

Toksikologi

Pendahuluan dan Asas Umum

Sabtu 4 Maret 2023

Annisa Krisridwany, M.Env.Sc., Apt

Program Studi Farmasi

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Universitas Muhammadiyah Yogyakarta



Tujuan belajar

- Mahasiswa memahami pengertian toksikologi dan ruang lingkupnya
- Mahasiswa memahami asas umum toksikologi
- Mahasiswa memahami klasifikasi, cara pemejanaan, agen efek toksik

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. Klasifikasi Agen Toksik

C. Cara Masuk Agen Toksik

D. Efek Agen Toksik

Toksikologi

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

(Paracelsus, 1493-1541)
“*dosis sola facit venenum*”



ageac.org

“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.



colourbox.com

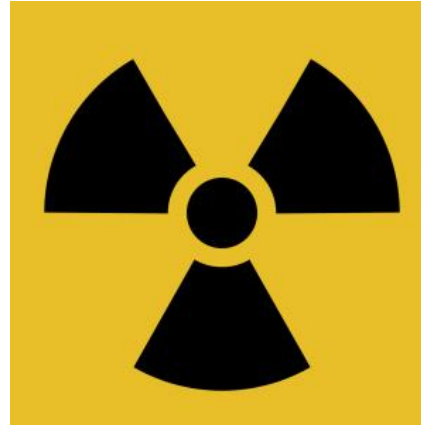
Pendahuluan

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

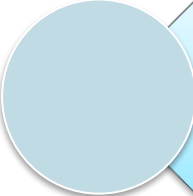
يَأْتِيهَا الَّذِينَ ءَامَنُوا إِذَا قِيلَ لَكُمْ تَفَسَّحُوا فِي الْمَجَالِسِ فَافْسَحُوا
يَفْسَحِ اللَّهُ لَكُمْ وَإِذَا قِيلَ أَنْشُرُوا فَأَنْشُرُوا يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ ءَامَنُوا
مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ ۗ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ ﴿١١﴾

Quran Al Muzadallah (58) : 11

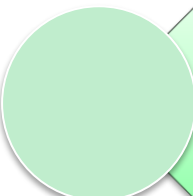
"Wahai orang-orang yang beriman, apabila dikatakan kepadamu, berilah kelapangan di dalam majelis-majelis, maka lapangkanlah. Niscaya Allah Swt. akan memberi kelapangan untukmu. Apabila dikatakan, berdirilah kamu, maka berdirilah. Niscaya Allah Swt. akan mengangkat (derajat) orang-orang yang beriman di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

