



BAHAN AJAR FARMAKOLOGI

**DISUSUN OLEH :
TIM PENYUSUN**



PROGRAM STUDI DIII KEPERAWATAN STIKES WIJAYA HUSADA BOGOR

**Jl. Letjend Ibrahim Adjie No 180 Sindang Barang
Bogor Barat**

Phone : 0251-8327396 / 0251-8327399

Mobile: 0852-1670-1658 / 0812-9581-9088

Email: wijayahusada@gmail.com

Website: www.wijayahusada.com

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis haturkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga dapat menyelesaikan buku ajar farmakologi sebagai pedoman pembelajaran bagi mahasiswa STIKES Wijaya Husada Bogor.

Penyusunan bahan ajar ini diharapkan dapat membantu mahasiswa dalam melaksanakan Praktik Asuhan secara efektif dan efisien.

Melalui proses pembelajaran ini diharapkan juga dapat melatih mahasiswa menjadi tenaga kesehatan yang handal, siap pakai serta inovatif dengan bekal pengetahuan dan kemampuan yang akhirnya mampu mengaplikasikan serta mengembangkan kemampuan di dunia kerja.

Penyusun menyadari bahwa buku ajar farmakologi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penyusun mengharapkan saran dan kritik yang membangun dari semua pihak, sehingga bisa memberikan manfaat bagi mahasiswa dalam proses belajar.

TIM PENYUSUN

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
BAB I MACAM-MACAM OBAT DAN PERUNDANG-UNDANGAN	
OBAT	1
1.1 Pengertian Obat	2
1.2 Kategori Obat.....	2
EVALUASI	4
BAB II FARMAKODINAMIKA.....	5
2.1 Pengertian Farmakodinamika	6
2.2 Mekanisme Kerja Obat	6
EVALUASI	8
BAB III KONSEP KLARIFIKASI OBAT.....	9
3.1 Antibiotika	10
3.2 Obat Analgetik Antipiretik	11
3.3 Obat Diuretik	14
3.4 Obat Anti Hipertensi.....	16
3.5 Obat Anti Diabetic.....	20
3.6 Obat Anti Histamin.....	20
3.7 Obat Ains	21
3.8 Obat Anti Hiperlipidemia	21
3.9 Kortokostiroid.....	22
EVALUASI	22
BAB IV KONSEP BENTUK SEDIAAN	23
4.1 Obat Tablet	24
4.2 Obat Kapsul	27
4.3 Obat Kaplet.....	29
4.4 Obat Cair.....	29
EVALUASI	31
BAB V KONSEP EFEK SAMPING OBAT.....	32
5.1 Pengertian Efek Samping Obat.....	33
5.2 Masalah Efek Samping Obat	33

5.3 Pembagian Efek Samping.....	34
5.4 Faktor-faktor pendorong terjadinya efek samping obat.....	40
5.5 Upaya Pencegahan dan Penanganan Efek Samping.....	41
EVALUASI	43
BAB VI PERUBAHAN VOLUME CAIRAN	44
6.1 Komposisi Cairan Tubuh.....	45
6.2 Perpindahan Substansi Antar Kompartmen.....	45
6.3 Keseimbangan Cairan dan Elektrolit.....	47
6.4 Keseimbangan Asam-Basa	50
EVALUASI	52
DAFTAR PUSTAKA	

BAB I

MACAM-MACAM OBAT DAN PERUNDANG-UNDANGAN OBAT

A. STANDAR KOMPETENSI

Setelah akhir perkuliahan diharapkan mahasiswa mampu memahami macam-macam obat dan perundang-undangan obat.

B. KOMPETENSI DASAR

Untuk dapat mencapai tujuan tersebut, ada beberapa tujuan khusus yang harus dicapai mahasiswa, yaitu mahasiswa mampu:

1. Pengertian obat
2. Kategori obat

MACAM-MACAM OBAT DAN PERUNDANG-UNDANGAN OBAT

1.1 Pengertian Obat

Obat merupakan bahan yang diregulasi oleh pemerintah. Dalam hal ini Badan Pengawasan Obat dan Makanan. Segala pengatur pembuatan, pelabelan, distribusi dan penjualannya diatur oleh Badan POM (BPOM), melalui undang-undang dan peraturan. Tujuan regulasi adalah untuk melindungi konsumen dari efek yang merugikan karena kualitas atau keamanannya. Di Indonesia diatur dalam perundang-undangan RI Nomor 23 Tahun 1992 tentang Kesehatan, Penjelasan atas Undang-undang RI Nomor 23 Tahun 1992 tentang Kesehatan, Undang-undang Nomor 9 Tahun 1960 tentang Pokok Kesehatan dan Penjelasan atas undang-undang Nomor 9 Tahun 1960 tentang Pokok-pokok Kesehatan. Di Indonesia obat yang beredar dikelompokkan dalam 5 kelompok :

1. Obat daftar G (Gevaarlijk), yang artinya berbahaya, yang seharusnya hanya dapat diperoleh melalui resep dokter. Obat ini dianggap tidak aman, atau penyakit yang menjadi indikasi obat ini tidak mungkin didiagnosis oleh awam. Obat golongan ini bertanda dot merah.
2. Obat daftar O (Opium), yakni golongan opiate yang diawasi secara ketat, untuk membatasi penyalahgunaannya.
3. Obat daftar W (Waarsschuwing), yang artinya peringatan, yakni obat bebas terbatas, penjualannya dibatasi hanya di apotik, atau depot obat berijin, bertanda dot biru.
4. Obat bebas yang boleh dijual dimana saja, diberi tanda dot hijau.
5. Obat tradisional yakni obat yang mengandung tanaman obat herbal, ditandai dengan tanda khusus. Ada 3 kategori obat tradisional di Indonesia.
 - a. Jamu, yaitu herbal yang masih berbentuk simplisia.
 - b. Herbal terstandar, yang bahan bakunya mempunyai standar tertentu.
 - c. Fitofarmaka, yaitu herbal terstandar yang sudah melalui uji klinik.

1.2 Kategori Obat

Badan Pengawasan Obat dan Makanan masih meregulasi bahan-bahan lainnya, yaitu Suplemen makanan yang mengandung vitamin dan mineral, yang ditunjukkan untuk pencegahan kekurangan vitamin dan mineral; makanan yang dikemas; dan alat kesehatan; dan juga kosmetik. Bahan yang disebut pangan

fungsional ialah makanan yang dianggap berfungsi menjaga kesehatan antara lain serat, omega 3 dan omega 6. Berdasarkan keamanan penggunaannya pada kehamilan, obat menurut FDA (Food Drug Of America) dibagi dalam kategori :

- a. Kategori A. Studi berpembanding menunjukan tidak ada resiko.** Studi berpembanding yang cukup pada wanita hamil menunjukkan tidak adanya risiko terhadap fetus pada trimester kehamilan, pertama, kedua, maupun ketiga.
- b. Ketegori B. Tidak ada bukti resiko pada manusia.** Studi berpembanding yang cukup pada wanita hamil menunjukkan tidak adanya peningkatan resiko kelainan fetus meskipun ditemukan adanya kelainan pada hewan, atau tidak ada studi yang cukup pada manusia, sedangkan studi pada hewan menunjukkan tidak ada risiko terhadap fetus, efek merugikan terhadap fetus, kemungkinannya kecil, tetapi tetap ada.
- c. Kategori C. Risiko tidak dapat disingkirkan.** Studi berpembanding yang cukup pada manusia tidak ada, dan pada hewan juga tidak ada atau telah menunjukkan adanya resiko terhadap fetus. Ada kemungkinan terjadinya efek merugikan pada fetus. Ada kemungkinan terjadinya efek merugikan pada fetus jika obat diberikan selama kehamilan; tetapi potensial keuntungannya melebihi potensial risikonya.
- d. Kategori D. Bukti risikonya positif.** Studi pada manusia, atau data penelitian atau data pasca pemasaran menunjukkan adanya risiko terhadap fetus. Meskipun demikian, potensial keuntungan dari penggunaan obat melebihi potensial risikonya. Misalnya, obat demikian mungkin dapat diterima jika diperlukan untuk situasi yang mengancam jiwa atau penyakit serius dimana obat yang lebih aman tidak dapat digunakan atau tidak efektif.
- e. Kategori X. Kontraindikasi pada kehamilan.** Studi pada hewan atau manusia, atau laporan penelitian atau laporan pasca pemasaran, telah menunjukkan bukti positif adanya kelainan atau risiko pada fetus, yang jelas melebihi keuntungannya bagi pasien.

EVALUASI:

1. Sebutkan pengertian dari obat!
2. Sebutkan 5 kelompok obat di Indonesia!
3. Sebutkan kandungan dari bahan untuk membuat obat yang digunakan oleh BPOM!
4. Jelaskan mengenai obat kategori A menurut Food Drug Of America (FDA)!
5. Jelaskan mengenai obat kategori D menurut Food Drug Of America (FDA)!

BAB II

FARMAKODINAMIKA

A. STANDAR KOMPETENSI

Setelah akhir perkuliahan diharapkan mahasiswa mampu memahami mengenai farmakodinamika.

B. KOMPETENSI DASAR

Untuk dapat mencapai tujuan tersebut, ada beberapa tujuan khusus yang harus dicapai mahasiswa, yaitu mahasiswa mampu:

1. Pengertian farmakodinamika
2. Mekanisme kerja obat

FARMAKODINAMIK

2.1 Pengertian Farmakodinamika

Farmakodinamika adalah subdisiplin farmakologi yang mempelajari efek biokimiawi dan fisiologi obat, serta mekanisme kerjanya. Tujuan mempelajari mekanisme kerja obat ialah untuk meneliti efek utama obat, mengetahui interaksi obat dengan sel, dan mengetahui urutan peristiwa serta spectrum efek dan respons yang terjadi.

Tujuan pokok percobaan farmakologi adalah penjelasan terhadap pertanyaan apakah senyawa yang diuji merupakan obat yang bekerja spesifik atau tidak spesifik.

1. Senyawa yang bekerja tidak spesifik, zat berkhasiat ini mempunyai ciri :
 - Tidak bereaksi dengan reseptor spesifik
 - Karena itu hanya bekerja pada dosis yang relative lebih besar
 - Menimbulkan efek yang mirip walaupun strukturnya berbeda
 - Kerjanya hampir tidak berubah pada modifikasi yang tidak terlalu besar.
2. Senyawa dengan kerja spesifik, senyawa golongan ini bekerja melalui interaksi dengan reseptor spesifik. Efeknya sangat bergantung pada struktur kimia dan dengan demikian bergantung kepada bentuknya, besarnya pengaturan stereokimia molekul.

2.2 Mekanisme Kerja Obat

Kebanyakan obat menimbulkan efek melalui interaksi dengan reseptornya pada sel organism. Reseptor obat merupakan komponen makromolekul fungsional; mencakup 2 konsep penting. Pertama, obat dapat mengubah kecepatan kegiatan faal tubuh. Kedua, obat tidak menimbulkan fungsi baru, tetapi hanya memodulasi fungsi yang sudah ada. Obat yang efeknya menyerupai senyawa endrogen disebut agonis. Sebaliknya obat yang tidak mempunyai aktifitas intrinsic sehingga menimbulkan efek dengan penghambat kerja suatu agonis disebut antagonis. Disamping itu, ada obat yang berkaitan dengan reseptor fisiologik akan menimbulkan efekintrinsic yang berlawanan dnegan efek agonis, yang disebut agonis negatif.

1. Reseptor obat

Sifat kimia. Protein merupakan reseptor obat paling penting (misalnya reseptor fisiologik, asetilkolinesterase, Na^+ , K^+ - ATPase, tubulin, dsb, asam nukleat juga merupakan reseptor obat yang penting.

2. Reseptor fisiologik

Reseptor obat adalah makromolekul seluler tempat obat terikat untuk menimbulkan efeknya. Reseptor fisiologik adalah protein seluler yang secara normal berfungsi sebagai reseptor bagi ligand endogen, terutama hormone, neurotransmitter, growth factor, autakoid. Fungsi reseptor ini meliputi pengikatan ligand yang sesuai (oleh ligand binding domain) dan penghantaran sinyal oleh (effector domain) yang dapat secara langsung menimbulkan efek intrasel atau secara tidak langsung memulai sintesis atau penglepasan molekul intrasel lain yang dikenal sebagai second messenger.

3. Interaksi obat reseptor

Ikatan obat dengan reseptor biasanya terdiri dari berbagai ikatan lemah (ikatan ion, hydrogen, hidrofobik, van der Waals), mirip ikatan antara substrat dengan enzim, jarang terjadi ikatan kovalen.

