

# Toksikologi

## Pendahuluan dan Asas Umum

Senin, 5 Juni 2023

Annisa Krisridwany, M.Env.Sc., Apt



Program Studi Farmasi

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

# Rules

- Do not make any noise
- Do not disturb each other
- You are allowed to sleep in this class
- Do not come late (tolerance 20 minutes)
- Prohibited to put other's signature
- Please be active



# Out Line

## A. PENDAHULUAN

- Arti Toksikologi
- Tujuan Toksikologi
- Ilmu yang mendasari toksikologi
- Xenobiotik, Toksin, Obat : jenis dan efek zat beracun
- Contoh Kasus Keracunan
- Ruang Lingkup Toksikologi

## B. ASAS UMUM TOKSIKOLOGI

# Toksikologi

- Ilmu yang mempelajari tentang aksi/pengaruh obat/zat beracun terhadap tubuh

(Paracelsus, 1493-1541)

*“All substances are poisons; there is none that is not poison. The right dose differentiates a poison and a remedy”*

Ada keterkaitan antara takaran dan respon tubuh terhadap zat yg masuk ke dalam tubuh.



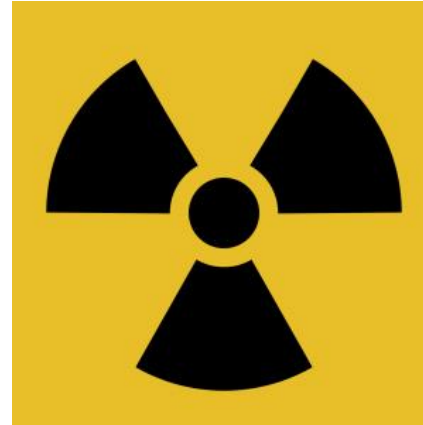
# Pendahuluan

## Poisonous Symbol



shutterstock.com

## Ionizing Radiation Symbol



99percentinvisible.org

## Biohazard Symbol



HA078

WWW.VITALSD.CO.UK

en.wikipedia.org

RACUN

TOKSIN

POISON

VENOM

# Toksikologi

**Loomis  
(1978):**

- Ilmu yg mempelajari aksi berbahaya zat kimia atas sistem biologi

**Doull dan  
Bruce (1986)**

- Ilmu yang mempelajari pengaruh zat kimia yang merugikan atas sistem biologi

**Timbrell  
(1989)**

- Interaksi antara zat kimia dan sistem biologi

# Tujuan Belajar Toksikologi

يَأْتِيهَا الَّذِينَ ءَامَنُوا إِذَا قِيلَ لَكُمْ تَفَسَّحُوا فِي الْمَجَالِسِ فَافْسَحُوا  
يَفْسَحُ اللَّهُ لَكُمْ وَإِذَا قِيلَ أَنْشُرُوا فَأَنْشُرُوا يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ ءَامَنُوا  
مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ ۗ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ ﴿١١﴾

Quran Al Muzadallah (58) : 11

*"Wahai orang-orang yang beriman, apabila dikatakan kepadamu, berilah kelapangan di dalam majelis-majelis, maka lapangkanlah. Niscaya Allah Swt. akan memberi kelapangan untukmu. Apabila dikatakan, berdirilah kamu, maka berdirilah. Niscaya Allah Swt. akan mengangkat (derajat) orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang diberi ilmu beberapa derajat.*

