

TOKSIKOLOGI

Mekanisme, Terapi Antidotum, dan Penilaian Risiko

Penulis:

Dr. Priyanto, Apt, M. Biomed

Editor:

Dr. Hadi Sunaryo, Apt, MSi

LEMBAGA STUDI DAN KONSULTASI FARMAKOLOGI

(LESKONFI)

TOKSIKOLOGI, MEKANISME, TERAPI ANTIDOTUM, DAN PENILAIAN RISIKO

Penulis : Dr. Priyanto, Apt, M. Biomed
Editor : Dr. Hadi Sunaryo, Apt, MSi

HAK CIPTA, 2009 ADA PADA PENULIS

HAK CIPTA DILINDUNGI UNDANG-UNDANG

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apa pun juga tanpa seizin penulis dan penerbit.

Cetakan III, Mei 2015

Diterbitkan oleh:

Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi (Leskonfi) Jalan H. Dimun I, Kavling BBM Asri Blok B/6 Cipayung Sukmajaya Depok Jabar 16412 Telp : (021) 7718443 atau 081213433111

E-mail : pnalendro@yahoo.com

Penata Letak & Cover :

M. Khaerudin Anwar

Katalog Dalam Terbitan (KDT)

Priyanto

Toksikologi, Mekanisme, Terapi Antidotum, dan Penilaian Risiko
viii + 212; 15 x 24 cm

ISBN: 978-979-17202-3-6

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji syukur senantiasa saya panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah memberi petunjuk, semangat dan kekuatan sehingga buku **“Toksikologi, mekanisme, terapi antidotum, dan penilaian risiko”** ini dapat saya selesaikan.

Penulisan buku ini terdorong oleh semangat untuk membantu memudahkan memahami proses timbulnya toksisitas obat dan zat kimia bagi mahasiswa dan masyarakat yang bergerak dibidang toksikologi. Selain itu, adanya buku ini diharapkan dapat mengisi kekosongan atau ketiadaan buku sejenis, dan tentunya untuk memenuhi himbauan dari Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi dalam Program Penulisan Buku Teks Perguruan Tinggi bagi dosen.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada banyak pihak yang telah memberikan kritik dan sarannya untuk penulisan buku ini. Kepada Istri dan Anak-anak ku tidak lupa saya ucapkan terima kasih, karena proses penulisan buku ini telah menghilangkan waktu bahagiannya dan telah menciptakan rumah yang tidak enak dipandang mata. Tidak lupa pula saya ucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada Guru-guruku, baik ketika saya belajar di UGM atau di UI yang membuat saya sedikit mempunyai wawasan tentang mekanisme terjadinya toksisitas dan menyukai bidang toksikologi. Terutama kepada beliau Prof. dr. Iwan Darmansyah, Prof. Frans D. Suyatna, PhD, Prof. Dr. Imono Argodonatus, Apt, SU (alm) dan dr. Tony Handoko (Alm).

Kritik dan saran untuk perbaikan buku ini senantiasa saya tunggu dan harapkan untuk perbaikan dan peningkatan buku yang akan diterbitkan dimasa yang akan datang.

Mei 2015

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	ii
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II ASAS UMUM TOKSIKOLOGI	7
A. Kondisi Efek Toksik	9
B. Mekanisme Efek Toksik	11
C. Wujud Efek Toksik	14
D. Sifat Efek Toksik	17
E. Hubungan Antara Asas Umum Toksikologi	18
SOAL LATIHAN BAB II	19
BAB III TOKSIKOKINETIK	21
A. Absorpsi	23
B. Distribusi	28
C. Biotransformasi	30
D. Ekskresi	32
E. Toksikokinetik Dan Toksisitas Selektif	32
SOAL LATIHAN BAB III	35
BAB IV EFEK TOKSIK SUATU ZAT	37
A. Prinsip Umum Efek Toksik	37
B. Spektrum Efek Toksik	37
C. Dampak Efek Toksik	39
D. Sifat Hubungan Dosis-Respon	42
E. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Toksisitas	47
F. Kinetika sebagai Penentu Ketoksikan Sistemik	49
G. Efek Paparan Zat Campuran (Kombinasi)	52
SOAL LATIHAN BAB IV	54
BAB V TARGET ORGAN EFEK TOKSIK	57
A. Organ dan Toksisitas Selektif	57
B. Sistem saraf	60
C. Darah	63
D. Liver (hati)	64
E. Jantung	65

F. Ginjal	66
SOAL LATIHAN BAB V	67
BAB VI. TOKSISITAS OBAT	69
A. Jenis Uji Toksikologi	69
B. Efek yang Merugikan dari Obat (ADRs)	71
C. Penggunaan Hewan dalam Uji Keamanan	72
D. Bencana Obat	74
E. Penarikan Obat dari Peredaran	75
F. Gambaran Toksisitas Beberapa Obat	76
SOAL LATIHAN BAB VI	85
BAB VII. TOKSISITAS RADIKAL BEBAS	87
A. Pengertian Radikal Bebas	87
B. Sumber Radikal Bebas dalam Tubuh Manusia	88
C. Dampak Stress Oksidatif	93
D. Antioksidan	98
SOAL LATIHAN BAB VII	103
BAB VIII TOKSISTAS ZAT KIMIA RUMAH TANGGA	105
A. Zat Kimia Rumah Tangga (ZKRT)	105
B. Toksisitas Logam Berat	112
SOAL LATIHAN BAB VIII	115
BAB IX TOKSISITAS PESTISIDA	117
A. Penggolongan Pestisida	118
B. Mekanisme Timbulnya Efek Toksik dari Pestisida	125
C. Katagori Toksisitas Pestisida dan Signal word	129
D. Nilai-nilai yang Berkaitan dengan Toksisitas dan Batas Keamanan	130
E. Jenis Pestisida yang Menimbulkan Keracunan dan Gejalanya	131
SOAL LATIHAN BAB IX	133
BAB X TOKSISITAS NAPZA	135
A. Pendahuluan	135
B. Mekanisme Ketergantungan	135
C. Narkotika	138
D. Psikotropika	143
E. Zat Adiktif Lainnya	147
SOAL LATIAN BAB X	149