Hubungan kadar/Dosis-Intensitas efek

$D_{(\text{Obat})} + R_{(\text{Reseptor})} \rightarrow DR \rightarrow E_{(\text{Efek})}$

4. Antagonisme Farmakodinamik

Secara farmakodinamik dapat dibedakan 2 jenis antagonism farmakodinamik, yakni :

- Antagonisme fisiologik, yaitu antagonism pada system fisiologik yang sama, tetapi pada system reseptor yang berlainan. Misalnya, efek histamine dan autakoid lainnya yang dilepaskan tubuh sewaktu terjadi syok anafilatik dapat diantagonisasi dengan pemberian adrenalin.
- Antagonisme pada reseptor, antagonism melalui system reseptor yang sama (antagonisme antara agonis dengan antagonisnya), misalnya efek histamine yang dilepaskan dalam reaksi alergi dapat dicegah dengan pemberian antihistamin, yang menduduki reseptor yang sama.

5. Kerja obat yang tidak disertai reseptor

Obat-obat berikut, bekerja tanpa melalui reseptor, ada 3 mekanisme:

a) Efek non spesifik dan gangguan pada membrane

- Berdasarkan sifat osmotik
- Berdasarkan sifat asam basa
- Kerusakan non spesifik
- Gangguan fungsi membrane

b) Interaksi dengan molekul kecil atau ion

Kerja ini diperlihatkan oleh kelator (chelating agents), misalnya (a). CaNa_2EDTA untuk mengikat Pb^{2+} bebas menjadi kelat yang inaktif pada keracunan Pb. (b). Penisilamin untuk mengikat Cu^{2+} bebas yang menumpuk dalam hati dan otak pasien penyakit Wilson menjadi kompleks yang larut dalam air dan dikeluarkan melalui urin; dan (c). Dimerkaprol (BAL=British antilewisite) untuk mengikat logam berat (As, Pb, Hg, Au, Bi) yang bebas maupun dalam kompleks organik menjadi kompleks yang larut dalam air dan dikeluarkan melalui urin.

c) Inkorporasi dalam Makromolekul

Obat yang merupakan analog purin atau pirimidin dapat berinkorporasi dalam asam nukleat sehingga mengganggu fungsinya. Obat yang bekerja seperti ini disebut antimetabolit, misalnya 6-merkaptopurin, 5-fluorourasil, etionin, p-fluorofenilamin.

Evaluasi Materi:

1. Apa yang dimaksud dengan farmakodinamika?
2. Sebutkan ciri-ciri senyawa yang bekerja tidak spesifik!
3. Jelaskan mekanisme kerja obat!
4. Sebutkan hubungan kadar/dosis-intensitas efek!
5. Sebutkan 3 mekanisme dari kerja obat yang tidak disertai reseptor!

BAB III

KONSEP KLARIFIKASI OBAT

A. STANDAR KOMPETENSI

Setelah akhir perkuliahan diharapkan mahasiswa mampu memahami konsep klarifikasi obat.

B. KOMPETENSI DASAR

Untuk dapat mencapai tujuan tersebut, ada beberapa tujuan khusus yang harus dicapai mahasiswa, yaitu mahasiswa mampu:

1. Antibiotika
2. Obat analgetik antipiretik
3. Obat diuretik
4. Obat anti hipertensi
5. Obat anti diabetik
6. Obat anti histamin
7. Obat ains
8. Obat anti hiperlipidemia
9. Kortikosteroid

KONSEP KLARIFIKASI OBAT

3.1 Antibiotika

Antibiotika adalah zat yang dihasilkan oleh suatu mikroba, terutama fungi/jamur, yang dapat menghambat atau dapat membasmi mikroba jenis lain. Banyak antibiotika saat ini dibuat secara semisintetik atau sintetik penuh. Namun dalam prakteknya antibiotika sintetik tidak diturunkan dari produk mikroba (misalnya kuinolon).

Antibiotika yang akan digunakan untuk membasmi mikroba, penyebab infeksi pada manusia, harus memiliki sifat toksisitas selektif setinggi mungkin. Artinya, antibiotika tersebut haruslah bersifat sangat toksik untuk mikroba, tetapi relatif tidak toksik untuk manusia.

Antibiotika adalah obat yang sangat ampuh dan sangat bermanfaat jika digunakan secara benar. Namun, jika digunakan tidak semestinya antibiotika justru akan mendatangkan berbagai mudharat. Yang harus selalu diingat, antibiotika hanya ampuh dan efektif membunuh bakteri tetapi tidak dapat membunuh virus. Karena itu, penyakit yang dapat diobati dengan antibiotika adalah penyakit-penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri.

Penyebab timbulnya resistensi antibiotika yang terutama adalah karena penggunaan antibiotika yang tidak tepat, tidak tepat sasaran, dan tidak tepat dosis. Tidak tepat sasaran, salah satunya adalah pemberian antibiotika pada pasien yang bukan menderita penyakit infeksi bakteri. Walaupun menderita infeksi bakteri, antibiotika yang diberikan pun harus dipilih secara seksama. Tidak semua antibiotika ampuh terhadap bakteri tertentu.

Setiap antibiotika mempunyai daya bunuh terhadap bakteri yang berbeda-beda. Karena itu, antibiotika harus dipilih dengan seksama. Ketepatan dosis sangat penting diperhatikan.

Tidak tepat dosis dapat menyebabkan bakteri tidak terbunuh, bahkan justru dapat merangsangnya untuk membentuk turunan yang lebih kuat daya tahannya sehingga resisten terhadap antibiotika. Karena itu, jika dokter memberikan obat antibiotika, patuhilah petunjuk pemakaiannya dan harus diminum sampai habis.

Pemakaian antibiotika tidak boleh sembarangan, baik untuk anak-anak maupun orang dewasa. Itu sebabnya, antibiotika tidak boleh dijual bebas melainkan harus dengan resep dokter.

Terlalu sering mengonsumsi antibiotika juga berdampak buruk pada "bakteri-bakteri baik" yang menghuni saluran pencernaan kita. Bakteri-bakteri tersebut dapat terbunuh, padahal mereka bekerja membuat zat-zat yang bermanfaat bagi kesehatan kita.

Golongan antibiotika

Antibiotika dapat digolongkan sebagai berikut :

1. Aminoglikosid, bekerja dengan menghambat sintesis protein dari bakteri.
2. Sefalosforin, bekerja dengan menghambat sintesis peptidoglikan serta mengaktifkan enzim autolisis pada dinding sel bakteri.
3. Klorampenikol, bekerja dengan menghambat sintesis protein dari bakteri.
4. akrolida, bekerja dengan menghambat sintesis protein dari bakteri.
5. Penisilin, bekerja dengan menghambat sintesis peptidoglikan.
6. AntibiotikMa golongan beta laktam golongan lain, bekerja dengan menghambat sintesis peptidoglikan serta mengaktifkan enzim autolisis pada dinding sel bakteri.
7. Kuinolon, bekerja dengan menghambat satu atau lebih enzim topoisomerase yang bersifat esensial untuk replikasi dan transkripsi DNA bakteri.
8. Tetrasiklin, bekerja dengan menghambat sintesis protein dari bakteri.
9. Kombinasi antibakteri
10. Antibiotika golongan lain

Untuk pemilihan antibiotika yang tepat sesuai kebutuhan dan keluhan anda ada baiknya anda harus periksakan diri dan konsultasi ke dokter.

3.2 Obat Analgetik Antipiretik

Obat saraf dan otot golongan analgesik atau obat yang dapat menghilangkan rasa sakit/ obat nyeri sedangkan obat antipiretik adalah obat yang dapat menurunkan suhu tubuh. Analgesik sendiri dibagi dua yaitu :

1. Analgesik opioid / analgesik narkotika Analgesik opioid merupakan kelompok obat yang memiliki sifat-sifat seperti opium atau morfin. Golongan obat ini terutama digunakan untuk meredakan atau menghilangkan rasa nyeri.

Tetap semua analgesik opioid menimbulkan adiksi/ketergantungan, maka usaha untuk mendapatkan suatu analgesik yang ideal masih tetap diteruskan dengan tujuan mendapatkan analgesik yang sama kuat dengan morfin tanpa bahaya adiksi.

Ada 3 golongan obat ini yaitu :

- Obat yang berasal dari opium-morfin,
 - Senyawa semisintetik morfin, dan
 - Senyawa sintetik yang berefek seperti morfin.
2. Analgesik lainnya, Seperti golongan salisilat seperti aspirin, golongan para amino fenol seperti paracetamol, dan golongan lainnya seperti ibuprofen, asam mefenamat, naproksen/naproxen dan banyak lagi.

Berikut contoh obat-obat analgesik antipiretik yang beredar di Indonesia :

a. Paracetamol/acetaminophen

Merupakan derivat para amino fenol. Di Indonesia penggunaan parasetamol sebagai analgesik dan antipiretik, telah menggantikan penggunaan salisilat. Sebagai analgesik, parasetamol sebaiknya tidak digunakan terlalu lama karena dapat menimbulkan nefropati analgesik.

Jika dosis terapi tidak memberi manfaat, biasanya dosis lebih besar tidak menolong.

Dalam sediaanannya sering dikombinasi dengan kafein yang berfungsi meningkatkan efektivitasnya tanpa perlu meningkatkan dosisnya.

b. Ibuprofen

Ibuprofen merupakan derivat asam propionat yang diperkenalkan banyak negara. Obat ini bersifat analgesik dengan daya antiinflamasi yang tidak terlalu kuat. Efek analgesiknya sama dengan aspirin. Ibuprofen tidak dianjurkan diminum oleh wanita hamil dan menyusui.

c. Asam mefenamat

Asam mefenamat digunakan sebagai analgesik. Asam mefenamat sangat kuat terikat pada protein plasma, sehingga interaksi dengan obat antikoagulan harus diperhatikan. Efek samping terhadap saluran cerna sering timbul misalnya dispepsia dan gejala iritasi lain terhadap mukosa lambung.

d. Tramadol

Tramadol adalah senyawa sintetik yang berefek seperti morfin. Tramadol digunakan untuk sakit nyeri menengah hingga parah. Sediaan tramadol pelepasan lambat digunakan untuk menangani nyeri menengah hingga parah yang memerlukan waktu yang lama.

Minumlah tramadol sesuai dosis yang diberikan, jangan minum dengan dosis lebih besar atau lebih lama dari yang diresepkan dokter. Jangan minum tramadol lebih dari 300 mg sehari.

e. Benorylate

Benorylate adalah kombinasi dari parasetamol dan ester aspirin. Obat ini digunakan sebagai obat antiinflamasi dan antipiretik. Untuk pengobatan demam pada anak obat ini bekerja lebih baik dibanding dengan parasetamol dan aspirin dalam penggunaan yang terpisah. Karena obat ini derivat dari aspirin maka obat ini tidak boleh digunakan untuk anak yang mengidap Sindrom Reye.

f. Fentanyl

Fentanyl termasuk obat golongan analgesik narkotika. Analgesik narkotika digunakan sebagai penghilang nyeri. Dalam bentuk sediaan injeksi IM (intramuskular) Fentanyl digunakan untuk menghilangkan sakit yang disebabkan kanker.

Menghilangkan periode sakit pada kanker adalah dengan menghilangkan rasa sakit secara menyeluruh dengan obat untuk mengontrol rasa sakit yang persisten/menetap. Obat Fentanyl digunakan hanya untuk pasien yang siap menggunakan analgesik narkotika.

Fentanyl bekerja di dalam sistem syaraf pusat untuk menghilangkan rasa sakit. Beberapa efek samping juga disebabkan oleh aksinya di dalam sistem syaraf pusat. Pada pemakaian yang lama dapat menyebabkan ketergantungan tetapi tidak sering terjadi bila pemakaiannya sesuai dengan aturan.

Ketergantungan biasa terjadi jika pengobatan dihentikan secara mendadak. Sehingga untuk mencegah efek samping tersebut perlu dilakukan

penurunan dosis secara bertahap dengan periode tertentu sebelum pengobatan dihentikan.

g. Naproxen

Naproxen termasuk dalam golongan antiinflamasi nonsteroid. Naproxen bekerja dengan cara menurunkan hormon yang menyebabkan pembengkakan dan rasa nyeri di tubuh.

h. Obat lainnya

Metamizol, Aspirin (Asetosal/Asam asetil salisilat), Dypirone/Methampiron, Floctafenine, Novaminsulfonicum, dan Sufentanil.

3.3 Obat Diuretik

Diuretik adalah obat yang dapat menambah kecepatan pembentukan urin. Istilah diuresis mempunyai dua pengertian, pertama menunjukkan adanya penambahan volume urin yang diproduksi dan yang kedua menunjukkan jumlah pengeluaran zat-zat terlarut dalam air.

