



PSF112

Farmakologi Dasar dan toksikologi

Sesi Ke 1

Topik Sesuai RPS:

Mahasiswa mampu menjelaskan mengenai prinsip farmakologi: **obat, farmakokinetik, farmakodinamik** dan cara penilaian dan pengembangan suatu obat



Dosen Pengampu:

apt. Nadiya Nurul Afifah, M.Farm.Klin

NID:

223080974

E-mail:

nadiya.nurul@esaunggul.ac.id

Topik Sebelum UTS

Sesi 1

Pendahuluan: pengantar Farmakologi

Sesi 2

Prinsip Kerja Obat Otonom

Sesi 3

Prinsip Kerja Kolinergik

Sesi 4

Prinsip kerja antikolinergik

Sesi 5

Prinsip kerja Adrenergik

Sesi 6

Prinsip Kerja antiadrenergik

Sesi 7

**Obat Pelumpuh otot:
penghambat ganglion**

**Ujian
Tengah
Semester**

Topik Sebelum UAS

Sesi 8

Prinsip umum toksikologi

Sesi 9

efek toksik dari zat/bahan

Sesi 10

Target organ efek toksik

Sesi 11

Keamanan zat kimia/
bahan makanan

Sesi 12

toksikofarmakologi

Sesi 13

uji toksisitas
konvensional

Sesi 14

uji toksisitas khusus

**Ujian
Akhir
Semester**

Our Rules

- UAS boleh buka catatan - terms and condition applied
- Poin keaktifan dalam setiap pertemuan bisa dongkrak nilai
- Kuis dan tugas di e-learning akan dikombinasikan dengan nilai tugas lainnya
- Tugas selalu kelompok, dan selalu kita diskusikan di pertemuan selanjutnya
- Izin/ konfirmasi sakit (absensi) sebelum pertemuan dimulai oleh Kordinator Mata Kuliah

Komponen Penilaian

UTS 25%

UAS 25%

Kuis dan Tugas 15%

Keaktifan (20%)



References

Katzung Bertram G, Basic and Clinic Pharmacology, 7 th edition, 2013

Goodman and Gildman Manual of Pharmacology and Therapeutics, edisi 3, 2008

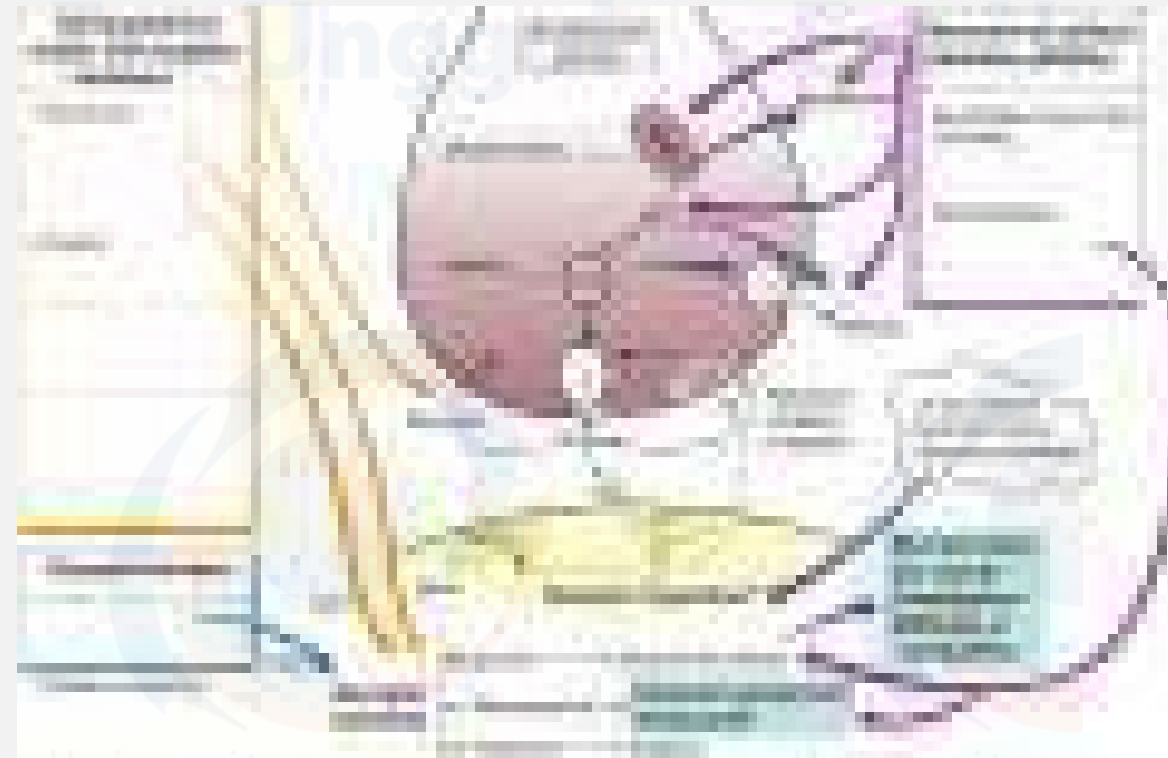
Bagian farmakologi FK UI, Farmakologi & Terapi, edisi 5, Jakarta, 2003

ISO Farmakoterapi, edisi 2, ISFI Penerbitan , 2013n

DiPiro, Y.T., et al. (Eds), 2008, Pharmacotherapy: a pathophysiological approach, 6 rth ed,

Frank C. Lu, Toksikologi Dasar, Jakarta UI Press, 2010

Medical pharmacology at a glance





Apa itu Farmakologi?

“Farma dan Logos: **Ilmu tentang obat;**”

Mencakup:

1. sejarah
2. sumber
3. sifat fisik dan kimia
4. mekanisme kerja

What for?

Farmasi Klinis; pengembangan obat, toksisitas

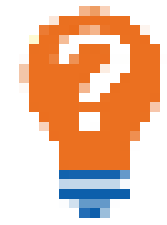




Apa itu obat? dan sumbernya?



- Tanaman: metabolit sekunder. Contoh: taksan, vinca (alkaloid), kina
- Hewan: serum, hormon, asam lemak (omega)
- Mineral : sulfur, kalsium, dkk
- Produk sintesis turunan



Prinsip Farmakologi

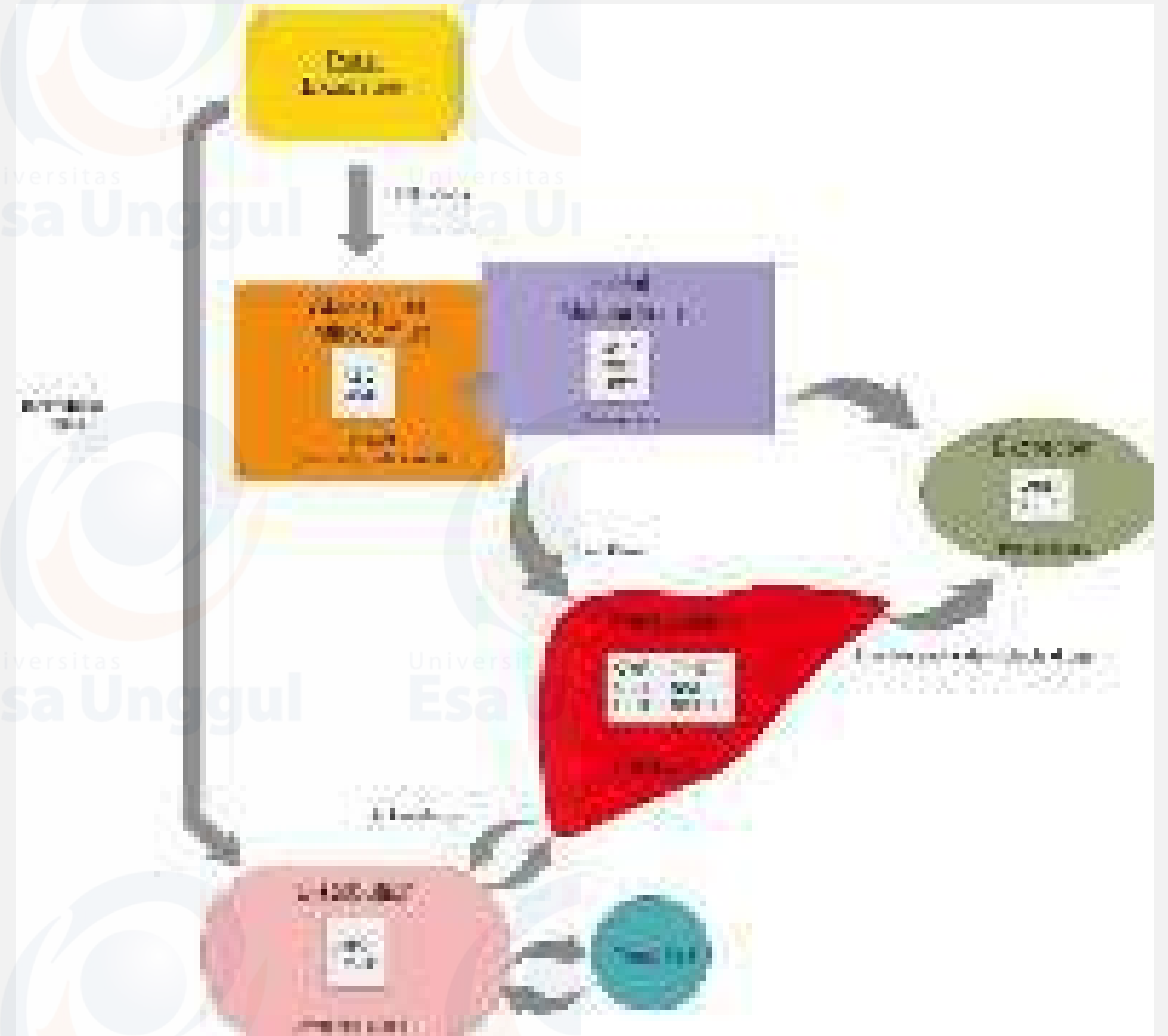


Farmakokinetik

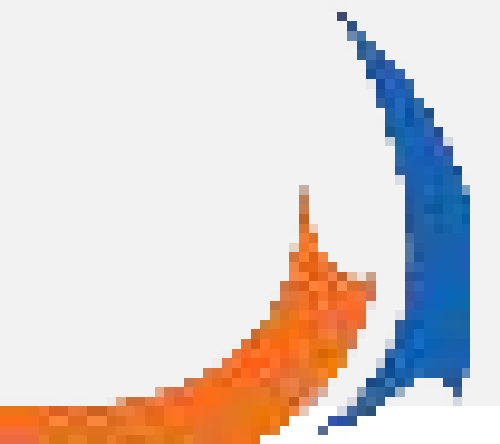
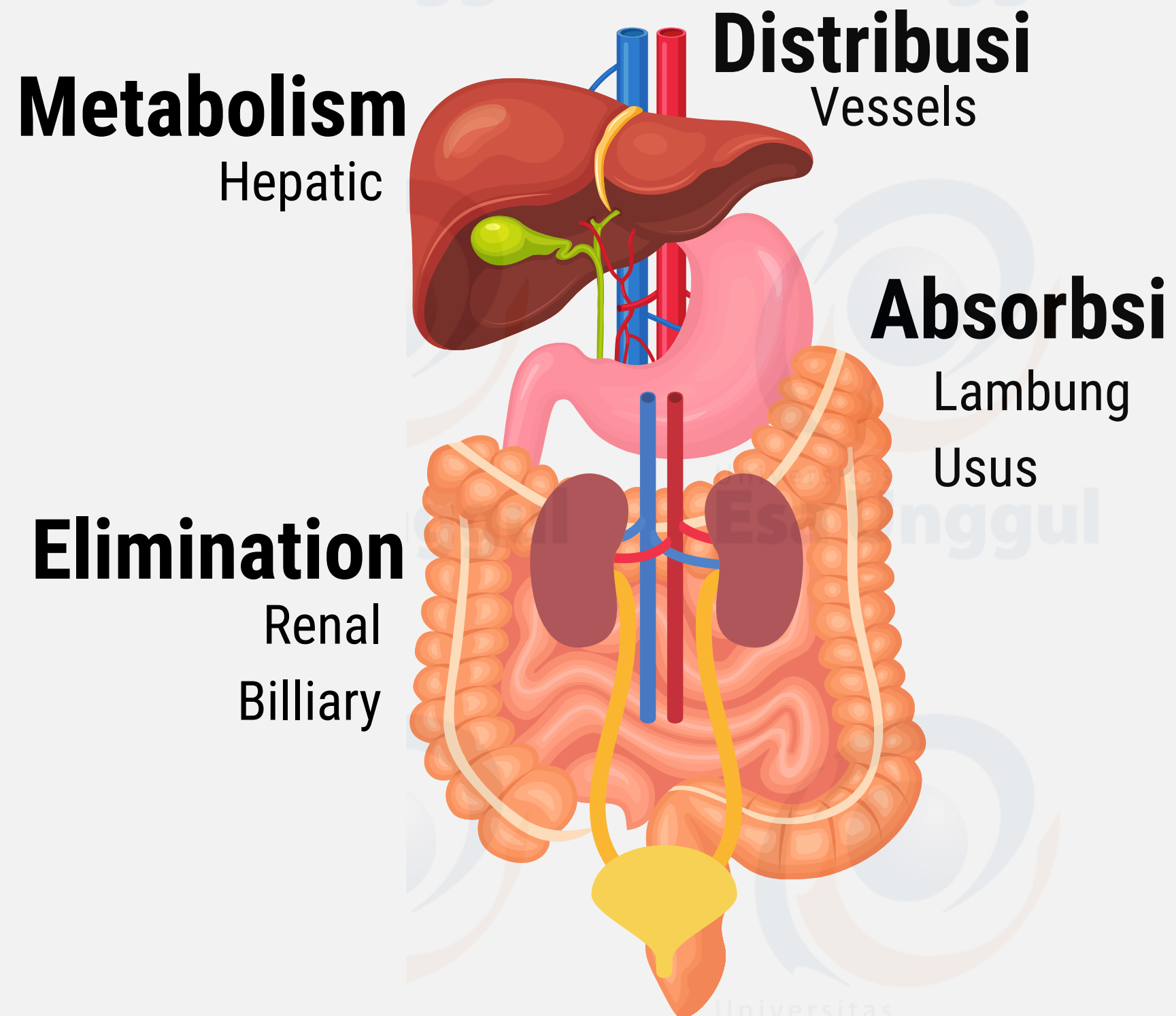
Farmakodinamik



Prinsip Farmakokinetik



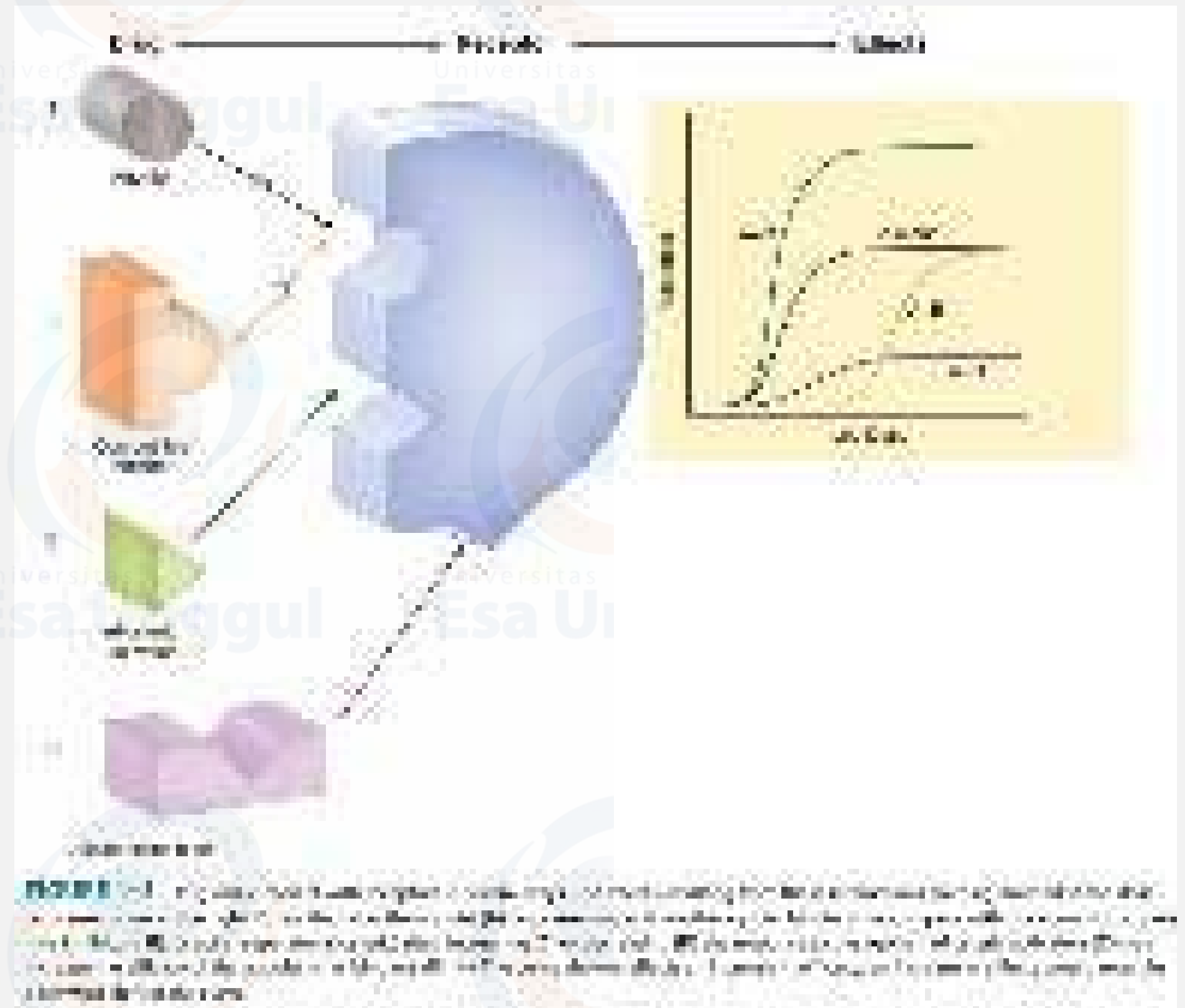
Absorbsi - Distribute - Metabolisme - Eksresi



Prinsip Farmakodinamik

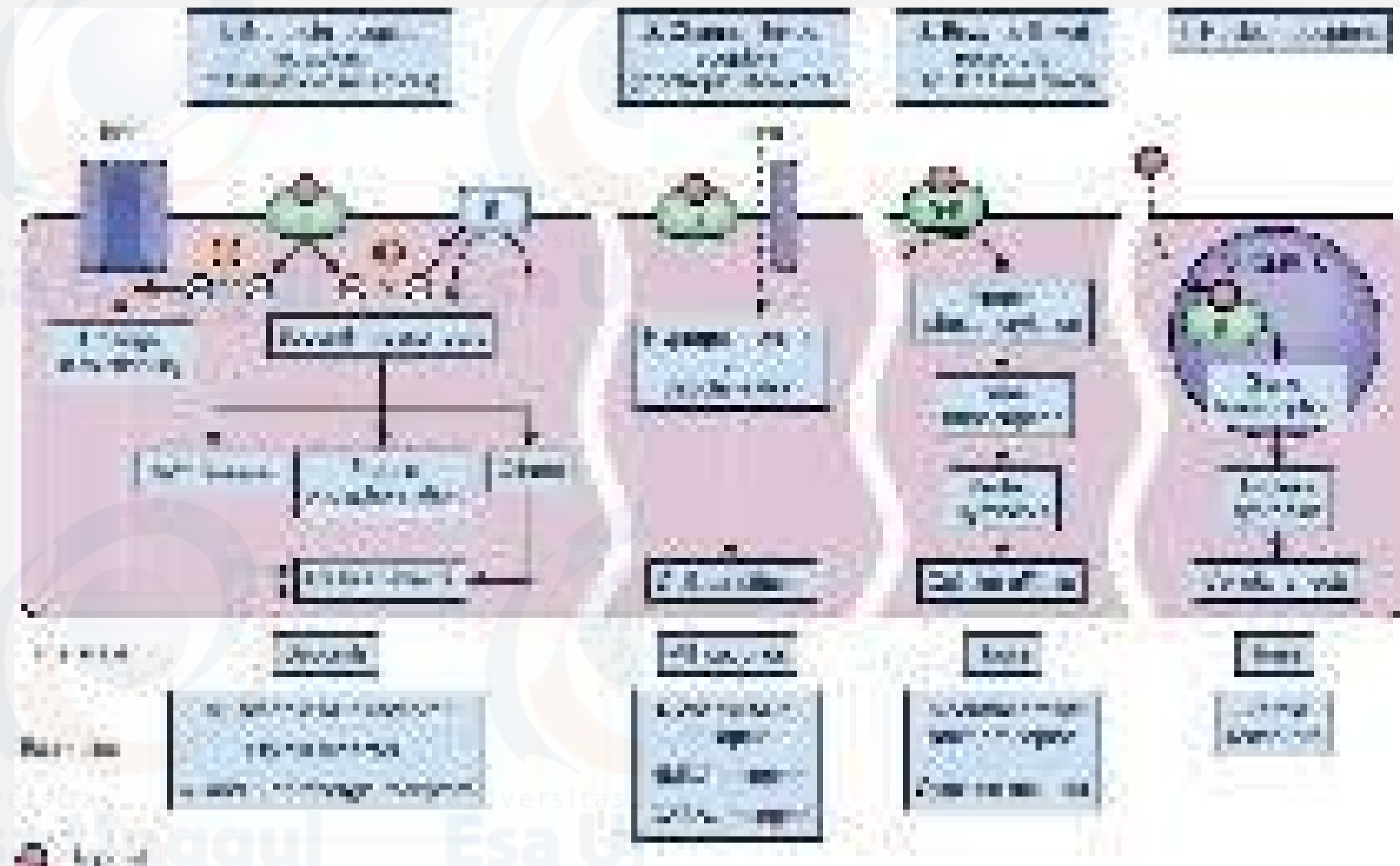
Efek obat timbul karena interaksi obat dengan reseptor

Reseptor : komponen makromolekul fungsional yang jika berinteraksi dg obat mencetuskan perubahan **biokimiawi & fisiologis - response**



Jenis Reseptor

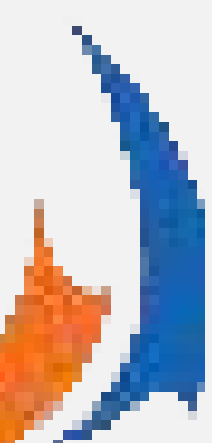
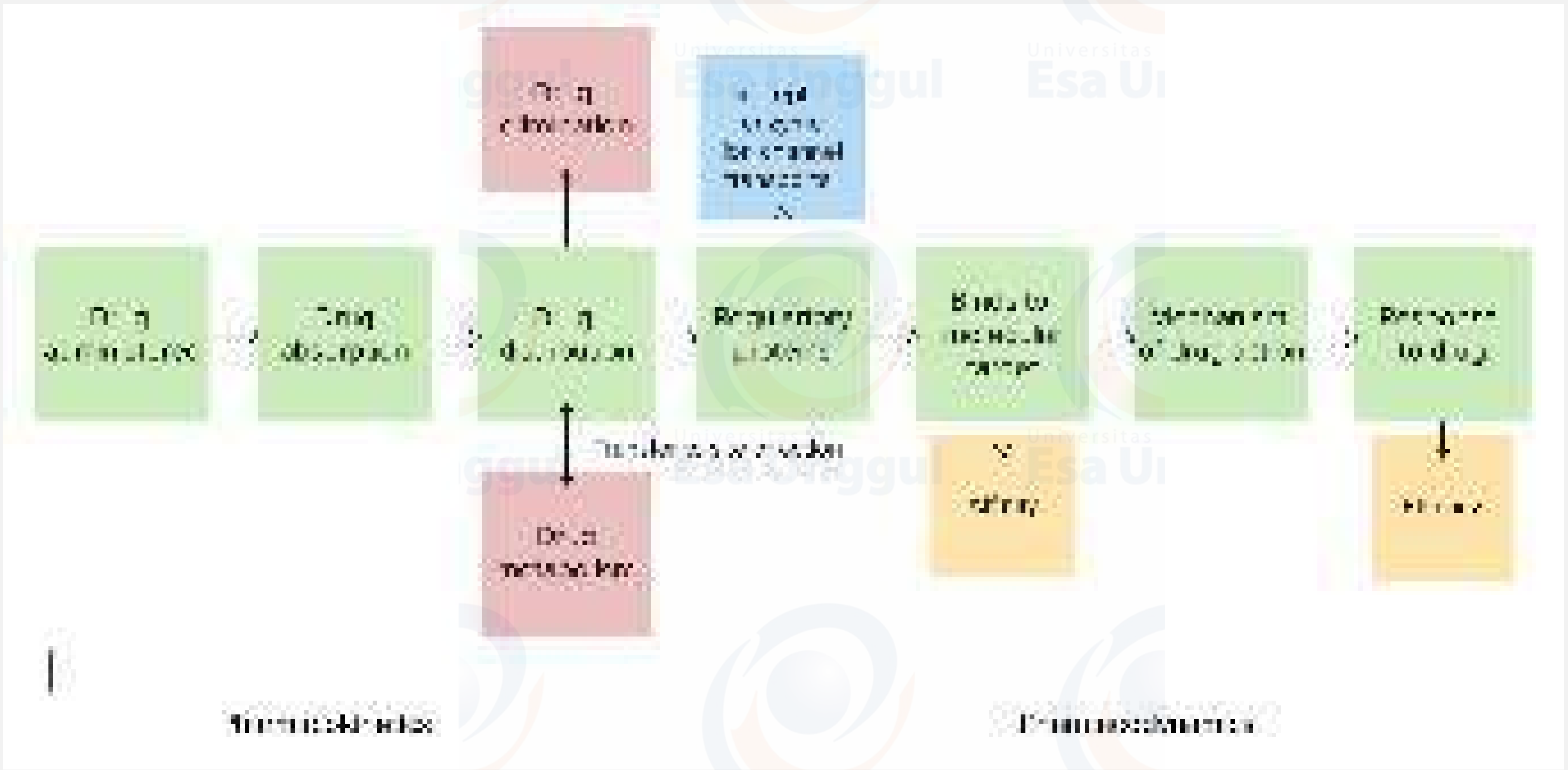
1. **Enzyme:** tirosin kinase (insulin, EGF, PDGF, Limfokin); guanilat siklase (guanilinreseptor), tirosin fosfatase
2. **Ligand gate ion channel:** menyampaikan signal dg merubah protein membran sel atau komposisi ion , mis : resept kolinergik, GABA A, Glutamat, aspartat & glisin
3. **G protein coupled reseptor:** amin biogenik, eicosanoid, hormonpeptida Efektor : enzim (adenilatsiklase, PLA2, C dan D); kanal ion (ca, K dan Na); transport protein
4. **Faktor Transkripsi:** reseptor sitosol : tiroid, steroid, retinoid , vit D Bekerja dg mengaturtranskripsi gen secara spesifik



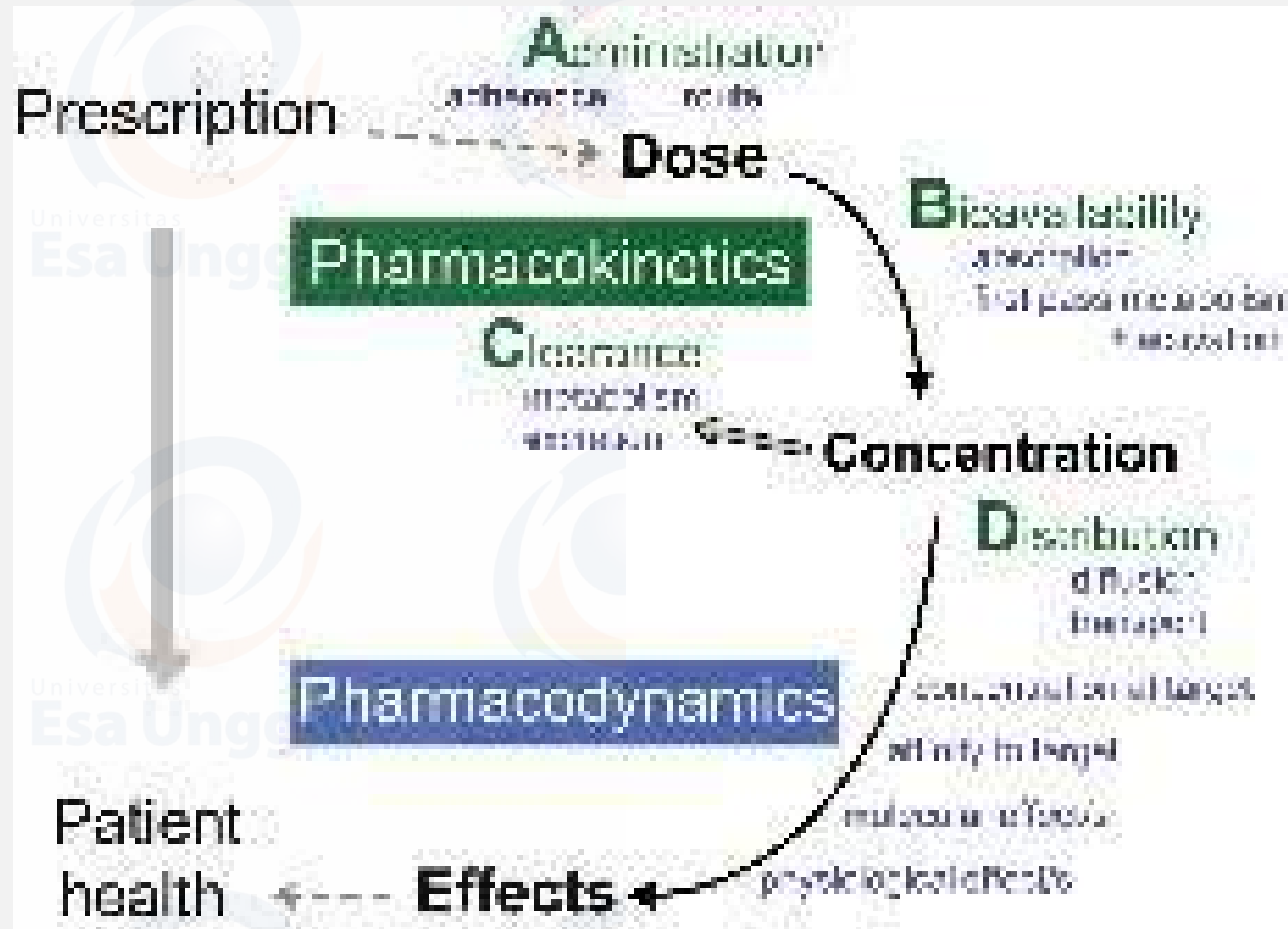


Hubungan Farmakokinetik dan Farmakodinamik





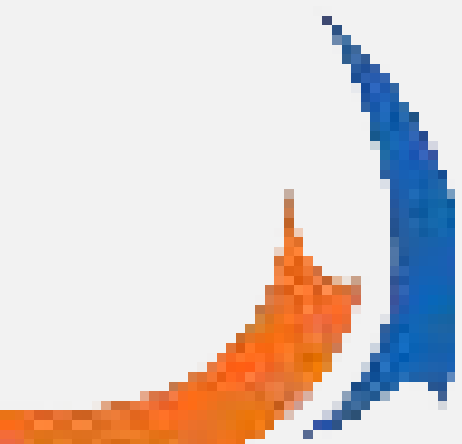
Efek terapi Efek toksik







Mengenal Obat



Penamaan Obat

Berdasarkan nama kimia (IUPAC) :

co/
asam asetil salisilat
amino benzil-penisilin
n-asetil-para-aminofenol

Nama generik (zat aktif):

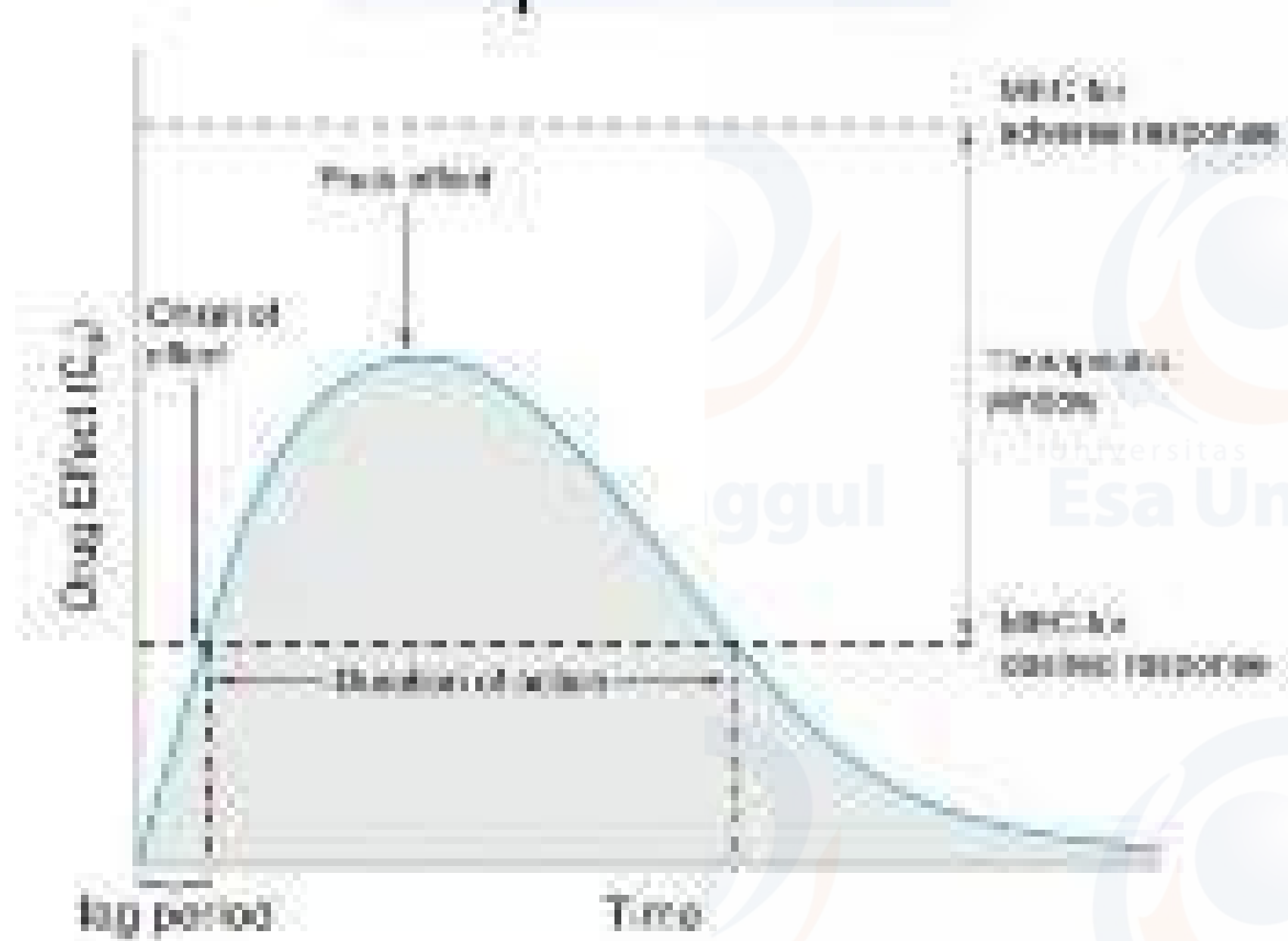
co/
Asetosal, ampisilin, acetaminophen/ paracetamol,

Nama dagang (paten):

co/aspirin/ aspilet, ampifen, panadol/ sanmol/ biogesic

Efek obat?

Therapeutic window



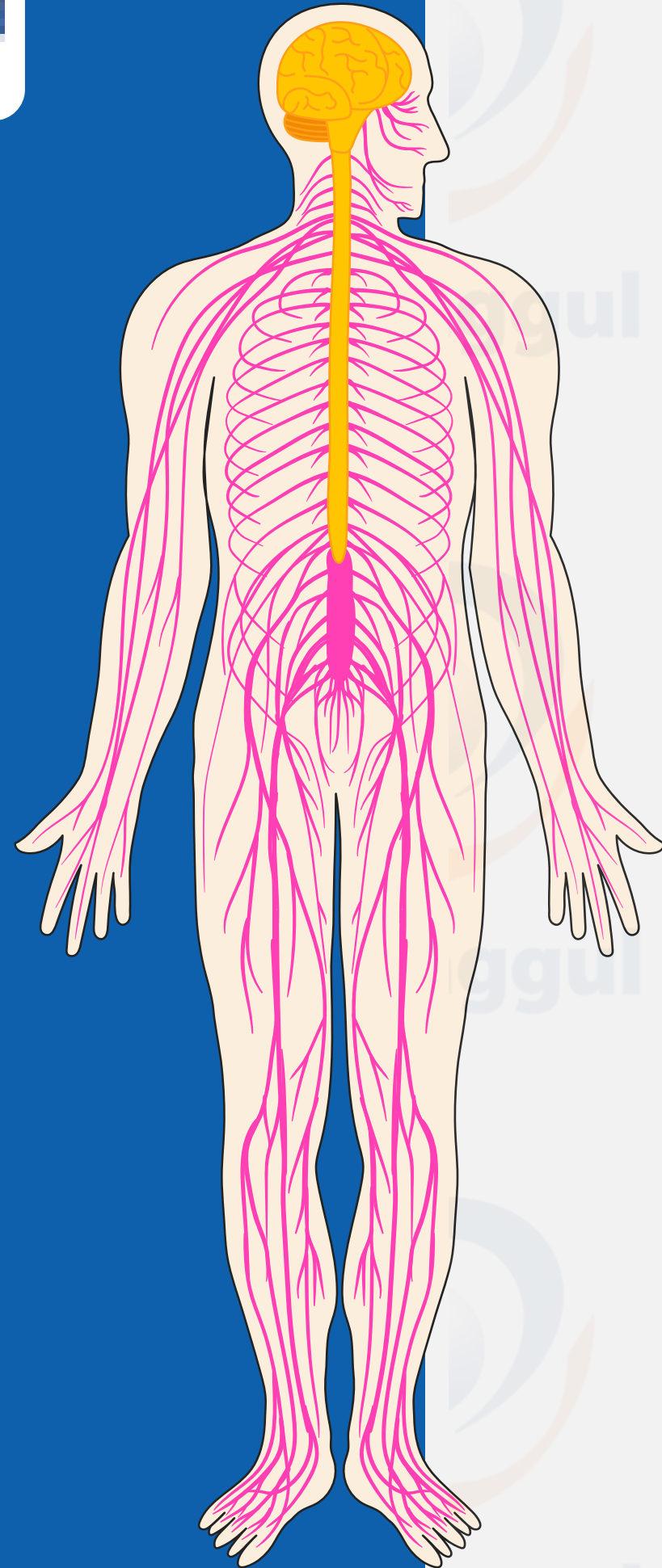
Mencakup:

1. **Efek terapi**
2. **Efek toksik**
3. **Toksisitas**
4. **Toleransi**
5. **Akumulasi**
6. **Adiksi**
7. **Idiosinkrosi**
8. **Alergi**
9. **Hipereaktif**
10. **Teratogenik**
11. **Karsinogenik**

**Rise your
hand!**

**any
question?**





PSF112

Farmakologi pada Sistem syaraf otonom

Sesi Ke 2

Topik Sesuai RPS:

Mahasiswa mampu menjelaskan prinsip kerja obat otonom, transmisi kolinergik dan transmisi adrenergik.



Dosen Pengampu:

apt. Nadiya Nurul Afifah, M.Farm.Klin

NID:

223080974

E-mail:

nadiya.nurul@esaunggul.ac.id

Topik Sebelum UTS

Sesi 1

Pendahuluan: pengantar Farmakologi

Sesi 2

Prinsip Kerja Obat Otonom

Sesi 3

Prinsip Kerja Kolinergik

Sesi 4

Prinsip kerja antikolinergik

Sesi 5

Prinsip kerja Adrenergik

Sesi 6

Prinsip Kerja antiadrenergik

Sesi 7

**Obat Pelumpuh otot:
penghambat ganglion**

**Ujian
Tengah
Semester**

Topik Sebelum UAS

Sesi 8

Prinsip umum toksikologi

Sesi 9

efek toksik dari zat/bahan

Sesi 10

Target organ efek toksik

Sesi 11

Keamanan zat kimia/
bahan makanan

Sesi 12

toksikofarmakologi

Sesi 13

uji toksisitas
konvensional

Sesi 14

uji toksisitas khusus

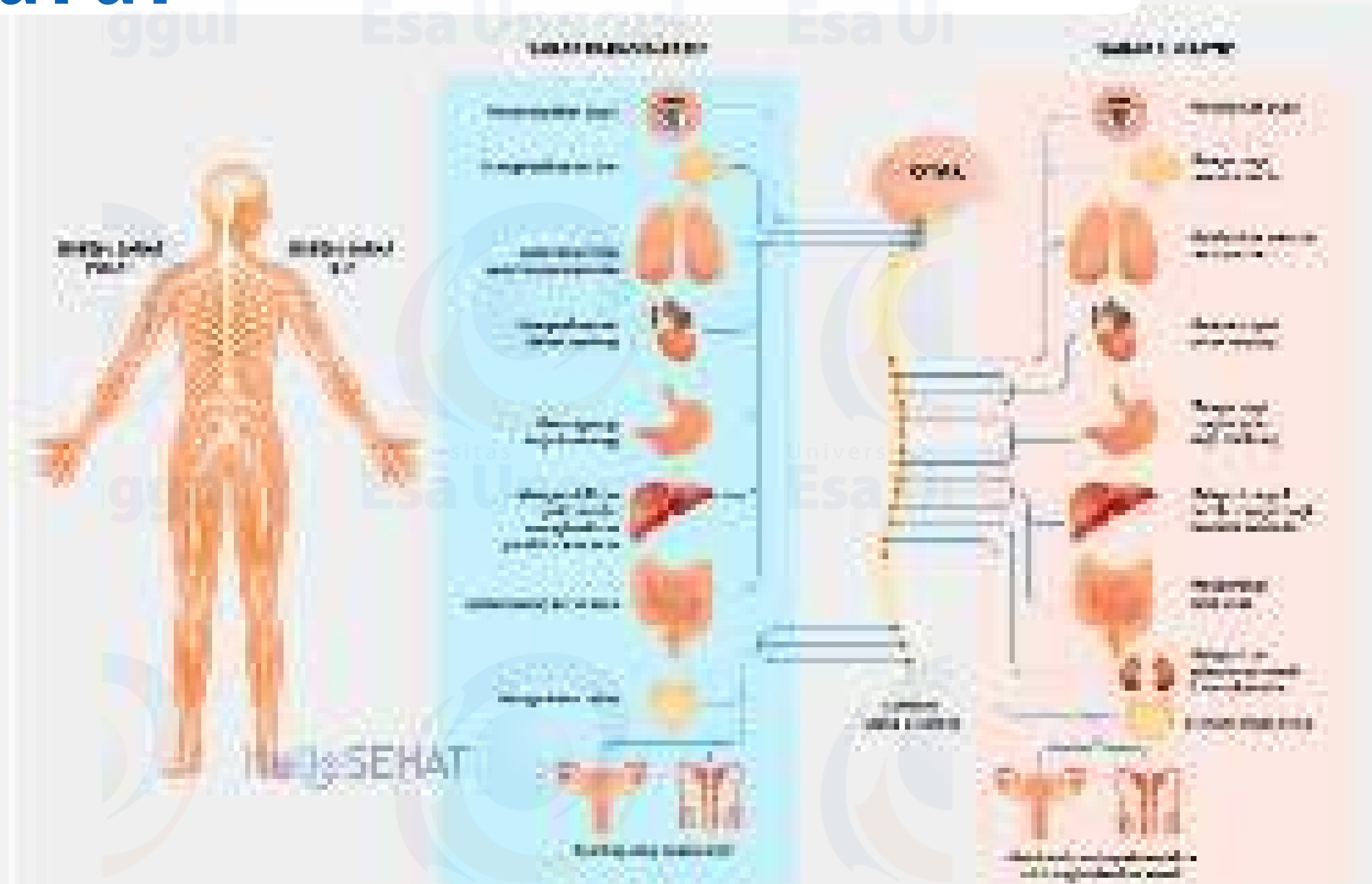
**Ujian
Akhir
Semester**

Sistem Saraf

- SSPusat: Otak dan Vertebra
- SSPerifer: Otonom dan Somatik

Otonom: independen (tidak sadar)

Somatik: dependent (penuh kesadaran)



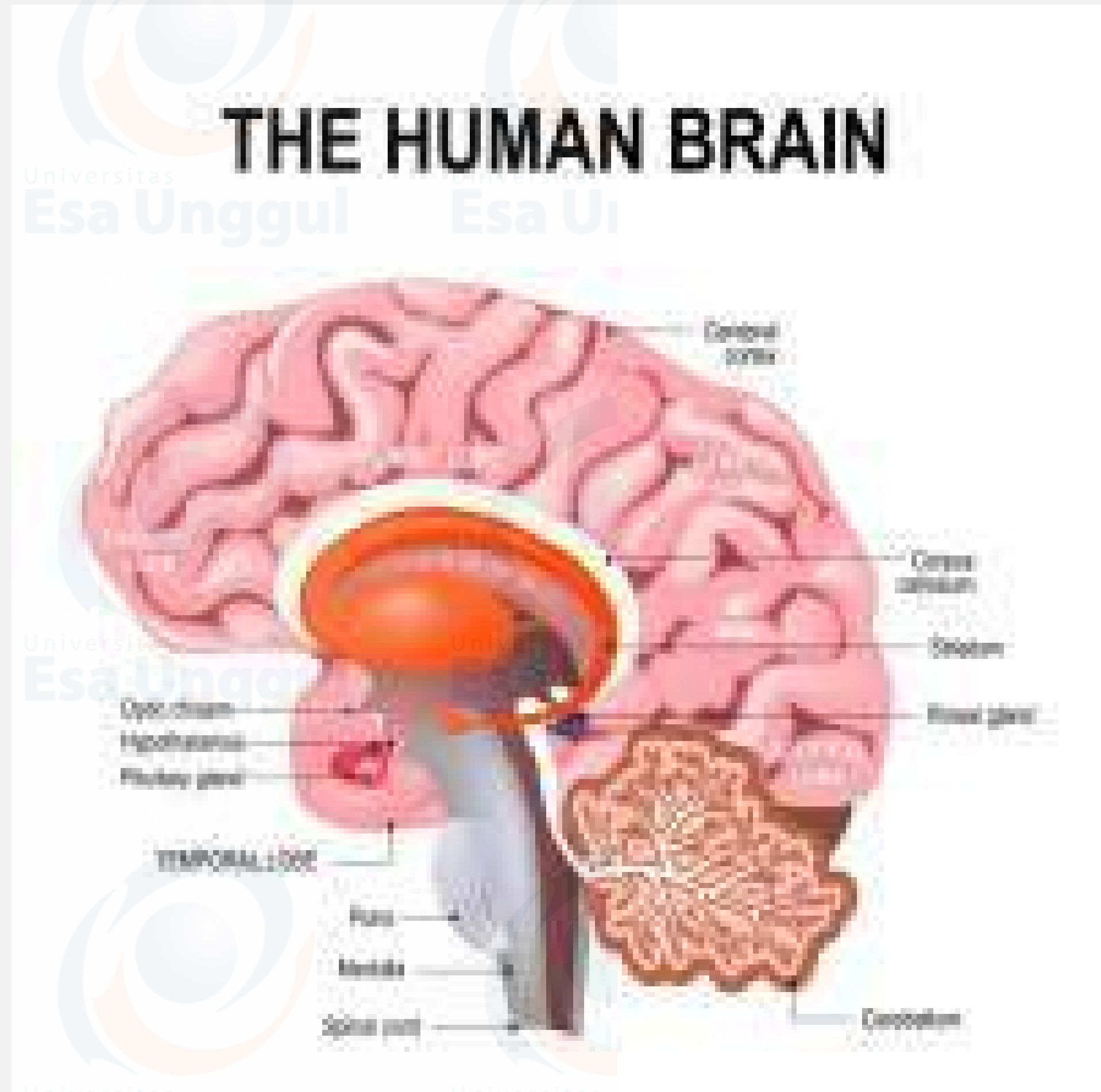
kraniosakal

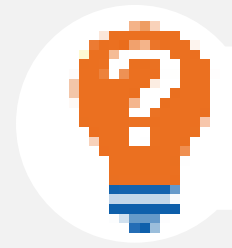
torakolumbal



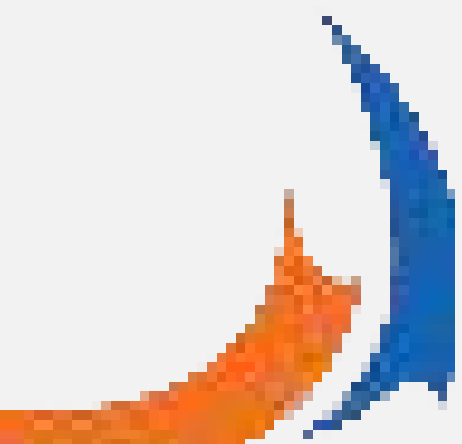
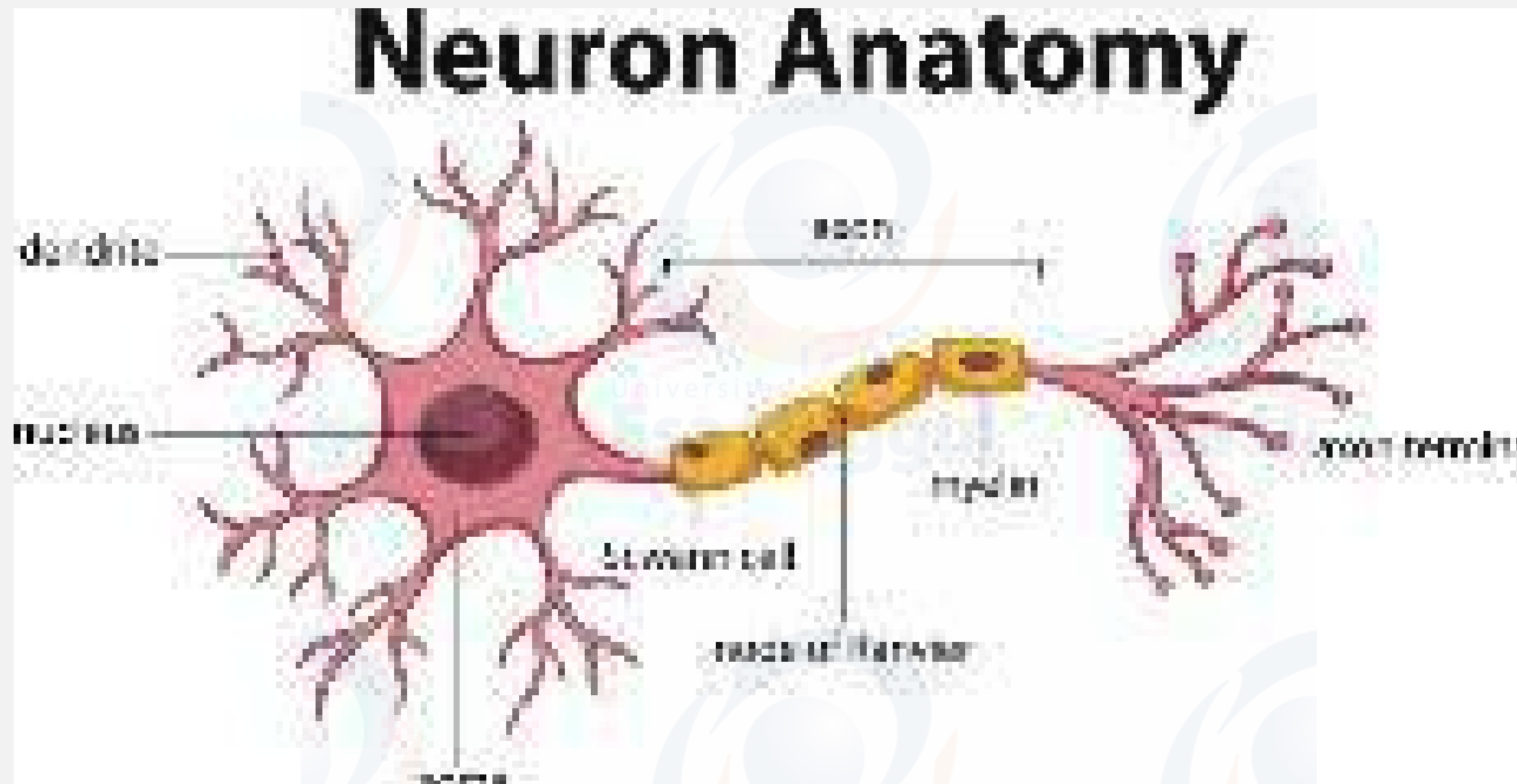
Kenalan dengan Otak

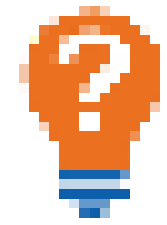
- **Hipotalamus:** pusat kordinator SSO
- **Medula Oblongata:** pusat pernafasan dan Tekanan Darah
- **Hipotalamus & Hipofisis (pituitary):** Pusat suhu, homeostasis



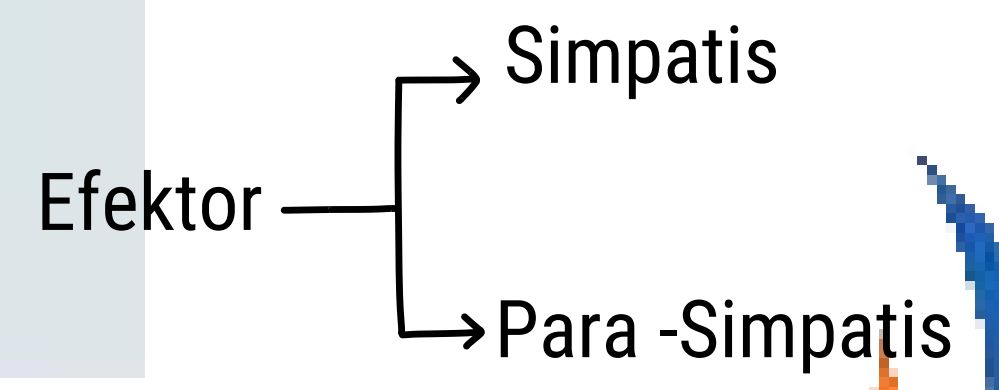
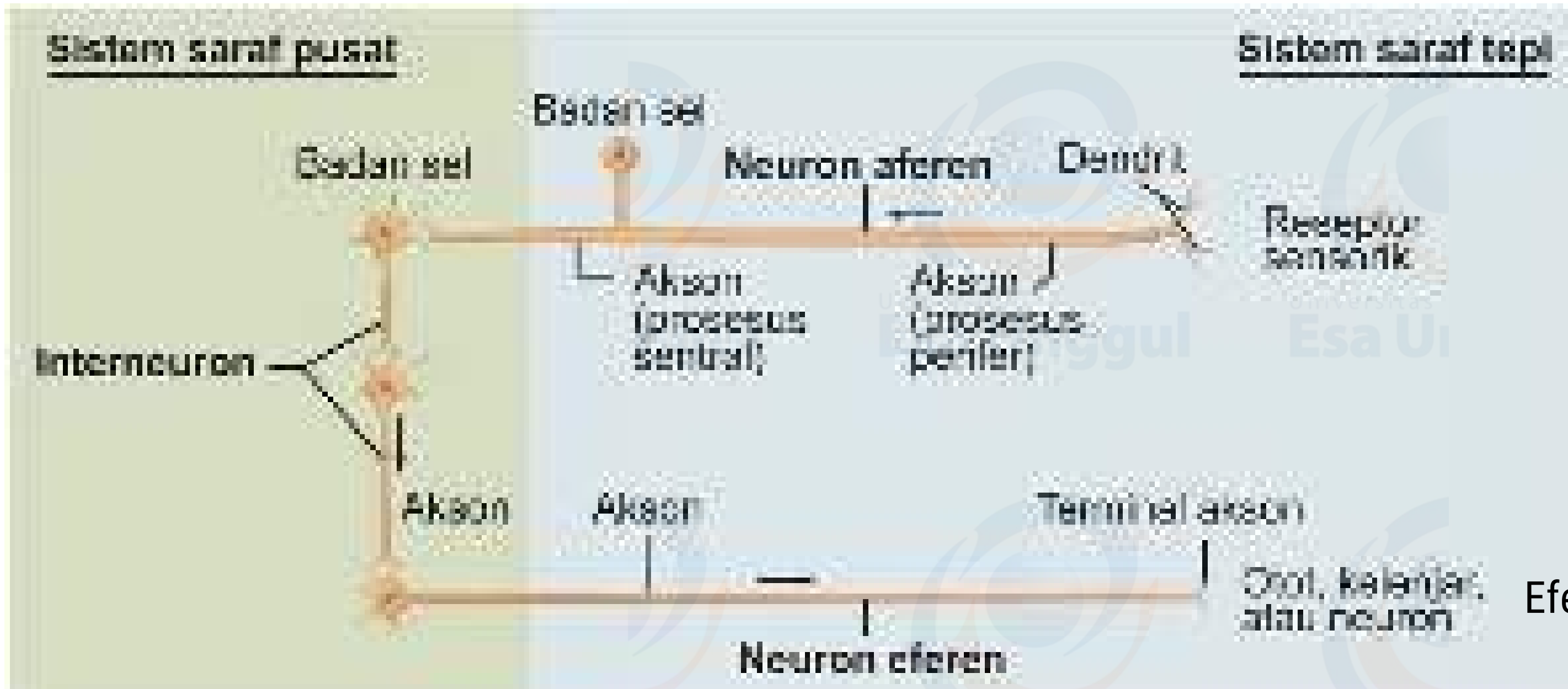


Kenalan dengan neuron



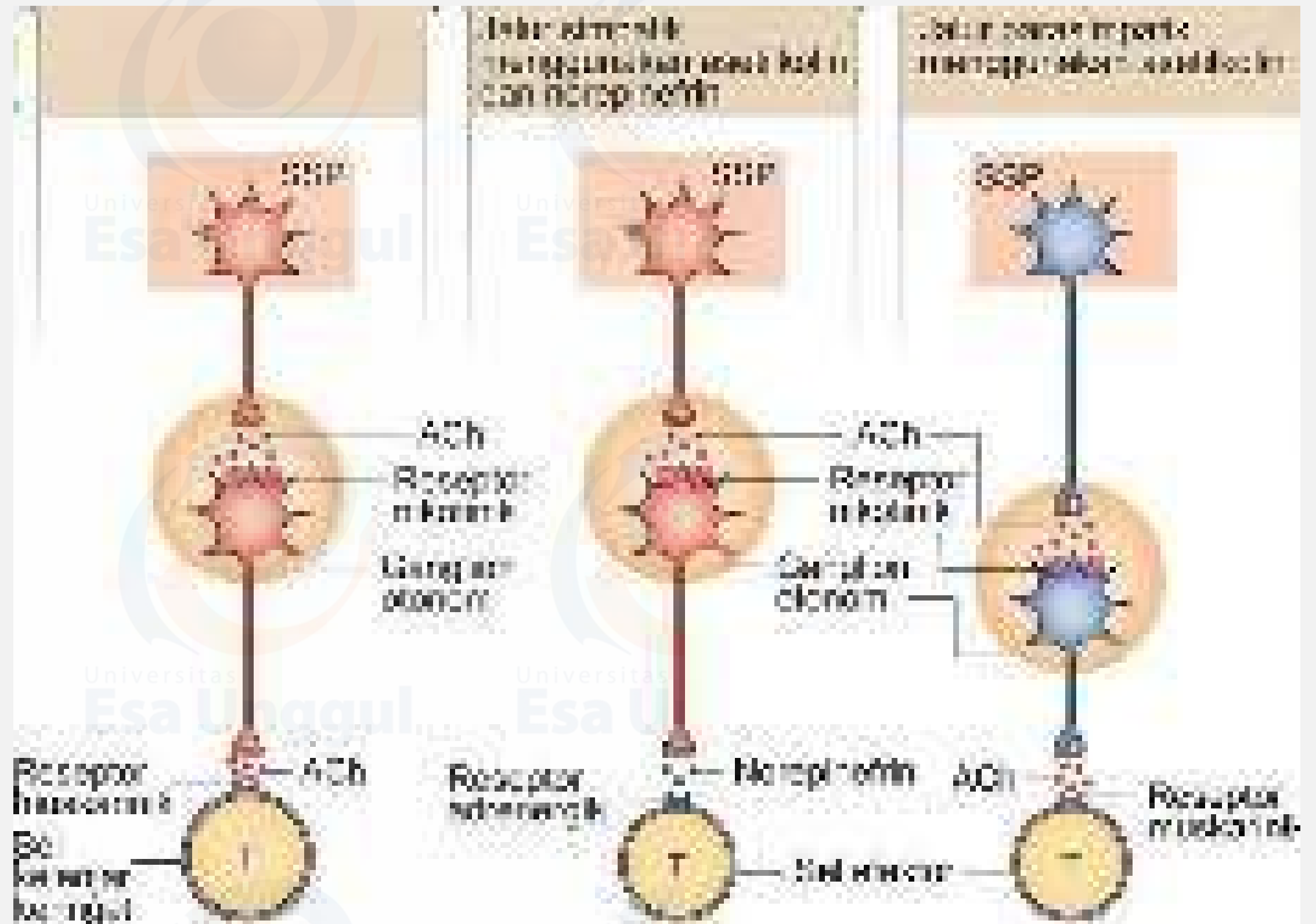


Anatomi Sistem Saraf Otonom - pusat



Simpatik dan Parasimpatik

- **Sistem para simpatis** berperan dalam konservasi & reservasi (bersifat vital): mempertahankan denyut jantung & TD pada fungsi basal, menstimulasi sistem pencernaan, meningkatkan absorpsi makan
- **Sistem simpatis berfungsi untuk fight or flight reaction** : aktif setiap saat, berfungsi sebagai satu kesatuan & bekerja secara serentak



Transmisi neurohumoral

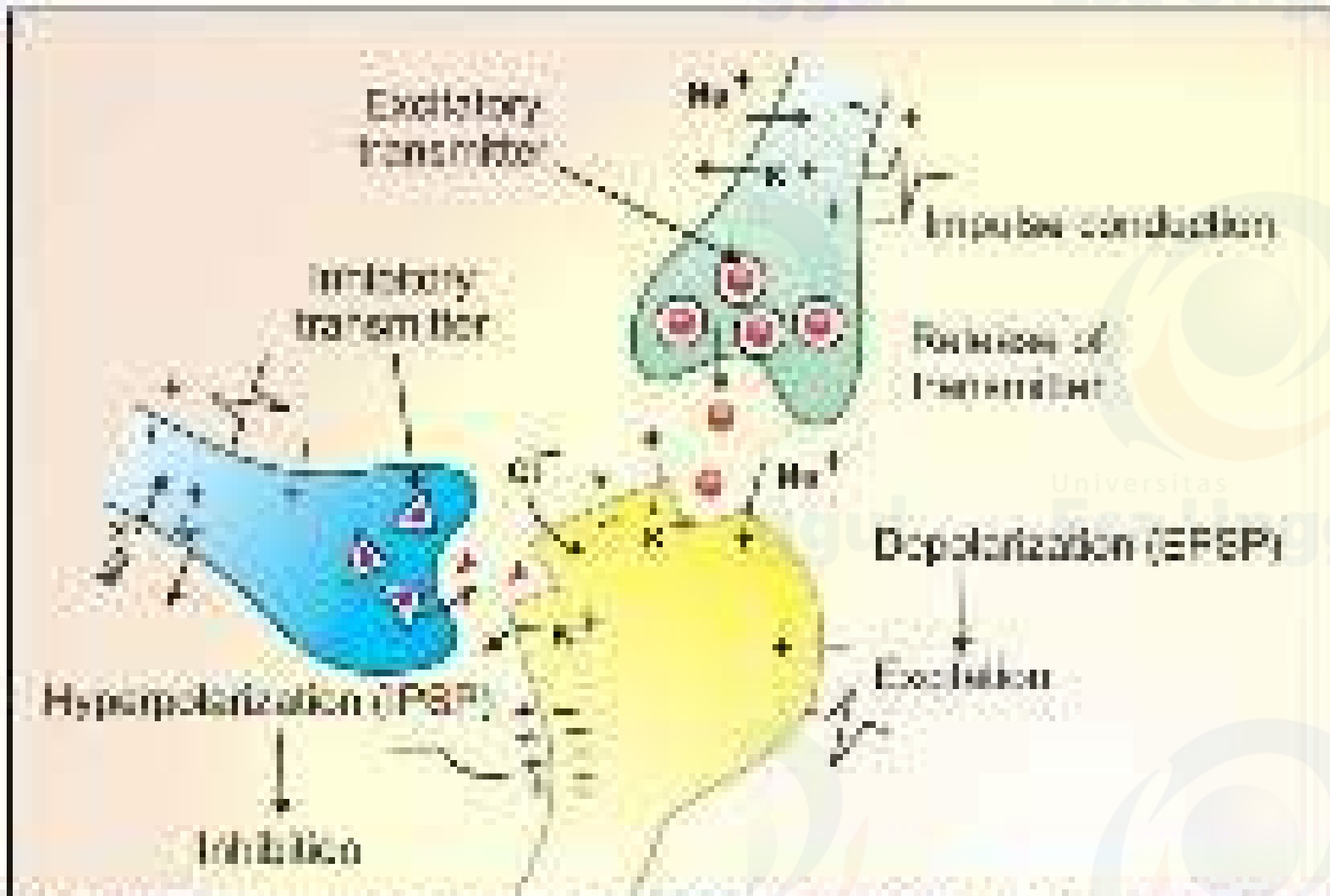


Fig. 8-2. Diagram of a synapse. The excitatory neuron (green) releases neurotransmitters (red dots) into the synaptic cleft, which bind to receptors on the inhibitory neuron (blue), causing hyperpolarization (IPSP) and inhibition. The excitatory neuron (yellow) releases neurotransmitters that bind to receptors on the same inhibitory neuron, causing depolarization (EPSP) and excitation.

