



TOKSIKOLOGI DASAR & KLINIK

Dr. dr.Dwi Soelistyoningsih, M.Biomed

PEMBAHASAN

- Definisi toksikologi dasar dan klinis
- Uji toksikologi berdasarkan sifat dan cara penggunaan zat kimia
- Efek toksisitas jangka panjang
- *Assesment dan management* toksin

PENGERTIAN

- Kata racun "**toxic**" adalah berasal dari bahasa Yunani, yaitu dari akar kata 'tox' (dalam bahasa Yunani berarti 'panah')
- Dimana panah pada saat itu digunakan sebagai senjata dalam peperangan, yang selalu pada anak panahnya terdapat racun.
- **Racun** merupakan istilah yang digunakan untuk menjelaskan dan menggambarkan berbagai bahan "zat kimia" yang dengan jelas berbahaya bagi badan.

- Paracelcius (*Philippus Aureolus Theophrastus Bombast von Hohenheim*) (1493-1541), toksikolog besar, yang pertama kali meletakkan konsep dasar dasar dari toksikologi. Dalam postulatnya menyatakan: *“Semua zat adalah racun dan tidak ada zat yang tidak beracun, hanya dosis yang membuatnya menjadi tidak beracun”*.
- Pernyataan ini menjadi dasar bagi konsep hubungan dosis reseptor dan indeks terapi yang berkembang dikemudian hari.

- **Toksikologi** dapat didefinisikan sebagai kajian tentang hakikat dan mekanisme efek berbahaya (efek toksik) berbagai bahan kimia terhadap makhluk hidup dan sistem biologik lainnya.
- Toksisitas merupakan **sifat relatif** dari suatu zat kimia, dalam kemampuannya menimbulkan efek berbahaya atau penyimpangan mekanisme biologi pada suatu organisme.

SIFAT TOKSIK

- Sifat toksik dari suatu senyawa ditentukan oleh:
 - dosis,
 - konsentrasi racun di reseptor “tempat kerja”,
 - sifat zat tersebut,
 - kondisi bioorganisme atau sistem bioorganisme,
 - paparan terhadap organisme
 - bentuk efek yang ditimbulkan

TELAH DIPOSTULATKAN OLEH PARACELCIUS, BAHWA SIFAT TOKSIK SUATU TOKSON SANGAT DITENTUKAN OLEH DOSIS (KONSENTRASI TOKSON PADA RESEPTORNYA). ARTINYA KEHADIRAN SUATU ZAT YANG BERPOTENSIAL TOKSIK DI DALAM SUATU ORGANISME BELUM TENTU MENGHASILKAN JUGA KERACUNAN.

DDT

- Memberi efek mematikan pada serangga
- Manusia terpajan dalam waktu yang lama, terakumulasi, timbul efek toksik yang kronis

Clostridium botulinum

- Dalam konsentrasi yang sangat rendah (10-9 mg/kg berat badan), sudah dapat mengakibatkan efek kematian
- Berbeda dengan metanol, baru bekerja toksik pada dosis yang melebihi 10 g.

Parasetamol

- Rekomendasinya dalam satu periode 24 jam adalah 4 g untuk orang dewasa dan 90 mg/kg untuk anak-anak.
- Namun pada penggunaan lebih dari 7 g pada orang dewasa dan 150 mg/kg pada anak-anak akan menimbulkan efek toksik.