Fungsi utama diuretik adalah untuk memobilisasi cairan udem, yang berarti mengubah keseimbangan cairan sedemikian rupa sehingga volume cairan ekstra sel kembali menjadi normal.

Diuretik dapat dibagi menjadi 5 golongan yaitu :

1. *Diuretik osmotik*

Diuretik osmotik mempunyai tempat kerja :

- Tubuli proksimal : Diuretik osmotik ini bekerja pada tubuli proksimal dengan cara menghambat reabsorpsi natrium dan air melalui daya osmotiknya.
- Ansa enle : Diuretik osmotik ini bekerja pada ansa henle dengan cara menghambat reabsorpsi natrium dan air oleh karena hipertonisitas daerah medula menurun.
- Duktus Koligentes : Diuretik osmotik ini bekerja pada Duktus Koligentes dengan cara menghambat reabsorpsi natrium dan air akibat adanya papillary wash out, kecepatan aliran filtrat yang tinggi, atau adanya faktor lain.
- Istilah diuretik osmotik biasanya dipakai untuk zat bukan elektrolit yang mudah dan cepat diekskresi oleh ginjal. Contoh dari diuretik osmotik adalah ; manitol, urea, gliserin dan isisorbid.

2. *Diuretik golongan penghambat enzim karbonik anhidrase*

Diuretik ini bekerja pada tubuli Proksimal dengan cara menghambat reabsorpsi bikarbonat. Yang termasuk golongan diuretik ini adalah asetazolamid, diklorofenamid dan meztazolamid.

3. *Diuretik golongan tiazid*

Diuretik golongan tiazid ini bekerja pada hulu tubuli distal dengan cara menghambat reabsorpsi natrium klorida. Obat-obat diuretik yang termasuk golongan ini adalah ; klorotiazid, hidroklorotiazid, hidroflumetiazid, bendroflumetiazid, politiazid, benztiazid, siklotiazid, metiklotiazid, klortalidon, kuinetazon, dan indapamid.

4. *Diuretik hemat kalium*

Diuretik hemat kalium ini bekerja pada hilir tubuli distal dan duktus koligentes daerah korteks dengan cara menghambat reabsorpsi natrium dan sekresi kalium dengan jalan antagonisme kompetitif (sipironolakton) atau secara langsung (triamteren dan amilorida).

5. *Diuretik kuat*

Diuretik kuat ini bekerja pada Ansa Henle bagian asenden pada bagian dengan epitel tebal dengan cara menghambat transport elektrolit natrium, kalium, dan klorida.

Yang termasuk diuretik kuat adalah ; asam etakrinat, furosemid dan bumetamid.

Penggunaan klinik diuretik

- Hipertensi : Diuretik golongan Tiazid, merupakan pilihan utama step 1, pada sebagian besar penderita. Diuretik kuat (biasanya furosemid), digunakan bila terdapat gangguan fungsi ginjal atau bila diperlukan efek diuretik yang segera. Diuretik hemat kalium, digunakan bersama tiazid atau diuretik kuat, bila ada bahaya hipokalemia.
- Payah jantung kronik kongestif : Diuretik golongan tiazid, digunakan bila fungsi ginjal normal. Diuretik kuat biasanya furosemid, terutama bermanfaat pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal. Diuretik hemat kalium, digunakan bersama tiazid atau diuretik kuat bila ada bahaya hipokalemia.
- Udem paru akut : Biasanya menggunakan diuretik kuat (furosemid)

- Sindrom nefrotik : Biasanya digunakan tiazid atau diuretik kuat bersama dengan spironolakton.
- Payah ginjal akut : Manitol dan/atau furosemid, bila diuresis berhasil, volume cairan tubuh yang hilang harus diganti dengan hati-hati.
- Penyakit hati kronik : spironolakton (sendiri atau bersama tiazid atau diuretik kuat).
- Udem otak : Diuretik osmotik
- Hiperklasemia : Diuretik furosemid, diberikan bersama infus NaCl hipertonis.
- Batu ginjal : Diuretik tiazid
- Diabetes insipidus : Diuretik golongan tiazid disertai dengan diet rendah garam
- Open angle glaucoma : Diuretik asetazolamid digunakan untuk jangka panjang.
- Acute angle closure glaucoma : Diuretik osmotik atau asetazolamid digunakan prabedah. Untuk pemilihan obat Diuretik a yang tepat ada baiknya anda harus periksakan diri dan konsultasi ke dokter.

3.4 Obat Anti Hipertensi

1. *Diuretik Tiazid*

Mekanisme bagaimana diuretik menurunkan tekanan darah arteri tidak diketahui. diuretik tidak mempunyai efek langsung pada otot polos vascular dan vasodilatasi yang di timbulkan tampaknya berkaitan dengan penurunan sedikit tetapi persisten kadar Na^+ tubuh.

2. *Obat Beta Bloker*

Dikloroisoproterenol adalah obat beta bloker yang pertama ditemukan tetapi tidak digunakan karena obat beta bloker ini juga merupakan agonis parsial yang cukup kuat.

Propranolol yang ditemukan kemudian, menjadi prototipe golongan obat beta bloker. Sampai sekarang, semua obat beta bloker baru dibandingkan dengan propranolol.

Obat beta bloker merupakan obat yang menghambat efek sistem saraf simpatik.

Sistem saraf simpatis adalah sistem saraf yang dengan segera akan memberikan respon terhadap stres, dengan cara meningkatkan tekanan darah.

Obat beta-blocker efektif diberikan kepada:

1. penderita usia muda
2. penderita yang pernah mengalami serangan jantung
3. penderita dengan denyut jantung yang cepat
4. angina pektoris (nyeri dada)
5. sakit kepala migren.

Obat beta bloker dibagi menjadi dua golongan berdasarkan kerjanya pada reseptor beta1 atau reseptor beta2 (kardioselektif) yaitu yang selektif dan nonselektif. Asebutolol, metoprolol, atenolol dan bisoprolol merupakan obat beta bloker selektif karena mempunyai afinitas yang lebih tinggi terhadap reseptor beta1 daripada reseptor beta2. Obat beta bloker lainnya merupakan obat beta bloker nonselektif.

Cara kerja obat beta bloker

Efek terhadap sistem kardiovaskular merupakan efek obat beta bloker yang terpenting, terutama akibat kerjanya pada jantung. Obat beta bloker mengurangi denyut jantung dan kontraktilitas miokard. Efek ini kecil pada orang normal dalam keadaan istirahat, tetapi menjadi nyata bila sistem simpatis dipacu, misalnya sewaktu olah raga atau stress.

Obat beta bloker tidak menurunkan tekanan darah yang normal, tetapi menurunkan tekanan darah penderita hipertensi. Mekanisme antihipertensi beta bloker ini masih belum jelas.

Pemberian obat beta bloker secara terus menerus pada penderita hipertensi pada akhirnya menyebabkan penurunan resistensi perifer. Mekanismenya belum diketahui, tetapi mungkin sekali karena adanya penyesuaian pembuluh darah perifer terhadap pengurangan curah jantung yang berlangsung secara kronik/terus menerus.

Di samping itu, hambatan sekresi renin dari ginjal oleh obat beta bloker juga menimbulkan efek hipotensi/tekanan darah rendah. Sebagian sekresi renin akibat diet rendah natrium juga dihambat oleh obat beta bloker.

Angina pektoris.

Beta bloker bermanfaat untuk penderita angina pektoris untuk meningkatkan ketahanan dalam melakukan kegiatan fisik. Semua obat beta bloker efektif untuk angina pektoris.

Aritmia

Beta bloker dapat memperlambat respon ventrikel pada takiaritmia supraventrikel bahkan dapat menghilangkan aritmia.

3. *Obat Ace Inhibitor*

Kaptopril adalah obat ACE inhibitor/penghambat ACE yang pertama ditemukan. Sejak itu telah dikembangkan banyak obat ACE inhibitor lain, dan obat ACE inhibitor yang telah resmi beredar di Indonesia adalah benazepril, cilazapril, dellapril, enalapril, fosinopril, imidapril, kuinapril, lisinopril, perindopril, ramipril dan trandolapril.

Secara umum obat ACE inhibitor dapat dibedakan atas :

1. Obat ACE inhibitor yang bekerja langsung yaitu ; kaptopril dan lisinopril
2. Obat ACE inhibitor yang bekerja tidak langsung (merupakan prodrug) yaitu semua yang lain.

Obat ACE inhibitor efektif untuk hipertensi yang ringan, sedang maupun berat.

Sebagai monoterapi, obat ACE inhibitor sama efektivitasnya dengan golongan antihipertensi lainnya. Obat ACE inhibitor efektif sebagai antihipertensi pada sekitar 70% penderita.

Penurunan tekanan darah sekitar 10/5 sampai 15/12 mm HG. Besarnya penurunan tekanan darah ini sebanding dengan tingginya tekanan darah sebelum pengobatan.

Obat ACE inhibitor terutama efektif pada hipertensi dengan PRA (aktivitas renin plasma) yang tinggi, yaitu pada kebanyakan hipertensi maligna dan hipertensi renovaskuler, dan pada kira-kira 1/5 populasi hipertensi esensial, tetapi obat ini juga efektif pada hipertensi dengan aktivitas renin plasma (PRA) yang normal dan yang rendah, karena itu penentuan aktivitas renin plasma (PRA) tidak berguna untuk individualisasi terapi.

Hipertensi maligna adalah hipertensi yang sangat parah, yang bila tidak diobati, akan menimbulkan kematian dalam waktu 3-6 bulan. Hipertensi ini jarang terjadi, hanya 1 dari setiap 200 penderita hipertensi.

Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-inhibitor) menyebabkan penurunan tekanan darah dengan cara melebarkan arteri.

Obat ini efektif diberikan kepada:

- orang kulit putih
- usia muda
- penderita gagal jantung
- penderita dengan protein dalam air kemihnya yang disebabkan oleh penyakit ginjal menahun atau penyakit ginjal diabetik
- pria yang menderita impotensi sebagai efek samping dari obat yang lain.

Pada hipertensi berat, obat ACE inhibitor dapat ditambahkan sebagai obat ke tiga pada kombinasi obat diuretik dan beta bloker.

Kombinasi dengan obat diuretik memberikan efek antihipertensi yang sinergistik (kira-kira 85% penderita tekanan darahnya terkendali dengan kombinasi ini), sedangkan efek hipokalemiadiuretik dicegah atau dikurangi.

Kombinasi dengan obat beta bloker memberikan efek yang aditif/memperkuat.

Kombinasi dengan vasodilator , termasuk prazosin dan nifedipin, memberikan efek yang baik tetapi pemberian bersama penghambat adrenergik lainnya yang menghambat respon adrenergik alfa dan beta (misalnya metildopa, klonidin, latalol, prazosin + beta bloker), sebaiknya dihindarkan karena dapat menimbulkan hipotensi yang berat dan berkepanjangan.

Obat ACE inhibitor lebih efektif pada penderita yang lebih muda bila digunakan sendiri. Obat ACEinhibitor ini terpilih untuk penderita hipertensi dengan gagal jantung kongestif yang juga merupakan indikasi obat ACE inhibitor. Obat ACE inhibitor oral dapat digunakan untuk hipertensi mendesak, sedangkan Obat ACE inhibitor untuk intravena/injeksi (enalaprilat) digunakan pada hipertensi darurat.

Untuk pemilihan obat ACE inhibitor yang tepat ada baiknya anda harus periksakan diri dan konsultasi ke dokter spesialis jantung.

4. *Bloker Kanal Kalsium*

Tonus otot polos vascular ditentukan oleh konsentrasi Ca^{+} sistolik. efek samping yang sering terjadi adalah akibat vasodilatasi berlebihan dan termasuk pusing, hipotensi, muka memerah, dan edema pada pergelangan kaki.

5. *Antagonis Angiotensin II dan Kombinasinya*

Antagonis angiotensin II adalah obat antihipertensi golongan baru. Obat antagonis angiotensin II ini selektif menghambat angiotensin II, tidak seperti ACE inhibitor, obat ini tidak terhambat oleh metabolisme bradikinin atau sintesis rantai prostaglandin. Obat antagonis angiotensin II sangat mudah ditoleransi tubuh. Batuk kering jarang terjadi menggunakan obat ini dibandingkan dengan obat ACE inhibitor.

Pada penelitian obat antagonis angiotensin II efektif dan aman untuk pengobatan antihipertensi. Penggunaan obat antagonis angiotensin II ini digunakan pada gagal jantung kongestif dan penyakit ginjal masih dalam penelitian.