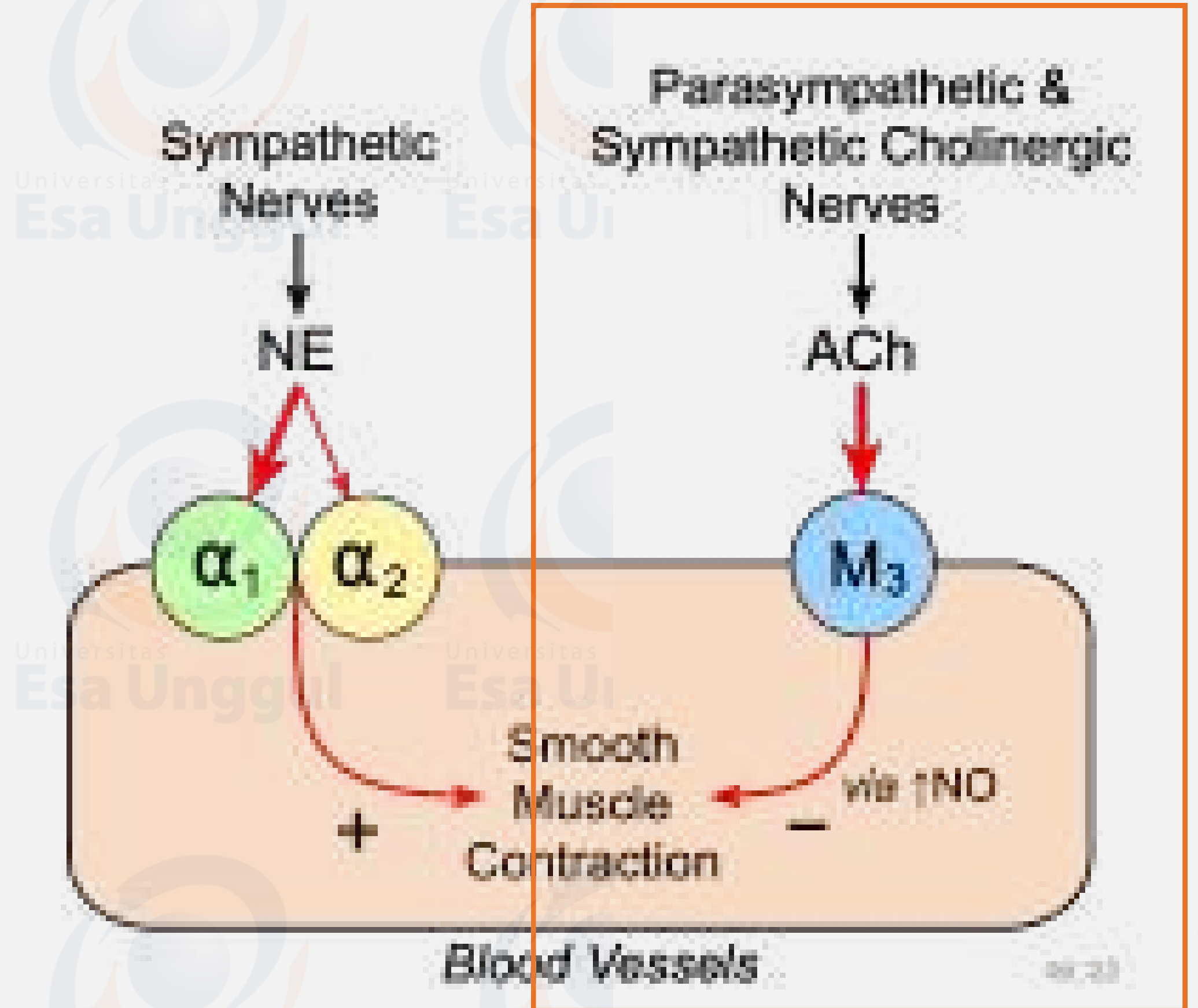
- Potensial membran istirahat :
-90 mv Na tdk dapat masuk ke dlm sel (repolarisasi)
- Potensial ambang : -70 mv jika tercapai (depolarisasi), maka kanal Na akan terbuka



Transmisi Kolinergik

Neurotransmitter: Asetil Kolin

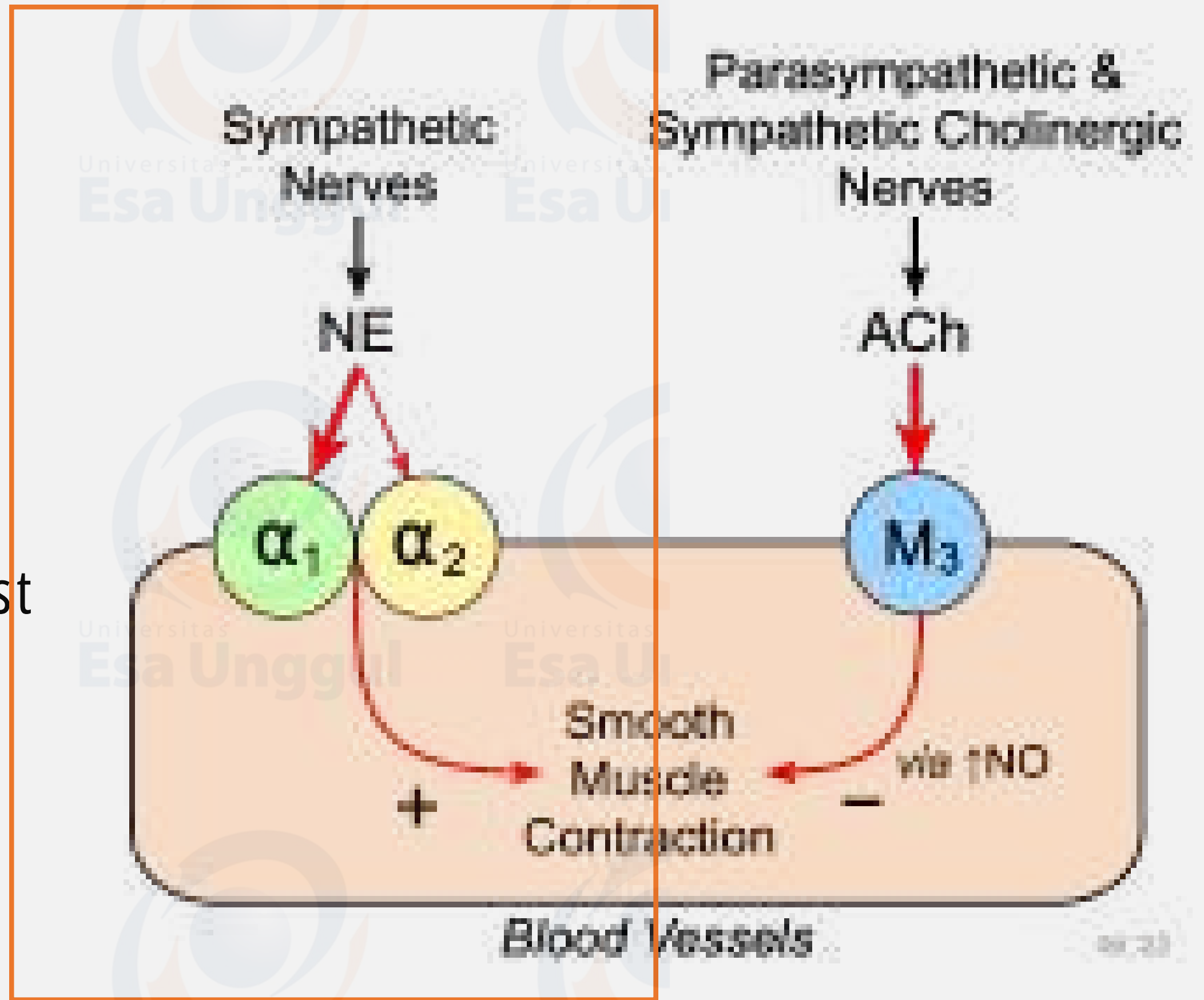
- Bekerja pada ujung saraf pre ganglion otonom
- Saraf Parasimpatis
- Sambungan neuromuskular



Transmisi Adrenergik

Neurotransmitter: Norepinefrin/ Adrenalin

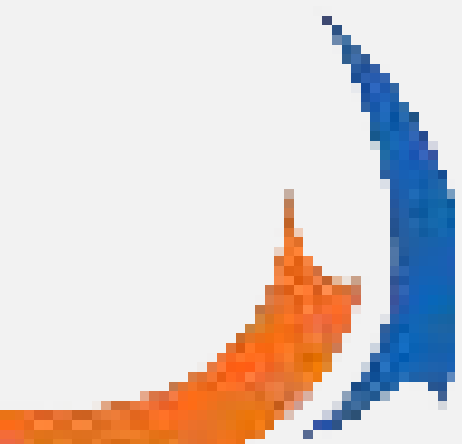
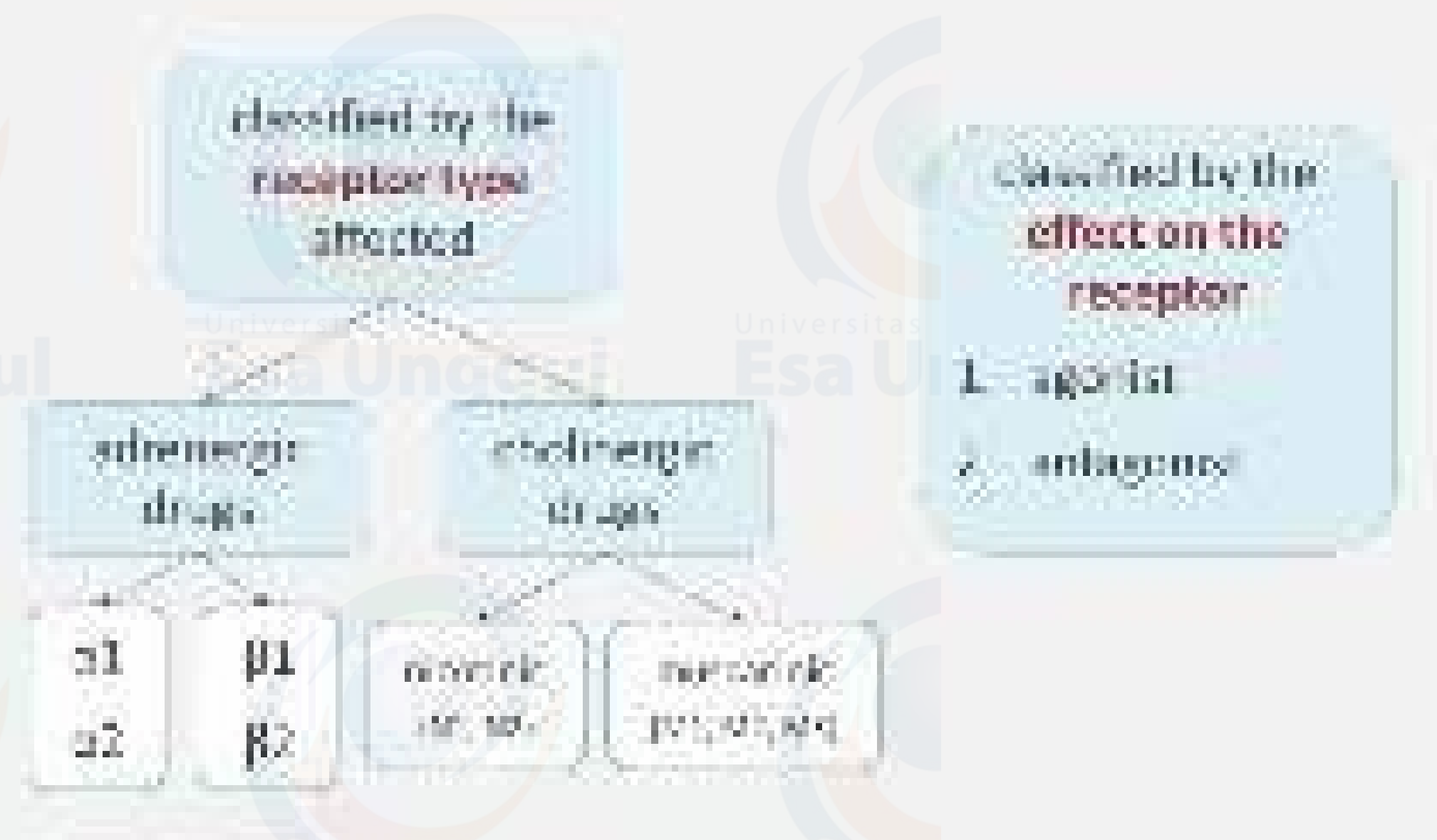
- Bekerja pada ujung saraf post ganglion
- Saraf Simpatis
- Sambungan neuromuskular



Cara kerja obat pada saraf otonom

DRUGS ACTING ON THE ANS

1. Hambatan pada sintesis ataupun pelepasan transmittor
2. Menyebabkan pelepasan transmittor
3. Ikatan dg reseptor
4. Hambatan destruksi transmittor





Jenis ANS



Universitas
Esa Unggul



Universitas
Esa Ui



Universitas
Esa Unggul



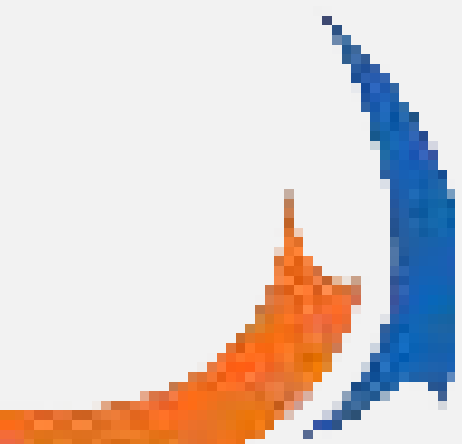
Universitas
Esa Ui

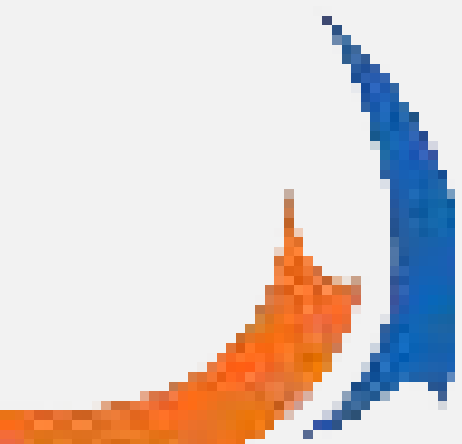
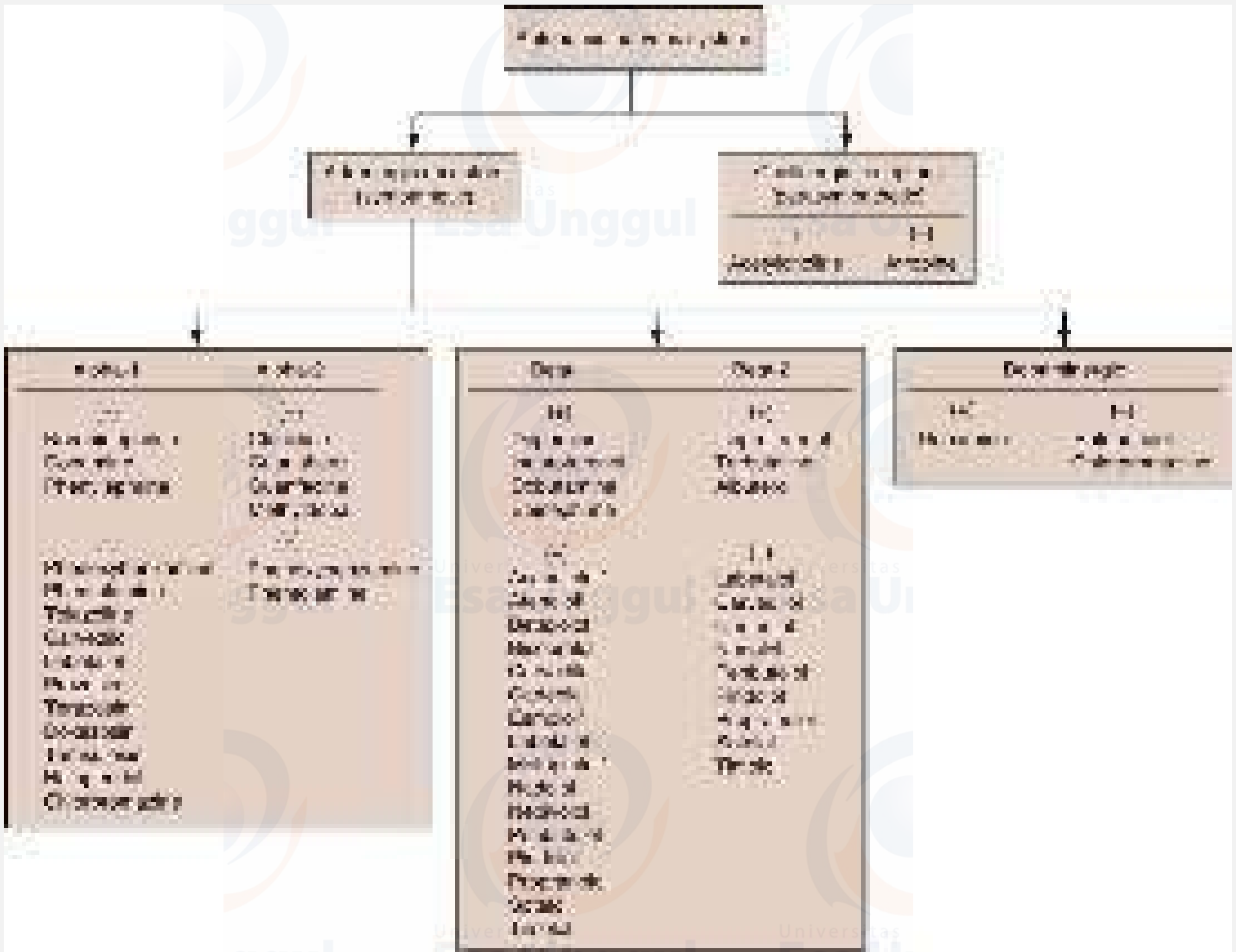


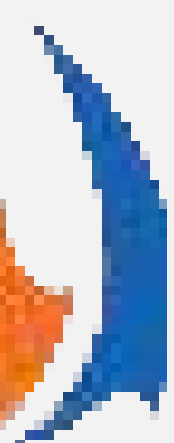
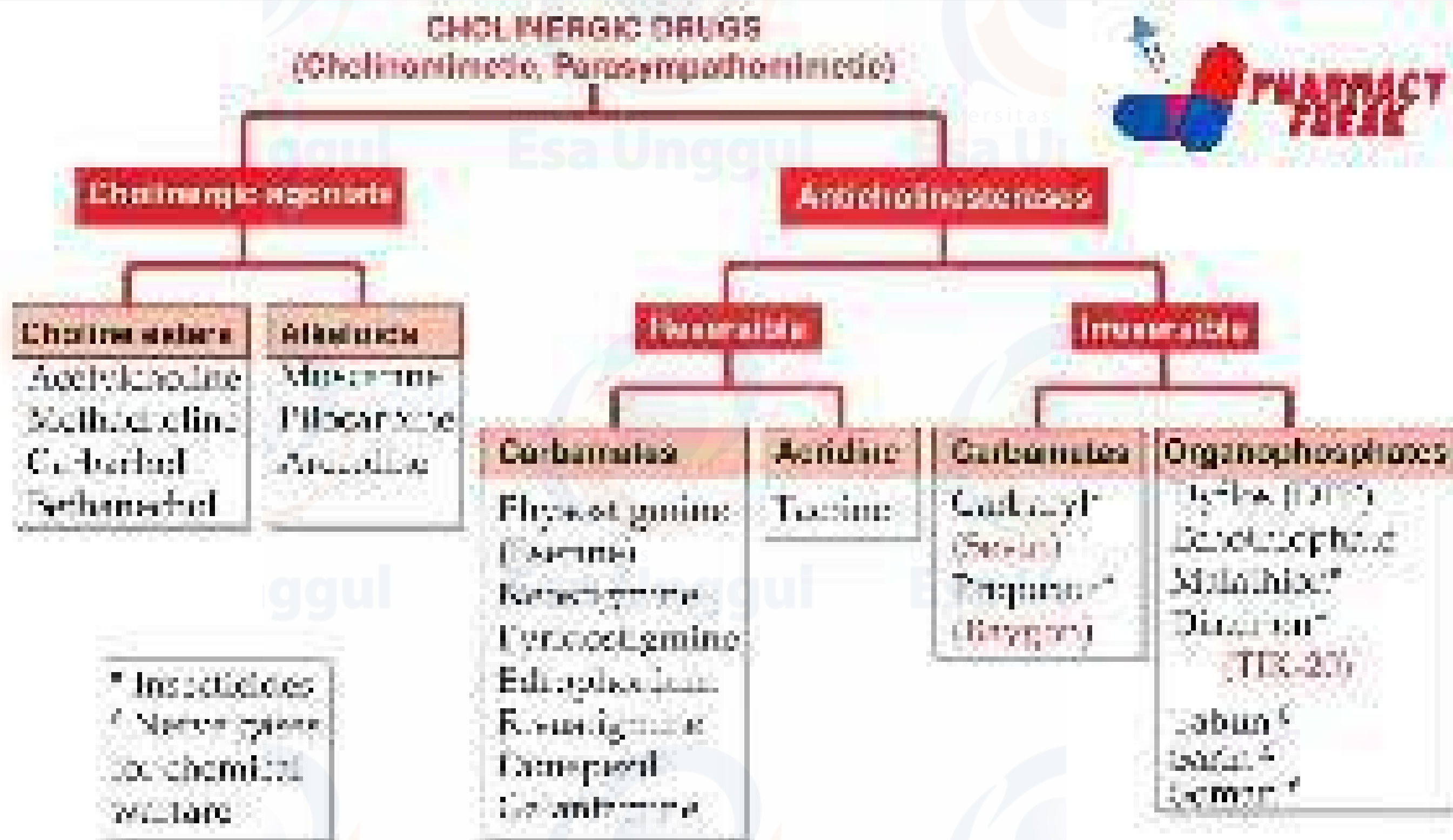
Universitas
Esa Unggul



Universitas
Esa Ui





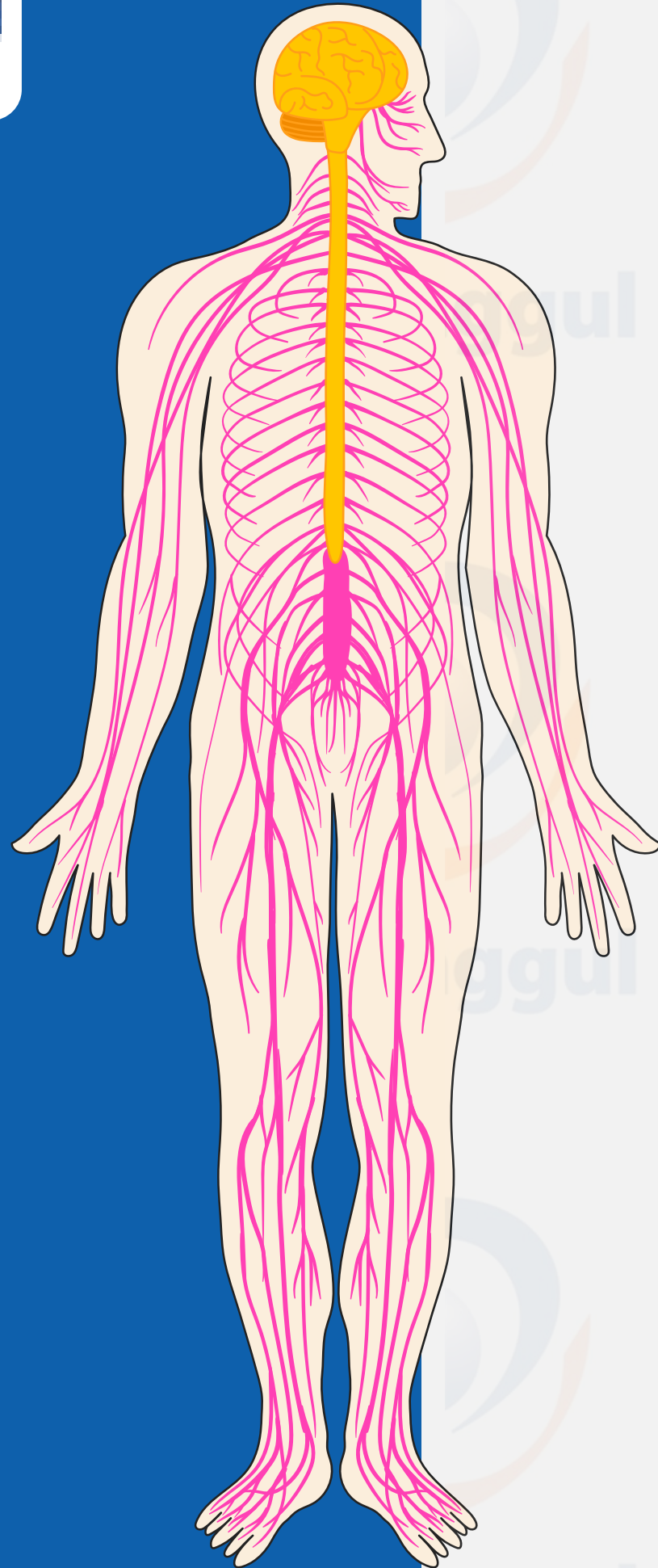




**Rise your
hand!**

**any
question?**





PSF112

Obat Parasimpatolitik

Sesi Ke 4

Topik Sesuai RPS:

Mahasiswa mampu menjelaskan prinsip kerja obat antikolinergik -parasimpatolitik



Dosen Pengampu:

apt. Nadiya Nurul Afifah, M.Farm.Klin

NID:

223080974

E-mail:

nadiya.nurul@esaunggul.ac.id

Topik Sebelum UTS

Sesi 1

Pendahuluan: pengantar Farmakologi

Sesi 2

Prinsip Kerja Obat Otonom

Sesi 3

Prinsip Kerja Kolinergik

Sesi 4

Prinsip kerja antikolinergik

Sesi 5

Prinsip kerja Adrenergik

Sesi 6

Prinsip Kerja antiadrenergik

Sesi 7

**Obat Pelumpuh otot:
penghambat ganglion**

**Ujian
Tengah
Semester**

Topik Sebelum UAS

Sesi 8

Prinsip umum toksikologi

Sesi 9

efek toksik dari zat/bahan

Sesi 10

Target organ efek toksik

Sesi 11

Keamanan zat kimia/
bahan makanan

Sesi 12

toksikofarmakologi

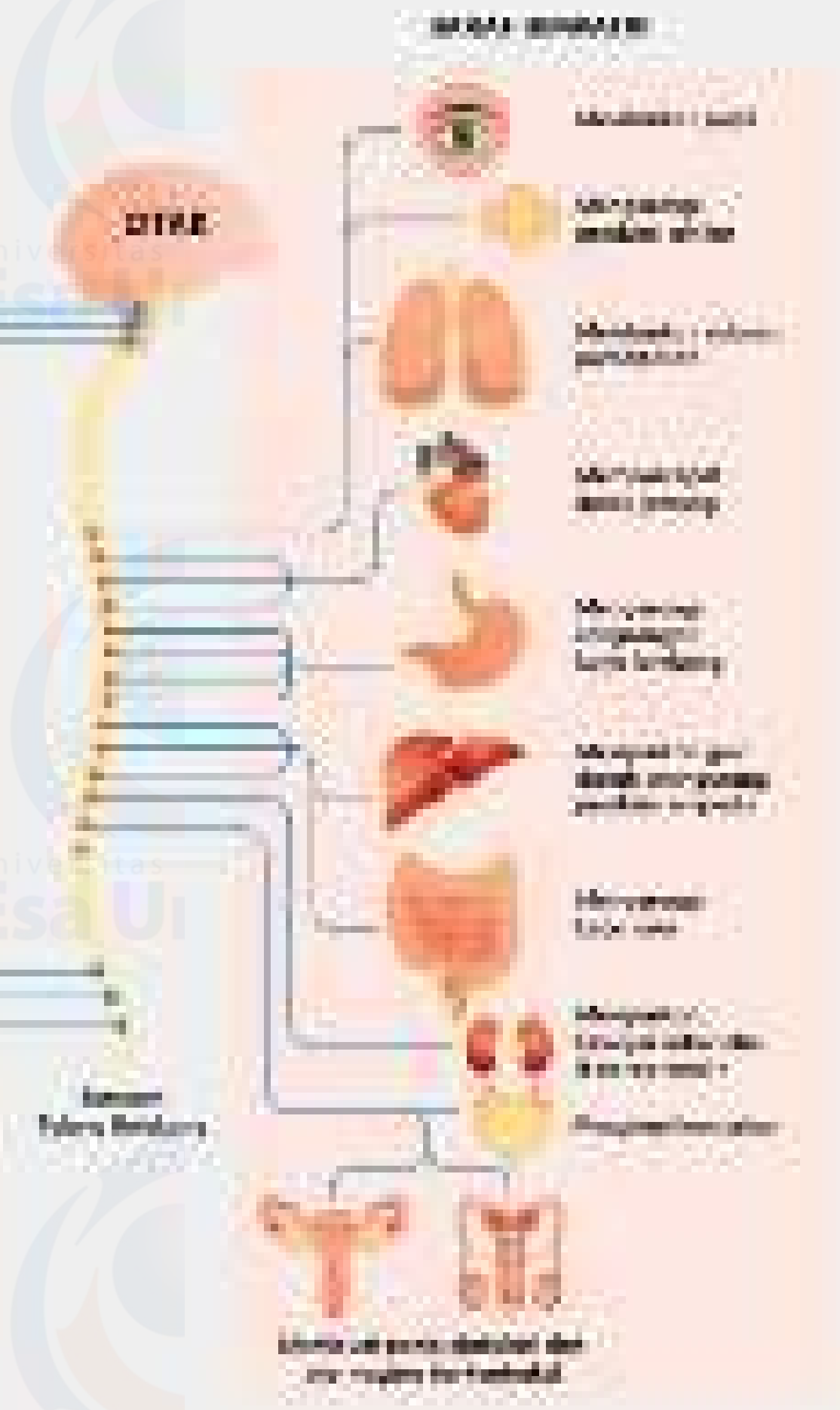
Sesi 13

uji toksisitas
konvensional

Sesi 14

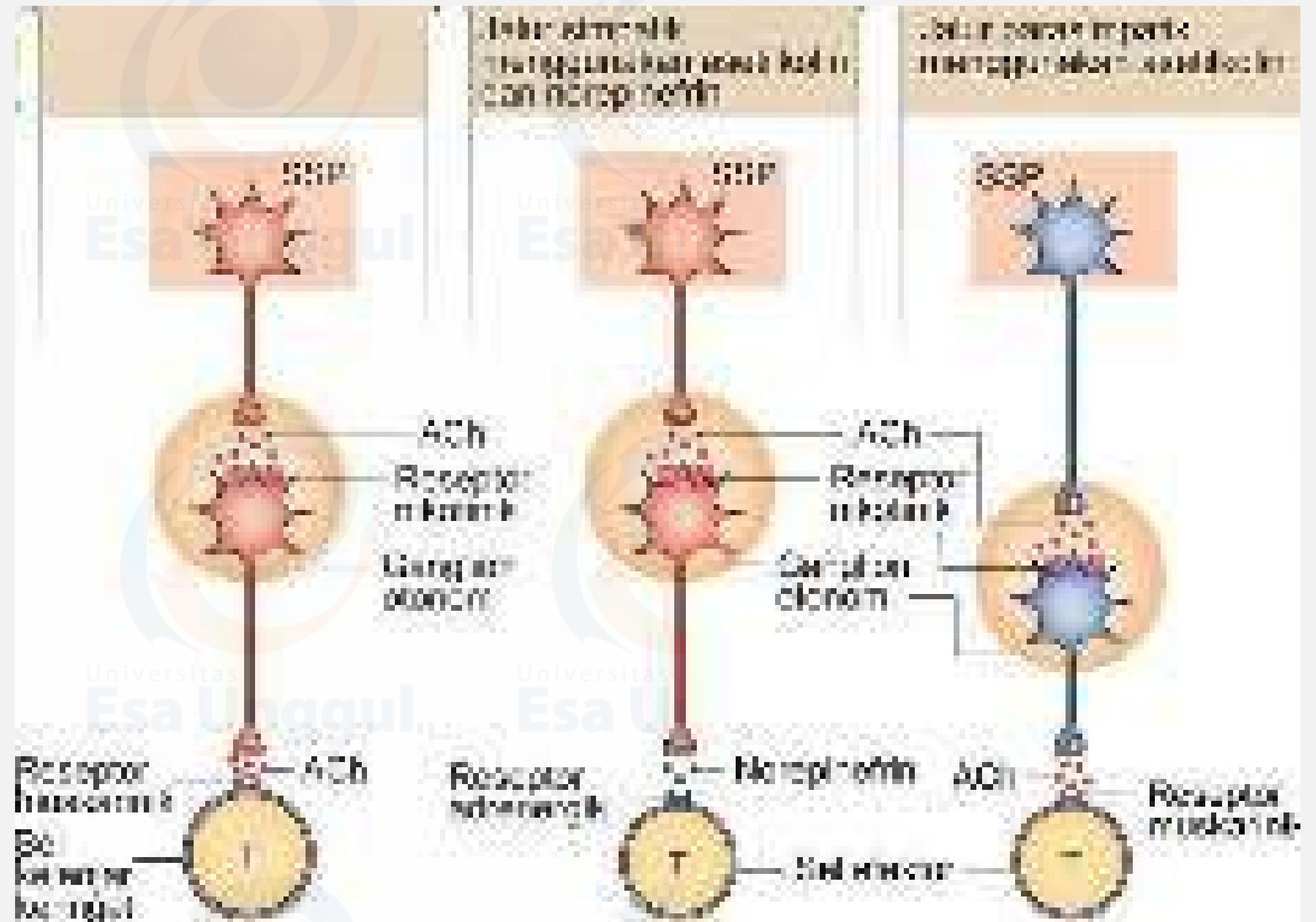
uji toksisitas khusus

**Ujian
Akhir
Semester**



Simpatik dan Parasimpatik

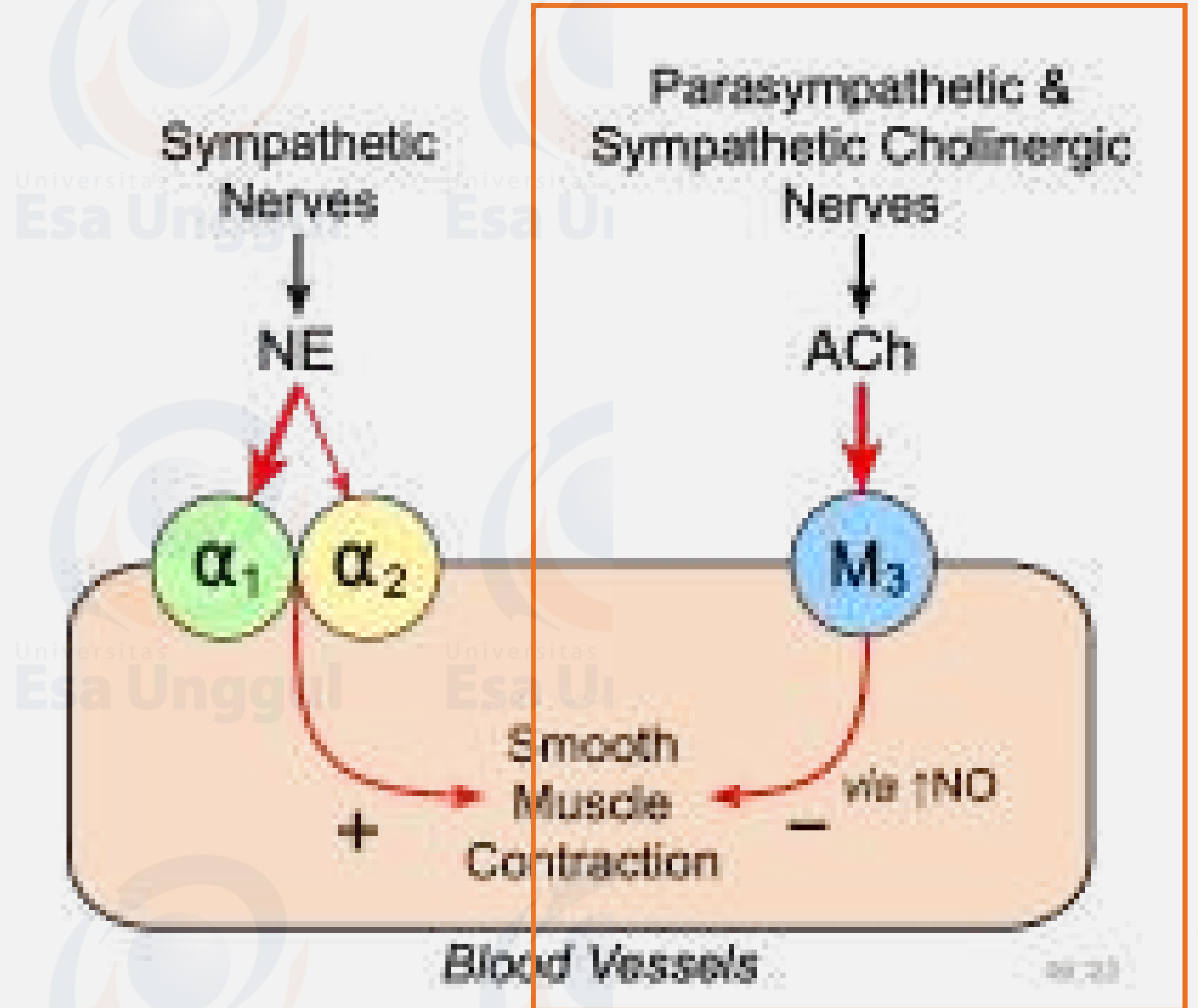
- **Sistem para simpatis** berperan dalam konservasi & reservasi (bersifat vital): mempertahankan denyut jantung & TD pada fungsi basal, menstimulasi sistem pencernaan, meningkatkan absorpsi makan
- **Sistem simpatis berfungsi untuk fight or flight reaction** : aktif setiap saat, berfungsi sebagai satu kesatuan & bekerja secara serentak

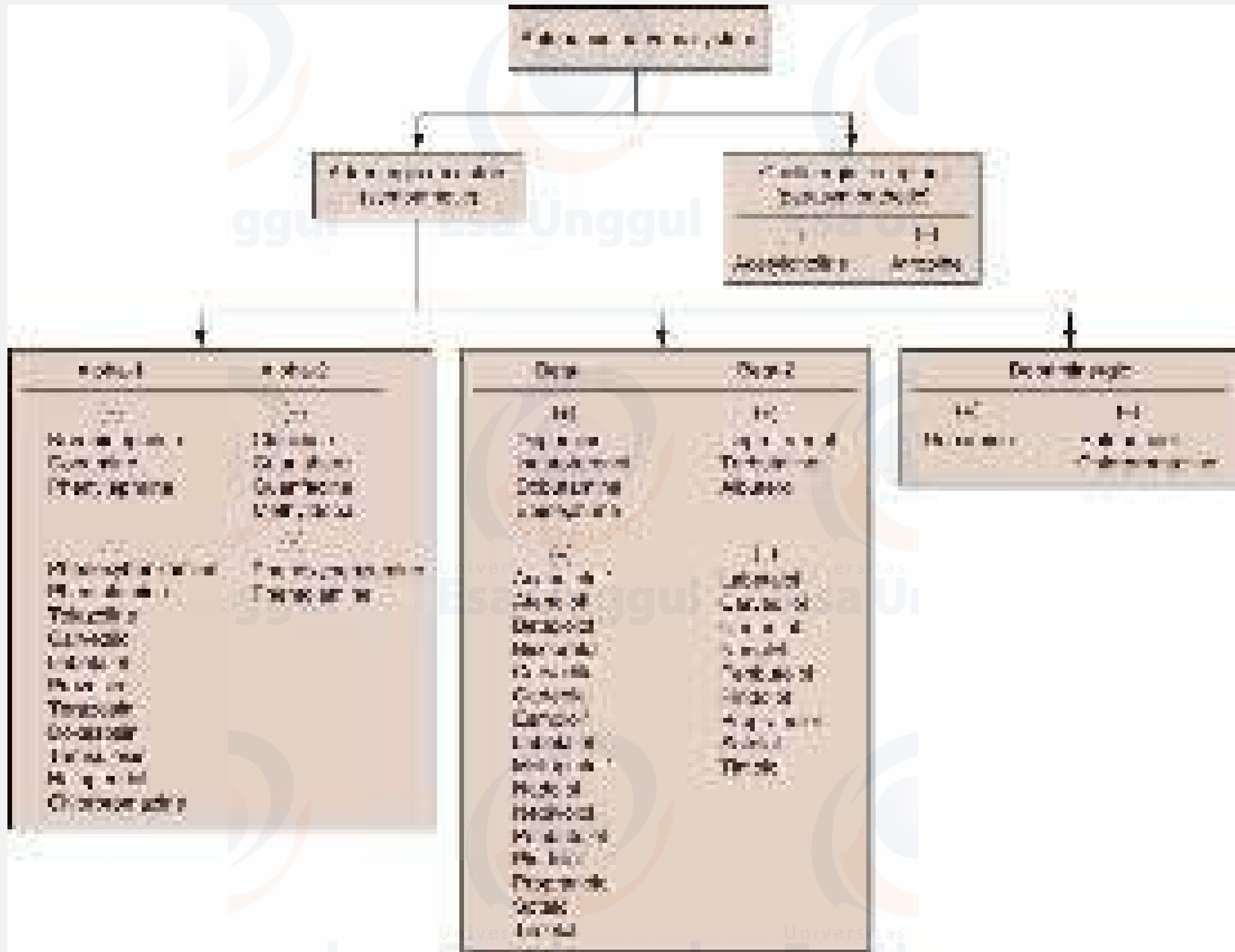


Transmisi Kolinergik

Neurotransmitter: Asetil Kolin

- Bekerja pada ujung saraf pre ganglion otonom
- Saraf Parasimpatis
- Sambungan neuromuskular

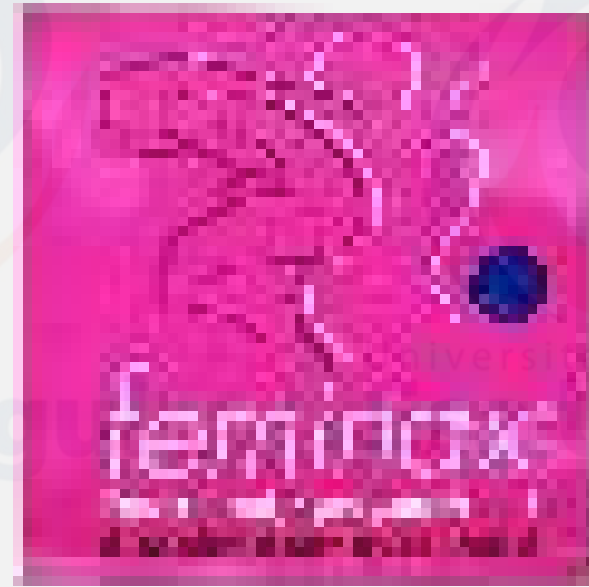




Parasimpatolitik/ antikolinergik/ antimuskarinik efek secara umum:

- Untuk mendapatkan efek muskarinik tanpa efek sentral, misal : antispasmodik
- Sebagai midriatikum pada mata
- Memperoleh efek sentral : obat Parkinson
- Efek bronkodilatasi
- Efek hambatan pada sekresi lambung dan saluran cerna

Atropin



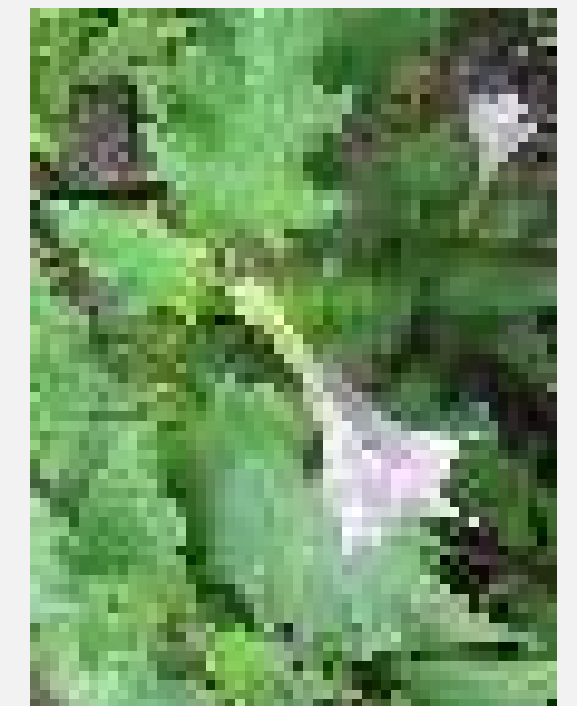
Belladonna

1. Atropin (hiosciamin) dari: *Atropa belladonna* dan *Datura stramonium*
2. Scopolamin (hiosin) dari *Hyoscyamus niger*

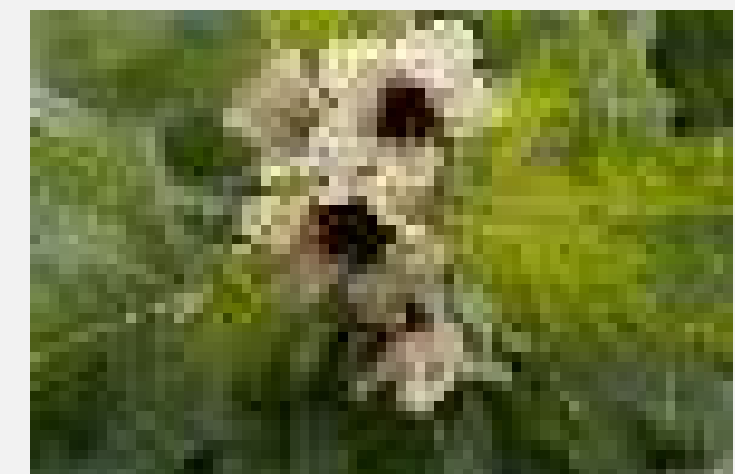
Prototip : atropin

Atropin memblok asetilkolin eksogen & endogen

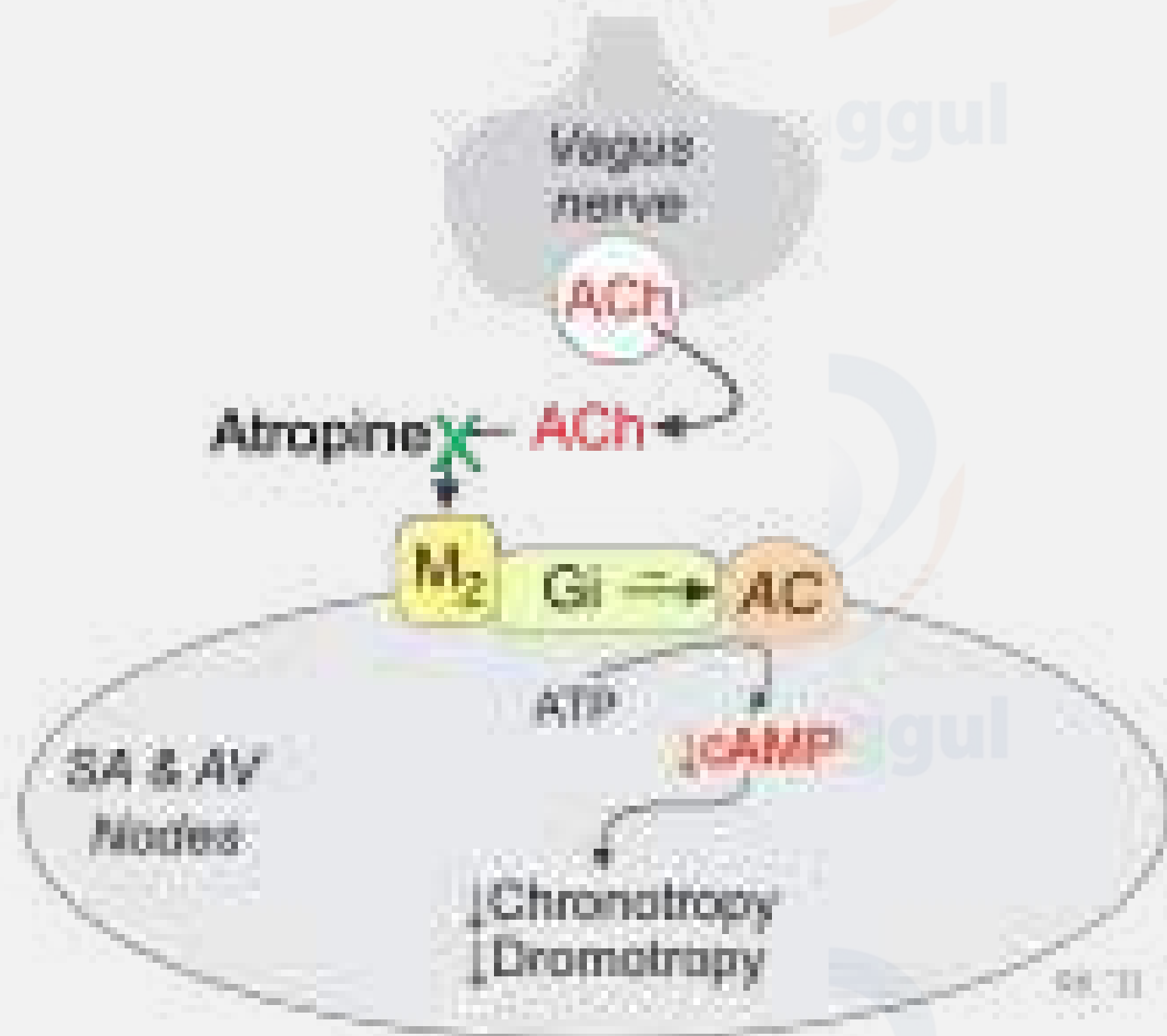
Skopolamin : efek depresi sentral >> dr atropin --
(bisa u/ parkinson/motion sickness)