RUANG LINGKUP

Toksikologi lingkungan

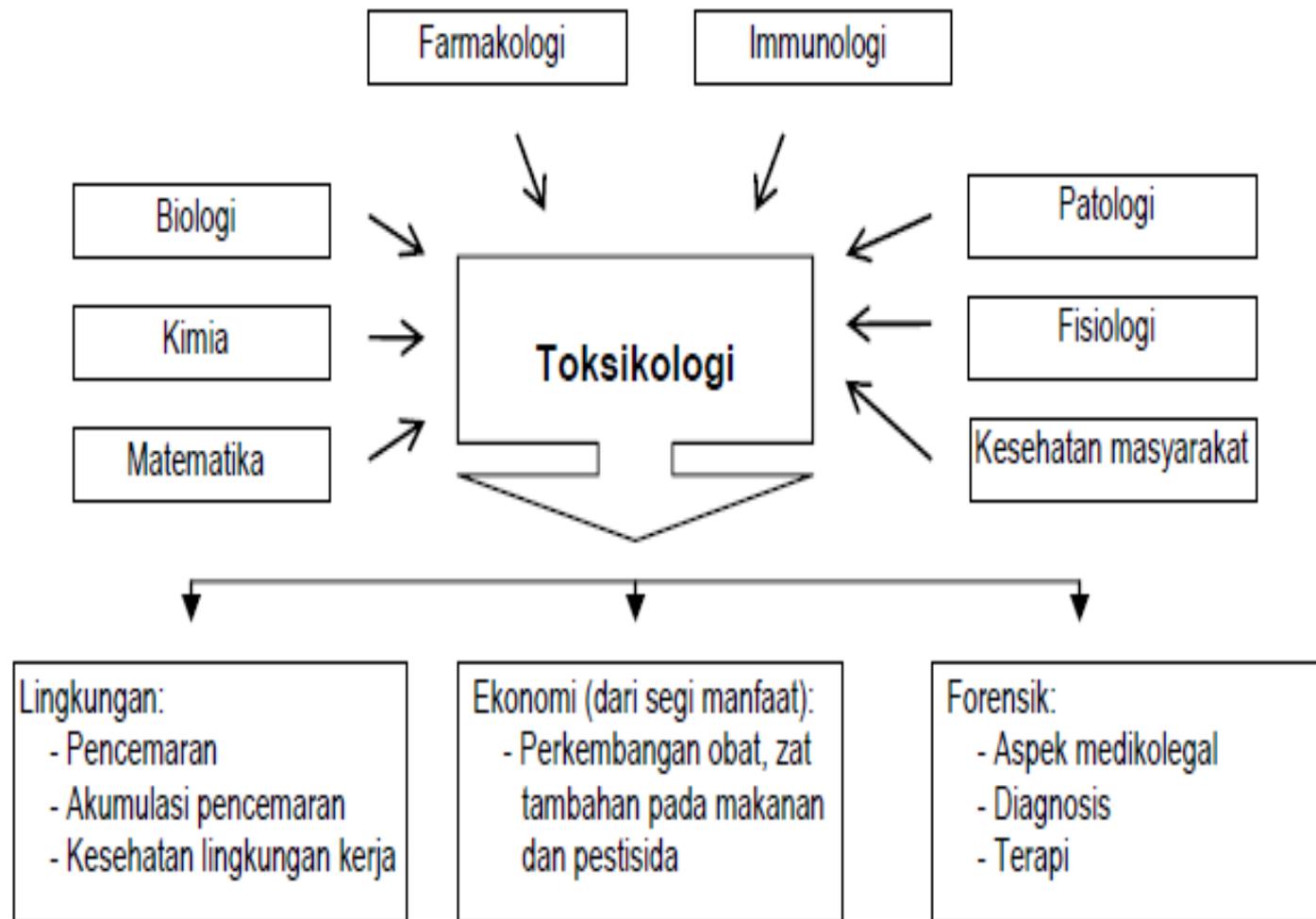
- membahas pemajanan yang tidak sengaja jaringan biologi dengan zat kimia yang pada dasarnya merupakan pencemar lingkungan, makanan, atau air

Toksikologi ekonomi

- membahas pengaruh berbahaya zat kimia, yang dengan sengaja dipejankan pada jaringan biologi, misalnya obat, zat tambahan makanan, atau pestisida

Toksikologi forensik

- mengkaji aspek medis dan aspek hukum atas pengaruh berbahaya zat kimia pada manusia



Gambar 1.1: Hubungan ilmu dasar dan terapan dengan cabang toksikologi (dimodifikasi dari LOOMIS 1979).

UJI TOKSIKOLOGI

- uji toksikologi yang dirancang untuk menentukan efek toksik suatu senyawa yang akan terjadi setelah pemajanan atau pemberian dengan takaran tertentu

PENGGOLONGAN UJI TOKSIK

Uji ketoksikan tak khas

- uji toksikologi yang dirancang untuk mengevaluasi keseluruhan atau spektrum efek toksik suatu senyawa pada aneka ragam hewan uji.
- Mis. uji ketoksikan akut, subkronis, dan kronis

Uji ketoksikan khas

- uji toksikologi yang dirancang untuk mengevaluasi secara rinci efek yang khas suatu senyawa pada aneka ragam jenis hewan uji
- Mis. uji potensiasi, karsinogenogenik, mutagenik, reproduksi, kulit, mata, dan perilaku