*Allah Swt. Mahateliti apa yang kamu kerjakan." (Surah al-Mujadalah/58: 11)*



# Tujuan Belajar Toksikologi



Memahami jenis zat beracun



Dapat mengevaluasi keberbahayaan zat kimia

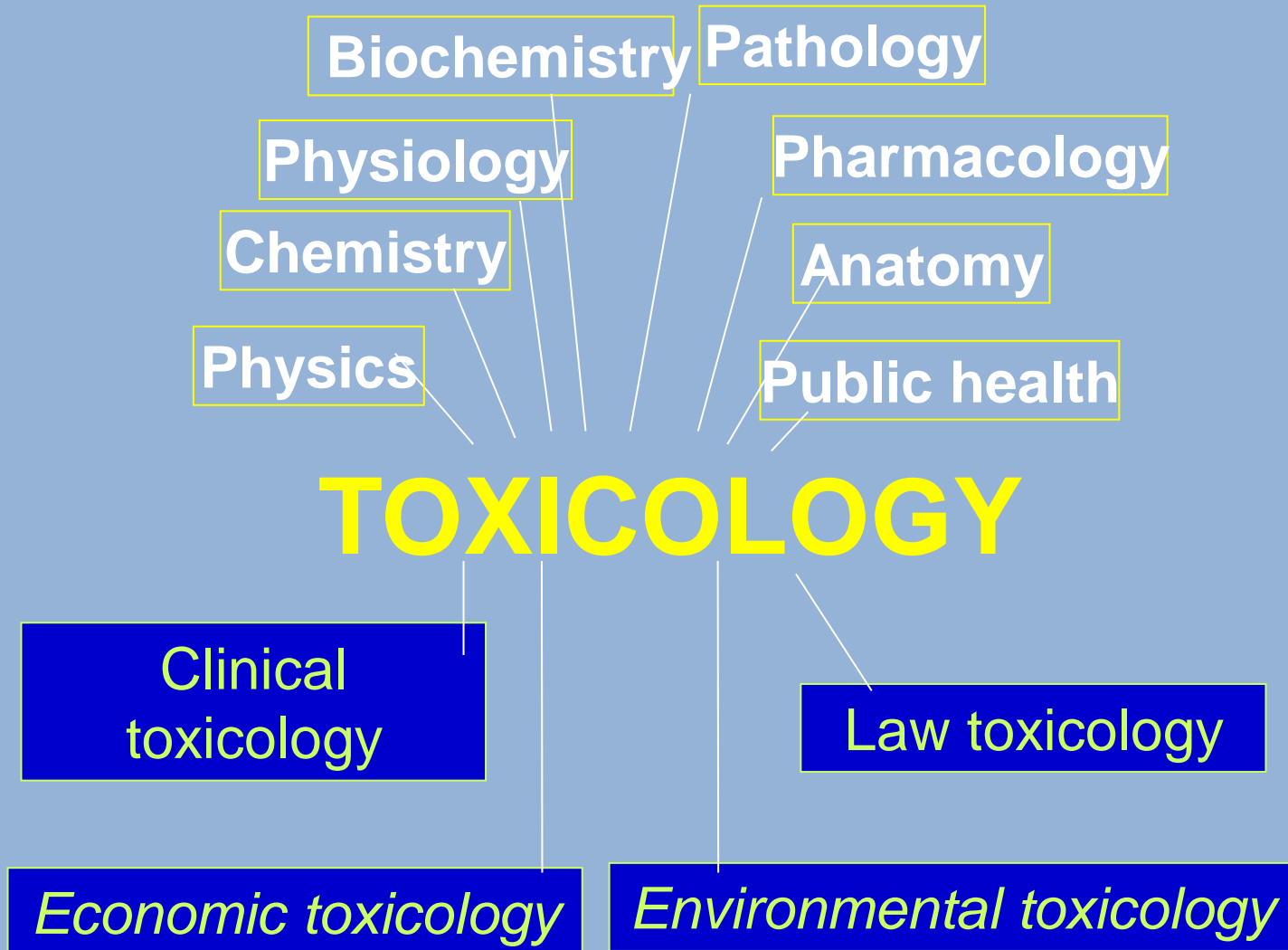


Menentukan batas keamanan zat kimia



Mendukung perkembangan produksi obat, pestisida, zat tambahan makanan.

# Ilmu yang Mendasari Toksikologi



Xenobiotik : semua zat asing bagi tubuh

- Obat, Bahan tambahan makanan, racun, vaksin, dll



**OBAT** dapat memberikan:

- Efek Terapi
- Efek Samping
- Efek Toksik : Gentamicin-Ginjal,  
INH (Isoniazid) dan Paracetamol- Hati
- Adverse Effect : efek obat yang tidak diharapkan seperti muntah, alergi,

# JENIS ZAT BERACUN

## Padat

- Obat nyamuk, kapur barus, kristal sianida, senyawa arsen

## Liquid

- pestisida

## Gas

- CO, sulfur, sarin

# Klasifikasi Zat Beracun Berdasarkan Efek Fisiologis

## Irritants

(iritasi dan inflamasi)

- Lemah : Asam asetat, Formaldehid, Etil Alkohol
- Kuat : Asam sulfat, Amonia, HCl

## Asfiksian

(menyebabkan asfiksi: darah dan jaringan tubuh kurang Oksigen)

- Simple: Asitilen, argon, helium, CO<sub>2</sub>
- Chemical : acetonitril, CO, sianida (CN), HCN

## Mutagen, Karsinogen, Teratogen

- Mutagen : mutasi genetik : radiasi, benzen, metil merkuri
- Karsinogen : menyebabkan kanker : insektisida DDT (Dichlorodiphenyltrichloroethane)
- Teratogen : kecacatan janin : metil merkuri, arsen

# Efek Zat Beracun Berdasarkan Organ Target

- **neurotoksik (meracuni syaraf) :**  
racun botulinum
- **hepatotoksik (meracuni liver/hati) :**  
sulfonamida, insektisida, anestetik
- **nefrotoksik (meracuni ginjal) :** aminoglikosida
- **hematotoksik (meracuni darah) :**  
chloramphenicol, sulfonamida, insektisida
- **sistemik (meracuni seluruh fungsi tubuh)**  
racun sianida

# Contoh kasus keracunan



en.tempo.co

- Metanol
- Thalidomide 1956 di Jerman
- Metil Mercury di teluk Minamata Jepang:  
pabrik Chisso 1956 ditemukan 200-600 ton Hg,  
Selenium, Mangan, thalium
- Arsen-Munir, Sianida-Mirna
- Tempe Bongkrek di Banyumas
- Pestisida
- Ikan buntal: tetrodotoxin



# Kasus Keracunan di Dunia



European Environment Agency



Japantimes.co.jp

Minamata disease : akibat limbah metil merkuri



Malformations due to maternal ingestion of thalidomide (Schardein 1982 and Moore 1993).

