

Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Toksisitas



Senin 5 Juni 2023
Annisa Krisridwany
Prodi Farmasi FKIK UMY

Buku Referensi

- Principles of Biochemical Toxicology – John A. Timbrell
- Handbook of Toxicology- Michael J., Manfred A.
- Principles and Methods of Toxicology – A. Wallace Hayes
- The Pharmacological Basis of Therapeutics – Goodman and Gilman
- Toksikologi Lingkungan – Kemenkes RI

Outcomes

- Mahasiswa memahami faktor-faktor penentu toksisitas
- Mahasiswa dapat menjelaskan faktor zat beracun dalam menyebabkan toksisitas
- Mahasiswa dapat menjelaskan faktor dari subyek penerima paparan zat beracun

FAKTOR YANG MEMPENGARUHI TOKSISITAS

Faktor Intrinsik
Zat Beracun

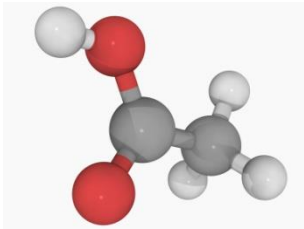
Faktor
kimia/fisika

Kondisi
pemejanaan

Faktor Intrinsik
Makhluk Hidup

Keadaan
Patologi

Keadaan
Fisiologi



www.thoughtco.com



creativenerds.co.uk

Faktor Intrinsik Zat Beracun

- **Contoh aksi yg spesifik:**
paration dan metilparation → ketoksikan (LD_{50}) lebih besar paration, berkaitan dg penghambatan enzim asetilkolinesterase yang lebih besar sehingga asetilkolin menumpuk
- **Contoh aksi yang tak spesifik:**
 - Asam dan basa kuat mampu merusak sel, mungkin dengan cara presipitasi protein yang berakibat denaturasi protein
 - Larutan pekat dari pelarut organik, eter, kloroform, CCl_4

Faktor Intrinsik Zat Beracun

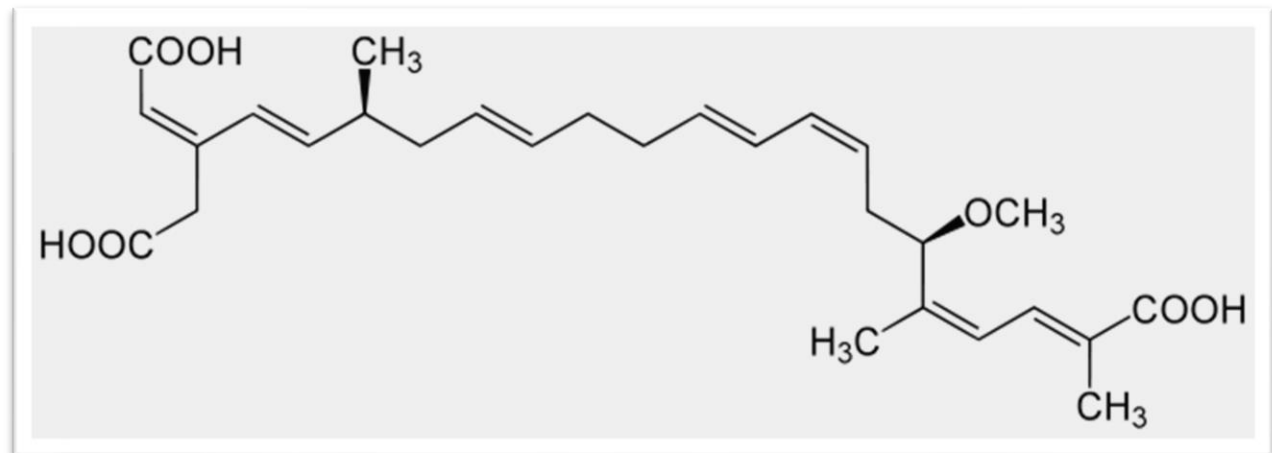
- Sifat Fisika : Wujud Zat, Warna, kelarutan, Daya larut dalam air atau lemak
- Sifat Kimia : struktur dan jenis senyawa, Konsentrasi, Berat molekul, reaksi kimia

Sifat Fisika

- Timah hitam berbentuk fume (asap) lebih toksik dari bentuk debunya
- Larutan yang mempunyai tekanan uap yang tinggi (misal Benzena) lebih toksik dari larutan yang tekanan uapnya rendah (misal Toluen)
- Asam benzoat lebih mudah diabsorpsi dari lambung daripada usus (kaitannya dengan pH dan pKa)

Sifat Kimia

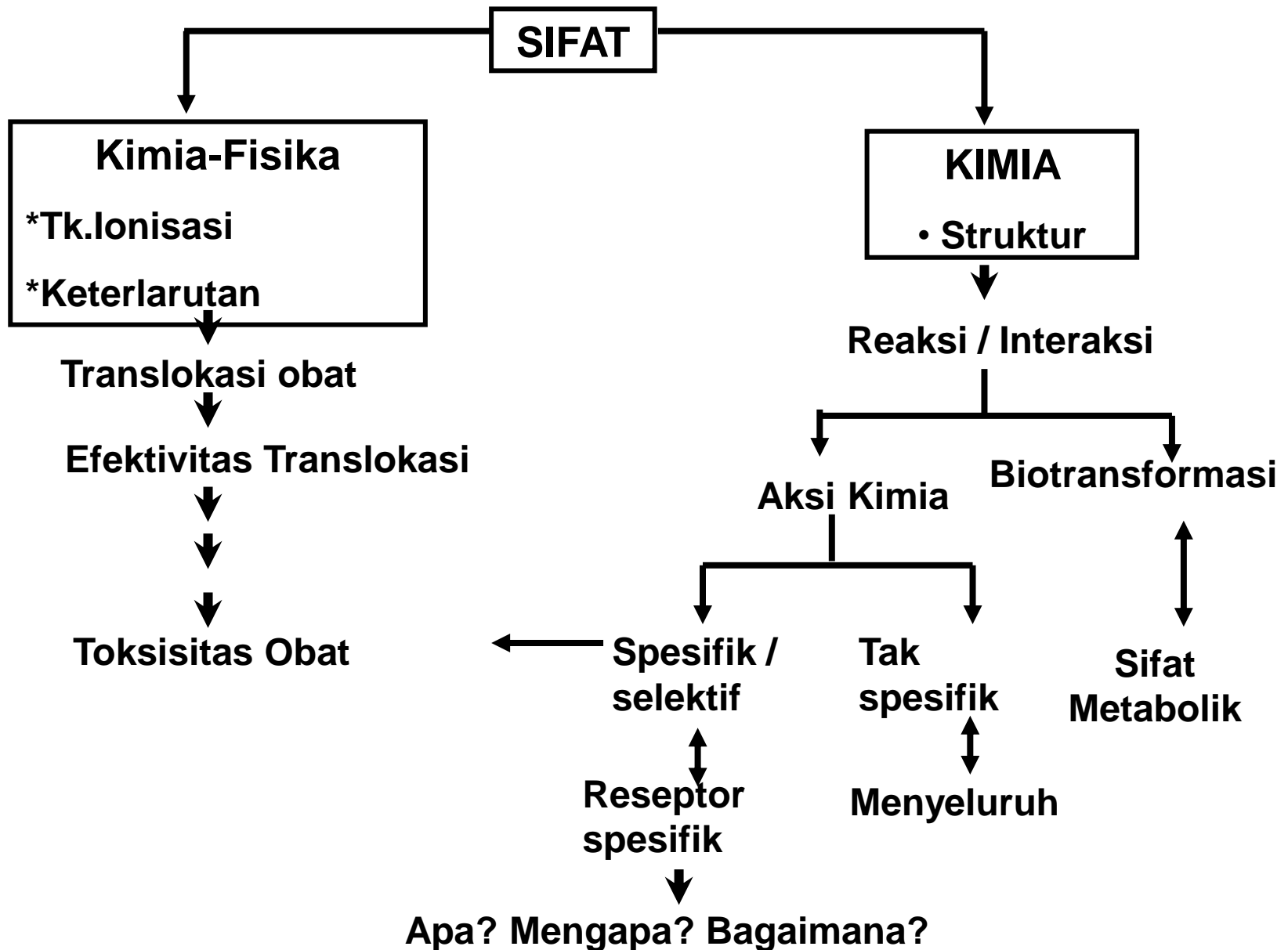
- Contoh kontaminasi bakteri *Pseudomonas cocovenans* pada tempe bongkrek yang menghasilkan racun berupa asam bongkrek dan toxoflavin → muntah, pusing, kehilangan kesadaran