UJI KETOKSIKAN AKUT

- Data kuantitatif yang diperoleh dari uji ketoksikan akut adalah **LD50 (Lethal Dose 50%)** dan data kualitatifnya adalah penampakan klinis dan morfologis efek toksik senyawa uji
- **LD50** didefinisikan sebagai dosis tunggal suatu zat(bahan kimia) yang secara statistik dapat menyebabkan kematian pada 50% hewan uji

KEGUNAAN UJI TOKSISITAS AKUT

- menentukan nilai LD50
- mengetahui hubungan antara dosis dengan timbulnya efek seperti perilaku dan kematian,
- mengetahui gejala-gejala toksisitas akut yang bermanfaat dalam diagnosis adanya keracunan,
- memenuhi persyaratan regulasi jika zat uji akan dikembangkan menjadi obat.
- memberikan informasi tentang pengaruh umur, jenis kelamin, cara pemberian, dan faktor lingkungan terhadap toksisitas suatu obat,

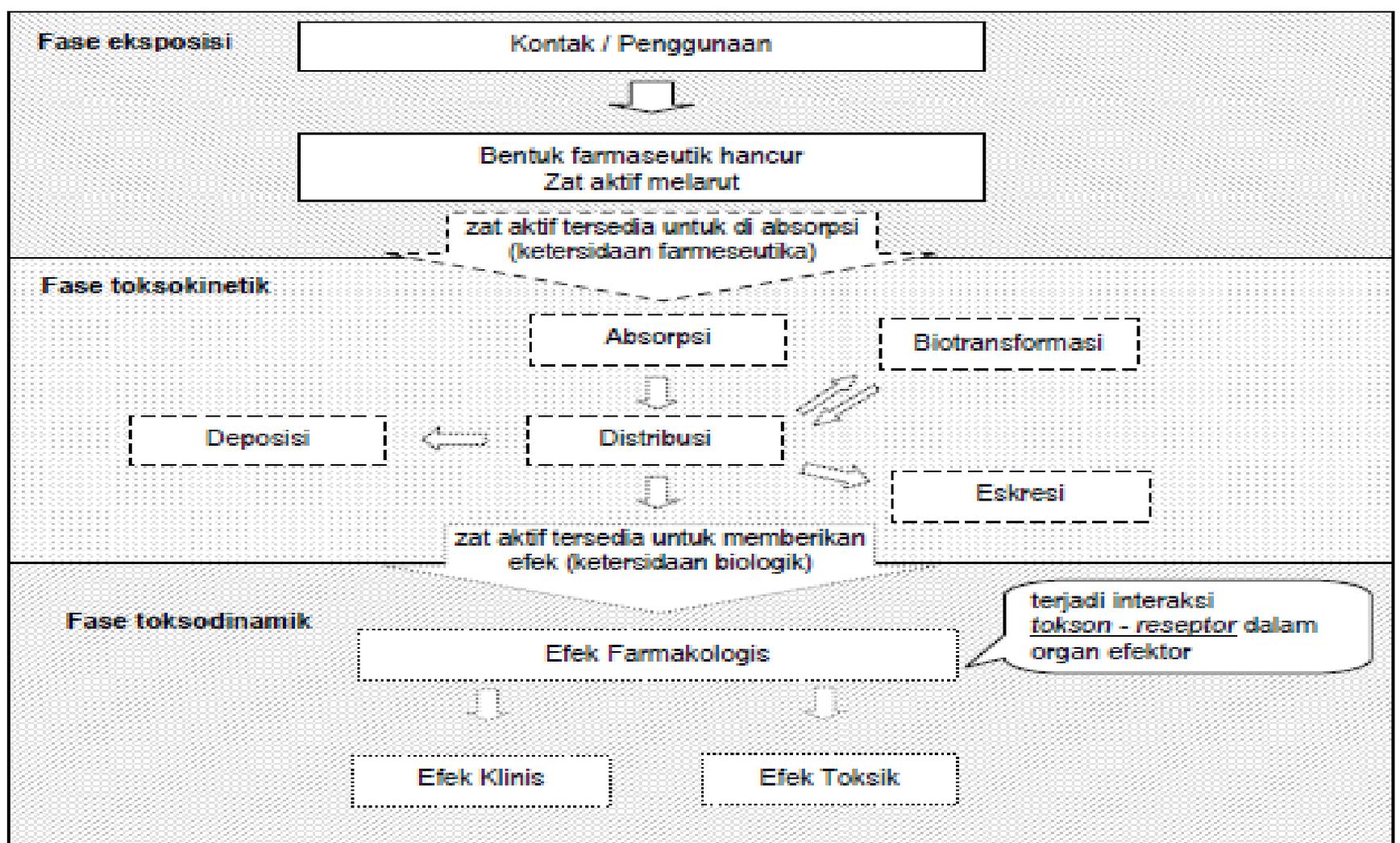
KEGUNAAN UJI TOKSISITAS AKUT

- mengetahui variasi respon antar spesies dan antar strain (hewan, mikroba) serta adanya reaktivitas suatu populasi hewan.
- LD50 juga digunakan sebagai salah satu indikasi keamanan suatu obat yaitu **indeks terapi (IT)**, yang nilainya didapatkan dari LD50 dibagi dengan ED50.
- **ED50** merupakan **dosis yang akan menimbulkan respon terapi 50% pada populasi**.
- Jika rasionya kecil, obat dianggap relatif aman, tetapi jika rasionya besar obat dianggap relatif berbahaya

FASE KERJA TOKSIK

- Suatu kerja toksik pada umumnya merupakan hasil dari sederetan proses fisika, biokimia, dan biologik yang sangat rumit dan kompleks.
- Proses ini dikelompokkan ke dalam tiga fase yaitu:
 - Fase eksposisi
 - Fase Toksokinetik
 - Fase toksodinamik.
- Dalam menelaah interaksi xenobiotika/tokson dengan organisme hidup terdapat dua aspek yang perlu diperhatikan, yaitu:
 - kerja xenobiotika pada organisme dan pengaruh organisme terhadap xenobiotika.
- Yang dimaksud dengan kerja tokson pada organisme adalah sebagai suatu senyawa kimia yang aktif secara biologik pada organisme tersebut (aspek **toksodinamik**).
- Sedangkan reaksi organisme terhadap xenobiotika/tokson umumnya dikenal dengan fase **toksokinetik**

FASE KERJA TOKSIK



A. EKSPOSISI

- Kontak/paparan antara xenobiotika dengan organisme
- Melalui :