Kecubung pendek



hyocynamus niger



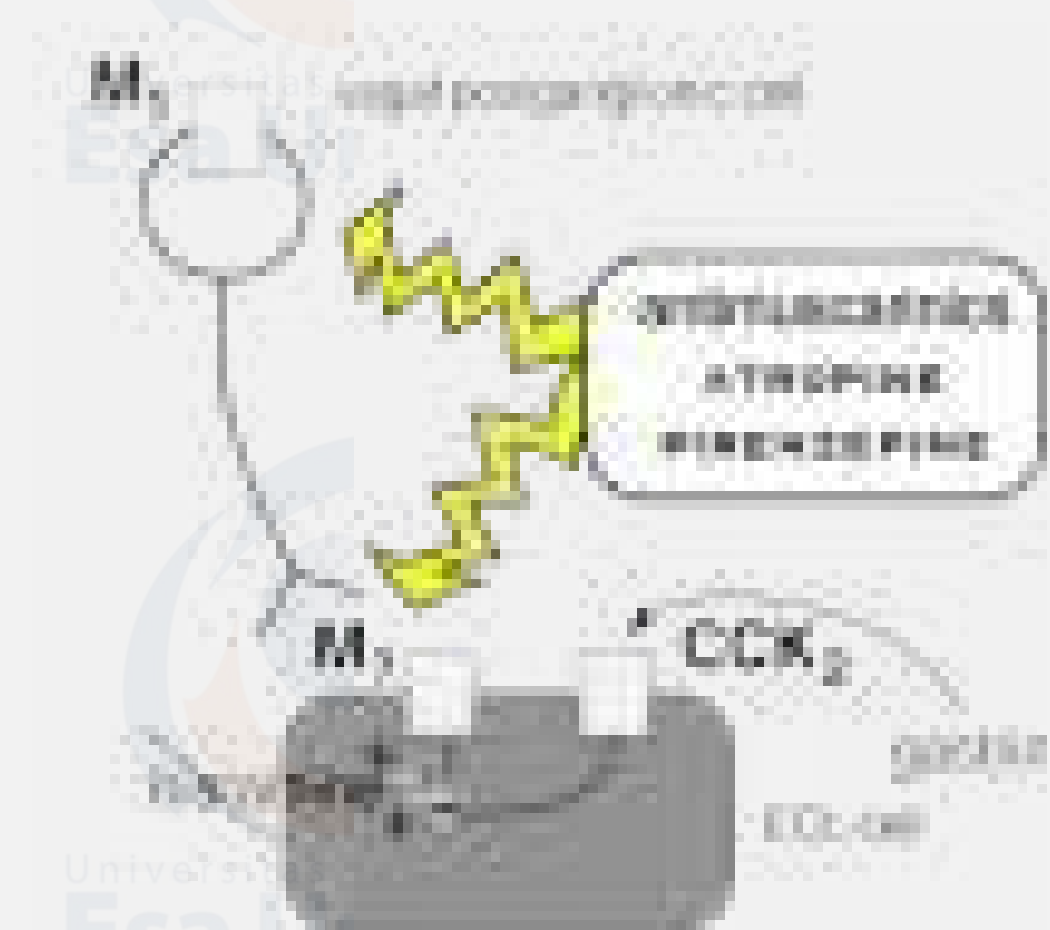
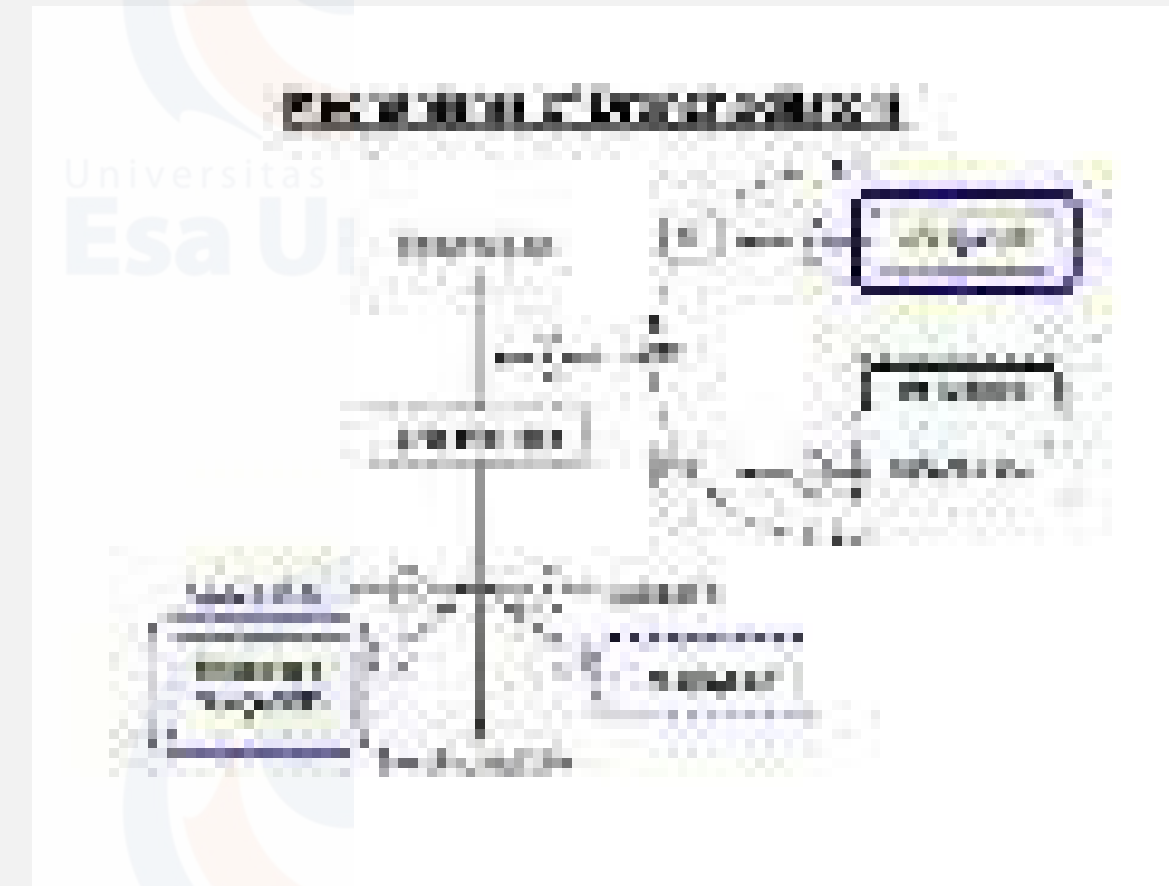
Atropin at a glance

- Atropin menyebabkan blokade reversible dari kerja kolinomimetik (ester kolin eksogen maupun endogen)
- Sangat selektif terhadap reseptor muskarinik, potensi terhadap reseptor muskarinin >>>> dibandingkan nikotinic

Abbreviations: ACh, acetylcholine; M₂, muscarinic receptor; AC, adenylyl cyclase; SA, sinoatrial; AV, atrioventricular

Efek antimuskarinik pada sistem organ:

- **Sistem Saraf Pusat:** merangsang medulla oblongata (atropin), depres sistem saraf -- mengantuk, euforia, amnesia (skopolamine)
- **Sistem Saraf Mata:** menghambat kontraksi pupil -- midriasis; pelebaran (atropin)
- **Sistem Pernafasan:** bronkodilatasi (ipratoprium bromida)
- **Sistem Kardiovaskular:** meningkatkan kontraksi -- efek takikardi (atropin dosis besar), frekuensi kontraksi menurun/ bradikardi (atropin dosis rendah)
- **Sistem Pencernaan:** menghambat peristaltik, antispasmodik, blokade muskarinik, sekresi liur dan lambung berkurang, spesifik pencernaan (pirenzepine: blocker M1, M2 on parietal cells)



Farmakokinetik atropin

- Mudah diabsorpsi kecuali via kulit
- sirkulasi dalam darah cepat masuk dalam jaringan (volume distribusi besar)
- metabolisme oleh hepar
- eksresi oleh ginjal

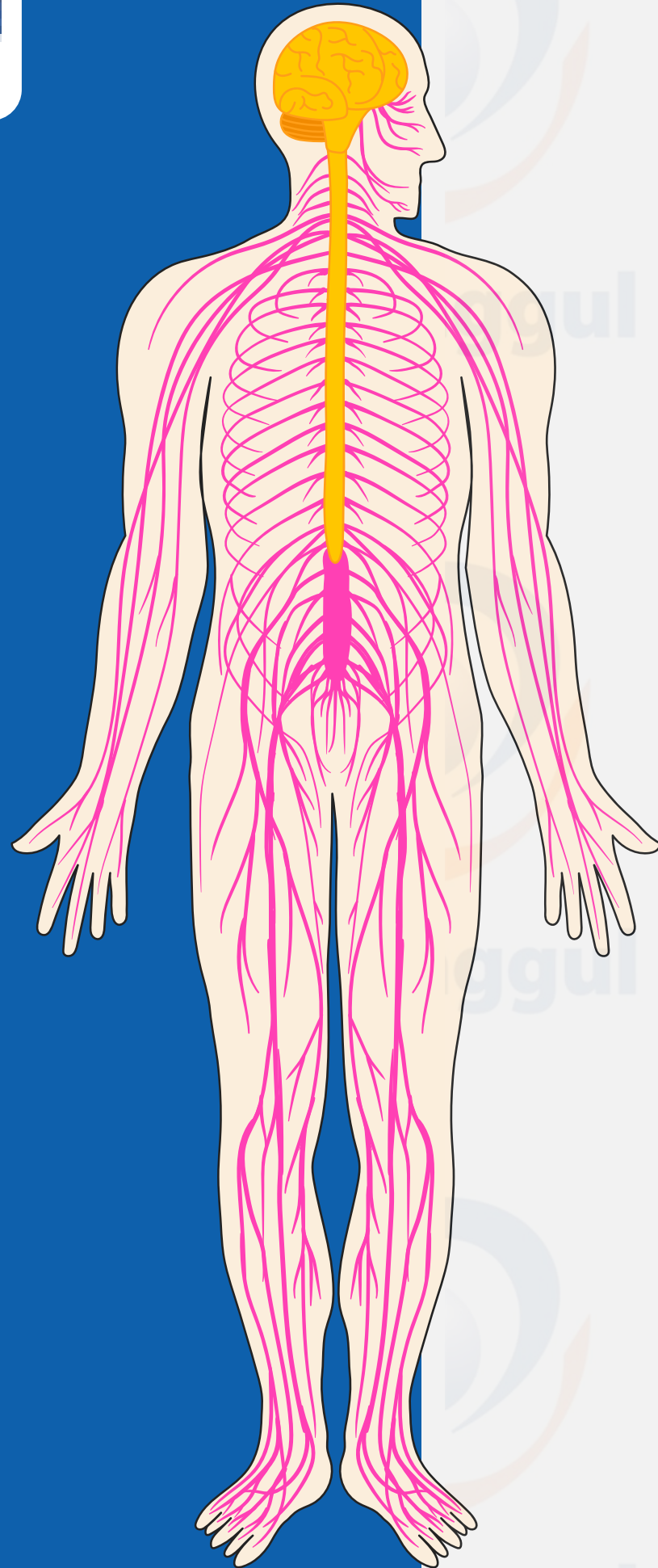
Permasalahan

- **Toleransi**
- Adiksi/ habituasi
- efek samping: mulut kering, gangguan miksi, demensia
- antidotum/ penanganan: asetil kolin/ fisostigmin salisilat

**Rise your
hand!**

**any
question?**





PSF112

Obat Simpatomimetik

Sesi Ke 5

Topik Sesuai RPS:

Mahasiswa mampu menjelaskan prinsip kerja obat adrenergik - simpatomimetik



Dosen Pengampu:

apt. Nadiya Nurul Afifah, M.Farm.Klin

NID:

223080974

E-mail:

nadiya.nurul@esaunggul.ac.id

Topik Sebelum UTS

Sesi 1

Pendahuluan: pengantar Farmakologi

Sesi 2

Prinsip Kerja Obat Otonom

Sesi 3

Prinsip Kerja Kolinergik

Sesi 4

Prinsip kerja antikolinergik

Sesi 5

Prinsip kerja Adrenergik

Sesi 6

Prinsip Kerja antiadrenergik

Sesi 7

Obat Pelumpuh otot:
penghambat ganglion

**Ujian
Tengah
Semester**

Topik Sebelum UAS

Sesi 8

Prinsip umum toksikologi

Sesi 9

efek toksik dari zat/bahan

Sesi 10

Target organ efek toksik

Sesi 11

Keamanan zat kimia/
bahan makanan

Sesi 12

toksikofarmakologi

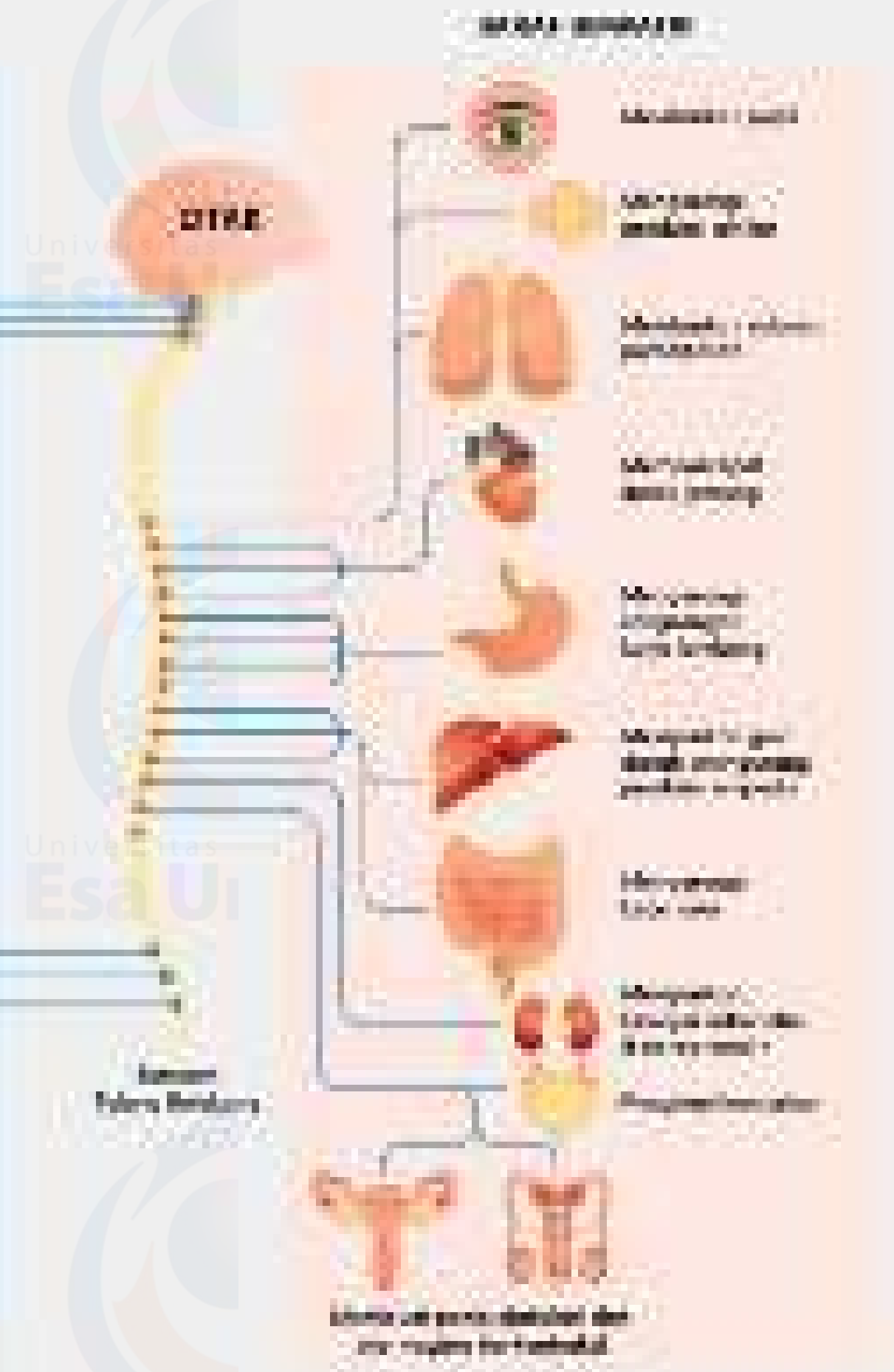
Sesi 13

uji toksisitas
konvensional

Sesi 14

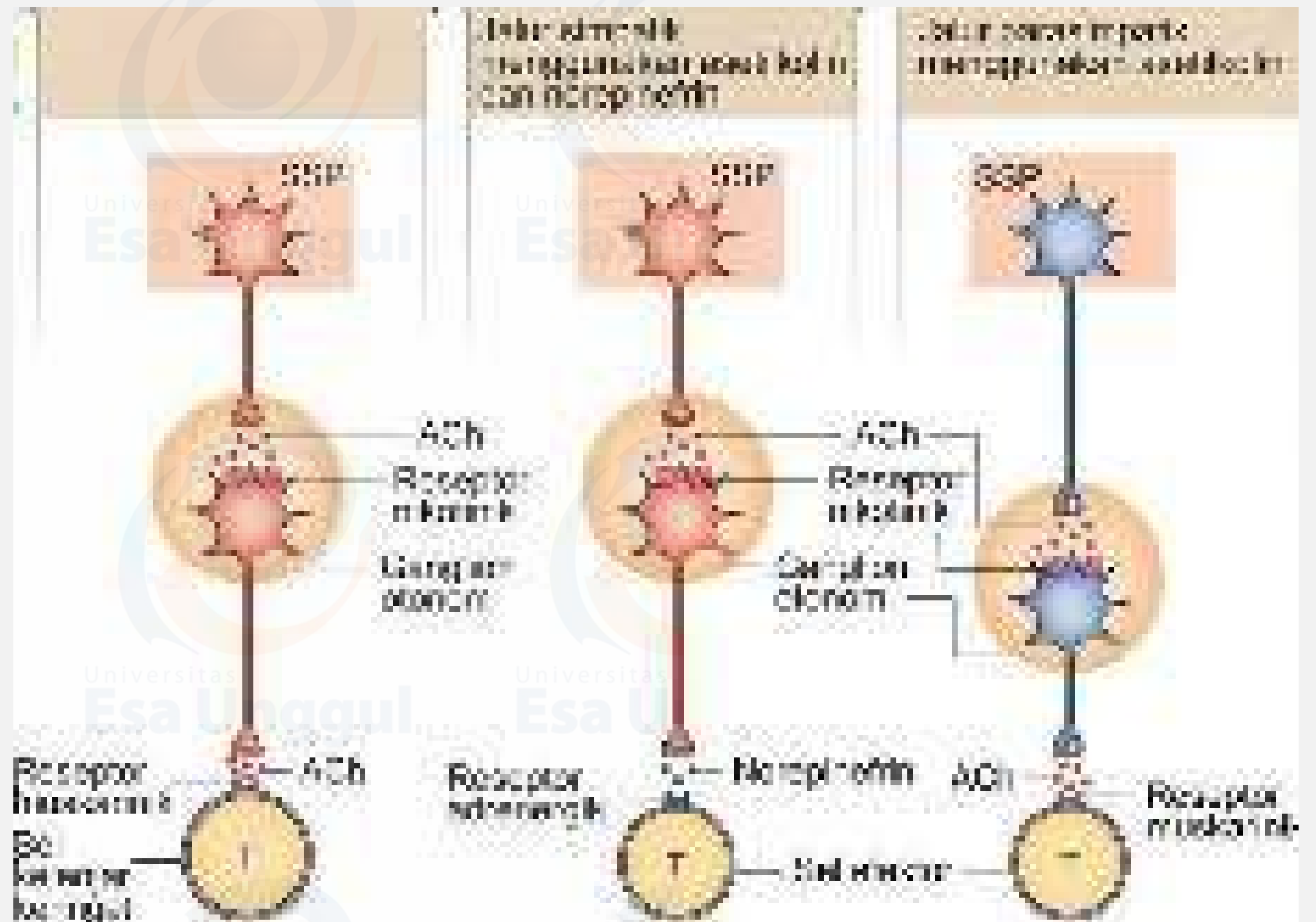
uji toksisitas khusus

**Ujian
Akhir
Semester**



Simpatik dan Parasimpatik

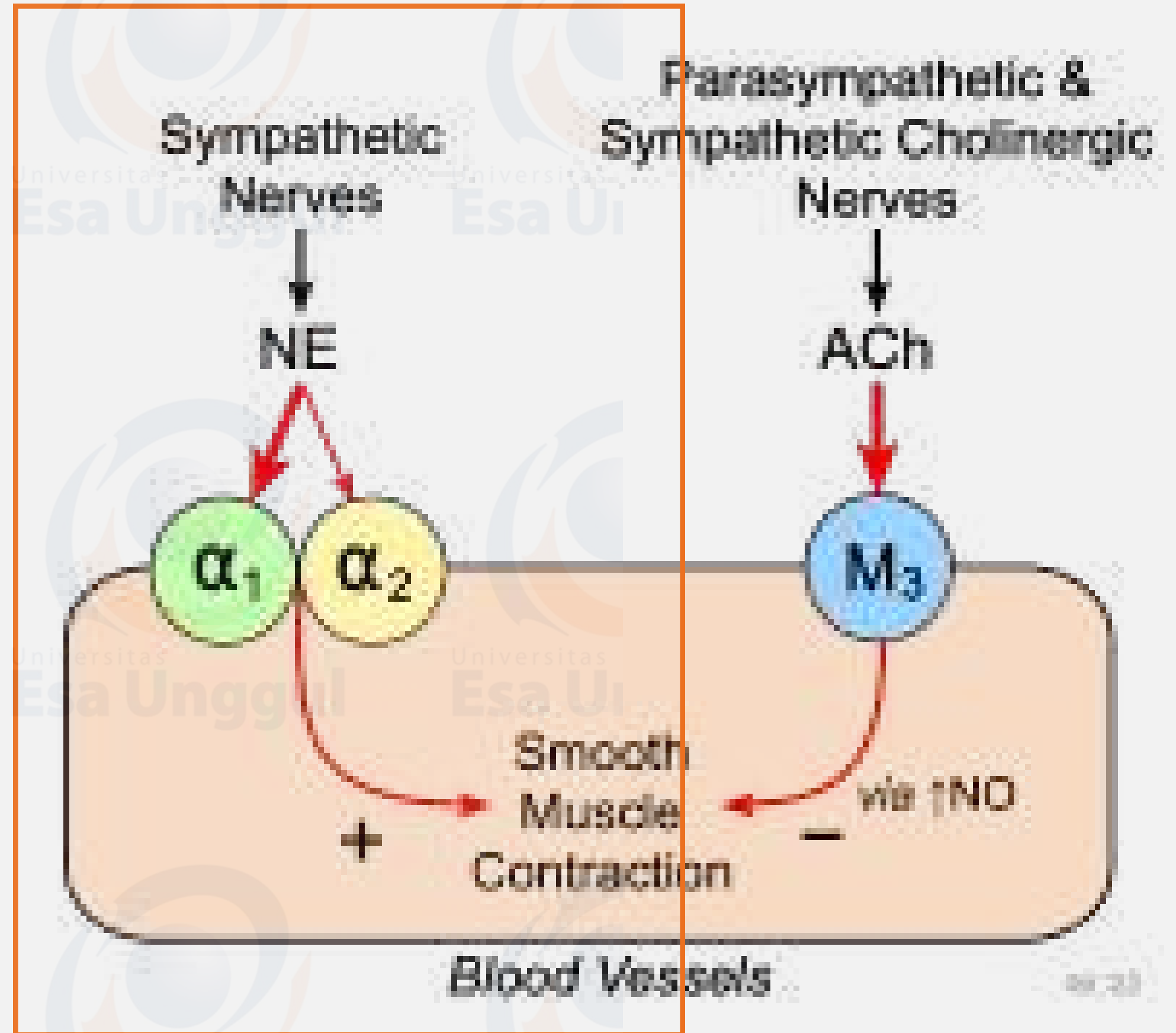
- **Sistem para simpatis** berperan dalam konservasi & reservasi (bersifat vital): mempertahankan denyut jantung & TD pada fungsi basal, menstimulasi sistem pencernaan, meningkatkan absorpsi makan
- **Sistem simpatis berfungsi untuk fight or flight reaction** : aktif setiap saat, berfungsi sebagai satu kesatuan & bekerja secara serentak

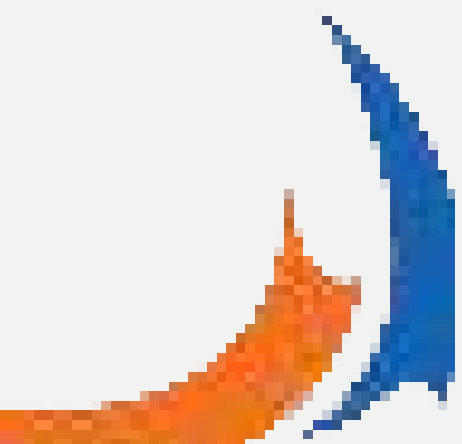
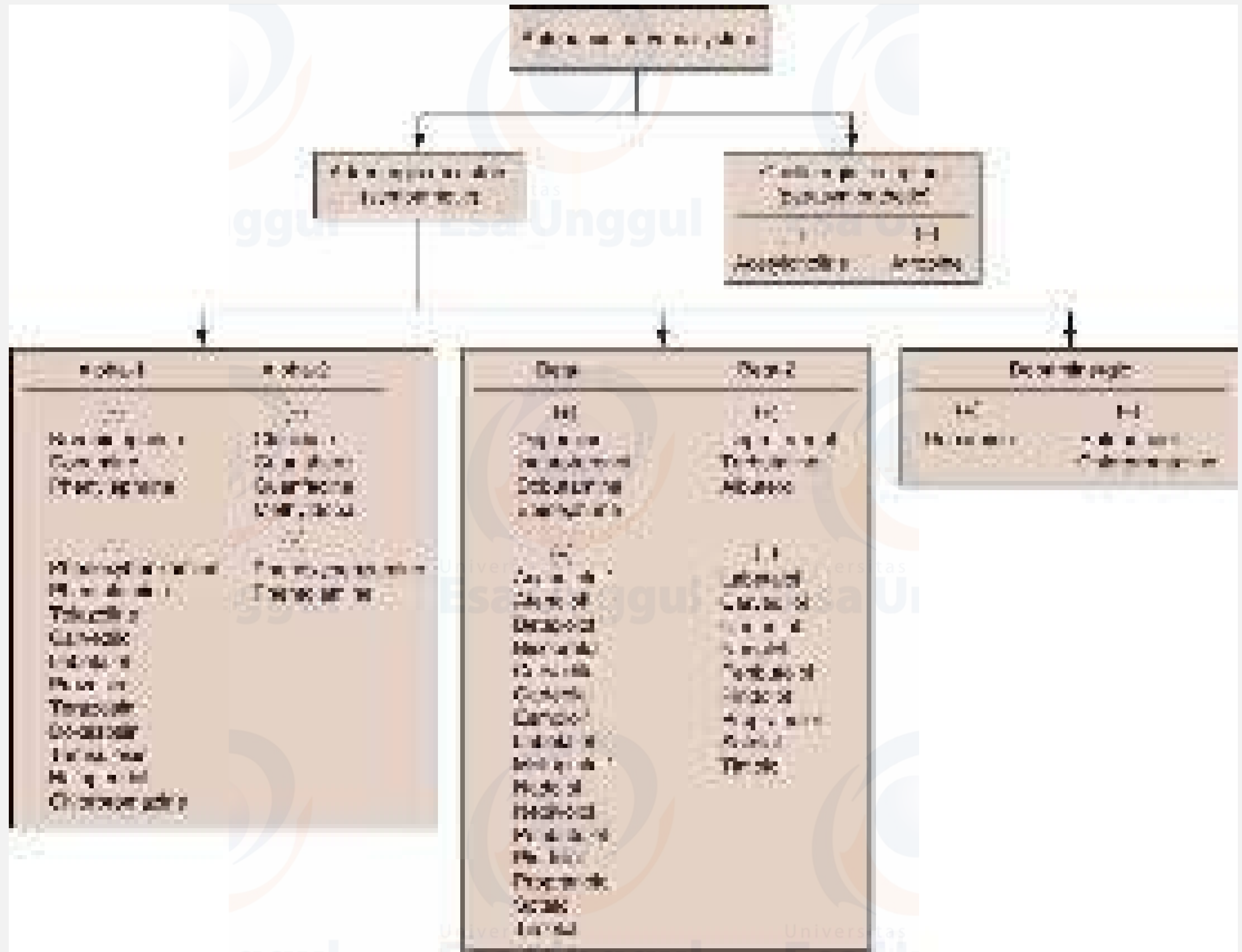


Transmisi Adrenergik

Neurotransmitter: Ach dan NE

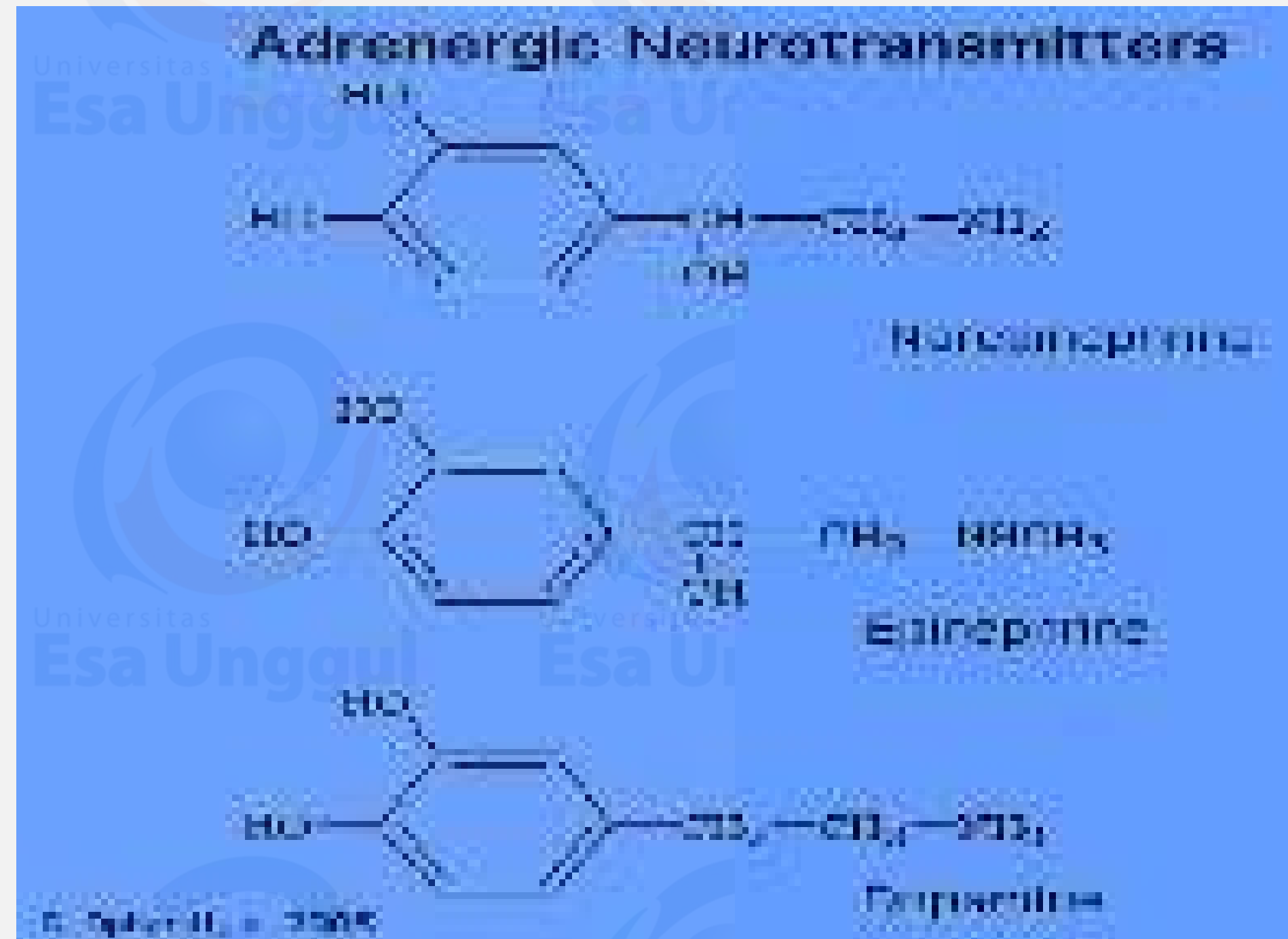
- Bekerja pada ujung saraf pre ganglion otonom
- Saraf Simpatis
- Sambungan neuromuskular





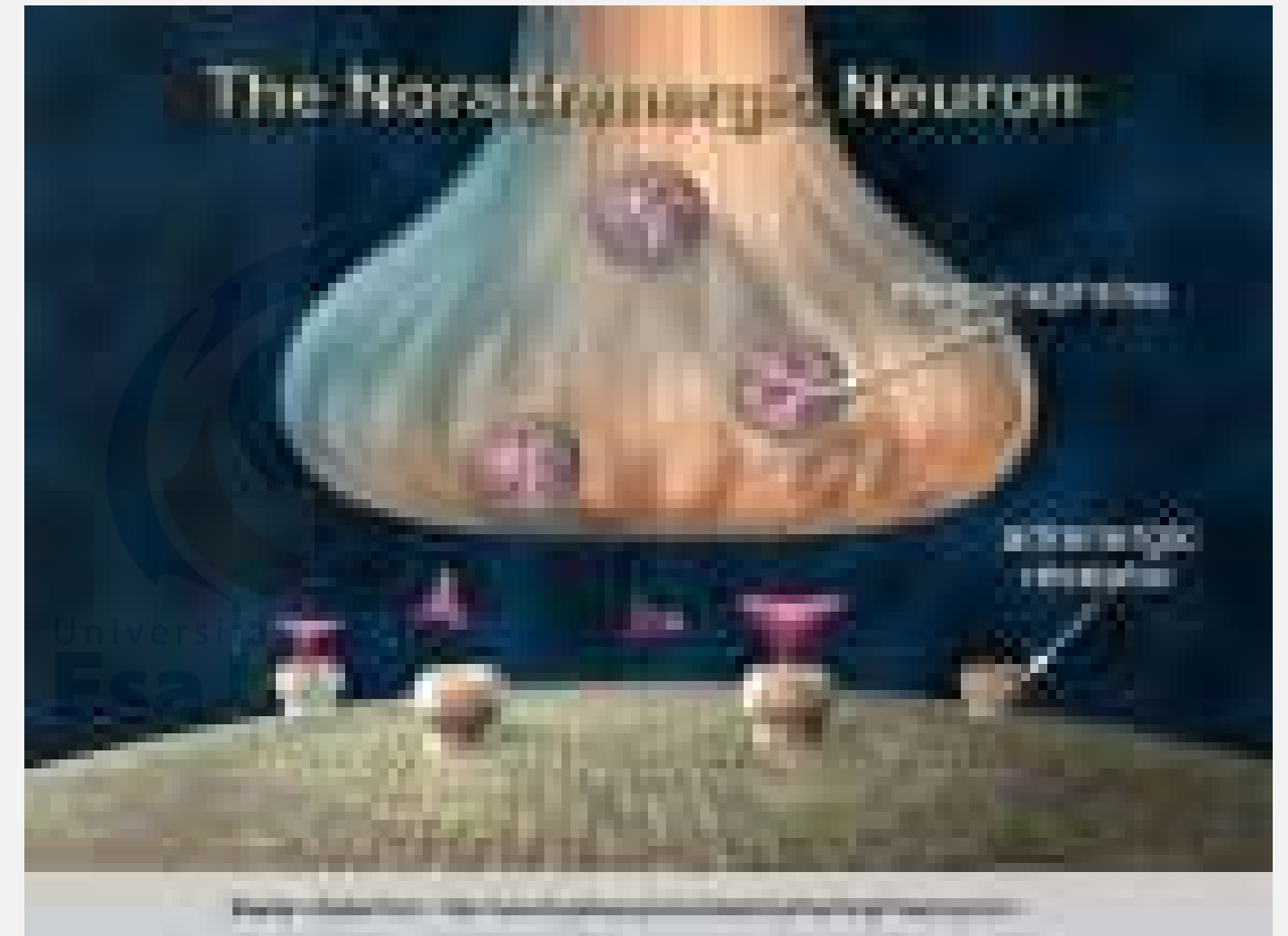
Simpatomimetik/ Adrenergik/:

- Efek yang ditimbulkan mirip perangsangan saraf adrenergik/ neurotransmitter NE/ epinefrin
- Prototipe NE dan E



Efek pada sistem organ:

- **Perifer**
 - **Perangsangan** otot polos vaskuler kulit dan mukosa, serta kelenjar keringat dan liur.
 - **Penghambatan** otot polos usus, bronkus, dan vaskuler rangka
- **Jantung:**
 - Peningkatan denyut jantung dan kekuatan kontraksi
- **Sistem Saraf Pusat:**
 - Perangsangan pernafasan, aktivitas psikomotor, peningkatan kewaspadaan, peningkatan nafsu makan
- **Metabolik:**
 - Peningkatan glikogenolisis hati dan otot, lipofisis asam lemak
- **Endokrin:**
 - sekresi insulin, hormon hipofisis dan renin



Penggolongan Obat

- **Obat adrenergik kerja langsung**

Langsung bekerja pada reseptor adrenergik atau membran sel efektor

- contoh: NE dan efinefrin

- **Kerja tidak langsung**

Menimbulkan efek adrenergik melalui penglepasan NE yang tersimpan di ujung saraf adrenergik

- Melalui pemindahan katekolamin yang disimpan dari ujung syaraf adrenergik:
amfetamin/ tiramin
- Penghambatan katekolamin yang sudah dikeluarkan: kokain/ antidepressant trisiklik

Antidepressant tricyclic:

They act as a reuptake inhibitor of catecholamines, including serotonin and norepinephrine, but they have also anticholinergic, antihistaminic, alpha blockade, and quinidine-like effects

Penggolongan Obat

Tabel : Tipe dan sub tipe adrenergik-reseptor

Reseptor	agonis	antagonis
Tipe alfa 1 Alfa 1A Alfa 1B Alfa 1D	Fenilefrin, metoksalinolam	prazosin, carvedilol, Klonidinin, VNS 1411
Tipe alfa 2 Alfa 2A	Klonidin, BHT920 Oxammetazolin	Rauwolficine Yohimbin
Alfa 2B Alfa 2C		Prazosin Prazosin
Tipe Beta Beta 1 Beta 2 Beta 3	Isoprotenerol Dobutamin procaterol, terbutalin RRI 37344	Propranolol Atenolol Eutaxamin
Tipe Dopamin D1 D2 D3 D4 D5	Dopamin Fenoldopam Bromokriptin Quinpirol	Klozapin

Tabel B-2. Selektivitas Relatif dan Agonis Adrenoreseptor

	Afinitas Relatif Reseptor
Agonis alfa Phenylephrine, methoxamine Clonidine, methylnorepinephrine	$\alpha_2 > \alpha_1 >>>> \beta$ $\alpha_2 > \alpha_1 >>>> \beta$
Agonis gabungan alfa dan beta Norepinephrine Epinephrine	$\alpha_1 = \alpha_2 >> \beta_2$ $\alpha_1 = \alpha_2 > \beta_2$
Agonis beta Dobutamine* Isoproterenol Terbutaline, metaproterenol albuterol, nitroglycerin	$\beta_1 > \beta_2 >>>> \alpha$ $\beta_1 = \beta_2 >>>> \alpha$ $\beta_2 >> \beta_1 >>>> \alpha$
Agonis dopamina Dopamine Fenoldopam	$D_1 = D_2 >> \beta >> \alpha$ $D_1 >> D_2$

Epinefrin

dosis tinggi bekerja langsung pada reseptor alfa dan beta

Indikasi

Bronkospasme
Mengatasi reaksi hipersensitivitas
Perpanjang efek anestesi

Toksisitas psikologi

Perasaan takut berlebihan, gelisah, tegang cemas

Toksisitas

aritmia ventrikel

Kontra-indikasi

pada penderita yang mendapatkan alfa blocker dan beta blocker non selektif

Norepinefrin

Bekerja pada reseptor alfa namun efek lebih lemah dibanding epinefrin efek pada reseptor beta seimbang dengan epinefrin

Isopreterenol

Paling kuat pada reseptor beta. tidak bekerja pada reseptor alfa

Dopamin

bekerja pada reseptor dopaminergik (D1) melepaskan NE endogen

Dobutamine

lebih lemah dibanding dopamine, kerja pada reseptor beta dan alfa seimbang

Amfetamin

paling kuat merangsang SSP, pelepasan NE endogen, berkaitan dengan euforia

Efedrin	mirip dengan epinefrin, efek sentral, namun efedrin lebih efektif pemberian oral duration of action lebih panjang
Metoksamin	agonis langsung pada alfa 1 tidak mempengaruhi reseptor beta tidak memiliki efek sentral
Fenilefrin	agonis selektif reseptor alfa 1 sebagai dekongestan, midriatikum
Beta agonis	dosis kecil kerja lebih kuat pada beta 2, dosis tinggi selektifitas berkurang
Kokain dan Tiramin	kokain: sebagai anestesi lokal, inhibitor reuptake NE -- drug abuse (euforia) Tiramin: indirect; release KA

Penggunaan Klinis

1. Berdasarkan efek kardiovaskular

- Syok
- Hipotensi
- Hipertensi
- Aritmia jantung
- Gagal jantung
- Efek vasokonstriktor local : efinefrin
- Dekongestan nasal : beta 1 agonis

Penggunaan Klinis

- Asma bronkiale: Beta 2 agonis
- Reaksi alergi : Syok anafilaktik : Epi
SK, reaksi alergi : Epi & efedrin
- Mata : berdasarkan efek
midriatikumnya : efedrin & fenilefrin

Penggunaan Klinis

Berdasarkan efek sentral

Narkolepsi : efedrin, amfetamin, metamfetamin

Parkinson : dekstroamfetamin

Obesitas : metamfetamin & dekstroamfetamin

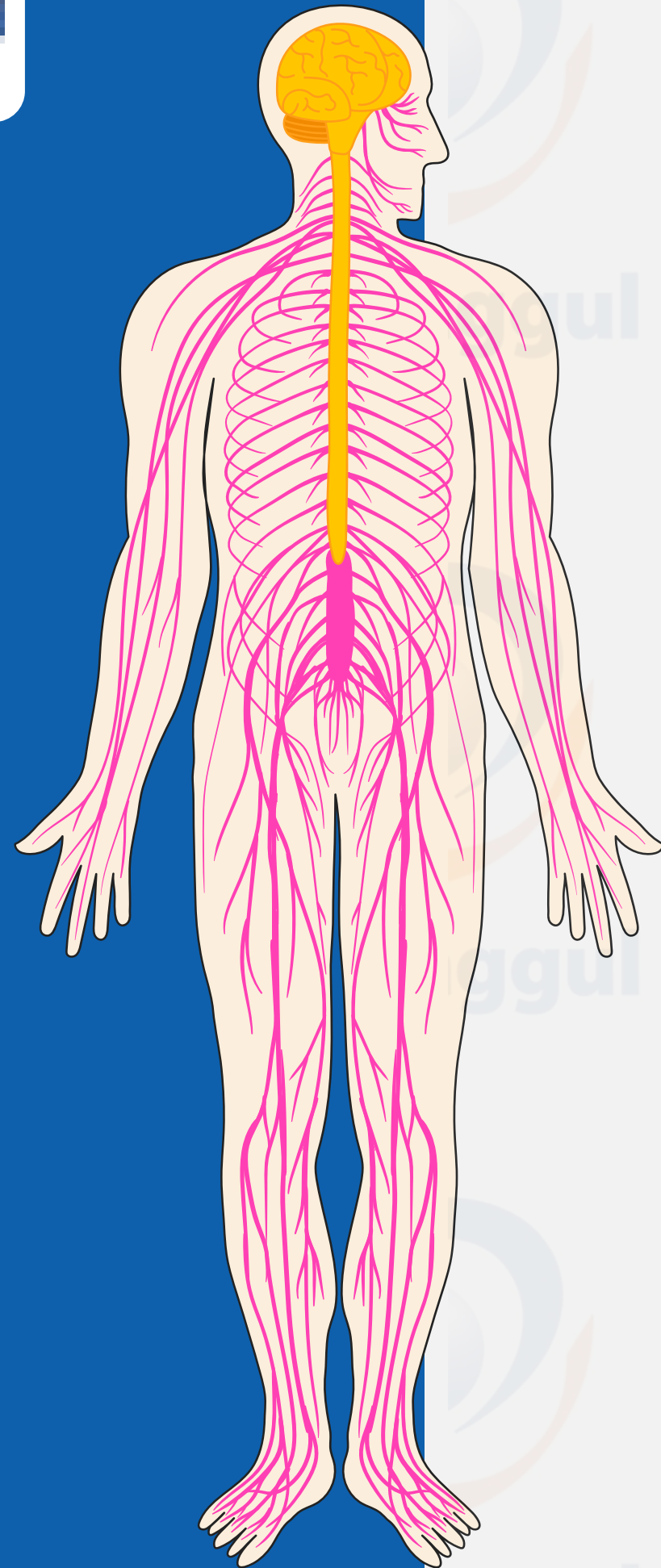
Keracunan depresan SSP

Sindrom hiperkinetik pada anak

**Rise your
hand!**

**any
question?**





PSF112

Obat Simpatolitik

Sesi Ke 6

Topik Sesuai RPS:

Mahasiswa mampu menjelaskan prinsip kerja obat anti adrenergik - simpatolitik



Dosen Pengampu:

apt. Nadiya Nurul Afifah, M.Farm.Klin

NID:

223080974

E-mail:

nadiya.nurul@esaunggul.ac.id

Topik Sebelum UTS

Sesi 1

Pendahuluan: pengantar Farmakologi

Sesi 2

Prinsip Kerja Obat Otonom

Sesi 3

Prinsip Kerja Kolinergik

Sesi 4

Prinsip kerja antikolinergik

Sesi 5

Prinsip kerja Adrenergik

Sesi 6

Prinsip Kerja antiadrenergik

Sesi 7

Obat Pelumpuh otot: penghambat ganglion

**Ujian
Tengah
Semester**

Topik Sebelum UAS

Sesi 8

Prinsip umum toksikologi

Sesi 9

efek toksik dari zat/bahan

Sesi 10

Target organ efek toksik

Sesi 11

Keamanan zat kimia/
bahan makanan

Sesi 12

toksikofarmakologi

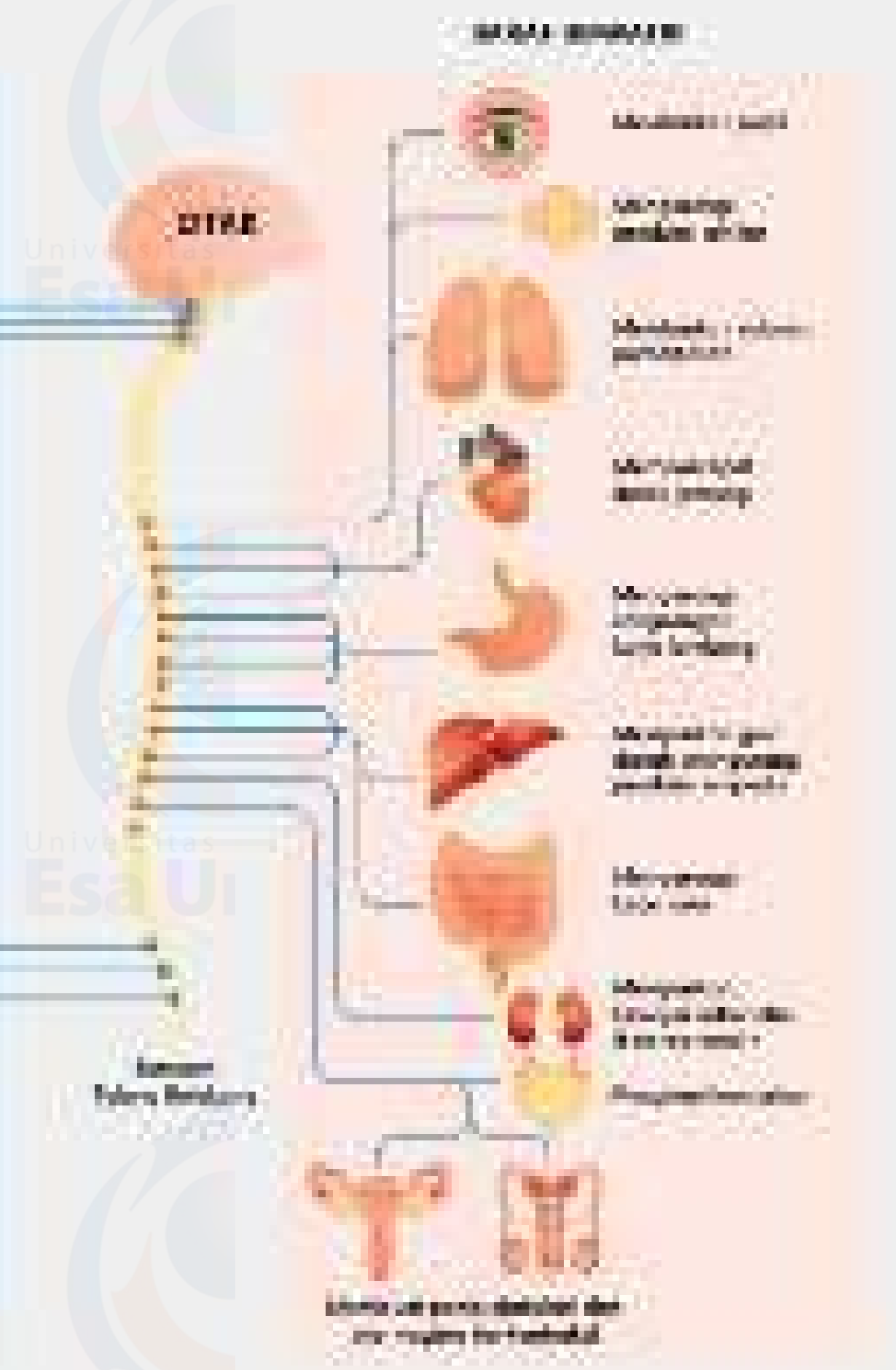
Sesi 13

uji toksisitas
konvensional

Sesi 14

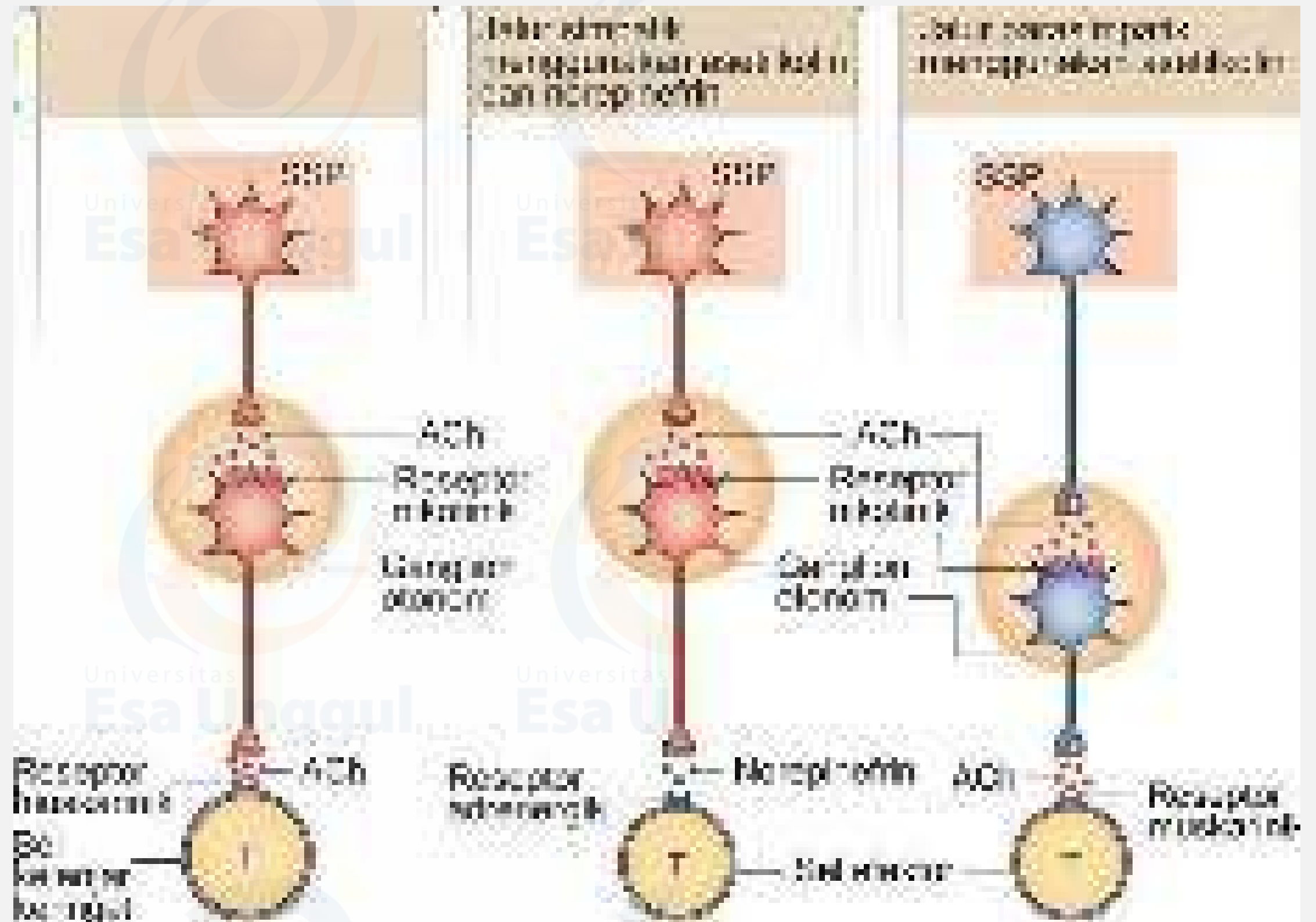
uji toksisitas khusus

**Ujian
Akhir
Semester**



Simpatik dan Parasimpatik

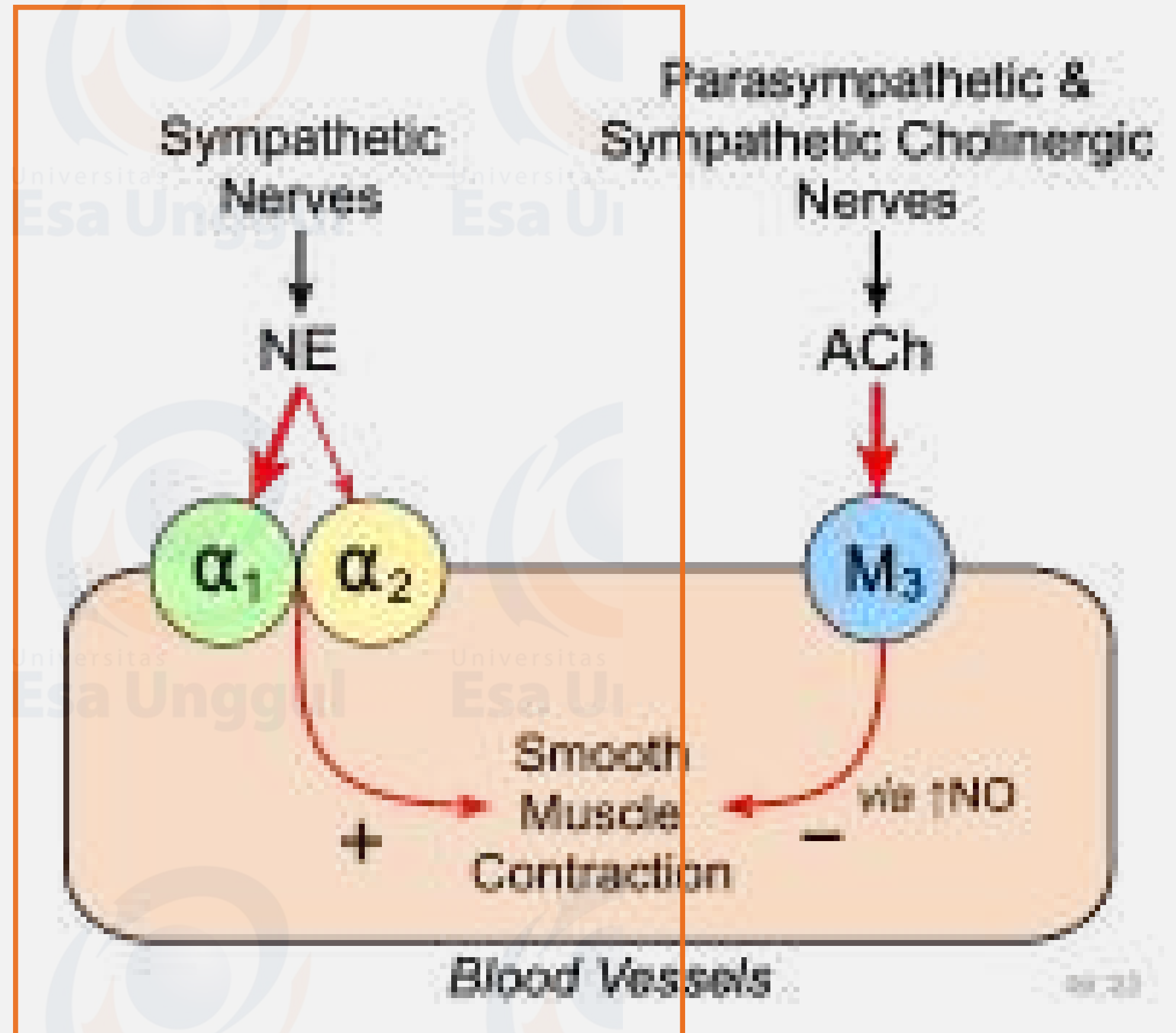
- **Sistem para simpatis** berperan dalam konservasi & reservasi (bersifat vital): mempertahankan denyut jantung & TD pada fungsi basal, menstimulasi sistem pencernaan, meningkatkan absorpsi makan
- **Sistem simpatis berfungsi untuk fight or flight reaction** : aktif setiap saat, berfungsi sebagai satu kesatuan & bekerja secara serentak