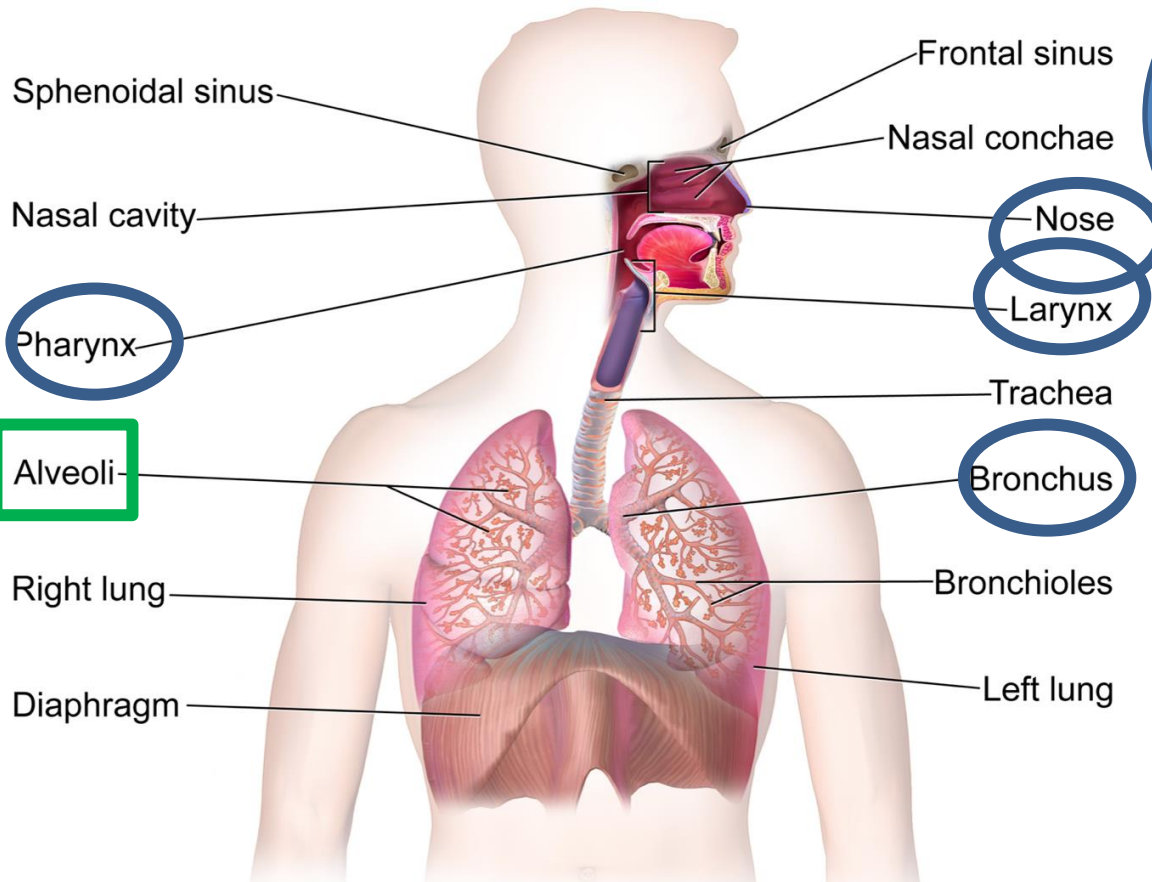


Asam bongkrek

FAKTOR KIMIA

ZAT BERACUN





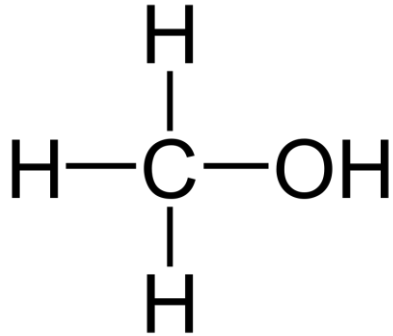
The Respiratory System

serc.carleton.edu

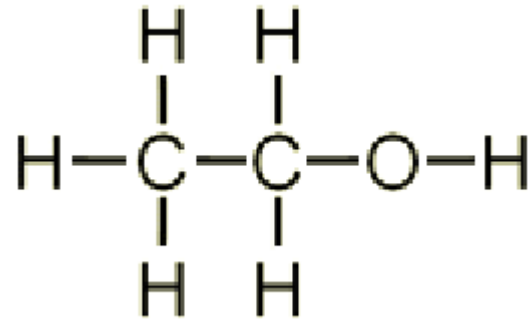
Gas yang sangat mudah larut air (amonia dan sulfur dioksida)

Gas yang tidak mudah larut air (nitrogen dioksida, ozon dan fosgen)

Manakah yang lebih toksik?



Methanol
(CH₃OH)

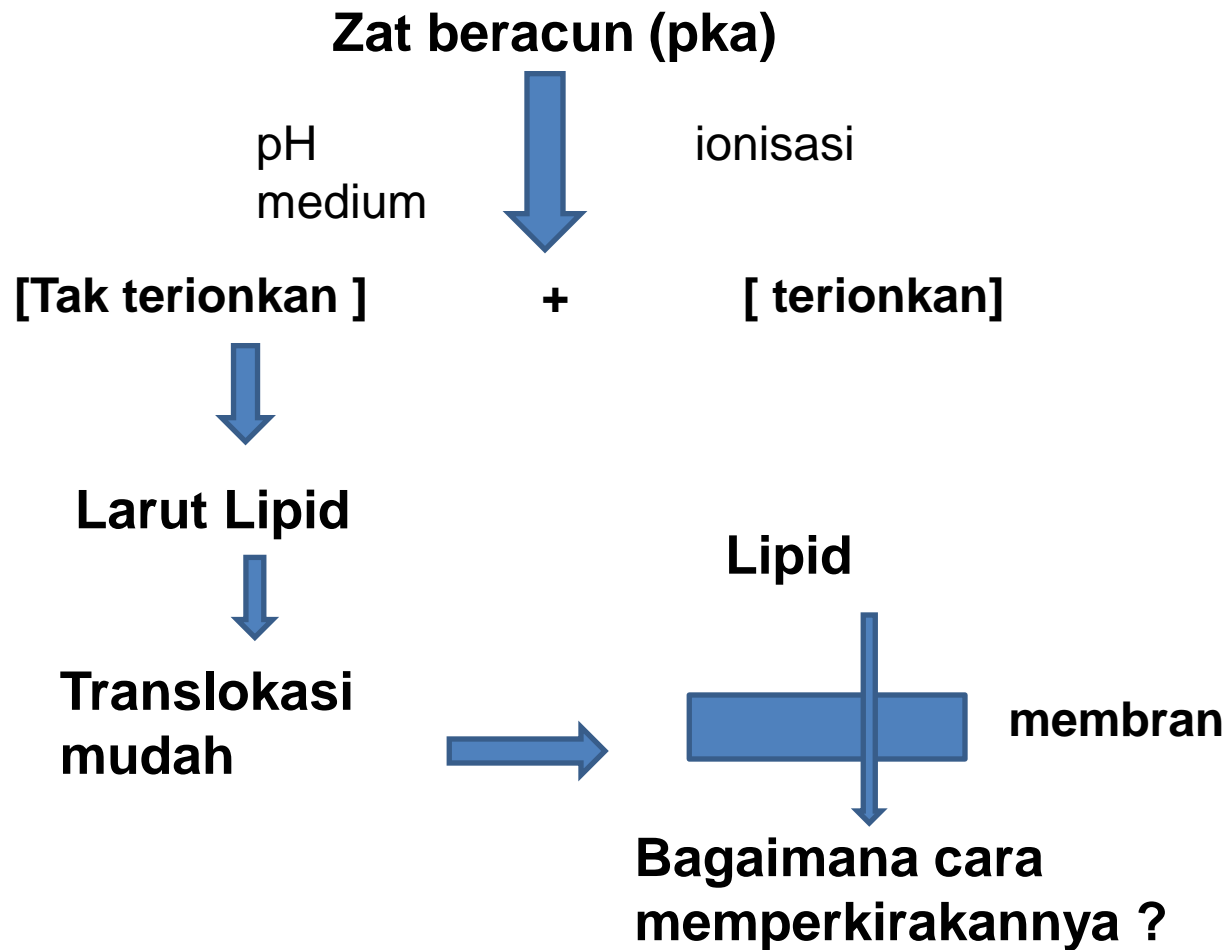


Ethanol
(C₂H₅OH)

Methanol lebih toksik
-Menekan sistem syaraf pusat
Menghambat mitochondrial cytochrome C oxidase

Apa pengaruh ionisasi dan keterlarutan di dalam lipid atas translokasi dan ketoksikan zat beracun?

