



# **FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI TOKSISITAS**

**By Asih Puji Lestari, M.Sc., Apt**

# Pendahuluan

- Substansi toksik adalah bahan kimia yang mampu menghasilkan efek yang merugikan pada organisme hidup
- Kerusakan dapat berupa perubahan komponen struktural /proses fungsional yang menyebabkan cedera atau bahkan kematian
- Prinsip penting adalah semua bahan kimia dapat toksik pada dosis dan cara pemberian tertentu.



- Prinsip utama dlm mengevaluasi respon korban thdp senyawa toksik adalah bahwa terdpt sejumlah faktor yg dapat memodifikasi reaksi
- Oksigen murni yg berlebihan, minum air berlebihan atau terlalu banyak makan garam  $\Rightarrow$  toksisitas  $\Rightarrow$  artinya bahwa meskipun senyawa kimia toksik tertelan dalam jumlah **subtoksik** tidak menyebabkan gejala toksisitas
- Kita tidak dapat memisahkan mana senyawa yang toksik mana yang tidak toksik  $\Rightarrow$  **Semua Senyawa Kimia Berpotensi Toksik Dibawah Kondisi Tertentu**

# Epidemiologi Toksisitas

- Tiap tahunnya 5000-10000 orang **Amerika** meninggal akibat keracunan ⇒ bisa jadi lebih krn tidak dilaporkan sbg keracunan misal: kecelakaan tunggal akibat penggunaan antihistamin, pegawai yg bekerja dalam ruang tertutup terhirup hasil pembakaran mesin/ inhalasi sejumlah besar CO ⇒ singkatnya, px kolaps dan diduga serangan jantung, bila dilakukan analisis pd darah ⇒ meninggal akibat keracunan CO

- Indonesia selama 2010 – 2014 penyebab keracunan = obat dan napza, khusus di prov.Papua penyebab keracunan = makanan ⇒ Namun tdk ada laporan Kejadian Luar Biasa Keracunan Pangan



# **FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI TOKSISITAS**

- 1. FAKTOR INTRINSIK ZAT BERACUN**
- 2. FAKTOR INTRINSIK MAKHLUK HIDUP**



# **FAKTOR INTRINSIK ZAT BERACUN**

- 1. FAKTOR KIMIA**
- 2. KONDISI PEMEJANAN**



# FAKTOR KIMIA

## ZAT BERACUN

### SIFAT

#### Kimia-Fisika

\*Tk. Ionisasi

\*Keterlarutan

Translokasi obat

Efektivitas Translokasi

Toksistas Obat

#### KIMIA

• Struktur

Reaksi / Interaksi

Aksi Kimia

Spesifik / selektif

Reseptor spesifik

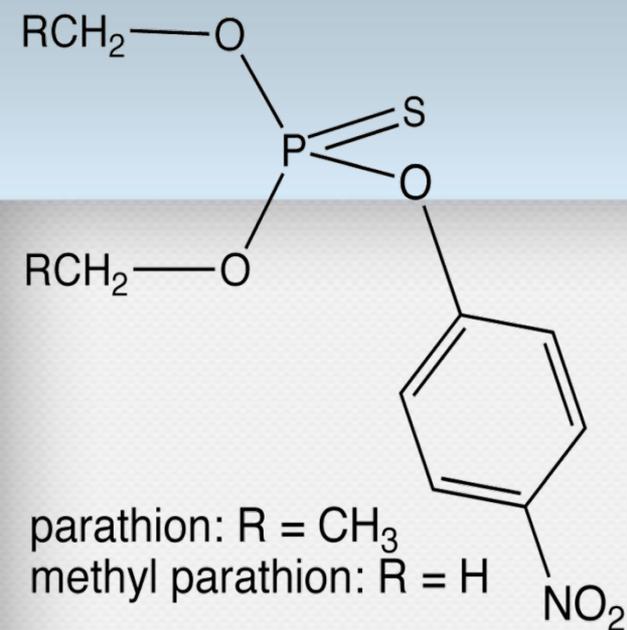
Tak spesifik

Menyeluruh

Biotransformasi

Sifat Metabolik





- **Contoh Sifat Fisika-kimia: Asam benzoat lebih mudah diabsorpsi dari lambung daripada usus (kaitannya dg pH dan pKa)**
- **Contoh aksi yg spesifik: paration dan metilparation ketoksikan (LD50) lebih besar paration, berkaitan dg penghambatan enzim asetilkolinesterase lebih besar paration shg asetilkolin menumpuk**
- **Contoh yang tak spesifik: Asam dan basa kuat mampu merusak sel, mungkin dg cara presipitasi protein yang berakibat denaturasi protein**



