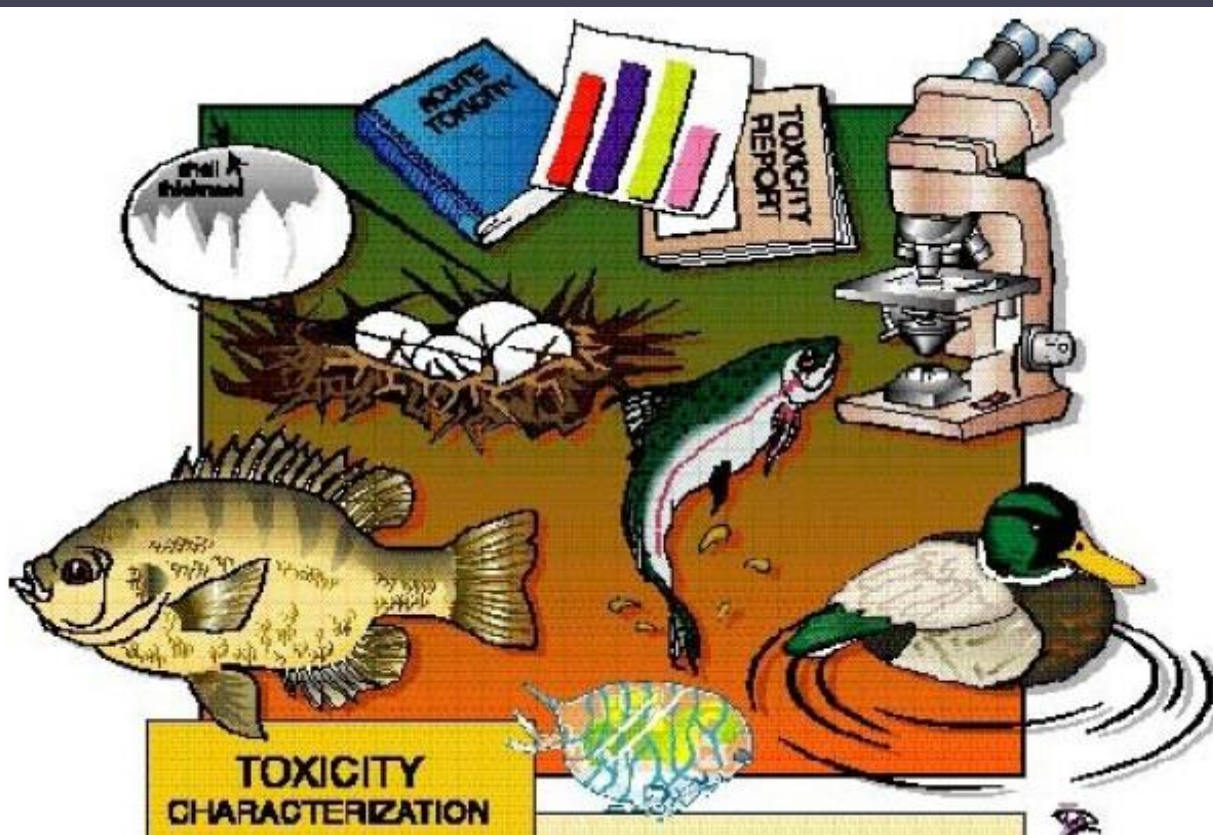


TOKSIKOLOGI DASAR



Fathiyah Safithri
FK-UMM
2020

TUJUAN BELAJAR

- Pengantar toksikologi
 - Definisi
 - Ruang Lingkup Toksikologi
- Faktor yg mempengaruhi toksisitas
- Mekanisme aksi efek toksik
- Respon toksik
- Uji toksisitas

Toksikologi



- Ilmu tentang racun
- Zat yg tdk berbahaya jika masuk tubuh scr tdk tepatpun (rute, jumlah) akan dpt menyebabkan keracunan.
- Ada keterkaitan antara takaran/dosis dan respon tubuh thd zat yg masuk ke dlm tubuh.