Efek Ionisasi dan keterlarutan lipid atas translokasi zat beracun

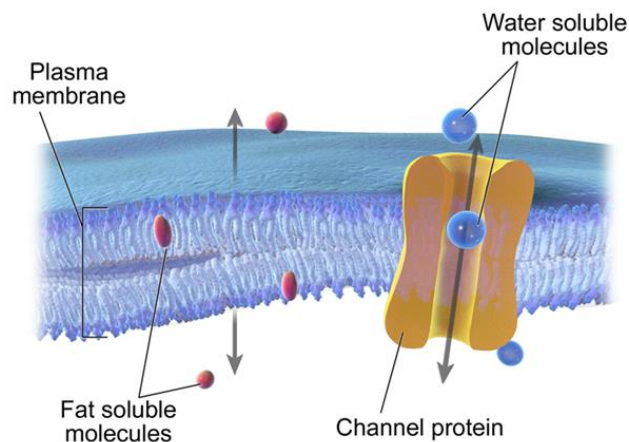


$$\text{Asam} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{tak terionkan}]}{[\text{terionkan}]}$$



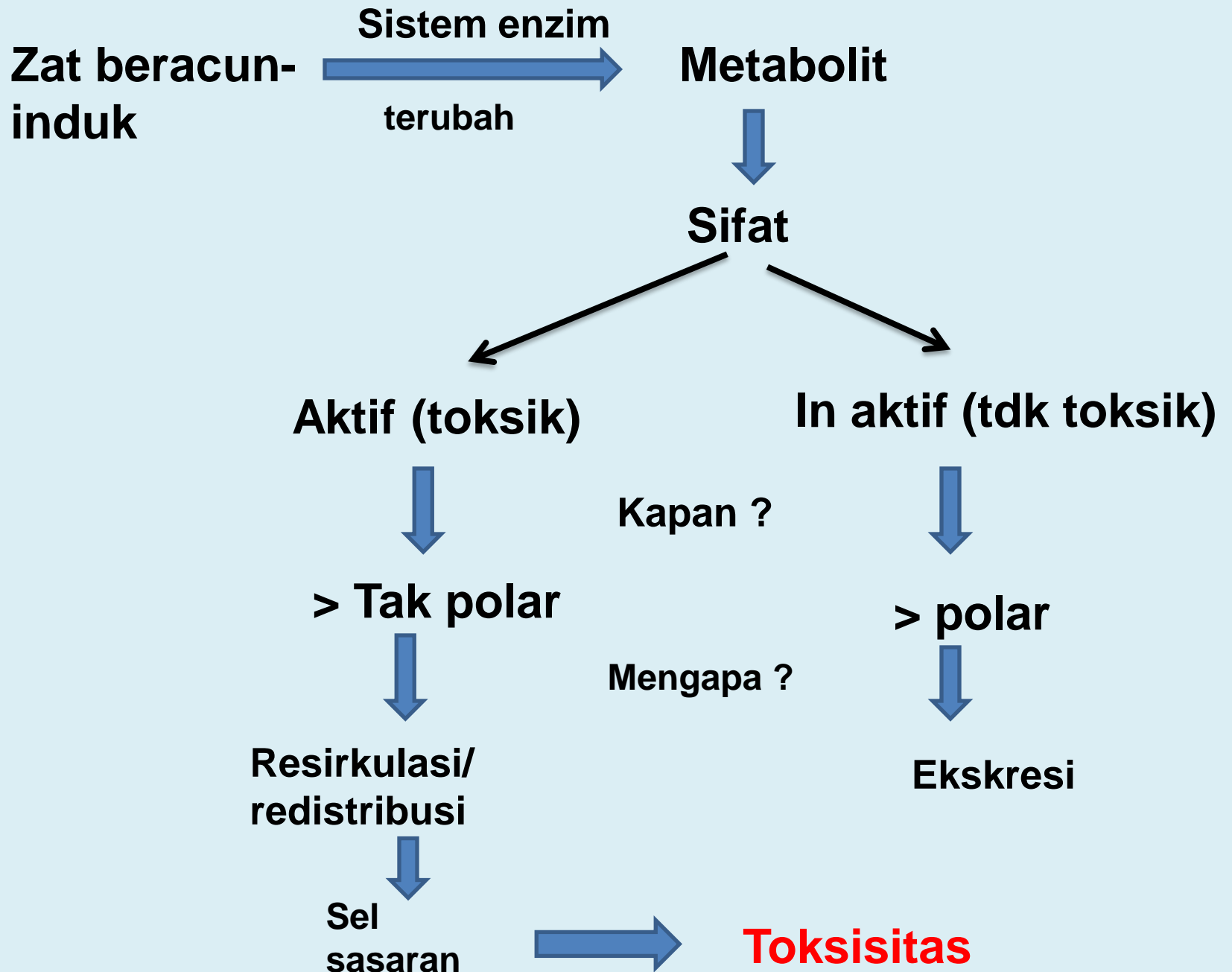
Kelarutan obat

- Membran tersusun atas lipid
- Obat yang dapat larut dalam lipid (*lipid soluble*) akan berdifusi melalui membran lebih mudah dibandingkan obat yang larut dalam air (*water soluble*)
- Kelarutan obat dalam lipid dinyatakan sebagai Koefisien Partisi (P) → angka yang menunjukkan perbandingan kelarutan obat dalam lipid dan air



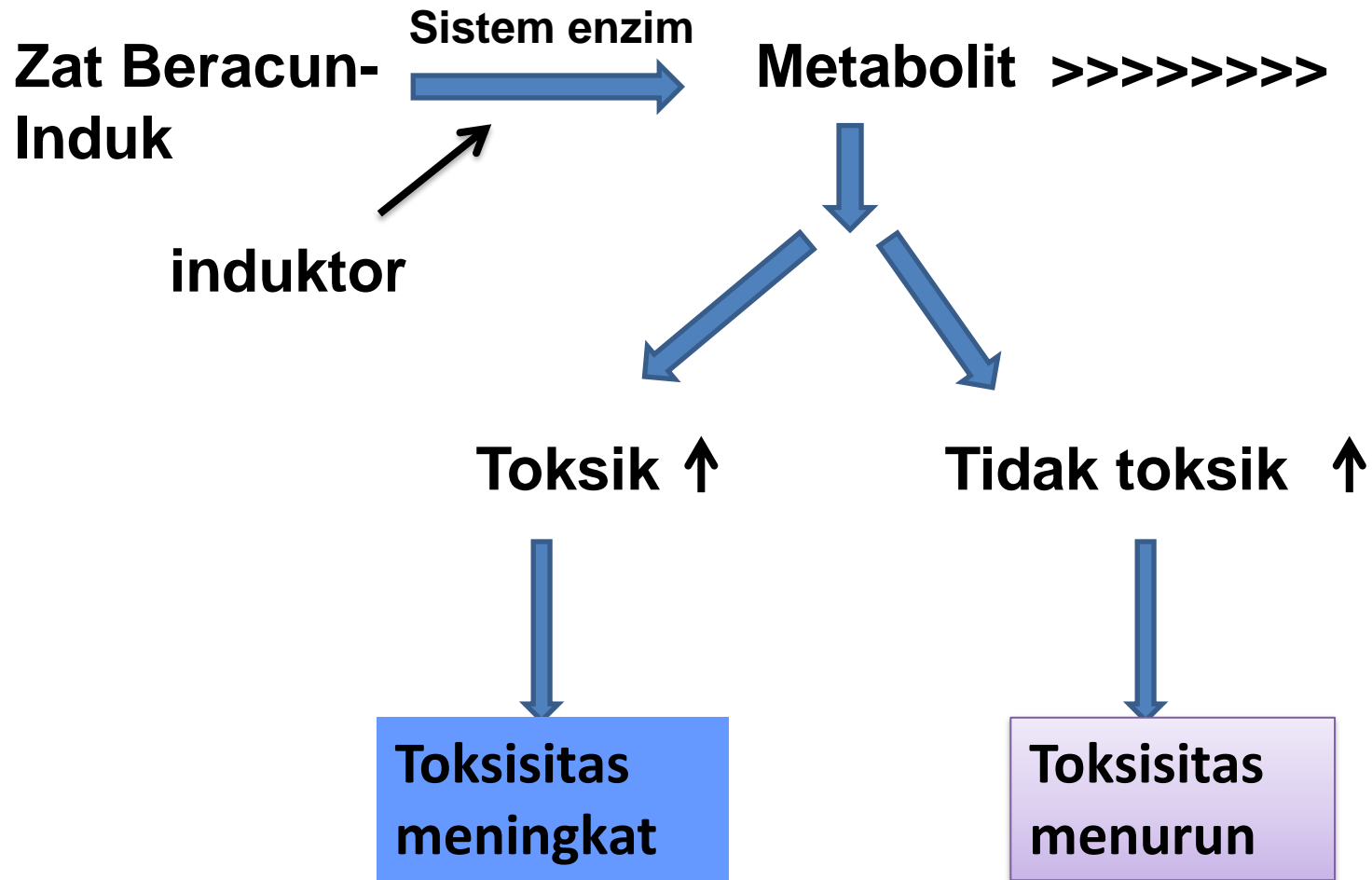
Kelarutan obat dan Ionisasi

- Derajat Ionisasi adalah banyaknya obat yang terionkan (menjadi bermuatan) ketika dilarutkan dalam air
- obat yang bersifat asam lemah akan lebih terionisasi pada suasana basa, sedangkan obat yang bersifat basa lemah akan terionisasi pada suasana asam
- Molekul akan menjadi kurang bermuatan (tidak terionisasi) jika berada pada suasana pH yang sama, dan akan lebih bermuatan jika berada di pH yang berbeda
- Semakin kurang bermuatan, suatu molekul akan lebih mudah menembus membran
- Kebanyakan obat bersifat asam lemah atau basa lemah



