang spesifik untuk memblokir reseptor muscarinic dalam kandung kemih, dengan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan oxybutynin. Namun, jumlah pencegahan tidak secara baik terhadap kontraksi kandung kemih sulit dicapai. Partisipasi noncholinergic, saraf nonadrenergic dalam kontraksi kandung kemih dapat menjelaskan resistensi ini tentang agen penghambat muscarinic.

Penggunaan Dalam Gangguan Pernapasan

Untuk waktu yang lama, obat penghambat reseptor muscarinic-menempati tempat utama dalam terapi asma, tetapi mereka telah banyak tinggalkan oleh obat adrenergic (lihat Bab 41). Masalah yang terkait dengan penggunaan alkaloid antimuskarinik pada gangguan pernapasan indeks terapeutik rendah dan gangguan dahak. Terakhir adalah konsekuensi dari penghambatan sekresi mukosa, aktivitas silia, dan transportasi lendernya.

Bromide ipratropium (*Atrovent*), sebaliknya, adalah obat penghambat sintetis muscarinic yang telah digunakan



secara luas dalam beberapa tahun terakhir untuk pengobatan gangguan pernapasan. Obat tersebut adalah senyawa surfaktan, dan dioleskan ke saluran udara melalui penggunaan meteran-dosis inhaler. Sebagian besar dosis yang tertelan, tetapi penyerapan dari saluran udara dan saluran pencernaan dihilangkan dalam feses. Akibatnya, efek antimuskarinik sistemik tidak diamati dengan ipratropium. Kekeringan mulut, batuk, dan rasa tidak enak telah dilaporkan oleh beberapa pasien, tetapi obat-obat tersebut tampaknya tidak memiliki efek samping lainnya yang signifikan. Ipratropium tidak mempengaruhi transportasi mukosiliar atau volume dan kekentalan air liur.

Studi klinis telah menunjukkan efektivitas ipratropium terhadap penyakit paru obstruktif kronis, yang sama atau lebih baik dalam efektivitas dari agonis B₂-adrenergik. Respon bronkolidator maksimum untuk ipratropium berkembang dalam 1,5 sampai 2 jam. Oleh karena itu, akan tidak cocok daripada reaksi cepat-B adrenergik agonis dalam keadaan darurat. Ipratropium kurang efektif dibandingkan dengan agonis reseptor B₂ pada penyait asma, tetapi mungkin bermanfaat bila dikombinasikan dengan bronkodilator lainnya.

Penggunaan Dalam Parkinson

Agen antimuskarinik dapat memiliki efek yang bermanfaat dalam pengobatan parkinson, disebabkan karena terdapat aktivitas kolinergik yang muncul dalam striatum pasien yang menderita gangguan ini. Meskipun terapi penyakit Parkinson lebih diarahkan untuk mengurangi dopaminergik daripada menghambat kelebihan kolinergik, antimuscarinics kadang-kadang digunakan untuk kasus-kasus ringan dan dikombinasikan dengan obat lain (misalnya, levodopa) untuk pengobatan kasus-kasus



kambuhan. Efek samping disebabkan oleh hambatan perifer muscarinic yang umum, dan efek samping SSP (misalnya, kebingungan dan halusinasi) kadang-kadang dapat membatasi penggunaannya (lihat bab 31 untuk diskusi yang lebih rinci tentang penggunaan- penggunaan obat antimuskarinik gangguan ekstrapiramidal).

Penggunaan dalam Mabuk/Sempoyongan

Skopolamin berguna untuk pencegahan mabuk ketika gerakan yang sangat menegangkan dan berdurasi singkat. Sebuah persiapan transdermal (*Transderm-scop*) dengan durasi 72 jam tindakan telah dipasarkan untuk tujuan ini. Hambatan sisi kolinergik dalam inti vestibular dan formasi reticular dapat menjelaskan efektivitas agen ini. Ketika gerakan kurang stres dan berlangsung lebih lama, antihistamin (H1-antagonis) mungkin lebih baik untuk obat antimuskarinik, terutama untuk pengobatan profilaksis dari mabuk.