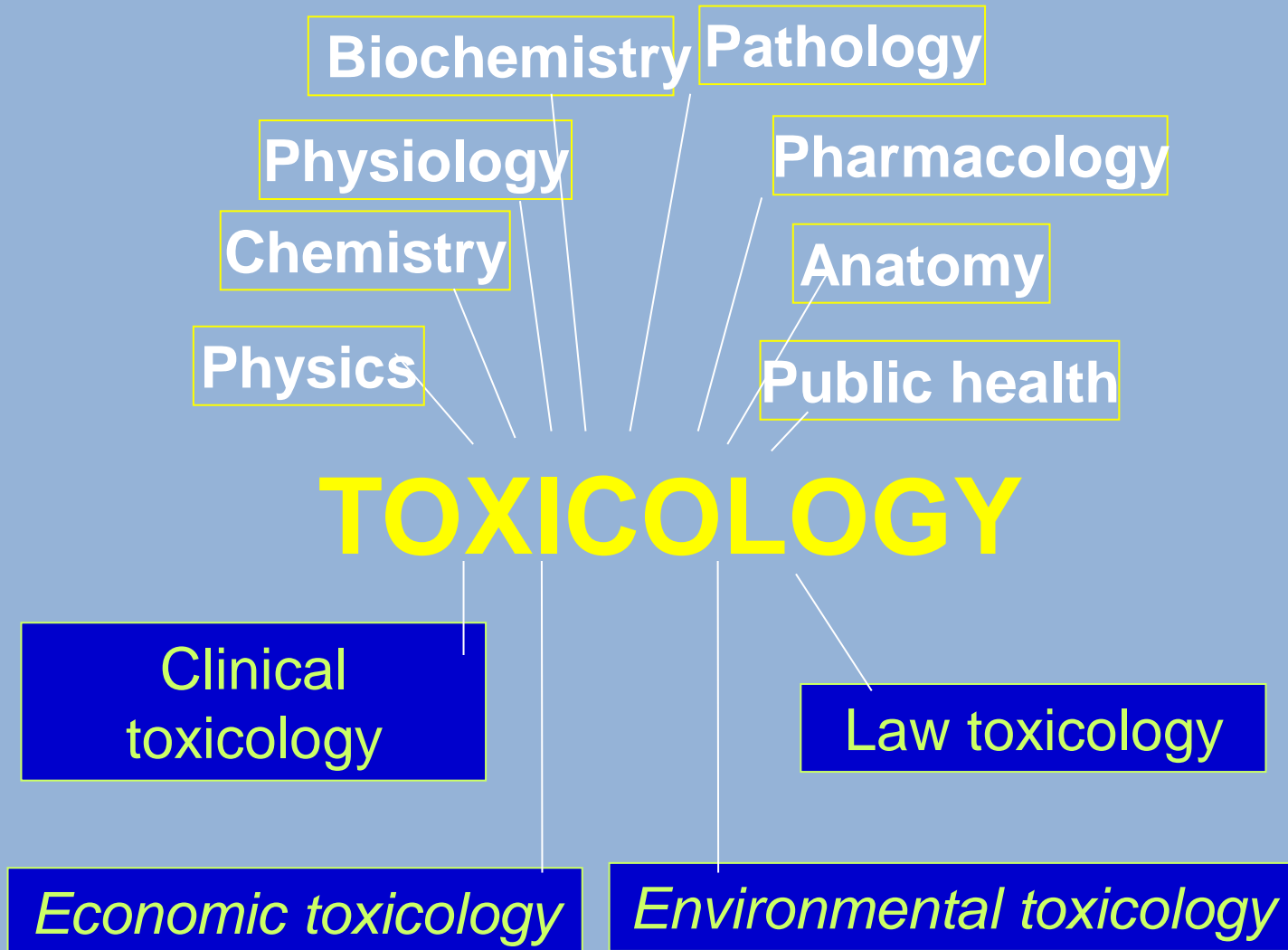


Menentukan batas keamanan zat kimia



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,

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)

85 Orang Keracunan Makanan Usai Hadiri Pesta Pernikahan di Tenjo Bogor

M Solihin - detikNews

Senin, 13 Feb 2023 01:10 WIB



Buntut Kasus Keracunan, Dinkes Jabar Kaji Larangan Jajanan 'Chikbul'

Nafilah Sri Sagita K - detikHealth

Rabu, 11 Jan 2023 09:32 WIB



Sulawesi Barat

8 Siswa SDN 002 Polewali Keracunan Jajanan Dilarikan ke Puskesmas

Abdy Febriady - detikSulsel

Kamis, 09 Feb 2023 13:50 WIB



NEWS

Ikuti Kegiatan di Asrama, Puluhan Siswa SMP-SMA di Bogor Alami Keracunan Makanan

Total jumlah siswa SMP dan SMA yang keracunan makanan itu ada 55 orang. Mereka menjadi korban usai mengikuti kegiatan di asrama.

Andi Ahmad S

Senin, 20 Februari 2023 | 22:21 WIB





Contoh kasus keracunan

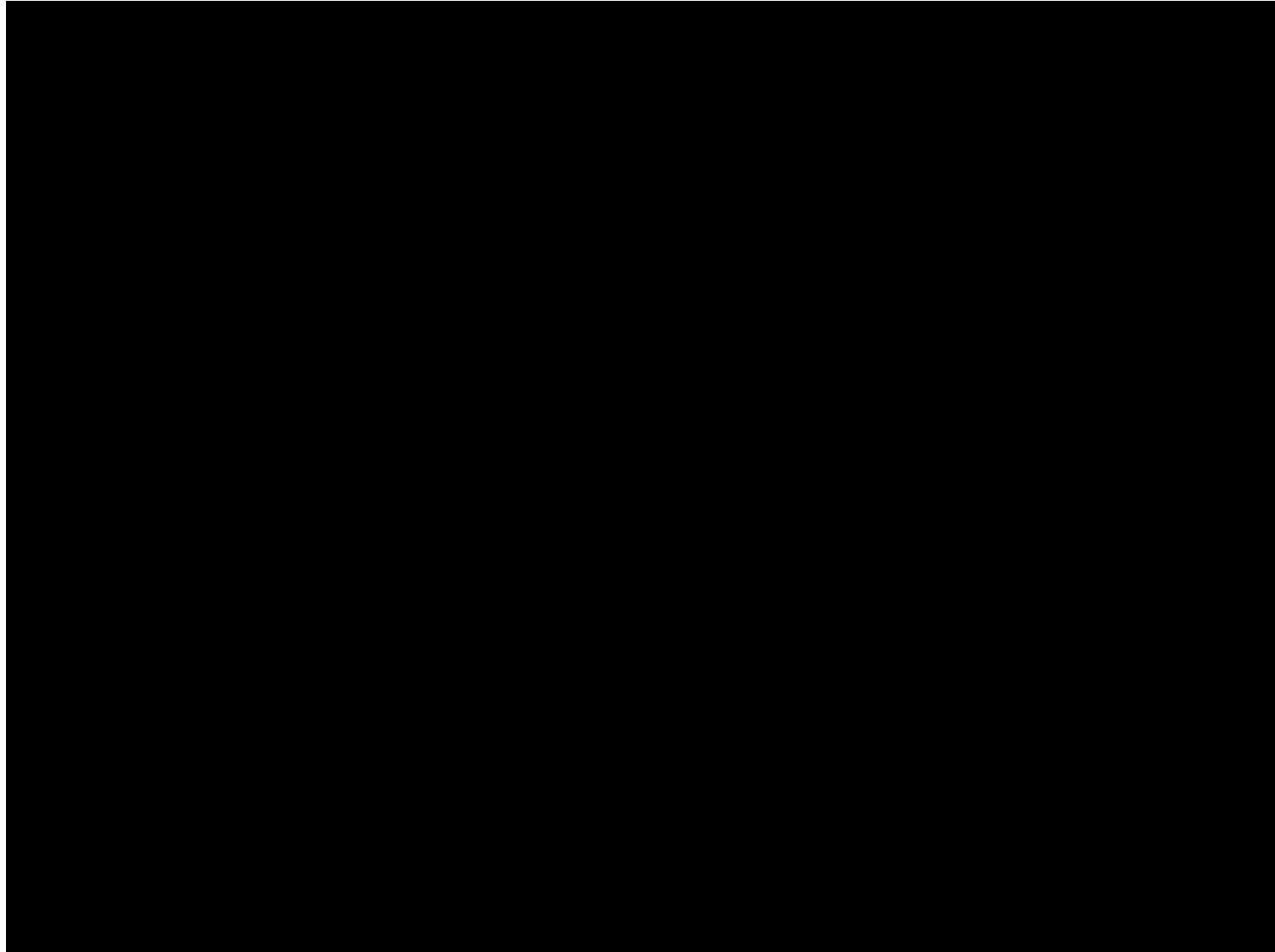


en.tempo.co

- 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



Nasib Obat Dalam Tubuh...