# Komposisi senyawa toksik

- Jangan pernah beranggapan racun sebagai substansi murni pd saat terjadi keracunan
- Pertimbangkan adanya kontaminan dari vehiculum\*, adjuvants\*\* dan eksipien\*\*\* dan juga unsur2 lainnya yg terdapat dalam suatu formulasi
- Komposisi fisikokimia kadang membantu dlm memprediksi resiko yg akan terjadi

\*bahan dasar sebagai pelarut / tempat bahan dasar lain shg menempati volume yang jauh lebih besar

\*\*Adjuvant = zat tambahan dalam formula sediaan obat yang ditambahkan dalam jumlah kecil untuk maksud pemberian warna, penawar bau, dan rasa

\*\*\*zat yang bersifat inert secara farmakologi yg digunakan sbg zat pembantu dalam formulasi tablet untuk memperbaiki sifat zat aktif, mebentuk tablet dan mempermudah teknologi pembuatan tablet



## Bentuk Solid:

- Lebih sulit ditelan dibanding bentuk cair/solutio

## Ukuran partikel:

- Penting utk paparan dg inhalasi
- Partikel dg diameter  $\pm = 1 \mu\text{m}$  efektif mencapai alveoli dan mudah diabsorpsi
- Ukuran yg lbh besar dr diatas akan diendapkan di dinding tenggorokan dn trakea  $\Rightarrow$  iritasi atau trauma lokal

## pH:

- Asam/alkali yg lbh ringan  $\Rightarrow$  sedikit iritasi lambung
- Asam/alkali kuat  $\Rightarrow$  paparan terbatas dpt terjd efek merugikan



## Stabilitas bahan kimia:

- Perubahan selama penyimpanan shg menyebabkan toksisitas yg tdk berhubungan dg senyawa kimia asalnya
- Contoh paraldehyde ⇒ cairan hipnotik-sedatif, pd penggunaan overdosis ⇒ depresi ssp. Apabila paraldehyde terpapar udara & cahaya mk mengalami dekomposisi menjadi asetaldehyda yg bila tertelan akan terjadi efek nausea, kemerahan kulit, batuk dan edem pulmo.

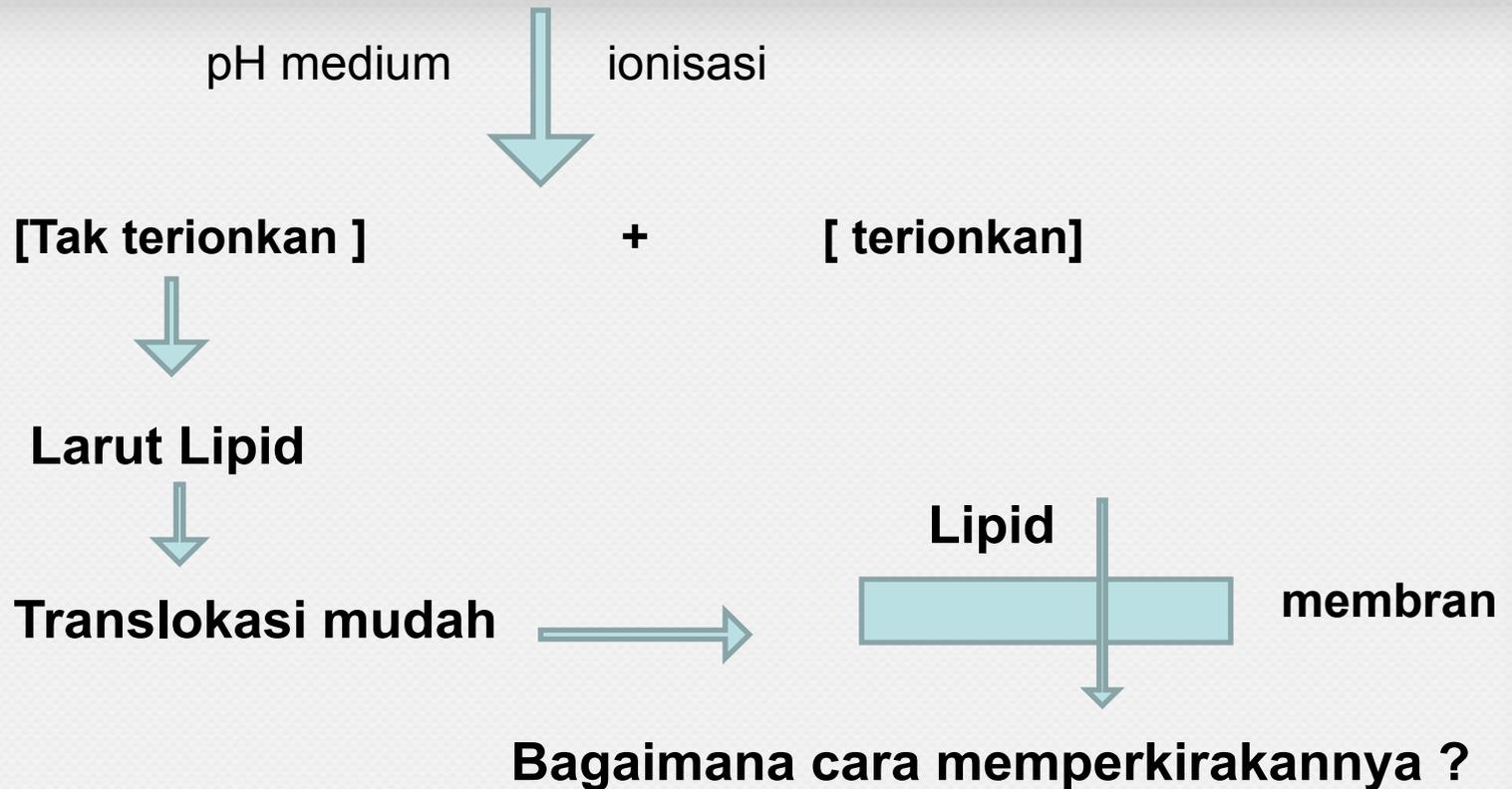
Sangat penting untuk mengetahui komposisi produk (dpt diperoleh dr anamnesis) → jgn anggap substansi MURNI, sbg contoh:

- Pediculicide (utk bunuh kutu kepala dan badan) ⇒ senyawa aktif pyrethrumnya saja tdk toksik namun pelarutnya distilat petroleum dapat menyebabkan keracunan!
- Hati hati baca label
- Tetapkan substansi mana yg berpotensi toksik dan mana yg tidak berpotensi toksik



# Efek Ionisasi dan keterlarutan lipid atas translokasi zat beracun

Zat beracun (pka)

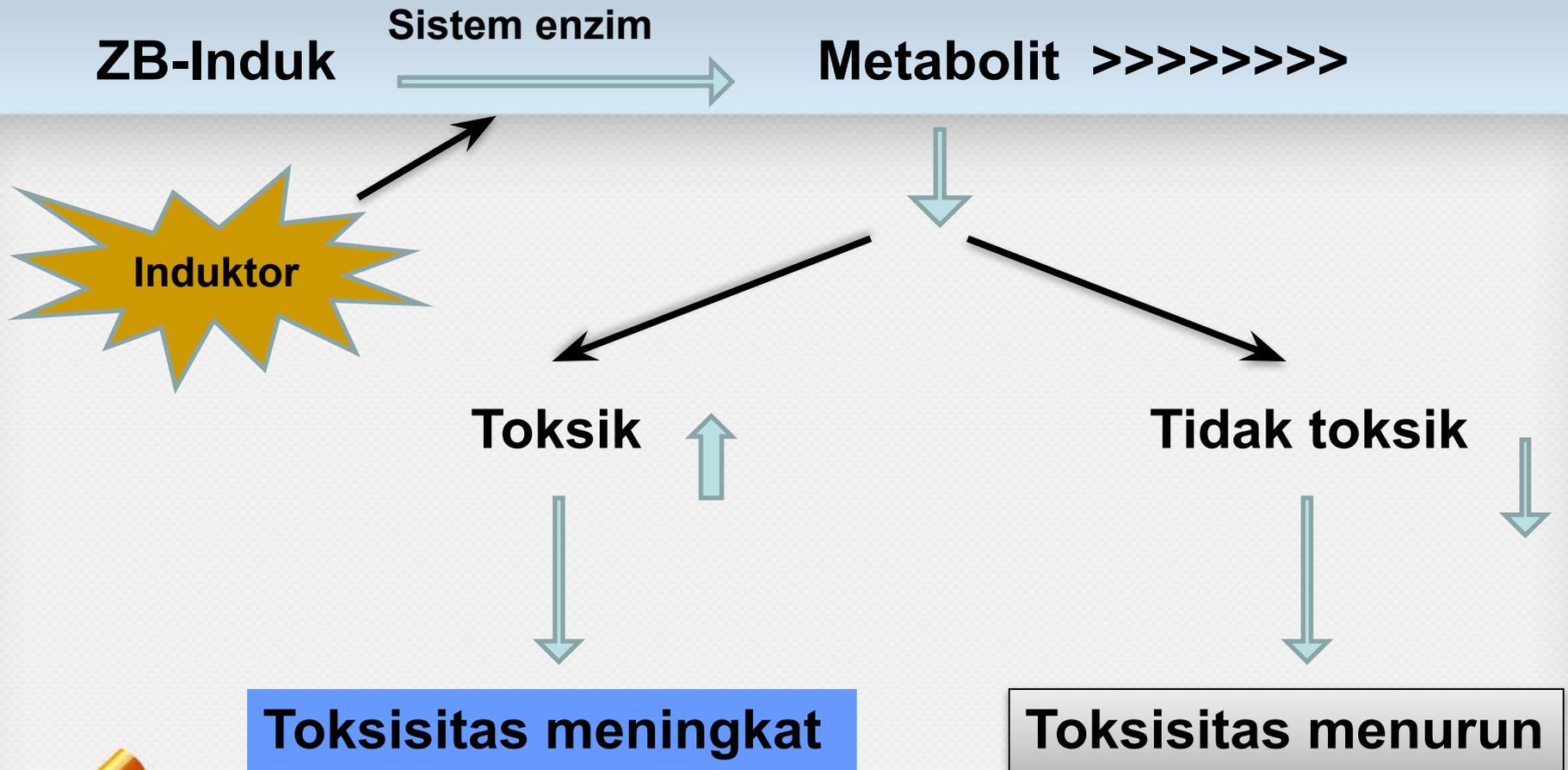


$$\text{Asam} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{tak terionkan}]}{[\text{terionkan}]}$$