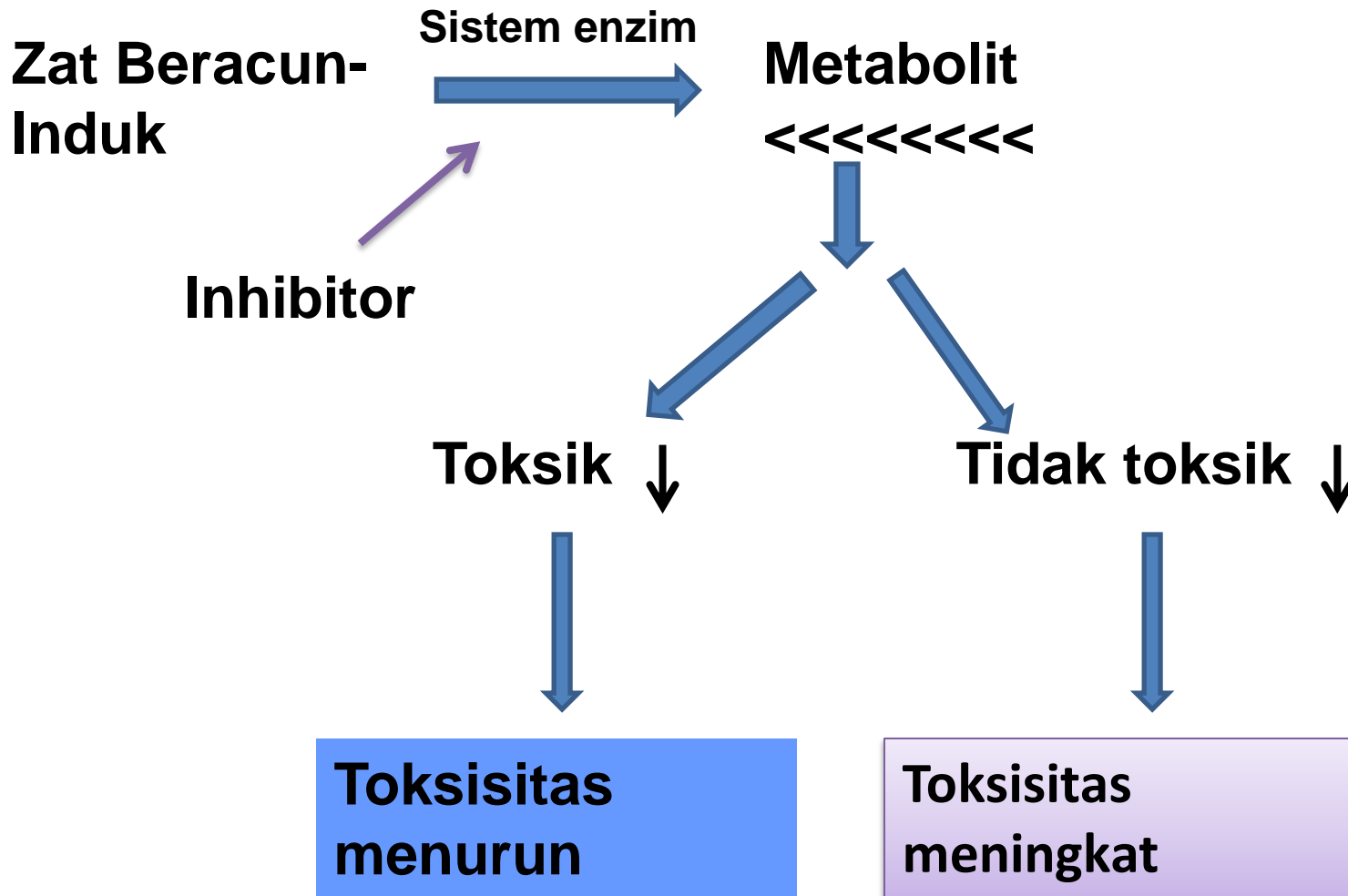
**Apa hubungannya antara
biotransformasi dan
toksisitas zat beracun**

Induksi Biotransformasi zat beracun



Rokok, fenitoin, fenobarbital

Inhibisi Biotransformasi zat beracun



Disulfiram, allopurinol, cimetidin

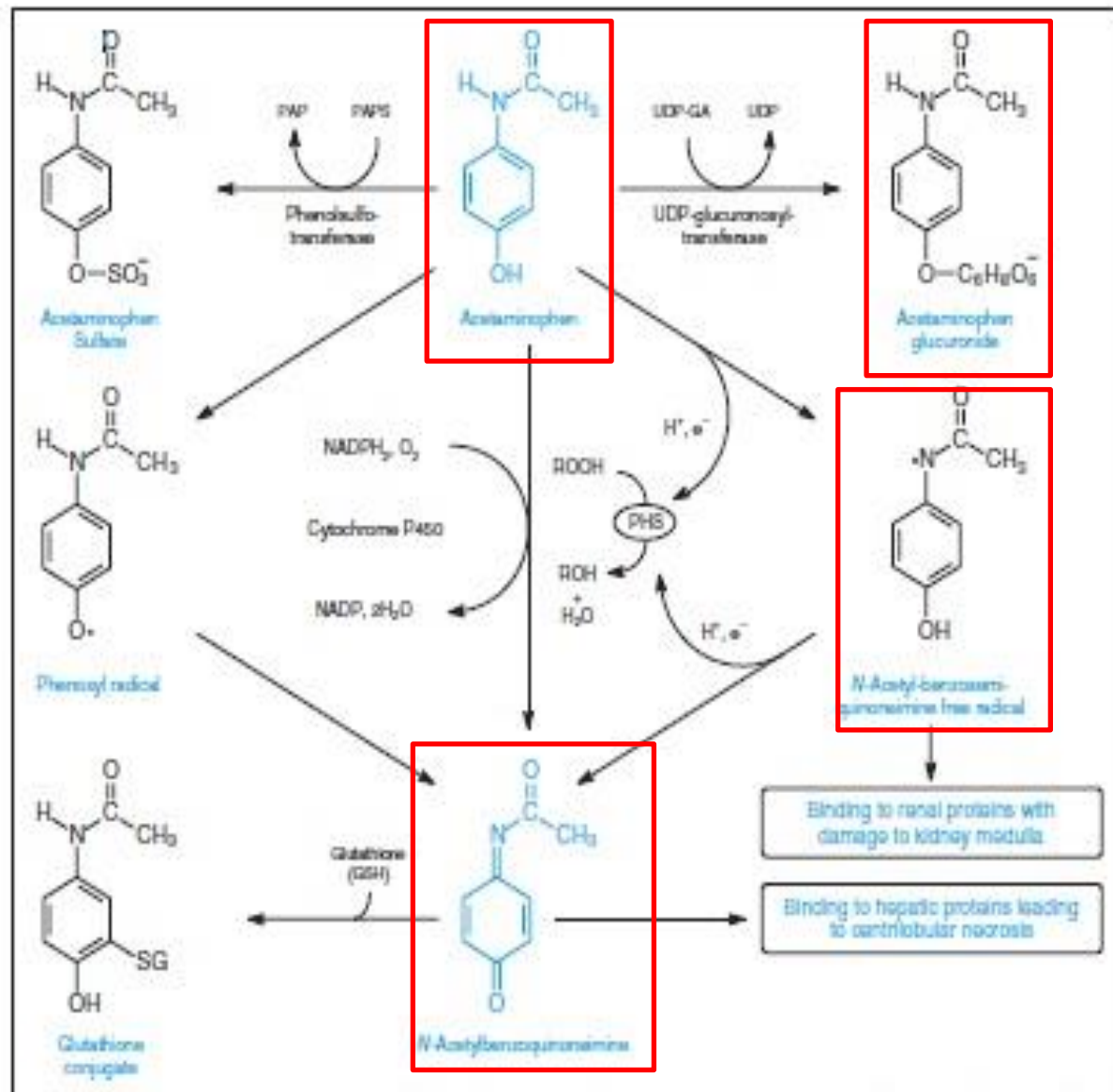
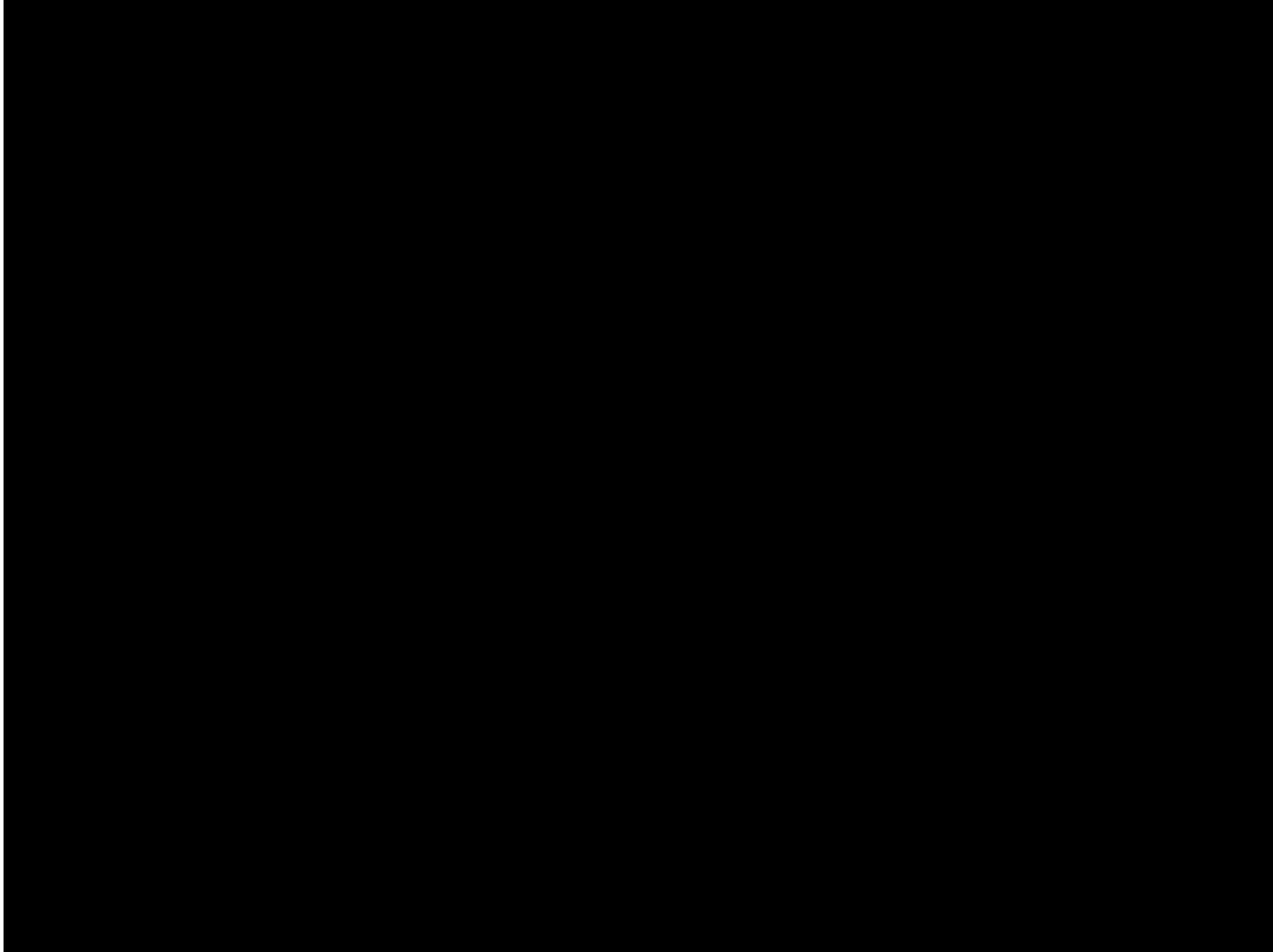