3.5 **Obat Anti Diabetic**

Oral

1. Pemicu sekresi insulin

Sulfonilurea

Diindikasikan pada pasien yang mempunyai berat yang ideal. Obat ini menstimulasi pelepasan insulin dari pulau langerhans sehingga pasien harus mempunyai sel B yang berfungsi parsial agar obat ini bisa berguna.

Glinid

Mempunyai paruh waktu yang relative lebih singkat dan biasanya diberikan pertama kali.

2. Penambah sensitivitas terhadap insulin

Tiazolidindion (Glitazone)

Obat ini diberikan dalam kombinasi dengan metformin atau sulfonilurea.

3. Penghambat Glukoneogenesis (metformin)

Metformin

Bekerja di ferifer untuk meningkatkan ambilan glukosa oleh mekanisme yang tidak di ketahui, obat ini jarang menyebabkan hipoglikimea karena tidak meningkatkan pelepasan insulin. Efek sampingnya meliputi mual, muntah dan diare.

4. Penghambat Glukoksidase alfa

Insulin

Insulin bekerja sangat singkat. Insulin yang dapat larut(soluble insulin).insulin kerja menengah dan panjang insulin ini mempunyai durasi kerja antara 16 dan 35 jam.(semilente dan lente).

3.6 Obat Antihistamin

- Antagonis Reseptor Histamin H1
- Antagonis Reseptor Histamin H2
- Antagonis Reseptor Histamin H3
- Antagonis Reseptor Histamin H4

3.7 Obat Ains

- golongan salisilat
- golongan asam arilalkanoat
- golongan profen/asam 2-arilpropionat
- golongan asam fenamat/asam N-arilantranilat
- golongan turunan pirazolidin
- golongan oksikam
- golongan penghambat CoX-2
- golongan sulfonanilida
- golongan lain (licofelone dan asam lemak omega 3).

3.8 Obat Antihiperlipidemia

Obat antikolesterolemia

1. Kolesterolamin dan kolestipol

Adalah bubuk yang digunakan dengan cairan. Kedua obat ini meningkatkan ekskresi asam empedu , menyebabkan lebih banyak kolesterol di ubah menjadi asam empedu.efek sampingnya menyebabkan rasa tidak nyaman pada perut,diare dan konstipasi.

2. Niasin (As. Nikotinat)

Merupakan obat penurun lipid pertama untuk mengurangi mortalitas keseluruhan pada pasien dengan penyakit arteri kronis namun penggunaannya dibatasi karena efeknya yang tidak diharapkan seperti prostaglandin,pusing dan palpitasi. Saat ini asam nikotinat hampir tidak pernah digunakan.

3. Neomisin Sulfat

4. Probukol

5. Dekstrotiroksin

6. Kompaktin & Mevinolin

3.9 Obat Antihipertrigliseridemia

1. Niasin
2. Klofibrat
3. Gemfibrozil

3.10 Kortikosteroid

1. Gukokortikoid

Glukokortikoid seringkali disebut prednisolon digunakan untuk menekan inflamasi, alergi dan respon imun. Terapi antiinflamasi digunakan pada banyak penyakit (misalnya: arthritis rheumatoid, colitis ulseratif, asma bronchial, kondisi inflamasi berat pada mata dan kulit). Steroid juga digunakan pada pasien dengan leukemia dan limfoma tertentu.

2. Mineralkortikoid

Terutama aldosteron pada manusia, mempunyai aktivitas menahan garam dan disintesis dalam sel-sel zona glomerulus. Fludrokortison diberikan bersama dengan hidrokortison pada insufisiensi adrenal (misalnya penyakit Addison atau setelah adrenalectomi) karena aktivitas retensi garam hidrokortison tidak cukup.

Evaluasi Materi:

1. Sebutkan penyebab timbulnya resistensi antibiotika!
2. Jelaskan macam-macam analgesik!
3. Sebutkan 5 golongan obat diuretik!
4. Sebutkanlah kepada siapa obat beta-blocker efektif dapat diberikan!
5. Jelaskan pengertian dan kegunaan obat niasin!

BAB IV

KONSEP BENTUK SEDIAAN

A. STANDAR KOMPETENSI

Setelah akhir perkuliahan diharapkan mahasiswa mampu memahami konsep bentuk sediaan obat.

B. KOMPETENSI DASAR

Untuk dapat mencapai tujuan tersebut, ada beberapa tujuan khusus yang harus dicapai mahasiswa, yaitu mahasiswa mampu:

6. Obat tablet
7. Obat kapsul
8. Obat kaplet
9. Obat cair

KONSEP BENTUK SEDIAAN

4.1 Obat Tablet

Tablet adalah sediaan farmasi yang padat, berbentuk bundar dan pipih atau cembung rangkap. Bentuk ini paling banyak beredar di Indonesia disebabkan karena bentuk “tablet” adalah bentuk obat yang praktis dan ekonomis dalam produksi, penyimpanan dan pemakaiannya. Pembuatan tablet ini selain diperlukan bahan obat juga diperlukan zat tambahan, yaitu :

1. Zat pengisi untuk memperbesar volume tablet.

Misalnya : saccharum Lactis, Amylum Manihot, Calcii Phosphas, Calcii Carbonas dan zat lain yang cocok.

2. Zat pengikat; dimaksudkan agar tablet tidak pecah atau retak, dapat merekat.

Biasanya digunakan mucilage Gummi Arabici 10-20 % (panas), Solution Methylcelloseum 5 %.

3. Zat penghancur, dimaksudkan agar tablet dapat hancur dalam perut.

Biasanya digunakan : Amylum Manihot kering, Gelatinum, Agar- agar, Natrium Alginat.

4. Zat pelicin, Dimaksudkan agar tablet tidak lekat pada cetakan. Biasanya digunakan Talcum 5 %, Magnesii Stearic, Acidum Stearicum.

Pengertian lainnya yaitu merupakan sediaan padat kompak dibuat secara kempa cetak dalam bentuk tabung pipih atau sirkuler kedua permukaan rata atau cembung mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa bahan tambahan.

a. Jenis –jenis tablet

- Tablet Biasa

Yaitu tablet yang dicetak, tidak disalut diabsorpsi disaluran cerna dan pelepasan obatnya cepat untuk segera memberikan efek terapi. Contoh : tablet paracetamol.

- Tablet Kompresi

Adalah tablet yang dibuat dengan sekali tekanan menjadi berbagai bentuk tablet dan ukuran, biasanya kedalam bahan obatnya diberi tambahan sejumlah bahan pembantu. Contohnya : Bodrexin.

- **Tablet Kompresi Ganda**
Adalah tablet kompresi berlapis, dalam pembuatannya memerlukan lebih dari satu kali tekanan. Contohnya : Decolgen .
- **Tablet Trikurat**
Tablet kempa atau cetak bentuk kecil umumnya silindris dan biasanya mengandung sejumlah kecil obat keras . Sudah jarang ditemukan.
- **Tablet Hipodermik**
Tablet yang dibuat dari bahan yang mudah larut atau melarut sempurna dalam air. Dulu untuk membuat sediaan injeksi hipodermik, sekarang diberikan secara oral. Contoh: Atropin Sulfat
- **Tablet Sublingual**
Dikehendaki efek cepat (tidak lewat hati). Digunakan dengan meletakkan tablet di bawah lidah. Contoh: Tablet Isosorbit dinitrat, Nitroglicerine.
- **Tablet Bukal**
Tablet yang digunakan dengan meletakkan di antara pipi dan gusi. Contoh : Progesteron
- **Tablet Efervescen**
Yaitu tablet berbuih dilakukan dengan cara kompresi granulasi yang mengandung garam-garam effer adalah bahan lain yang mampu melepaskan gas ketika bercampur dengan air. Harus dikemas dalam wadah tertutup rapat atau kemasan tahan lembab. Pada etiket tertulis “tidak untuk langsung ditelan”. Contohnya: CDR.
- **Tablet Diwarnai Coklat**
Tablet ini menggunakan coklat untuk menyalut dan mewarnai tablet, misalnya dengan menggunakan oksida besi yang dipakai sebagai warna tiruan coklat.
- **Tablet Kunyah**
Tablet yang cara penggunaannya dikunyah. Meninggalkan sisa rasa enak di rongga mulut, mudah ditelan, tidak meninggalkan rasa pahit, atau tidak enak. biasa digunakan untuk tablet anak atau pada beberapa multivitamin. Contohnya: Fitkom, Antasida

- Tablet Salut Gula

Ini merupakan tablet tablet kempa yang terdiri dari penyalut gula. Tujuan penyalutan ini adalah untuk melindungi obat dari udara dan kelembapan serta member rasa atau untuk menghindarkan gangguan dalam pemakaiannya akibat rasa atau bau bahan obat. Contohnya : Pahezon, Arcalion .

- Tablet Salut Selaput

Tablet ini disalut dengan selaput yang tipis yang akan larut atau hancur di daerah lambung usus. Contohnya : Fitogen.

- Tablet Hisap

Digunakan untuk pengobatan local disekitar mulut. Contohnya : Ester C, Biovision Kids

- Tablet Salut Enteric

Tablet yang disalut dengan lapisan yang tidak atau hancur dilambung tapi di usus. contoh : Voltaren 50 mg, Enzymfort

b. Kelebihan dan Kekurangan Tablet

- Kelebihan

- Lebih mudah disimpan
- Memiliki usia pakai yang lebih panjang dibanding obat bentuk lainnya
- Bentuk obatnya lebih praktis
- Konsentrasi yang bervariasi.
- Dapat dibuat tablet kunyah dengan bahan mentol dan gliserin yang dapat larut dan rasa yang enak, dimana dapat diminum, atau memisah dimulut.
- Untuk anak-anak dan orang-orang secara kejiwaan, tidak mungkin menelan tablet, maka tablet tersebut dapat ditambahkan penghancur, dan pembasah dengan air lebih dahulu untuk pengolahannya.
- Tablet oral mungkin mudah digunakan untuk pengobatan tersendiri dengan bantuan segelas air.
- Tablet paling mudah ditelan serta paling kecil kemungkinan tertinggal ditenggorokan, terutama bila tersalut yang memungkinkan pecah/hancurnya tablet tidak segera terjadi.

- Tablet merupakan bentuk sediaan yang ongkos pembuatannya paling rendah.
- Tablet merupakan bentuk sediaan yang utuh dan menawarkan kemampuan yang terbaik dari semua bentuk sediaan oral untuk ketepatan ukuran serta variabilitas kandungan yang paling lemah.
- Secara umum, bentuk pengobatan dengan menggunakan tablet lebih disukai karena bersih, praktis dan efisien.
- Sifat alamiah dari tablet yaitu tidak dapat dipisahkan, kualitas bagus dan dapat dibawa kemana-mana, bentuknya kompak, fleksibel dan mudah pemberiannya.
- Tablet tidak mengandung alkohol
- Tablet dapat dibuat dalam berbagai dosis.
- Kekurangan :
 - Warnanya cenderung memberikan bahaya.
 - Tablet dan semua obat harus disimpan diluar jangkauan anak-anak untuk menjaga kesalahan karena menurut mereka tablet tersebut adalah permen.
 - Orang yang sukar menelan atau meminum obat.
 - Keinginan konsumen beda dengan yang kita buat/produk.
 - Beberapa obat tidak dapat dikepek menjadi padat dan kompak.

4.2 Obat Kapsul

Kapsul menjadi salah satu sediaan farmasi yang diproduksi oleh industri maupun apotek. Kapsul didefinisikan sebagai sediaan padat yang terdiri dari obat dalam cangkang keras atau lunak yang dapat larut. Cangkang dapat dibuat dari pati, gelatin, atau bahan lainnya yang sesuai.

Kapsul telah digunakan sejak abad 19. Salah satu masalah farmasis yang muncul pada abad 19 adalah rasa dan bau yang tidak enak dari obat herbal, sediaan dan pelayanan yang kurang baik bagi pasien. Banyak sediaan baru diciptakan agar obat lebih enak dikonsumsi. Sediaan yang paling diminati adalah kapsul gelatin. Kapsul gelatin pertama kali dipatenkan oleh F.A.B. Mothes, mahasiswa dan Dublanc, seorang farmasis. Paten mereka diperoleh pada tahun 1834, meliputi metode untuk memproduksi kapsul gelatin yang terdiri dari satu bagian, berbentuk lonjong, ditutup dengan setetes larutan pekat gelatin panas

sesudah diisi. Penggunaan kapsul gelatin ini menyebar bahkan diproduksi oleh banyak negara di Eropa dan Amerika.