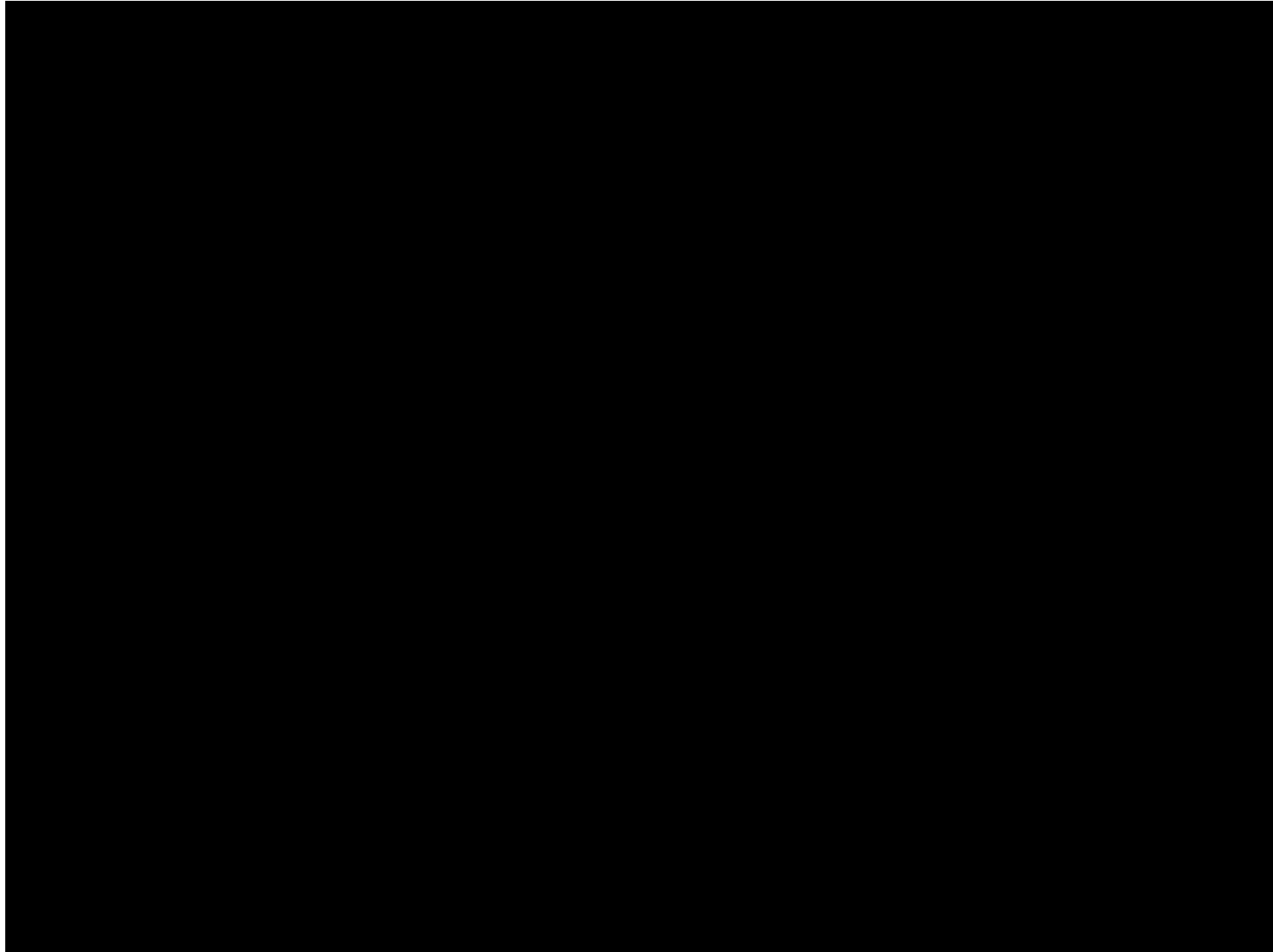


Broughttolife.sciencemuseum.org.uk

Thalidomide tragedy: focomelia (kelainan kongenital, malformasi anggota tubuh)



# Nasib Obat Dalam Tubuh...



<https://www.youtube.com/watch?v=IOf-z0D1mHk>

Penentu ketoksikan adalah sampainya zat kimia utuh atau metabolit aktifnya di sel sasaran dalam jumlah berlebihan

Zat beracun (toksikan)



Absorpsi

Sirkulasi sistemik



disposisi

distribusi



Tempat Aksi

Reseptor  
Sel sasaran  
(antaraksi)