Digunakan Sebagai Penangkal untuk Keracunan Cholinomimetic

Antropoin digunakan sebagai penangkal dalam keracunan yang disebabkan oleh kelebihan dosis penghambat kolinesterase (lihat bab 14) dia juga digunakan dalam kasus keracunan jenis jamur yang mengandung konsentrasi muscarin yang tinggi dan berhubungan dengan alkaloid (*contoh : clitocybe dealbata*)

Keracunan Antimuscarinic

Keracunan antimuscarinic dapat diakibatkan dari penggunaan dosis berlebihan alkaloid belladonna, obat antimuscarinic sintetis dan obat yang berasal dari kelompok obat farmasi lainnya yang memiliki aktifitas muscarinic yang sangat tinggi (lihat tabel)



Tanda-tanda umum gangguan muscarinic (gangguan berbicara, kesulitan menelan, sulit buang air besar, dan gangguan pertumbuhan anak, adalah yang paling umum dalam dosis lebih rendah di mana dampak CNS (contoh : sakit kepala, tidak beristirahat, kehilangan keseimbangan dan halusinasi) adalah yang sering terjadi setelah dosis yang lebih besar, obat-obat antimuscarinic dapat menghasilkan atrial aritmia, disosiasi A-V takikardi Ventricular dan Fibrilasi . banyak kasus keracunan antimuscarinic dapat diatasi dengan mengeluarkan obat yang tidak diserap, mengobati gejala, dan memberikan terapi bantuan. Namun, efek yang mengancam keselamatan (misalnya, kejang, hipertensi berat, atau mengancam kehidupan aritmia) akan menjustifikasi penggunaan terapi pencegahan tertentu dengan senyawa cholinesterase penghambat physostigmine. Perhatian khusus harus diperhatikan oleh stimulasi kolinergik yang dihasilkan dari penggunaan physostigmine.



Tabel 28. Sumber Keracunan Antikolinergik

Kelompok	Contoh
Antihistamines (H ₁ – receptor antagonist). Dimenhydrinate.	Diphenhydramine, Chlorpheniramine,
Antiparkinsonian drugs. Trihexyphenidyl.	Benztropine,
Antipsychotics. Thioridazine Loxapine.	Chlorpromazine,
Antispasmodics. Propantheline.	Dicyclomine,
Belladonna alkaloids and related drugs.	Atropine, Scopolamine.
Belladonna alkaloid-containing	Deadly nightshade , Angel’s Plants trumpet, Jimsonweed.
Cyclic antidepressants.	Amitriptyline, Doxepin, Fluoxetine.
Cycloplegics and mydriatics.	Cyclopentolate, Tropicamide.
Muscle relaxants.	Orphenadrine, Cyclobenzaprine.



Kontraindikasi dan Peringatan

Agen-agen penghambat muscarinic adalah kontraindikasi pada sudut tertutup glaukoma. Perhatian juga harus digunakan pada individu dengan tanpa pengobatan glaukoma sudut terbuka, penyakit jantung, hipertiroidisme, atau hipertrofi prostat. Muskarinik antagonis dapat memperburuk esofagitis refluks dengan pengurangan nada esofagus bagian bawah. Bayi dan anak-anak sangat sensitif terhadap tindakan muscarinic penghambat Hyperthermi. Pasien lansia sangat sensitif terhadap efek antimuskarinik di SSP, seperti gangguan memori. Pheno-thiazines dan antidepresan trisiklik memiliki aktivitas antimuskarinik dan dapat menghasilkan efek aditif untuk orang-orang yang mengkonsumsi muscarinic. Anti muscarinics tidak boleh diberikan kepada pasien dengan infeksi saluran pencernaan karena pasien mempertahankan organisme terinfeksi menular pada saluran pencernaan.