Kapsul gelatin memiliki banyak keunggulan dibanding sediaan obat lainnya. Kapsul gelatin tidak berbau, tidak berasa dan mudah digunakan karena saat terbasahnya oleh air liur akan segera diikuti daya bengkak dan daya larut airnya. Pengisian ke dalam kapsul disarankan untuk obat yang memiliki rasa yang tidak enak atau bau yang tidak enak. Kapsul yang disimpan dalam lingkungan yang kering menunjukkan daya tahan dan kemantapan penyimpanan yang baik dan dengan teknologi modern, pembuatannya lebih mudah dan cepat serta ketepatan dosis lebih tinggi daripada tablet. Cara pengisian kapsul juga tidak perlu memperhitungkan adanya perubahan sifat material asalnya dan pelepasan zat aktifnya.

Selain gelatin, cangkang kapsul juga dapat dibuat dari pati dan tepung gandum dan digunakan untuk mewadahi bahan obat berbentuk serbuk. Kapsul pati ini, memiliki silinder tertutup satu muka atau mangkuk kecil (garis tengah 15-25 mm dan tinggi 10 mm). Walaupun tercantum dalam farmakope, tapi peranannya sampai saat ini tidak ada.

1. Kelebihan dan Kekurangan Kapsul

a. Kelebihan kapsul

- Cukup stabil dalam penyimpanan dan transportasi
- Dapat menutupi rasa dan bau yang tidak enak
- Tepat untuk obat yang teroksidasi dan mempunyai bau dan rasa yang tidak enak
- Bentuk kapsul mudah ditelan dibanding bentuk tablet
- Bentuknya lebih praktis dan menarik.
- Bahan obat dapat cepat hancur dan larut di dalam perut sehingga dapat segera diabsorpsi
- Menghindari kontak langsung dengan udara dan sinar matahari
- Dokter dapat mengkombinasikan beberapa macam obat dan dosis yang berbeda-beda sesuai kebutuhan pasien.
- Kapsul dapat diisi dengan cepat karena tidak memerlukan bahan tambahan/pembantu seperti pada pembuatan pil dan tablet.

b. Kekurangan :

- Tidak dapat digunakan untuk zat-zat yang mudah menguap karena pori-pori kapsul tidak dapat menahan penguapan.
- Tidak dapat digunakan untuk zat-zat yang higroskopis (menyerap lembab).
- Tidak dapat digunakan untuk zat-zat yang dapat bereaksi dengan cangkang kapsul.
- Tidak dapat diberikan untuk balita.
- Tidak bisa dibagi-bagi.

4.3 Obat Kaplet

Kaplet (kapsul tablet) adalah bentuk tablet yang dibungkus dengan lapisan gula dan biasanya diberi zat warna yang menarik.

Bentuk dragee ini selain supaya bentuk tablet lebih menarik juga untuk melindungi obat dari pengaruh kelembapan udara atau untuk melindungi obat dari keasaman lambung. Kaplet pun merupakan sediaan padat kompak dibuat secara kempa cetak, bentuknya oval seperti kapsul. Kelebihan dan Kekurangan Kaplet:

a. Kelebihan :

- Bentuk tablet lebih menarik
- Kaplet mungkin mudah digunakan untuk pengobatan tersendiri dengan bantuan segelas air.

b. Kekurangan :

- Kaplet dan semua obat harus disimpan diluar jangkauan anak-anak untuk menjaga kesalahan karena menurut mereka kaplet tersebut adalah permen.
- Orang yang sukar menelan atau meminum obat.

4.4 Obat Cair

Merupakan sediaan cair yang mengandung satu atau lebih zat kimia yang dapat larut, biasanya dilarutkan dalam air, yang karena bahan-bahannya, cara peracikan, atau penggunaannya, tidak dimasukkan dalam golongan produk lainnya. Cara penggunaannya yaitu larutan oral (diminum) dan larutan topikal.

Formula obat berbentuk cair tidak hanya mudah ditelan tapi juga bisa diberi tambahan rasa. Kebanyakan formula obat untuk anak dibuat dalam bentuk ini. Beberapa jenis suplemen (seperti vitamin E) juga dibuat dalam bentuk cair agar

lebih mudah dipakai di kulit. Tetes mata atau obat batuk merupakan jenis lain dari obat bentuk cair.

1. Emulsi

merupakan sediaan berupa campuran dari dua fase cairan dalam sistem dispersi, fase cairan yang satu terdispersi sangat halus dan merata dalam fase cairan lainnya, umumnya distabilkan oleh zat pengemulsi.

2. Guttae (Obat Tetes)

Merupakan sediaan cairan berupa larutan, emulsi, atau suspensi, dimaksudkan untuk obat dalam atau obat luar, digunakan dengan cara meneteskan menggunakan penetes yang menghasilkan tetesan setara dengan tetesan yang dihasilkan penetes baku yang disebutkan Farmacope Indonesia. Sediaan obat tetes dapat berupa antara lain: Guttae (obat dalam), Guttae Oris (tetes mulut), Guttae Auriculares (tetes telinga), Guttae Nasaes (tetes hidung), Guttae Ophtalmicae (tetes mata).

3. Suspensi

Merupakan sediaan cair yang mengandung partikel padat tidak larut terdispersi dalam fase cair. Macam suspensi antara lain: suspensi oral (juga termasuk susu/magma), suspensi topikal (penggunaan pada kulit), suspensi tetes telinga (telinga bagian luar), suspensi optalmik, suspensi sirup kering.

4. Injectiones (Injeksi)

Merupakan sediaan steril berupa larutan, emulsi atau suspensi atau serbuk yang harus dilarutkan atau disuspensikan lebih dahulu sebelum digunakan, yang disuntikkan dengan cara merobek jaringan ke dalam kulit atau melalui kulit atau selaput lendir. Tujuannya yaitu kerja obat cepat serta dapat diberikan pada pasien yang tidak dapat menerima pengobatan melalui mulut.

a. Kelebihan dan Kekurangan Obat Cair

- Kelebihan
 - bentuk obat ini juga lebih mudah diserap di dalam saluran pencernaan
 - mudah ditelan
 - Kerja obat lebih cepat
 - Penyerapan obat hampir sempurna
 - Bioavailabilitas tinggi

- Mudah bercampur dengan cairan biologis (getah lambung saluran cerna)
- Merupakan campuran homogen.
- Dosis dapat diubah-ubah dalam pembuatan.
- Kerja awal obat lebih cepat karena obat cepat diabsorpsi.
- Mudah diberi pemanis, bau-bauan dan warna dan hal ini cocok untuk pemberian obat pada anak-anak.
- Untuk pemakaian luar, bentuk larutan mudah digunakan.
- Kekurangan :
 - Stabilitas larutan kurang dibanding sediaan padat, contoh vitamin C
 - Kurang dapat menutupi rasa obat tidak enak, contoh garam ferro
 - Merepotkan penderita, karena harus menyiapkan sendok
 - Relatif lebih mahal daripada sediaan padat

Evaluasi Materi:

1. Sebutkan zat tambahan dalam proses pembentukan obat tablet!
2. Sebutkan kelebihan dan kekurangan dari obat kapsul!
3. Sebutkan kelebihan dan kekurangan dari obat kaplet!
4. Jelaskan apa yang dimaksud dengan obat cair emulsi!
5. Jelaskan tujuan dari pemberian obat secara injeksi!

BAB V

KONSEP EFEK SAMPING OBAT

A. STANDAR KOMPETENSI

Setelah akhir perkuliahan diharapkan mahasiswa mampu memahami konsep efek samping obat.

B. KOMPETENSI DASAR

Untuk dapat mencapai tujuan tersebut, ada beberapa tujuan khusus yang harus dicapai mahasiswa, yaitu mahasiswa mampu:

6. Pengertian efek samping
7. Masalah efek samping
8. Klasifikasi efek samping
9. Faktor-faktor pendorong terjadinya efek samping
10. Upaya pencegahan dan penanganan efek samping

KONSEP EFEK SAMPING OBAT

5.1 Pengertian Efek Samping Obat

Menurut definisi Organisasi Kesehatan Dunia (World Health Organization/WHO 1970) efek samping suatu obat adalah segala sesuatu khasiat yang tidak diinginkan untuk tujuan terapi yang dimaksudkan pada dosis yang dianjurkan.

Pengertian efek samping adalah setiap efek yang tidak dikehendaki yang merugikan atau membahayakan pasien (adverse reactions) dari suatu pengobatan. Efek samping tidak mungkin dihindari/dihilangkan sama sekali, tetapi dapat ditekan atau dicegah seminimal mungkin dengan menghindari faktor-faktor risiko yang sebagian besar sudah diketahui.

5.2 Masalah Efek Samping Obat

Beberapa contoh efek samping misalnya:

1. Reaksi alergi akut karena penisilin (reaksi imunologik),
2. Hipoglikemia berat karena pemberian insulin (efek farmakologik yang berlebihan)
3. Osteoporosis karena pengobatan kortikosteroid jangka lama (efek samping karena penggunaan jangka lama)
4. Hipertensi karena penghentian pemberian klonidin (gejala penghentian obat - withdrawal syndrome)
5. Fokomelia pada anak karena ibunya menggunakan talidomid pada masa awal kehamilan (efek teratogenik), dan sebagainya.

Masalah efek samping obat dalam klinik tidak dapat dikesampingkan begitu saja oleh karena kemungkinan dampak negatif yang terjadi, misalnya:

1. Kegagalan pengobatan
2. Timbulnya keluhan penderitaan atau penyakit baru karena obat (drug-induced disease atau iatrogenic disease), yang semula tidak diderita oleh pasien
3. Pembiayaan yang harus ditanggung sehubungan dengan kegagalan terapi, memberatnya penyakit atau timbulnya penyakit yang baru tadi (dampak ekonomik).

4. Efek psikologik terhadap penderita yang akan mempengaruhi keberhasilan terapi lebih lanjut misalnya menurunnya kepatuhan berobat.

Efek samping adakalanya tidak dapat dihindarkan, misalnya rasa mual pada penggunaan digoksin, ergotamin, atau estrogen dengan dosis yang melebihi dosis normal. Kadang efek samping merupakan kelanjutan efek utama sampai tingkat yang tidak diinginkan, misalnya rasa kantuk pada fenobarbital, bila digunakan sebagai obat epilepsi. Bila efek samping terlalu hebat dapat dilawan dengan obat lain misalnya obat antimual (meklazine, proklorperazin) atau obat anti mengantuk (kofein, amfetamin).

Tidak semua efek samping dapat dideteksi secara mudah dalam tahap awal, kecuali kalau yang terjadi adalah bentuk-bentuk yang berat, spesifik dan jelas sekali secara klinis.

5.3 Pembagian Efek Samping

Efek samping obat dapat dikelompokkan/diklasifikasi dengan berbagai cara, misalnya berdasarkan ada/tidaknya hubungan dengan dosis, berdasarkan bentuk-bentuk manifestasi efek samping yang terjadi, dan sebagainya. Namun mungkin pembagian yang paling praktis dan paling mudah diingat dalam melakukan pengobatan adalah sebagai berikut:

Efek samping yang dapat diperkirakan, terbagi atas:

1. Aksi farmakologik yang berlebihan

Terjadinya efek farmakologik yang berlebihan (disebut juga efek toksik) dapat disebabkan karena dosis relatif yang terlalu besar bagi pasien yang bersangkutan. Keadaan ini dapat terjadi karena dosis yang diberikan memang besar, atau karena adanya perbedaan respons kinetik atau dinamik pada kelompok-kelompok tertentu, misalnya pada pasien dengan gangguan faal ginjal, gangguan faal jantung, perubahan sirkulasi darah, usia, genetik dsb., sehingga dosis yang diberikan dalam takaran lazim, menjadi relatif terlalu besar pada pasien-pasien tertentu.

Selain itu efek ini juga bisa terjadi karena interaksi farmakokinetik maupun farmakodinamik antar obat yang diberikan bersamaan, sehingga efek obat menjadi lebih besar.

Efek samping jenis ini umumnya dijumpai pada pengobatan dengan depresansia susunan saraf pusat, obat-obat pemacu jantung, antihipertensi dan hipoglikemika/antidiabetika. Beberapa contoh spesifik dari jenis efek samping ini misalnya:

- a. Depresi respirasi pada pasien-pasien bronkitis berat yang menerima pengobatan dengan morfin atau benzodiazepin.
- b. Hipotensi yang terjadi pada stroke, infark miokard atau kegagalan ginjal pada pasien yang menerima obat antihipertensi dalam dosis terlalu tinggi.
- c. Bradikardia pada pasien-pasien yang menerima digoksin dalam dosis terlalu tinggi.
- d. Palpitasi pada pasien asma karena dosis teofilin yang terlalu tinggi.
- e. Hipoglikemia karena dosis antidiabetika terlalu tinggi.
- f. Perdarahan yang terjadi pada pasien yang sedang menerima pengobatan dengan warfarin, karena secara bersamaan juga minum aspirin.