EFEK TOKSIK

eliminasi

metabolisme

ekskresi

metabolit

toksik

Tak toksik

# Cara Masuk Agen Toksik

- Inhalasi
- Topikal
- Topikal (mata)
- Tertelan
- Injeksi



Cara Kontak dengan bahan beracun	Keterangan	Contoh
Inhalasi	Iritasi pada saluran nafas atas dan bawah, bisa berefek pada absorpsi dan keracunan sistemik. Keracunan melalui inhalasi juga banyak terjadi di tempat-tempat industri	atropin, gas klorin, CO (karbon monoksida)
Topikal melalui kulit	Efeknya iritasi lokal, tapi bisa berakibat keracunan sistemik. Kasus ini biasanya terjadi di tempat industri	pestida organofosfat
Topikal (melalui mata)	Efek spesifiknya pada mata dan bisa menyebabkan iritasi lokal	asam dan basa, atropin
Tertelan	Efeknya bisa lokal pada saluran cerna dan bisa juga sistemik	overdosis obat, pestisida
Injeksi	Efek sistemik, iritasi lokal dan bisa menyebabkan nekrosis. Masuk ke dalam tubuh bisa melalui intravena, intramuskular, intrakutan maupun intradermal	

# Ruang lingkup Toksikologi

- 1. Toksikologi Klinik
- 2. Toksikologi Lingkungan
- 3. Toksikologi Ekonomi
- 4. Toksikologi kehakiman

# Toksikologi Klinik

Mempelajari efek toksik dari agen yang bertujuan untuk mengobati, memperbaiki, memodifikasi, atau mencegah suatu keadaan penyakit atau efek obat pada satu waktu tertentu



freepik.com

Untuk mengatasi toksisitas, mengupayakan tindakan, menghilangkan gejala dan mengeluarkan racun secepatnya dr tubuh misal dgn memberi antidotum

# Toksikologi Lingkungan

- Mempelajari dampak zat kimia yang berpotensi merugikan sebagai polutan lingkungan
- Tidak disengaja
- menguraikan pemejanaan (*exposure*) zat kimia (pencemar lingkungan, makanan dan air) yg tdk disengaja pada jaringan biologi (lebih khusus manusia)
- polutan, residu pestisida, limbah industri



dribbble.com

# Toksikologi Ekonomi

- membahas segi manfaat dan nilai ekonomis dari xenobiotika
- Sengaja
- Menguraikan pengaruh berbahaya zat kimia yg sengaja diberikan pada jaringan biologi dengan maksud untuk mendapatkan pengaruh/efek bermanfaat yg khas
- obat, zat tambahan makanan, pestisida



# Toksikologi Kehakiman

- Menangani aspek medis dan aspek hukum atas pengaruh berbahaya zat kimia baik yg dipajankan scr sengaja atau tdk sengaja.
- diagnosa, terapi, medikolegal



# B. Asas Umum Toksikologi

**Meliputi :**

1. Kondisi efek toksik
2. Mekanisme efek toksik
3. Wujud efek toksik
4. Sifat efek toksik

# A. Kondisi efek toksik

- Keadaan atau faktor yg mempengaruhi efektivitas absorpsi, distribusi dan eliminasi zat beracun dalam tubuh
- Akan menentukan keberadaan zat kimia utuh atau metabolitnya dalam sel sasaran/tempat kerjanya.
- Kondisi menentukan besarnya toksisitas : Zat Kimia, Subyek, Patologi

# Kondisi efek toksik

## Kondisi paparan zat kimia

- Jalur paparan
- Lama/kekerapan paparan
- Saat /waktu paparan
- Dosis/takaran paparan
- Jenis paparan (akut/kronis)

# Kondisi efek toksik

## Kondisi subyek/makhluk hidup

- **Keadaan fisiologi**
- mis:berat badan, umur, suhu tubuh, kecepatan pengosongan lambung, kecepatan aliran darah, status gizi, kehamilan, genetika dan jenis kelamin

## Keadaan patologi

- mis:penyakit saluran cerna, kardiovaskuler, hati dan ginjal

## B. Mekanisme Aksi Efek Toksik

- **Toksik intrasel**

toksisitas yang diawali dengan interaksi secara langsung antara zat kimia atau metabolitnya dengan reseptornya

- **Toksik ekstrasel**

toksisitas secara tidak langsung dengan mempengaruhi lingkungan sel sasaran tetapi dapat berpengaruh pada sel sasaran