Pertanyaan Penelitian

1. Manakah diantara respon terhadap atropin dibawah ini yang berbeda terhadap pasien lansia dan anak muda?
 - (A) Penghambatan berkeringat
 - (B) Takikardia
 - (C) Midriasis
 - (D) Mengantuk
2. Anda telah berhasil meresepkan neostigmin kepada pasien muda dengan myasthenia gravis, dan kekuatan ototnya telah meningkat nyata. Namun, dia juga menunjukkan tanda-tanda nada kardiovaskular dan gastrointestinal vagal berlebihan, Faktor berikut ini yang



mana yang beresiko dalam memberikan resep atropin yang paling penting bagi Anda?

- (A) Mulut kering
 - (B) gangguan pada mata
 - (C) Kelumpuhan otot-otot pernafasan
 - (D) Takikardi
3. Antimuskarinik mydriatics, seperti tropikamid, berguna dalam pemeriksaan oftalmologi. Sebelum pemberian tropikamid, akan sangat penting untuk mengetahui...
- (A) Jika pasien memiliki sudut tertutup glaukoma
 - (B) Jika pasien memiliki glaukoma sudut terbuka
 - (C) Jika pasien mengambil obat miotic cholinomimetic
4. Yang mana diantara kondisi-kondisis berikut ini jika diberikan atropin akan meningkatkan tekanan darah?
- (A) Seorang mahasiswa medis yang sehat
 - (B) Seorang pasien yang sedang mengkonsumsi penghambat AChE
 - (C) Seorang pasien yang sedang mengkonsumsi bethanecol
5. Seorang pasien telah datang kepada Anda mengeluh merasa mengantuk dan merasa sulit untuk berkonsentrasi. Pasien memberitahu Anda bahwa dia mengkonsumsi obat, tapi dia tidak dapat mengingat nama obat tersebut. Anda melanjutkan untuk mengajukan pertanyaan yang mungkin memberikan petunjuk untuk sumber masalahnya. Manakah dari pertanyaan-pertanyaan berikut akan sangat membantu?
- (A) Apakah pasien sedang dirawat karena glaukoma?
 - (B) Apakah pasien telah kembali kejang?



(C) Apakah pasien dirawat karena gangguan keadaan jiwa?

Jawaban

1. **B.** Tingkat istirahat stimulasi vagal jantung menurun seiring bertambahnya usia, yang biasanya disertai dengan peningkatan secara bertahap dalam denyut jantung. Oleh karena itu, takikardia yang dihasilkan oleh atropin lebih besar pada pasien muda dengan nada vagal yang kuat, dan respon menurun dengan usia secara paralel dengan penurunan tonus vagus.
2. **C.** Atropin tidak akan langsung melumpuhkan otot-otot pernapasan. Namun, dapat mencegah deteksi tanda-tanda awal overdosis neostigmin, yang dengan cepat dapat berkembang menjadi menghambat depolarizing otot rangka dan kelumpuhan otot-otot pernapasan. Mulut kering, gangguan mata, dan tachycardia adalah efek samping yang umum dari atropin diberikan saja, tetapi efek ini kurang mungkin terjadi dengan persaingan antara atropin dan peningkatan sinaptik ACh diproduksi oleh penghambatan AChE dengan neostigmine
3. **A.** Penerapan tropikamid ke mata pasien dengan sudut sempit (sudut tertutup) glaucoma adalah resiko yang sangat serius, karena gerakan perifer iris santai dapat memblokir aliran cairan dan memicu peningkatan pesat dalam intraokular tekanan. Glaukoma sudut terbuka tidak hadir sama resiko terhadap penerapan suatu midriatik singkat seperti tropicamide. Jika pasien sedang mengkonsumsi miotik cholonimomimetik untuk membuka - sudut mata, bahkan terdapat kurangnya resiko terhadap penggunaan tropicamide , meskipun potensi persaingan antara miotic dan antagonis harus dipertimbangkan.