Semua pasien mempunyai risiko untuk mendapatkan efek samping karena dosis yang terlalu tinggi ini, dan upaya pencegahan dapat dilakukan dengan memberikan perhatian khusus terhadap kelompok-kelompok pasien dengan risiko tinggi tadi (penurunan fungsi ginjal, penurunan fungsi hepar, bayi dan usia lanjut). Selain itu riwayat pasien dalam pengobatan yang mengarah ke kejadian efek samping juga perlu diperhatikan.

2. Respons karena penghentian obat

Gejala penghentian obat (=gejala putus obat, withdrawal syndrome) adalah munculnya kembali gejala penyakit semula atau reaksi pembalikan terhadap efek farmakologik obat, karena penghentian pengobatan. Contoh yang banyak dijumpai misalnya:

- a. Agitasi ekstrim, takikardi, rasa bingung, delirium dan konvulsi yang mungkin terjadi pada penghentian pengobatan dengan depresansia susunan saraf pusat seperti barbiturat, benzodiazepin dan alkohol,
- b. Krisis Addison akut yang muncul karena penghentian terapi kortikosteroid,
- c. Hipertensi berat dan gejala aktivitas simpatetik yang berlebihan karena penghentian terapi klonidin
- d. Gejala putus obat karena narkotika,

Reaksi putus obat ini terjadi, karena selama pengobatan telah berlangsung adaptasi pada tingkat reseptor. Adaptasi ini menyebabkan toleransi terhadap efek farmakologik obat, sehingga umumnya pasien memerlukan dosis yang makin lama makin besar (sebagai contoh berkurangnya respons penderita epilepsi terhadap fenobarbital/fenitoin, sehingga dosis perlu diperbesar agar serangan tetap terkontrol). Reaksi putus obat dapat dikurangi dengan cara menghentikan pengobatan secara bertahap misalnya dengan penurunan dosis secara berangsur-angsur, atau dengan menggantikan dengan obat sejenis yang mempunyai aksi lebih panjang atau kurang poten, dengan gejala putus obat yang lebih ringan.

3. Efek samping yang tidak berupa efek farmakologik utama

Efek-efek samping yang berbeda dari efek farmakologik utamanya, untuk sebagian besar obat umumnya telah dapat diperkirakan berdasarkan penelitian-penelitian yang telah dilakukan secara sistematis sebelum obat mulai digunakan untuk pasien. Efek-efek ini umumnya dalam derajat ringan namun angka kejadiannya bisa cukup tinggi. Sedangkan efek samping yang lebih jarang dapat diperoleh dari laporan-laporan setelah obat dipakai dalam populasi yang lebih luas.

Data efek samping berbagai obat dapat ditemukan dalam buku-buku standard, umumnya lengkap dengan perkiraan angka kejadiannya. Sebagai contoh misalnya:

- a. Iritasi lambung yang menyebabkan keluhan pedih, mual dan muntah pada obat-obat kortikosteroid oral, analgetika-antipiretika, teofilin, eritromisin, rifampisin, dan lain-lain.
- b. Rasa ngantuk (drowsiness) setelah pemakaian antihistaminika untuk anti mabok perjalanan (motion sickness).
- c. Kenaikan enzim-enzim transferase hepar karena pemberian rifampisin.
- d. Efek teratogenik obat-obat tertentu sehingga obat tersebut tidak boleh diberikan pada wanita hamil
- e. Penghambatan agregasi trombosit oleh aspirin, sehingga memperpanjang waktu pendarahan.
- f. Ototoksitas karena kinin/kinidin, dsb.

Efek samping yang tidak dapat diperkirakan, terbagi atas:

1. Reaksi alergi

Alergi obat atau reaksi hipersensitivitas merupakan efek samping yang sering terjadi, dan terjadi akibat reaksi imunologik. Reaksi ini tidak dapat diperkirakan sebelumnya, seringkali sama sekali tidak tergantung dosis, dan terjadi hanya pada sebagian kecil dari populasi yang menggunakan suatu obat. Reaksinya dapat bervariasi dari bentuk yang ringan seperti reaksi kulit eritema sampai yang paling berat berupa syok anafilaksis yang bisa fatal. Reaksi alergi dapat dikenali berdasarkan sifat-sifat khasnya, yaitu:

- a. Gejalanya sama sekali tidak sama dengan efek farmakologiknya
- b. Seringkali terdapat tenggang waktu antara kontak pertama terhadap obat dengan timbulnya efek
- c. Reaksi dapat terjadi pada kontak ulangan, walaupun hanya dengan sejumlah sangat kecil obat
- d. Reaksi hilang bila obat dihentikan
- e. Keluhan/gejala yang terjadi dapat ditandai sebagai reaksi imunologik, misalnyarash (ruam) di kulit, serum sickness, anafilaksis, asma, urtikaria, angio-edema, dan lain-lain

Dikenal 4 macam mekanisme terjadinya alergi, yakni:

a. Tipe I

Reaksi anafilaksis: yaitu terjadinya interaksi antara antibodi IgE pada sel mast dan leukosit basofil dengan obat atau metabolit, menyebabkan pelepasan mediator yang menyebabkan reaksi alergi, misalnya histamin, kinin, 5-hidroksi triptamin, dan lain-lain. Manifestasi efek samping bisa berupa urtikaria, rinitis, asma bronkial, angio-edema dan syok anafilaktik. Syok anafilaktik ini merupakan efek samping yang paling ditakuti. Obat-obat yang sering menyebabkan adalah penisilin, streptomisin, anestetika lokal, media kontras yang mengandung jodium.

b. Tipe II

Reaksi sitotoksik: yaitu interaksi antara antibodi IgG, IgM atau IgA dalam sirkulasi dengan obat, membentuk kompleks yang akan menyebabkan

lisis sel, Contohnya adalah trombositopenia karena kuinidin/kinin, digitoksin, dan rifampisin, anemia hemolitik karena pemberian penisilin, sefalosporin, rifampisin, kuinin dan kuinidin, dan lain-lain.

c. Tipe III

Reaksi imun kompleks: yaitu interaksi antara antibodi IgG dengan antigen dalam sirkulasi, kemudian kompleks yang terbentuk melekat pada jaringan dan menyebabkan kerusakan endotelium kapiler. Manifestasinya berupa keluhan demam, artritis, pembesaran limfonodi, urtikaria, dan ruam makulopapular. Reaksi ini dikenal dengan istilah “serum sickness”, karena umumnya muncul setelah penyuntikan dengan serum asing (misalnya anti-tetanus serum).

d. Tipe IV

Reaksi dengan media sel: yaitu sensitisasi limfosit T oleh kompleks antigen-hapten-protein, yang kemudian baru menimbulkan reaksi setelah kontak dengan suatu antigen, menyebabkan reaksi inflamasi. Contohnya adalah dermatitis kontak yang disebabkan salep anestetika lokal, salep antihistamin, antibiotik dan antifungi topikal.

Walaupun mekanisme efek samping dapat ditelusur dan dipelajari seperti diuraikan di atas, namun dalam praktek klinik manifestasi efek samping karena alergi yang akan dihadapi oleh dokter umumnya akan meliputi:

a. Demam

Umumnya demam dalam derajat yang tidak terlalu berat, dan akan hilang dengan sendirinya setelah penghentian obat beberapa hari.

b. Ruam kulit (skin rashes)

Ruam dapat berupa eritema, urtikaria, vaskulitis kutaneus, purpura, eritroderma dan dermatitis eksfoliatif, fotosensitifitas, erupsi, dan lain-lain.

c. Penyakit jaringan ikat

Merupakan gejala lupus eritematosus sistemik, kadang-kadang melibatkan sendi, yang dapat terjadi pada pemberian hidralazin, prokainamid, terutama pada individu asetilator lambat.

d. Gangguan sistem darah

Trombositopenia, neutropenia (atau agranulositosis), anemia hemolitik, dan anemia aplastik merupakan efek yang kemungkinan akan dijumpai, meskipun angka kejadiannya mungkin relatif jarang.

e. Gangguan pernafasan

Asma akan merupakan kondisi yang sering dijumpai, terutama karena aspirin. Pasien yang telah diketahui sensitif terhadap aspirin kemungkinan besar juga akan sensitif terhadap analgetik atau antiinflamasi lain.

2. Reaksi karena faktor genetik

Pada orang-orang tertentu dengan variasi atau kelainan genetik, suatu obat mungkin dapat memberikan efek farmakologik yang berlebihan. Efek obatnya sendiri dapat diperkirakan, namun subjek yang mempunyai kelainan genetik seperti ini yang mungkin sulit dikenali tanpa pemeriksaan spesifik (yang juga tidak mungkin dilakukan pada pelayanan kesehatan rutin). Sebagai contoh misalnya:

- a. Pasien yang menderita kekurangan pseudokolinesterase hereditas tidak dapat memetabolisme suksinilkolin (suatu pelepas otot), sehingga bila diberikan obat ini mungkin akan menderita paralisis dan apnea yang berkepanjangan.
- b. Pasien yang mempunyai kekurangan enzim G6PD (glukosa-6-fosfat dehidrogenase) mempunyai potensi untuk menderita anemia hemolitik akut pada pengobatan dengan primaquine, sulfonamida dan kinidin.

Kemampuan metabolisme obat suatu individu juga dapat dipengaruhi oleh faktor genetik. Contoh yang paling populer adalah perbedaan kemampuan metabolisme isoniazid, hidralazin dan prokainamid karena adanya peristiwa polimorfisme dalam proses asetilasi obat-obat tersebut. Berdasarkan sifat genetik yang dimiliki, populasi terbagi menjadi 2 kelompok, yakni individu-individu yang mampu mengasetilasi secara cepat (asetilator cepat) dan individu-individu yang mengasetilasi secara lambat (asetilator lambat). Di Indonesia, 65% dari populasi adalah asetilator cepat,

sedangkan 35% adalah asetilator lambat. Pada kelompok-kelompok etnik/sub-etnik lain, proporsi distribusi ini berbeda-beda. Efek samping umumnya lebih banyak dijumpai pada asetilator lambat daripada asetilator cepat. Sebagai contoh misalnya:

- a. Neuropati perifer karena isoniazid lebih banyak dijumpai pada asetilator lambat
- b. Sindroma lupus karena hidralazin atau prokainamid lebih sering terjadi pada asetilator lambat.

Pemeriksaan untuk menentukan apakah seseorang termasuk dalam kelompok asetilator cepat atau lambat sampai saat ini belum dilakukan sebagai kebutuhan rutin dalam pelayanan kesehatan, namun sebenarnya prosedur pemeriksaannya tidak sulit, dan dapat dilakukan di Laboratorium Farmakologi Klinik.

3. Reaksi idiosinkratik

Istilah idiosinkratik digunakan untuk menunjukkan suatu kejadian efek samping yang tidak lazim, tidak diharapkan atau aneh, yang tidak dapat diterangkan atau diperkirakan mengapa bisa terjadi. Untungnya reaksi idiosinkratik ini relatif sangat jarang terjadi. Beberapa contoh misalnya:

- a. Kanker pelvis ginjal yang dapat diakibatkan pemakaian analgetika secara serampangan.
- b. Kanker uterus yang dapat terjadi karena pemakaian estrogen jangka lama tanpa pemberian progestogen sama sekali.
- c. Obat-obat imunosupresi dapat memacu terjadinya tumor limfoid.
- d. Preparat-preparat besi intramuskuler dapat menyebabkan sarkomata pada tempat penyuntikan.
- e. Kanker tiroid yang mungkin dapat timbul pada pasien-pasien yang pernah menjalani perawatan iodine-radioaktif sebelumnya.

5.4 Faktor-faktor Pendorong Terjadinya Efek Samping Obat

Setelah melihat uraian di atas, maka kemudian dapat diidentifikasi faktor-faktor apa saja yang dapat mendorong terjadinya efek samping obat. Faktor-faktor tersebut ternyata meliputi:

1. Faktor bukan obat

Faktor-faktor pendorong yang tidak berasal dari obat antara lain adalah:

- a. Intrinsik dari pasien, yakni umur, jenis kelamin, genetik, kecenderungan untuk alergi, penyakit, sikap dan kebiasaan hidup.
- b. Ekstrinsik di luar pasien, yakni dokter (pemberi obat) dan lingkungan, misalnya pencemaran oleh antibiotika.