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



# Induksi Biotransformasi zat beracun



# Inhibisi Biotransformasi zat beracun

ZB-Induk  $\xrightarrow{\text{Sistem enzim}}$  Metabolit <<<<<<<<



**Toksik**

**Tidak toksik**



**Toksisitas menurun**

**Toksisitas meningkat**



# Faktor Kondisi Pemejanaan

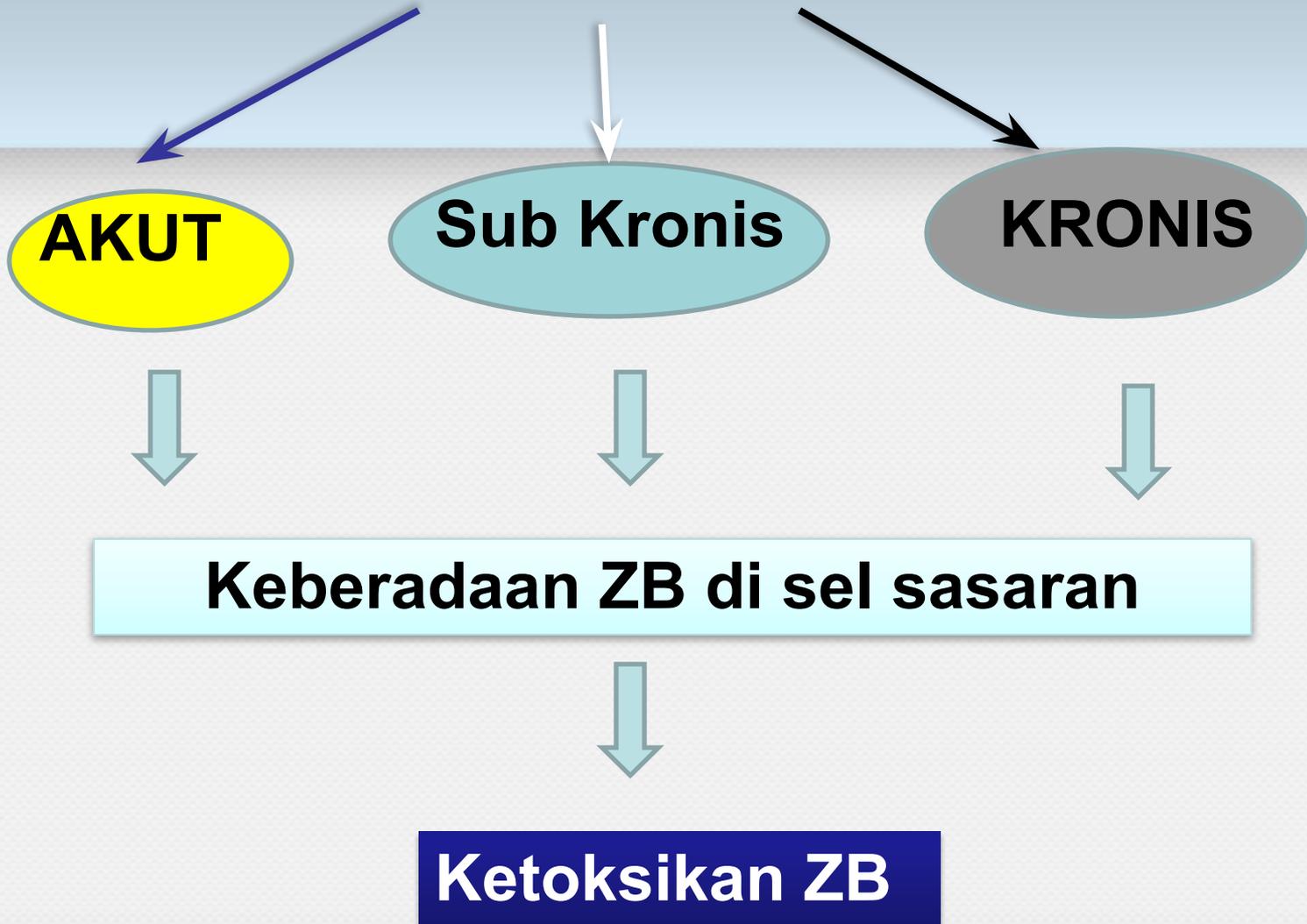
Jenis  
Jalur  
Frekuensi  
Saat  
Dosis/Takaran



Dapat berpengaruh pada ketoksikan zat beracun



# JENIS PEMEJANAN



# JALUR PEMEJANAN

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

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

**Keberadaan ZB di sel sasaran**

**Ketoksikan ZB**



# RUTE PEMBERIAN

## Oral

- Absorpsi di traktus GI, kavitas bukal dan rektum
- Absorpsi bergantung pd jumlah bentuk non\_ion yg tersedia
- Absorpsi gastrik lbh terbatas dibanding intestinal



# Faktor yg mempengaruhi absorpsi stlh pemberian oral:

- Obat/senyawa harus larut t.u utk bentuk solid  $\Rightarrow$  berhubungan dg laju kelarutan