4. **A.** Atropine memiliki sedikit dampak terhadap tekanan darah dalam ketiadaan sirkulasi penerima antagonis muscarinic disebabkan oleh sel edonthal tidak dapat menerima masukan sinapsis. Oleh karena itu tekanan darah pasien yang sehat tidak akan berubah dengan pengobatan atropin. Perbedaannya, pasien yg sedang diobati dengan pencegahan AChE mungkin akan memiliki penyakit asma tingkat ACh, dan pasien yang sedang diobati dengan bethanecol mungkin mengalami hipirtensi disebabkan karena tindakan langsung pada penampung muscarinic terhadap sel edhontial.
5. **B.** Gejalanya adalah hal yang tidak baik dari pusat antimuscarinic dampak dari sebutir obat. Glokuma diobati dengan agonist muscarinic atau obat-obatan non cloninerpic. Meskipun masuknya pilocarpin ke dalamn CNS dapat mengganggu fungsi CNS, dia tidak seperti obat-obat muscarinic yang dapat menyebabkan kantuk dan kehilangan konsentrasi.

Pertanyaan-pertanyaan lainnya semuanya akan bermanfaat. Seorang pasien yang memiliki demam tinggi atau kekakuan mungkin dapat mengkonsumsi antihistamine. Seorang pasien dengan kekejangan pinggul dapat mengkonsumsi pereda nyeri otot seperti clobenzaprine. Seseorang yang sedang dirawat karena gangguan jiwa dapat mengkonsumsi antipsikotik medikasi. Semua pengobatan ini dapat menghasilkan efek samping yang signifikan pada pusat antimuscarinic.



Bacaan Tambahan

- Barnes PJ. Modulation of neurotransmission in airways. *Physiol Rev* 1992;72:699-729.
- Campbell SC. Clinical aspects of inhaled anticholinergic therapy. *Respir Care* 2000;45:864-867.
- Eglen RM, Choppin A, and Watson N. Therapeutic opportunities from muscarinic receptor research. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:409-414.
- Friedman C. Treatment of the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 1991;20:325-333.
- Gross NJ. Ipratropium bromide. *N Engl J Med* 1988;319:486-494.
- Jacoby DB and Fryer AD. Anticholinergic therapy for airway diseases. *Life Sci* 2001;68:2565-2572.
- Mirakhur RK. Anticholinergic drugs in anesthesia. *Br J Hosp Med* 1991;46:409-411.
- Ouslander JG, Shih YT, Malone-Lee J, and Luber K. Overactive bladder: Special considerations in the geriatric population. *Am J Manag Care* 2000;6:S599-S606.
- Pickford EJ et al. Infants and atropine: A dangerous mixture. *J Paediatr Child Health* 1991;27:55-56.
- Ruckenstein MJ and Harrison RV. Motion sickness: Helping patients tolerate the ups and downs. *Postgrad Med* 1991;89:139-144



Studi Kasus: Resiko Ancaman Radang Dinding Lambung Dengan Menggunakan Obat Antimuskarinik.

Seorang pria berusia 55 tahun bekerja di ruang tunku pembakaran pada sebuah pabrik baja telah menderita penyakit radang dinding lambung kronis yang tidak merespon terhadap ancaman dengan antibiotik dan H2 bloker penerima. Anda mempertimbangkan untuk memberinya obat antimuscarinic untuk mencegah sekresi asam lambung sebagai terapi tambahan. Apa yang anda takutkan sehubungan dengan kecocokan dari pengobatan ini terhadap pekerja tersebut?