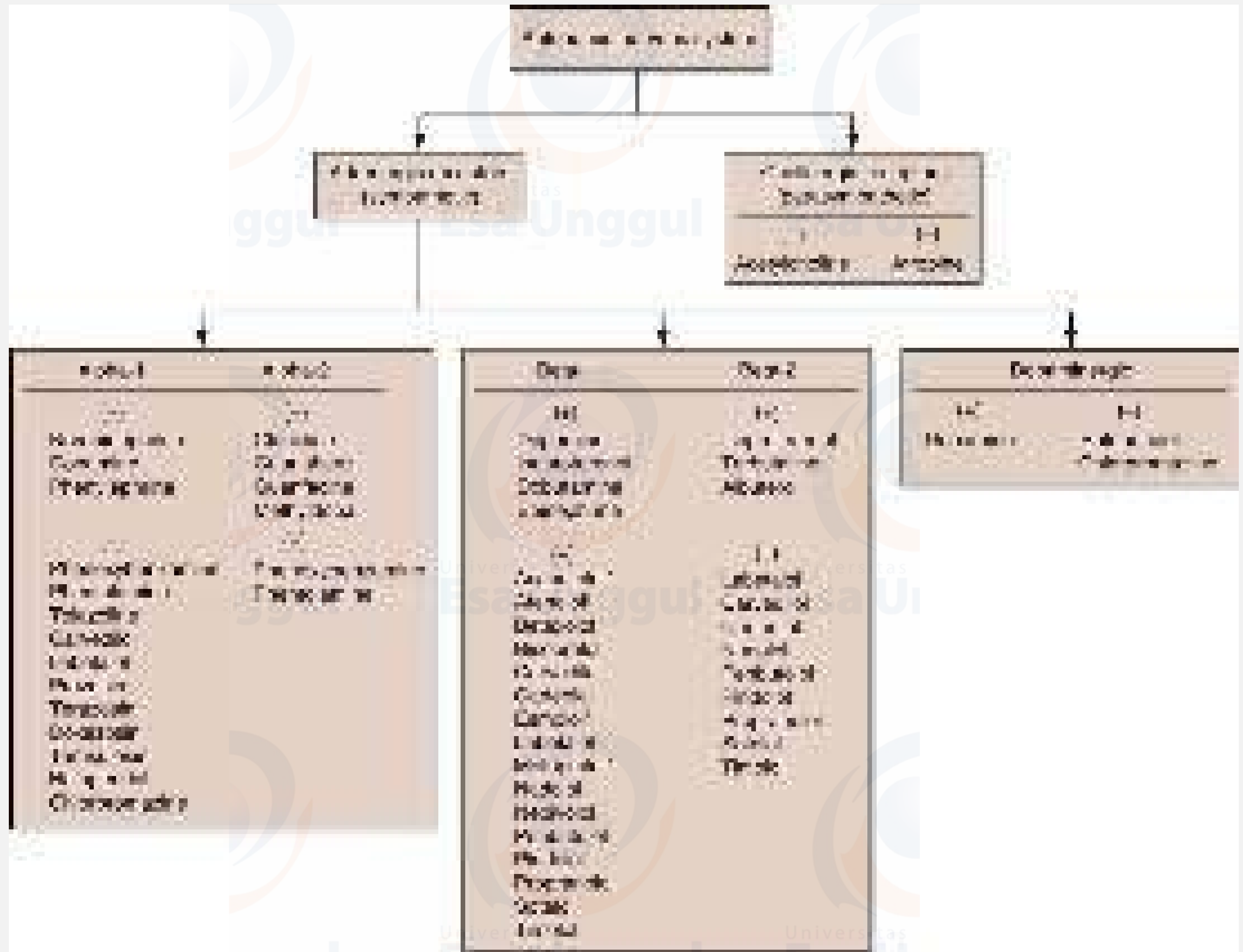


Transmisi Adrenergik

Neurotransmitter: Ach dan NE

- Bekerja pada ujung saraf pre ganglion otonom
- Saraf Simpatis
- Sambungan neuromuskular





Simpatolitik/ anti-adrenergik

- Menghalangi/
mengurangi kerja
obat adrenergik pada
sel efektor
- respon/ efek obat
menyerupai
parasimpatis



Penggolongan berdasarkan mekanisme

Antagonis adrenoreseptor (Adreno reseptor bloker)

- Bekerja dengan menduduki adreneresepor sehingga menghalanginya untuk berinteraksi dengan reseptor adrenergik
- → menghalangi kerja obat adrenergik pada sel efektor

Penghambat saraf adrenergik

- Bekerja dengan mengurangi respon sel efektor terhadap perangsangan saraf adrenergik .
- Tempat kerja : pada ujung saraf adrenergik dengan mengganggu pelepasan atau penyimpanan NE

Alfa Antagonis Adrenoreseptor (Alfa reseptor blocker)

1. Alfa Bloker non selektif :

Derivat haloalkilamin : dibenamin,
fenoksibenzamin

- Bekerja dengan mengurangi jumlah reseptor alfa yang tersedia untuk dirangsang
- Digunakan untuk pengobatan fraktur simpoma

Derivat imidazolin: fentolamin, tolazolin

Alkaloid ergot: ergotamin, ergonovin
ergotaksin

Penggunaan :

- Hipertensi
- Gagal jantung kongestif
- Penyakit vascular perifer
- Hipertropi prostat

Alfa blocker selektif

2. Alfa 1 bloker selektif

Derivat kuinazolin :

- prazosin (prototype)
- Pentazosin
- Doksazosin
- trimazosin
- bunazosin

Penggunaan:

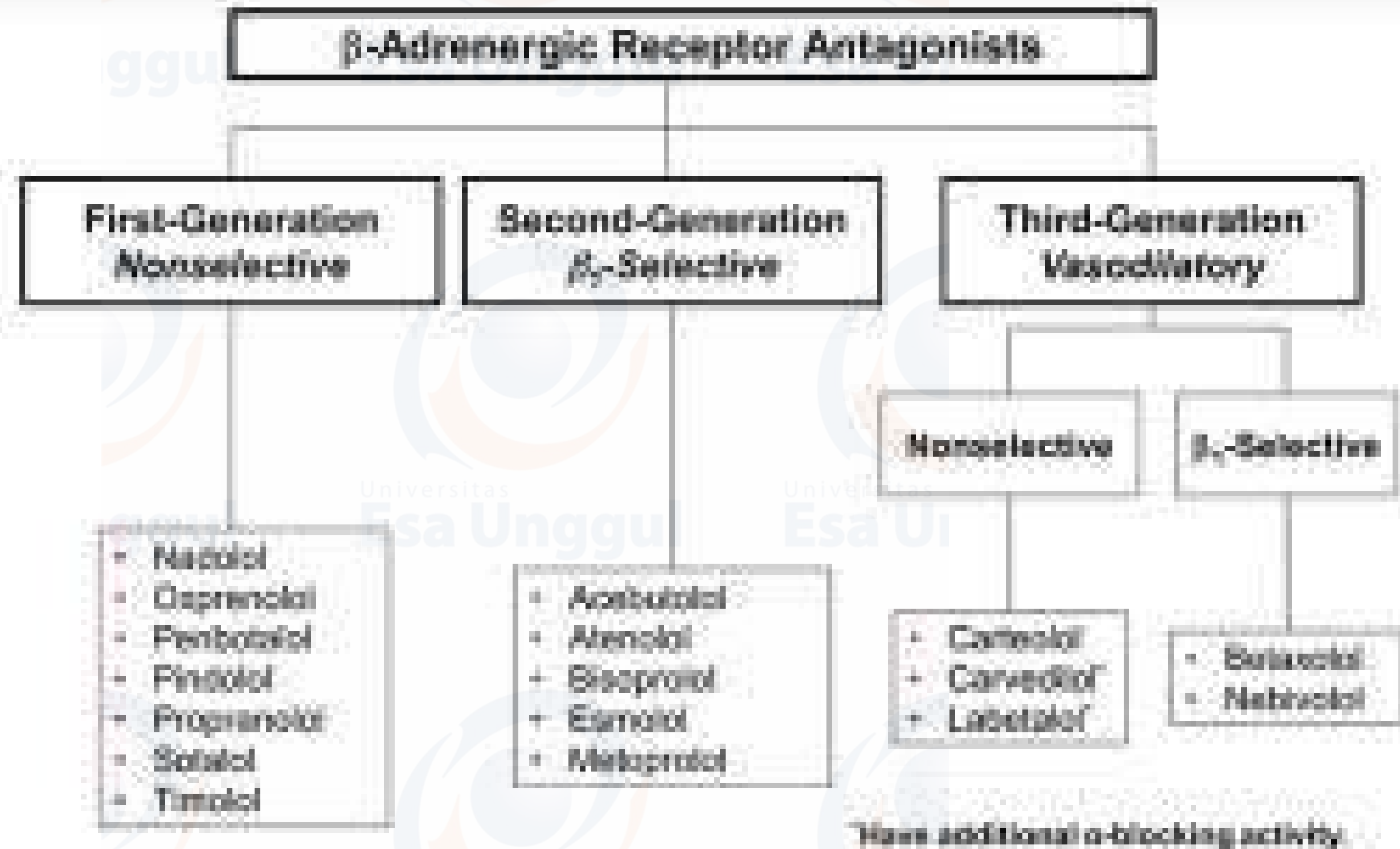
- Hipertensi kronis: prazosin & antagonis alfa 1 selektif . Efek buruk : hipotensi postural
- Hiperplasia prostat : fenoksibenzamin, prazosin, doksazosin, terazosin
- Disfungsi seksual pria: kombinasi fentolamin dengan papaverin

3. Alfa 2 bloker selektif : Yohimbin

- ❑ Tidak punya peran klinis yang pasti
- ❑ Secara teori dapat digunakan pada ketidakcukupan otonomik (autonomic insufficiency)
- ❑ Dapat memperbaiki fungsi seksual pada laki-laki → bukti efek pada manusia masih terbatas

3 Generations of β -blockers

Beta Blocker



Efek Farmakologi

- **Efek Kardiovaskular:** menurunkan tekanan darah, efek inotropik dan kronotropik negatif
- **Efek Saluran Pernafasan:** bronkostiksi
- **Efek pada mata:** menurunkan tekanan intraokuler

Indikasi

- **Hipertensi**
- **Penyakit jantung iskemik:** menurunkan frekuensi serangan angina, meningkatkan toleransi terhadap angina
- **Aritmia**
- **CVD** lainnya, co kardiomiopati: menurunkan beban load jantung
- **Glaukoma**
- **Hipertiroidisme**
- **Neurologic disease:** menurunkan frekuensi dan intensitas migraine (propranolol), menurunkan anxiety symptoms, helping withdrawal syndrome of alcohol

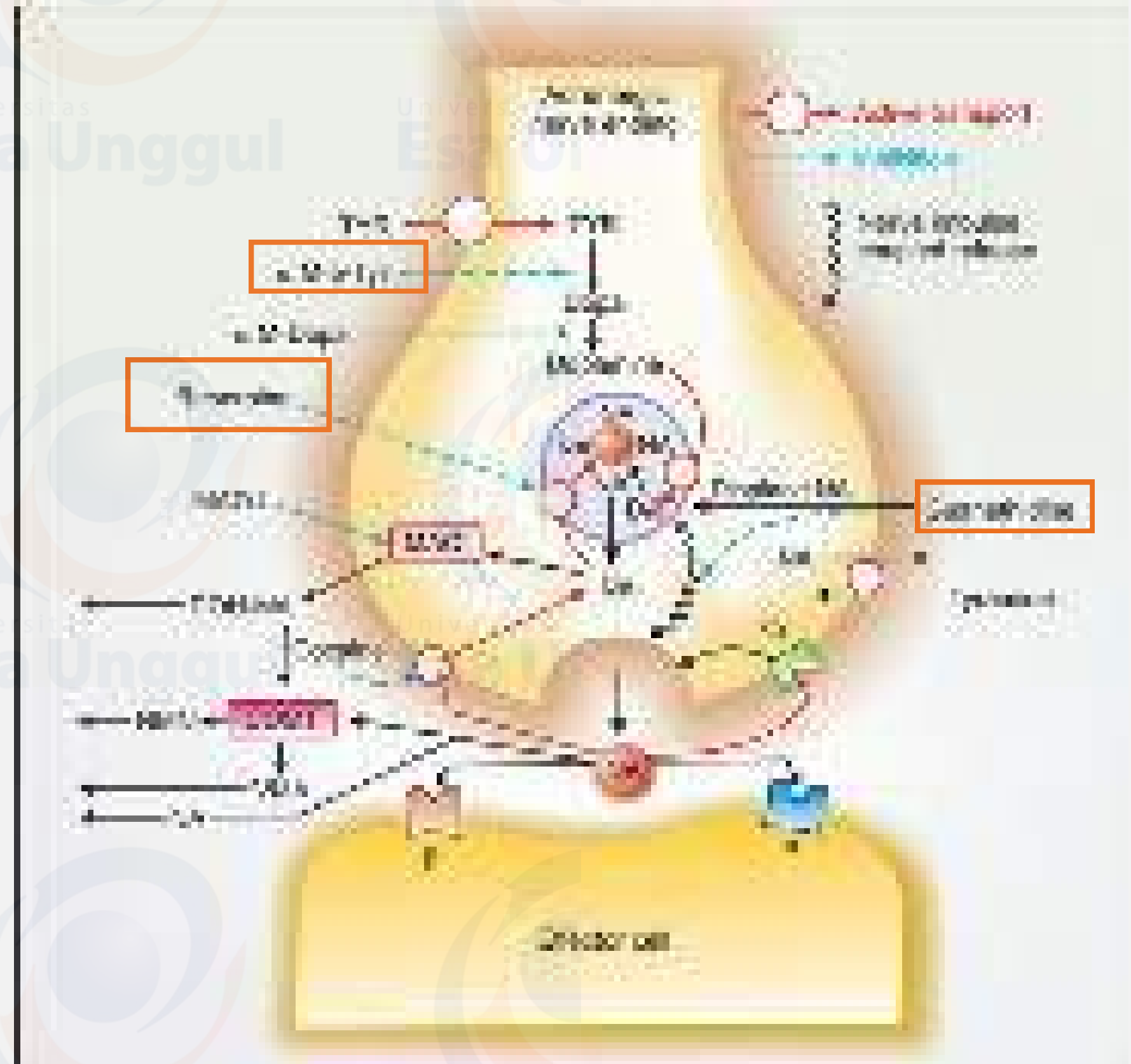
Inhibitor saraf adrenergik

Menghambat aktivitas saraf adrenergik :
gangguan sintesis/ penyimpanan
neurotransmitter

Guanetidin & Guanadrel: inhibiting or interfering with the release and/or distribution of norepinephrine (NE)

Reserpin: inhibits the uptake of norepinephrine into storage vesicles resulting in depletion of catecholamines and serotonin from central and peripheral axon -- **as antihypertensive**

Metyrosin: inhibits tyrosine hydroxylase, which catalyzes the first transformation in catecholamine biosynthesis, i.e., the conversion of tyrosine to dihydroxyphenylalanine (DOPA).



**Rise your
hand!**

**any
question?**



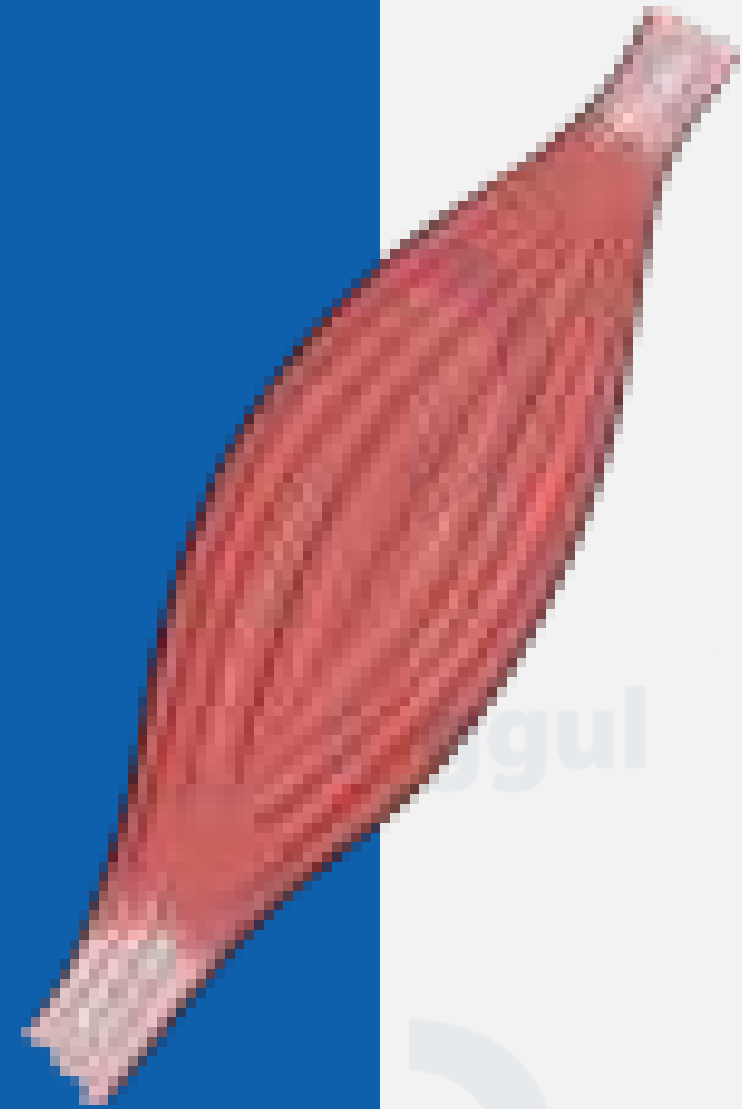
PSF112

Obat Pelemas Otot

Sesi Ke 7

Topik Sesuai RPS:

Mahasiswa mampu menjelaskan prinsip **kerja obat pelemas otot**





Dosen Pengampu:

apt. Nadiya Nurul Afifah, M.Farm.Klin

NID:

223080974

E-mail:

nadiya.nurul@esaunggul.ac.id

Topik Sebelum UTS

Sesi 1

Pendahuluan: pengantar Farmakologi

Sesi 2

Prinsip Kerja Obat Otonom

Sesi 3

Prinsip Kerja Kolinergik

Sesi 4

Prinsip kerja antikolinergik

Sesi 5

Prinsip kerja Adrenergik

Sesi 6

Prinsip Kerja antiadrenergik

Sesi 7

**Obat Pelumpuh otot:
penghambat ganglion**

**Ujian
Tengah
Semester**

Topik Sebelum UAS

Sesi 8

Prinsip umum toksikologi

Sesi 9

efek toksik dari zat/bahan

Sesi 10

Target organ efek toksik

Sesi 11

Keamanan zat kimia/
bahan makanan

Sesi 12

toksikofarmakologi

Sesi 13

uji toksisitas
konvensional

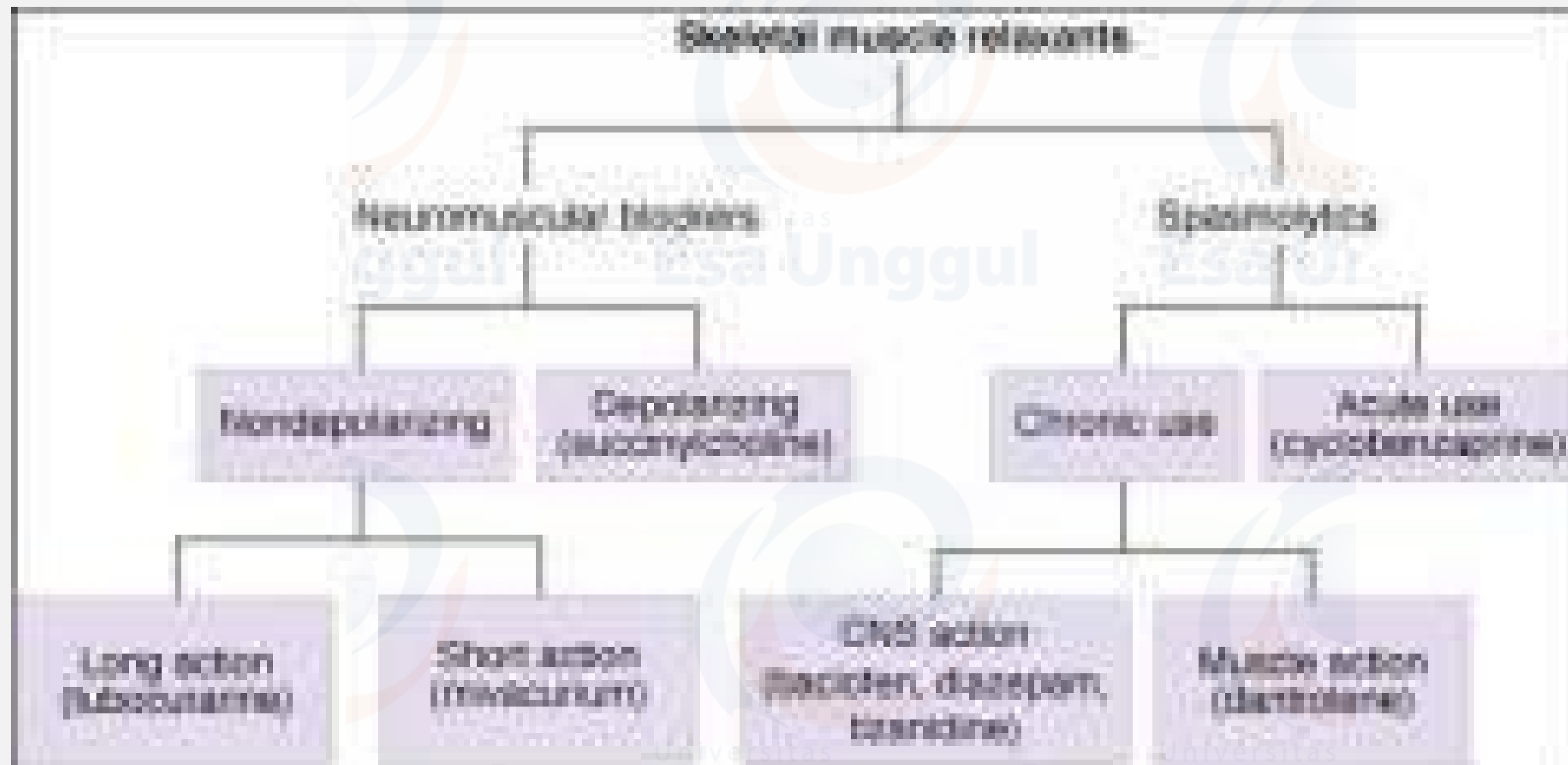
Sesi 14

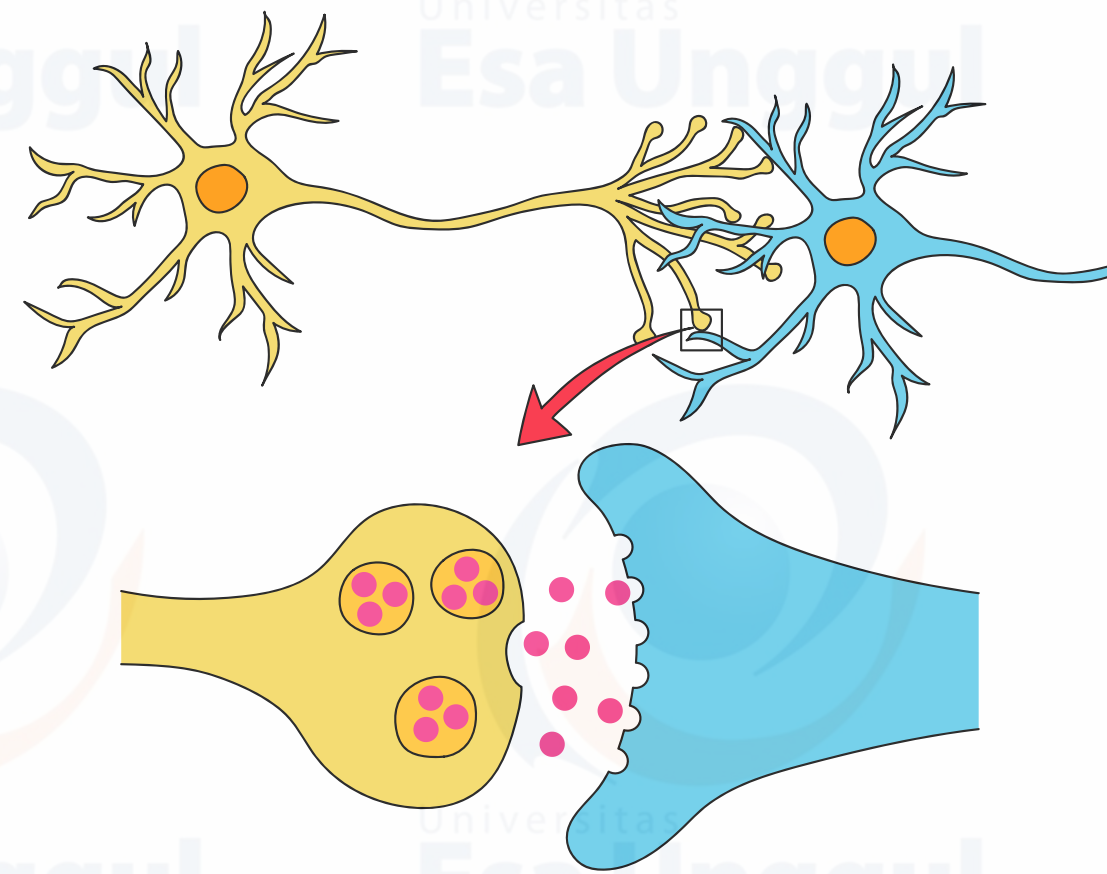
uji toksisitas khusus

**Ujian
Akhir
Semester**

Pelemas Otot

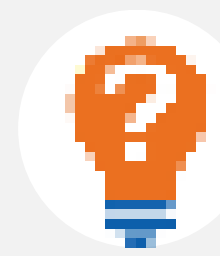
1. Penghambat transmisi neuromuskular
2. Pelemas otot yang bekerja sentral
3. Pelemas otot lainnya





Neuromuscular Blocker

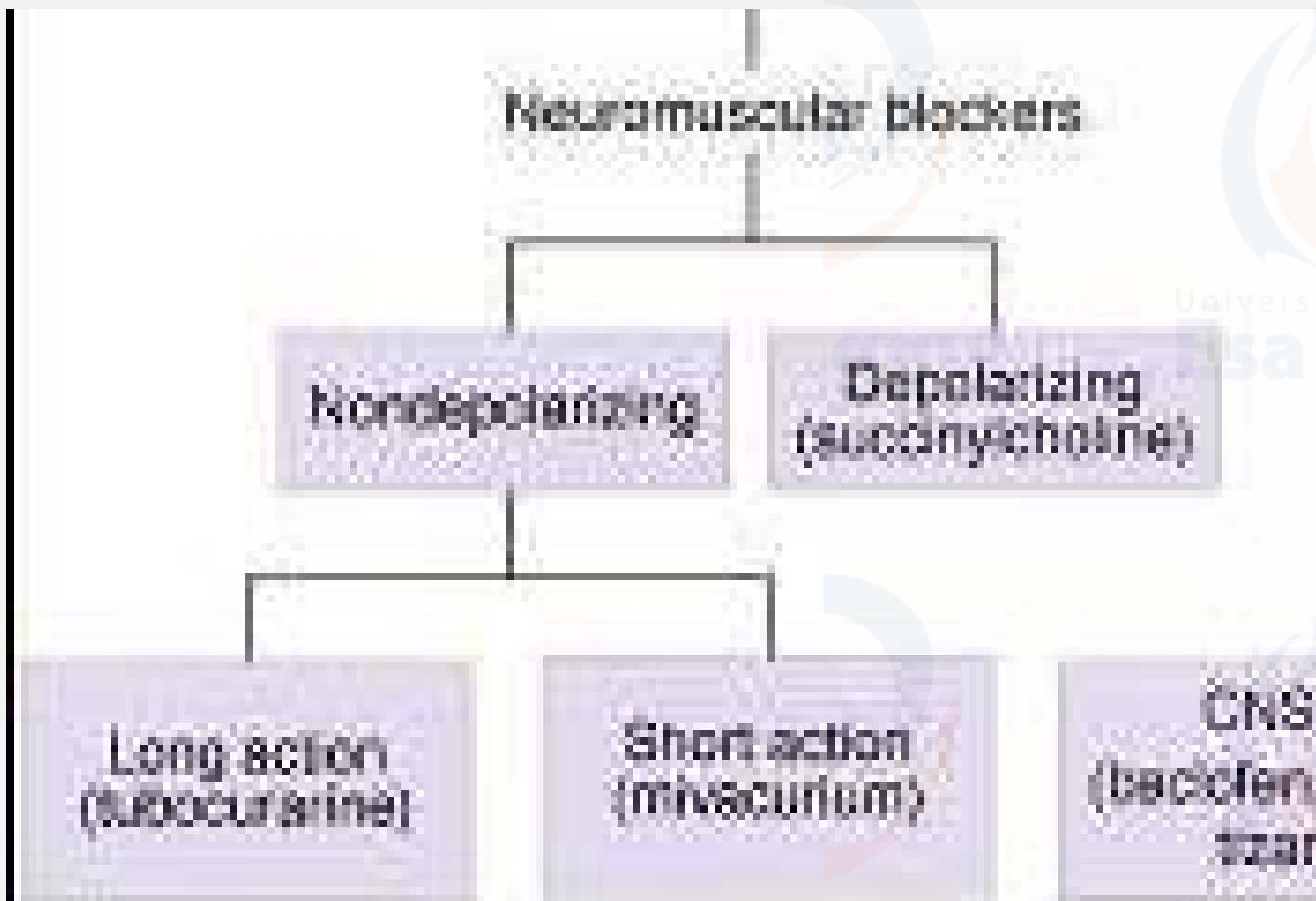




Neuromuscular Blocker

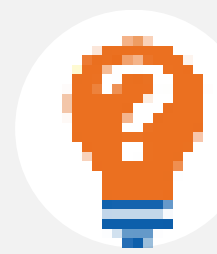
- Penghambat kompetitif yang menstabilkan membran, misal : d-tubokurarin
- Penghambat secara depolarisasi persisten , misal suksiilkolin

1. **Golongan 1** : senyawa-senyawa dengan molekul besar , yaitu d-tubokurarin, metokurin, toksiferin, beta eritroidin, galamin, alkuronium, pankuronium vekuronium, atrakurium dan fazadinium -
2. **Golongan 2** : senyawa dg bentuk molekul ramping , yaitu suksinilkolin -



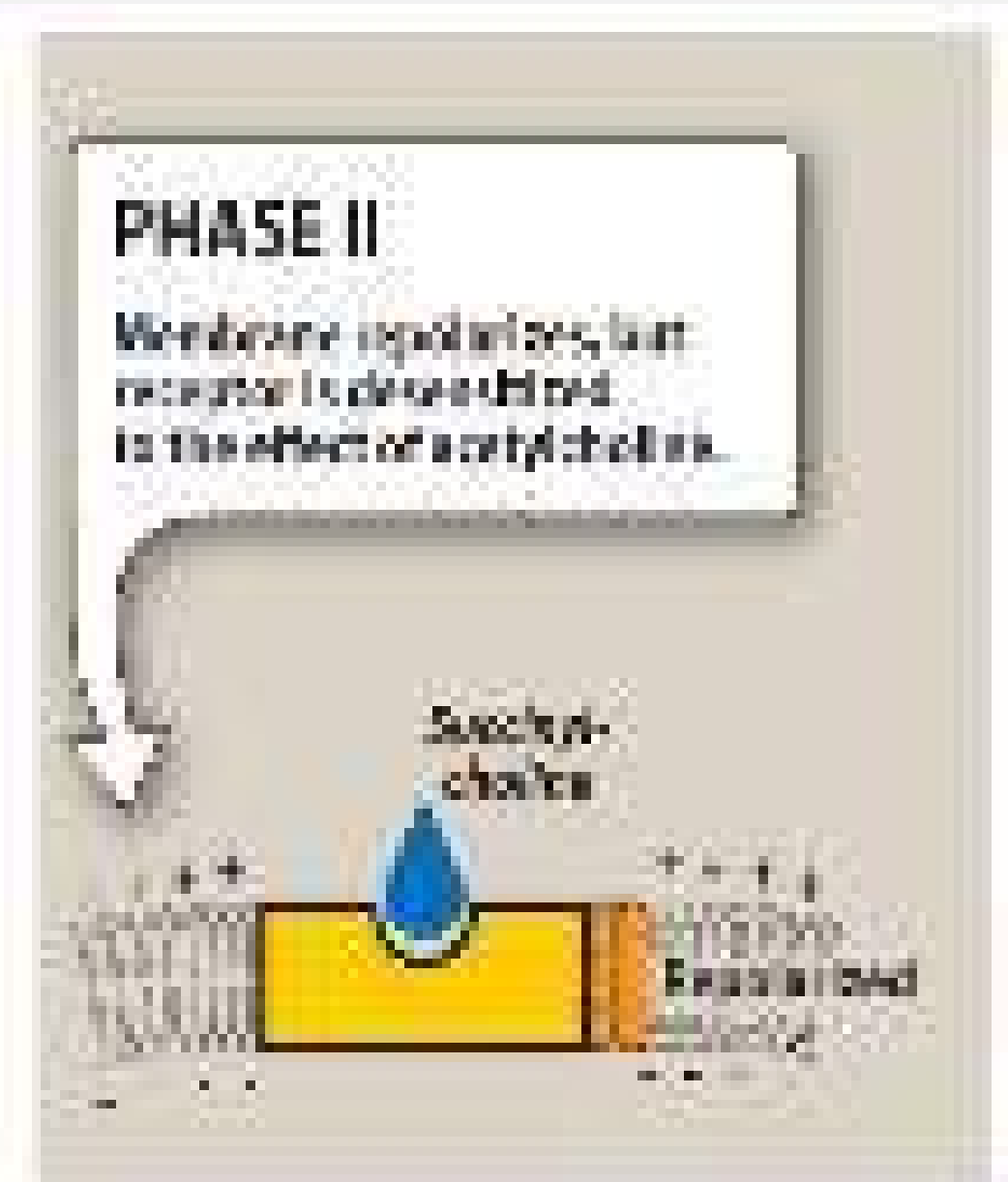
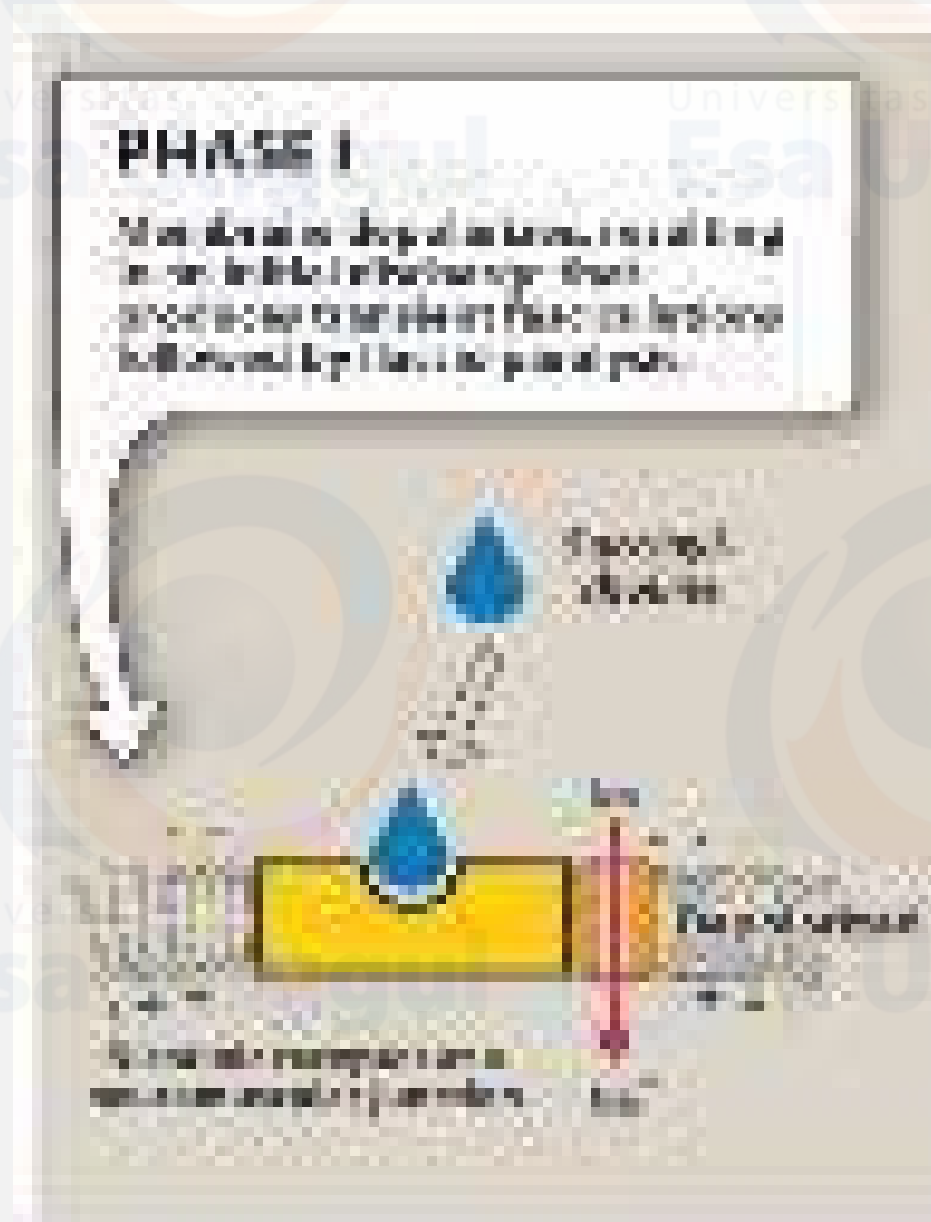
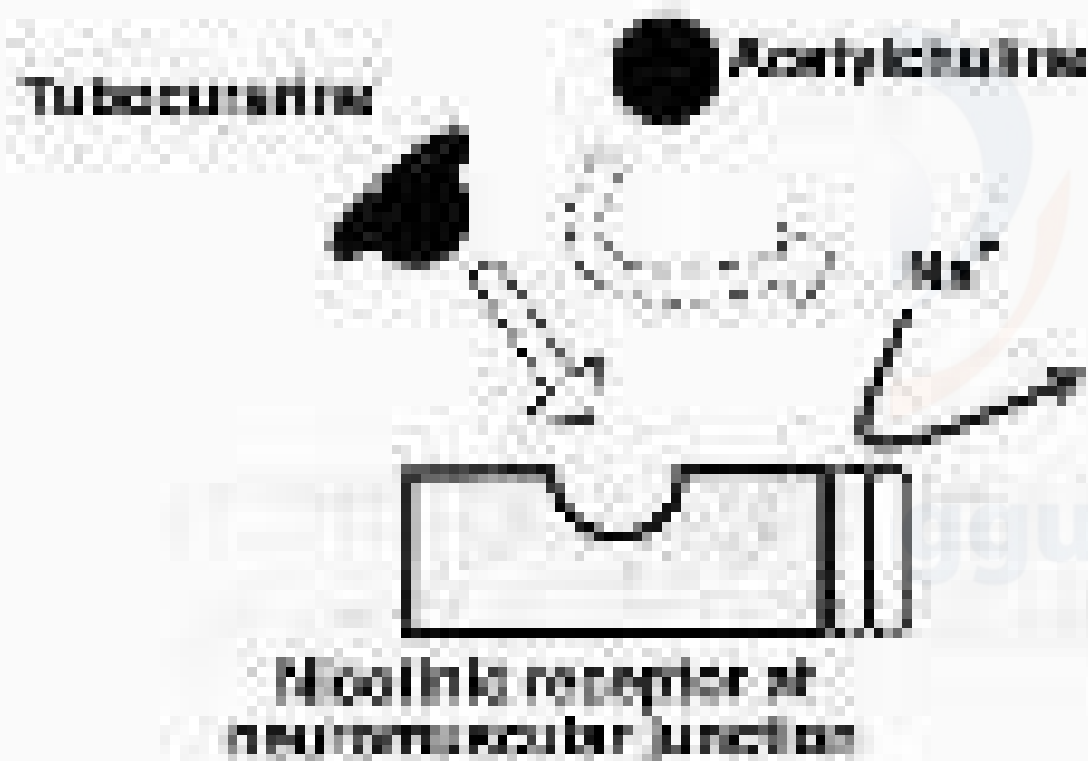
Sediaan dan posologi

- d-tubokurarin klorida
- Metokurin yodida
- Sukalin kalin klorida
- Pankuronium bromida
- Vekuronium bromida
- Atrakurium besilat
- Rokuronium bromida



Neuromuscular Blocker

Mechanism of Action of Nondepolarizing Neuromuscular Blocking Drugs



Sekuens pelemahan dan kelumpuhan otot: otot rangka yang kecil dan bergerak cepat spt otot ekstrinik mata, jari kaki dan tangan, kemudian disusul dengan otot yg lebih besar seperti otot tangan, tungkai, leher dan badan. dan selanjutnya otot interkostal. Life threat akhri: otot diafragma

Onset dan Durasi

suksinilkolin iv : mula kerja 3 menit, masa kerja 4 menit
 Pelumpuh otot lain iv : mula kerja 3 menit, masa kerja 20-40 menit



PERBEDAAN NON DEPOLARIZING VS DEPOLARIZING

ITEMS	DEPOLARIZING	NON-DEPOLARIZING
EFEK MULA TERHADAP OTOT	TIDAK ADA	KONTRAKSI SELINTAS
ONSET DAN DURASI	ONSET 3 MENIT, DURASI 20-40 MENIT	ONSET 3 MENIT, DURASI 4 MENIT
BLOOD BRAIN BARRIER	TIDAK TEMBUS SAWAR OTAK	TEMBUS SAWAR OTAK
EFEK BIFASIK	TIDAK ADA	DOSIS NORMAL: PERANGSANGAN, DOSIS TINGGI: PENGHAMBATAN
PELEPASAN HISTAMIN	HISTAMIN WHEELS (PADA INTRADERMAL)	TIDAK ADA
EFEK KARDIOVASKULAR	TIDAK LANGSUNG (MELALUI PELEPASAN HISTAMIN:VASIDILATOR)	SECARA LANGSUNG (PELEPASAN ION K): APNEA, HENTI JANTUNG PADA ANAK

INDIKASI

- ADJUVANT ANASTESI
 - Relaksasi otot rangka terutama abdomen (mempermudah pembedahan)
 - Optimalisasi dosis anastesi
 - Penurunan resiko depresi pernafasan dan kardiovaskular
- VENTILATOR USAGE
 - Relaksasi otot saluran pernafasan saat pemasangan
 - Meminimalisir cedera
- REPOSISI TULANG PATAH/ DISLOKASI SENDI
- INTUBASI ENDOTRAKEAL
- LARINGOSKOPI, BRONKOSKOPI, ESOFAGOSKOPI
 - Pelumpuh otot kerja singkat dan anastesi umum mempermudah prosedur tersebut
- PASIEN GANGGUAN PSIKIATRI
 - Meminimalisir trauma terapi shock dengan listrik, dapat digantikan dengan succinilkolin
- TUJUAN DIAGNOSTIK
 - Tubocurarine digunakan untuk mendeteksi nyeri akibat kompresi akar syaraf akibat spasme otot - validasi diagnostik

Interaksi Obat

- + anestesi umum : efek sinergis, jika dikombinasikan

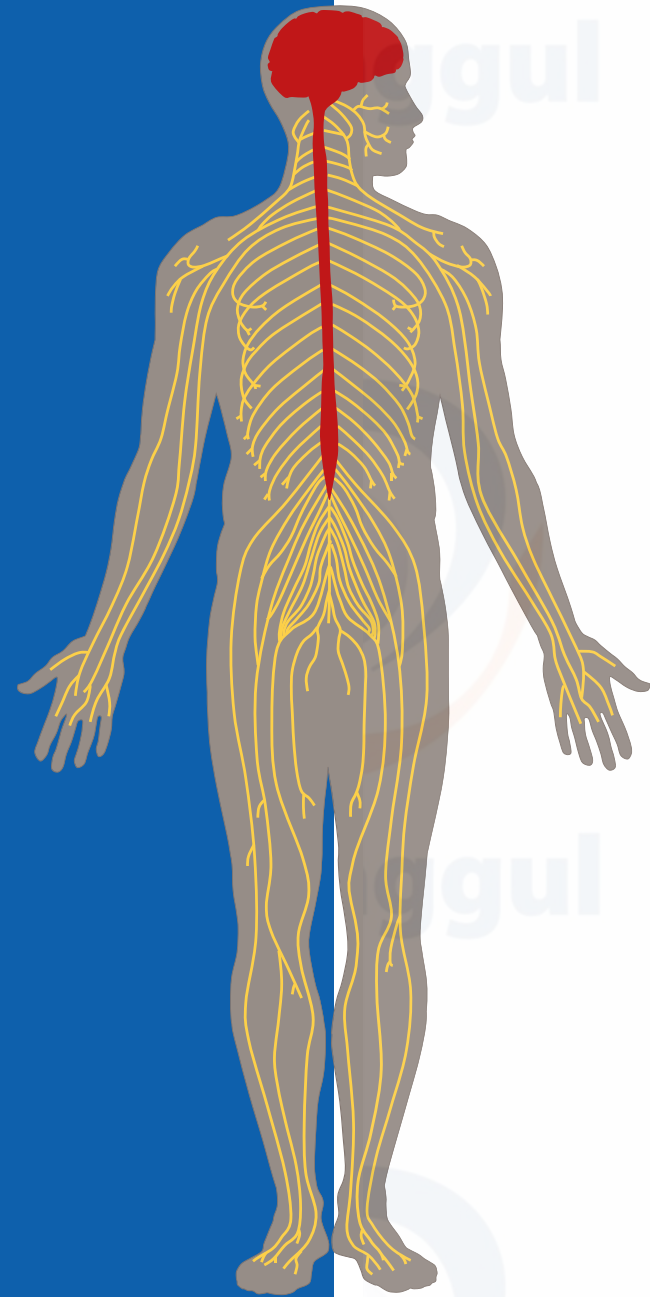
maka dosis anestesi umum harus diturunkan

- + Antibiotik aminoglikosida : menyebabkan hambatan neuromuskular melalui hambatan pelepasan ach
- + CCB : meningkatkan blok neuromuskular
- + antikolinesterase : mengantagonis hambatan kompetitif pada sambungan saraf otot melalui preservasi Ach endogen maupun efek langsung.

- dan akibat pelepasan histamin
- Paralisis pernafasan diatasi dengan nafas buatan mekanis positif dg oksigen dan memasang pipa endotrakeal sampai nafas kembali normal
- Fullhnya nafas dpt dipercepat dengan pemberian neostigmin atau edrophonium
- Kelas KV diatasi dg obat simpatomimetik

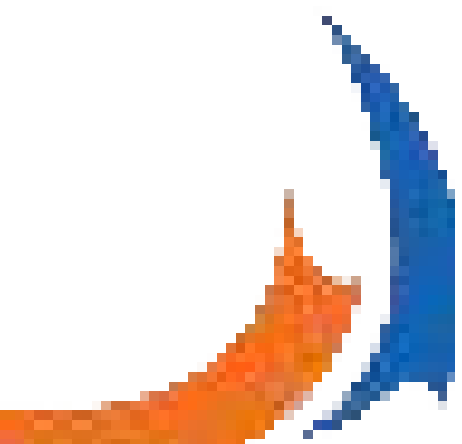
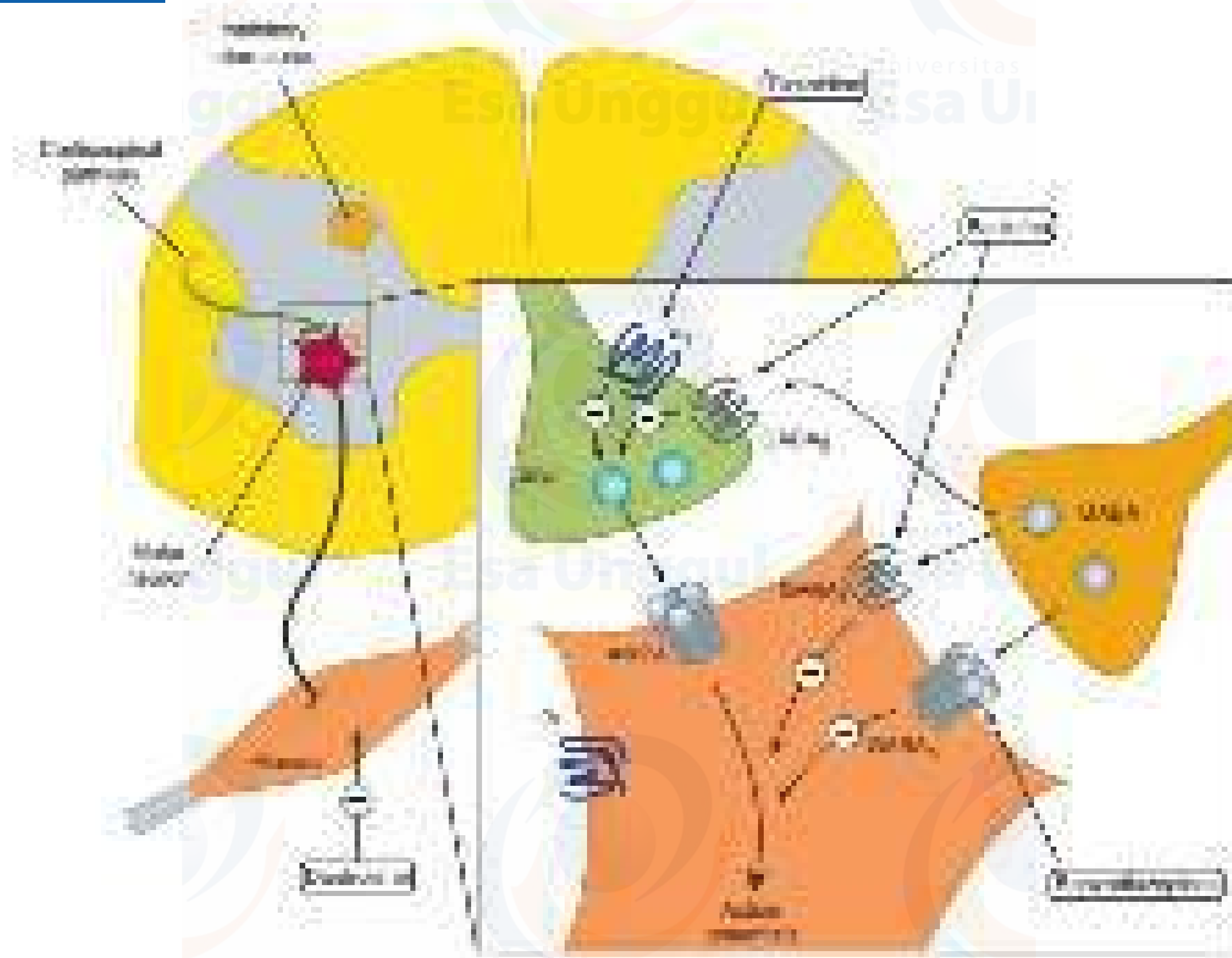
Intoksikasi

- Akibat dosis berlebih atau sinergisme dengan berbagai macam obat
- Yang paling sering dialami : apnea yg terlalu lama, kolaps KV dan akibat pelepasan histamin
- Paralisis pernafasan diatasi dengan nafas buatan tekanan positif dg oksigen dan memasang pipa endotrakeal sampai nafas kembali normal
- Pulihnya nafas dpt dipercepat dengan pemberian neostigmin atau endrofonium
- Kolaps KV diatasi dg obat simpatomimetik

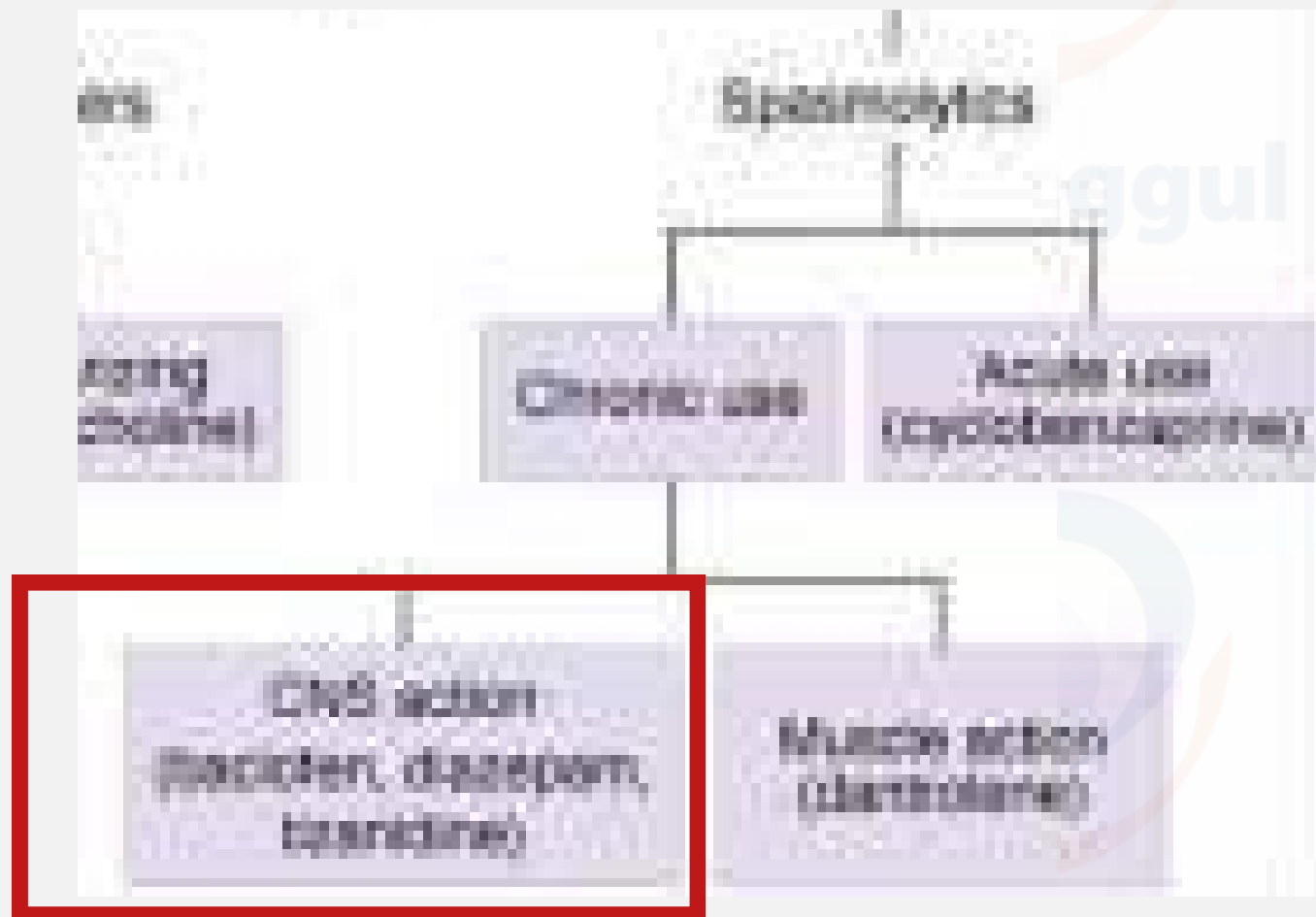


Central Blockade





CNS Blockade



1. Tizanidin :

- o Derivat klonidin dg efek agonis adrenoreseptor alfa 2
- o Tizanidin meningkatkan efek inhibisi pra sinaps dan pasca sinaps di medula spinalis
- o Digunakan untuk mengurangi spastisitas pada sklerosis multiple atau pada trauma medula spinalis
- o Dibutuhkan trasi dosis individual agar diperoleh efek optimal
- o Pemberian peroral

5. Diazepam

- meningkatkan kerja GABA di SSP - Bekerja di semua sinaps GABA A
- Diazepam dapat digunakan pada spasme otot yg asalnya di mana saja , termasuk trauma otot lokal
- Obat ini dapat menyebabkan sedasi pada dosis yg diperlukan untuk mengurangi tonus otot

• Gabapentin

- Obat antiepilepsi yang cukup menjanjikan untuk digunakan sebagai spasmolitik pada sklerosis multiple

• Praxabid

- Agonis GABA a dan GABA B

• Glisin

- Asam amino yg merupakan neurotransmiter inhibisi

2. siklobenzaprin

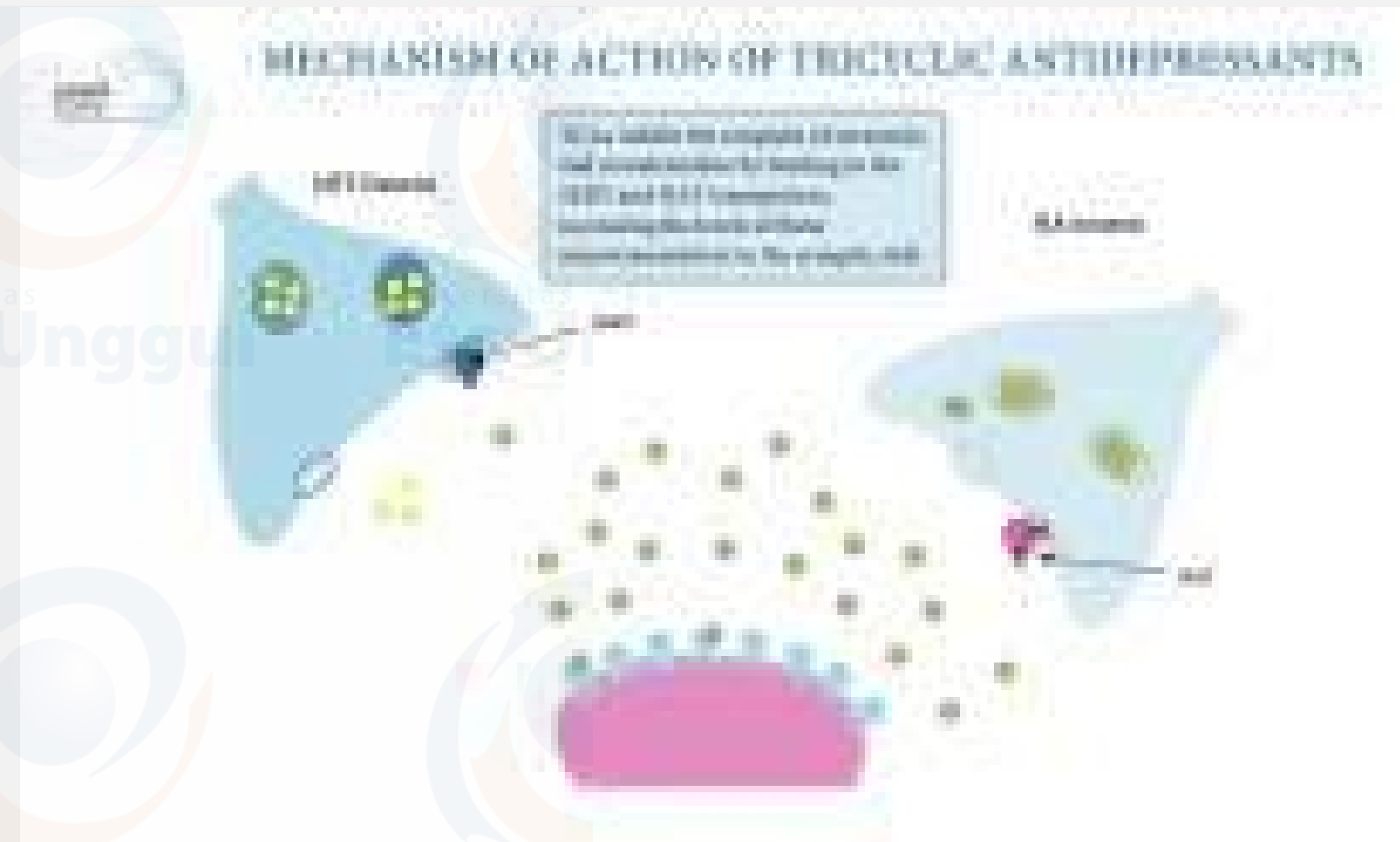
- Derivat Anidoprasant trisiklik
- Prototip pelemas otot yg dipakai untuk mengobati spasme otot lokal yg disebabkan oleh trauma atau regangan otot
- Pelemas otot lainnya dalam kelompok ini : klorzoksapon, ksisopodol, metaksalo, metokarbamol dan orfenadrin