Ruang lingkup Toksikologi

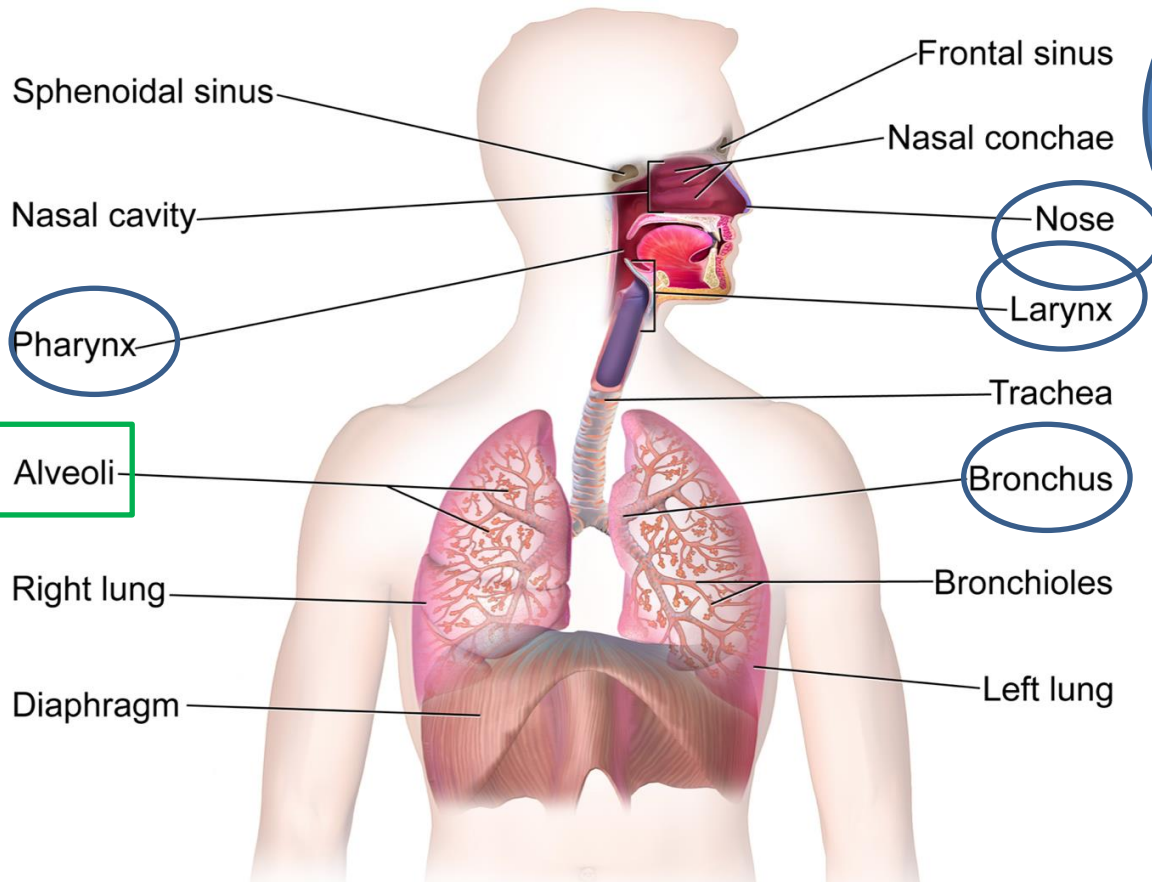
- 1. Toksikologi Klinik
- 2. Toksikologi Lingkungan
- 3. Toksikologi Ekonomi
- 4. Toksikologi kehakiman

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	



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)

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, CO₂
- 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