2. Faktor obat

- a. Intrinsik dari obat, yaitu sifat dan potensi obat untuk menimbulkan efek samping.
- b. Pemilihan obat
- c. Cara penggunaan obat
- d. Interaksi antar obat

5.5 Upaya Pencegahan dan Penanganan Efek Samping Obat

Masing-masing obat mempunyai keunggulan dan kekurangan masing-masing, baik dari segi manfaat maupun kemungkinan efek sampingnya. Satu hal yang perlu diperhatikan adalah, jangan terlalu terpaku pada obat baru, di mana efek-efek samping yang jarang namun fatal kemungkinan besar belum ditemukan. Sangat bermanfaat untuk selalu mengikuti evaluasi/penelaahan mengenai manfaat dan risiko obat, dari berbagai pustaka standard maupun dari pertemuan-pertemuan ilmiah. Selain itu penguasaan terhadap efek samping yang paling sering dijumpai atau paling dikenal dari suatu obat akan sangat bermanfaat dalam melakukan evaluasi pengobatan.

1. Upaya pencegahan

Agar kejadian efek samping dapat ditekan serendah mungkin, selalu dianjurkan untuk melakukan hal-hal berikut:

- a. Selalu harus ditelusur riwayat rinci mengenai pemakaian obat oleh pasien pada waktu-waktu sebelum pemeriksaan, baik obat yang diperoleh melalui resep dokter maupun dari pengobatan sendiri.
- b. Gunakan obat hanya bila ada indikasi jelas, dan bila tidak ada alternatif non-farmakoterapi.
- c. Hindari pengobatan dengan berbagai jenis obat dan kombinasi sekaligus.
- d. Berikan perhatian khusus terhadap dosis dan respons pengobatan pada: anak dan bayi, usia lanjut, dan pasien-pasien yang juga menderita gangguan ginjal, hepar dan jantung. Pada bayi dan anak, gejala dini efek samping

seringkali sulit dideteksi karena kurangnya kemampuan komunikasi, misalnya untuk gangguan pendengaran.

- e. Perlu ditelaah terus apakah pengobatan harus diteruskan, dan segera hentikan obat bila dirasa tidak perlu lagi.
- f. Bila dalam pengobatan ditemukan keluhan atau gejala penyakit baru, atau penyakitnya memberat, selalu ditelaah lebih dahulu, apakah perubahan tersebut karena perjalanan penyakit, komplikasi, kondisi pasien memburuk, atau justru karena efek samping obat

2. Penanganan efek samping

Dengan melihat jenis efek samping yang timbul serta kemungkinan mekanisme terjadinya, pedoman sederhana dapat direncanakan sendiri, misalnya seperti berikut ini:

- a. Segera hentikan semua obat bila diketahui atau dicurigai terjadi efek samping. Telaah bentuk dan kemungkinan mekanismenya. Bila efek samping dicurigai sebagai akibat efek farmakologi yang terlalu besar, maka setelah gejala menghilang dan kondisi pasien pulih pengobatan dapat dimulai lagi secara hati-hati, dimulai dengan dosis kecil. Bila efek samping dicurigai sebagai reaksi alergi atau idiosinkratik, obat harus diganti dan obat semula sama sekali tidak boleh dipakai lagi. Biasanya reaksi alergi/idiosinkratik akan lebih berat dan fatal pada kontak berikutnya terhadap obat penyebab. Bila sebelumnya digunakan berbagai jenis obat, dan belum pasti obat yang mana penyebabnya, maka pengobatan dimulai lagi secara satu-persatu.
- b. Upaya penanganan klinik tergantung bentuk efek samping dan kondisi penderita. Pada bentuk-bentuk efek samping tertentu diperlukan penanganan dan pengobatan yang spesifik. Misalnya untuk syok anafilaksi diperlukan pemberian adrenalin dan obat serta tindakan lain untuk mengatasi syok. Contoh lain misalnya pada keadaan alergi, diperlukan penghentian obat yang dicurigai, pemberian antihistamin atau kortikosteroid (bila diperlukan), dan lain-lain.

Berikut ini adalah contoh dari efek samping obat yang biasanya terjadi:

- a. Kerusakan janin, akibat Thalidomide dan Accutane
- b. Pendarahan usus, akibat Aspirin

- c. Penyakit kardiovaskular, akibat obat penghambat COX-2
- d. Tuli dan gagal ginjal, akibat antibiotik Gentamisin
- e. Kematian, akibat Propofol
- f. Depresi dan luka pada hati, akibat Interferon
- g. Diabetes, yang disebabkan oleh obat-obatan psikiatrik neuroleptic
- h. Diare, akibat penggunaan Orlistat
- i. Disfungsi ereksi, akibat antidepresan
- j. Demam, akibat vaksinasi
- k. Glaukoma, akibat tetes mata kortikosteroid
- l. Rambut rontok dan anemia, karena kemoterapi melawan kanker atau leukemia
- m. Hipertensi, akibat penggunaan Efedrin. Hal ini membuat FDA mencabut status ekstrak tanaman efedra (sumber efedrin) sebagai suplemen makanan
- n. Kerusakan hati akibat Parasetamol
- o. Mengantuk dan meningkatnya nafsu makan akibat penggunaan antihistamin
- p. Stroke atau serangan jantung akibat penggunaan Sildenafil (Viagra)
- q. Bunuh diri akibat penggunaan Fluoxetine, suatu antidepresan

Evaluasi Materi:

1. Sebutkan pengertian dari efek samping menurut WHO!
2. Sebutkan beberapa contoh efek samping!
3. Sebutkan klasifikasi dari efek samping!
4. Sebutkan dan jelaskan faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya efek samping!
5. Sebutkan evaluasi pengobatan dan terapi

BAB VI

PERUBAHAN VOLUME CAIRAN

A. STANDAR KOMPETENSI

Setelah akhir perkuliahan diharapkan mahasiswa mampu memahami perubahan volume cairan tubuh.

B. KOMPETENSI DASAR

Untuk dapat mencapai tujuan tersebut, ada beberapa tujuan khusus yang harus dicapai mahasiswa, yaitu mahasiswa mampu:

6. Komposisi cairan tubuh
7. Perpindahan substansi antar kompartmen
8. Keseimbangan cairan dan elektrolit
9. Keseimbangan asam-basa

PERUBAHAN VOLUME CAIRAN

6.1 Komposisi Cairan Tubuh

Telah disampaikan pada pendahuluan di atas bahwa cairan dalam tubuh meliputi lebih kurang 60% total berat badan laki-laki dewasa. Prosentase cairan tubuh ini bervariasi antara individu sesuai dengan jenis kelamin dan umur individu tersebut. Pada wanita dewasa, cairan tubuh meliputi 50% dari total berat badan. Pada bayi dan anak-anak, prosentase ini relative lebih besar dibandingkan orang dewasa dan lansia.

Cairan tubuh menempati kompartmen intrasel dan ekstrasel. Dua pertiga bagian (67%) dari cairan tubuh berada di dalam sel (cairan intrasel/CIS) dan sepertiganya (33%) berada di luar sel (cairan ekstrasel/ CES). CES dibagi cairan intravaskuler atau plasma darah yang meliputi 20% CES atau 15% dari total berat badan, dan cairan intersisial yang mencapai 80% CES atau 5% dari total berat badan. Selain kedua kompartmen tersebut, ada kompartmen lain yang ditempati cairan tubuh, yaitu cairan transel. Namun, volumenya diabaikan karena kecil, yaitu cairan sendi, cairan otak, cairan perikard, liur pencernaan, dll. Ion Na^+ dan Cl^- terutama terdapat pada cairan ekstrasel, sedangkan ion K^+ di cairan intrasel. Anion protein tidak tampak dalam cairan intersisial karena jumlahnya paling sedikit dibandingkan dengan intrasel dan plasma.

Perbedaan komposisi cairan tubuh berbagai kompartmen terjadi karena adanya barrier yang memisahkan mereka. Membran sel memisahkan cairan intrasel dengan cairan intersisial, sedangkan dinding kapiler memisahkan cairan intersisial dengan plasma. Dalam keadaan normal, terjadi keseimbangan susunan dan volume cairan dan elektrolit antar kompartmen. Bila terjadi perubahan konsentrasi atau tekanan di salah satu kompartmen, maka akan terjadi perpindahan cairan atau ion antar kompartmen sehingga terjadi keseimbangan kembali.

6.2 Perpindahan Substansi Antar Kompartmen

Setiap kompartmen dipisahkan oleh barrier atau membran yang membatasi mereka. Setiap zat yang akan pindah harus dapat menembus barrier atau membran tersebut. Bila substansi tersebut dapat melalui membran, maka membran tersebut permeabel terhadap zat tersebut. Jika tidak dapat menembusnya, maka membran tersebut tidak permeable untuk substansi tersebut. Membran disebut

semipermeabel (permeabel selektif) bila beberapa partikel dapat melaluinya tetapi partikel lain tidak dapat menembusnya.

Perpindahan substansi melalui membran ada yang secara aktif atau pasif. Transport aktif membutuhkan energi, sedangkan transport pasif tidak membutuhkan energi.

A. Difusi

Partikel (ion atau molekul) suatu substansi yang terlarut selalu bergerak dan cenderung menyebar dari daerah yang konsentrasinya tinggi ke konsentrasi yang lebih rendah sehingga konsentrasi substansi partikel tersebut merata. Perpindahan partikel seperti ini disebut difusi. Beberapa faktor yang mempengaruhi laju difusi ditentukan sesuai dengan hukum Fick (Fick's law of diffusion). Faktor-faktor tersebut adalah:

1. Peningkatan perbedaan konsentrasi substansi.
2. Peningkatan permeabilitas.
3. Peningkatan luas permukaan difusi.
4. Berat molekul substansi.
5. Jarak yang ditempuh untuk difusi

B. Osmosis

Bila suatu substansi larut dalam air, konsentrasi air dalam larutan tersebut lebih rendah dibandingkan konsentrasi air dalam larutan air murni dengan volume yang sama. Hal ini karena tempat molekul air telah ditempati oleh molekul substansi tersebut. Jadi bila konsentrasi zat yang terlarut meningkat, konsentrasi air akan menurun. Bila suatu larutan dipisahkan oleh suatu membran yang semipermeabel dengan larutan yang volumenya sama namun berbeda konsentrasi zat yang terlarut, maka terjadi perpindahan air/zat pelarut dari larutan dengan konsentrasi zat terlarut yang rendah ke larutan dengan konsentrasi zat terlarut lebih tinggi. Perpindahan seperti ini disebut dengan osmosis.

C. Filtrasi

Filtrasi terjadi karena adanya perbedaan tekanan antara dua ruang yang dibatasi oleh membran. Cairan akan keluar dari daerah yang bertekanan tinggi ke daerah bertekanan rendah. Jumlah cairan yang keluar sebanding dengan besar

perbedaan tekanan, luas permukaan membran, dan permeabilitas membran. Tekanan yang mempengaruhi filtrasi ini disebut tekanan hidrostatik.

D. Transport aktif

Transport aktif diperlukan untuk mengembalikan partikel yang telah berdifusi secara pasif dari daerah yang konsentrasinya rendah ke daerah yang konsentrasinya lebih tinggi. Perpindahan seperti ini membutuhkan energi (ATP) untuk melawan perbedaan konsentrasi. Contoh: Pompa Na-K.

6.3 Keseimbangan Cairan dan Elektrolit

Pengaturan keseimbangan cairan perlu memperhatikan 2 (dua) parameter penting, yaitu: volume cairan ekstrasel dan osmolaritas cairan ekstrasel. Ginjal mengontrol volume cairan ekstrasel dengan mempertahankan keseimbangan garam dan mengontrol osmolaritas cairan ekstrasel dengan mempertahankan keseimbangan cairan. Ginjal mempertahankan keseimbangan ini dengan mengatur keluaran garam dan air dalam urin sesuai kebutuhan untuk mengkompensasi asupan dan kehilangan abnormal dari air dan garam tersebut.

Pengaturan volume cairan ekstrasel :

Penurunan volume cairan ekstrasel menyebabkan penurunan tekanan darah arteri dengan menurunkan volume plasma. Sebaliknya, peningkatan volume cairan ekstrasel dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah arteri dengan memperbanyak volume plasma. Pengontrolan volume cairan ekstrasel penting untuk pengaturan tekanan darah jangka panjang.

Pengaturan volume cairan ekstrasel dapat dilakukan dengan cara sbb.:

a. Mempertahankan keseimbangan asupan dan keluaran (intake & output) air.