Jawaban:

Antimuscarinic tidak digunakan secara tetap untuk penyakit radang dinding lambung dewasa ini disebabkan oleh banyak efek negatif yang ditimbulkan, namun mereka masih memiliki peran sebagai terapi tambahan namun sayangnya konsentrasi tinggi dibutuhkan untuk mencegah sekresi asam lambung, yang berarti bahwa banyak dampak negatif nya tidak bisa dihindari. Orang ini bekerja dalam lingkungan yang berbahaya dan konsentrasinya tidak bisa dikompromi.

Meskipun depresi CNS & kehilangan konsentrasi adalah menjadi perhatian utama dengan antagonis muscaric amina ketiga, amonium keempat muscarinic antagonis yang tidak memasuki CNS seperti glicopyrolate, dapat digunakan untuk mencegah sekresi asam lambung, melalui pncegahan dampak sisi utama. Mungkin faktor resiko yang paling penting terhadap pekerja ini adalah pencahayaannya terhadap tempat kerja yang panas.

Antimuscarinc mencegah keringat, yang dapat merusak pengaturan suhu dan menghasilkan hipotermia. Hipotermia sendiri adalah suatu resiko kesehatan, & dia



diperburuk dengan kenyataan bahwa detak jantung meningkat tajam dan berakibat pada peningkatan suhu tubuh. Pekerja ini mungkin dibutuhkan untuk pekerjaan fisik yang berat, yang akan berakibat pada hipotermia dan penyakit jantung.

Umpan balik pengganti melalui urat saraf untuk memperlambat detak jantung akan ditutupi oleh suatu tindakan luar biasa antagonis muscarinic dan hal ini akan sangat berbahaya dan menyebabkan takikardi dan arithimia yang sangat berbahaya. Secara umum terapi anti muscarinic bukan pilihan yang baik bagi pekerja ini melainkan dia pindah dan bekerja pada tempat yang lebih aman.



PENULIS



Dr. Hj. Gemy Nastity Handayany, S.Si., M.Si., Apt dilahirkan di Ujung Pandang, 4 Januari 1970 adalah dosen Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar. Dia adalah Wakil Dekan I Bidang Akademik (2019 -2024) Senator Universitas (2018-2020) Ketua Senat Fakultas (2016-2018) Anggota PSGA Universitas Islam Alauddin (2014-2016) Ketua Panitia Pemilihan Anggota Senat Universitas (2014) Kepala Laboratorium Farmakologi Toksikologi (2012-2013) Ketua Penjaminan Mutu Fakultas (CEQUENCE) (2010 – 2011) Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan (2009-2014) Senat dosen Fakultas (2006 – 2011) Pendidikan Sarjana Farmasi dari Universitas Panca Sakti (1994-1999) Pendidikan Profesi Apoteker dari Universitas Pancasila Jakarta (1999-2000) Pendidikan Magister Biomedik dari Universitas Hasanuddin Makassar (2004-2006) Pendidikan Doktor Bidang Manajemen pada STIE Surabaya (2014-2017) dengan mempertahankan Disertasi Pengaruh Mutu Pelayanan Kefarmasian dan Kompetensi petugas terhadap Ketersediaan Obat, serta Dampaknya pada kepuasan Pasien di RSUD Labuang Baji Provinsi Sulawesi Selatan. Pengalaman Organisasi : Himpunan Seminat Kefarmasian Rumah Sakit; Forum Dosen Indonesia Sulawesi Selatan dan Ikatan Apoteker Indonesia. Jurnal terakhir Formulasi dan uji Efektifitas Antioksidan Krim Ekstrak Etanol dan Daun Botto Botto Dengan Metode



DPPH (Jurnal Kesehatan) ; Test of Hepatoprotector Effect of Merak Leaf Ethanol Extract With SGPT Enzyme Parameter and SGOT Of Induced Paracetamol Heart Rats (Rattus Norvegicus) (Jurnal International Public Health Research and Development). Buku yang pernah di terbitkan antara : Farmakologi; Farmakologi II; Farmakologi Lanjutan dan Farmakologi Kardiovaskuler.