TOXIDROME

1. Gejala Antikolinergik

Pandangan kabur, hipertermi, takikardi

2. Gejala Simpatomimetik:

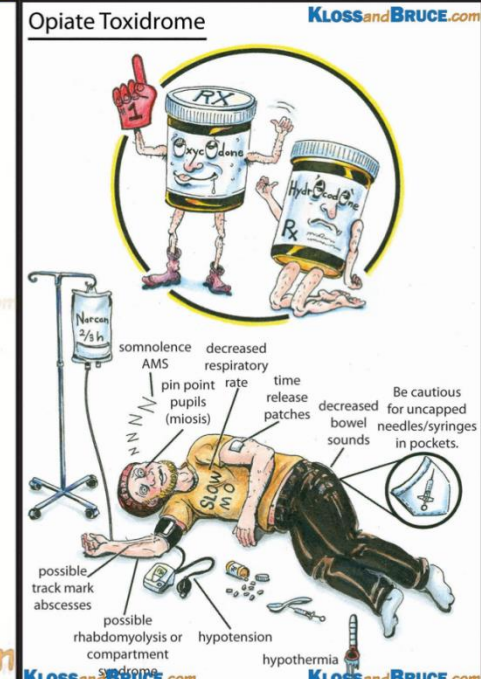
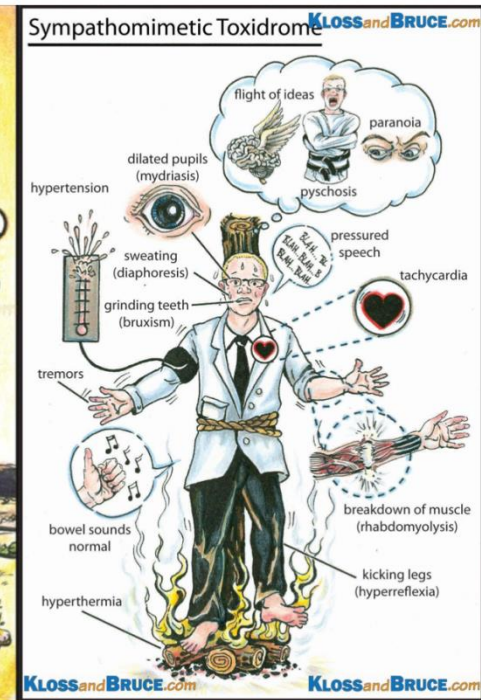
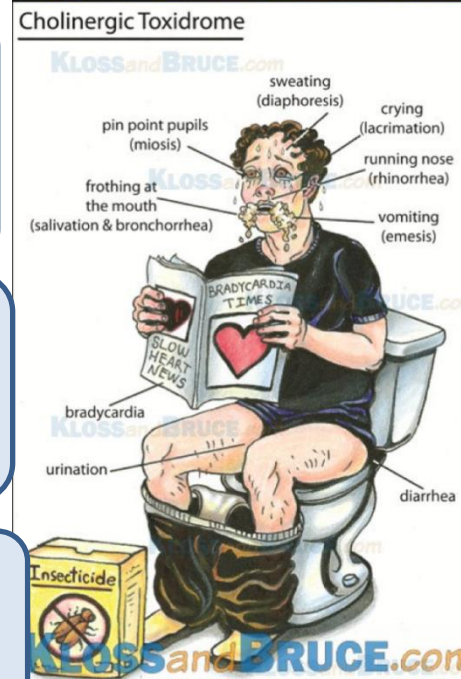
Kecemasan, delusi, midriasis, kejang

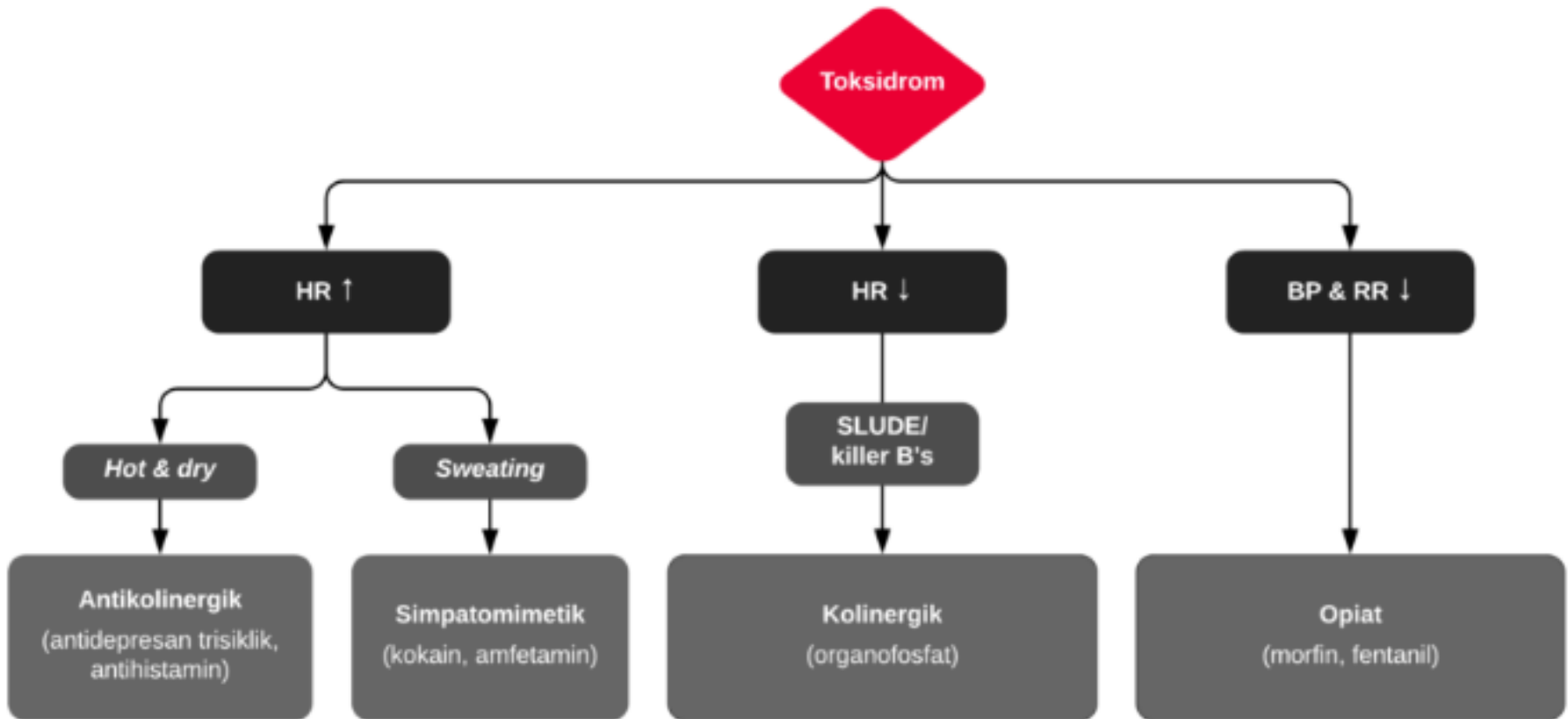
3. Gejala Kolinergik

Pusing, diare, mual muntah, kejang, bradikardi, hipotermi

4. Gejala Opiat

Depresi napas, koma, hipotensi, hipotermi





Taksidrom Lain		
Serotoninerjik (SSRIs) Gejala sama antikolinergik Bedanya: klonus (+)	Salisilat Tinnitus, n&v, takipnea	Hipoglikemik (insulin, sulfonilurea) Gg. kesadaran