# MEKANISME LUKA INTRASEL

Zat beracun

Metabolit Reaktif

Pemindahan  
Pengikatan  
Penggantian  
Peroksidasi  
dan lain-lain

Sasaran molekular spesifik/  
Non spesifik

Perbaikan

Adaptasi

Perubahan/kekacauan

Biokimia

Fungsional

Struktural

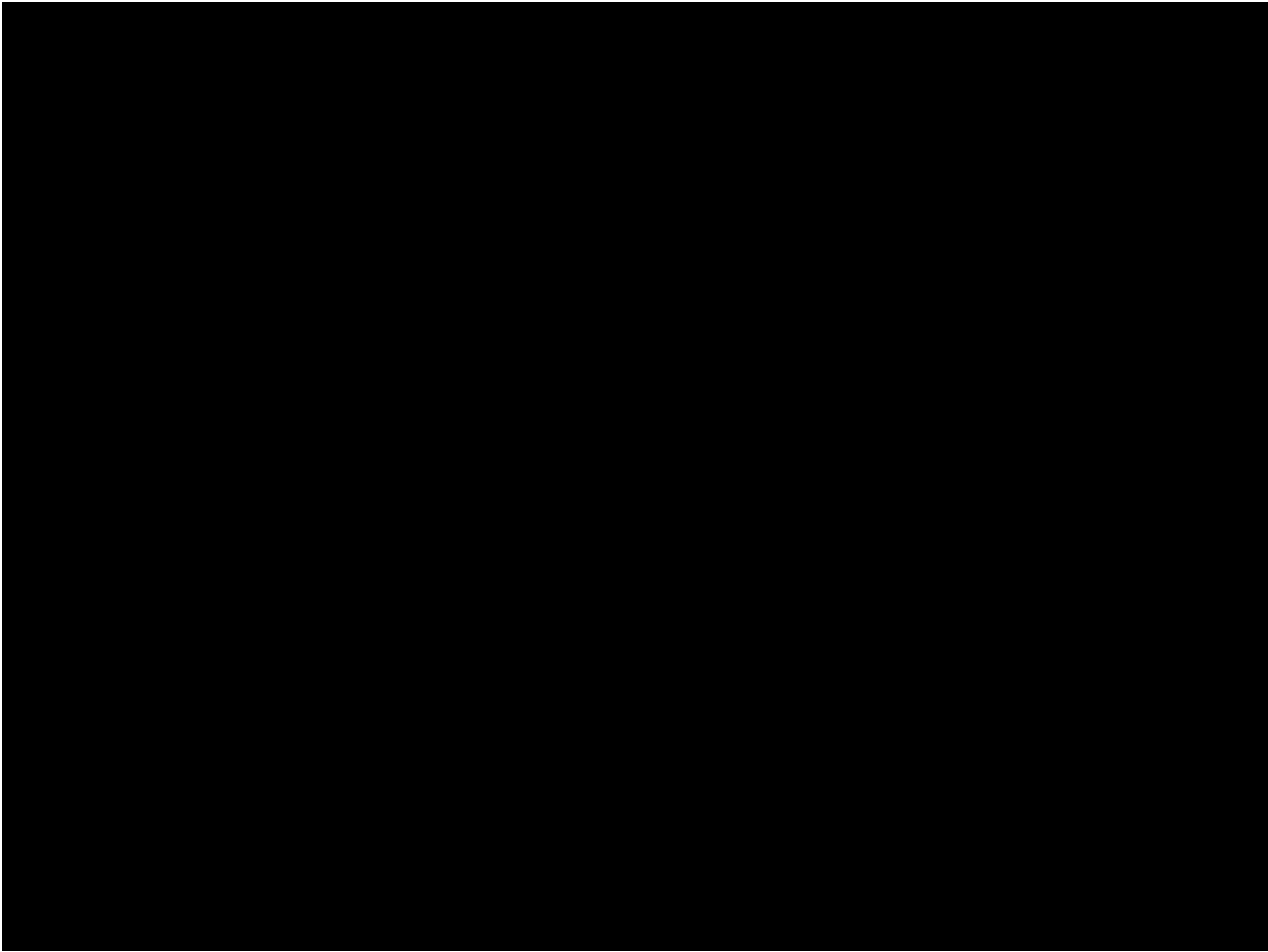
# Mekanisme Efek Toksik Intrasel

- Sifatnya langsung/primer
- Zat kimia atau metabolitnya masuk pd sel sasaran dan sebabkan gangguan sel/organelanya melalui pendesakan, ikatan kovalen, substitusi, atau peroksidasi dsb)
- Sebelumnya tubuh beradaptasi atau melakukan perbaikan
- Bila respon pertahanan tidak mampu eliminir gangguan, akan ada efek toksik
- Wujud terjadinya perubahan adalah kekacauan biokimiawi, fungsional dan struktural