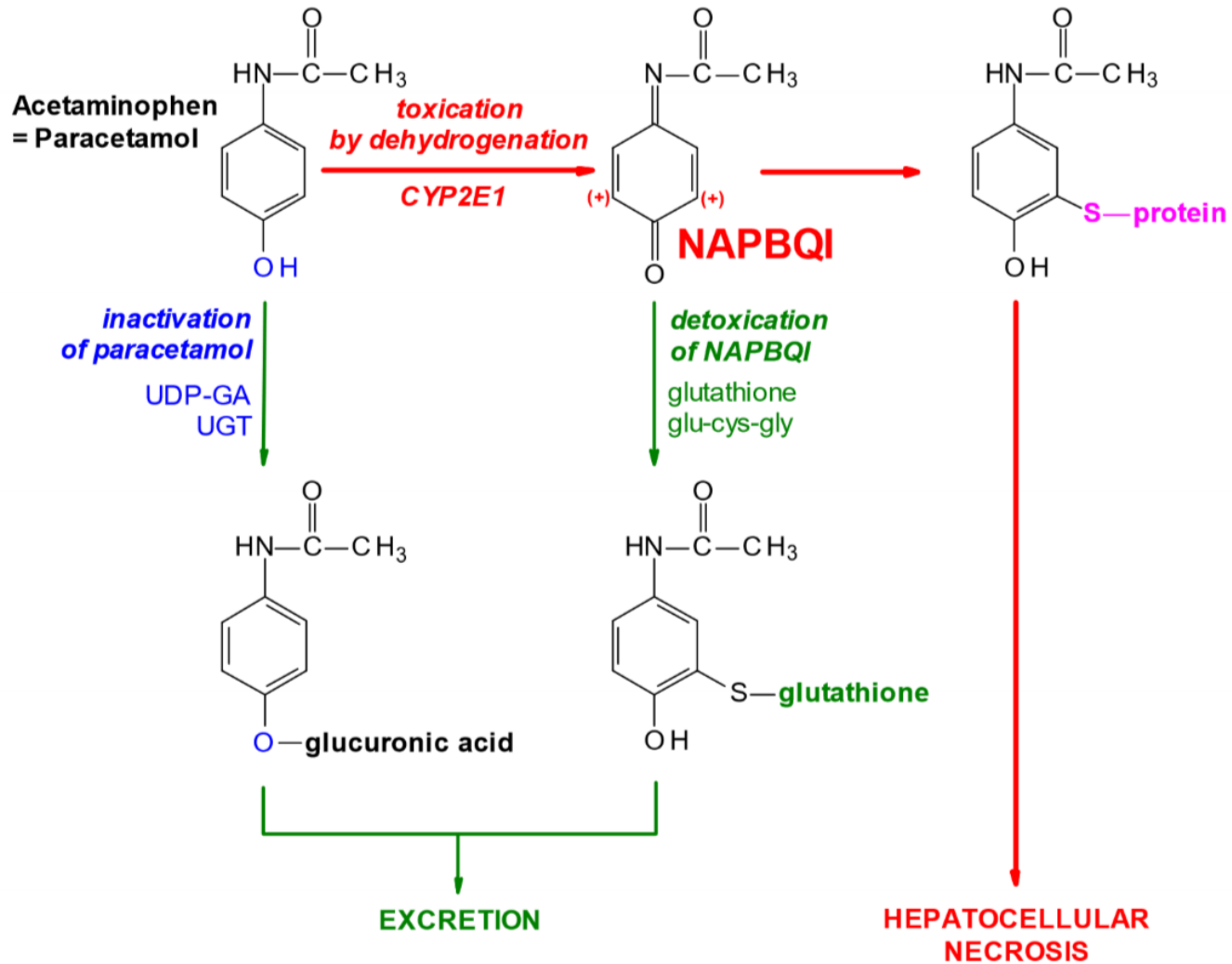
Figure 6-34. Activation of acetaminophen by cytochrome P450, leading to hepatotoxicity, and by prostaglandin H synthase (PHS), leading to nephrotoxicity.

Conjugation with sulfonate, glucuronic acid, or glutathione represents detoxication reactions.

Biotransformasi Paracetamol



Biotransformasi Paracetamol



Faktor Interaksi Bahan Kimia

- Pemejanaan lebih dari 1 bahan kimia dapat menimbulkan efek

Efek aditif

- Efek kombinasi
- 2 macam organofosfat menyebabkan gangguan pada cholinesterase

Efek sinergistik

- Efek gabungan dari dua senyawa jauh lebih besar dari jumlah masing-masing efek zat kimia
- CCl_4 dan etanol merusak hati jauh lebih parah

Potensiasi

- Suatu zat yang tidak toksik ditambah dengan zat toksik, akan meningkatkan efek toksik dari zat toksik
- Isopropanol (tidak toksik) terpapar bersama dengan CCl_4

Antagonism

- Suatu zat kimia yang ditambahkan akan memperkecil efek toksik dari zat lainnya
- Naloxone untuk mengobati depresi napas akibat obat morphin

Faktor Kondisi Pemejanaan

- **Jenis**
- **Jalur**
- **Frekuensi**
- **Saat**
- **Dosis/Takaran**

Jenis Pemejanaan

Akut

- Pemaparan bahan kimia selama kurang dari 24 jam
- Contoh kecelakaan kerja,

Sub Akut

- Pemaparan berulang suatu zat kimia selama 1 bulan atau kurang

Sub Kronik

- Pemaparan berulang suatu zat kimia selama 3 bulan atau kurang

Kronik

- Pemaparan berulang suatu zat kimia selama lebih dari 3 bulan
- Terjadi akumulasi zat kimia dalam sistem biologi

JALUR PEMEJANAN

Intra Vaskuler
(i.v)

Ekstra Vaskuler
(p.o, inhalasi, s.c.,
i.m., i.p.)