All substances are poisons; there is none that is not poison. The right dose differentiates a poison and a remedy" ((Paracelsus, 1493-1541)

TERMINOLOGI

- ❧ **Agen toksik /toksin:** bahan kimia yg dpt merusak / membunuh manusia, hewan atau tumbuhan, yang berasal dari produk alam, mis tumbuhan, hewan, bakteri, jamur, logam berat (arsen), dll
- ❧ **Toksikan :** substansi toksik berasal dari aktivitas manusia. Mis logam berat (arsen)
- ❧ **Poisonous substances** are produced by plants, animals, or bacteria.

Phytotoxins

Zootoxins

Bacteriotoxins

☞ **Toksisitas** : derajat keracunana atau injury yg ditimbulkan oleh suatu bahan kimia. Toksisitas tergantung pd dosis, lama paparan dan rute / jln masuk, struktur dan bentuk bahan kimin tsb, dan faktor individual

Nilai Toksikitas

- Berapa banyak substansi yg harus ditelan menyebabkan gejala toksisitas?
- Bahan kimia menghasilkan efek toksik pd sistem biologi saat mereka mencapai konsentrasi kritis pd jaringan target
- Toksisitas substansi diekspresikan dg nilai LD50 → Dosis suatu bahan kimia yg dibutuhkan untuk menyebabkan kematian pada 50% organisme yang terpapar bahan kimia tsb
- Penetapan nilai LD50 adalah untuk mengelompokkan potensi toksisitas senyawa kimia pd manusia
- LD50 → nilai dugaan/taksiran ok diganggu oleh beberapa variasi
- Nilai LD50 → estimasi derajat relatif toksistas utk senyawa kimia yang diberikan

TABLE 1.3. Partial listing of substances that are usually not toxic^a

Antacids	Lipstick
Antibiotics	Lubricant
Baby product cosmetics	Lubricating oils
Ballpoint pen inks	Magic Markers
Bath oil (castor oil and perfume)	Makeup (eye, liquid, facial)
Bathtub floating toys	Matches
Bleach (less than 5% sodium hypochlorite)	Mineral oil
Body conditioners	Motor oil
Bubble bath soaps	Newspaper
Calamine lotion (without phenol)	Paint (indoor or latex)
Candles (beeswax or paraffin)	Pencil (lead-graphite)
Caps (toy pistol) (potassium chlorate)	Perfumes
Chalk (calcium carbonate)	Petroleum jelly
Cigarettes or cigars (small amounts of nicotine)	Phenolphthalein laxatives
Clay (modeling)	Play-Doh
Contraceptives	Polaroid picture coating fluid
Cosmetics	Porous tip ink marking pens
Crayons (marked A.P., C.P.)	Putty (less than 2 ounces)
Dehumidifying packets (silica or charcoal)	Rouge
Deodorants	Rubber cement ^b
Deodorizers (spray and refrigerator)	Sachets (essential oils, powder)
Detergents (phosphate type, anionic)	Shampoos (regular, not treated)
Elmer's glue	Shaving creams and lotions
Etch-A-Sketch	Soap and soap products (hand soaps)
Fabric softeners	Spacles
Fertilizer (if no insecticides added)	Spackling compound
Fish bowl additives	Suntan preparations
Glues and pastes	Sweetening agents (saccharin, aspartame)
Golf ball (core may cause injury)	Teething rings (water)
Greases	Thermometers (mercury) ^c
Hair products (dyes, sprays, tonics)	Thyroid tablets, 3 g
Hand lotions and creams	Toilet water
Hydrogen peroxide (medicated, 3%)	Toothpaste
Indelible markers	Vitamins (without fluoride or iron)
Laxatives (small amounts)	Water colors
	Zinc oxide

From ref. 19.

^a If large quantities of any of these substances are ingested, consult a poison control center.

^b May cause acute poisoning if inhaled in a closed area.

^c Broken glass may induce injury.

TABLE 1.1. Approximate LD_{50} of a selected variety of chemical agents

Agent	Animal	Route ^a	LD_{50} (mg/kg)
Ethyl alcohol	Mouse	p.o.	10,000
Sodium chloride	Mouse	i.p.	4,000
Ferrous sulfate	Rat	p.o.	1,500
Morphine sulfate	Rat	p.o.	900
Phenobarbital, sodium	Rat	p.o.	150
DDT ^b	Rat	p.o.	100
Picrotoxin	Rat	s.c.	5
Strychnine sulfate	Rat	i.p.	2
Nicotine	Rat	i.v.	1
<i>d</i> -Tubocurarine	Rat	i.v.	0.5
Hemicholinium-3	Rat	i.v.	0.2
Tetrodotoxin	Rat	i.v.	0.10
Dioxin	Guinea pig	i.v.	0.001
Botulinus toxin	Rat	i.v.	0.00001

From ref. 15.