BAB XI TERAPI ANTIDOTUM	151
A. Definisi Terapi Antidotum	151
B. Terapi Non Spesifik	153
C. Terapi Spesifik	156
SOAL LATIHAN BAB XI	163
BAB XII OBAT UNTUK KEGAWATDARURATAN MEDIS	165
A. Kegawat Daruratan Medis (KDM)	165
B. Obat KDM pada Saluran Pernapasan	165
C. Obat KDM pada Kardiovaskuler	167
D. Obat KDM pada Diabetes Melitus	171
E. Obat KDM pada Neurologi	173
SOAL LATIHAN BAB XII	175
BAB XIII UJI TOKSISITAS JANGKA PENDEK	177
A. Uji Toksisitas Akut	177
B. Uji Toksisitas Jangka Pendek	187
SOAL LATIHAN BAB XIII	189
BAB XIV TERATOGENIK	191
A. Pendahuluan	191
B. Teratogenik dan Obat	194
C. Uji Teratogenik	197
SOAL LATIHAN BAB XIV	203
DAFTAR PUSTAKA	205
LAMPIRAN-LAMPIRAN	207
GLOSARIUM	210
PENULIS	212

DAFTAR TABEL

	No. Tabel	Halaman
1	Efek Toksik Berdasarkan waktu dan tempat	38
2	Efek Toksik berdasarkan waktu dan lama paparan	38
3	Pengaruh umur terhadap nilai LD50 dari beberapa pestisida	47
4	Pengaruh jalur pemberian diisopropil fluoro asetat terhadap nilai LD50 pada kelinci	49
5	Contoh-contoh proses biotransformasi dan sifat metabolitnya	51
6	Interaksi beberapa zat kimia dengan etanol	53
7	Kemampuan uji keamanan dalam memprediksi ADRs	72
8	Zat dan efek toksik yang ditimbulkannya	73
9	Bencana obat yang telah terjadi	75
10	Penarikan obat dan alasannya	76
11	Pembersih dalam rumah tangga	108
12	Toksisitas dan Nilai ADI dari Organoklorin	119
13	Toksisitas dan Nilai ADI dari Organofosfat	121
14	Toksisitas dan Nilai ADI dari Carbamat	122
15	Sistem Organ yang Dipengaruhi dan Simtomnya	129
16	Kategori Toksisitas dan Signal Word	130
17	Pestisida yang Sering Menyebabkan Keracunan	132
18	Daftar Zat Toksik beserta Antidotum Spesifiknya	162
19	Konversi Dosis Antar spesies Berdasarkan Luas Permukaan Tubuh	178
20	Klasifikasi zat berdasarkan nilai LD ₅₀ nya	178
21	Volume Sediaan Uji Maksimum yang Dapat Diberikan	181
22	Perhitungan LD ₅₀ dengan metode FI III dan Weil	183
23	Perhitungan LD ₅₀ cara probit	185
24	Perhitungan LD ₅₀ cara Reed dan Muench	186
25	Lamanya uji tosisitas sub akut dan sub akut	188
26	Teratogen pada manusia	193
27	Metode Uji Teratogenik in Vitro dan in Vivo	198
28	Transformasi Persen-Probit	207
29	Tabel perhitungan LD ₅₀ menurut Weil, CS, untuk jumlah 5 hewan	209

DAFTAR GAMBAR

	No. Gambar	Halaman
1	Nasib zat kimia/obat dalam tubuh	10
2	Mekanisme efek toksik intrasel	13
3	Mekanisme toksik ekstrasel	13
4	Wujud efek toksik	14
5	Sifat efek toksik	17
6	Hubungan Antara Asas Umum Toksikologi	18
7	Hubungan Antara Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi	18
8	Beberapa Membran yang Harus Dilalui Oleh Xenobiotik	25
9	Sifat Fisika Kimia dan Struktur Sebagai Penentu Ketoksikan Xenobiotik	26
10	Pengaruh Derajat Ionisasi Terhadap Kemampuannya Menembus Membran	28
11	Polaritas Metabolit Akan Mempengaruhi Toksisitasnya	31
12	Pengaruh Peningkatan Percepatan Metabolisme	31
13	Pengaruh hambatan Metabolisme terhadap Toksisitas	32
14	Biotransformasi Malation	33
15	Kurva sigmoid dosis-respon kumulatif untuk efek toksik yang simetri pada titik respon rata-rata (50 % respon)	43
16	Dosis-respon probit kumulatif	44
17	Kurva distribusi frekuensi kumulatif dan kurva distribusi frekuensi normal pada data kuantal	44
18	Kurva hubungan log dosis vs respon (probit) dimana zat B relatif berbahaya dibandingkan zat A	45
19	Kurva respon farmakologi dan respon letal untuk penentuan IT (indek terapi)	46
20	IT yang dihitung berdasarkan LD_1/ED_{90} , karena kurva respon farmakologi dan toksik tidak paralel	46
21	Pengaruh Kemiripan Sulfa dengan PABA dalam Sintesis DNA	59
22	Jalur metabolisme asetaminofen	77
23	Proses tranpor elektron yang menghasilkan radikal bebas	89