Keberadaan Zat Beracun di sel sasaran

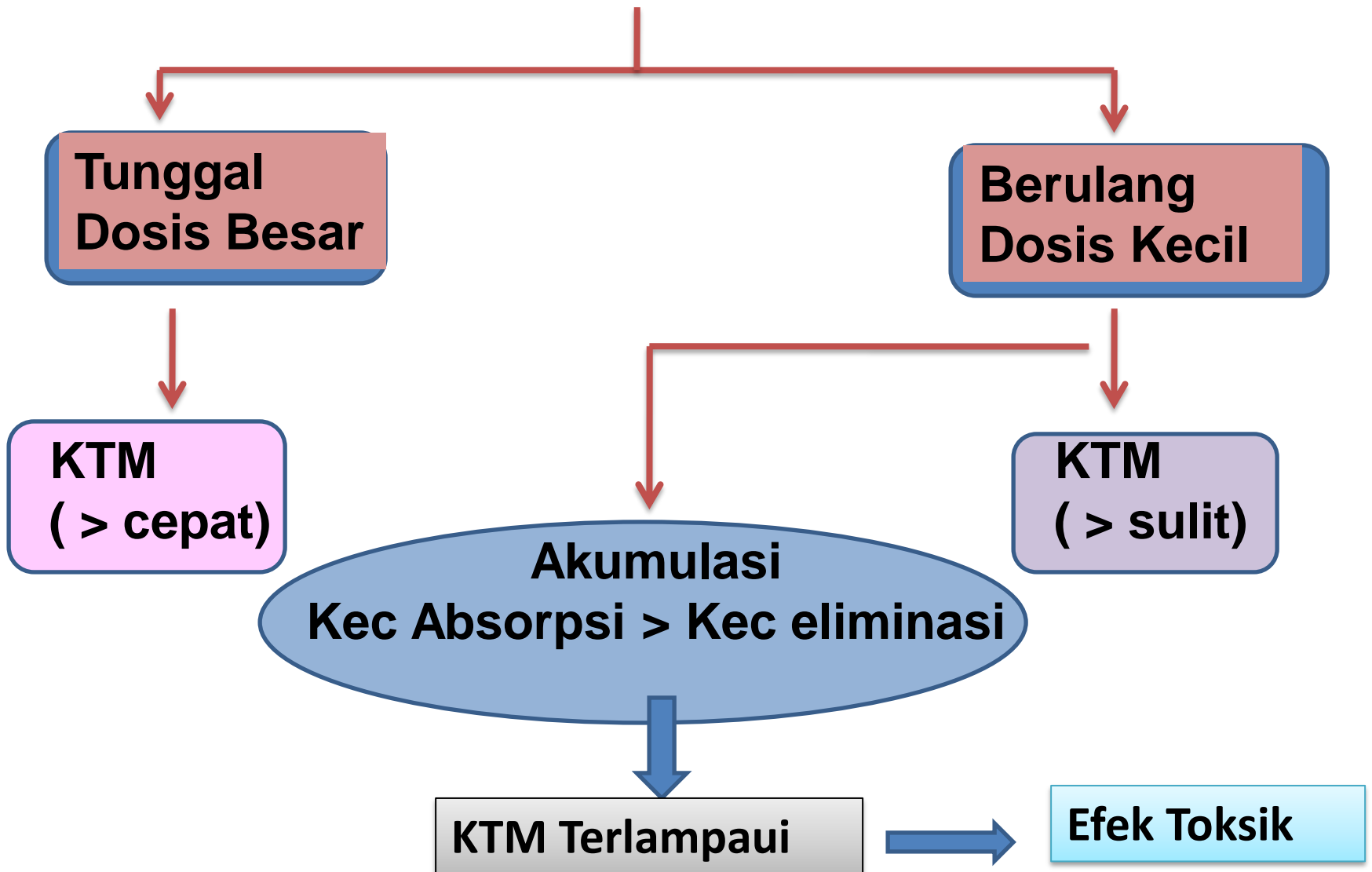
Ketoksikan Zat Beracun

Contoh Pengaruh Jalur Pemejanaan

Tabel 1. Pengaruh Jalur Pemejanaan terhadap ketoksikan akut (LD_{50}) di-isopropil –fluoro-asetat (DFA) pada kelinci

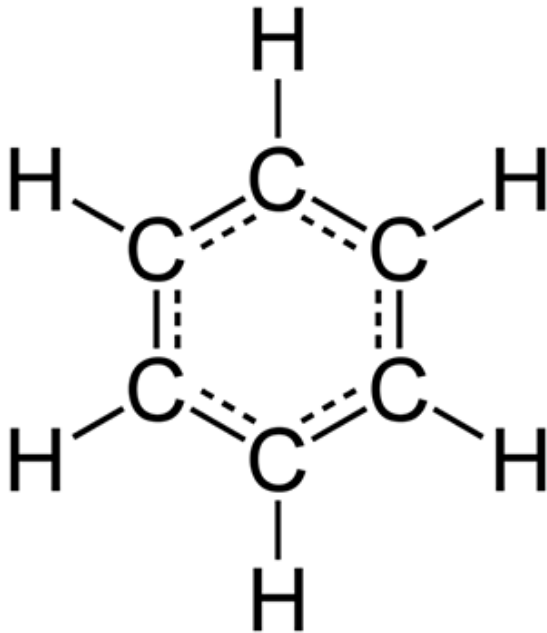
| Jalur Pemejanaan (X) | LD_{50} (mg/Kg) | Perbandingan (X/ i.v) |
|-----------------------------------|---|-----------------------------------|
| i.v | 0.34 | 1.00 |
| i.p | 1.00 | 2.90 |
| i.m | 0.85 | 2.50 |
| s.c | 1.00 | 2.90 |
| oral | 4~9 | 11.7~ 26.5 |

Frekuensi Pemejanaan



contoh

STRUCTURE OF BENZENE



byjus.com

**Single Exposure
dosis tinggi:**
Depresi pada sistem
syaraf pusat

Repeated Exposure :
Aplastic anemia dan
leukimia

SAAT PEMEJANAN

Zat Beracun

Blastogenesis

Organogenesis

Pematangan



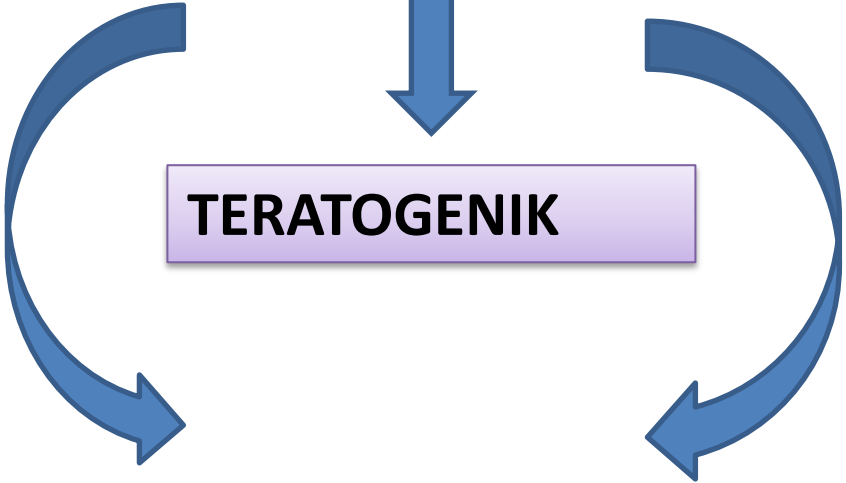
(-)



TERATOGENIK



(-)



SAAT KRITIS

Dosis Pemejanaan

Zat Beracun

Normal

Tidak Normal

Dosis Besar

Hipersensitif

Alergi

Zat Beracun- Sel sasaran
>>>>>>>>

Ketoksikan >>>>>>>>

?

Faktor Intrinsik Makhluk Hidup

A. Keadaan Fisiologi :

Berat badan, jenis kelamin, usia, kecepatan pengosongan lambung, Kehamilan, status gizi, genetik, Kapasitas Fungsional Cadangan ,Penyimpanan racun di dalam makhluk hidup, toleransi dan resistensi

B. Keadaan patologi :

Penyakit ginjal, saluran cerna, penyakit hati, penyakit kardiovaskuler,



Which one is better? Thin or Fat



Keadaan Fisiologi

- Berat badan : berat badan besar memiliki banyak cadangan lemak sehingga dosis toksik minimal tidak memberikan efek
- Usia: anak-anak lebih rentan terhadap racun karena sistem organ belum sempurna/ belum banyak paparan
- Geriatri : kapasitas kardiovaskulernya mengalami penurunan karena penuaan, metabolisme dan clearance lebih lambat .