^a i.p., intraperitoneal; i.v., intravenous; p.o., per os (oral); s.c., subcutaneous.

^b DDT, dichlorodiphenyltrichloroethane.

Ruang lingkup toksikologi

- **Toksikologi Lingkungan:**

menguraikan pemejanaan (*exposure*) zat kimia (pencemar lingkungan, makanan dan air) yg tdk disengaja pd jaringan biologi (lebih khusus manusia)



Lanjutan...

- **Toksikologi klinik**

fokus pada penyakit yg disebabkan atau berhubungan dg substansi toksik, cara mengatasi toksisitas , tindakan menghilangkan gejala dan mengeluarkan racun secepatnya dr tubuh misal dgn memberi antidotum

- **Toksikologi okupasional / industri**

- **Toksikologi forensic/kehakiman**

Menangani aspek medis dan aspek hukum atas pengaruh berbahaya zat kimia baik yg dipajankan scr sengaja atau tdk sengaja.

Arti penting toksikologi

- Deskripsi keracunan tidak selalu tepat sama dg yg tercantum dlm buku teks
- Tanda & gejala yg bersifat pathognomonic dpt terbukti ada atau tdk pd stp kasus
- Penting utk dapat mengevaluasi derajat bahaya zat kimia
- Prinsip utama dalam mengevaluasi respon tubuh thd senyawa toksik adalah bhw tdp faktor2 yg dpt memodifikasi reaksi

KLASIFIKASI

- Sistem klasifikasi sangat bervariasi
 - ☞ Bds tujuan / bidang aplikasi (forensik, klinik, lingkungan, okkupasional, dll)
 - ☞ Bds sistem organ yg dipengaruhi (kardiovaskular, renal, neuro. dll)
 - ☞ Bds metode riset yg digunakan utk mempelajari toksisitas (molekular, biokemis, behavioral, dll)
 - ☞ Bds kemampuan menimbulkan toksisitas (ringan sedang, berat, ekstrim, super)
 - ☞ Bdr struktur kimia (aromatik amine, halogenated hydrocarbon, dll)
 - ☞ dll

Regulatory toxicology

- The **Food and Drug Administration (FDA)** = regulates drugs, medical devices, cosmetics and food additives in use for health and/or commercial purposes.
- The **Environmental Protection Agency (EPA)** = responsible for regulation of pesticides, toxic chemicals, hazardous wastes, and toxic pollutants in water and air.
- The **Occupational Safety and Health Administration (OSHA)**
 - determines whether or not employers are providing working conditions that are safe for employees
- The **Consumer Products Safety Commission**
 - regulates all articles sold for use in homes, in schools, or for recreation, except those products regulated by the FDA and the EPA.

Kasus keracunan



- Tumor anilin ditemukan oleh Rehn (1895) pada pekerja pabrik anilin (pewarna mkn yg disisntesis dr ter batu bara)
- Fokomelia (tidak adanya tungkai badan) krn Thalidomide (1950-an)
- Paralisis dan kematian krn metilmerkuri pada ikan di Minamata dan Niigata, Jepang
- Sulphanylamide in diethylene glycol (Australia, 1937)
- Tempe bongkrek poisoning, Banyumas

Bakteri *Pseudomonas cocovenenans* akan memproduksi racun toxoflavin dan bongkrekic acid