 - **kulit**, misalnya kosmetik, produk rumah tangga, obat topikal, cemaran lingkungan, atau cemaran industri di tempat kerja
 - **Oral (ingesti)**, umumnya toksin melintasi membran saluran pencernaan menuju sistem sistemik dengan difusi pasif, transpor aktif, seperti transpor yang terfasilitasi dengan zat pembawa (*carrier*), atau pinositosis.
 - **saluran pernafasan (inhalasi)**, bentuk berupa gas, uap, butiran cair, dan partikel padat dengan ukuran yang berbeda-beda
 - **langsung ke dalam tubuh organisme (injeksi)**, a.l. intravena, intramuskular, subkutan, intraperitoneal, dan jalur injeksi lainnya.

B. FASE TOKSOKINETIK

Invasi

- **Absorpsi** : pengambilan xenobiotika dari permukaan tubuh (disini termasuk mukosa saluran cerna) atau dari tempat-tempat tertentu organ dalam ke aliran darah atau sistem pembuluh limfe, dalam bentuk tidak berubah. Jalur utama absorpsi toksin **adalah saluran cerna, paru-paru, dan kulit** (injeksi tanpa absorpsi)
- **Transpor** : transpor xenobiotika bersama peredaran darah
- **Distribusi** : proses xenobiotika secara reversibel meninggalkan aliran darah dan masuk menuju interstitium (cairan ekstraselular) dan/atau masuk ke dalam sel dari jaringan atau organ.

Evesi

- Semua proses yang menyebabkan penurunan kadar xenobiotika sistem biologi / tubuh organisme, proses tersebut reaksi biotransformasi (metabolisme) dan ekskresi. Jalur eliminasi yang paling penting adalah eliminasi melalui hati (reaksi metabolisme) dan ekskresi melalui ginjal.

C. FASE TOKSODINAMIK

- Interaksi antara molekul toksin atau obat pada tempat kerja spesifik, yaitu *reseptor* dan juga proses-proses yang terkait dimana pada akhirnya timbul efek toksik atau terapeutik.
- Interaksi toksin - reseptor umumnya merupakan interaksi yang bolak-balik (*reversibel*) atau interaksi tak bolak-balik (*irreversibel*) antara xenobiotika dengan substrat biologik
- **Reseptor obat** : suatu makromolekul (biopolimer) jaringan sel hidup, mengandung gugus fungsional atau atom-atom terorganisasi, reaktif secara kimia dan bersifat khas, dan dapat berinteraksi secara terpulihkan (*reversibel*) dengan molekul obat yang mengandung gugus fungsional khas, menghasilkan respons biologis tertentu.