Karisoprodol

- Derivat makrolid
- Kerjanya sbg pelemas otot berhubungan dg efek sedasinya
- Berguna untuk menghilangkan spasme otot lokal
- Dapat menyebabkan mual, ngantuk dan pusing
- Dapat menyebabkan gangguan faal hati, Kontra indikasi ad pasien dg penyakit hati

Klorzoksason

- Menghambat spasme otot
- Kerjanya di medula spinalis dan daerah subkortikalot
- Digunakan sebagai bat tambahan untuk mengurangi nyer spasme otot yang menyertai penyakit muskulodetal
- ES : mengantuk dan pusing, isritasi sal cerna, sakit kepala dan reaksi alergi



Pelemas Otot Lainnya

- **Dantrolen**

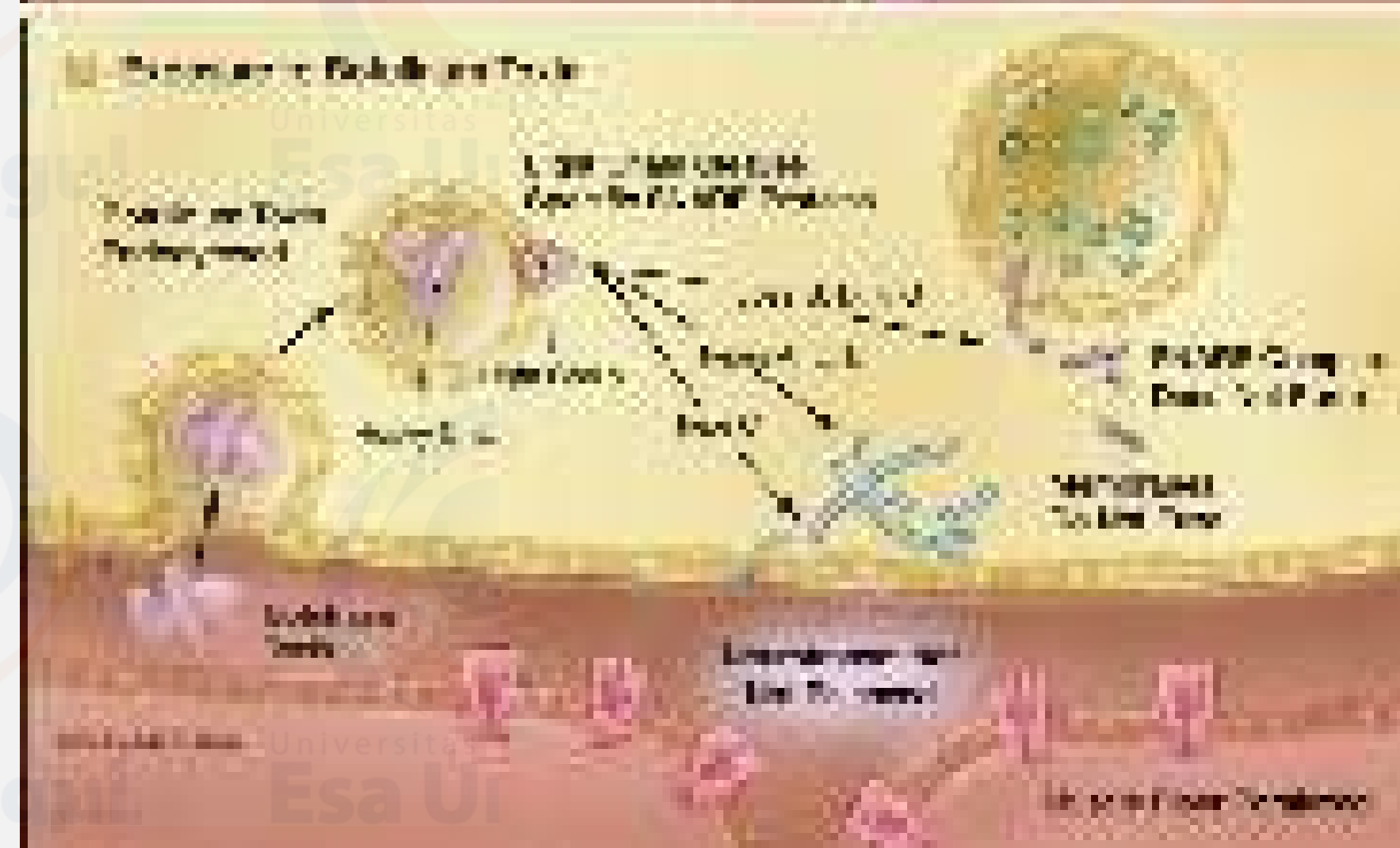
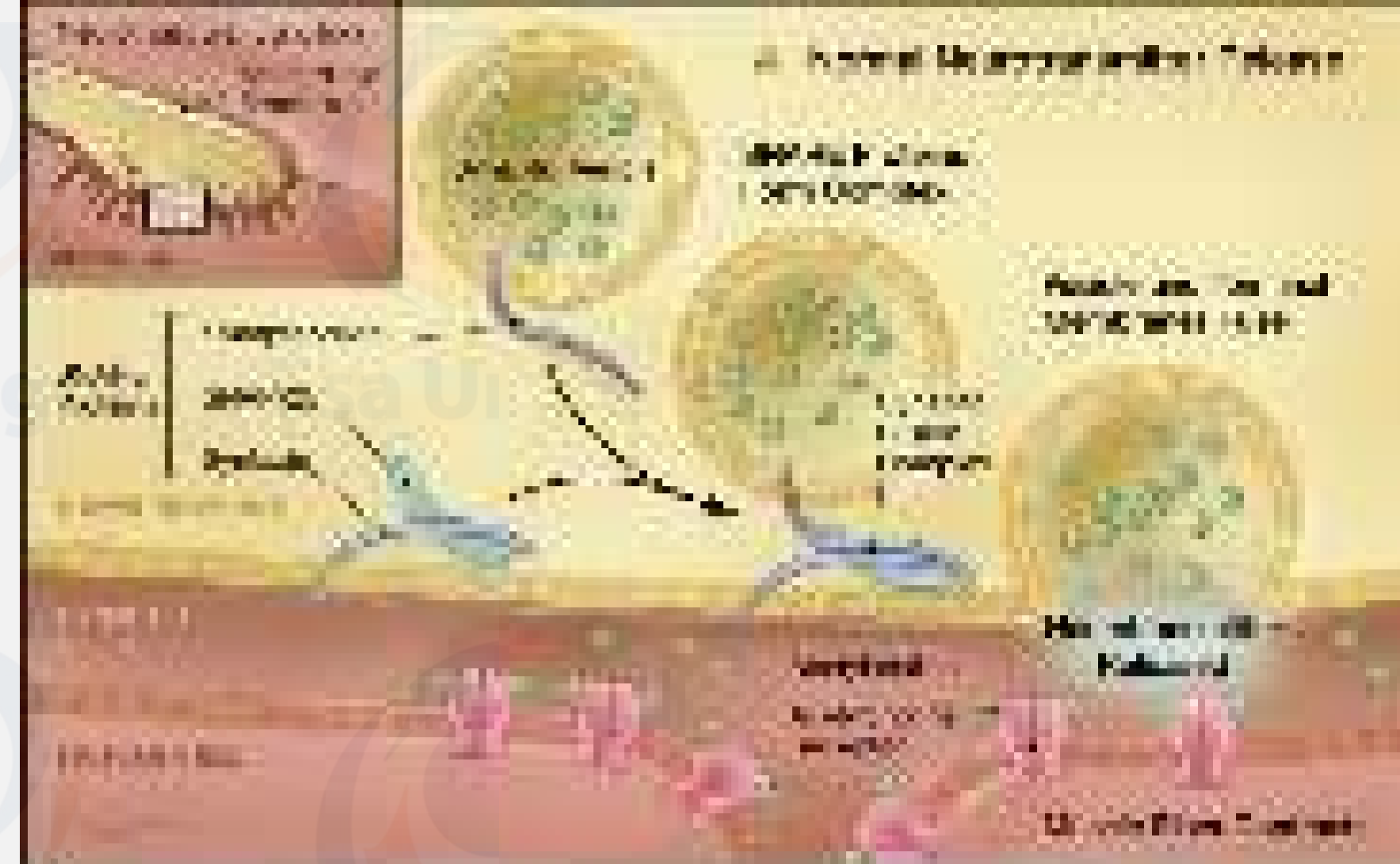
- Penghambat excitation contraction coupling
- menyebabkan relaksasi otot rangka dengan cara menghambat penganlepasan ion kalsium dari retikulum sarkoplasmik
- Indikasi untuk mengurangi spasme otot akibat kerusakan medula spinalis dan otak atau lesi sentral lainnya , misal sklerosis multiple, palsi serebral dan mungkin stroke yg disertai rasa nyeri
- Tidak diindikasikan untuk fibrositis, spondilitis reumatik, bursitis, artritis atau spasme otot akut setempat.



Pelemas Otot Lainnya

Botulinum Neurotoxin causes functional damage to **SNARE** proteins, which has significant physiological and medical implications. By damaging SNARE proteins, the toxin **prevents synaptic vesicles from fusing to the synaptic membrane and releasing their neurotransmitters into the synaptic cleft.**

Toksin botulinum menyebabkan relaksasi otot dg cara menghambat pelepasan asetilkolin yang dimediasi oleh ion kalsium oleh ujung saraf motorik → EPP menurun di bawah ambang rangsang → terjadi paralisis otot





- **Indikasi**

- Untuk mengatasi fisura anal, tortikolis spasmodik, hiperhidrosis, spasme otot tungkai bawah pd anak2 dg cerebral palsy
- Spasme otot pada pasien stroke
- Untuk kosmetik : menghilangkan kerutan di sekitar mata dan kening
- ES : rasa terbakar dan memar, pd mata : ptosis, lakrimasi, fotofobia, diplopia & kurangnya berkedip.

- Ada 2 jenis toksin botulinum yang dipakai di klinik, yaitu toksin botulinum A dan toksin botulinum B
- Yang banyak digunakan adalah toksin botulinum A
- Efektivitas, aktivitas maupun ES antara toksin botulinum A dan B sebanding
- Toksin botulinum B memiliki sifat antigenik yg berbeda dengan toksin botulinum A, sehingga berguna utk pasien yg resisten thdp pengobatan lalu membentuk ant bodi terhadap toksin botulinum A.

**Rise your
hand!**

**any
question?**





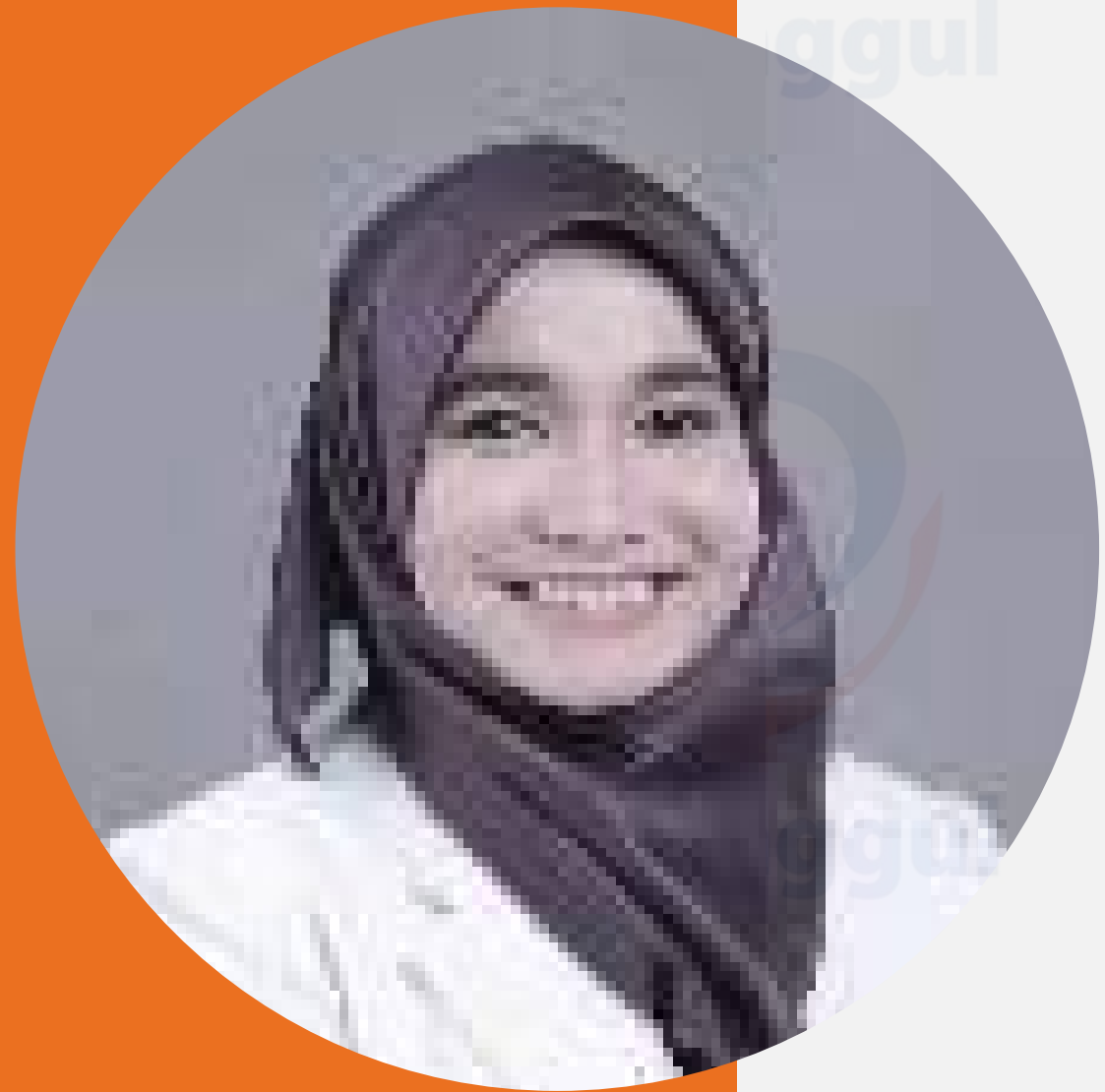
PSF112

Prinsip Umum Toksikologi

Sesi Ke 8

Topik Sesuai RPS:

Mahasiswa mampu menjelaskan prinsip **umum**
toksikologi



Dosen Pengampu:

apt. Nadiya Nurul Afifah, M.Farm.Klin

NID:

223080974

E-mail:

nadiya.nurul@esaunggul.ac.id

Topik Sebelum UAS

Sesi 8

Prinsip umum toksikologi

Sesi 9

efek toksik dari zat/bahan

Sesi 10

Target organ efek toksik

Sesi 11

Keamanan zat kimia/
bahan makanan

Sesi 12

toksikofarmakologi

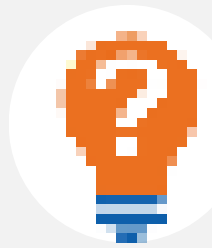
Sesi 13

uji toksisitas
konvensional

Sesi 14

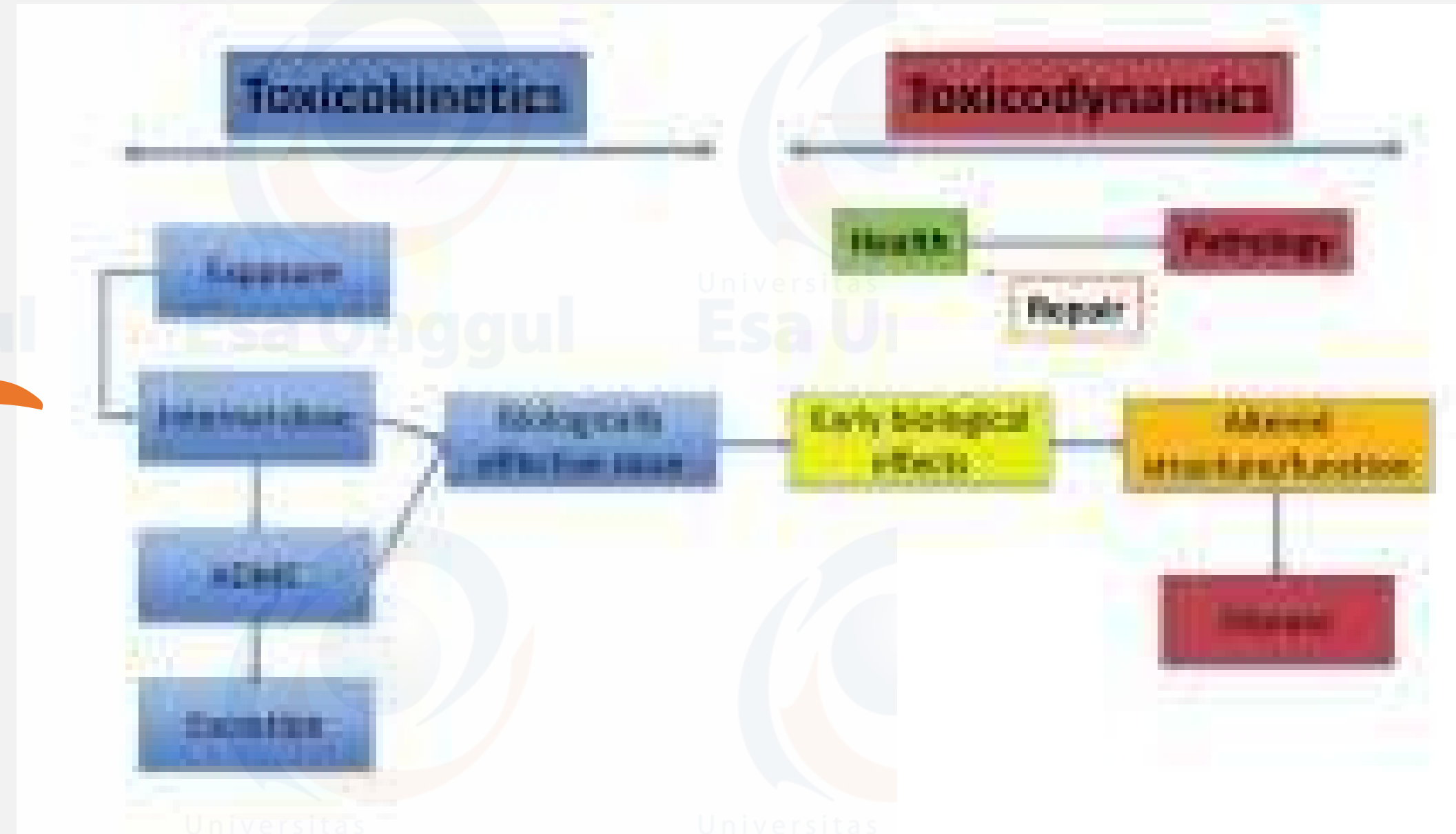
uji toksisitas khusus

**Ujian
Akhir
Semester**

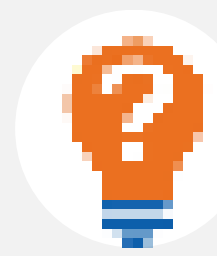


What is toxicology?

a field of science that helps us understand the harmful effects that chemicals, substances, or situations, can have on people, animals, and the environment.



Terjadinya keracunan ditentukan oleh dosis & cara pemberian (dosis sola facit)



Grade and incidence of toxicity

- Species: co/ methanol on human with lethal effect (methyl alcohol dehidrogenase)
- Genetic: Repair mechanism (transporter, detoxification enzyme, etc)
- Age: rate and function of metabolism
- Sex : on animals, related to lipid distribution (lethal dose on male > female)
- PK : PK profile of the compound (half life, clearance)
- Temperature: Metabolism and comorbidity
- Induction: capability of toxic compound to induce enzymes (eg. luminal)
- Nutrition
- Patophysiology - comorbidity
- Interaction with other compound/ drugs

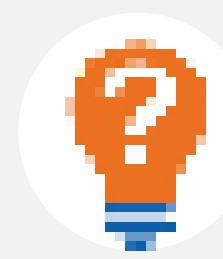
In general, the convention 1 — mild, 2 - moderate, 3 = severe and 4 - life-threatening is aimed for.

Grade 0	Do not require treatment
Grade I	Often require symptomatic treatment but are not life threatening
Grade II	Potentially life-threatening if treated
Grade III	Actually life threatening
Grade IV	Ultimately lead to patient death

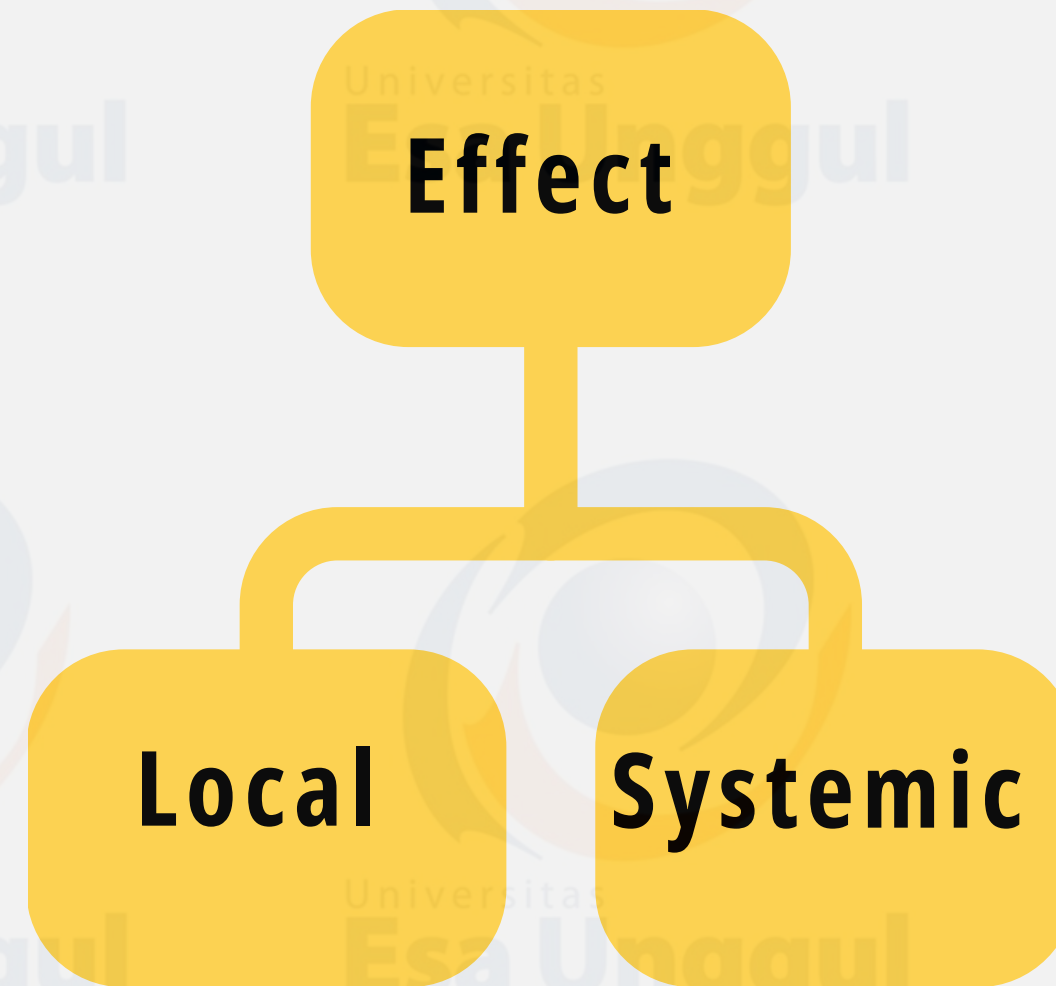


Toxicity Effect





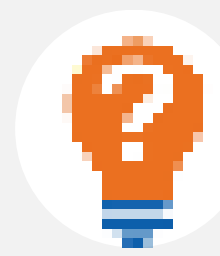
based on location



Berupa cedera pada tempat bahan itu bersentuhan dengan tubuh
co/ senyawa caustic, bahan korosif, iritasi gas, uap pada saluran nafas

Terjadi setelah seluruh compound terdistribusi ke seluruh tubuh
co/ toksisitas anastesi/ toksisitas renal, shock





based onset, and impact



Direct

- 1st attempt
- eg. sianida

Delayed

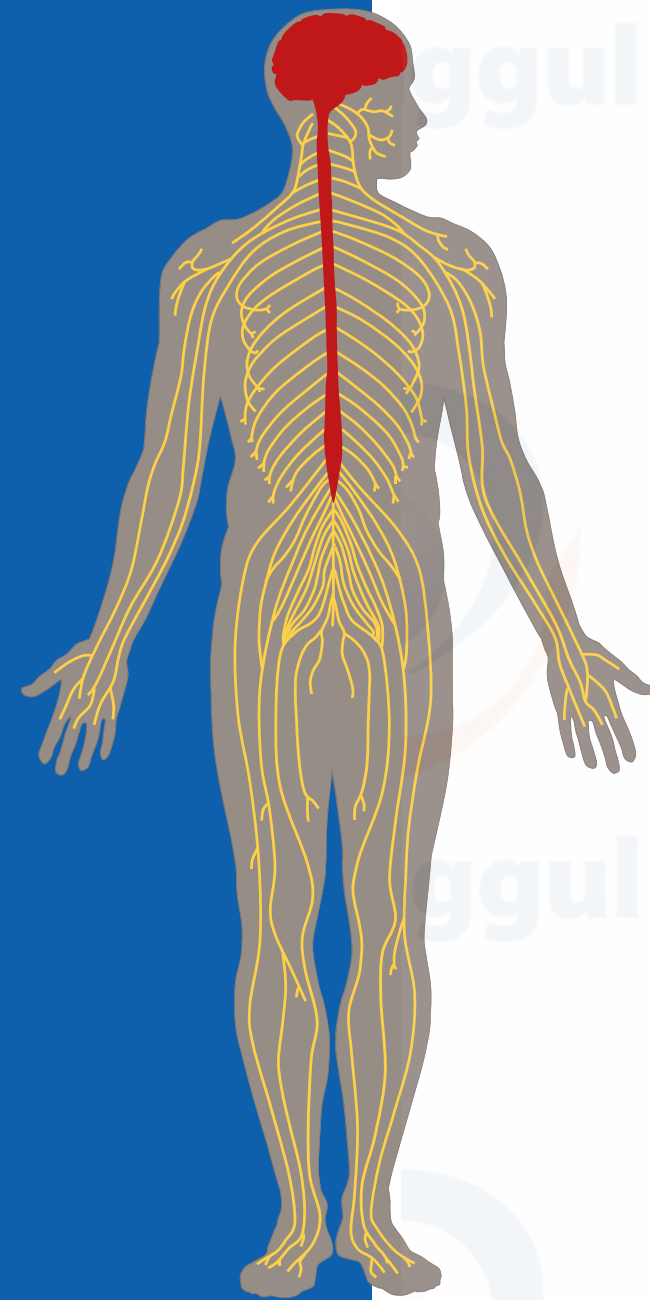
- Need times
- eg. carcinogen effect

Functional

- alteration on function/ disability
- biochemical (enzymatic)

Morphology

- external/ internal
- eg, necrosis/ neoplasm



Mechanism of actions and target organs

At a glance: alteration of cellular activity
nucleus, mitochondria, lysosome, endoplasmic reticulum, plasm membrane



Protein

- Protein struktural:
membran plasma, membran organel lebih sering dirusak.
co: heksan & silika
- Enzim
Spesifik : co/ penghambatan Asetil Cholin esterase (1 jenis enzim)
Tidak spesifik: co/ Pb dan Hg menghambat > 1 jenis enzim

Lipid : membran sel

- Anestesi umum eter & halotan dapat menumpuk di membran sel transport oksigen & glukosa ke dalam sel terganggu
- Hg dan Cd membentuk kompleks dengan fosfolipid -- fungsi membran berubah

Asam nukleat

- Alkylating agent/ carcinogenic

Ikatan kovalen dengan DNA -- adduction -- DNA damage -- cancer/ mutation/ teratogenic

Allergent

- hypersensitive reaction - shock anaphylactic

Corrosive Agent

- strong acid/ base --- coagulation of protein -- irritation/ systemic inflammation

**Rise your
hand!**

**any
question?**





PSF112

Efek Toksik suatu Zat

Sesi Ke 9

Topik Sesuai RPS:

Mahasiswa mampu menjelaskan efek toksik



Dosen Pengampu:

apt. Nadiya Nurul Afifah, M.Farm.Klin

NID:

223080974

E-mail:

nadiya.nurul@esaunggul.ac.id

Topik Sebelum UAS

Sesi 8

Prinsip umum toksikologi

Sesi 9

efek toksik dari zat/bahan

Sesi 10

Target organ efek toksik

Sesi 11

Keamanan zat kimia/
bahan makanan

Sesi 12

toksikofarmakologi

Sesi 13

uji toksisitas
konvensional

Sesi 14

uji toksisitas khusus

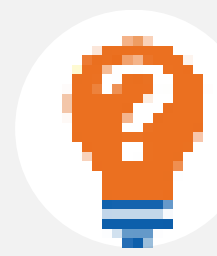
**Ujian
Akhir
Semester**



Spektrum Efek Toksik

- Berdasarkan target organ: hepatotoksik, nefrotoksik, hematotoksik, genototoksik, ototoksik, neurotoksik, dll.
- Berdasarkan waktu dan tempat efek toksik timbul : akut, ulangan jangka pendek, kronik
- Berdasarkan skala waktu timbulnya efek toksik atau lamanya paparan : persisten, transien, kumulatif, laten

- Temporer	: Sesat dan reversibel
- Persisten	: Permanen, tetap
- Laten	: Dosis yang lanjut, toksisitas terjadi tetapi gejala-gejala tidak terlihat setelah paparan.
- Kumulatif	: Paparan berikutnya akan meningkatkan toksisitas dari paparan sebelumnya.



Effect of toxicity

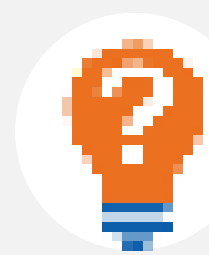
could be Biochemical - function, or morphology

Effect	Definition	Symtomp/ contoh
inflamasi	reaksi lokal, maupun sistemik - iritan (cedera jaringan)	gatal/panas. ruam, udem, nyeri, dapat muncul fibrosis
Nekrosis	Kematian jaringan tidak terprogram, akibat korosi/ hipoksia, kerusakan kromosom, inhibisi sintesis protein	co/ nekrosis sel hati akibat paracetamol
Penghambatan Enzim	Menyebabkan gangguan fungsional	insektisida organofosfat mengikat ACh esterase - kadar ACh meningkat
Biochemical Uncoupling	Mempengaruhi sintesis molekul ATP - meningkatkan energi (panas) -- peningkatan kebutuhan oksigen dan hypertermia	co/ fentaklorofenol (insektisida)
ikatan kovalen/ karsinogenesis	merusak/ mengganggu struktur DNA menyebabkan kesalahan instruksi pembelahan sel	radioaktif, karsinogenik

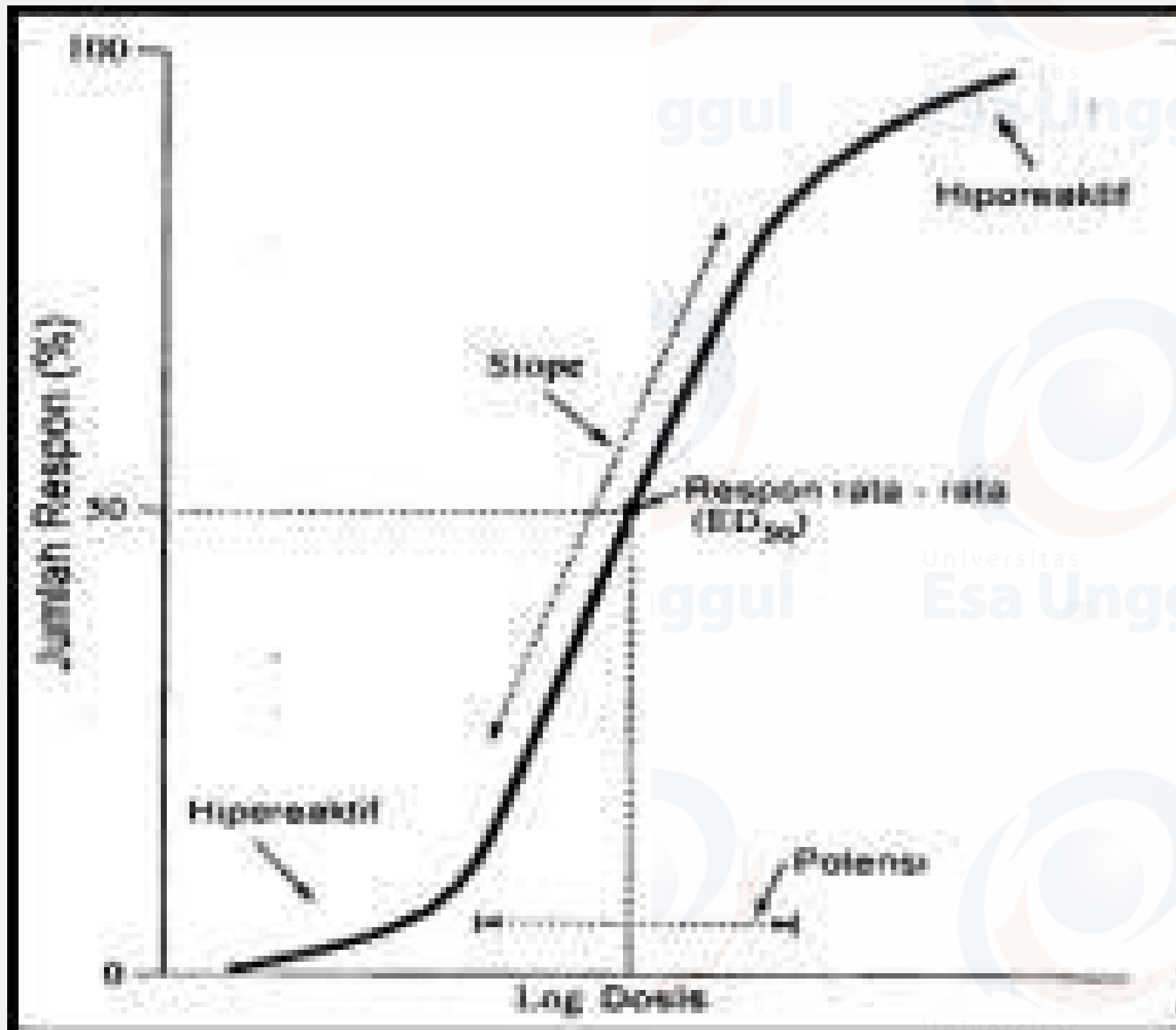


Dosis dan Response





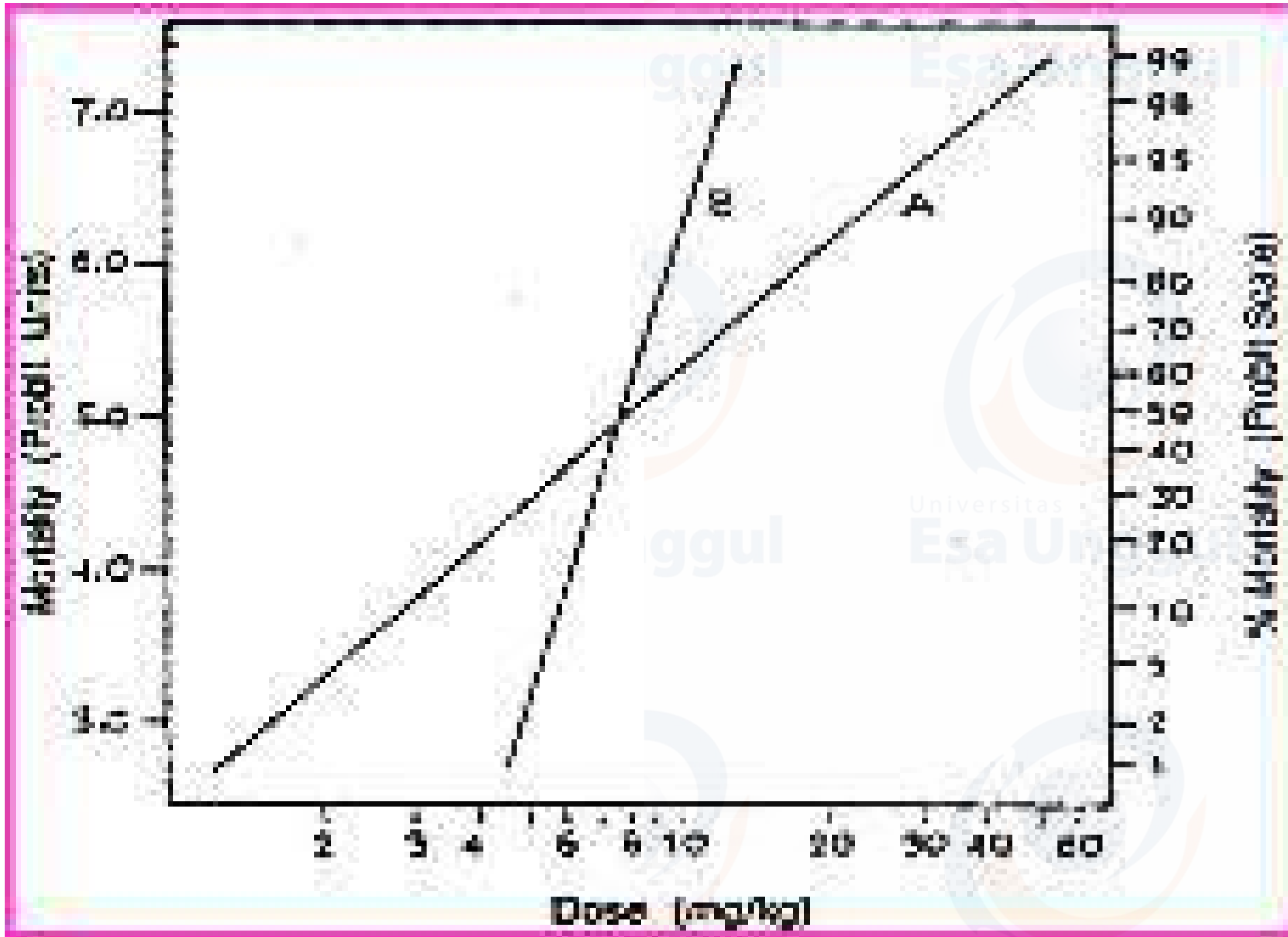
Kurva sigmoid - dosis dengan respon



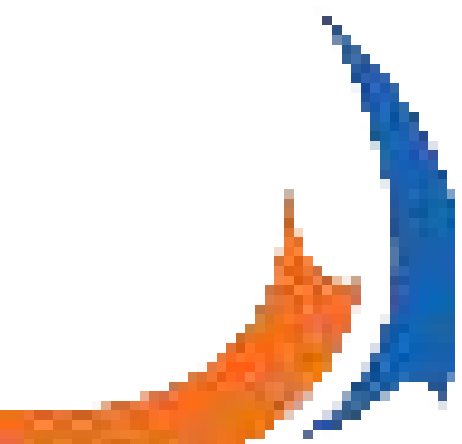
- Kebanyakan respon terjadi pada sekitar respon rata-rata
- Slope ditentukan berdasarkan peningkatan respon sbg fungsi dr peningkatan dosis
- Individu hipereaktif akan memberikan respon sebelum umumnya respon terjadi (sebelah kiri respon rata2)
- Individu hiporeaktif akan memberikan respon setelah kebanyakan respon terjadi (sebelah kanan respon rata2)

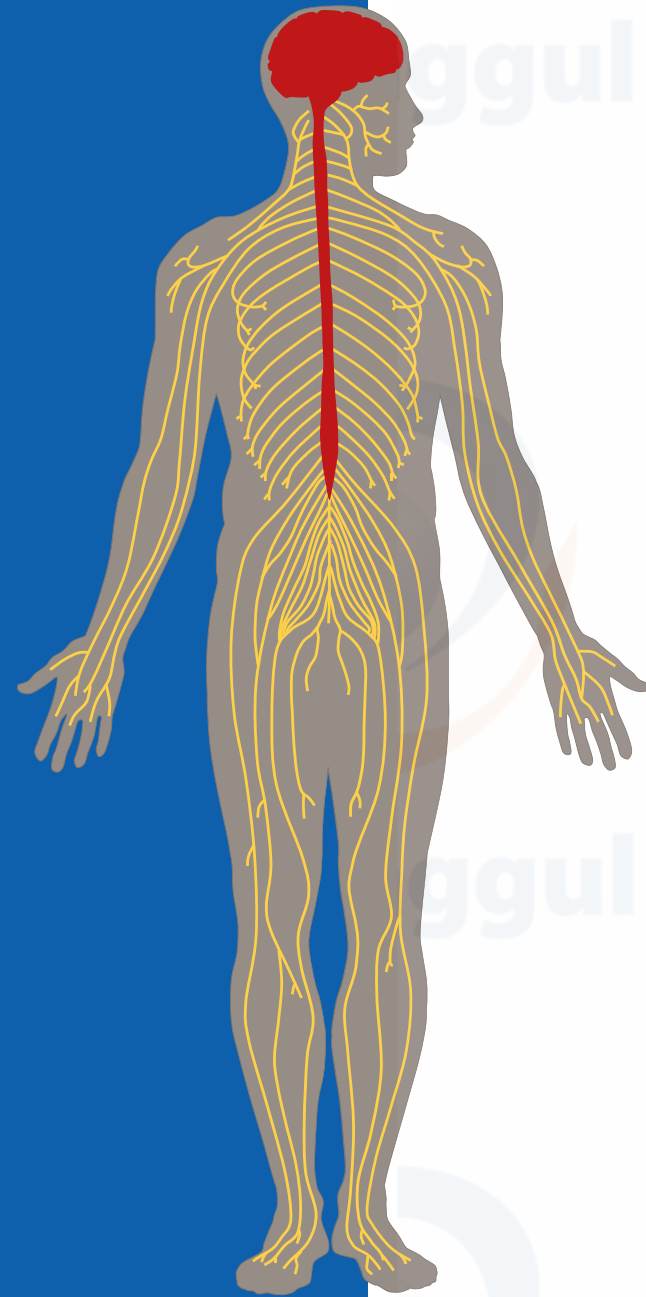


Grafik Linear



- Dari kurva linier hub dosis respon, kita juga dapat menilai perubahan efek toksik yg timbul jika ada perubahan dosis
- Jika suatu zat punya kurva dosis-respon linier yg slopenya besar (relatif tegak), maka zat tsb relatif berbahaya dibandingkan zat yg slopenya kecil (landai)
- Zat yg slopenya besar : berarti menunjukkan adanya perubahan dosis yg kecil sdh dapat menimbulkan peningkatan respon toksik yg relatif besar





Perhitungan dan analisis Toksisitas

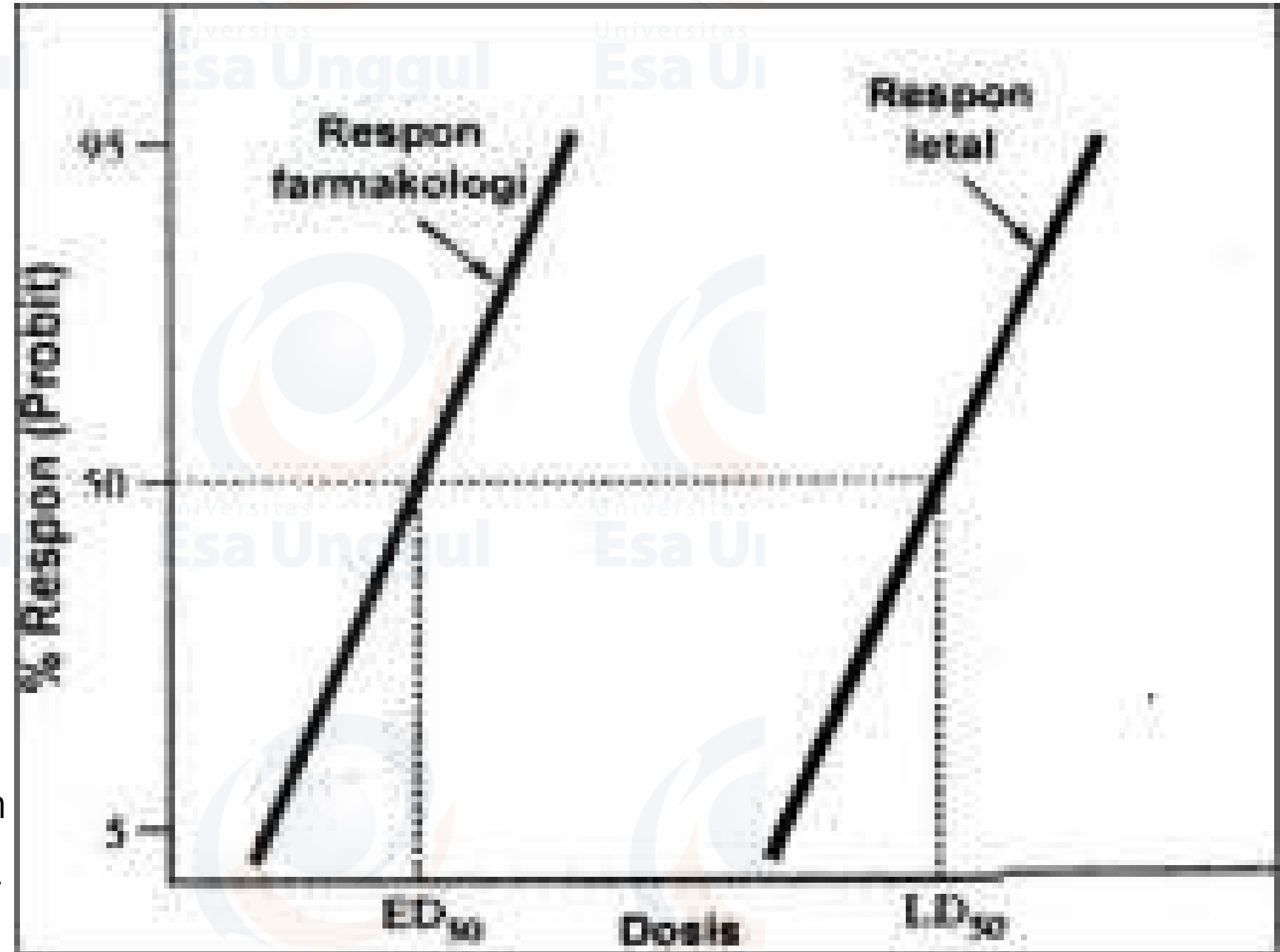
Digambarkan dalam bentuk lethal dose, dan Effective Dose

- **LD 50** adalah jumlah suatu bahan yang diberikan sekaligus yang menyebabkan kematian 50% (satu per dua) kelompok hewan uji.
- **ED 50** adalah dosis obat yang menghasilkan efek spesifik pada 50% populasi yang telah diberikan dosis tersebut



IT : LD 50 / ED 50

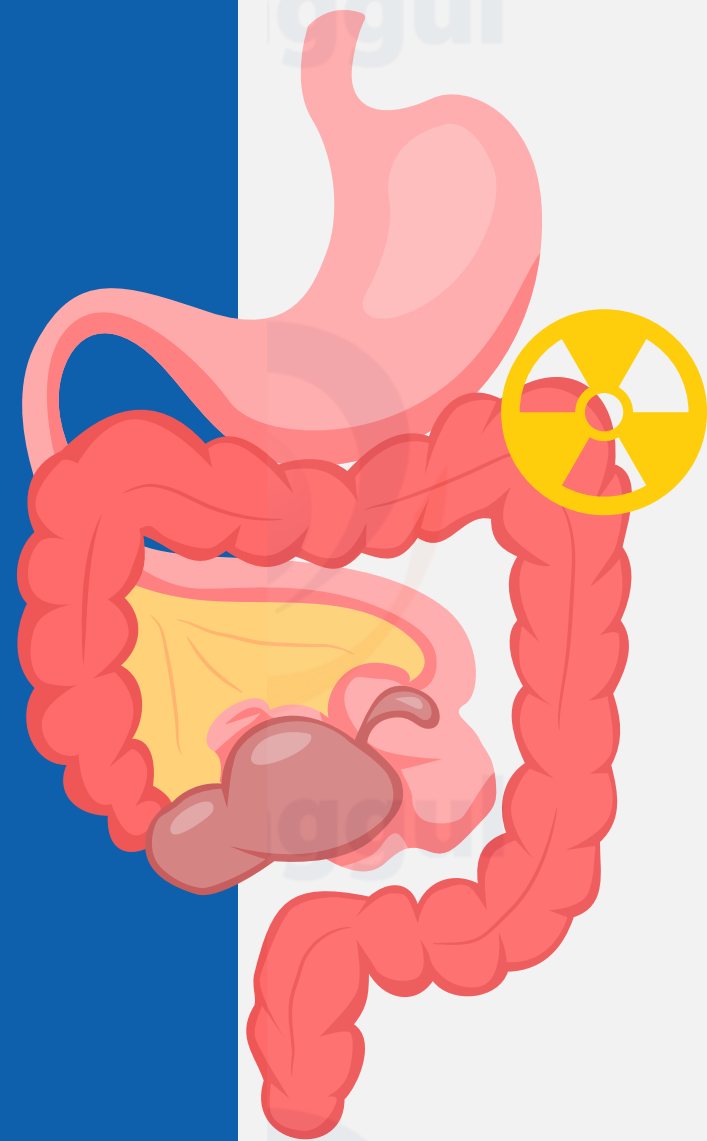
- Jika rasionya besar , obat dianggap relatif aman
- Jika rasionya kecil , obat dianggap relatif berbahaya
- Informasi indeks terapi di atas berlaku jika antara kurva respon farmakologi dan respon letal paralel / sejajar
- Tetapi jika tidak paralel , maka penentuan IT menggunakan rasio : LD 1 / ED 90



**Rise your
hand!**

**any
question?**





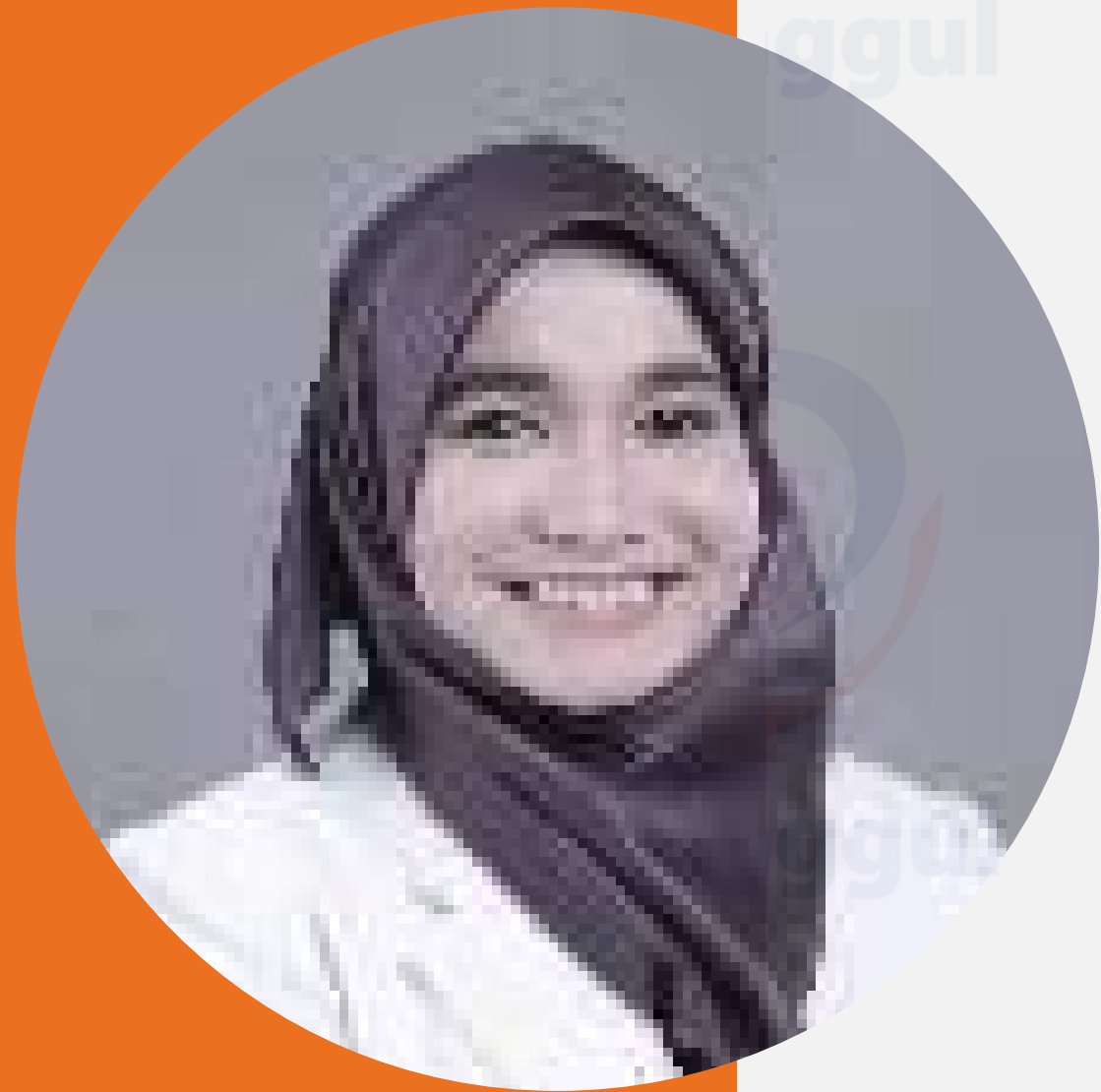
PSF112

Target Organ efek Toksik

Sesi Ke 10

Topik Sesuai RPS:

Mahasiswa mampu menjelaskan target organ efek toksik



Dosen Pengampu:

apt. Nadiya Nurul Afifah, M.Farm.Klin

NID:

223080974

E-mail:

nadiya.nurul@esaunggul.ac.id

Topik Sebelum UAS

Sesi 8

Prinsip umum toksikologi

Sesi 9

efek toksik dari zat/bahan

Sesi 10

Target organ efek toksik

Sesi 11

Keamanan zat kimia/
bahan makanan

Sesi 12

toksikofarmakologi

Sesi 13

uji toksisitas
konvensional

Sesi 14

uji toksisitas khusus

**Ujian
Akhir
Semester**



Target Organ

01

Sistem Saraf

02

Hati

03

Darah

04

Ginjal

05

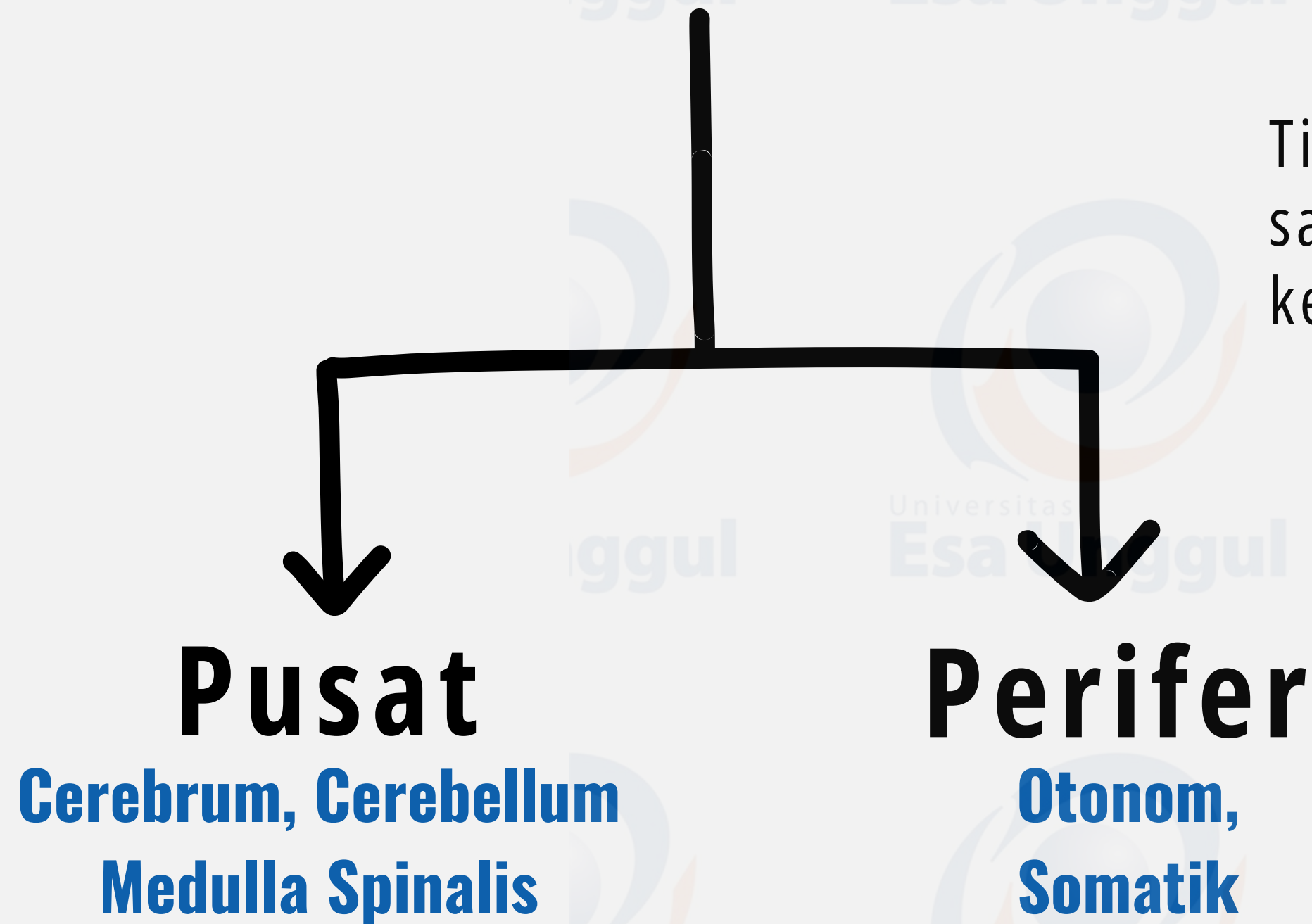
Jantung



Sistem Saraf



Sistem Saraf



Timbulnya efek toksik pada sistem saraf karena dpt mengganggu fungsi & keutuhan SSP , melalui :