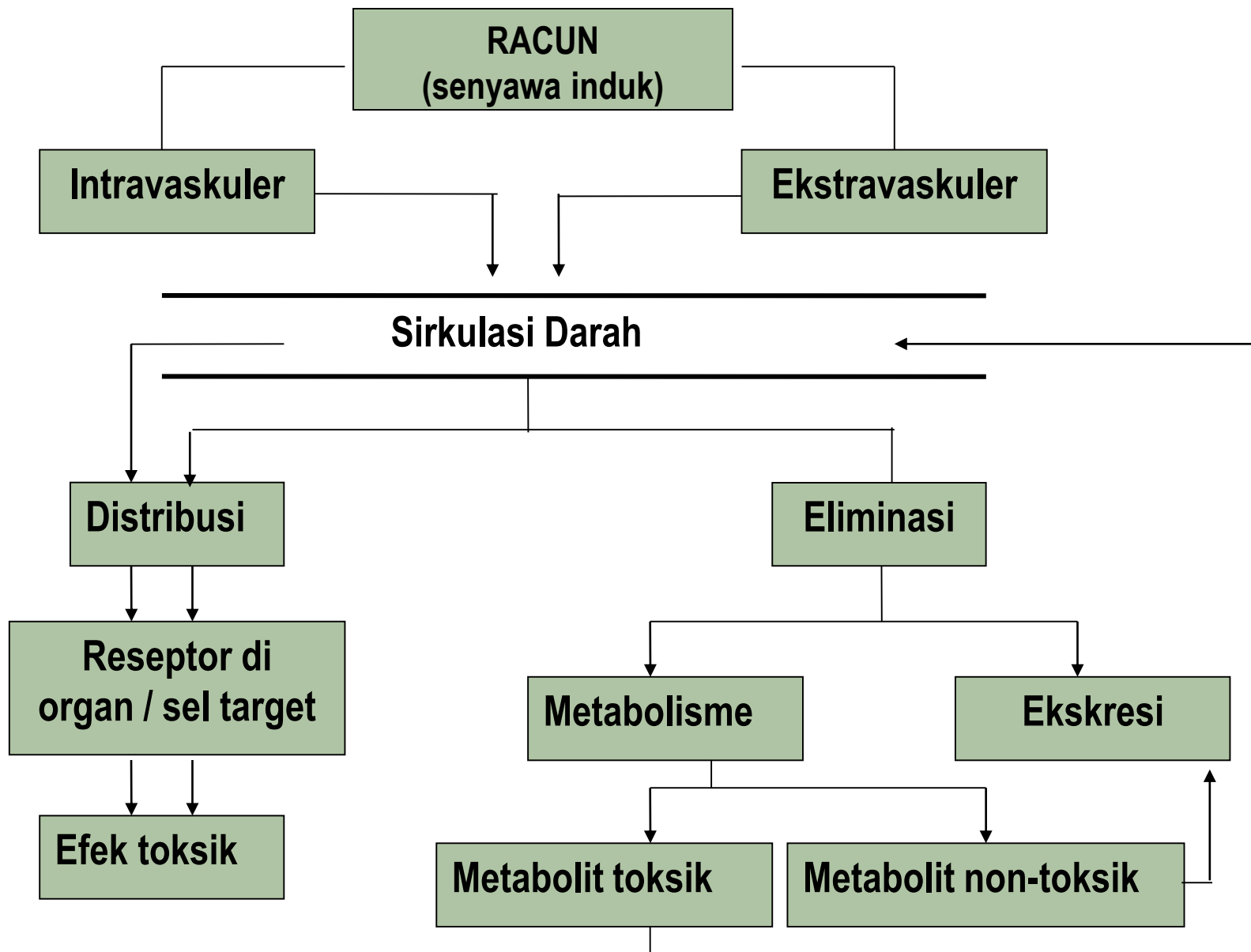


Nasib zat toksik dalam tubuh = toksikokinetik

Zat toksik masuk dalam tubuh melalui

- **jalur intravaskuler**
(mis :IV, intracardial, intraarteri)
- **Jalur ekstrasvaskuler**
(mis : oral, inhalasi, IM, SC, IP)





Lanjutan....

1. Absorpsi :

menent kecepatan & kdr toksikan dlm sirkulasi

2. Distribusi

- Memungkinkan zat beracun mencapai sel/jaringan sasaran (reseptor/tempat aksi).
menent kecepatan & kdr toksikan di tempat kerja / organ target

3. eliminasi

- Dikeluarkan dari tubuh/dimetabolisme terlebih dahulu sebelum diekskresikan. menent kadar dan durasi toksikan di organ target

Faktor yang mempengaruhi toksisitas

- Komposisi senyawa toksik
- Dosis dan konsentrasi
- Rute pemberian
- Metabolisme
- Status kesehatan
- Status nutrisi dan diet
- Genetik
- Jenis kelamin
- Faktor lingkungan