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



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

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

B. Asas Umum Toksikologi

Meliputi :

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

A. Zat Kimia
B. Makhluk Hidup
C. Patologi

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)

JALUR PEMEJANAN

**Intra Vaskuler
(i.v, i.c)**

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

Keberadaan Zat Beracun di sel sasaran

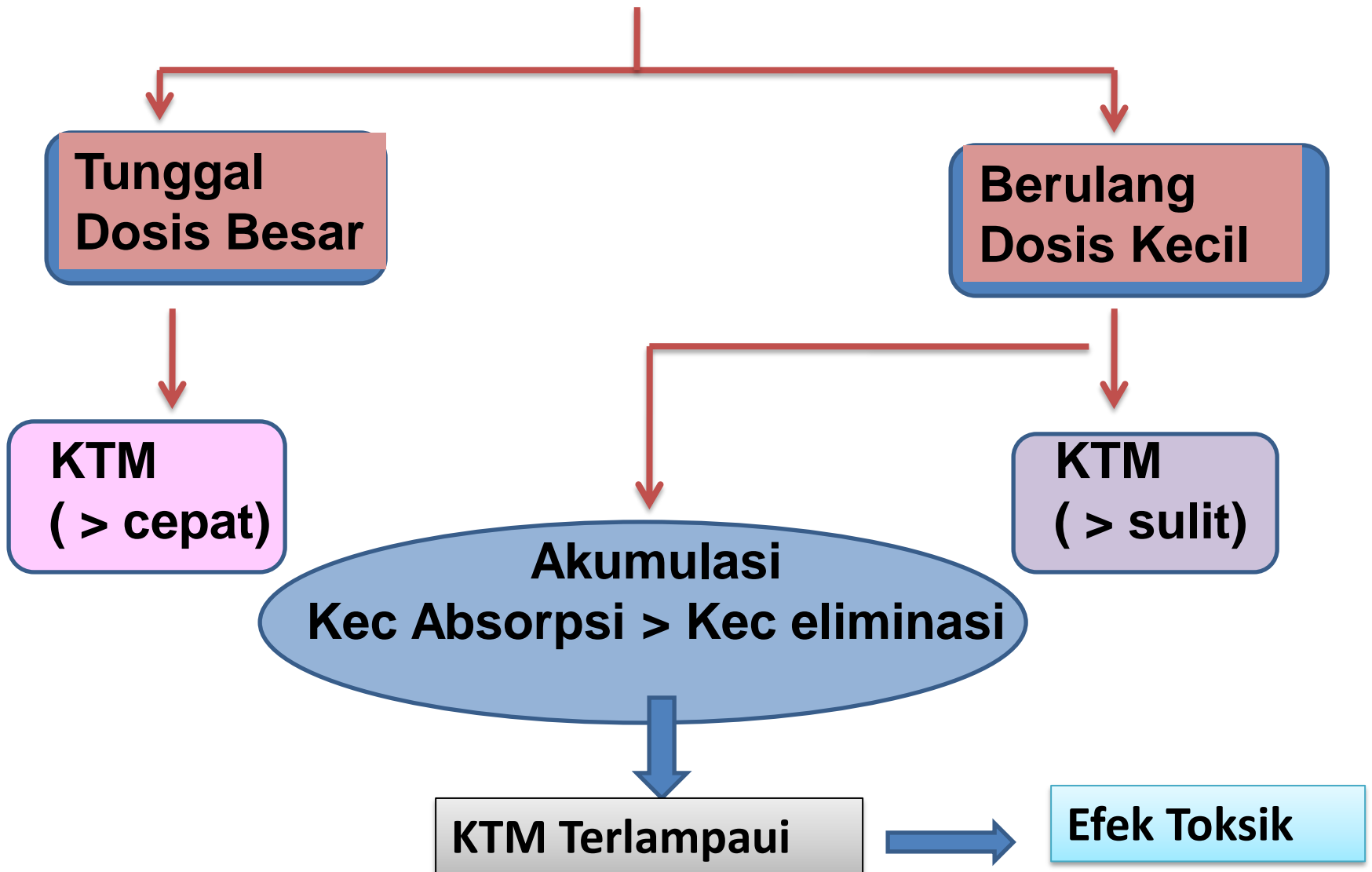
Ketoksikan Zat Beracun

Contoh Pengaruh Jalur Pemejanaan

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

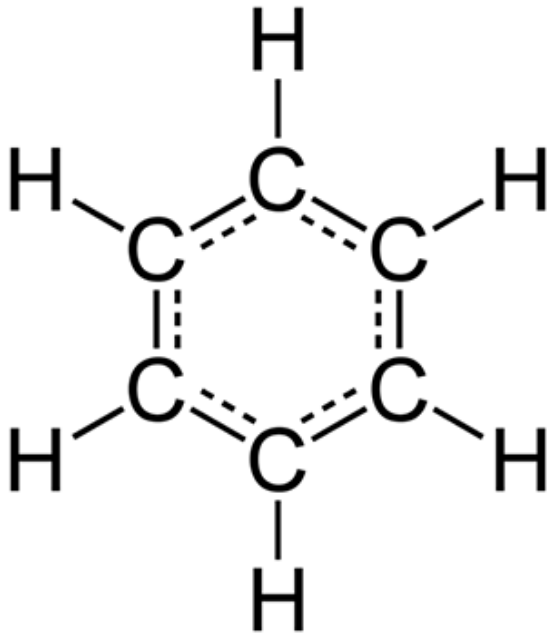
Jalur Pemejanaan (X)	LD_{50} (mg/Kg)	Perbandingan (X/ i.v)
i.v	0.34	1.00
i.p	1.00	2.90
i.m	0.85	2.50
s.c	1.00	2.90
oral	4~9	11.7~ 26.5

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



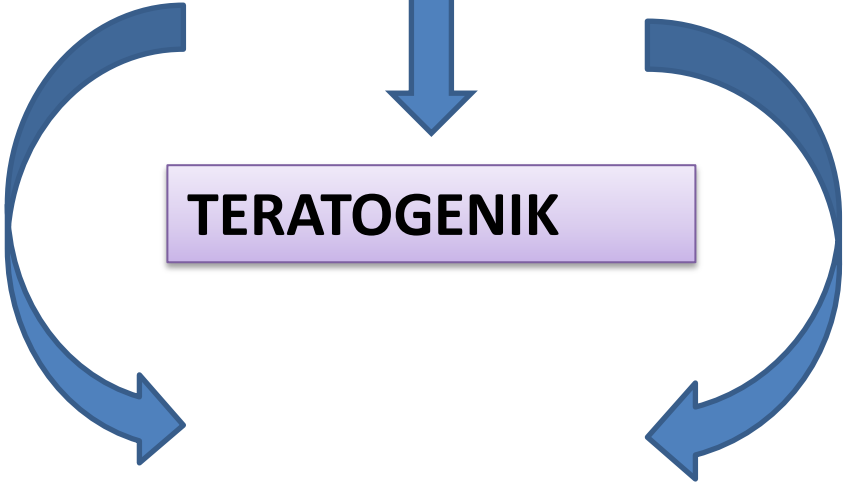
(-)



TERATOGENIK



(-)



SAAT KRITIS

Dosis Pemejanaan

Zat Beracun

Normal



Dosis Besar



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

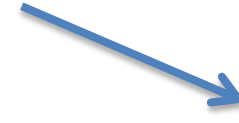


Ketoksikan >>>>>>>>

Tidak Normal



Hipersensitif



Alergi



?