- Sintesis protein
- Propagasi impuls saraf
- Aktivitas neurotransmitter

Blocking Agent



- Blokade kanal ion Na^+ :
menyebabkan **hambatan potensial aksi (repolarisasi - relaksasi)**

co/ tetrodotoxin (pufferfish) dan saksitoksin (dinoflagelata)

- Inhibisi pelepasan ACh di neuromuskular
(parasimpatolitik) - relaksasi

co/ toksin botulinum



Depolarisasi Agent

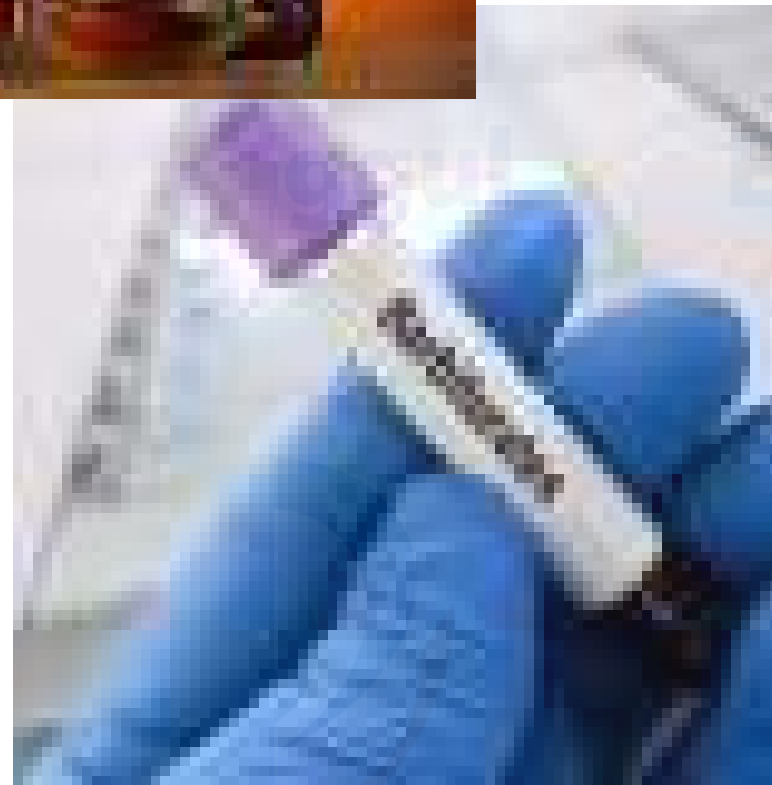


- Peningkatan permeabilitas membran sel terhadap Na^+ , mencegah repolarisasi
co/ Batrachotoxin (katak), DDT (dichloro-diphenyl-trichloroethane-insektisida), pirethrine
 - Inhibisi aktivasi glisin (antagonis kompetitif)
co/ Striknin (dog pesticide)
 - Antagonis kompetitif GABA
co/picrotoxin
 - Inhibisi CAMP breakdown -- depolarisasi
cco/ kafein, teobromin





Depressant Agent



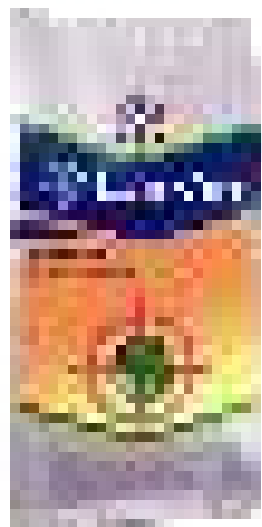
- Perubahan kadar ion-ion (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) -- **repolarisasi (pengurangan konduksi impuls)**
co/ pelarut organik volatile (turunan alkohol), alkohol
- Mengurangi pelepasan neurohumoral dan neurotransmitter - depresi sistem metabolisme dan pernafasan
co/ barbiturat



Efek pada SSO



Blokade Reseptor



inhibitor kolinesterase

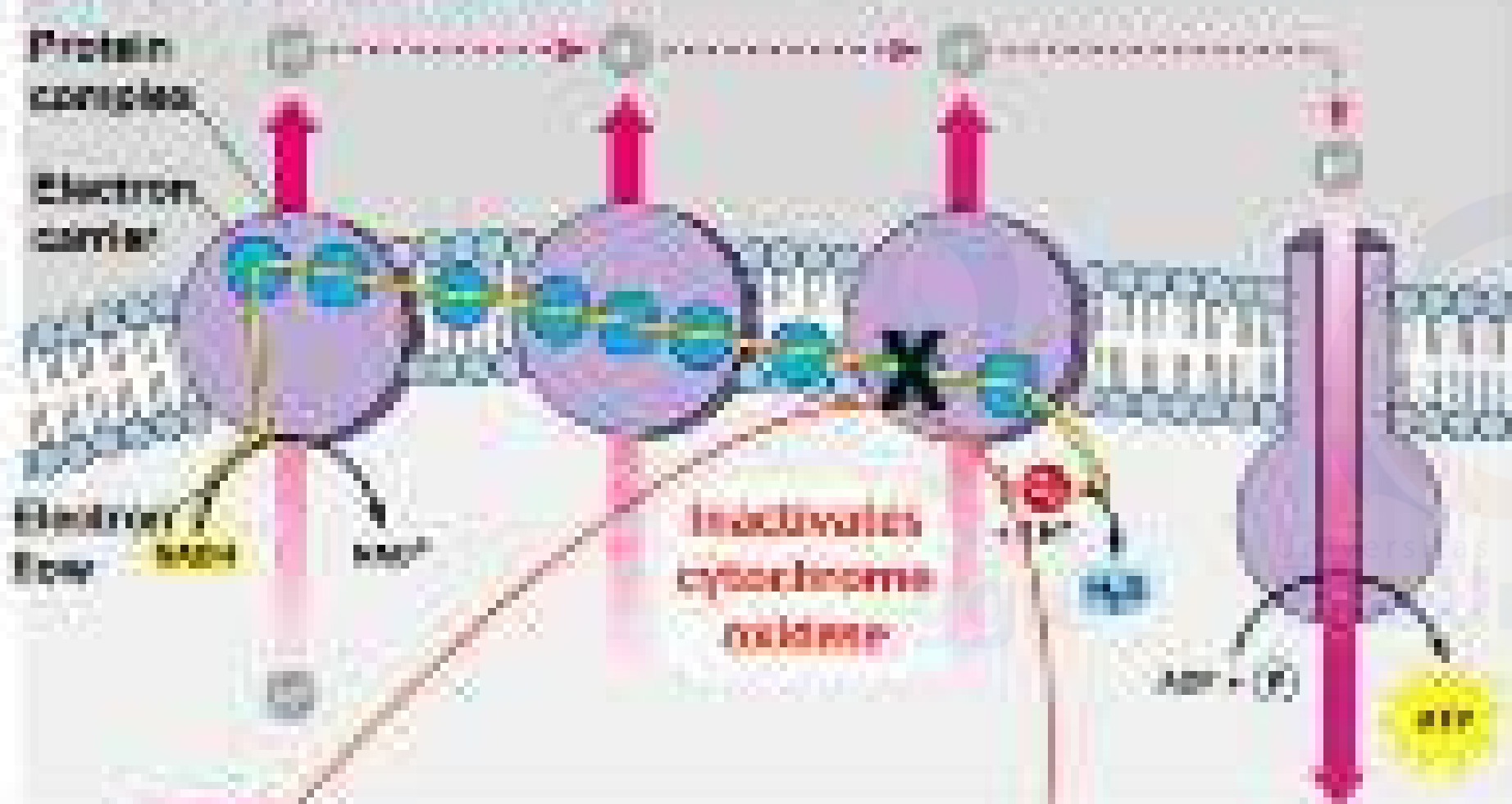
- Inhibitor Ach (parasimpatolitik), blokade muskarinik & nikotinic -- **toksitas efek simpatis**
co/ atropin, belladona, scopolamine
- Inhibitor NE, (simpatolitik), blokade adrenergik, **toksitas efek parasimpatis**
co/ fenoksibenzamin, fentolamine

- Mengikat asetilkolinesterase **irreversible** -- asetil kolin meningkat - toksitas kolinergik
co/ insektisida organofosfat
- Berikatan secara **reversible** dengan asetil kolinesterase
co/ Insektisida karbamat

Anoxia Agent

Cyanide toxicity

Electron transport chain



Inhibits mitochondrial oxidative phosphorylation

→ Inhibits cellular respiration

Aerobic → Anaerobic metabolism

→ ↑ Lactic acid

severe metabolic acidosis
and lactic acidosis

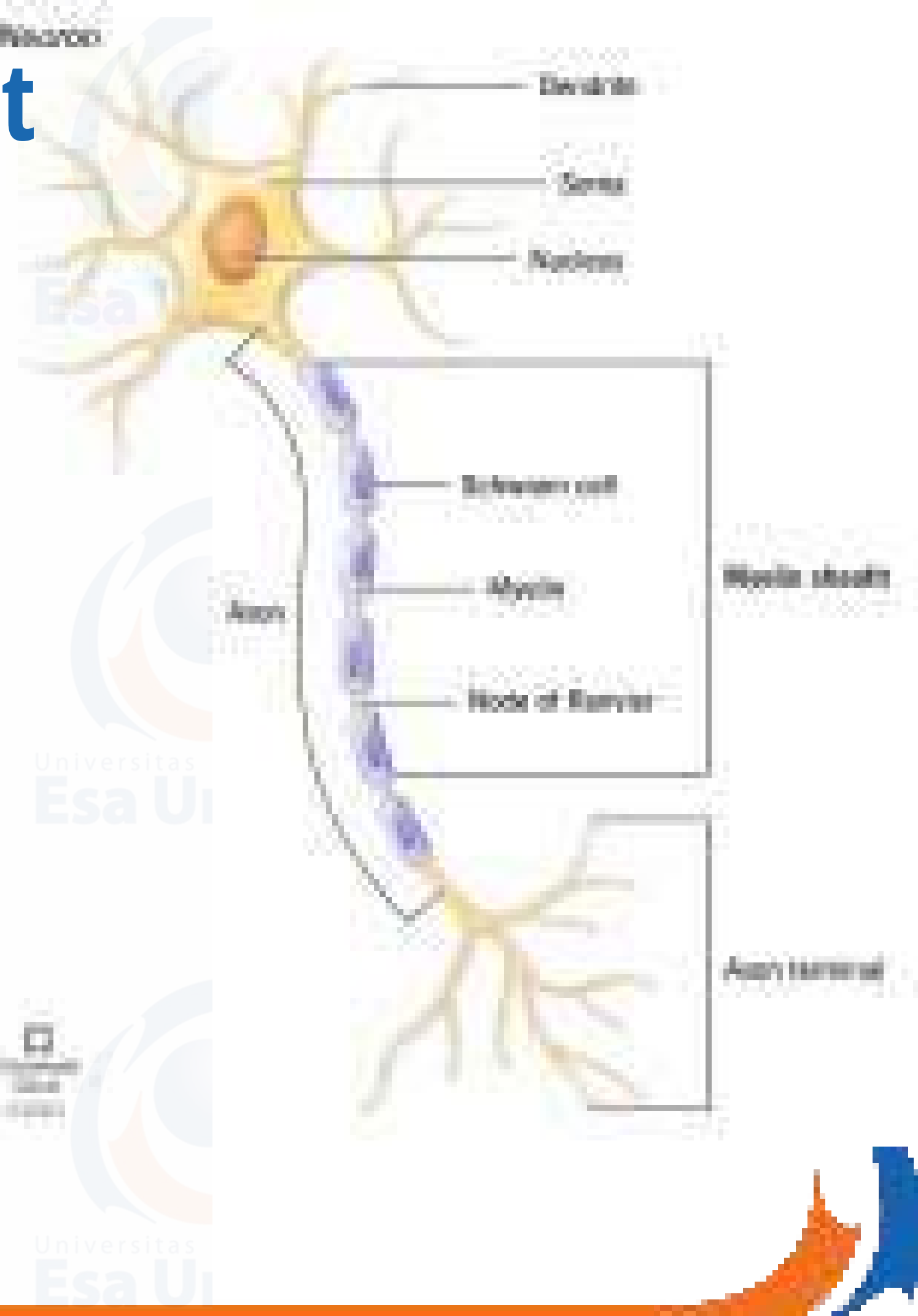
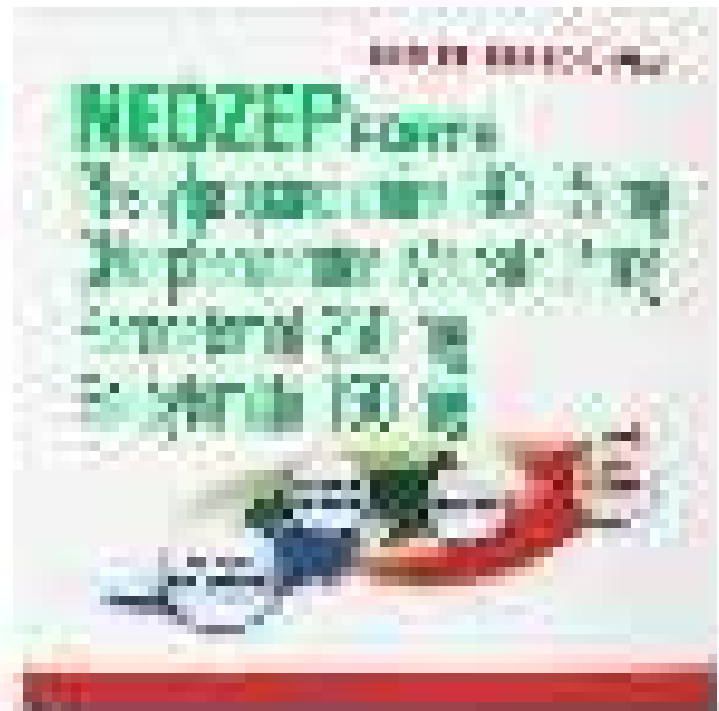
↓
confusion, tachypnea,
hypotension, and a
bradycardia

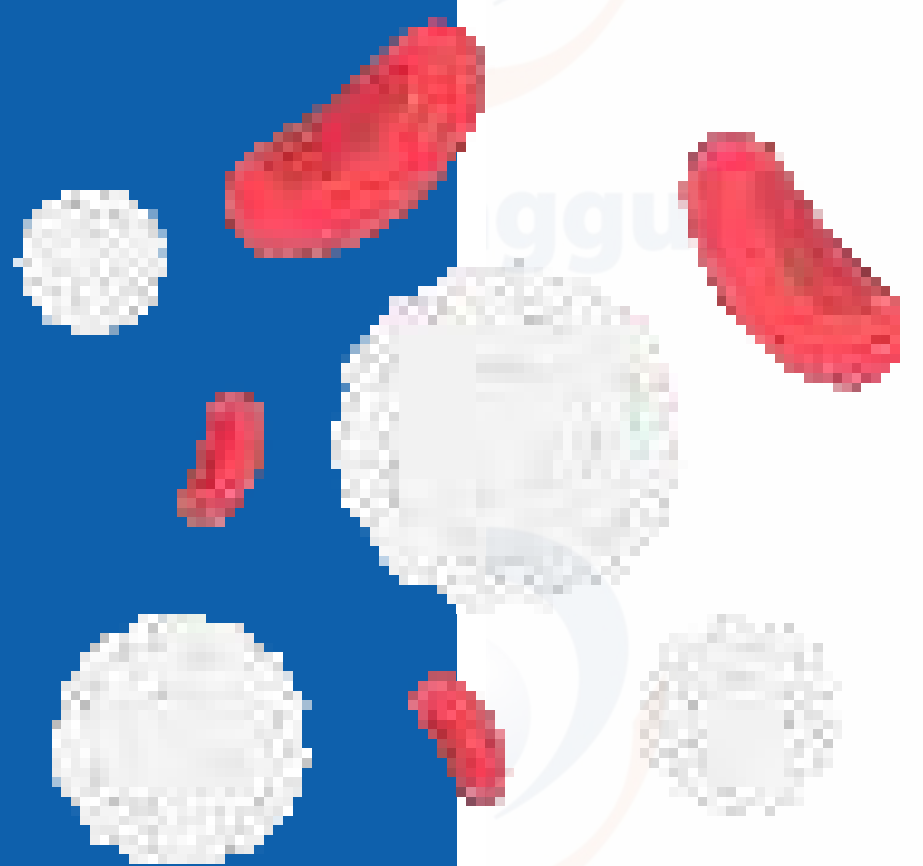
↓
Death



Demyelinasi Agent

- Hexaklorofen, Pb, salisilamid dan thalium dapat menyebabkan kerusakan mielin: timbulkan kebingungan, kelelahan, tremor, kejang, kehilangan memori, epilepsi, neuritis
- Multiple sclerosis terjadi karena gangguan lapisan mielin





Sistem Darah

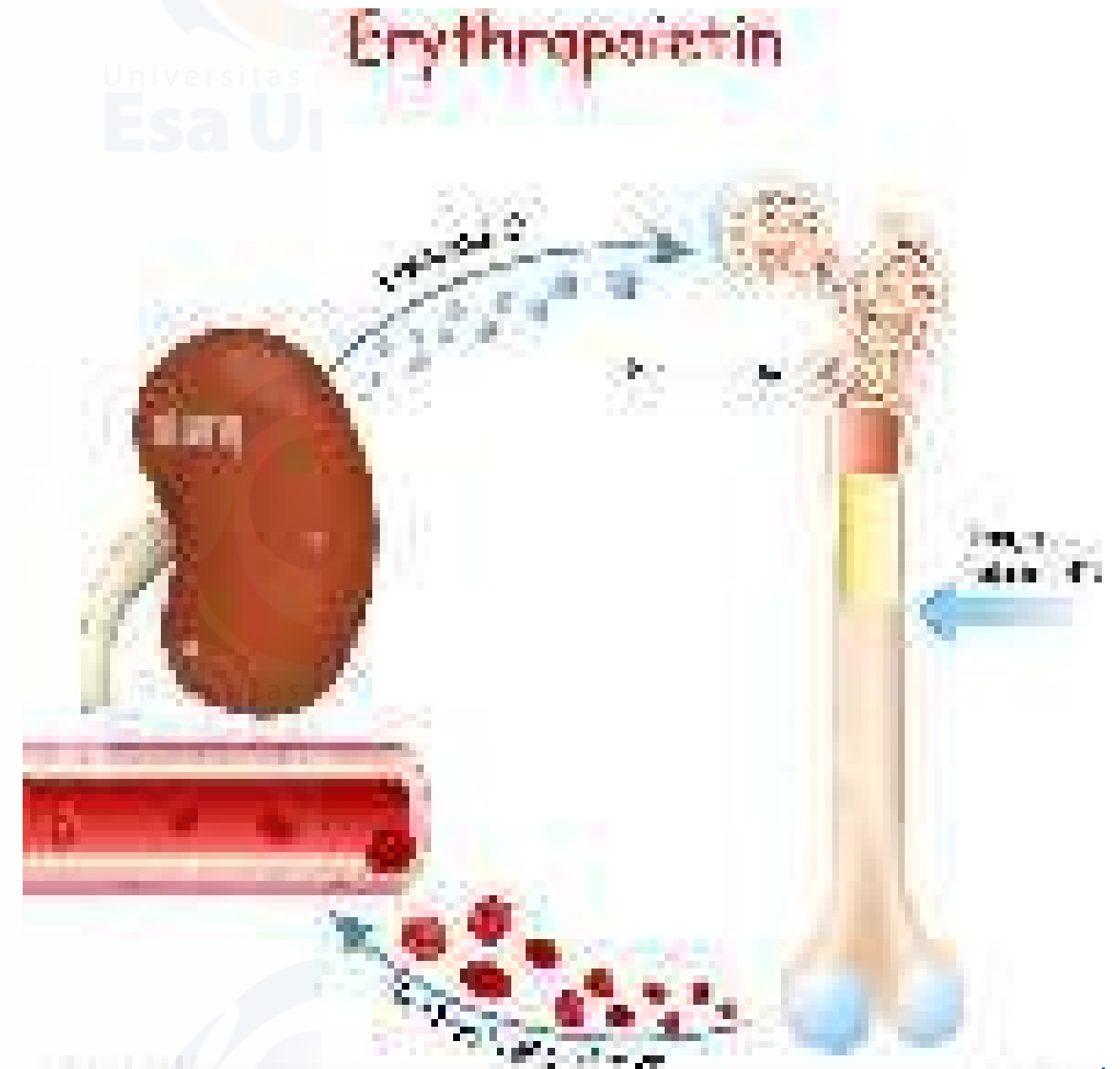
**Padat
(eritrosit,
leukosis,
trombosit)**

**Plasma
(protein,
gula, garam,
cairan)**



Toksisitas pada Eritrosit

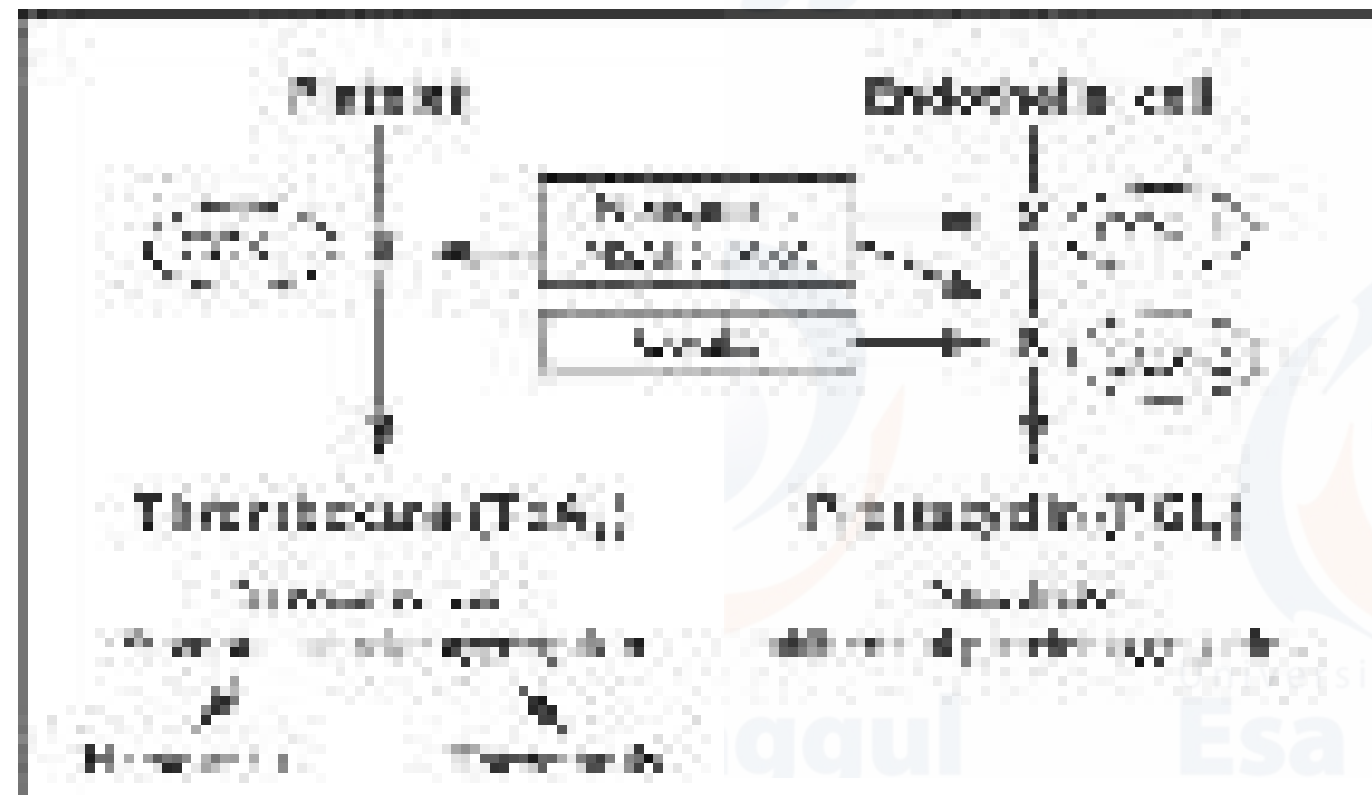
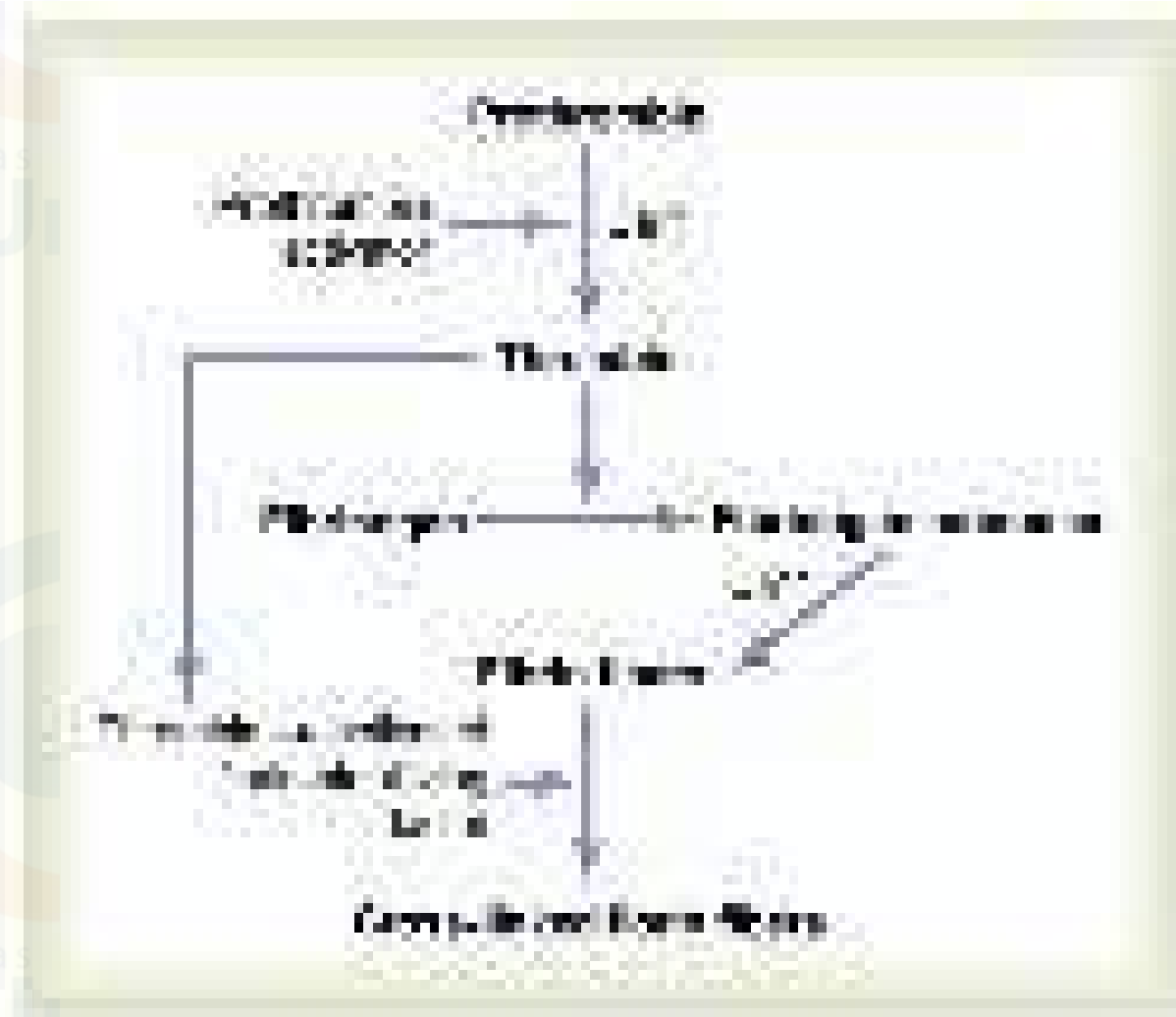
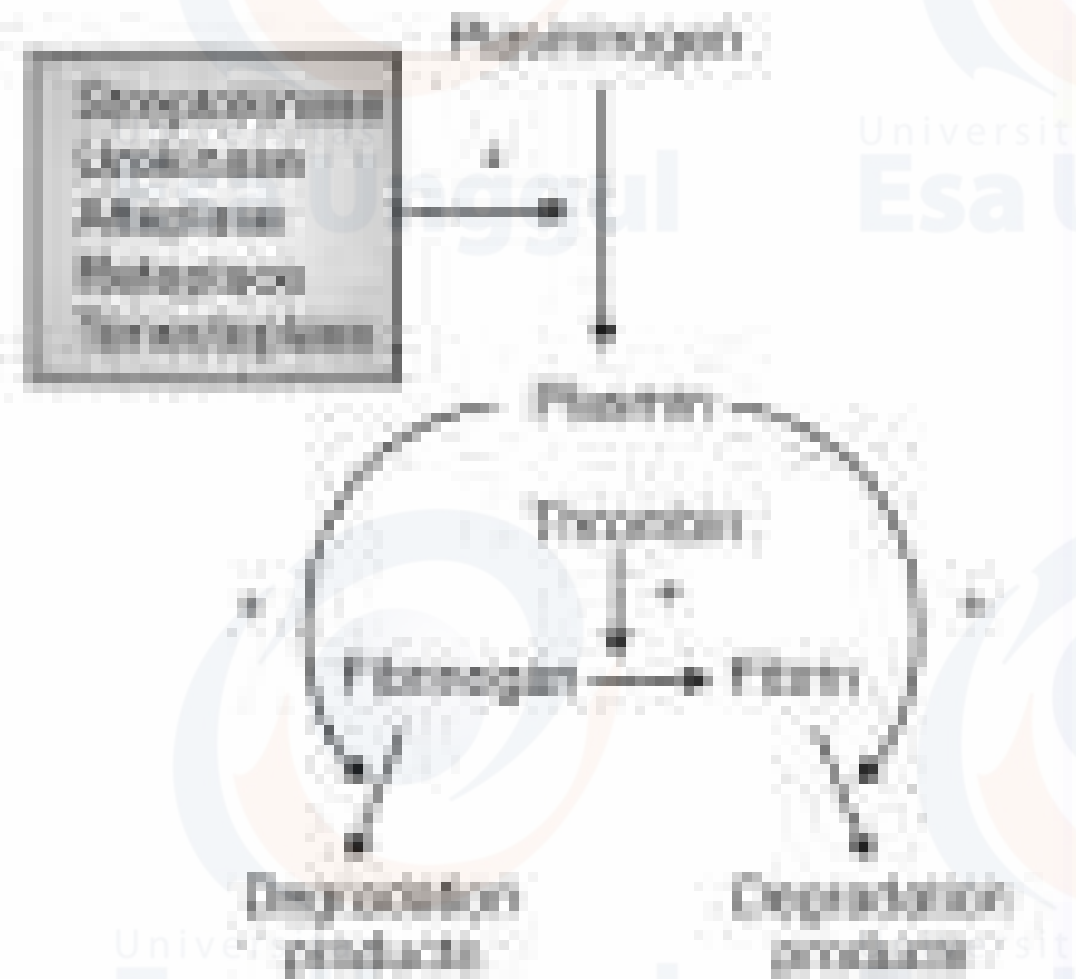
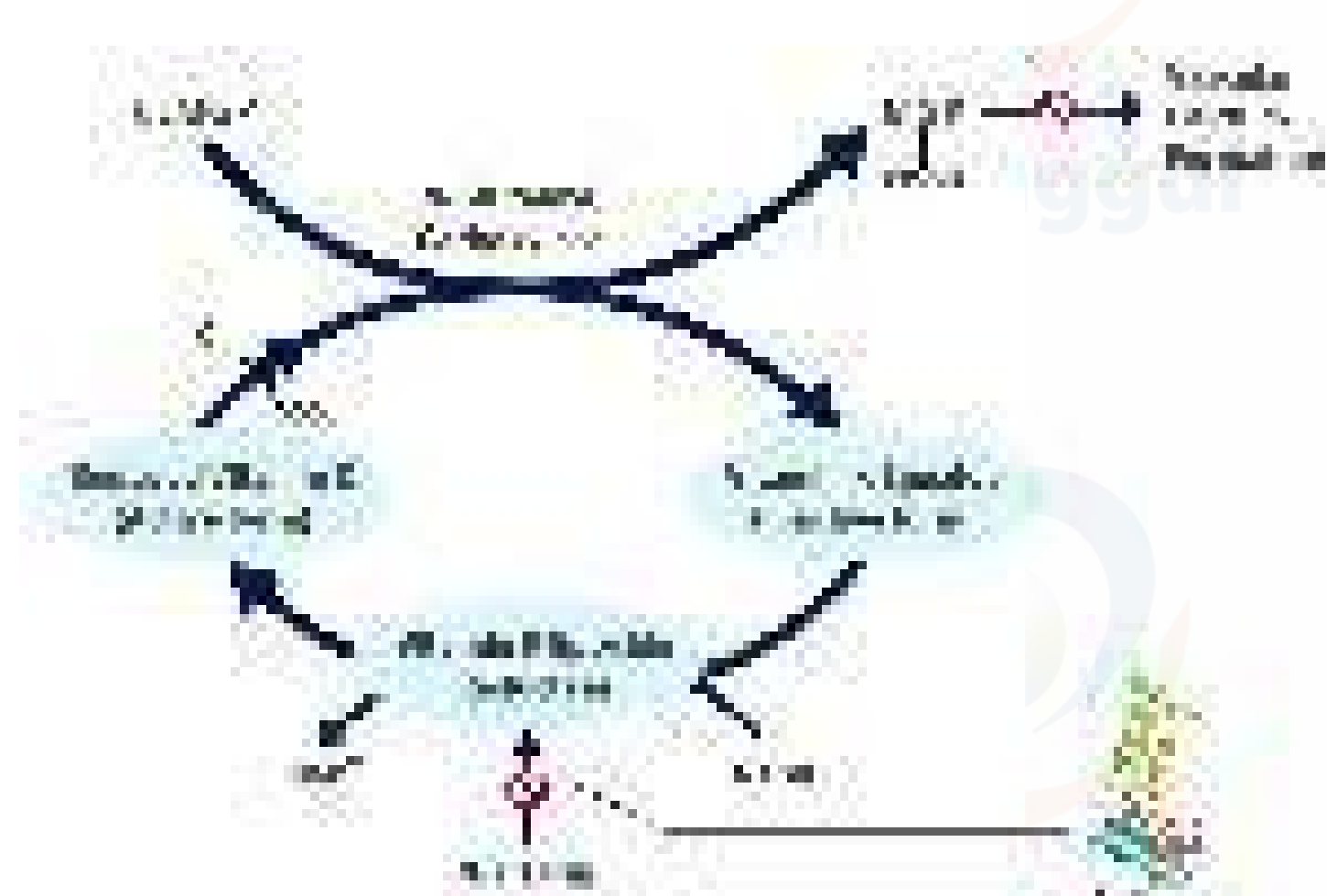
- Arsen, metilen blue, naftalen , fenilhidrazin dan primaquin mengikat membran eritrosit & dapat mendenaturasi hemoglobin
- Defisiensi as folat, vit B12, besi -- menyebabkan defisiensi eritrosit
- chemotherapy agent - suppression of erythrocyte



- REF diproduksi sebagai respon hipoksia (sinyal oksigen dari hb), feedback negatif positif.



Toksisitas pada Trombosit



- Fibrinolitik/ trombolitik
- antagonist vitamin K - warfarin
- anticoagulant
- NSAID - decrease agregasi platelet
- chemotherapy agent



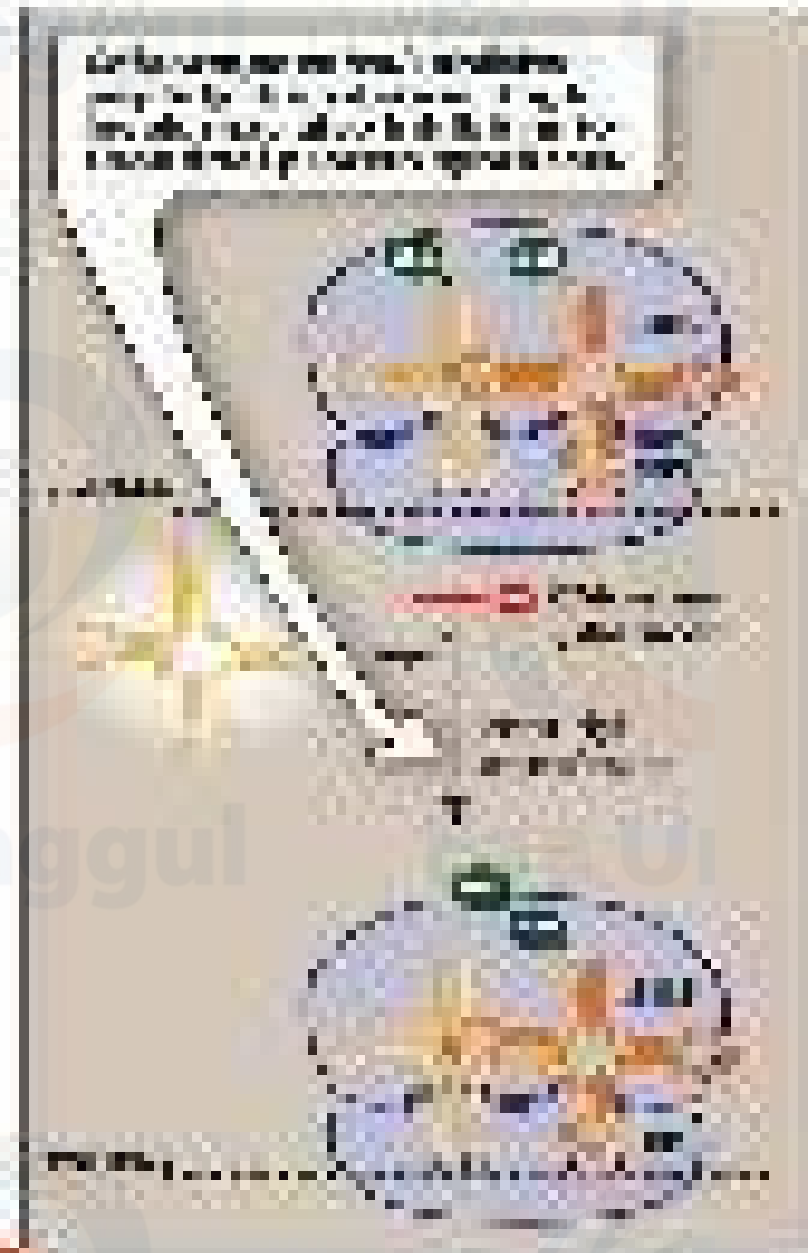
Toksisitas pada Leukosit



White Blood Cells

1. Fagositosis pecahan sel dan patogen
2. Respon imun dan inflamasi

13. MECHANISM OF CHLORAMPHENICOL



Chloramphenicol binds to the bacterial 50S ribosomal subunit and inhibits protein synthesis at the peptidyl transferase reaction.

Because of the similarity of mammalian mitochondrial ribosomes to those of bacteria, protein synthesis in these organelles may be inhibited at high circulating chloramphenicol levels, producing bone marrow toxicity.

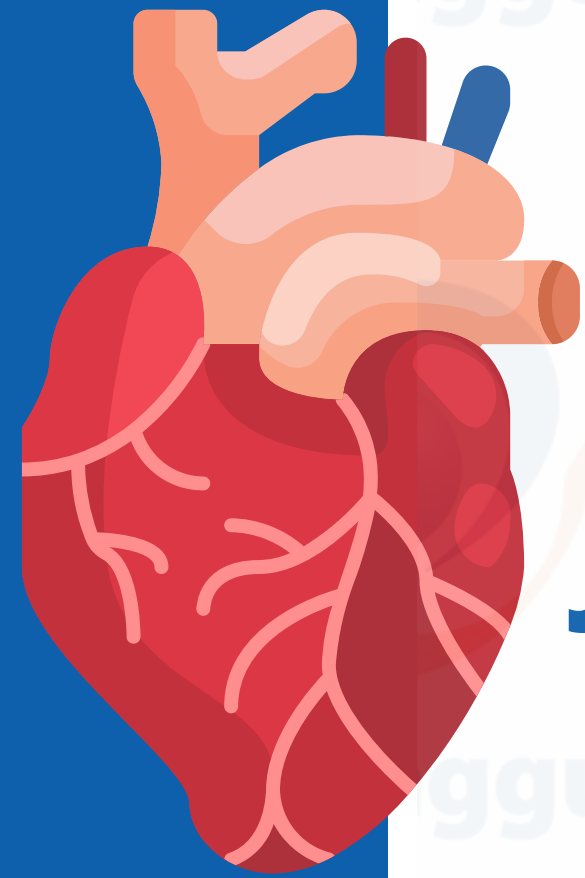


chemotherapy agent leads to leucopenia

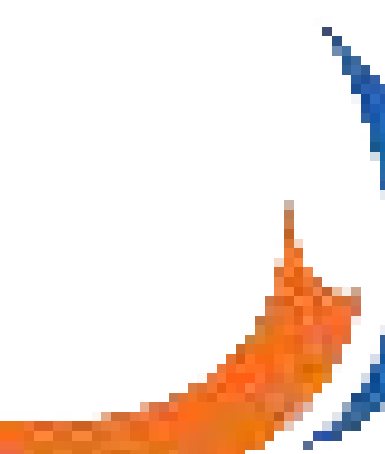


Hepar

1. Metabolisme - detoksifikasi
2. Eksretori dan degradasi (empedu, bilirubin, eritrosit)
3. Koagulasi (produksi prothrombin & fibrinogen)
4. Endokrin (sekresi GH, angiotensinogen)
5. Sintesis protein (albumin, lipoprotein)

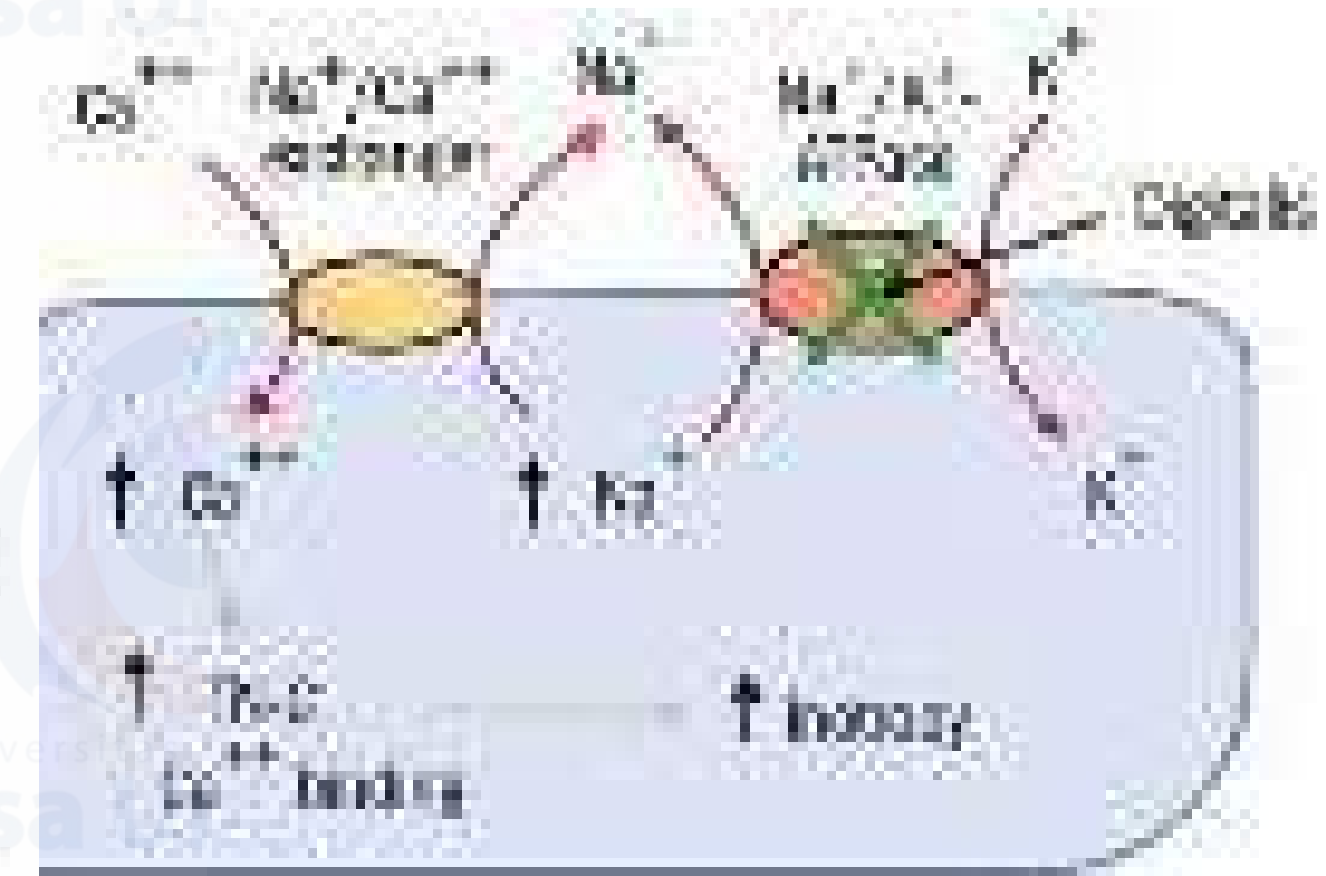
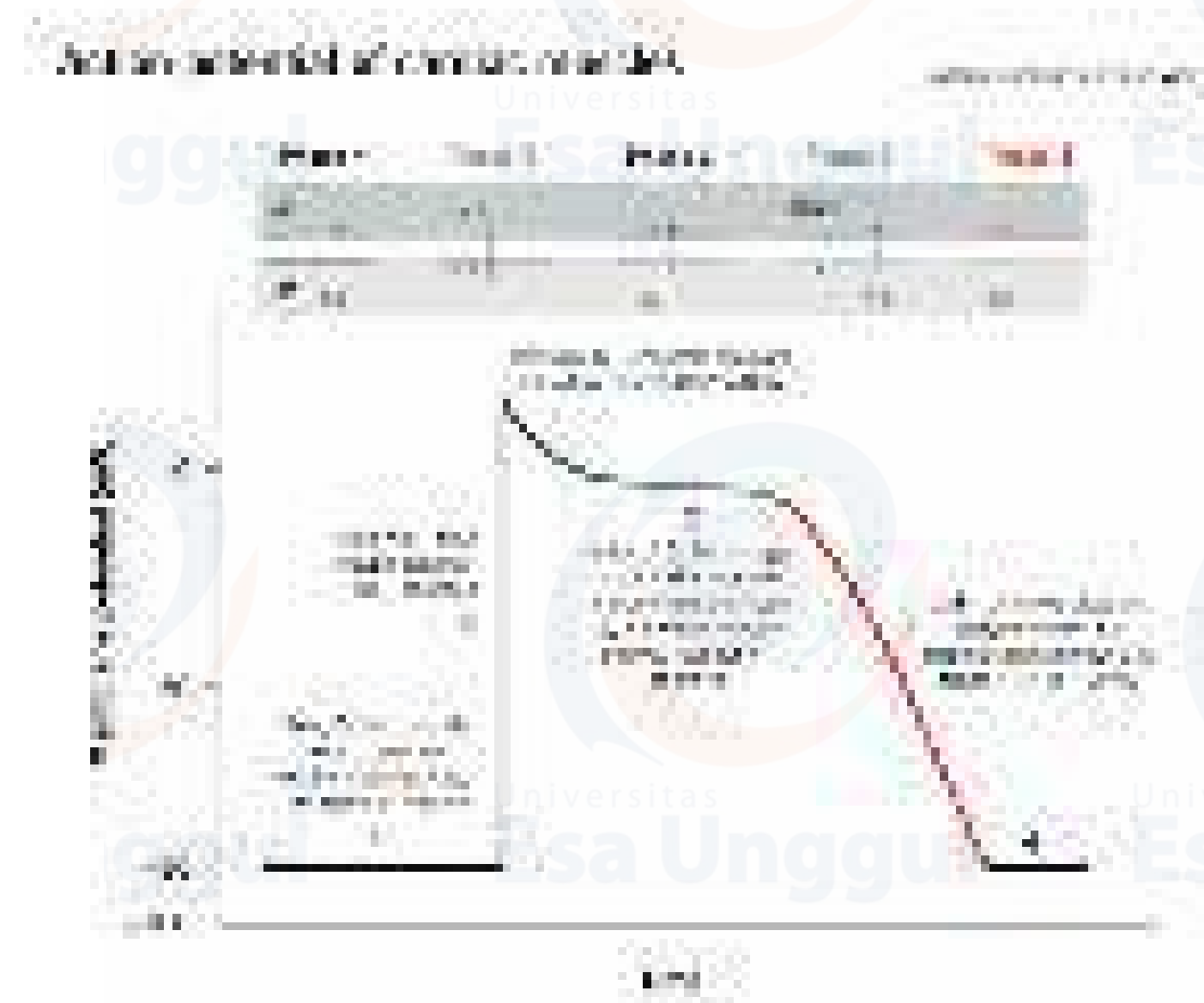
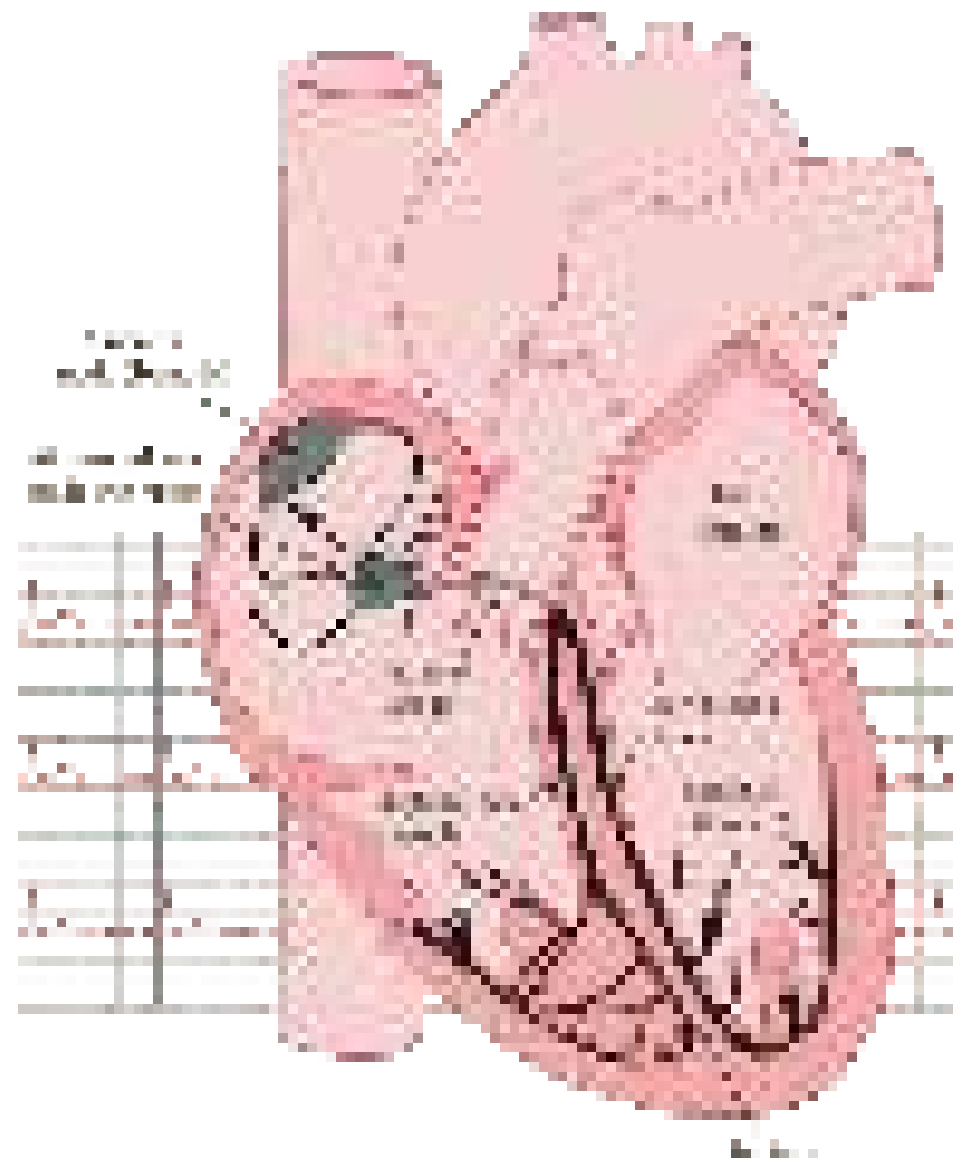


Jantung

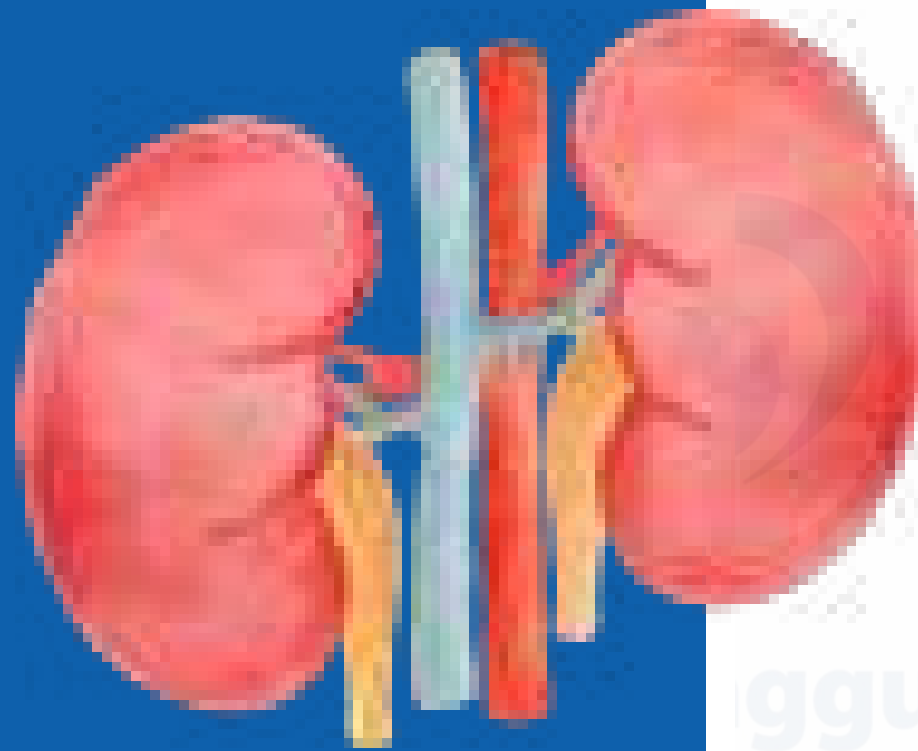




Toksisitas pada Jantung



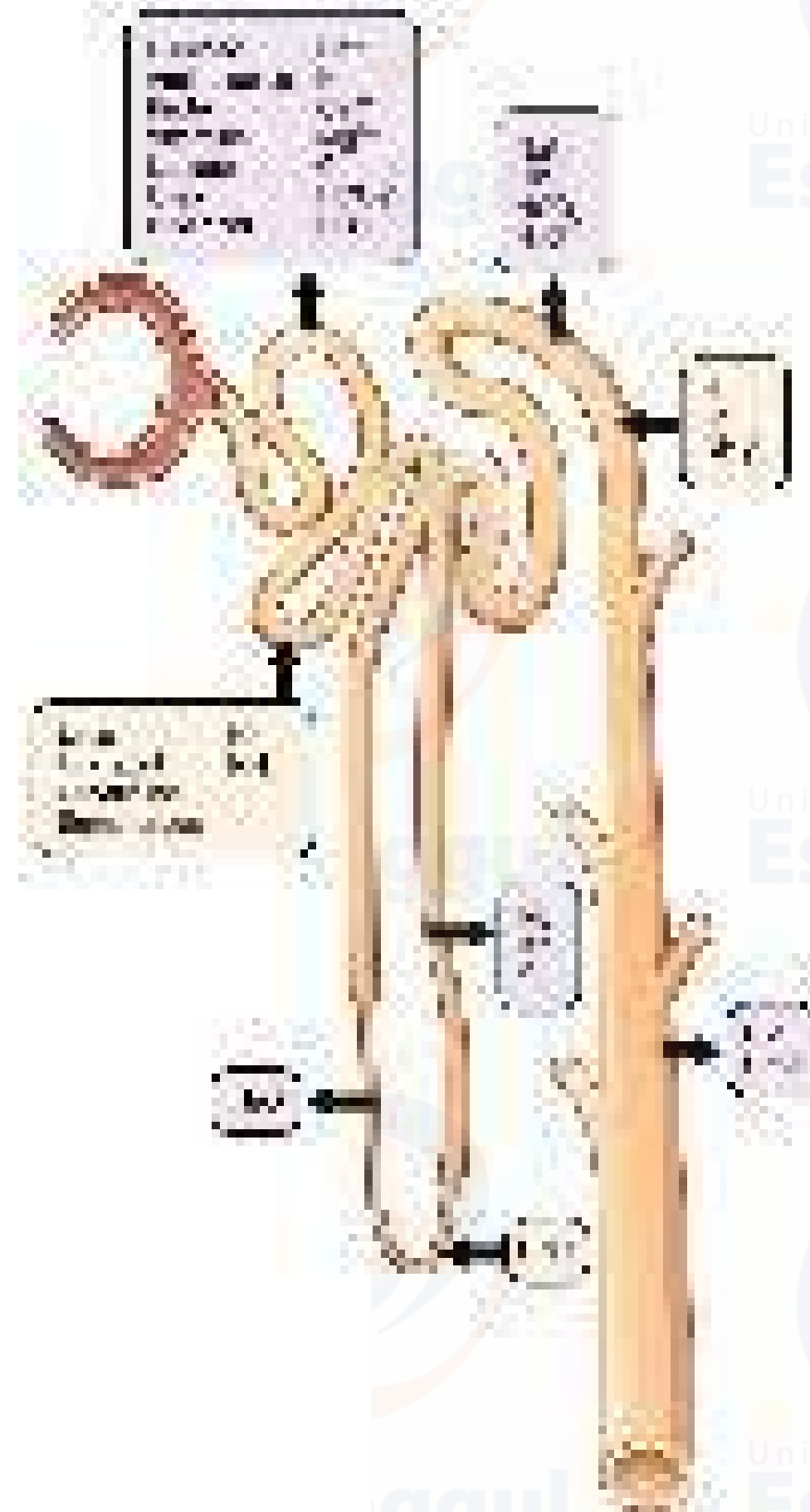
1. Gangguan elektrik jantung: Co / Ba, Mg, Pb, Cd, Co
2. Perubahan konduksi dan potensial aksi jantung: pelarut organik non polar
3. Metabolisme dan kerja jantung (supply oksigen) : Gas CO, Methan
4. Perubahan kontraktilitas dan fibrilasi jantung: Co / digoksin