Untuk mempertahankan volume cairan tubuh kurang lebih tetap, maka harus ada keseimbangan antara air yang ke luar dan yang masuk ke dalam tubuh. Hal ini terjadi karena adanya pertukaran cairan antar kompartmen dan antara tubuh dengan lingkungan luarnya. Water turnover dibagi dalam:

1) External fluid exchange, pertukaran antara tubuh dengan lingkungan luar.

1.1. Pemasukan air melalui makanan dan minuman	2200 ml
air metabolisme/oksidasi	300 ml

	2500 ml

1.2. Pengeluaran air melalui insensible loss (paru-paru & kulit) 900 ml

urin 1500 ml

feses 100 ml

2500 ml

2) Internal fluid exchange, pertukaran cairan antar pelbagai kompartmen, seperti proses filtrasi dan reabsorpsi di kapiler ginjal.

- b. Memperhatikan keseimbangan garam. Seperti halnya keseimbangan air, keseimbangan garam juga perlu dipertahankan sehingga asupan garam sama dengan keluarannya. Permasalahannya adalah seseorang hampir tidak pernah memperhatikan jumlah garam yang ia konsumsi sehingga sesuai dengan kebutuhannya. Tetapi, seseorang mengkonsumsi garam sesuai dengan seleranya dan cenderung lebih dari kebutuhan. Kelebihan garam yang dikonsumsi harus diekskresikan dalam urin untuk mempertahankan keseimbangan garam.

Ginjal mengontrol jumlah garam yang diekskresi dengan cara:

1. Mengontrol jumlah garam (natrium) yang difiltrasi dengan pengaturan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG)/ Glomerulus Filtration Rate(GFR).
2. Mengontrol jumlah yang direabsorpsi di tubulus ginjal.

Jumlah Na^+ yang direabsorpsi juga bergantung pada sistem yang berperan mengontrol tekanan darah. Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron mengatur reabsorpsi Na^+ dan retensi Na^+ di tubulus distal dan collecting. Retensi Na^+ meningkatkan retensi air sehingga meningkatkan volume plasma dan menyebabkan peningkatan tekanan darah arteri .

Selain sistem renin-angiotensin-aldosteron, Atrial Natriuretic Peptide (ANP) atau hormon atriopeptin menurunkan reabsorpsi natrium dan air. Hormon ini disekresi oleh sel atrium jantung jika mengalami distensi akibat peningkatan volume plasma. Penurunan reabsorpsi natrium dan air di tubulus ginjal meningkatkan ekskresi urin sehingga mengembalikan volume darah kembali normal.

Pengaturan osmolaritas cairan ekstrasel :

Osmolaritas cairan adalah ukuran konsentrasi partikel solut (zat terlarut) dalam suatu larutan. Semakin tinggi osmolaritas, semakin tinggi konsentrasi solute atau semakin rendah konsentrasi air dalam larutan tersebut. Air akan berpindah dengan cara osmosis dari area yang konsentrasi solutnya lebih rendah (konsentrasi air lebih tinggi) ke area yang konsentrasi solutnya lebih tinggi (konsentrasi air lebih rendah).

Osmosis hanya terjadi jika terjadi perbedaan konsentrasi solut yang tidak dapat menembus membran plasma di intrasel dan ekstrasel. Ion natrium merupakan solut yang banyak ditemukan di cairan ekstrasel, dan ion utama yang berperan penting dalam menentukan aktivitas osmotik cairan ekstrasel. Sedangkan di dalam cairan intrasel, ion kalium bertanggung jawab dalam menentukan aktivitas osmotik cairan intrasel. Distribusi yang tidak merata dari ion natrium dan kalium ini menyebabkan perubahan kadar kedua ion ini bertanggung jawab dalam menentukan aktivitas osmotik di kedua kompartmen ini.

Pengaturan osmolaritas cairan ekstrasel oleh tubuh dilakukan melalui:

a. Perubahan osmolaritas di nefron

Di sepanjang tubulus yang membentuk nefron ginjal, terjadi perubahan osmolaritas yang pada akhirnya akan membentuk urin yang sesuai dengan keadaan cairan tubuh secara keseluruhan di duktus koligen. Glomerulus menghasilkan cairan yang isosmotik di tubulus proksimal (± 300 mOsm). Dinding tubulus ansa Henle pars desending sangat permeable terhadap air, sehingga di bagian ini terjadi reabsorpsi cairan ke kapiler peritubular atau vasa recta. Hal ini menyebabkan cairan di dalam lumen tubulus menjadi hiperosmotik.

Dinding tubulus ansa henle pars asenden tidak permeable terhadap air dan secara aktif memindahkan NaCl keluar tubulus. Hal ini menyebabkan reabsorpsi garam tanpa osmosis air. Sehingga cairan yang sampai ke tubulus distal dan duktus koligen menjadi hipoosmotik. Permeabilitas dinding tubulus distal dan duktus koligen bervariasi bergantung pada ada tidaknya vasopresin (ADH). Sehingga urin yang dibentuk di duktus koligen dan akhirnya di keluarkan ke pelvis ginjal dan ureter juga bergantung pada ada tidaknya vasopresin/ ADH.

b. Mekanisme haus dan peranan vasopresin (anti diuretic hormone/ ADH)

Peningkatan osmolaritas cairan ekstrasel (>280 mOsm) akan merangsang osmoreseptor di hypothalamus. Rangsangan ini akan dihantarkan ke neuron hypothalamus yang menyintesis vasopressin. Vasopresin akan dilepaskan oleh hipofisis posterior ke dalam darah dan akan berikatan dengan reseptornya di duktus koligen. Ikatan vasopressin dengan reseptornya di duktus koligen memicu terbentuknya aquaporin, yaitu kanal air di membrane bagian apeks duktus koligen. Pembentukan aquaporin ini memungkinkan terjadinya reabsorpsi cairan ke vasa recta. Hal ini menyebabkan urin yang terbentuk di duktus koligen menjadi sedikit dan hiperosmotik atau pekat, sehingga cairan di dalam tubuh tetap dapat dipertahankan.

Selain itu, rangsangan pada osmoreseptor di hypothalamus akibat peningkatan osmolaritas cairan ekstrasel juga akan dihantarkan ke pusat haus di hypothalamus sehingga terbentuk perilaku untuk mengatasi haus, dan cairan di dalam tubuh kembali normal.

- Pengaturan Neuroendokrin dalam Keseimbangan Cairan dan Elektrolit

Sebagai kesimpulan, pengaturan keseimbangan cairan dan elektrolit diperankan oleh system saraf dan sistem endokrin. Sistem saraf mendapat informasi adanya perubahan keseimbangan cairan dan elektrolit melalui baroreseptor di arkus aorta dan sinus karotikus, osmoreseptor di hypothalamus, dan volumereseptor atau reseptor regang di atrium. Sedangkan dalam sistem endokrin, hormon-hormon yang berperan saat tubuh mengalami kekurangan cairan adalah Angiotensin II, Aldosteron, dan Vasopresin/ ADH dengan meningkatkan reabsorpsi natrium dan air. Sementara, jika terjadi peningkatan volume cairan tubuh, maka hormone atripeptin (ANP) akan meningkatkan ekskresi volume natrium dan air .

Perubahan volume dan osmolaritas cairan dapat terjadi pada beberapa keadaan. Sebagai contoh: Faktor-faktor lain yang mempengaruhi keseimbangan cairan dan elektrolit diantaranya ialah umur, suhu lingkungan, diet, stress, dan penyakit.

6.4 Keseimbangan Asam-Basa

Keseimbangan asam-basa terkait dengan pengaturan konsentrasi ion H bebas dalam cairan tubuh. pH rata-rata darah adalah 7,4, pH darah arteri 7,45 dan darah vena 7,35. Jika pH darah $< 7,35$ dikatakan asidosis, dan jika pH darah $> 7,45$ dikatakan alkalosis. Ion H terutama diperoleh dari aktivitas metabolik dalam tubuh. Ion H secara normal dan kontinyu akan ditambahkan ke cairan tubuh dari 3 sumber, yaitu:

1. Pembentukan asam karbonat dan sebagian akan berdisosiasi menjadi ion H dan bikarbonat
2. Katabolisme zat organik
3. Disosiasi asam organik pada metabolisme intermedia, misalnya pada metabolisme lemak terbentuk asam lemak dan asam laktat, sebagian asam ini akan berdisosiasi melepaskan ion H.

Fluktuasi konsentrasi ion h dalam tubuh akan mempengaruhi fungsi normal sel, antara lain:

1. Perubahan eksitabilitas saraf dan otot; pada asidosis terjadi depresi susunan saraf pusat, sebaliknya pada alkalosis terjadi hipereksitabilitas.
2. Mempengaruhi enzim-enzim dalam tubuh.
3. Mempengaruhi konsentrasi ion K

Bila terjadi perubahan konsentrasi ion H maka tubuh berusaha mempertahankan ion H seperti nilai semula dengan cara:

1. Mengaktifkan sistem dapar kimia
2. Mekanisme pengontrolan pH oleh sistem pernapasan
3. Mekanisme pengontrolan pH oleh sistem perkemihan

Ada 4 sistem dapar kimia, yaitu:

1. Dapar bikarbonat; merupakan sistem dapar di cairan ekstrasel terutama untuk perubahan yang disebabkan oleh non-bikarbonat.
2. Dapar protein; merupakan sistem dapar di cairan ekstrasel dan intrasel.
3. Dapar hemoglobin; merupakan sistem dapar di dalam eritrosit untuk perubahan asam karbonat.

4. Dapar fosfat; merupakan sistem dapar di sistem perkemihan dan cairan intrasel.

Sistem dapar kimia hanya mengatasi ketidakseimbangan asam-basa sementara. Jika dengan dapar kimia tidak cukup memperbaiki ketidakseimbangan, maka pengontrolan pH akan dilanjutkan oleh paru-paru yang berespons secara cepat terhadap perubahan kadar ion H dalam darah akibat rangsangan pada kemoreseptor dan pusat pernapasan, kemudian mempertahankan kadarnya sampai ginjal menghilangkan ketidakseimbangan tersebut. Ginjal mampu meregulasi ketidakseimbangan ion H secara lambat dengan mensekresikan ion H dan menambahkan bikarbonat baru ke dalam darah karena memiliki dapar fosfat dan ammonia. Ketidakseimbangan asam-basa

Ada 4 kategori ketidakseimbangan asam-basa, yaitu:

1. Asidosis respiratori, disebabkan oleh retensi CO_2 akibat hipoventilasi. Pembentukan H_2CO_3 meningkat, dan disosiasi asam ini akan meningkatkan konsentrasi ion H.
2. Alkalosis respiratori, disebabkan oleh kehilangan CO_2 yang berlebihan akibat hiperventilasi. Pembentukan H_2CO_3 menurun sehingga pembentukan ion H menurun.
3. Asidosis metabolik, asidosis yang bukan disebabkan oleh gangguan ventilasi paru. Diare akut, diabetes mellitus, olahraga yang terlalu berat, dan asidosis uremia akibat gagal ginjal akan menyebabkan penurunan kadar bikarbonat sehingga kadar ion H bebas meningkat.
4. Alkalosis metabolik, terjadi penurunan kadar ion H dalam plasma karena defisiensi asam non-karbonat. Akibatnya konsentrasi bikarbonat meningkat. Hal ini terjadi karena kehilangan ion H karena muntah-muntah dan minum obat-obat alkalis. Hilangnya ion H akan menyebabkan berkurangnya kemampuan untuk menetralkan bikarbonat, sehingga kadar bikarbonat plasma meningkat.

Untuk mengkompensasi gangguan keseimbangan asam-basa tersebut, fungsi pernapasan dan ginjal sangat penting.

Evaluasi Materi:

1. Jelaskan bagaimana terjadinya perpindahan substansi antar kompartmen!
2. Sebutkan faktor-faktor yang mempengaruhi laju difusi!

3. Jelaskan cara pengaturan volume cairan ekstrasel!
4. Jelaskan mekanisme haus dan peranan vasopresin!
5. Sebutkan 3 sumber untuk menambahkan Ion H ke cairan tubuh secara normal dan kontiniu!

DAFTAR PUSTAKA

Anonim. Obat Generik Berlogo. ISO. Volume 01-2005. ISFI. 2005

FK Unsri. Kumpulan Kuliah Farmakologi. EGC. Jakarta. 2008

Priyanto, Batubara Lilian. Farmakologi Dasar. Leskonfi. Jakarta. 2010

Potter and Perry. (2004). Fundamental of nursing: Concepts, process & practice. Fourth Edition. St. Louis, Missouri: Mosby-year Book Inc.

Enykus, 2003, keterampilan dasar dan prosedur perawatan dasar, ed 1. Semarang, Kilat press