- Menjadi pertimbangan treatment keracunan  $\Rightarrow$  bbrp protokol mengusulkan dg cara dilusi namun cara tsb dpt menjd kontraindikasi  $\Rightarrow$  memicu kecepatan absorpsi dan/atau menghasilkan panas
- Pembentukan gumpalan dalam lambung  $\Rightarrow$  sulit utk dikeluarkan dg cara emesis lavage  $\Rightarrow$  dokter salah dlm mengestimasi

Jenis makanan:

- Makan kaya protein dan lemak  $\Rightarrow$  memperlambat penyerapan
- Minum karbonasi  $\Rightarrow$  meningkatkan kec absorpsi intestinal



## Sisi positifnya pada rute oral:

- Adanya proses metabolisme detoksifikasi
- Sirkulasi portal mentranspor seluruh bhn kimia yg diabsorpsi dr GIT menuju hepar  $\Rightarrow$  sgt bermanfaat t.u utk bhn kimia yg mengalami first pass metabolism, namun sebaliknya dapat menjadi berbahaya, bhn kimia yg dimetabolisme menjadi bentuk yg lbh aktif



# Inhalasi

- Terutama utk toksikan dg bentuk sediaan uap dan aerosol
- **Contoh:**
- Gas toksik: CO, hidrogen sulfid, sulfur oksid, dan NO
- Cairan volatile: chloroform, benzen, carbon tetrachloride
- Solid: merkuri
- Transport melintasi membran alveolar dg cara difusi sederhana
- Konsentrasi di dalam darah bergantung pd derajat solubilitasnya