Komposisi senyawa toksik

- Senyawa tunggal atau kompleks. Pd menganalisis stp kasus keracunan pertimbangkan adanya kontaminan **vehikulum**, **adjuvant** atau **eksipien** atau unsur lain selain senyawa toksik itu sendiri (penyebab keracunan bukan senyawa tunggal), mis peditox (pyrethrum tdk toksik, tp pelarut distilat petroleum toksik)
- Bentuk. Tablet lbh sulit ditelan dp sirup/larutan
- Ukuran partikel.
 - Penting utk keracunan rute inhalasi. Diameter < 1 μ m dpt mencapai alveoli. Ukuran lbh besar tertahan di tenggorokan/trakea
- pH. Asam/basa kuat memberikan kerusakan lebih besar
- Stabilitas senyawa. Perbedaan pH lingkungan, pencahayaan, udara merubah paraldehyde mjd asetaldehyde, toksistas berrbeda, efek toksik berbeda

Dosis dan Konsentrasi

- Apapun dpt menjadi toksik pd dosis tertentu
- Senyawa toksik pd konsentrasi sangat rendah, tdk memberikan efek merugikan
- Anak2 lbh rentan mengalami efek toksik, mis aspirin 325 mg utk anak sdh toksik, pd org dewasa blm toksik
- Konsentrasi lbh pekat, lbh toksik

Rute Pemberian

- Rute oral
 - Tempat absorpsi (buccal/sublingual/gaster/usus halus/rectum) menentukan jml yg terabsorpsi dan onset
 - Kondisi non-ion lbh mudah diabsorpsi dp ter-ion
 - Bentuk sediaan obat mempengaruhi onset , mk menentukan tata laksana keracunan
 - Jk terbent gumpalan di lambung, sulit dirangsang muntah/lavage
 - Jenis makanan / minuman.
 - Makanan kaya prot-lemak = absorpsi lambat
 - Minum berkarbonasi=absorpsi di usus lbh cepat
 - Melalui proses metab—detoksifikasi utk seny yg mengalami first pass metabolisme---mengurangi toksisitas
 - Senyawa mirip Pro drug diupayakan tdk mencapai hepar---bahaya teraktivasi mjd lbh toksik

ADME (target organ → *adverse effect is dependent upon the concentration of active compound at the target site for enough time*),

- Not all organs are affected equally,
 - greater susceptibility of the target organ,
 - higher concentration of active compound
- Liver, • Kidney • Lung, • Neurons, • Myocardium, Bone marrow

Racun yg ada di GIT tidak akan menyebabkan efek toksik selama belum diabsorpsi, kecuali jk racun bersifat kaustik atau sangat iritatif utk GIT

- Rute inhalasi
 - Toksikan dlm bent uap dan aerosol
 - Gas ; CO, HS, SO₂, NO
 - Cairan volatile; chloroform, benzene, CCl₄
 - Solid; merkuri
 - Absorpsi di alveoli
 - Konsentrasi di drh tgt derajat solubilitas

• Rute Dermal

- Absorpsi perkutaneus melibatkan transport melalui berbagai lapisan kulit menuju sirkulasi sistemik
- Masuknya zat toksik juga dapat terjadi melalui kelentingan /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 ok handling dari pelarut toksik → sarung tangan

Metabolisme Senyawa Toksik

- Merupakan mekanisme utama utk detoksifikasi
- Biasanya dimetabolisme menjadi senyawa yg lbh polar/kurang toksik dan siap utk diekskresikan oleh ginjal
- Sayangnya, tidak selalu demikian
- Metanol merupakan salah satu contoh dimetabolisme menjadi bentuk yg lbh aktif dan toksik → dioksidasi menjadi metabolit formaldehyde dan formic acid

TABLE 2.1. Representative examples of chemicals that are metabolized to more toxic substances

Acetaminophen
Acetanilid
Aniline
Arsenicals, pentavalent
Benzene
Carbon tetrachloride
Chloral hydrate
Chloroform
Codeine
Cyclophosphamide
Dimethylnitrosamide
Ethylene glycol
Heptachlor
Imipramine
Isopropanol
Methanol
2-Naphthylamine
Parathion
Pyridine
Sclradan
Sulfanilamide
Tri-o-cresyl phosphate