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

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

Which one is better? Thin or Fat



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

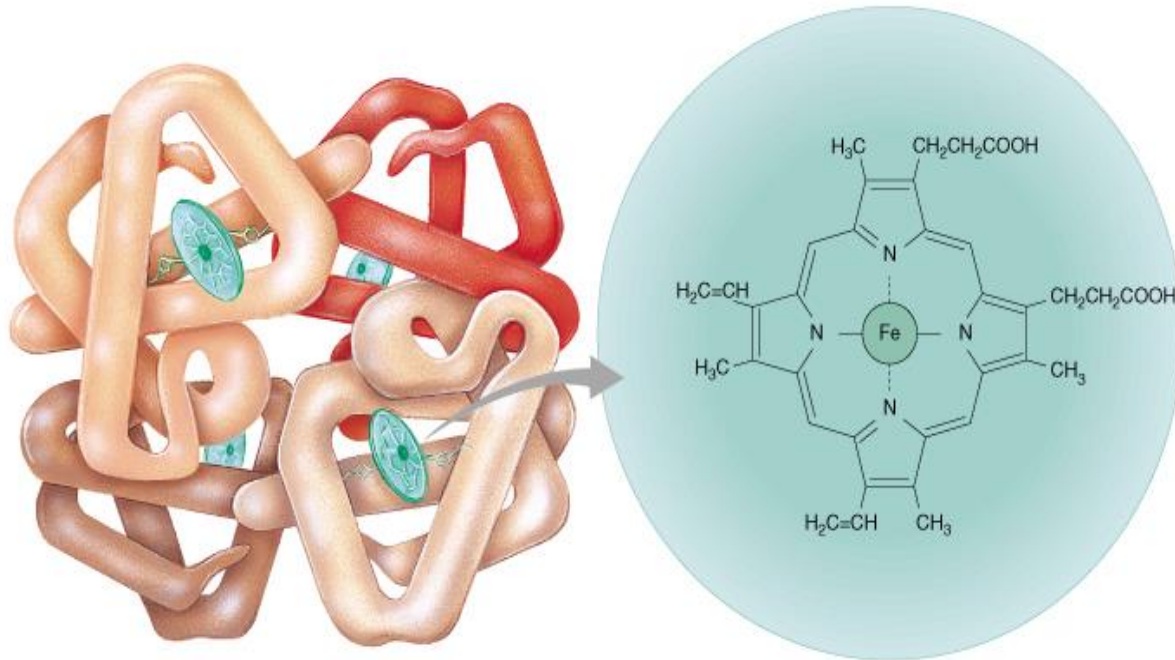
Mekanisme Efek Toksik Intrasel

- 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

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



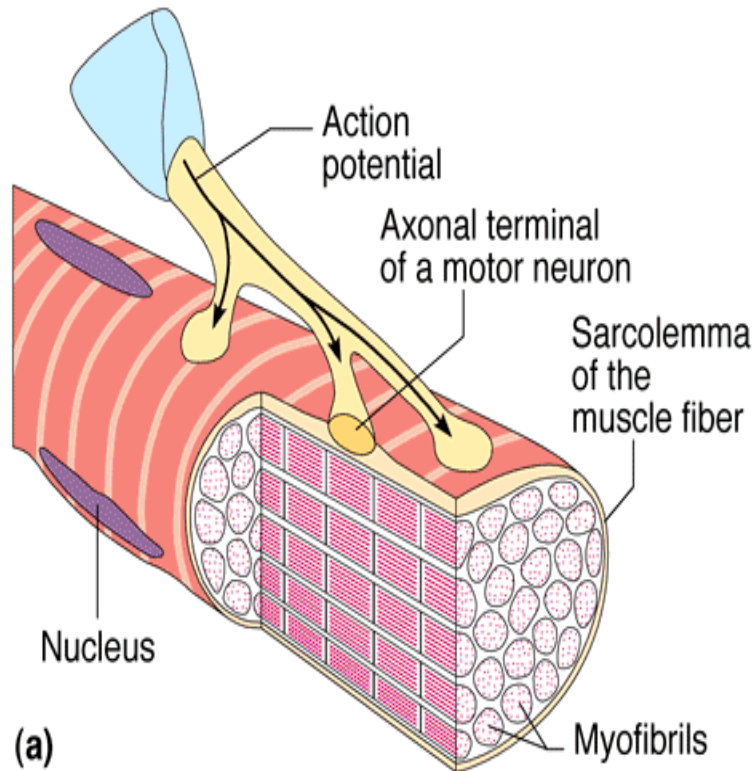
(a) Hemoglobin

(b) Iron-containing heme group