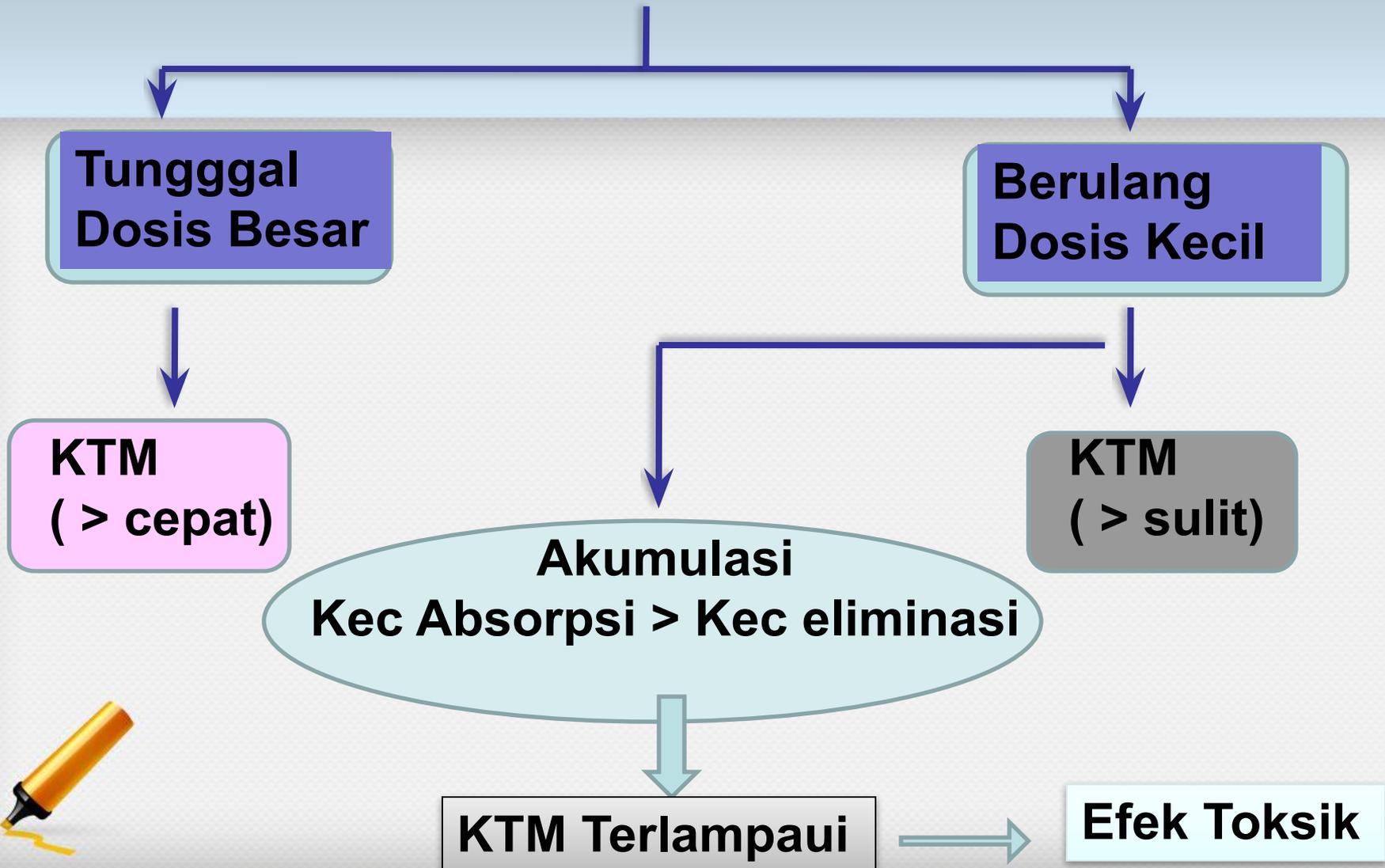


# Dermal :

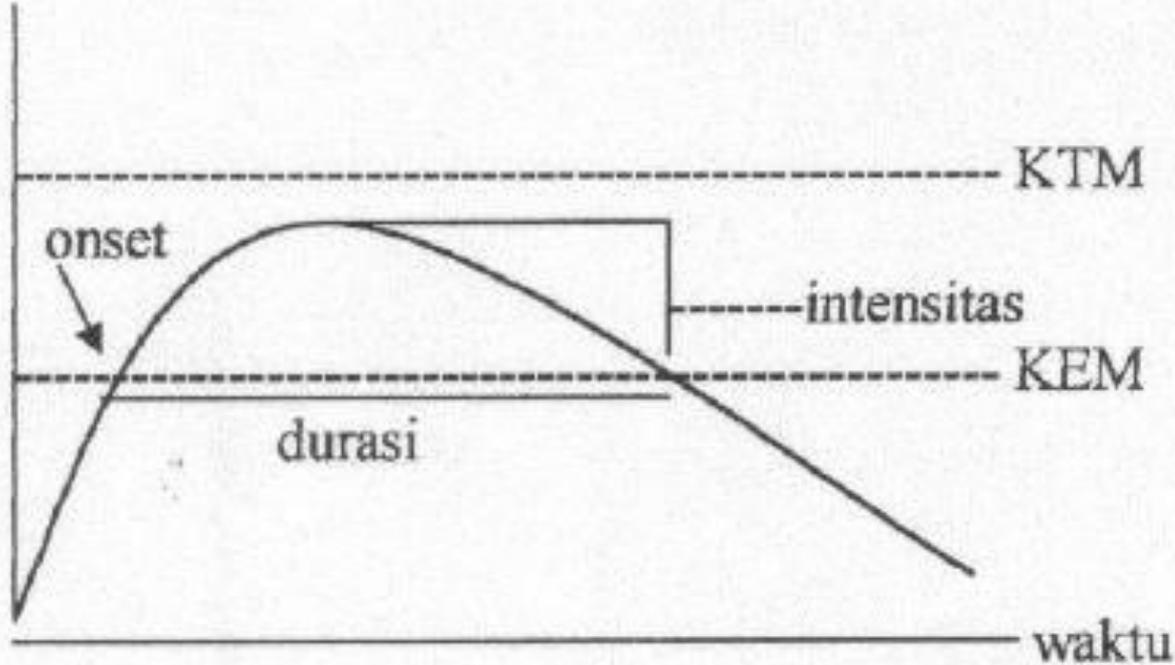
- Absorpsi perkutaneus melibatkan transport melalui berbagai lapisan kulit menuju sirkulasi sistemik
- Masuknya zat toksik juga dapat terjadi melalui keringat /sebasea dan folikel rambut namun jarang
- Kulit menjadi organ yg mudah diakses utk seluruh bentuk toksikan
- Penetrasinya bergantung pd gradien konsentrasi, kelarutan dalam lemak dan waktu
- Paparannya biasanya bersifat kebetulan
- Derajat toksisitas dipengaruhi oleh senyawa yg terlibat dan kondisi kulit
- Industri⇒paparan dermal ⇒ pelarut toksik⇒sarung tangan



# Frekuensi Pemejanaan



kadar



KTM

onset

intensitas

KEM

durasi

waktu

# Dosis Pemejanaan

ZB

Normal

Dosis Besar

ZB- Sel sasaran

>>>>>>>>

Ketoksikan >>>>>>>>

Tidak Normal

Hipersensitif

Alergi

?

# Dosis dan Konsentrasi

- **APAPUN DAPAT MENJADI TOKSIK PD DOSIS TERTENTU!**
- Sebaliknya, substansi toksik dapat tidak merugikan pd konsentrasi yg benar2 rendah
- Dosis, biasanya, dihitung berdasarkan BB  $\Rightarrow$  semakin besar BB  $\Rightarrow$  kesempatan utk respon toksik menjd lbh besar (Contoh : anak menelan tab aspirin 325 mg  $\Rightarrow$  toksik meskipun pd org dewasa dosis tsb tdk toksik)
- Larutan encer v larutan pekat ?



**Faktor Intrinsik makhluk Hidup**

**=**

**Kondisi Makhluk Hidup**

- 1. Keadaan Fisiologi**
- 2. Keadaan Patologi**



# Keadaan Fisiologi

**Berat Badan**  
**Umur**  
**Jenis Kelamin**  
**Suhu Tubuh**  
**Kecepatan pengosongan Lambung**  
**Kecepatan aliran darah**  
**Status Gizi**  
**Kehamilan**  
**Genetika**



**Berat badan besar = Kadar racun Kecil**

**BB ringan = kadar besar**

**Terkait dengan volume distribusi**

**Umur = ADME**

**Bayi belum sempurna enzim<sup>2</sup> pemetabolisme**

**Jenis kelamin: kendali sistem Hormon, kapasitas hati  
metabolisme tikus betina lebih sedikit----- ketoksikan  
betina 2x lebih besar**