Status kesehatan

- Ggn hepar, ginjal – overdose
- Asidosis –aktifitas insulin turun- shg rentan hiperglikemi
- Hipertensi-rentan senyawa simpatomimetik
- Opioid depressan – rentan pd pasien trauma kepala

**TABLE 2.2. Tyramine content
of various foods**

Food/beverage	Tyramine content ($\mu\text{g/g}$)
Cheese	
Cheddar	120–1,500
Camembert	20–2,000
Emmenthaler	225–1,000
Stilton	466–2,160
Processed	25–30
Brie	0–200
Gruyere	516
Gouda	20
Brick, natural	524
Mozzarella	410
Roquefort	27–520
Parmesan	4–290
Romano	238
Provolone	38
Cottage	5
Fish	
Salted, dried	0–470
Pickled herring	3,000
Meat	
Meat extracts	95–304
Beef liver (stored)	274
Chicken liver	1,000
Vegetable	
Avocado	23
Fruit	
Banana	7
Alcoholic beverage	
Beer and ale	2–12
Wine	
Chianti	25.4
Sherry	3.6

Status nutrisi dan Diet

- Absorpsi lbh cpt dlm keadaan lambung kosong
- Makanan/minumam ttt mempengaruhi kecepatan absorbs
 - Logam valensi 2 menghambat
 - Mempengaruhi pH GIT, tubulus ginjal
- Makanan mengantagonis efek obat
- Diet rendah protein-hipoalbumin-obat bebas meningkat-toksisitas
- Diet rendah prot-kdr enzim metab turun-toksisitas

Genetik

- Obat suksinilkolin → relaksan otot skelet selama pembedahan (infus) → depresi aktivitas otot skelet termasuk respirasi → pada umumnya obat ini dihidrolisis menjadi bentuk inaktif oleh pseudokolinesterase plasma shg aktivitas dg segera cepat hilang dalam bbrp menit setelah infus dihentikan, namun pd orasng dg pseudokolinesterase atipikal akan mempunyai efek berlawanan shg terjadi apneu dan relaksasi otot yg lebih panjang selama bbrp jam meskipun infus telah dihentikan

TABLE 2.3. Examples of pharmacogenetics-related differences in response to selected drugs

Genetic abnormality	Drug/chemical	Response
Atypical pseudocholinesterase	Succinylcholine	Prolonged skeletal muscle relaxation; apnea
Deficient NADH ^a methemoglobin reductase	Nitrates Chlorates Oxidizing agents	Abnormally high and prolonged methemoglobin levels
Deficient hepatic acetyltransferase	Isoniazid Hydralazine Phenelzine Procainamide Sulfonamides	Enhanced toxicity, qualitative and quantitative
Deficient glucose-6-phosphate dehydrogenase	Acetylsalicylic acid Doxorubicin Nalidixic acid Primaquine Quinine Nitrofurantoin Naphthalene Fava beans	Hemolytic anemia
Increased δ -aminolevulinic acid synthetase activity	Barbiturates	Hepatic porphyria
Presence of atropine esterase (rabbits)	Atropine	Atropine resistance
Increased hepatic enzymes	Warfarin	Warfarin resistance

^a NADH, reduced nicotinamide adenine dinucleotide.

Jenis kelamin

- Terdapat perbedaan respon obat pd wanita dan pria
- Pria memiliki BB, volume darah dan masa jaringan yg lbh besar drpd wanita → 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

Faktor lingkungan

- Temperatur:
 - Biasanya respon biologi akan mengalami penurunan pada temperatur lingkungan yg lebih rendah
 - Pd temperatur yg lebih dingin → laju absorpsi menjadi menurun dan laju degradasi metabolik dan ekskresi menjadi lebih rendah
 - Beberapa obat dipengaruhi oleh temperatur lingkungan, misal:
 - Obat menyerupai atropin
 - Klorpromazin, reserpin
- Pekerjaan

Mekanisme Aksi Efek Toksik

Keberadaan zat kimia dalam tubuh menimbulkan efek toksik melalui 2 cara :

- **Toksik intrasel** (toksisitas yg diawali dgn interaksi secara langsung antara zat kimia atau metabolitnya dgn reseptornya)
- **Toksik ekstrasel** (toksisitas scr tdk langsung dgn mempengaruhi lingkungan sel sasaran tp dpt brpengaruh pd sel sasaran).