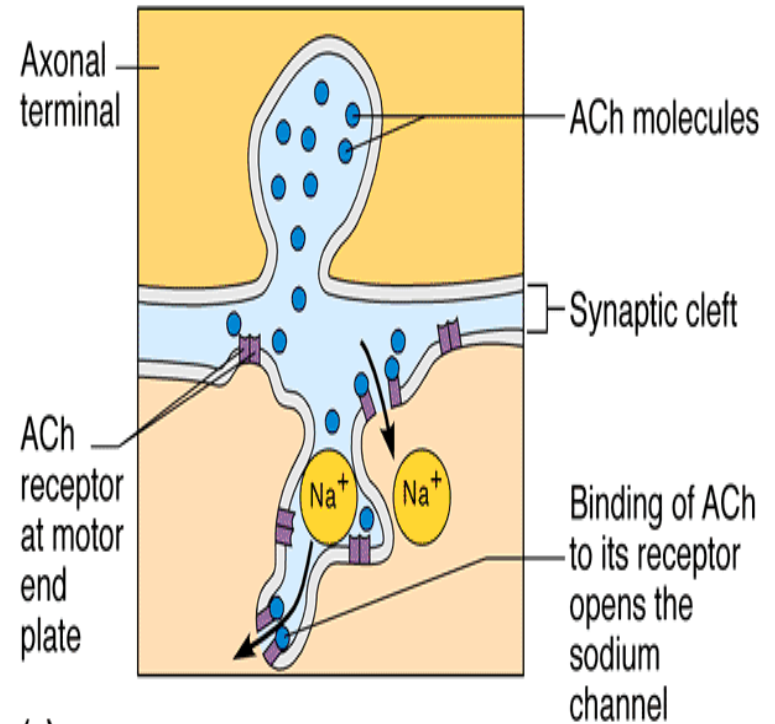
Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

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

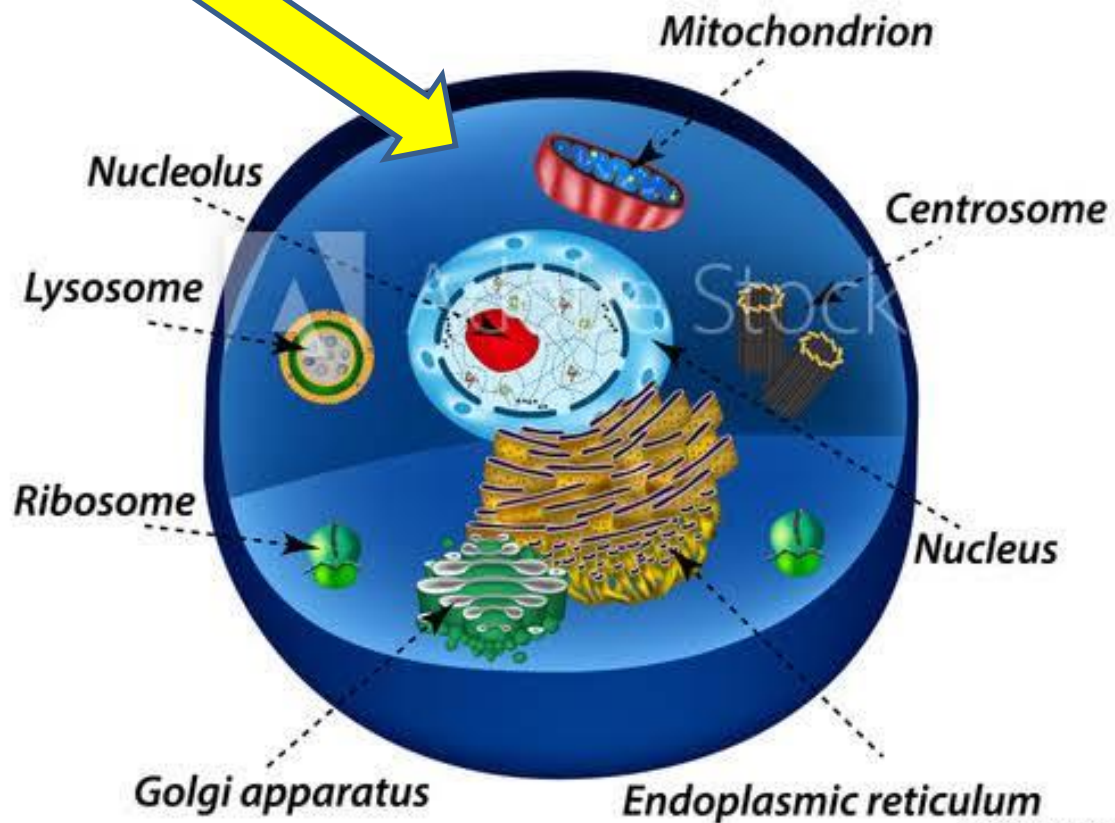
- Kelangsungan hidup sel bergantung pada faktor lingkungan ekstrasel untuk memenuhi kebutuhan metabolik basal dan pengaturan aktifitas sel.
- Gangguan akan menyebabkan perubahan struktur atau fungsi sel
- Melibatkan supply oksigen, unsur hara, sistem pengaturan aktivitas sel