- **Fase toksodinamik** adalah interaksi antara toksin dengan reseptor (tempat kerja toksik) dan juga proses-proses yang terkait dimana pada akhirnya muncul efek toksik / farmakologik.
- Farmakolog menggolongkan efek yang muncul berdasarkan manfaat dari efek tersebut, seperti:
 - i) **efek terapeutis**, efek hasil interaksi xenobiotika dan reseptor yang diinginkan untuk tujuan terapeutis (keperluan pengobatan),
 - ii) **efek obat yang tidak diinginkan**, yaitu semua efek / khasiat obat yang tidak diinginkan untuk tujuan terapi yang dimaksudkan pada dosis yang dianjurkan, dan
 - iii) **efek toksik**, pengertian efek toksik sangatlah bervariasi, namun pada umumnya dapat dimengerti sebagai suatu efek yang membahayakan organisme itu sendiri.

KERACUNAN

- Dapat akut/kronik
 - Dapat akibat bunuh diri, pembunuhan, kecelakaan
- Gambaran Klinik
 - Tergantung pd jenis bahan kimia penyebab keracunan
- Diagnosis
 - Penderita yang sehat mendadak koma, kejang, syok, sianosis, psikosis akut, GGA, gagal hati akut, tanpa diketahui sebabnya

TERAPI INTOKSIKASI

A. Pengobatan Umum

1. Resusitasi (ABC)

- -A (*Airway* = jalan nafas)
- -B (*Breathing* = pernafasan)
- -C (*Circulation* = peredaran darah)

2. Eliminasi

-Tujuan menghambat penyerapan, kalau dapat menghilangkan bahan racun/hasil metabolisme tubuh

-Dapat dikerjakan dengan cara :

a. Emesis:

menggunakan sirup Ipecac mengeluarkan sebagian isi lambung jika diberikan dengan segera setelah keracunan, tapi menghambat kerja karbon aktif, sekarang tidak dipakai lagi

ELIMINASI

b. **Katarsis** (intestinal lavage) diberi laksans

Cara pemberian:

magnesium sulfat 10%
2-3 ml/kg atau sorbitol
70% 1-2 ml/kg



c. Kumbah lambung
efektif pada racun yg
berbentuk cair/pil yg
kecil kecil dan sangat
efektif jk dilakukan <1
jam setelah
keracunan.



d. Carbon aktif

Dapat mengabsorpsi hampir semua jenis obat & racun, kecuali besi, lithium, Na, K, sianida, mineral asam & alkohol.

e. **Diuresis paksa (forced diuresis=FD)** pada dugaan racun berada dalam darah & dapat dikeluarkan melalui ginjal.



f. Dialisis

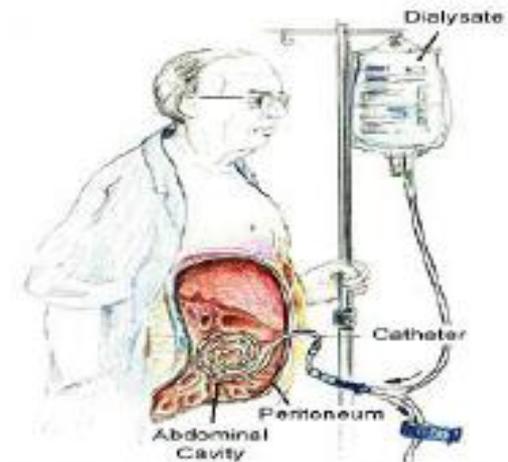
(HD/Dialisis Peritoneal)

pada keracunan
bahan

yang dapat didialisis

g. Mandi dan keramas

pada keracunan
bahan yang dapat
lewat kulit



Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis

3.Terapi Penyangga (Suportif)

- Mempertahankan fungsi alat vital tubuh.
- Memperhitungkan keseimbangan cairan, elektrolit, asam-basa, kalori setiap hari.