**Kec.pengosongan lambung: keefektifan absorpsi ZB  
dari sal cerna**

**Status gizi: mempengaruhi fungsi**

**metabolisme-----aktivitas enzim (protein).....kurang  
gizi, rendah protein.**



# Jenis Kelamin

- Terdapat perbedaan respon obat pd wanita dan pria
- Pria memiliki BB, volume darah dan masa jaringan yg lbh besar drpd wanita  $\Rightarrow$  shg pd dosis yg sama akan menghasilkan perbedaan konsentrasi
- Perbedaan juga dalam farmakokinetika obat tertentu spt eritromisin dan fenitoin
- Belum terbukti apakah dosis toksik akut akan menghasilkan perbedaan manifestasi toksik



# Status Kesehatan

- Adanya gangguan hepar atau renal  $\Rightarrow$  mempengaruhi farmakokinetika dan outcome dari paparan thd toksikan
- Opioid dan depresant  $\Rightarrow$  lainnya sangat merugikan bg pasien dg trauma kepala



# Status Nutrisi Dan Diet

- Pada umumnya, konsentrasi obat dalam darah akan tercapai tinggi bila obat yg diminum pd saat lambung kosong
- Makanan tertentu mampu secara signifkans menurunkan atau meningkatkan absorpsi obat
- Contoh adalah kalsium  $\Rightarrow$  dpt mengikat tetrasiklin dan menurunkan absorpsinya, makanan lemak tinggi meningkatkan absorpsi griseofulvin
- Beberapa makanan menjadi antagonis efek obat, misal makanan kaya piridoxin mampu melemahkan kerja farmakologi levodopa



# Status Nutrisi Dan Diet . . .

- Absorpsi logam berat dipengaruhi oleh diet
- Kalsium, besi, lemak dan protein meningkatkan absorpsi logam
- Defisiensi kalsium, protein dan lemak meningkatkan absorpsi cadmium
- Beberapa makanan meningkatkan toksisitas dg cara mempengaruhi proses absorpsi ⇒ contoh makanan
- kaya tiramin (contoh?) ⇒ jika salah satu makanan tsb digunakan bersamaan dg obat penghambat monoamin oksidase (parygline, phenelzine) ⇒ hipertensi krisis



# Keadaan Fisiologi

- Kapasitas Fungsional Cadangan
- Penyimpanan ZB dalam Tubuh
- Genetika
- Toleransi



# Kapasitas Fungsional Cadangan

**Organ**



**Punya Kapasitas Cadangan**



**Menutupi Efek Toksik Ringan**



**Ketoksikan Zat Beracun**



# Penyimpanan Zat Beracun

Dalam Tubuh

Gudang Penyimpan

Protein

Lemak

Tulang

Akumulasi ZB

Resirkulasi

Ketoksikan ZB

Contoh: Merkuri, Timah, DDT (Dichloro Dipheyl Trichloroethane)

# Genetika

Tempat aksi Obat

Protein

Reseptor

Protein enzim

Ciri Model genetika

Cacat

Jumlah <<<<<<  
Molekul kurang sempurna

+

Dampak

-



# Contoh \_ genetik

- Kapur barus (Naphthalane)  $\Rightarrow$  sangat toksik utk org dg defisiensi G6PD  $\Rightarrow$  pada individu dg defisiensi G6PD  $\Rightarrow$  hemolisis
- G6PD adalah enzim yg berperan dalam jalur pentosa fosfat utk menghasilkan energi utk pasien, px yg lbh tua butuh energi melalui metabolisme glukosa mrk tdk mampu mensintesis protein.
- Metabolisme glukosa melalui jalur pentosa fosfat dg menggunakan enzim G6PD akan menghasilkan NADPH yg akan memberikan perlindungan thd px  $\Rightarrow$  Fe<sup>3+</sup> dan GSH
- Apabila px terpapar senyawa pengoksidasi spt naphthalene, aminoquinolone dan sulfoamide maka GSH akan memberikan proteksi shg tdk terjadi trauma selular dan hemolisis

**Dampak Positif: Resisten terhadap racun**

**Dampak negatif: lebih rentan**



# 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**



# Ringkasan Pokok Bahasan

**Ketoksikan ZB**



**Dipengaruhi Faktor**



**Intrinsik ZB**

???????

**Intrinsik makhluk Hidup**



**Pengaruhnya**

???????



**Berpengaruh  
pada ketoksikan  
ZB**

**Efektifitas: Translokasi, interaksi ZB**

- Terimakasih . . .