<https://www.youtube.com/watch?v=3ABnmSEynA8>

Keadaan Fisiologi : jenis kelamin

- Jenis kelamin: perbedaan hormon. Wanita relatif lebih tahan terhadap zat kimia, karena banyak memiliki hormon estrogen
- Kecepatan Metabolisme Nikotin dan acetosal pada pria lebih besar daripada wanita
- Fisiologisnya berbeda : wanita haid tiap bulan, zat-zat dalam tubuh dikeluarkan saat menyusui, dan diturunkan ke janin saat hamil
- Laki-laki lebih rentan terkena nefrotoksik, wanita lebih rentan hepatotoksik

Keadaan fisiologis

- Status gizi: kurangnya protein dan vitamin mempengaruhi aktivitas metabolisme enzim
- Hipoalbuminemia → berkurangnya tempat pengikatan zat racun di dalam darah ,
perubahan distribusi zat beracun →
peningkatan ketoksikan zat beracun
- Kehamilan : organogenesis

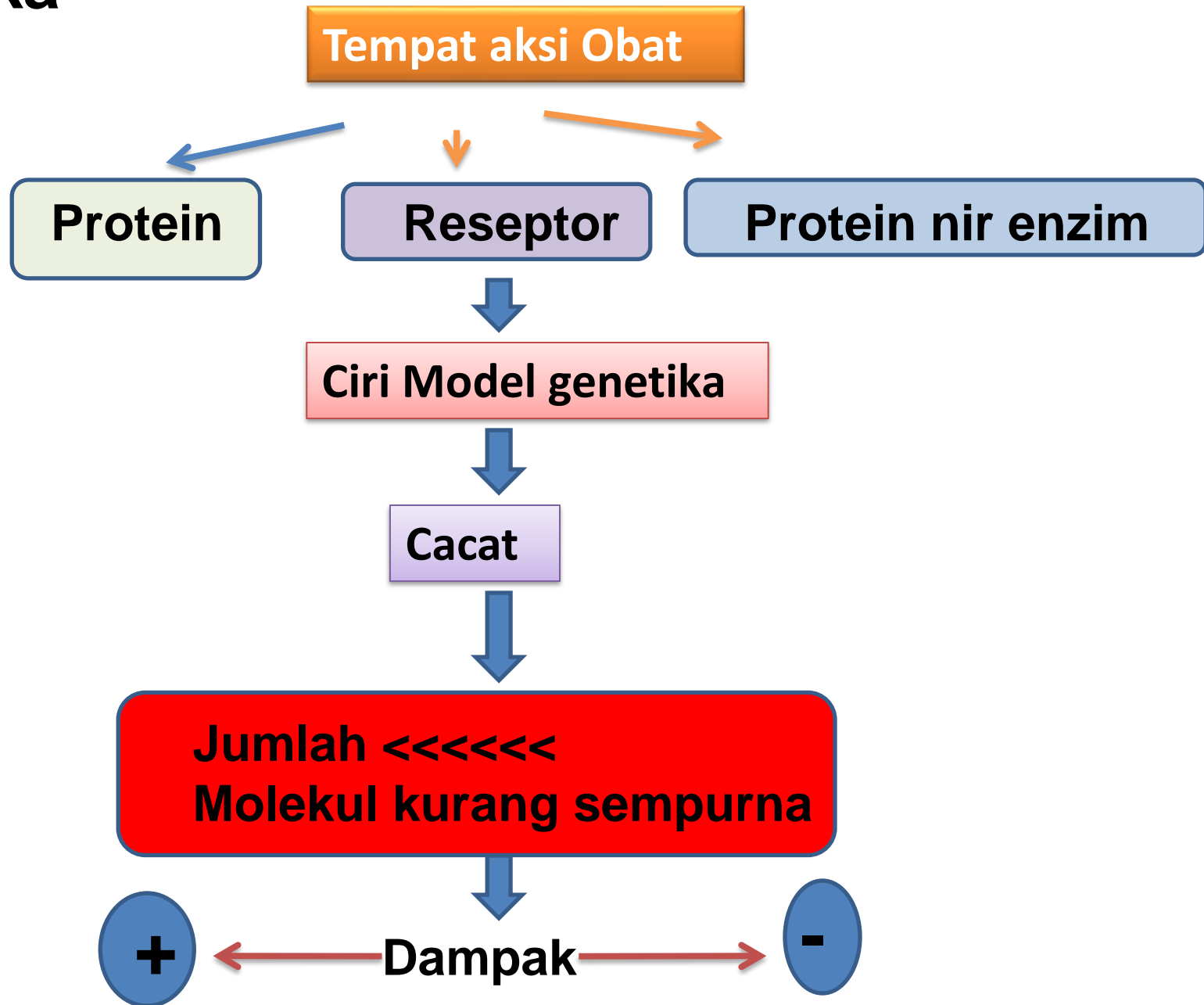
Teratogenik pada kehamilan

<https://parents-life.com/teratogens-in-pregnancy/>

Keadaan fisiologi: genetik

- Defisiensi enzim Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) meningkatnya kejadian anemia hemolitik
- Defisiensi enzim kolinesterase perpanjangan apnea pada pemberian suksinilkolin
- Defisiensi serum total alpha 1-antitrypsin (SAT) menyebabkan kerusakan alveoli : contoh cadmium

Genetika



Examples of Drug Metabolism Pharmacogenomics

Table 2. Pharmacogenetics of Phase II Drug Metabolism.*

| Drug-Metabolizing Enzyme | Frequency of Variant Poor-Metabolism Phenotype | Representative Drugs Metabolized | Effect of Polymorphism |
|---|---|--|--|
| N-Acetyltransferase 2 | 52% among white Americans ¹⁰ 17% of Japanese ⁵⁸ | Isoniazid ¹⁰ Hydralazine ¹¹ Procainamide ¹² | Enhanced drug effect ¹³ |
| Uridine diphosphate–glucuronosyltransferase 1A1 (TATA-box polymorphism) | 10.9% among whites ⁵⁹ 4% of Chinese ⁶⁰ 1% of Japanese ⁶⁰ | Irinotecan ⁶¹ Bilirubin ⁶² | Enhanced drug effect ⁶³ Gilbert's syndrome ⁶² |
| Thiopurine S-methyltransferase | Approximately 1 in 300 whites ^{50,57} Approximately 1 in 2500 Asians ⁵⁷ | Mercaptopurine ⁵¹ Azathioprine | Enhanced drug effect (toxicity) ⁵¹⁻⁵³ |
| Catechol O-methyltransferase | Approximately 25% of whites ^{51,64} | Levodopa ^{51,65} | Enhanced drug effect ^{51,65} |

* Examples of genetically polymorphic phase II (conjugating) enzymes are listed that catalyze drug metabolism, including selected examples of drugs that have clinically relevant variations in their effects.