Renal

1. Eksresi
2. Homeostasis
3. Fluid balance
4. Regulator blood pressure

Toksisitas pada Renal

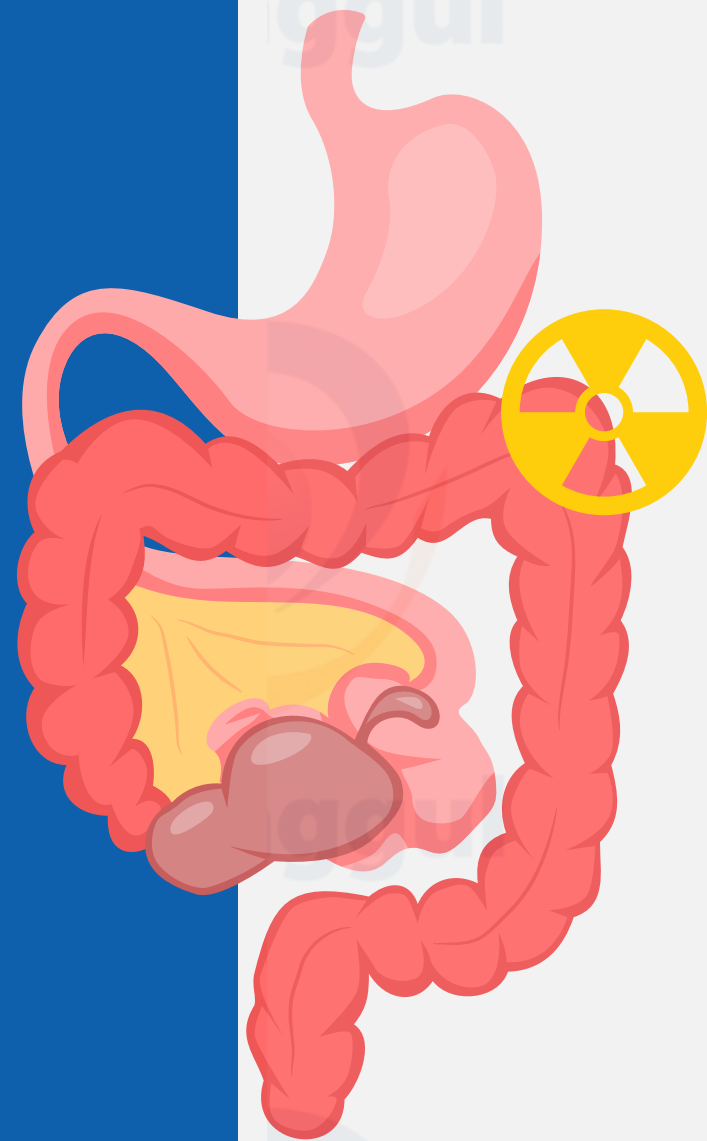


1. Gangguan proses ekskresi dan reabsorpsi: **Cd²⁺** (inhibisi reabsorpsi protein = proteinuria), **Mg²⁺ dan Pb** (alteration proximal function - anuria, proteinuria, polyuria, edema, glikosuria) - death
2. Obstruksi tubulus ginjal - kristal (mengendap): **Metotreksat, sulfonamid**

**Rise your
hand!**

**any
question?**





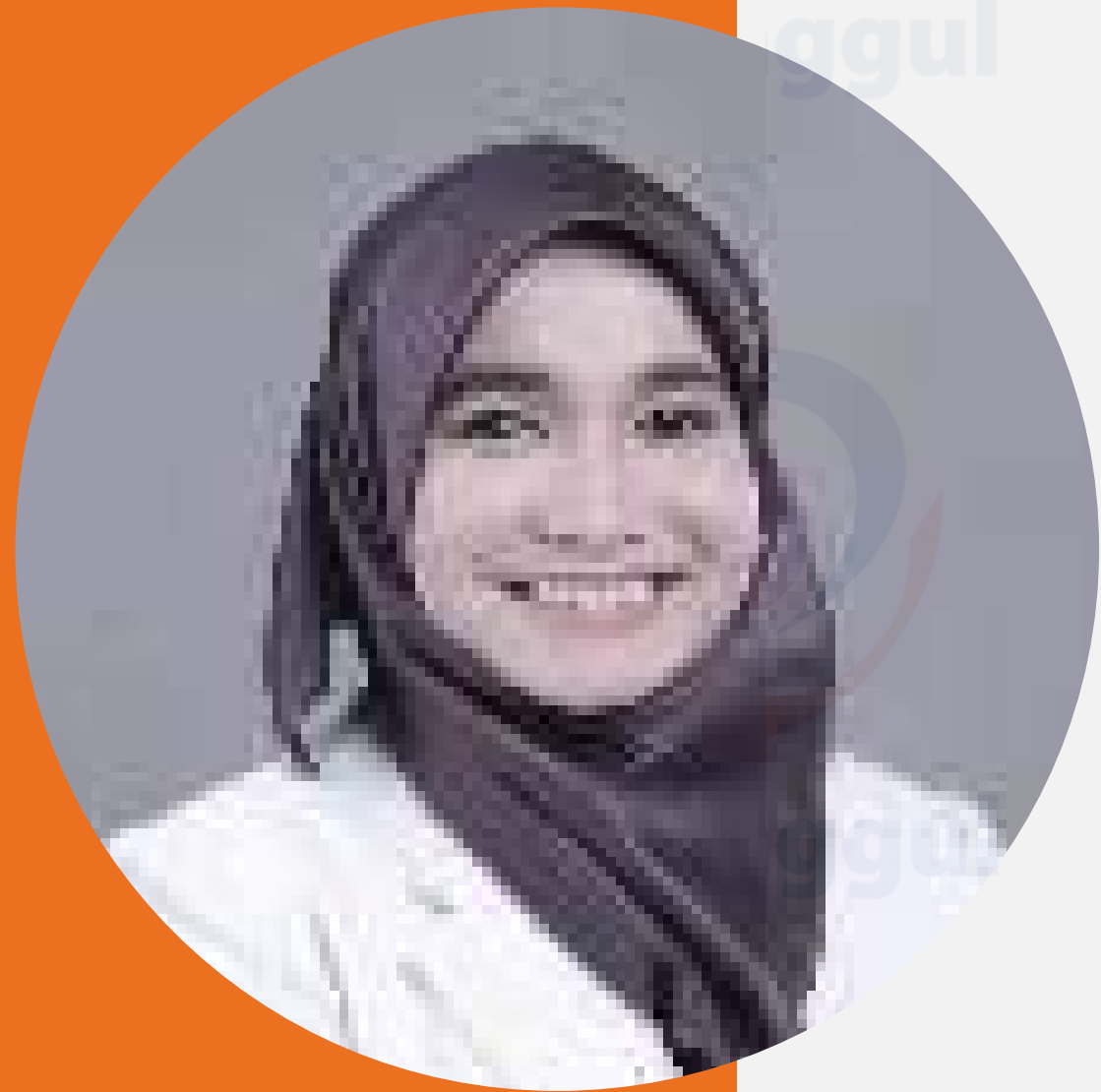
PSF112

Menilai Keamanan Zat kimia/ Makanan

Sesi Ke 11

Topik Sesuai RPS:

Mahasiswa mampu menjelaskan keamanan zat kimia/
bahan makanan



Dosen Pengampu:

apt. Nadiya Nurul Afifah, M.Farm.Klin

NID:

223080974

E-mail:

nadiya.nurul@esaunggul.ac.id

Topik Sebelum UAS

Sesi 8

Prinsip umum toksikologi

Sesi 9

efek toksik dari zat/bahan

Sesi 10

Target organ efek toksik

Sesi 11

Keamanan zat kimia/
bahan makanan

Sesi 12

toksikofarmakologi

Sesi 13

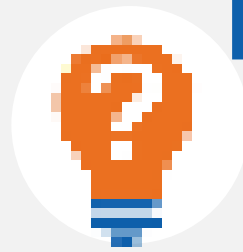
uji toksisitas
konvensional

Sesi 14

uji toksisitas khusus

**Ujian
Akhir
Semester**

Bahan Makanan Primer



Keamanan Makanan

Zat Tambahan Makanan (ZTM) / Aditif

Bukan merupakan komponen utama makanan, tapi merupakan tambahan yang diberikan dalam jumlah kecil untuk memberi rasa enak atau menyedapkan makanan atau diperlukan dalam proses pembuatan makanan

- Zat kimia (dalam jumlah kecil) : lolos uji toksisitas, tidak memiliki sifat kumulatif
- Bukan merupakan bahan makanan: pewarna tekstil (kerusakan eritrosit & DNA damage), boraks/ asam boraks (kerusakan neuron dan otak)

Seleksi/ penapisan ZTM tahap 1

- Uji toksisitas in vivo pada hewan
Syarat: paparan Dosis/ kgBB hewan uji setiap hari (selama 2 tahun), dengan result NEL (**No Effect Level**).



- Menentukan Ambang Batas

Kadar Ambang Batas: $(NEL / 100)$

Contoh

NEL ZTM x = 100mg/kgBB tikus/ hari

Maka nilai batas aman ZTM x untuk manusia adalah: **$100/100 = 1\text{mg/}$**
kgBB manusia/ hari.

Interpretasi:

Manusia 50 kg dapat mengonsumsi maksimal 50mg zat x setiap hari seumur hidup tanpa efek toksik

Diatas kadar ambang, **ZTM tidak diperbolehkan diberikan**

Seleksi/ penapisan ZTM tahap 2



- Uji Toksisitas Post Marketing :
 - Setelah ZTM dipasarkan dan digunakan secara luas
 - Kelainan/ toksisitas yang dapat timbul pada organ, teratogenic, karsinogenesis - **delayed effect**

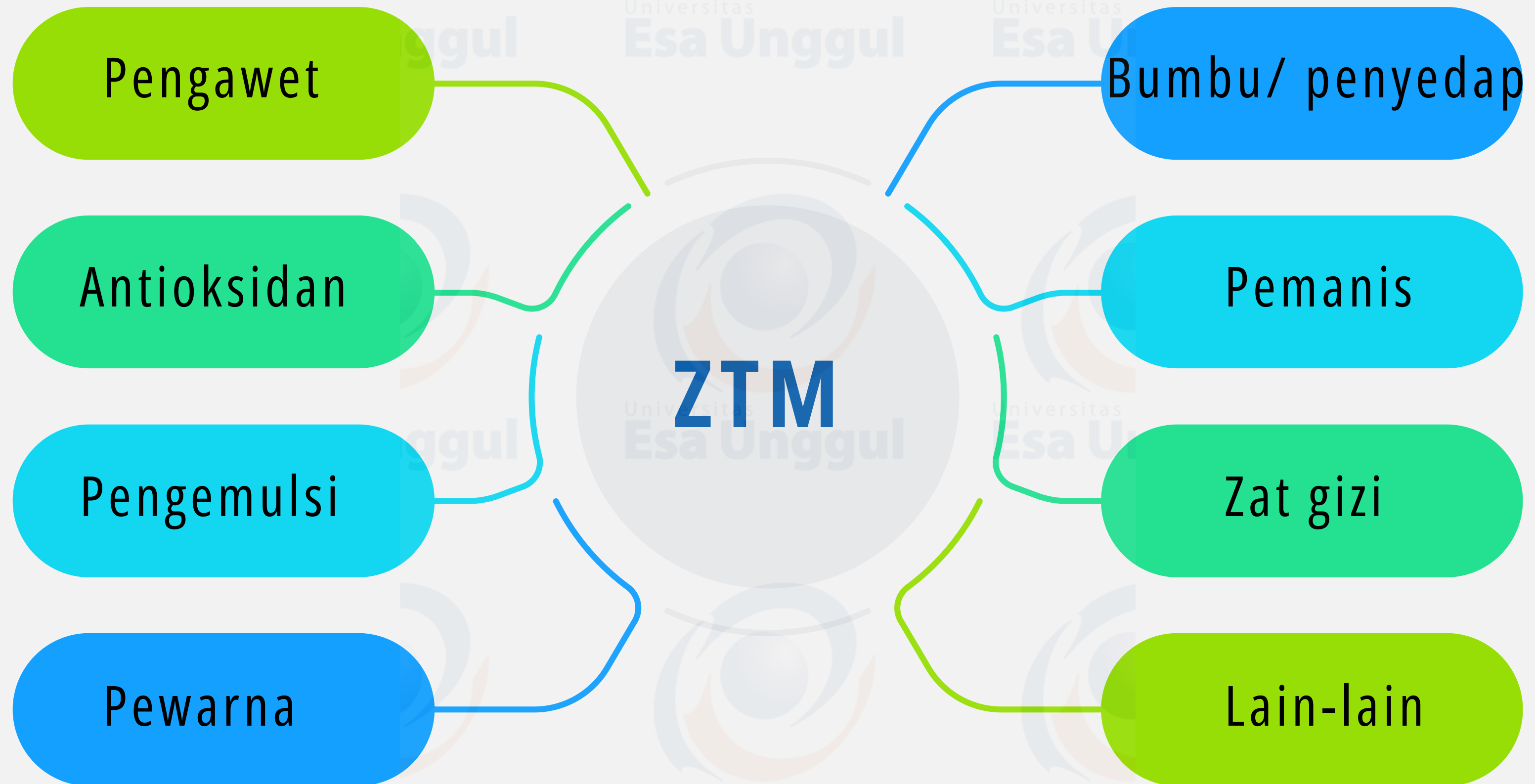
Three main types of post-marketing surveillance

1	2	3
Treatment utilization study	Post-marketing relative contraindications	Post-marketing clinical study
<p>A survey of a wide range of patients.</p>	<p>A Review of the medical literature and clinical practice.</p>	<p>Verification of safety of the drug in a large number of patients who are not in the clinical trial.</p>

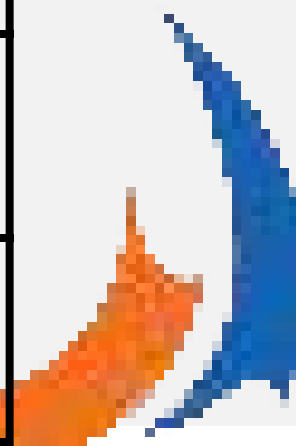


Klasifikasi ZTM





ZTM	Kegunaan	Contoh
Pengawet	Memperpanjang shelf-life, inhibisi pertumbuhan mikroba	Asam Benzoat, Asam Propionat, Asam Sorbat, Nitrat dan Nitrit
Antioksidan	Mencegah bau tengik pada minyak, buah, dan sayur, inhibisi oksidasi (kecoklatan)	Asam Askorbat, BHA, BHT
Pengemulsi/pengental	Menjaga homogenitas dan stabilitas	Mono/ digliserida, lesion, gom
Pewarna	Meningkatkan daya tarik visual	Karoten, Klorofil, Amaran, Indigotin
Bumbu/ Penyedap	Meningkatkan rasa makanan	MSG
Pemanis	Meningkatkan menambah rasa manis, dengan nilai kalori yang sedikit	Siklamat, Sakarin, Aspartam
Zat Gizi	Penambahan zat gizi sintesis	Vitamin, mineral, asam amino essensial
Lain-lain	Pengatur keasaman, zat antibusa, antigumpal, pengembang	





Berdasarkan Struktur Kimia

Kategori A	Kategori B	Kategori C
<p>Toksistas rendah:</p> <p>Co/ gula, polisakarida, lemak dan asam lemak</p>	<p>Toksistas menengah/ belum diketahui:</p>	<p>Toksistas tinggi:</p> <p>co/ halogen organik, alfa beta lakton tidak jenuh</p>



Berdasarkan Kadar

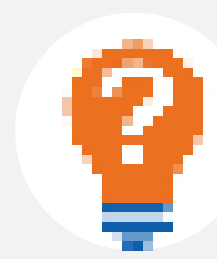
Tingkat	I(ppm)	II(ppm)	III(ppm)
A	<0.05	≥ 0.05	≥ 1
B	<0.025	≥ 0.025	≥ 0.5
C	<0.0125	≥ 0.0125	≥ 0.25

Faktor Keamanan berdasarkan kadar tergantung banyak faktor:
iritasi kulit: 2- 5 ppm, merkuri di ikan : tolerance level 0.4 ppm, afla toksin : 7 ppb



Uji Toksisitas ZTM





Uji Toksikologi dan Evaluasi

- Penelitian biokimia & ADME
- Penelitian toksisitas akut
- Penelitian toksisitas jangka pendek
- Penelitian toksisitas jangka panjang
- Penelitian fungsi reproduksi
- Uji jangka pendek untuk potensi karsinogenesitas
- Penelitian karsinogenesitas
- Uji teratogenesitas
- Observasi pada manusia (post marketing surveillance)





Konversi uji in-vivo hewan ke manusia

- Hasil percobaan pada hewan dapat di ekstrapolasikan ke manusia jika sudah dilakukan pada beberapa jenis spesies hewan menghasilkan tingkat toksisitas yang sama:
Mencit/ tikus - kelinci - monyet
- LD50 suatu ZTM pada hewan in vivo pertama dijadikan patokan
- Hasil true positif & true negative : eksperimen hewan sesuai dengan efek pada manusia
- Hasil false positive & negative: eksperimen pada hewan tidak dapat diinterpretasikan yang sama pada manusia, hasil menunjukkan perbedaan

**Uji toksisitas pada manusia:
Clinical Trial**

THE 4 PHASES IN CLINICAL TRIALS

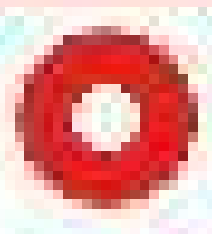
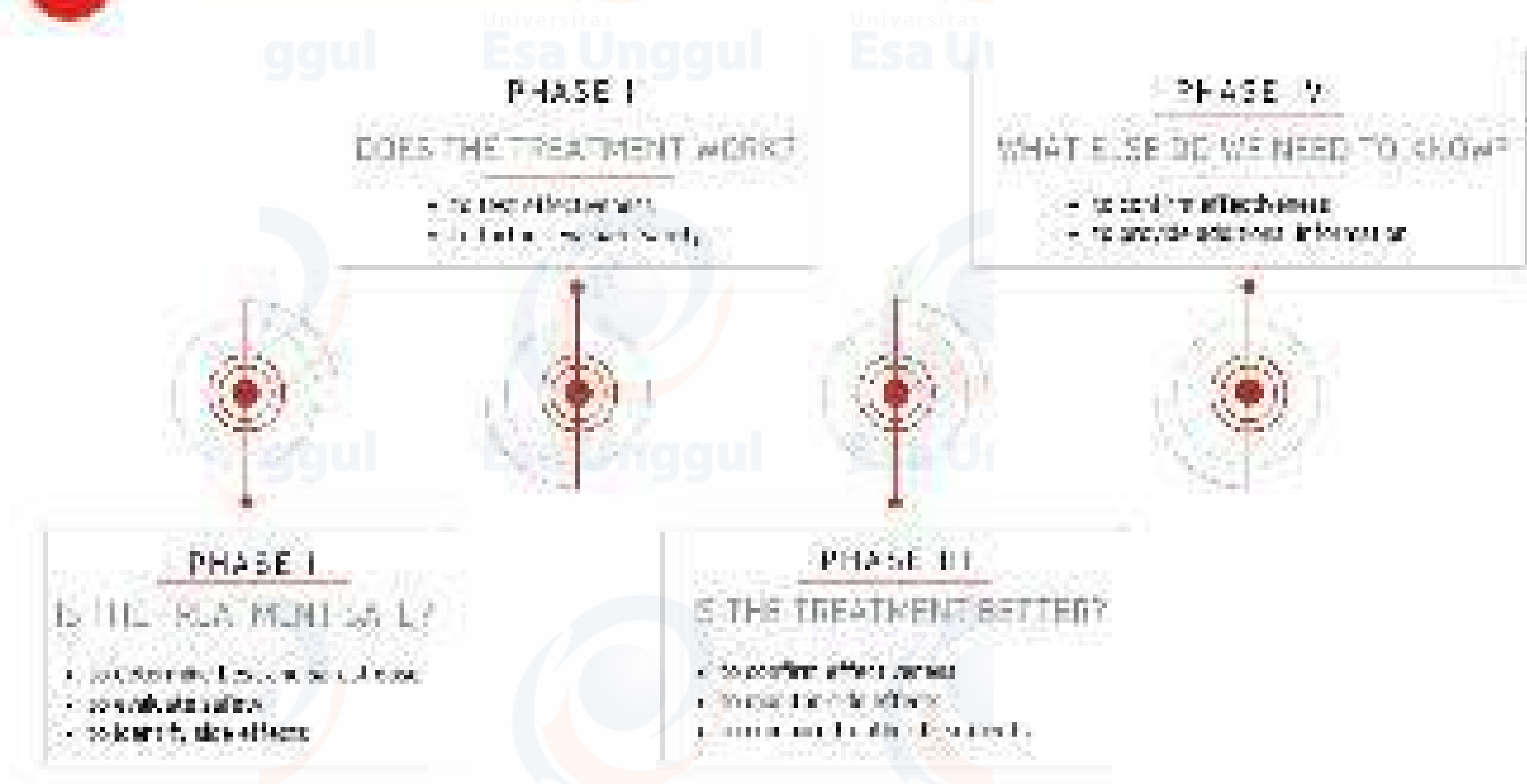


DIAGRAM RESEARCH



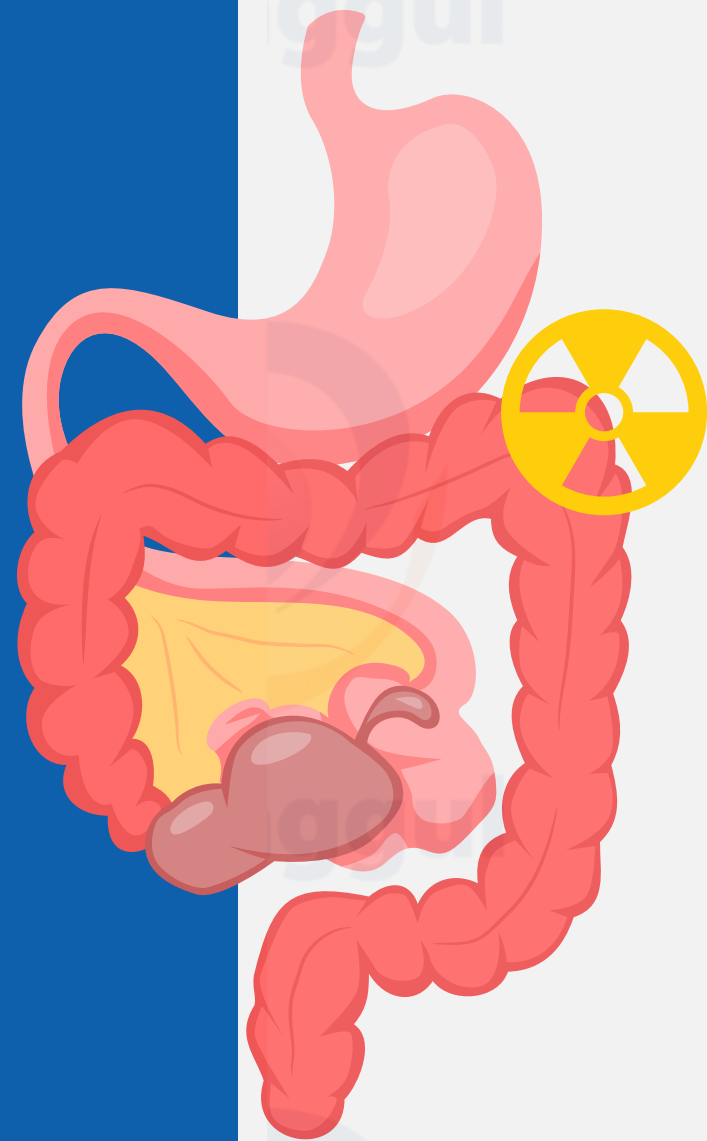
**Rise your
hand!**

**any
question?**



PSF112

Farmako - Toksikologi



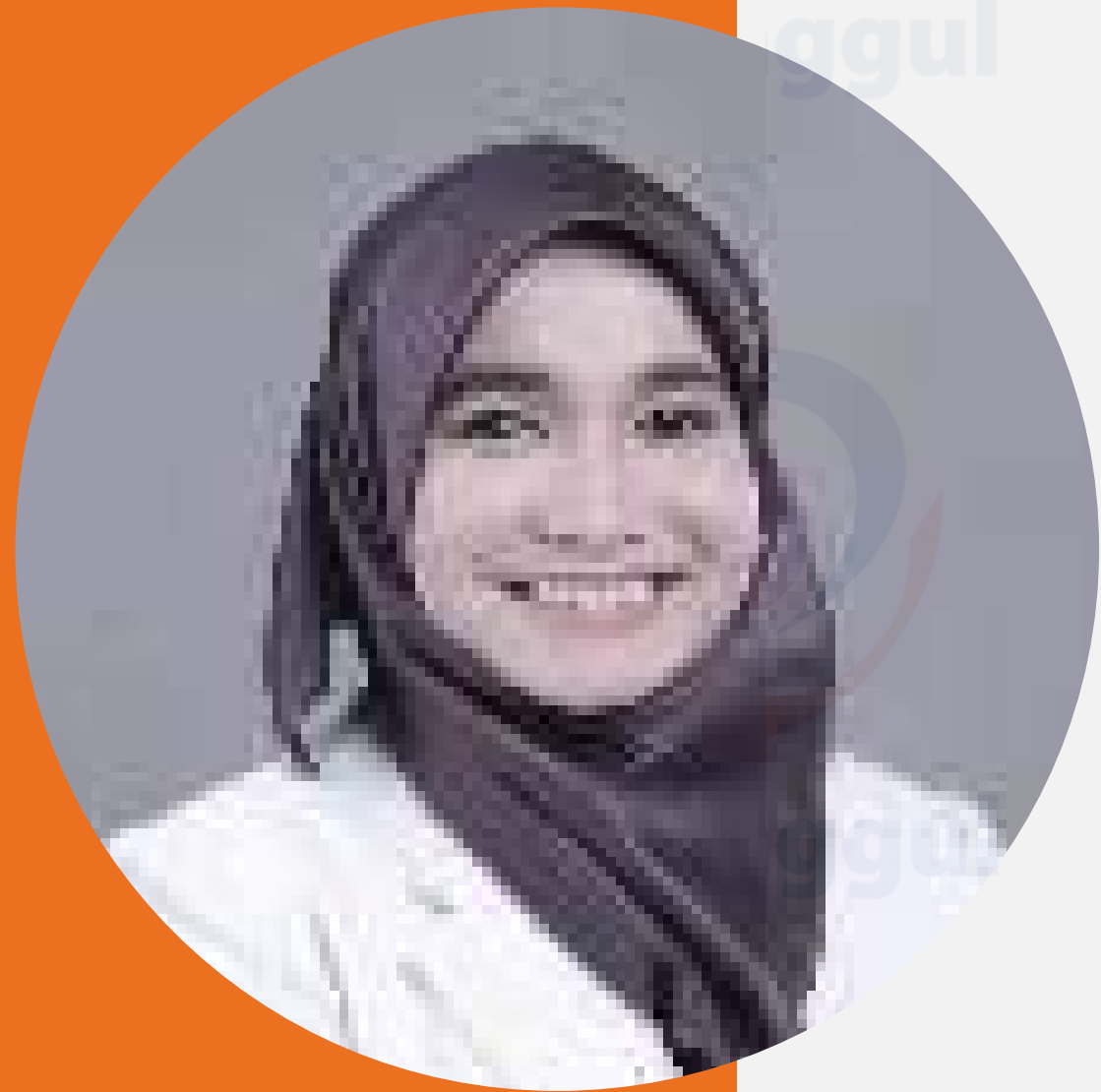
Sesi Ke 12

Topik Sesuai RPS:

Mahasiswa mampu
toksikofarmakologi

menjelaskan

mengenai



Dosen Pengampu:

apt. Nadiya Nurul Afifah, M.Farm.Klin

NID:

223080974

E-mail:

nadiya.nurul@esaunggul.ac.id

Topik Sebelum UAS

Sesi 8

Prinsip umum toksikologi

Sesi 9

efek toksik dari zat/bahan

Sesi 10

Target organ efek toksik

Sesi 11

Keamanan zat kimia/
bahan makanan

Sesi 12

toksikofarmakologi

Sesi 13

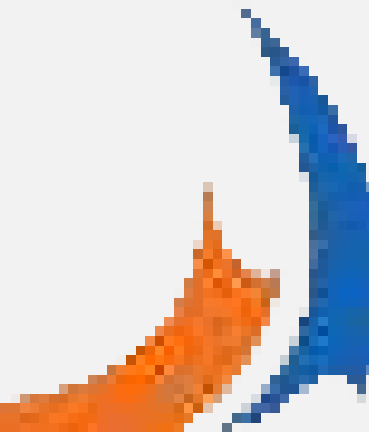
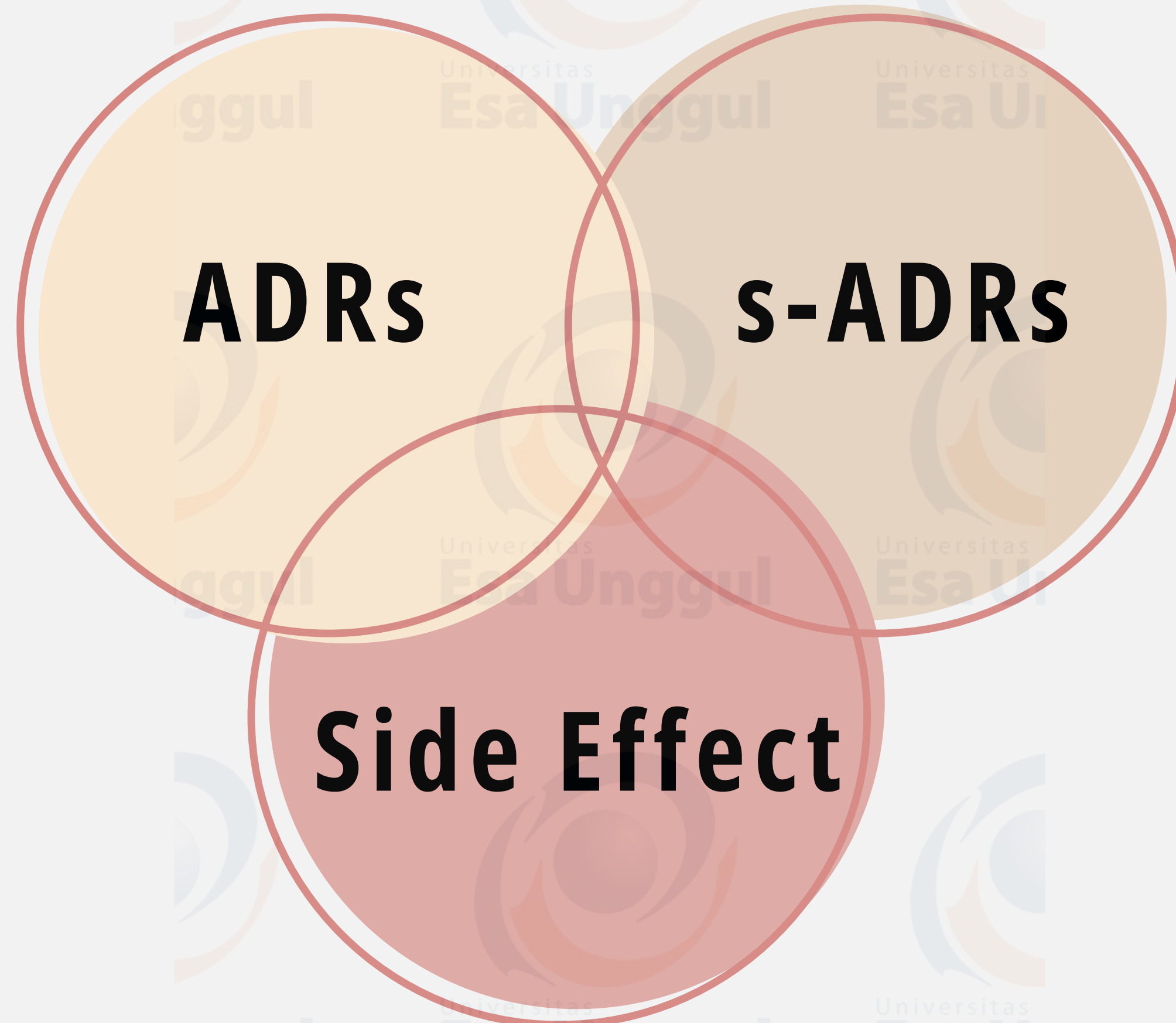
uji toksisitas
konvensional

Sesi 14

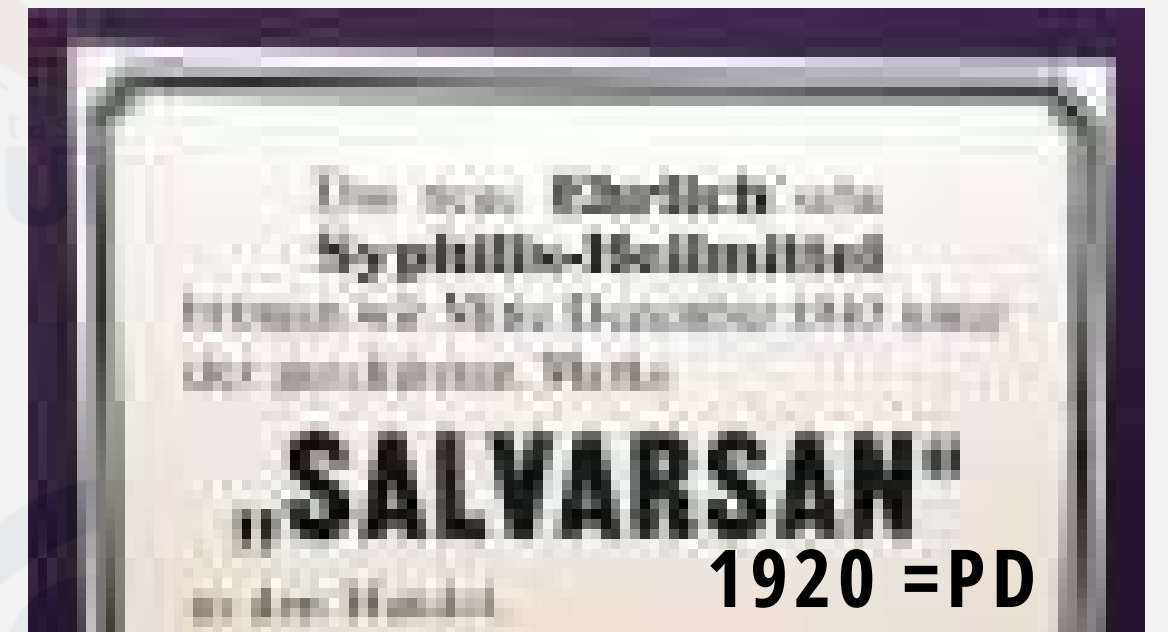
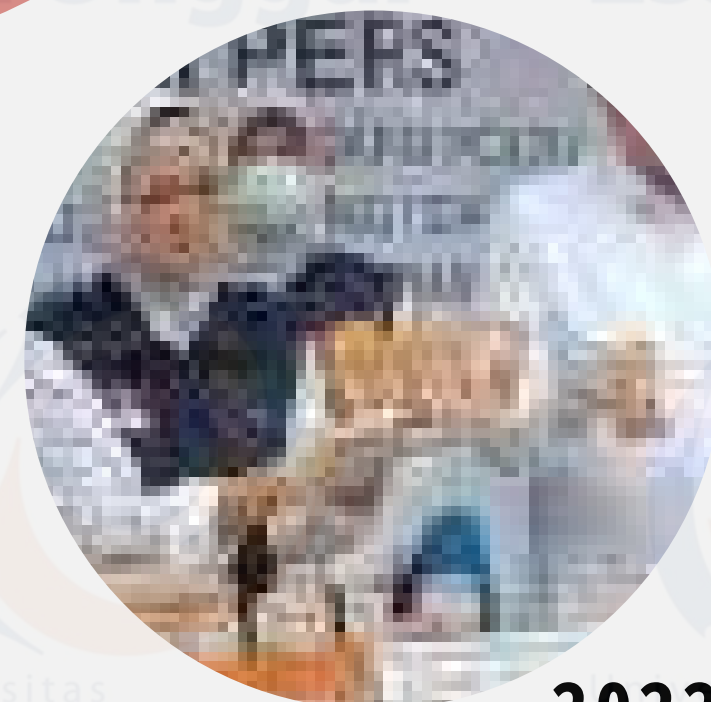
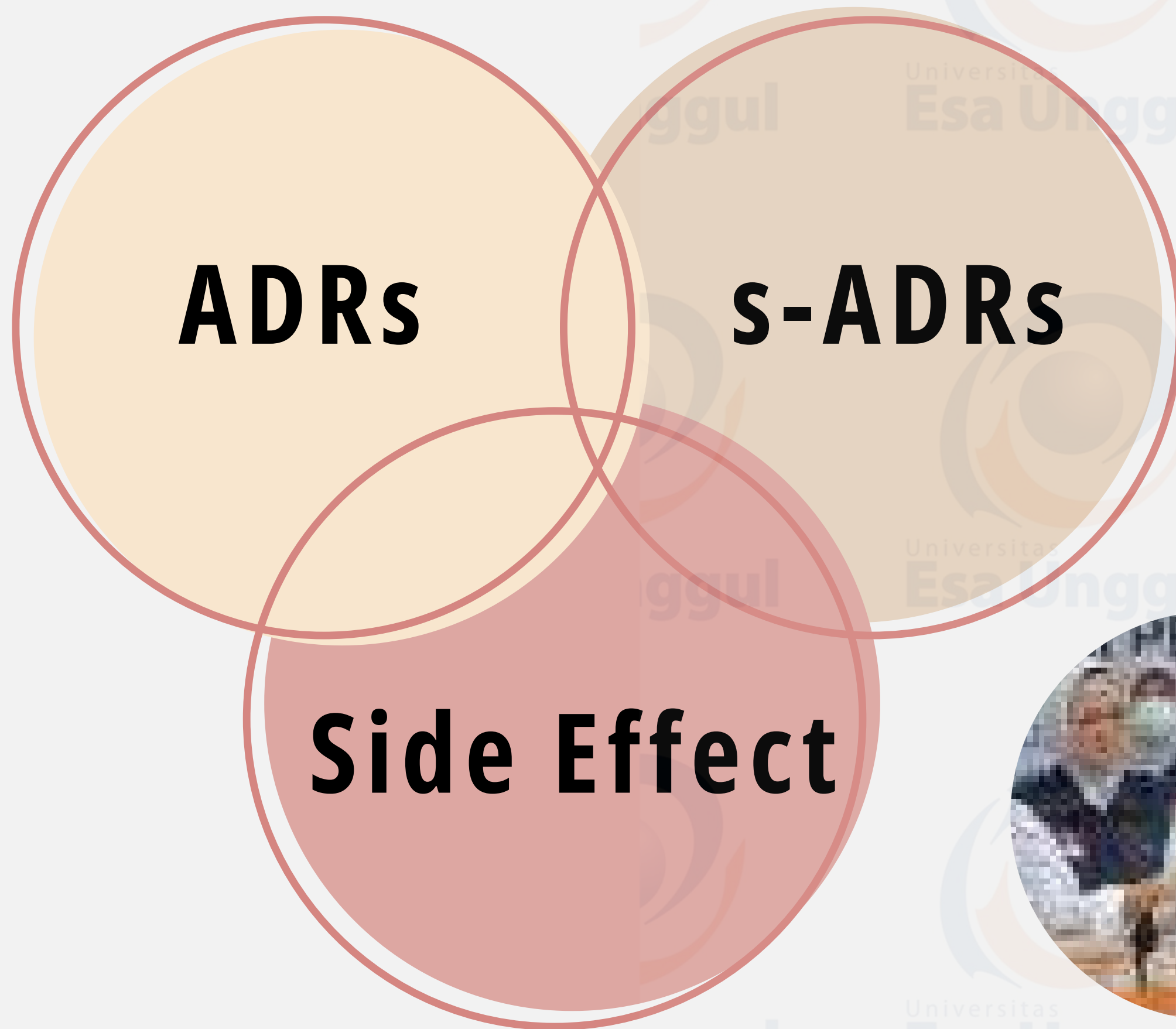
uji toksisitas khusus

**Ujian
Akhir
Semester**

Aplikasi Toksikofarmakologi



Aplikasi Toksikofarmakologi



Re-call product

Journey of new drugs

- Pre-Klinis:
 - Selektivitas & Efektivitas in vitro
 - Toksisitas in vitro
 - Formulasi
 - Sintesis
 - Validasi
 - PK in vitro
 - Efektivitas dan Toksisitas in vivo

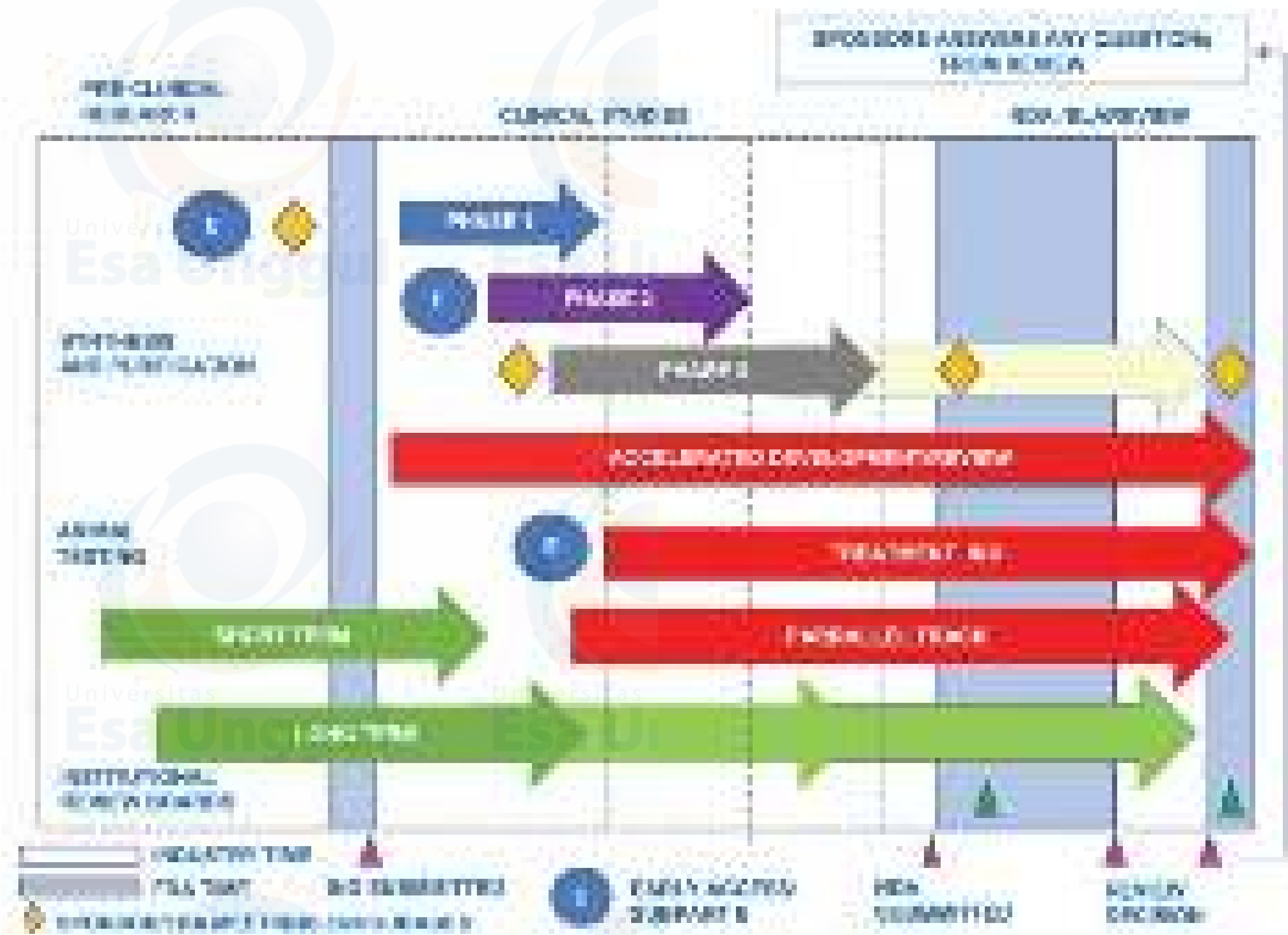


Figure 2. The New Drug Development Process: Steps from Test Tube to New Drug Application Review

Studi Toksisitas in vivo: Pre Klinis

Jenis uji toksisitas in vivo hewan

- Akut (single dose): hasilkan LD50
- Sub akut/ subkronik (2-3 bulan): menentukan organ target toksisitas
- Kronik (6 bulan)
- Life long study: teratogenik, karsinogenik, mutagenik



Tujuan penggunaan hewan:

- Menentukan profil toksikologi secara umum
- Menentukan organ target toksisitas
- Memprediksi keamanan & efek toksisitas pada manusia



Studi Klinis



THE 4 PHASES IN CLINICAL TRIALS

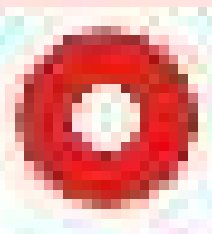
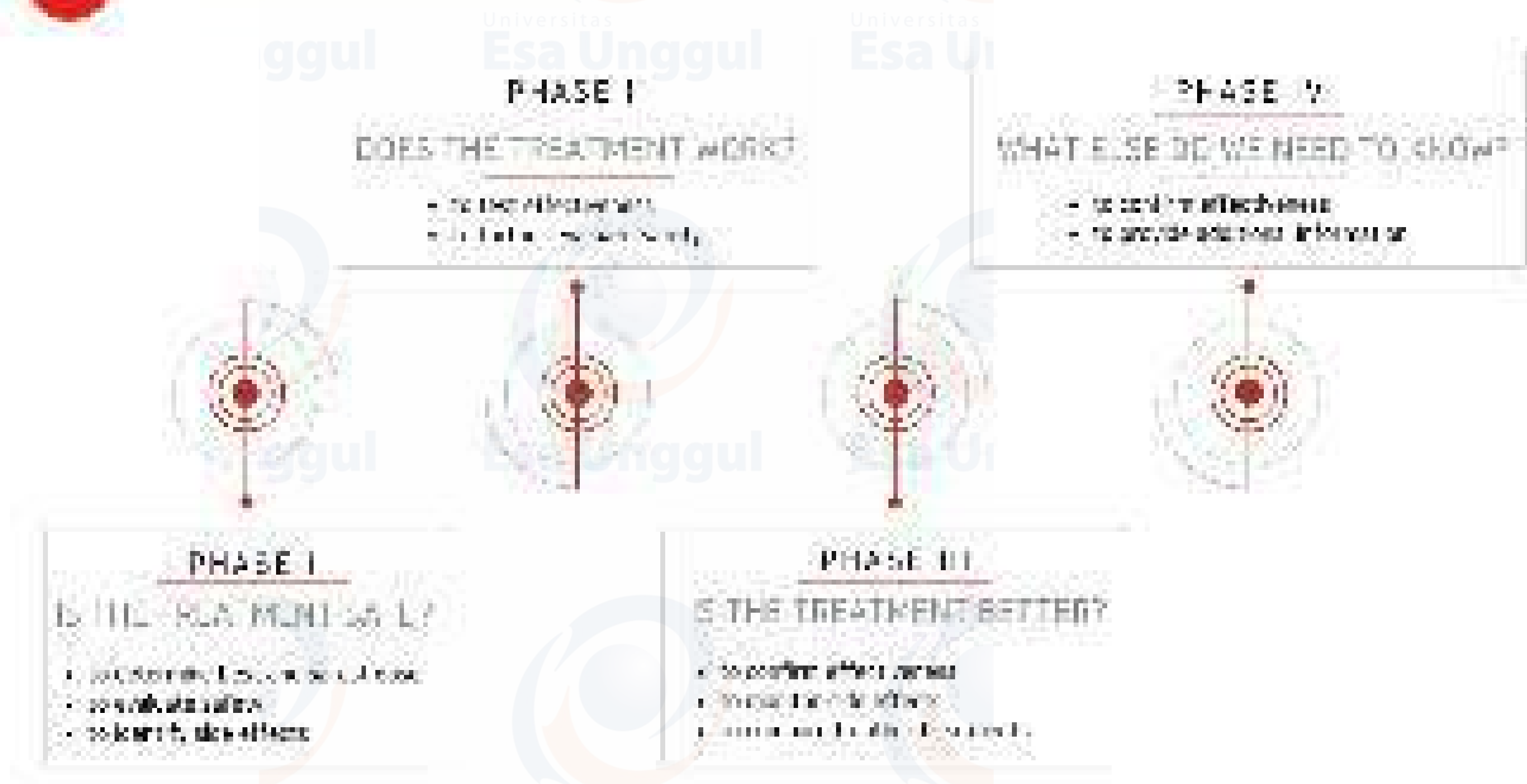


DIAGRAM RESEARCH

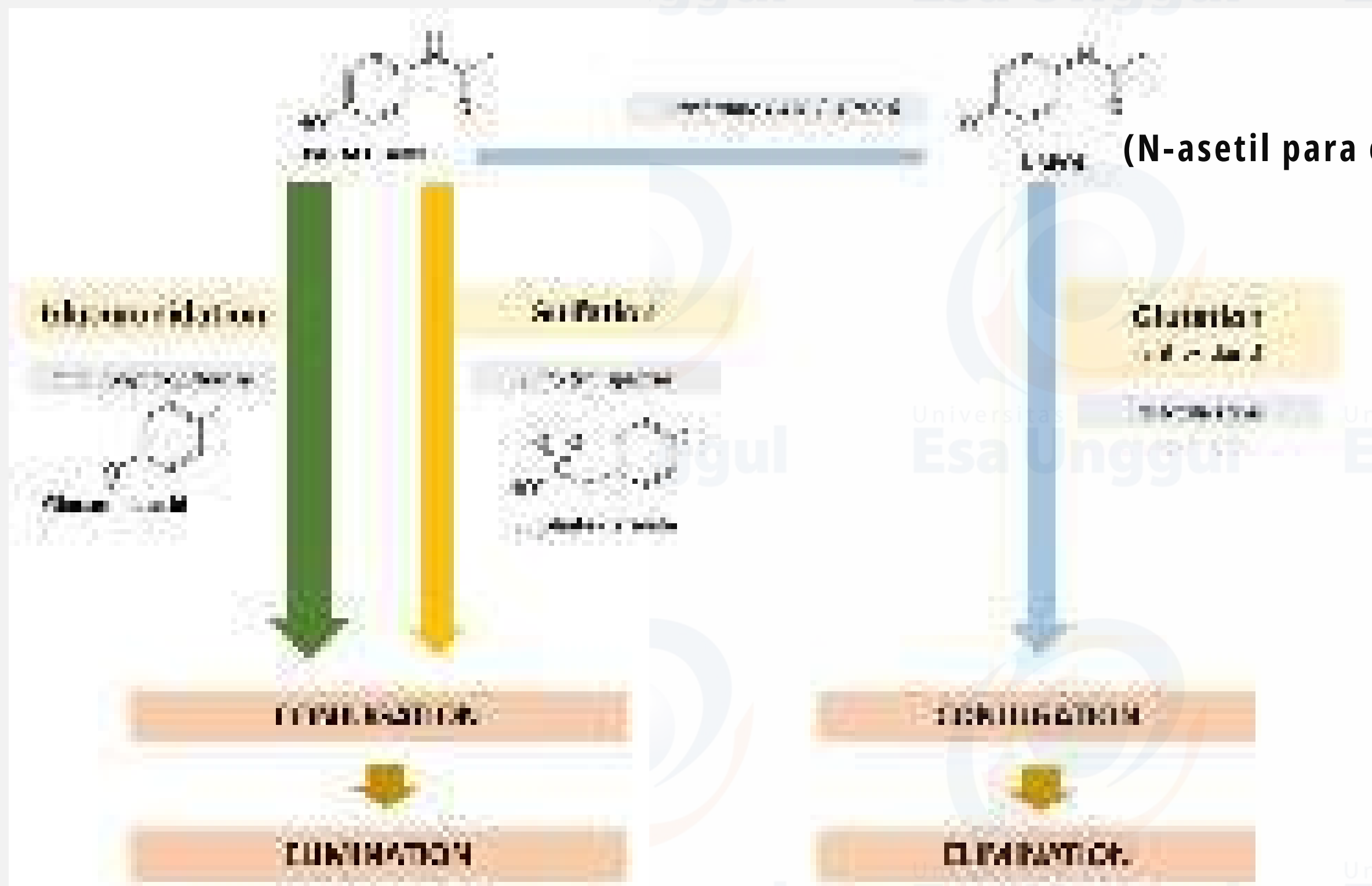




Contoh Mekanisme toksisitas obat dan antidotumnya

Acetaminophen

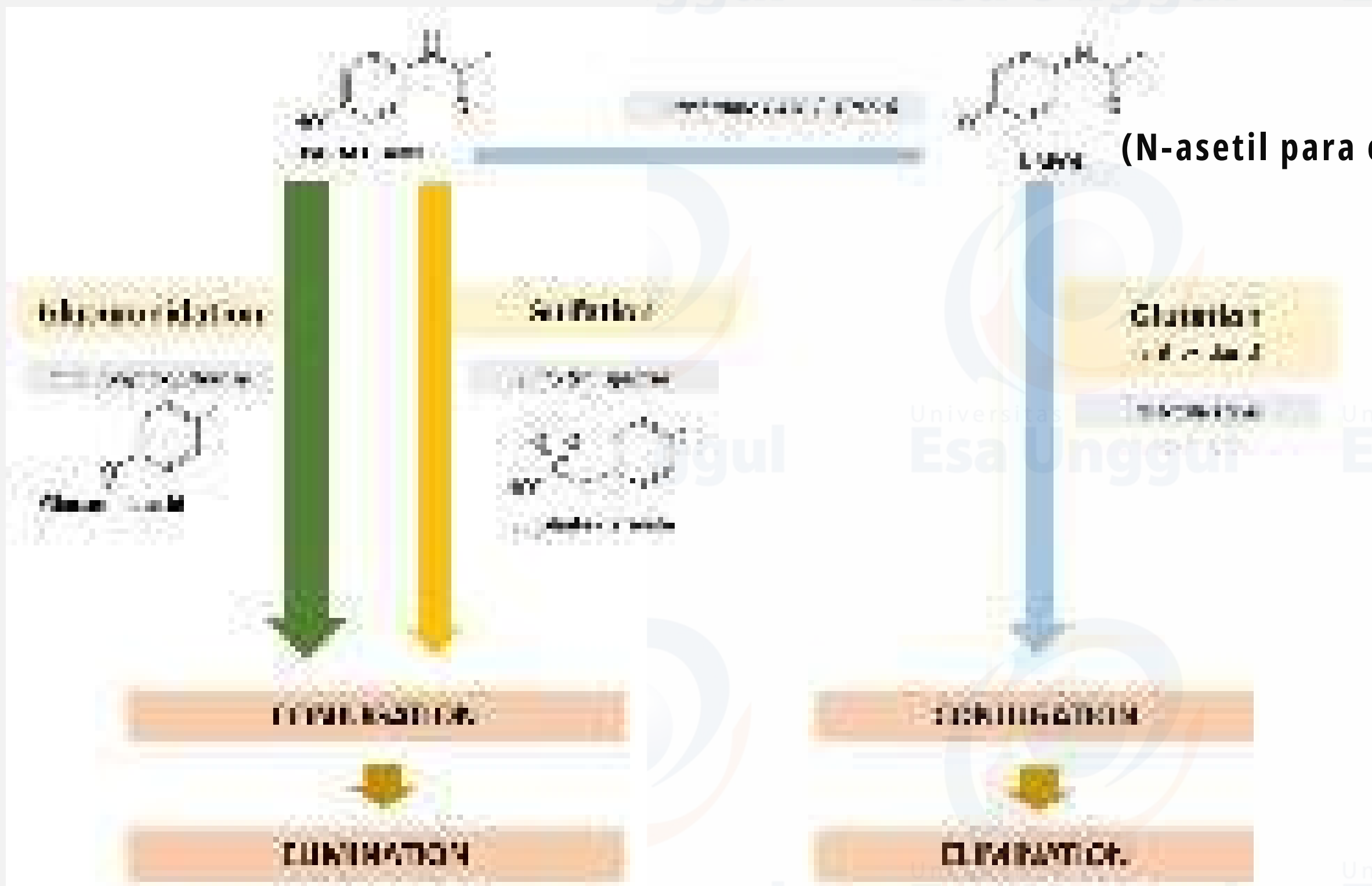
- Dosis Toksik >150mg - 200 mg/kgBB (anak). dan 7gram/ hari (dewasa)



- Pada saat terjadi over dosis , pasien tdk menunjukkan gejala atau hanya gejala ringan: mual, muntah
- Setelah 24 – 36 jam : terjadi kerusakan hepar yg ditandai dengan meningkatnya enzim aminotransferase dan hipoprotrombinemia
- Kasus berat : gagal hepar
- Antidotum : **N asetil sistein (suatu antioksidan)** yg bekerja sbg substitusi glutation dlm mengikat metabolit aktif atau toksik