Mekanisme Toksik

INTRASEL

CELL STRUCTURE

EKSTRASEL



Oksigen

Unsur Hara

#133007727

adobestock.com

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

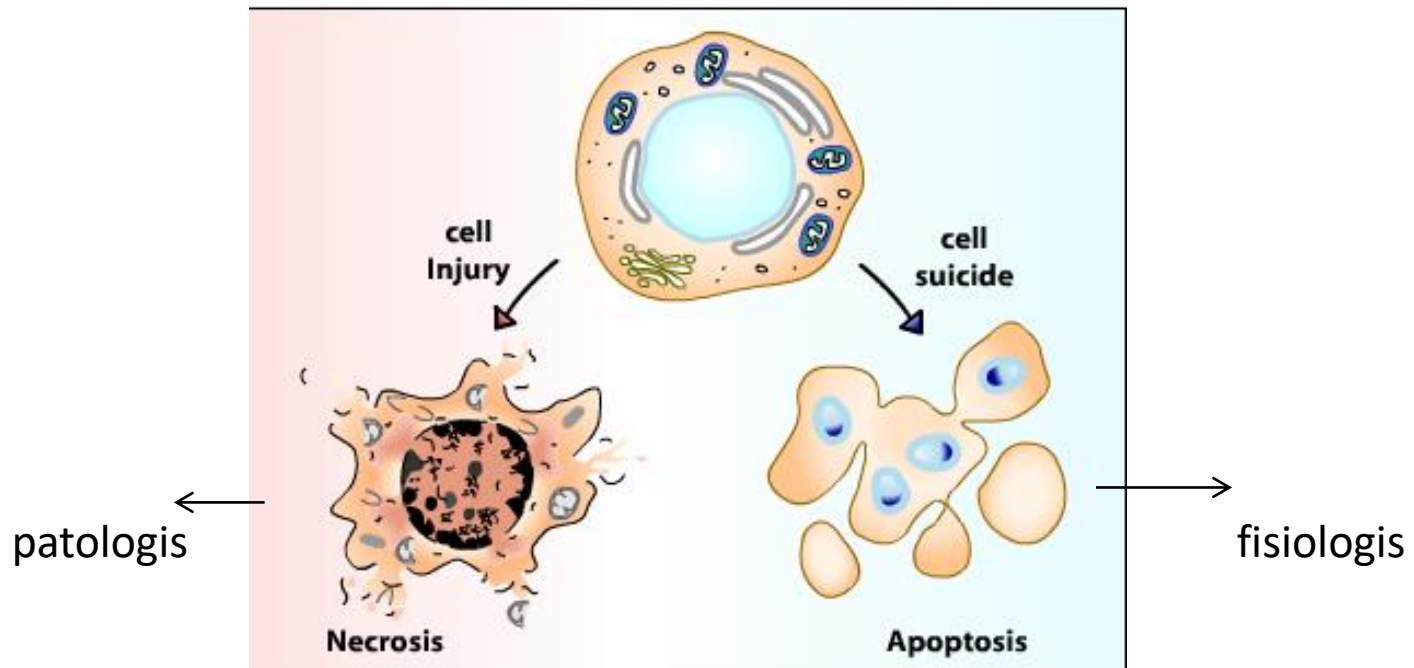
- Wujud efek toksik yg berkaitan dgn perubahan morfologi sel shg terwujud sebagai kekacauan struktural.(dpt reversible/irreversible)
- Terdapat 3 respon histopatologi krn adanya luka sel yaitu degenerasi, proliferasi, inflamasi

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.

Antidotum: melawan kerja racun

TOKSIN	ANTIDOTUM
Opiat	Nalokson
Metanol, etilen glikol	Etanol
Antikolinergik	Fisostigmin
Organofosfat/insektisida karbamat	Atropin, piridoksin
Beta bloker	Glukagon
Digitalis, glikosida	Digoksin-fragmen antibodi tertentu
Benzodiazepin	Flumazenil
Karbon monoksida	Oksigen
Nitrit	Metilen biru
Asetaminofen	N-asetilsistein
Cianida	Amil nitrit
	Natrium nitrit
	Natrium tiosulfat
Penghambat saluran kalsium	Kalsium glukonat



Any question?