4.Antidotum

- Hanya kurang dari 10% bahan kimia yang mempunyai antidotumnya.
- Beberapa contoh antidotum:
 - Nalorphine untuk keracunan morphine.
 - Atrophine sulfat untuk keracunan fosfat organik.
 - Na-thiosulfate untuk keracunan sianida.

B. PENGOBATAN KHUSUS

- Khusus untuk keracunan obat yang sudah dapat dipastikan jenisnya.



GAMBARAN KLINIK

- Yang paling menonjol :
 - kelainan visus,
 - hiperaktivitas kelenjar ludah /keringat, saluran makan
 - kesukaran bernafas.
- Ringan :
 - anoreksi, nyeri kepala, lemah, rasa takut, tremor lidah & kelopak mata, miosis pupil.

PENGOBATAN GEJALA RINGAN:

- a. KL(Kumbah Lambung), emesis dan katarsis merupakan kontra indikasi.
- b. Segera suruh minum air/ air susu sebanyak mungkin.
- c. Infus D5%, kalau perlu koloid / transfusi.
- d. Kortikosteroid iv selama 4-7 hari, kemudian dosis diturunkan 10-20 hari.
- e. Antibiotika
- f. Diet/ obat oral ditunda sampai dilakukan pemeriksaan laringoskopi indirek /esofagoskopi.
- g. Bila lesi ringan; diet oral segera dengan makanan cair, steroid-antibiotika dipercepat penghentiannya.
- h. Bila lesi luas; perlu sonde lambung atau penderita dipuaskan dan diberi nutrisi parenteral total atau konsul bedah untuk pemasangan sonde lewat gastrostomi.

GAMBARAN KLINIS

- **Sedang** : nausea, muntah, kejang/kram perut, hipersalivasi, hiperhidrosis, fasikulasi otot, bradikardi.
- **Berat**: diare, pupil pin-point, reaksi cahaya (-), sesak, sianosis, edema paru, inkontinensia urin & alvi, konvulsi, koma, blok jantung, akhirnya meninggal.

- Pengobatan:
 - a. Resusitasi
 - b. Eliminasi
 - c. Antidotum:
 - Atrofin Sulfat (SA), menghambat efek akumulasi AKh pada tempat penumpukan.

KERACUNAN BAHAN KOROSIF

- Ada 2 bentuk:
 - a. Asam kuat
 - b. Basa/alkali kuat
- Etiologi
 - Asam kuat; asam oksalat, asam asetat glasial, asam sulfat/air aki, HCl, asam format, asam laktat.
 - Basa Kuat: KOH, NaOH, NH₄OH, CaOH, K/Na karbonat, Na fosfat

KERACUNAN MAKANAN

KERACUNAN JENGKOL

- Nama latin adalah *Phitecolobium lobatum*
- Dalam jengkol terdapat asam jengkol dianggap sebagai penyebab keracunan.
- Gejala:
 - 1.Sakit perut disertai muntah, sakit pinggang, nyeri BAK.
 - 2.Sesudah air kemih keluar, benda putih dan tetesan darah menyusul.
 - 3.Mulut, nafas dan urin berbau jengkol.
 - 4.Kesadaran umumnya tidak menurun.
 - 5.Pemeriksaan laboratorium memerlukan urin segar sebab kristal cepat hilang dalam urin yang jadi alkalis.

- Pengobatan

1. Jika ringan, dinasehati minum banyak, beri natrium bikarbonat/soda.
2. Keracunan berat; penderita perlu dirawat.
3. Dikerjakan sistoskopi & kateterisasi ureter, kateter setinggi mungkin untuk mengeluarkan kristal yang menyumbat, dilanjutkan dengan ureter dengan lar. Natrium bikarbonat untuk melarutkan kristal.

KERACUNAN SINGKONG

- Akar maupun daun singkong mengandung *asam hydrocyanate (HCN)*.
- Terjadi proses sbb; HCN mengikat cytochrome oxydase hingga terbentuk cytochrome oxydase HCN kompleks, dengan akibat bahwa semua proses oksidasi di jaringan tubuh dihambat.

KERACUNAN SINGKONG

- Gejala:
 1. Timbul beberapa menit-jam setelah makan singkong.
 2. Timbul mual dan muntah, kadang diare. Penderita sesak dan sianosis, apatis, lambat laun koma, syok.
- Pengobatan:
 1. Diusahakan penderita muntah & dilakukan KL.
 2. Berikan suntikan Natrium thiosulfat 10 cc larutan 10 % iv.

TERIMA KASIH