Berat badan besar = Kadar racun Kecil

BB ringan = kadar besar

Terkait dengan volume distribusi

Umur = ADME

Bayi belum sempurnanya enzim pemetabolisme

Kec pengosongan lambung: keefektifan absorpsi Zat

Beracun dari sal cerna

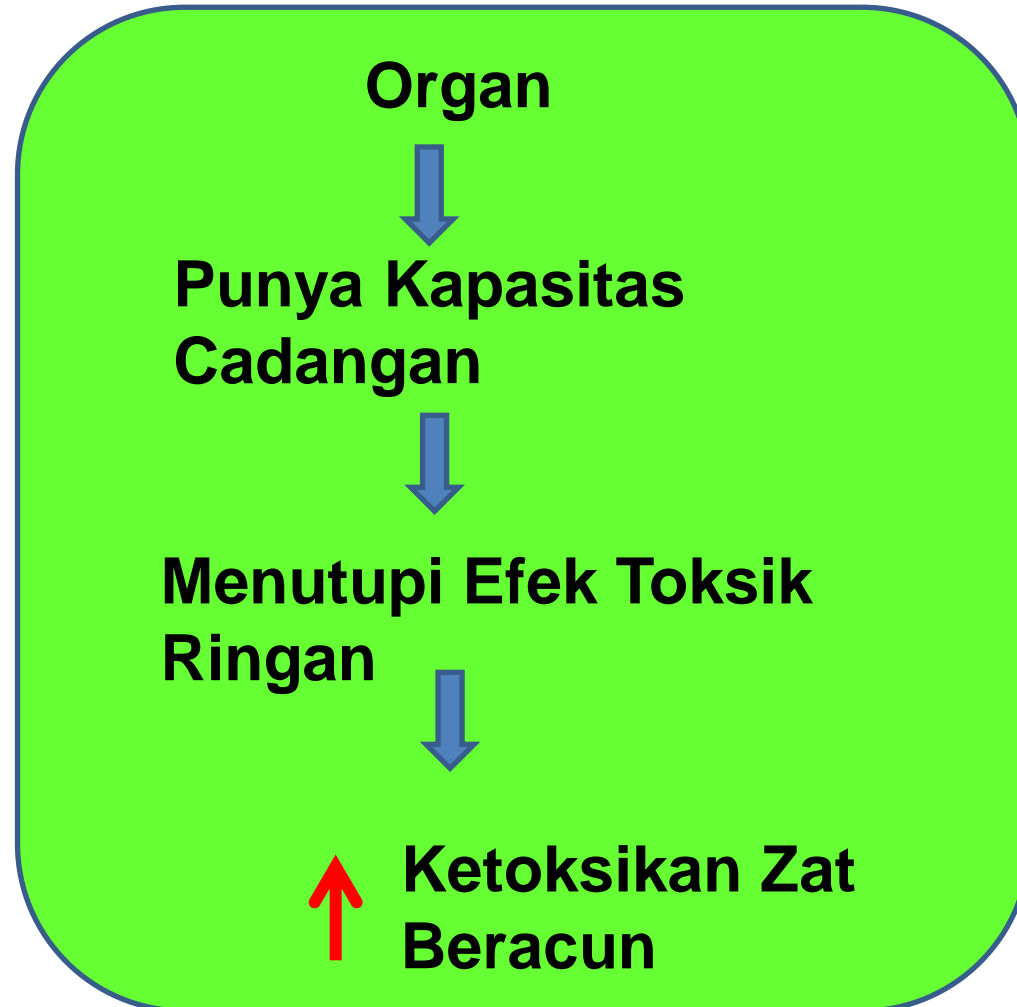
Status gizi: mempengaruhi fungsi metabolisme-----

aktivitas enzim (protein).....kurang gizi, rendah

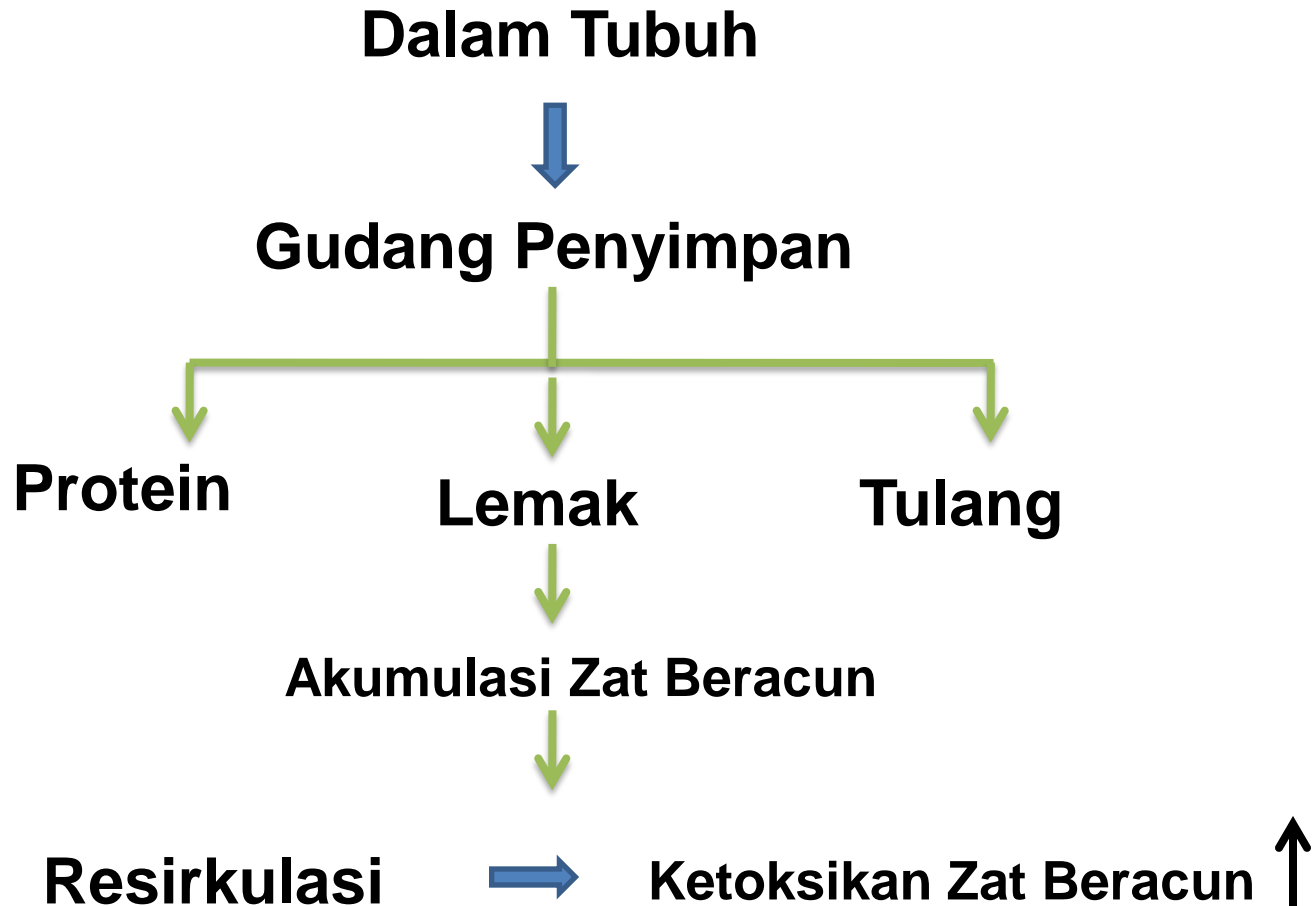
protein.

Kapasitas Fungsional Cadangan

*Sepanjang organ tersebut masih mempertahankan kapasitas (kelebihan) cadangan untuk melakukan keseluruhan fungsinya, maka organ melangsungkan fungsinya pada tingkat maksimal



Penyimpanan Zat Beracun



Contoh: DDT, Merkuri, Timah

Toleransi dan Resistensi

Toleransi murni melalui mekanisme adaptasi

Toleransi terjadi pada pemberian berikutnya setelah exposure/pemejanaan yang pertama

Resistensi: Karena Genetika

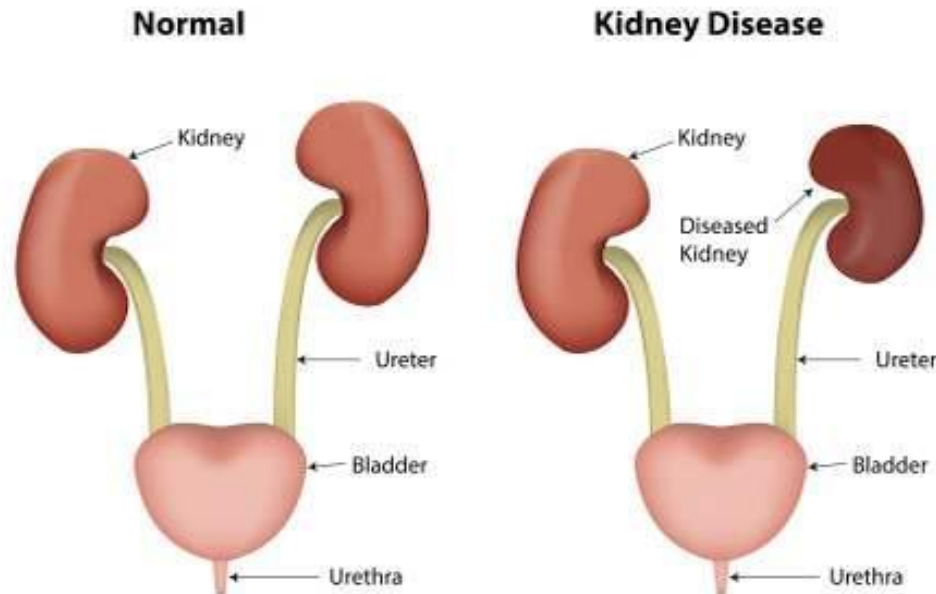
Resistensi terjadi sejak pemberian pertama kali

Keadaan Patologi

- Penyakit ginjal : menimbulkan efek toksik yang lebih kuat

Ginjal berperan penting untuk menyaring darah **dalam** rangka **membuang** produk sisa dan kelebihan cairan **dari** tubuh melalui air seni.

Kidney Disease



Keadaan patologi

- Penyakit hati → menimbulkan efek toksik yang lebih kuat
- Hati membuat obat-obatan yang kita konsumsi berubah dari zat aktif menjadi zat yang tidak aktif lalu membersihkannya juga dari dalam tubuh sehingga dapat dibuang melalui urine atau feses.
- Biasanya terjadi penurunan fungsi hati ketika kerusakan sel-sel hati mencapai 75%.

- EG dan EEG
- Antidot: fometizole

THANK YOU