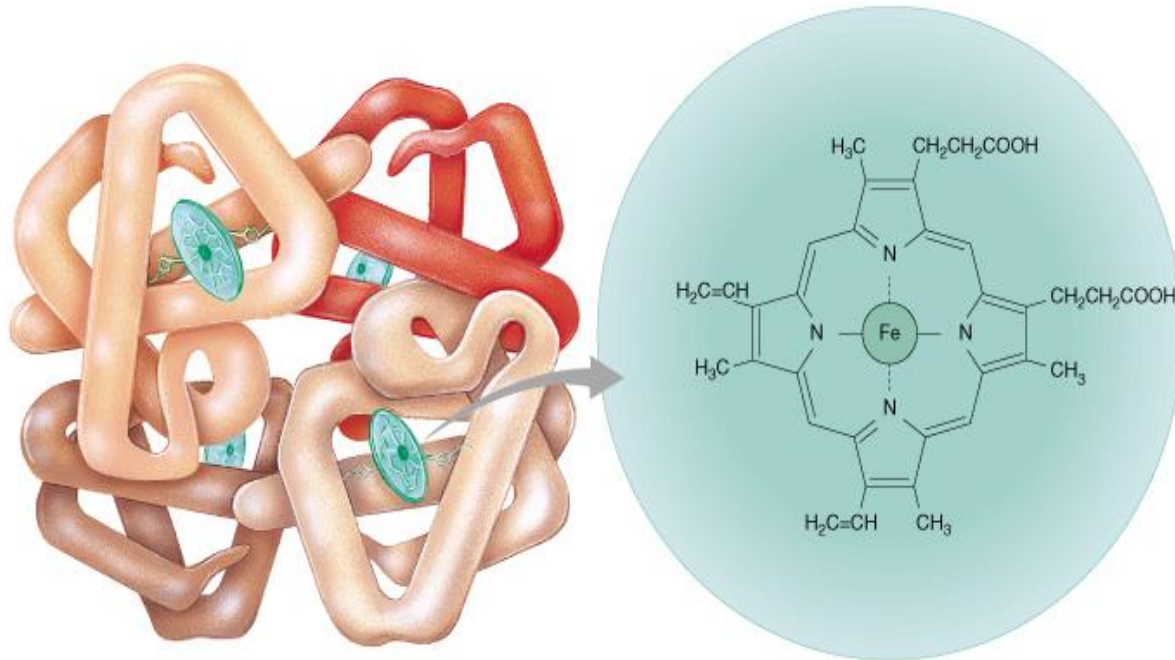
# Contoh zat toksik intrasel

- Tetrasiklin/kloramfenikol mengikat ribosom sel
- Antimikroba golongan sulfa dapat menghambat sintesis asam folat
- Radikal bebas sebabkan peroksidasi lipid /protein
- Insektisida yg mengikat enzim asetilkolinesterase sebabkan bertumpuknya Ach dalam sinap shg mengakibatkan efek kolinergik yg berlebihan
- Racun kobra ular dpt berikatan dgn postsinaptik neuromuskuler shg tidak peka dgn asetilkolin



<https://www.youtube.com/watch?v=fBXJGxfnbU>

- Sianida berikatan dgn atom besi dari heme (bag. dari Hemoglobin), sehingga mengganggu pernapasan sel/produksi energi