Amphetamin/ stimulant

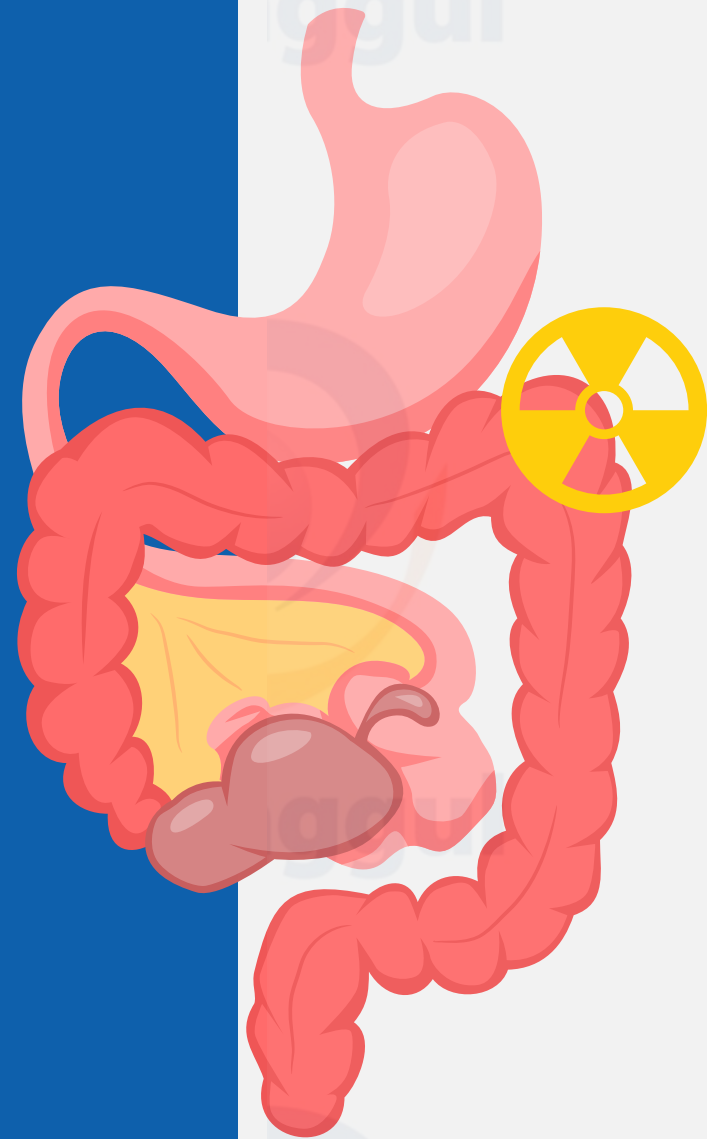


- Berlebihnya aktivitas otot timbulkan kejang, hiperthermia & rhabdomyolisis
- Tidak ada antidotum spesifik.
- Antidotum simtomatik:
 - Kejang & hiperthermia = dengan depressant **diazepam**
 - Aktivitas otot yg berlebihan: diberikan penghambat neuromuskular - **succinylcholine**

**Rise your
hand!**

**any
question?**





PSF112

Uji toksisitas Konvensional

Sesi Ke 12

Topik Sesuai RPS:

Mahasiswa mampu
toksikofarmakologi

menjelaskan

mengenai



Dosen Pengampu:

apt. Nadiya Nurul Afifah, M.Farm.Klin

NID:

223080974

E-mail:

nadiya.nurul@esaunggul.ac.id

Topik Sebelum UAS

Sesi 8

Prinsip umum toksikologi

Sesi 9

efek toksik dari zat/bahan

Sesi 10

Target organ efek toksik

Sesi 11

Keamanan zat kimia/
bahan makanan

Sesi 12

toksikofarmakologi

Sesi 13

uji toksisitas
konvensional

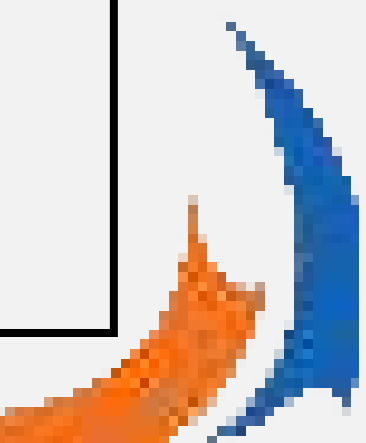
Sesi 14

uji toksisitas khusus

**Ujian
Akhir
Semester**

Studi Toksisitas in vivo: Pre Klinis

Jenis Uji	Tujuan	Masa Paparan
Akut	Menentukan LD50, Mengetahui organ target dan efek toksik, petunjuk awal dosis toksik	24 jam (single dose/ multidose)
Sub akut/ sub kronis	Mekanisme toksisitas pada organ target	10% masa hidup hewan (2-3 bulan)
Life Long Study	Menentukan sifat toksisitas yang bersifat delayed effect- ataupun dampak terhadap reproduktif/ anakan	Selama masa hidup





Uji Toksisitas Akut

Pemilihan spesies hewan

- Secara umum digunakan: mencit/ tikus. *kecuali Biotransformasi / profil LD50 yang sangat berbeda

Pemilihan rute pemberian

- Sesuai dengan sediaan yang akan diformulasi

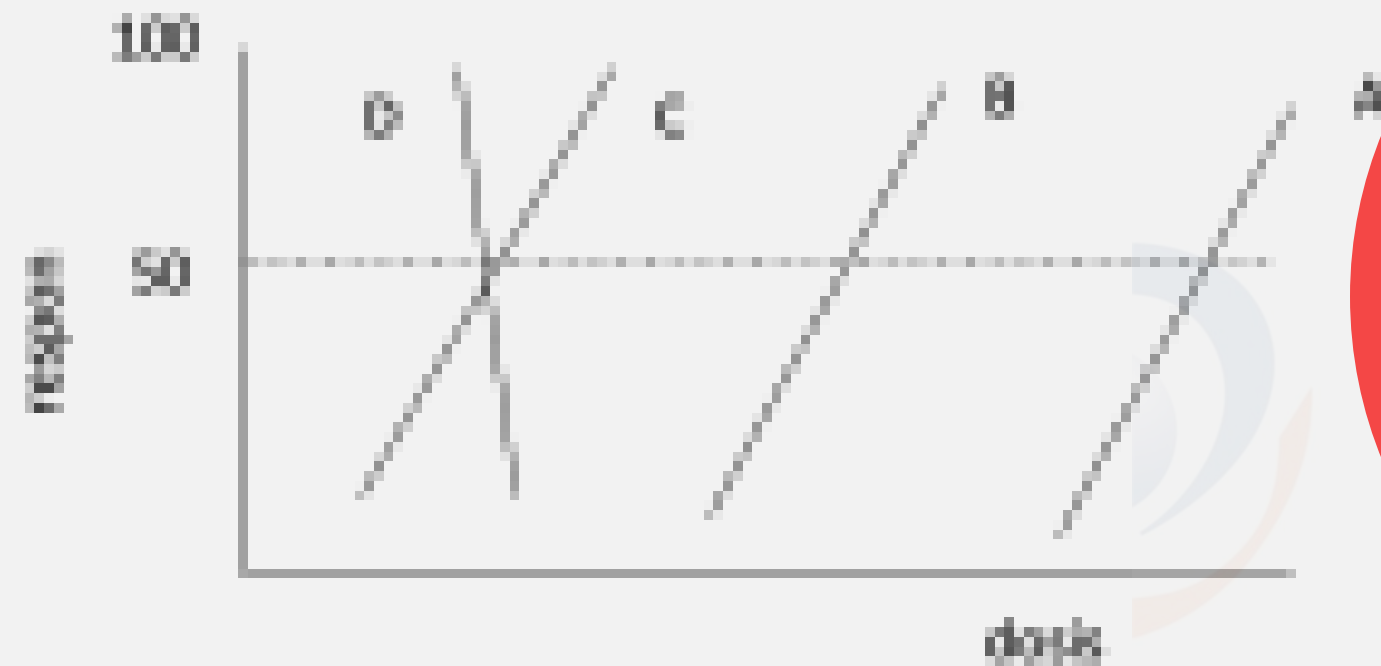
Dosis dan jumlah hewan

- Dipilih suatu dosis yg akan membunuh $\pm \frac{1}{2}$ dari hewan coba
- Dosis lain yg akan membunuh $> \frac{1}{2}$ tapi $< 90\%$ hewan coba
- Dosis ketiga yang akan membunuh $< \frac{1}{2}$ atau jika mungkin $< 10\%$ hewan coba
- Lebih tepat jika digunakan banyak hewan perkelompok dosis
- Uji sederhana : 6 – 9 hewan perkelompok

Pengaturan faktor lingkungan

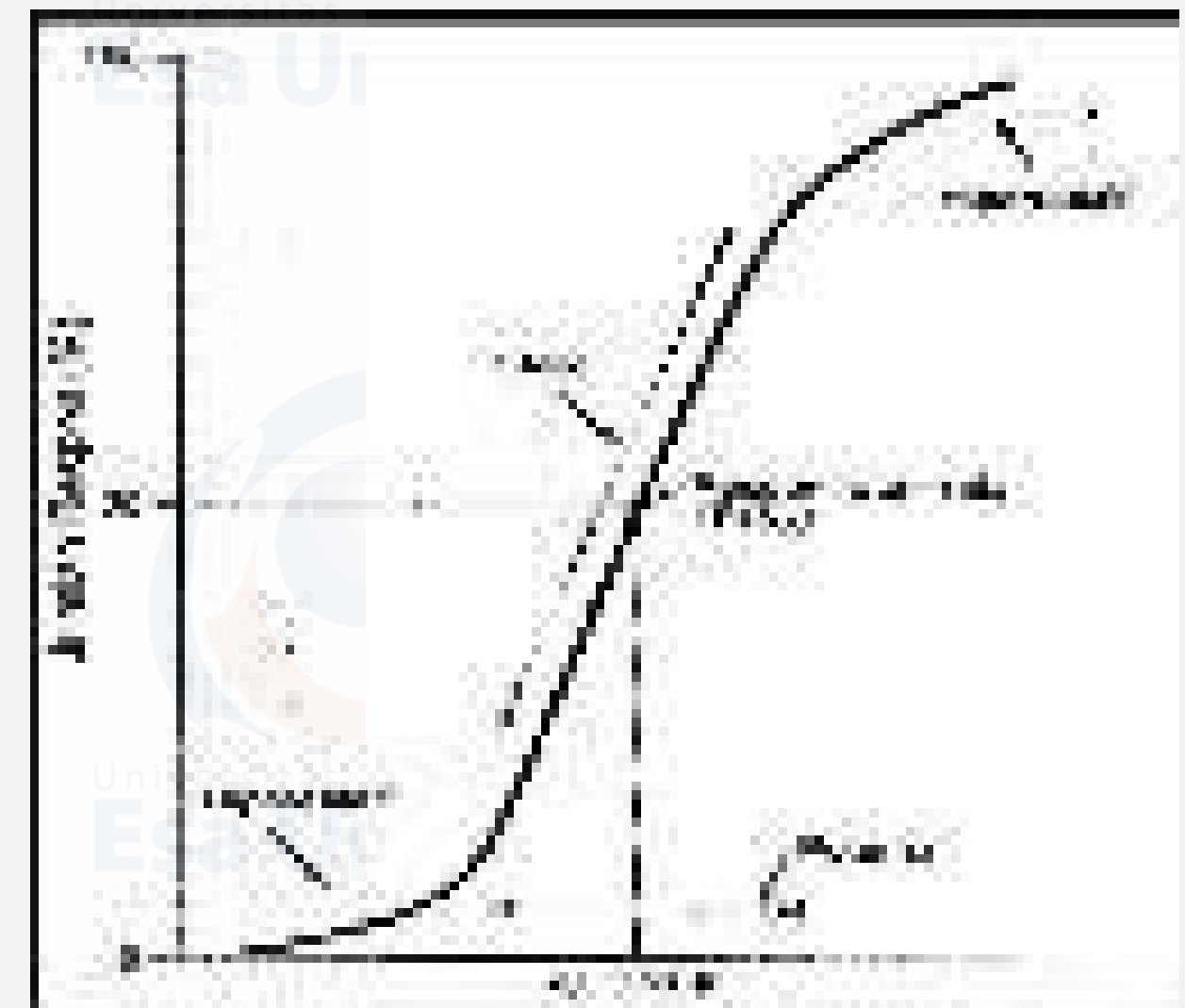
- Faktor kandang:
 - Suhu
 - Kelembaban
 - Cahaya matahari

- Amati jumlah hewan mati dan waktu kematian
- Catat tanda toksisitas
- Otopsi (pemeriksaan histopatologi) pada hewan yang mati



Dari nilai LD 50 : tentukan SD dan slope

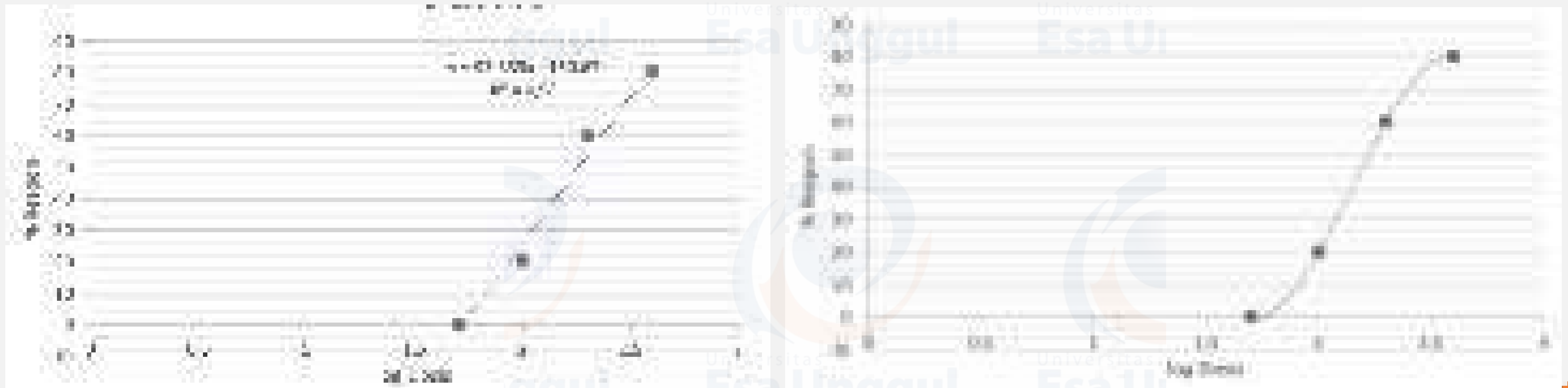
Slope atau kemiringan kurva : penting utk membandingkan 2 zat yg **LD 50 nya hampir berdekatan**



Diperoleh kurva berbentuk S
Bagian tengah kurva
(antara 16% dan 84% respon)=
LD 50 atau ED 50

Cara menghitung LD50 Thomson & Weill

Kelompok	Dosis	Log Dosis	Jumlah kematian	% kematian
1	50	1,7	0	0
2	100	2	1	20
3	200	2,3	3	60
4	400	2,6	4	80



Cara menghitung LD50

Thomson & Weill

$$\text{Log LD 50} = \log D + d (f + 1)$$

- D = Dosis terkecil yang digunakan
- d = log kelipatan dosis
- f = faktor thomson & weill

$$\text{Log LD 50} = \log 50 + \log 2 (0,5 + 1)$$

$$\text{Log LD 50} = 1,7 + \log 2 (1,5)$$

$$\text{Log LD 50} = 1,7 + 0,4771$$

$$\text{Log LD 50} = 2,1171$$

$$\text{Log LD 50} = \text{antilog } 2,1171$$

$$\text{LD 50} = 150,34 \text{ mg/kgBB}$$

TABLE VIII.

Dosis	Log Dosis	Log % Mortalitas	% Mortalitas	Log % Mortalitas	Log % Mortalitas
0,25	0,3979	0,0000	0	0,0000	0,0000
0,37	0,5682	0,2500	25	0,3979	0,3979
0,44	0,6430	0,5000	50	0,6932	0,6932
0,50	0,7000	0,7500	75	0,8751	0,8751
0,56	0,7482	1,0000	100	1,0000	1,0000
0,70	0,8451	0,2500	25	0,3979	0,3979
0,84	0,9232	0,5000	50	0,6932	0,6932
0,99	0,9957	0,7500	75	0,8751	0,8751
1,12	1,0502	1,0000	100	1,0000	1,0000
1,25	1,0990	0,2500	25	0,3979	0,3979
1,37	1,1431	0,5000	50	0,6932	0,6932
1,44	1,1627	0,7500	75	0,8751	0,8751
1,50	1,1761	1,0000	100	1,0000	1,0000
1,56	1,1832	0,2500	25	0,3979	0,3979
1,67	1,2263	0,5000	50	0,6932	0,6932
1,77	1,2479	0,7500	75	0,8751	0,8751
1,84	1,2600	1,0000	100	1,0000	1,0000
1,99	1,2970	0,2500	25	0,3979	0,3979
2,12	1,3292	0,5000	50	0,6932	0,6932
2,25	1,3522	0,7500	75	0,8751	0,8751
2,37	1,3671	1,0000	100	1,0000	1,0000
2,44	1,3742	0,2500	25	0,3979	0,3979
2,50	1,3790	0,5000	50	0,6932	0,6932
2,56	1,3827	0,7500	75	0,8751	0,8751
2,67	1,3958	1,0000	100	1,0000	1,0000
2,77	1,4079	0,2500	25	0,3979	0,3979
2,84	1,4132	0,5000	50	0,6932	0,6932
2,99	1,4200	0,7500	75	0,8751	0,8751
3,12	1,4257	1,0000	100	1,0000	1,0000

- Perhitungan dari slope grafik:
LD 50 = **160 mg/ kgBB**



interpretasi LD50

LD 50 = 150,34 mg/kgBB

Kategori	LD 50
Super toksik	5 mg / kg atau < 5%
Akut sangat toksik	5 – 50 mg / kg
Sangat toksik	50 – 500 mg / kg
Toksik sedang	0.5 – 5 g / kg
Toksik ringan	5 – 15 g / kg
Praktis tidak toksik	> 15 g / kg



Uji Toksisitas Sub-akut/ Sub- kronis dan jangka panjang

Pemilihan spesies hewan

- Menggunakan minimal dua spesies hewan (jantan dan betina)

Pemilihan rute pemberian

- Sesuai dengan sediaan yang akan diformulasi

Dosis dan jumlah hewan

- 1 dosis yg cukup tinggi untuk menimbulkan tanda toksisitas yg pasti namun tidak cukup tinggi utk membunuh
- Dosis rendah yg diharapkan tidak akan memberikan efek toksik sama sekali
- Dosis menengah
- Jumlah hewan 10-30/ kelompok (subakut/subkronis) 40-1000/kelompok (jangka panjang)

Pengaturan faktor lingkungan

- Faktor kandang:
 - Suhu
 - Kelembaban
 - Cahaya matahari

Evaluasi

- Berat badan dan konsumsi makanan diukur setiap minggu (penurunan berat badan = indeks efek toksik)
- Pencatatan hewan mati/ sakit
- Uji Lab (Hb, Ht, eritrosit dan leukosit, glukosa, SGOT, SGPT, BUN) : baseline, 1 minggu, 1 bulan, dan akhir percobaan
- Urinalisis
- Forensic: analisis pasca kematian (histopatologi dan berat organ)

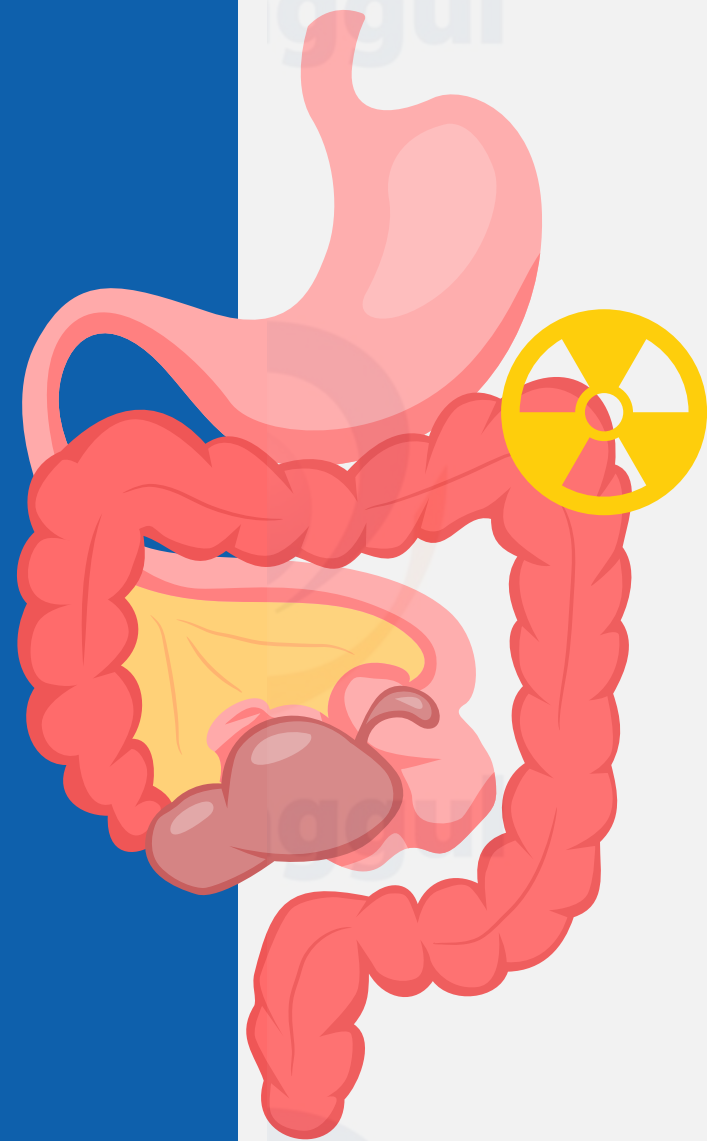
**Rise your
hand!**

**any
question?**



PSF112

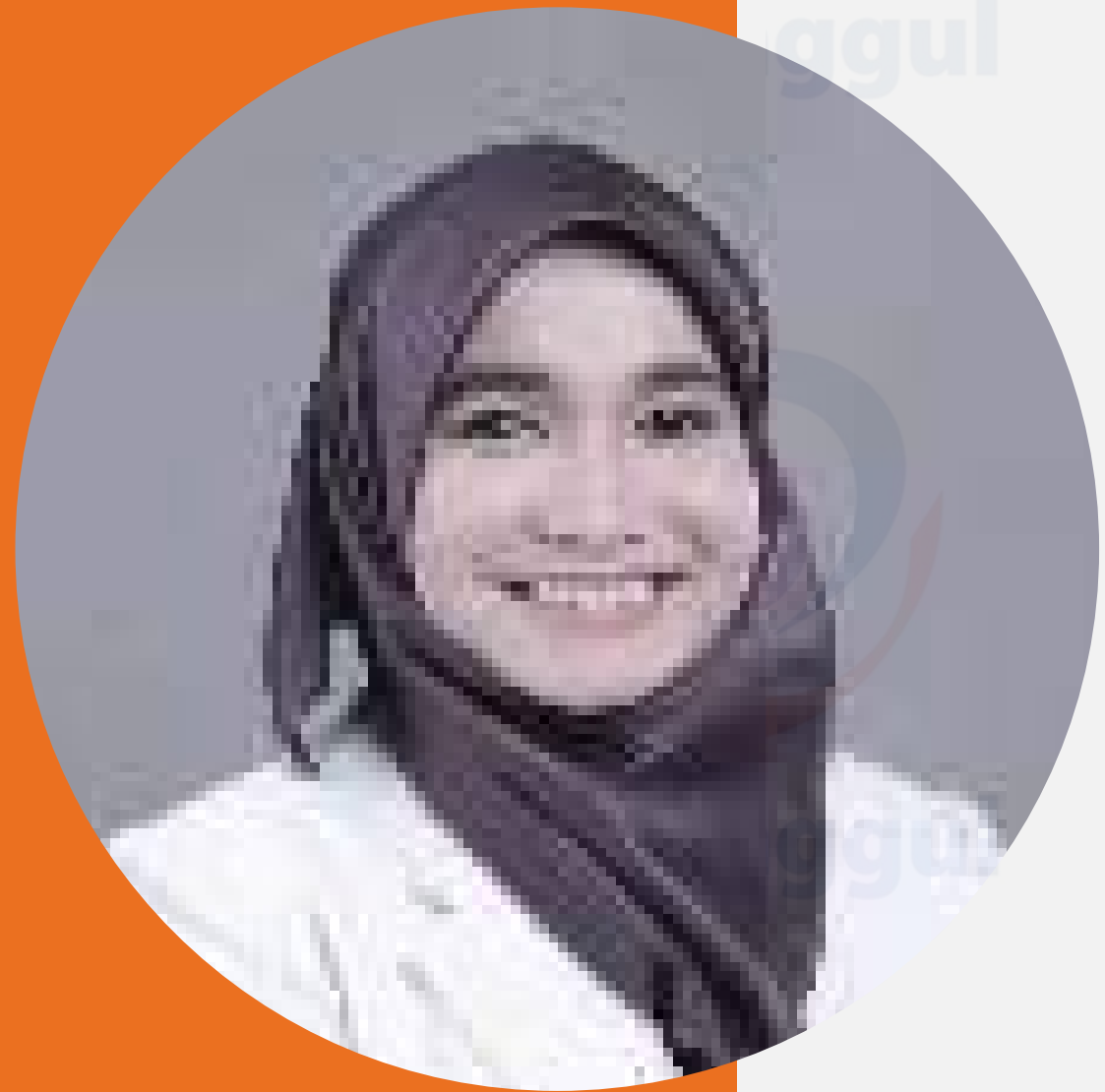
Uji toksisitas Khusus



Sesi Ke 14

Topik Sesuai RPS:

Mahasiswa mampu menjelaskan mengenai Uji Toksisitas Khusus



Dosen Pengampu:

apt. Nadiya Nurul Afifah, M.Farm.Klin

NID:

223080974

E-mail:

nadiya.nurul@esaunggul.ac.id

Topik Sebelum UAS

Sesi 8

Prinsip umum toksikologi

Sesi 9

efek toksik dari zat/bahan

Sesi 10

Target organ efek toksik

Sesi 11

Keamanan zat kimia/
bahan makanan

Sesi 12

toksikofarmakologi

Sesi 13

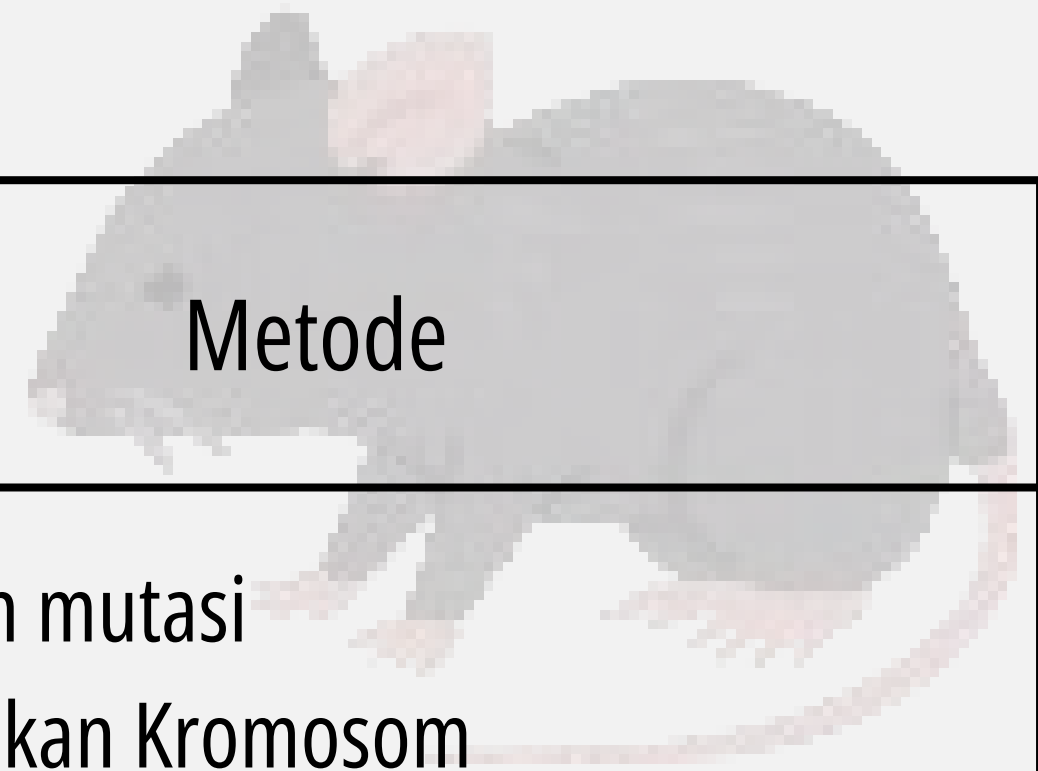
uji toksisitas
konvensional

Sesi 14

uji toksisitas khusus

**Ujian
Akhir
Semester**

Uji Toksisitas Khusus



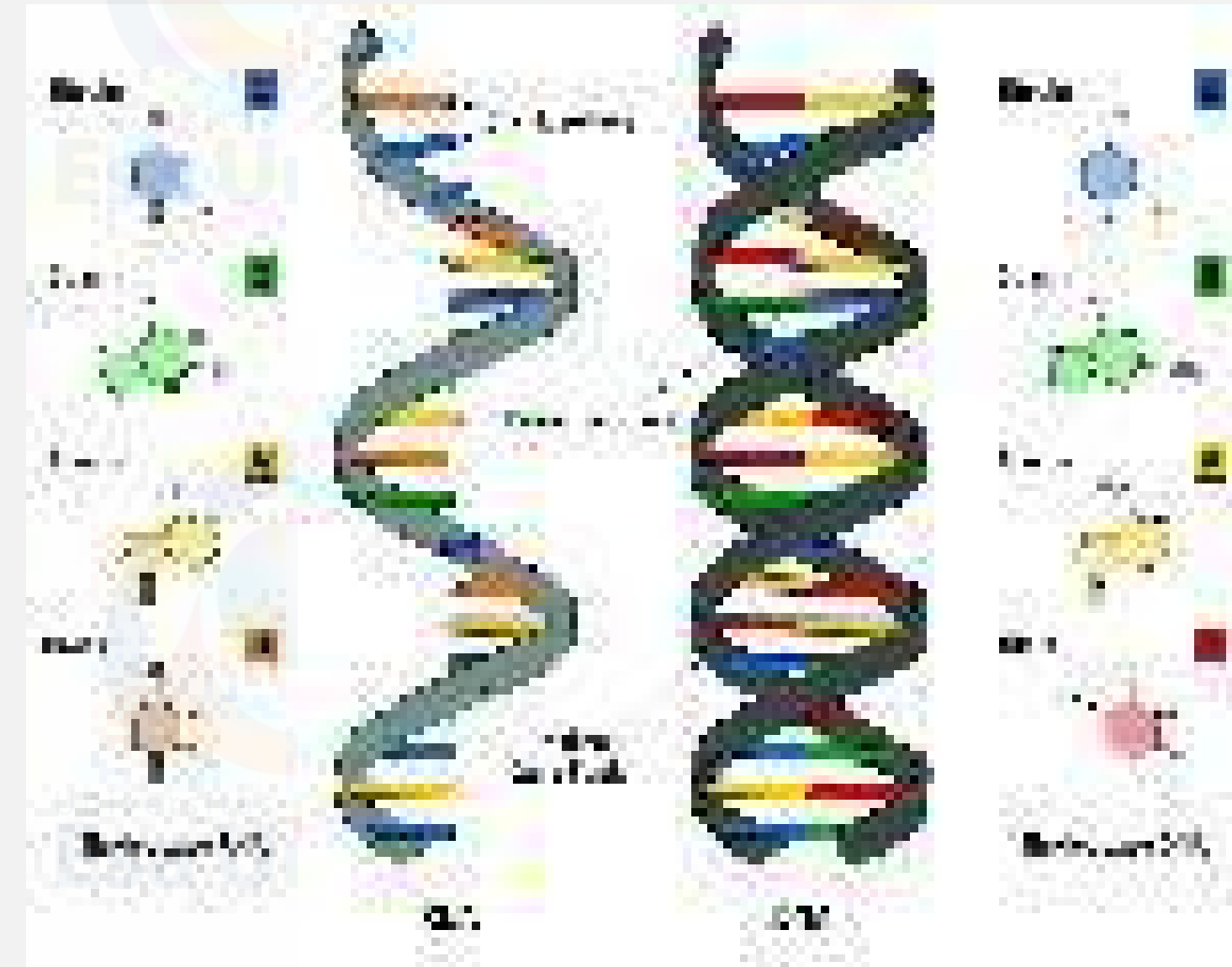
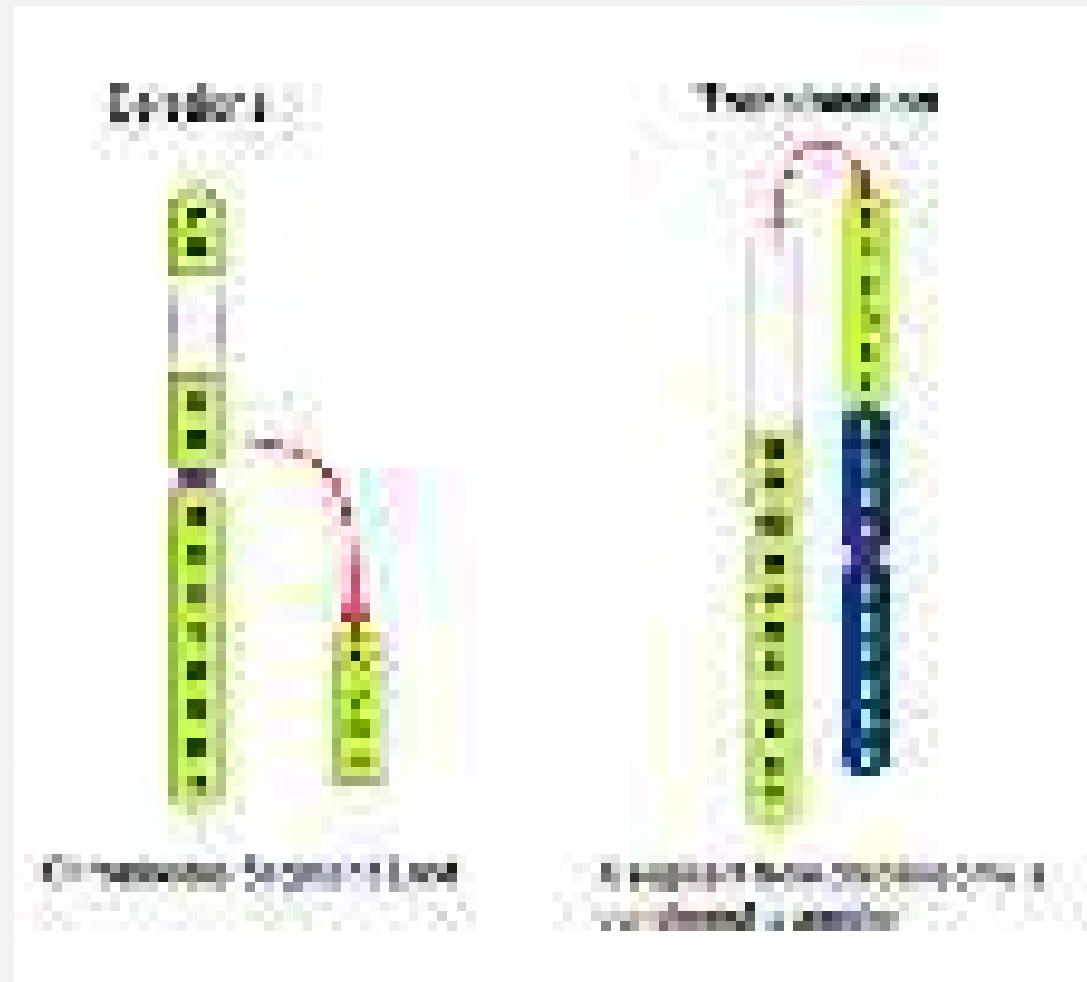
Jenis Uji	Tujuan	Metode
Mutagenesis	Mutagen - perubahan materi genetik	<ol style="list-style-type: none"> 1. Insiden mutasi 2. Kerusakan Kromosom 3. Mekanisme repairment dan rekomendasi 4. Struktur DNA (adduct/ tidak)
Karsinogenesis	Dampak sebab-akibat terhadap insiden kanker	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jumlah dan jenis tumor 2. Jumlah insiden dan prevalensi 3. Permulaan - marker awal tumor
Teratogenik	Pembentukan cacat kongenital	<ol style="list-style-type: none"> 1. Insiden morbiditas bayi 2. Insiden mortalitas bayi



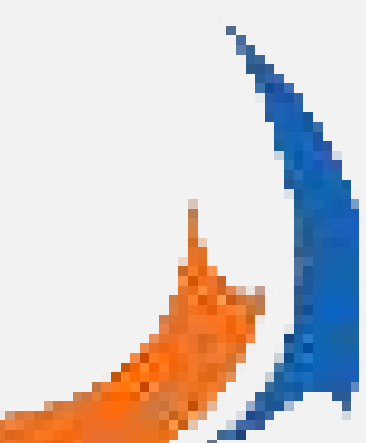
Mutagenesis



Mutasi & Struktur DNA



Mengubah sifat kimia dari basa
Mengganti basa (analog)
Ikatan kovalen dengan basa DNA



Bahan yang digunakan untuk uji Mutagenesis

- Prokariot : *S. thypimurium* & *E coli*
 - Eukariot : *Saccharomyces*, *Neurospora* & *Aspergillus*
2. Insekta lalat buah
 3. Sel mamalia : somatik atau germinal, langsung atau dikultur dulu
 4. Rodensia ; tikus

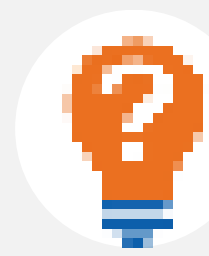


Karsinogenesis

Semua yang positif karsinogen pasti positif mutagen

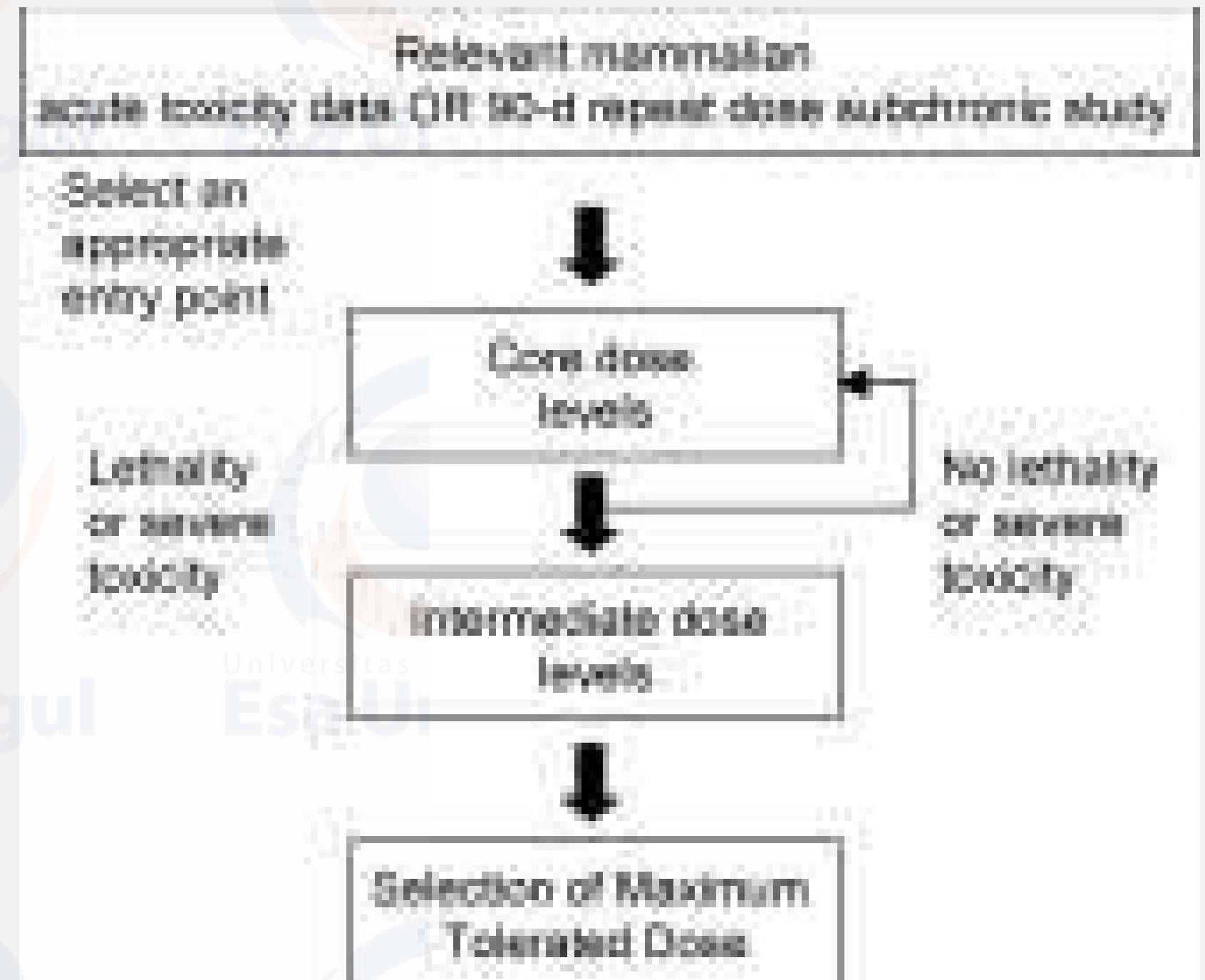
Rancangan Uji Karsinogenesis

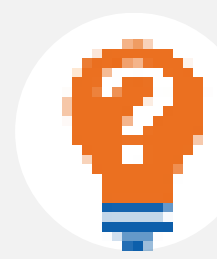
- Hewan/ spesies:
 - Peka / sensitif terhadap paparan kimia
 - Insiden tumor/ mutasi spontan rendah
 - Laju biotransformasi mirip dengan manusia
 - Strain murni (tidak breeding)
 - Jenis kelamin lengkap (gunakan jantan dan betina)
 - Minimal 50 hewan/ kelompok uji
- Lama Pengujian
 - 24 bulan utk tikus
 - 18 bulan utk mencit
 - Jika hewan dalam kondisi yang baik pengujian boleh diperpanjang (300 bln dan 24 bulan)
- Zat yang digunakan sebagai bahan uji umumnya: DMSO, dengan kontrol + dan -
- Dosis: 2- 3 tingkat dosis dan kontrol
 - Dosis Tinggi (MTD): diprediksi menghasilkan efek toksik tapi tidak membunuh
 - Dosis tengah dan rendah: 1/2 atau 1/4 dari dosis tertinggi, menghasilkan hewan sehat/ efek tumor lebih sedikit



MTD (maximally tolerated dose)

- Diperoleh dari penelitian selama 90 hari
- Merupakan dosis tertinggi
- Definisi:
 - Tidak akan menimbulkan toksisitas secara morfologi sedemikian besar sehingga mempengaruhi interpretasi penelitian jangka panjang
 - Tidak menyebabkan perubahan yang begitu besar dalam skema diet hewan sehingga bisa menyebabkan ketidakseimbangan gizi (bias penelitian)



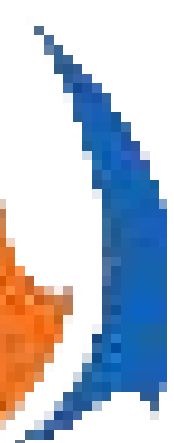


Evaluasi Spesifik

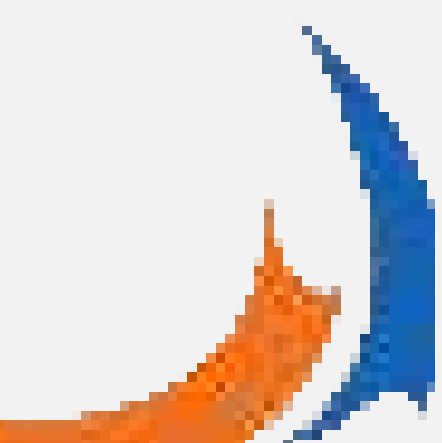
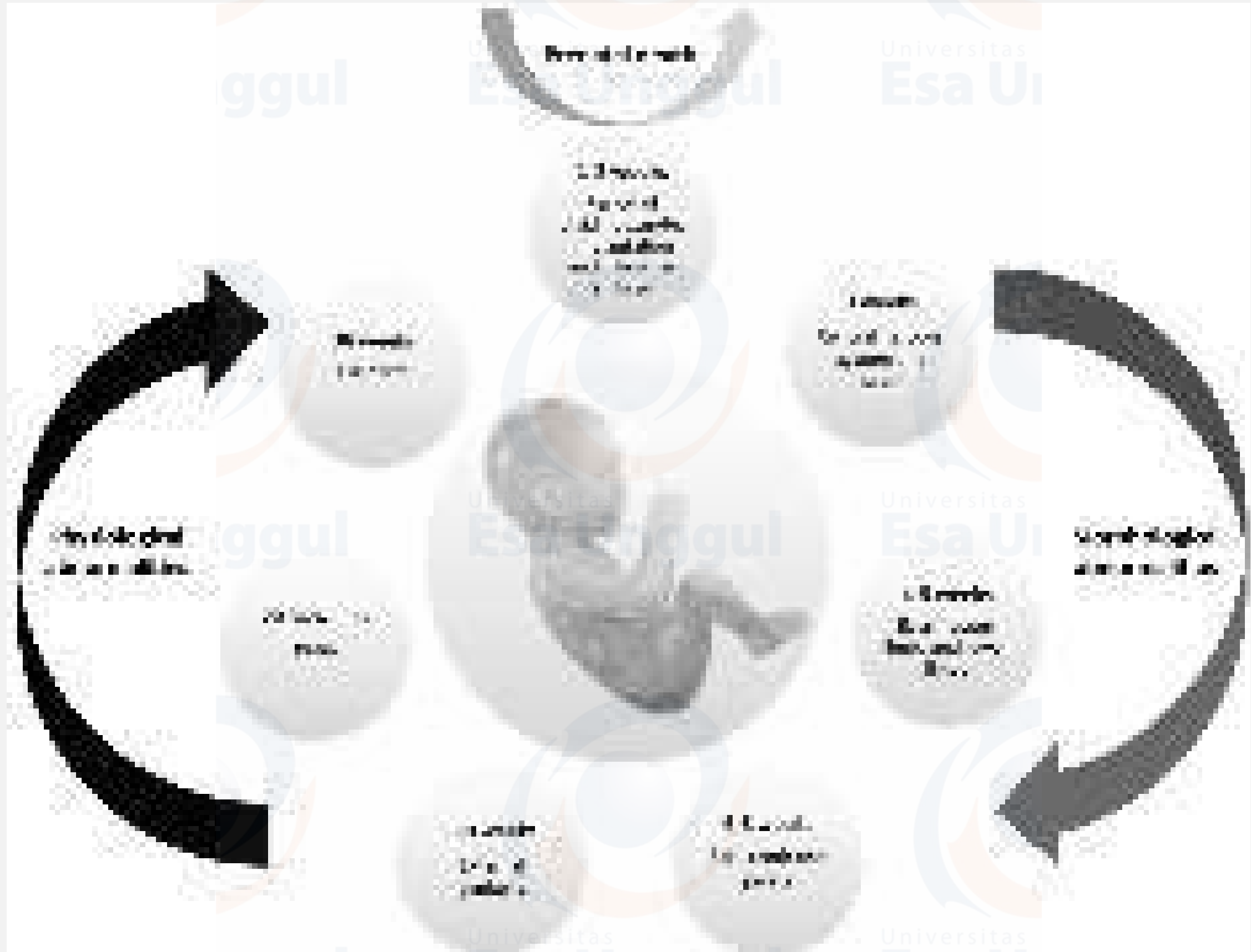
- Hewan harus diamati setiap hari utk melihat ada atau tdknya hewan yg mati atau sakit
- Hewan yg mati atau skt → singkirkan dari kandang , periksa scr makroskopis & mikroskopis
- Mulanya, letak , ukuran & pertumbuhan setiap masa jaringan yg aneh hrs diperiksa
- Cata tanda2 toksisitas & efek farmakologi



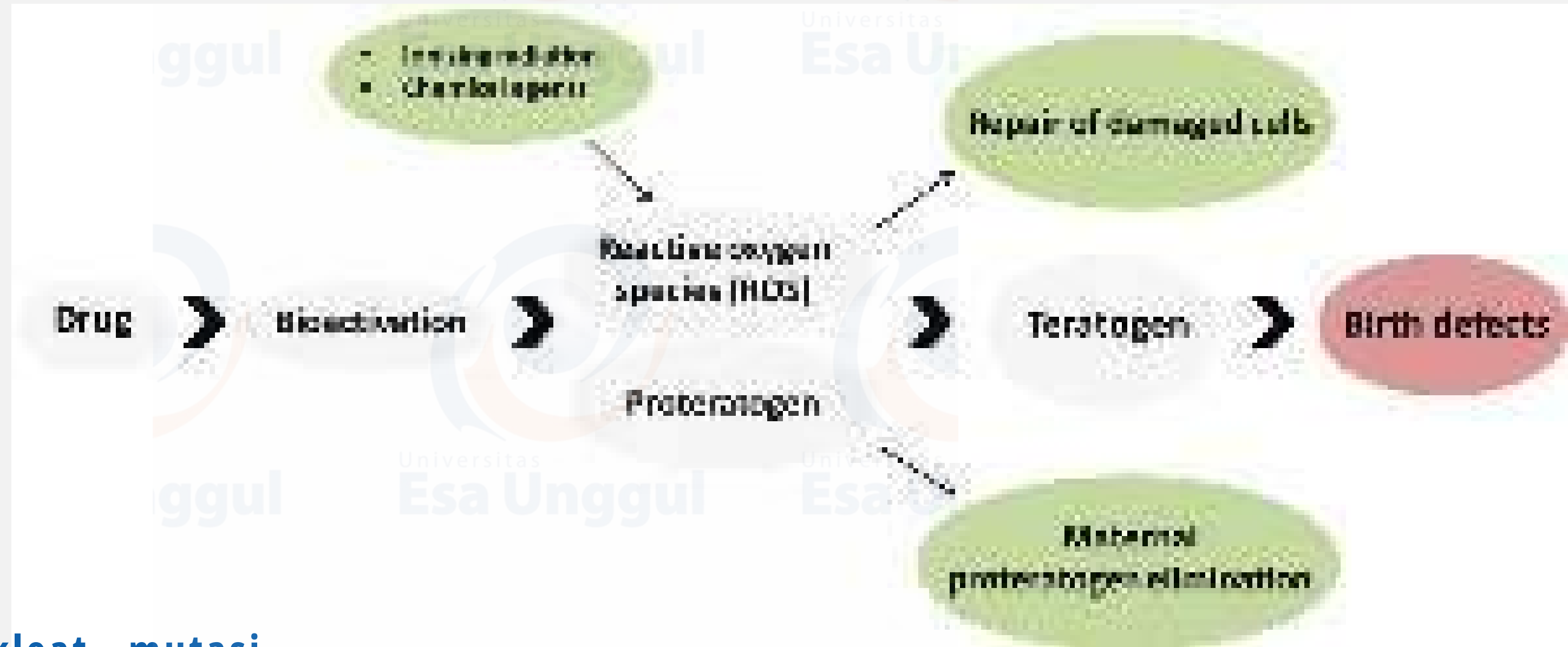
Teratogenesis



womb development



Cara kerja teratogen



1. **Gangguan asam nukleat - mutasi**
2. **Defisiensi energi dan osmolaritas**
3. **Inhibitor Enzim**
4. **Radiasi - mutasi**
5. **Hipotermia/ hipertermia**
6. **Trauma mekanik**

Pengujian Teratogenik

- Spesies 1: tikus kelinci mencit hamster
- Spesies 2 (spesifik): primata
- Minimum jumlah 20 ekor betina per kelompok
- Pemberian 3 tingkatan dosis
 - Dosis tertinggi menyebabkan toksisitas pada janin
 - Dosis rendah tidak menyebabkan efek
 - Dosis tengah
- Pemberian zat teratogen selama proses organogenesis mengikuti skema perkembangan janin

- Cacat luarnya
- Kelainan rangka

- Hewan hamil yang menunjukkan tanda akan keguguran atau lahir prematur dibunuh dan diperiksa
- Janin diambil melalui pembedahan \pm 1 hari sebelum perkiraan hari kelahiran
- Amati : jumlah korpora lutea, jumlah janin yang mati, jumlah janin yg hidup dan beratnya, kelainan pada janin yg hidup

Pengaruh tertunda

Untuk toksikan yg diduga mempengaruhi SSP & sistem genitourinaria janin, induk dibiarkan melahirkan & menyusui → amati sikap tubuh, kegiatan motorik, koordinasi, penglihatan, pendengaran, dll.

Evaluasi teratogen

- Cacat morfologik dan kelainan fungsional
- Resorpsi : manifestasi kematian hasil konsepsi > dihitung dari jumlah korpora lutea dikurang jumlah bayi
- Toksisitas janin : tampak dari berkurangnya berat badan janin yg tdk bertahan hidup

**Rise your
hand!**

**any
question?**



Studi kasus

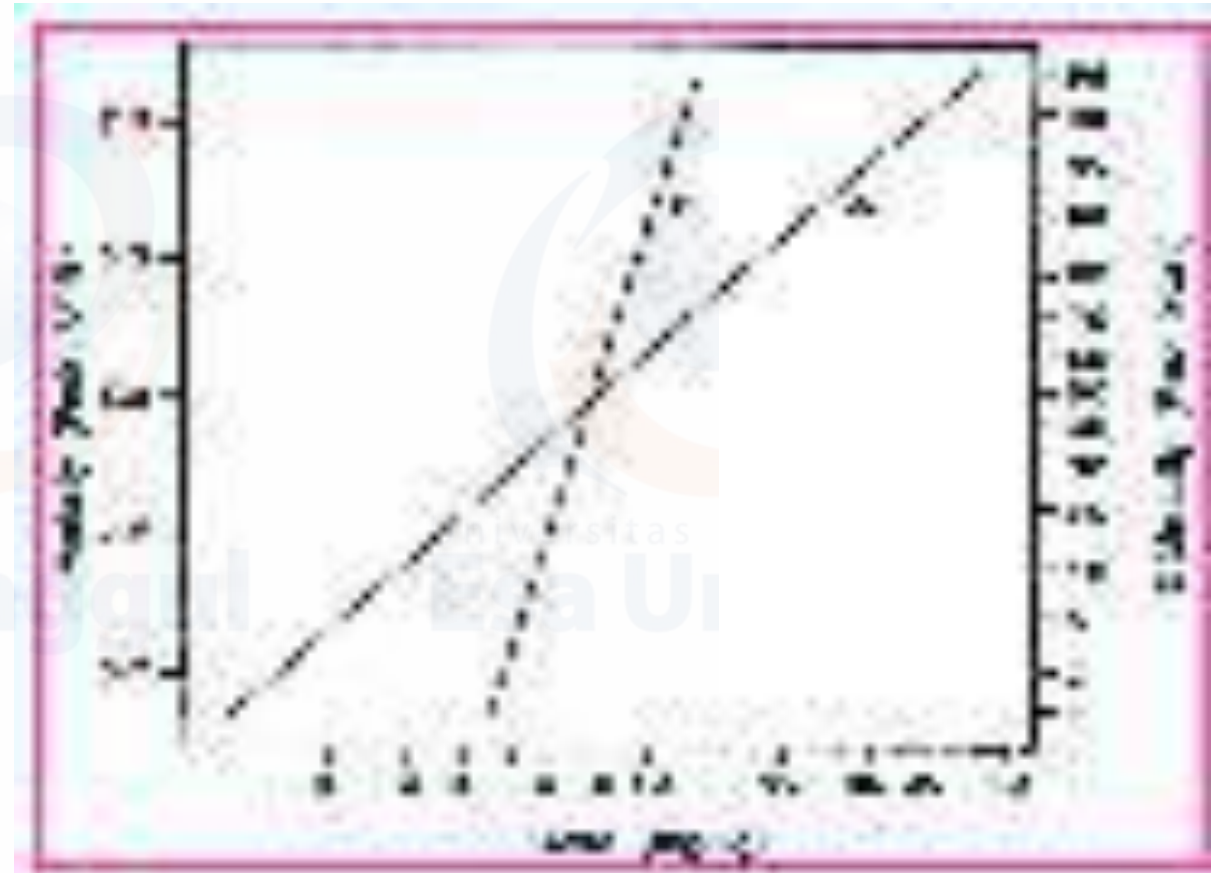
TOKSIKOLOGI

Studi kasus 1

- Seorang wanita mengeluhkan ruam, gatal, dan bengkak di sekujur tubuhnya saat berwisata ke Dieng Bersama teman-temannya, setelah memakan lobster bakar. Nampak muka dan telinga juga terlihat bengkak. Diketahui pasien memang memiliki riwayat alergi dingin dan protein tinggi. Termasuk kategori toksisitas berapa kah kondisi tersebut, jelaskan, dan berikan saran terapi jika anda sebagai apoteker.

Studi kasus 2

- Uji toksisitas terhadap suatu zat A dan B menghasilkan grafik seperti tertera di samping. Sebagai apoteker, anda diminta untuk memberikan interpretasi mengenai perbandingan kedua zat tersebut. Zat mana kah yang lebih memiliki resiko toksisitas lebih tinggi/ relative berbahaya untuk dikonsumsi? Sebutkan dan jelaskan.



Kasus 3

- Sebanyak 86 pasien yang menggunakan botox di klinik kecantikan mengalami keluhan pusing, insomnia, palpitasi/ detak jantung meningkat, gangguan penglihatan, konstipasi, mulut kering, dan kecemasan. Gejala ini muncul 0-36 hari setelah penyuntikan botox. Apa yang terjadi pada pasien-pasien tersebut? Jelaskan mekanisme toksisitas botox dan dampaknya.

Kasus 4

- Seorang apoteker di RnD industri makanan akan melakukan penentuan kadar ambang batas dari suatu zat tambahan makanan. Uji toksisitas in vivo dengan tikus sebelumnya telah didapatkan hasil No Effect Level (NEL) pada paparan dosis 200mg/kg/BB tikus/ hari dengan uji selama kurang lebih 2 tahun. Berapakah kadar ambang batas dari zat tambahan makanan yang dapat menjamin keamanan untuk konsumsi rutin oleh manusia?

Kasus 5

- Seorang pasien wanita yang terdiagnosa kanker payudara mengeluhkan mual muntah, nyeri dada dan palpitasi. Pasien sedang dalam pemberian kemoterapi dengan doxorubicin. Dan hasil pemeriksaan EKG menunjukkan perubahan gelombang QT interval yang memanjang. Pada kasus ini mana yang disebut sebagai efek samping, dan mana yang termasuk adverse effect/ s-adverse effect. Sertakan dan jelaskan.

Kasus 6

- Seorang apoteker di RnD industri diminta untuk menguji toksisitas dari suatu zat baru A. Uji ini adalah tahapan awal dari uji pre-klinis dimana penentuan LD50 adalah tujuan utama dari pengujian ini. Uji ini dilakukan pada 4 kelompok uji tikus (masing-masing kelompok berjumlah 5 tikus). Berikut data hasil pengamatan uji:

Kelompok	Dosis	Jumlah kematian tikus
1	25	0
2	50	1
3	100	3
4	200	4

- Dari data tersebut, berapa LD50 dan bagaimana interpretasi dari data tersebut?

Kasus 7

- Suatu zat aktif baru yang sedang dikembangkan sebagai kandidat antibiotik baru telah dinyatakan lulus uji toksisitas konvensional. Selanjutnya zat tersebut akan diuji toksisitas khususnya. Sebutkan rangkaian/ tahapan uji toksisitas khusus dan tujuan utama dari masing-masing uji.