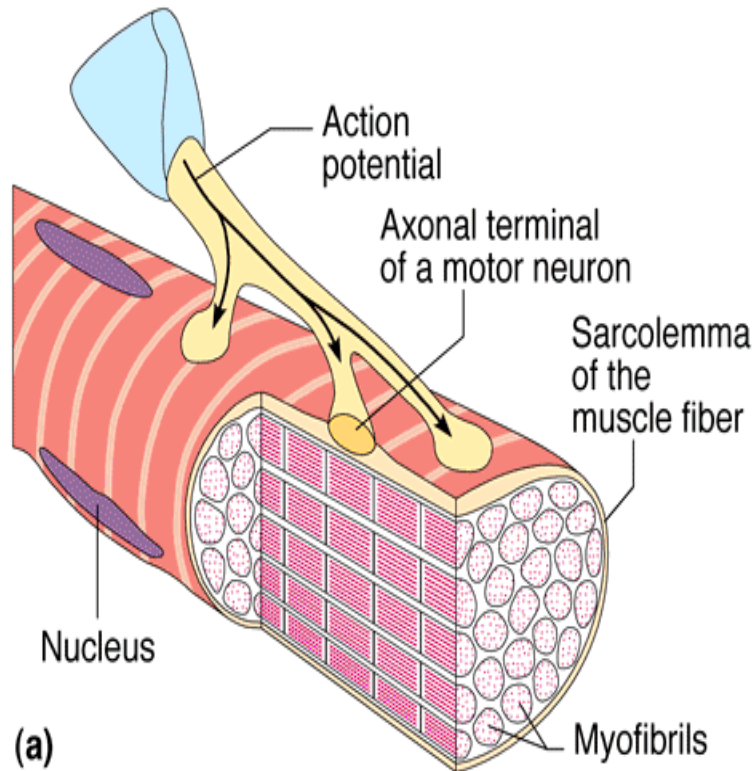
(a) Hemoglobin

(b) Iron-containing heme group

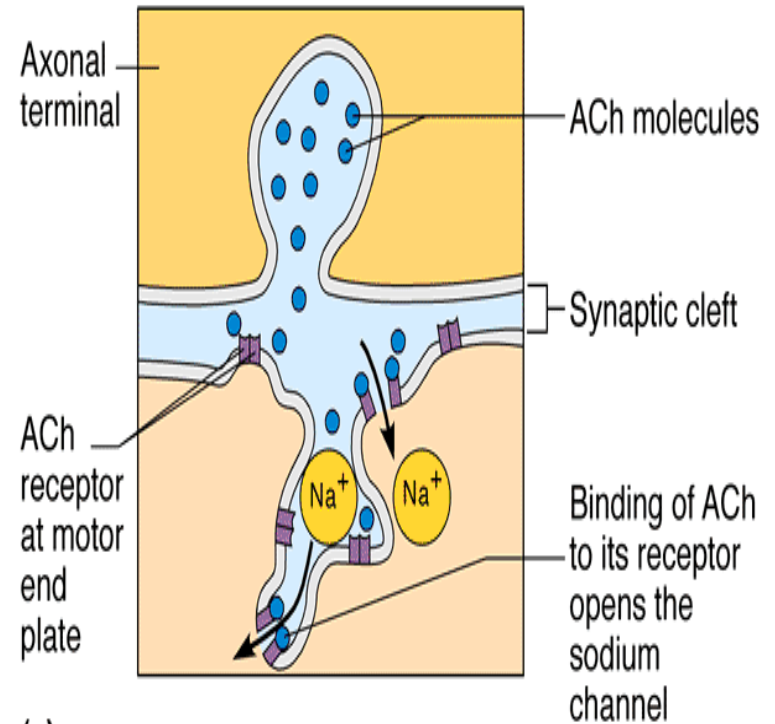
Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

# HEMOGLOBIN

- Toksin botulisme berikatan dengan ujung akson presinaptik kolinergik perifer shg menghambat pelepasan ACh, terjadi hambatan kolinergik



(a)



(c)

# MEKANISME LUKA EKSTRASEL



# Mekanisme Toksik Ekstrasel

- Kelangsungan hidup sel bergantung pada faktor lingkungan ekstrasel untuk memenuhi kebutuhan metabolik basal dan pengaturan aktifitas sel.
- Gangguan akan menyebabkan perubahan struktur atau fungsi sel

# Mekanisme toksik ekstrasel melibatkan:

## 1. Oksigen

kecukupan pasok oksigen tergantung :

- fungsi alat pernapasan
- difusi oksigen dari alveoli ke dalam darah
- jumlah eritrosit yg berfungsi
- sistem kardiovaskuler
  
- CONTOH: nitrit dpt merubah hemoglobin menjadi methemoglobin  
→ kekurangan oksigen di sirkulasi darah → hipoksia → anoksia →  
produksi energi sel terganggu → terjadi degenerasi sel/kematian sel

# Mekanisme toksik ekstrasel

## 2. Suplai unsur hara

- Agar reaksi metabolik berlangsung normal dan produksi energi sel tercukupi.
- Kecukupan unsur hara/zat makanan tergantung pada proses seperti ingesti, digesti, absorpsi dan transpornya ke lingkungan sel.
- Zat beracun yang mengganggu proses tersebut akan mempengaruhi produksi energi dan pertumbuhan sel
- Contoh: Gangguan tekanan osmosis, menyebabkan sel mengalami krenasi/pengkerutan



# Mekanisme toksik ekstrasel

## 3. Sistem pengaturan aktifitas sel

### meliputi sistem saraf, sist. hormon dan sist. Imun

- Gangguan sistem ini dapat menyebabkan kematian sel
- Contoh:
  - Atropin pengaruhi saraf otonom → menghambat sekresi kelenjar ludah → mulut jd kering
  - Senyawa nonsteroid methalibure dpt menekan sekresi gonadotropin → menghambat spermatogenesis dan atropi kelenjar kelamin
  - Molekul antigenik dari bakteri, virus, protein dan zat kimia asing memacu reaksi alergi → menyebabkan syok anafilaktik

## C. Wujud Efek Toksik

- Merupakan perubahan **biokimia, fungsional** atau **struktural** yang terjadi dalam tubuh
- Wujud efek toksik dapat berupa gabungan dari 3 perubahan di atas
- Perubahan struktural

perubahan biokimia atau fungsi dari sel

perubahan fungsional

# 1. Perubahan Biokimia

- Wujud efek toksik berupa perubahan atau kekacauan biokimia dari sel akibat adanya antaraksi zat beracun dan tempat aksi yang sifatnya terbalikan (*reversible*)
- Misal terjadi penghambatan respirasi sel, perubahan keseimbangan cairan & elektrolit, dan gangguan hormonal.
- Contoh :  
sianida menghambat transport elektron, sehingga menghambat respirasi sel dan gangguan pasok energi

## 2. Perubahan Fungsional

- Wujud efek toksik yg dpt mempengaruhi fungsi homeostasis yang sifatnya terbalikkan (*reversible*)
- Misal terjadinya anoksia, gangguan pernafasan, gangguan SSP, hipo/hipertensi, hiperglikemia, perubahan kontraksi/relaksasi otot, hipo/hipertermi
- **Contoh :**  
Insektisida organofosfat malation menyebabkan kejangnya otot-otot pernafasan sebagai akibat penumpukan asetilkolin yg berlebihan krn hambatan terhadap enzim asetilkolinesterase.

# 3. Perubahan Struktural

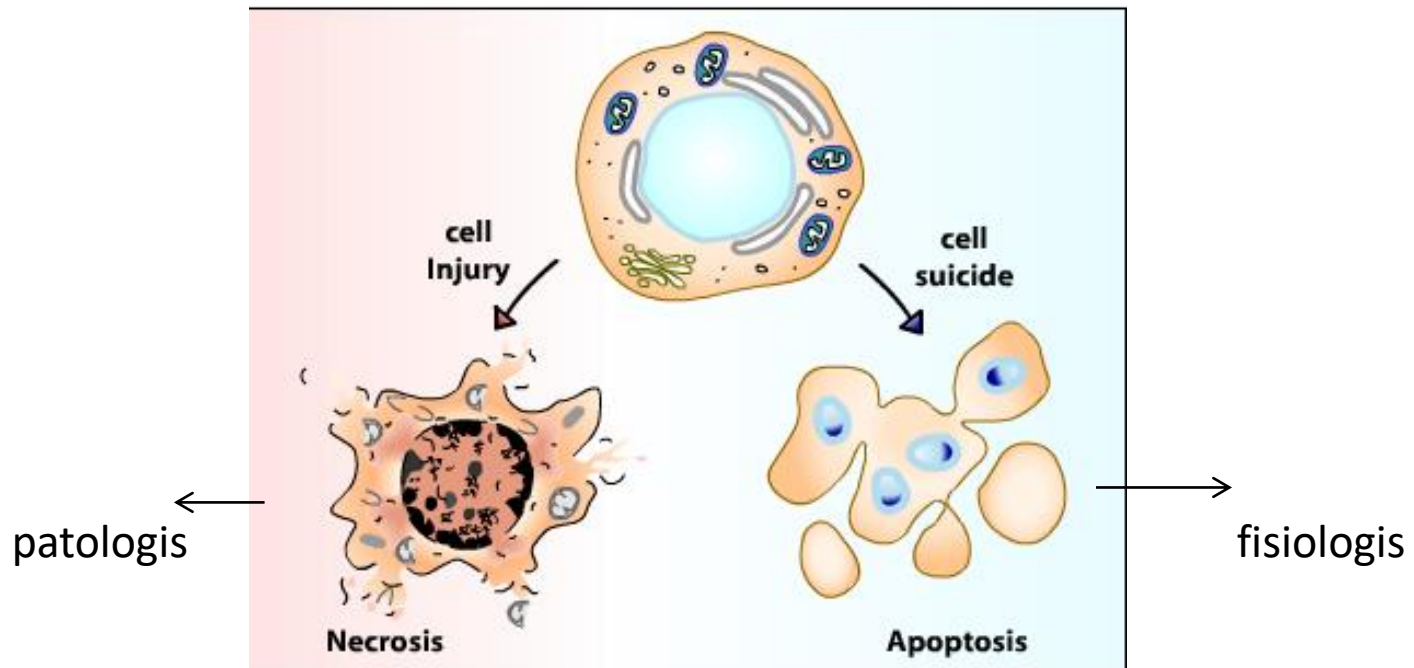
- Wujud efek toksik yg berkaitan dgn perubahan morfologi sel shg terwujud sebagai kekacauan struktural.(dpt reversible/irreversible)
- Terdapat 3 respon histopatologi krn adanya luka sel yaitu degenerasi, proliferasi, inflamasi

## Contoh

- Tetrasiklin dapat menyebabkan terjadinya perlemakan hati
- Aflatoksin dapat sebabkan nekrosis hati

# D. Sifat Efek Toksik

- Reversible (terbalikkan)
- Irreversible (tidak terbalikkan)



# Ciri-ciri efek toksik terbalikkan

- Bila zat toksik dalam tempat kerjanya atau reseptornya habis, maka reseptor akan kembali ke kedudukan semula
- Efek toksik akan cepat kembali normal
- Ketoksikan sangat bergantung pada dosis, kecepatan absorpsi, distribusi dan eliminasi zat racun

# Ciri-ciri efek toksik tak terbalikkan

- Kerusakan bersifat permanen
- Paparan berikutnya akan menyebabkan kerusakan yang sifatnya sama, memungkinkan terjadinya akumulasi efek toksik
- Paparan dgn dosis yg sangat kecil dalam jangka panjang akan menimbulkan efek toksik yg sama efektifnya dengan paparan dosis besar jangka pendek.
- Ini berarti zat racun sangat sulit dieliminasi.





Any question?