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 tdk mampu eliminir gangguan, akan ada efek toksik
- Wujud terjadinya perubahan adalah kekacauan biokimiawi, fungsional dan struktural

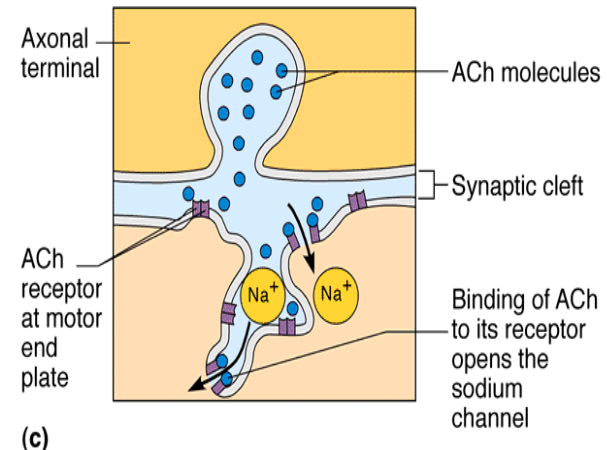
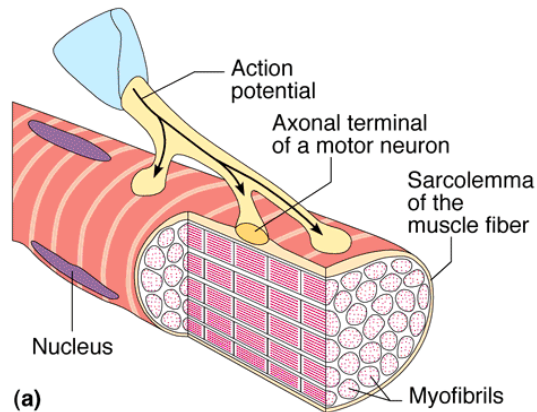
Lanjutan..

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

Lanjutan...

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



- Racun ular kobra dpt berikatan dgn postsinaptik neuromuskuler shg tidak peka dgn asetilkolin
- Aflatoksin? Parasetamol? INH? CCl₄?
(cari ya...!)

Mekanisme Toksik Ekstrasel

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

Kelangsungan hidup sel membutuhkan:

1. Oksigen,

kecukupan pasokan oksigen tergantung :

- fungsi alat pernapasan
- difusi oksigen dr alveoli ke dlm darah
- jmlh eritrosit yg berfungsi
- sistem kardiovaskuler

- **Sasaran zat beracun**

Lanjutan...

Misal :

- nitrit dpt merubah hemoglobin menjadi methemoglobin → kekurangan → oksigen di sirkulasi darah → (hipoksia) → anoksia → produksi energi sel terganggu → terjadi degenerasi sel/kematian sel

2. Suplai unsur hara

- Agar reaksi metabolik berlangsung normal dan produksi energi sel tercukupi.
- Kecukupan unsur hara/zat makanan tergantung pd proses spt ingesti, digesti, absorpsi dan transpornya ke lingkungan sel.
- Zat beracun yg mengganggu proses tersebut akan mempengaruhi produksi energi dan pertumbuhan sel

Misal :

- Gangguan tekanan osmosis, menyebabkan sel mengalami krenasi/pembengkakan.

3. Sistem pengaturan aktifitas sel meliputi sistem saraf, sist. hormon dan sist. Imun

- Gangguan sistem ini dpt sebabkan kematian sel

Misal :

- Atropin pengaruhi saraf otonom, shg hambat sekresi klj.ludah, mulut jd kering.
- Senyawa nirsteroid methalibure dpt menekan sekresi gonadotropin, shg hambat spermatogenesis dan atropi klj.kelamin.
- Molekul antigenik dr bakteri, virus, protein dan zat kimia asing memacu reaksi alergi yg dpt sebabkan syok anafilaktik

What is a Response / Effect ?

- ❖ Respon (gejala) / efek akibat bahan toksik dapat dilihat dari tingkat molekuler, sellular, organ, atau tingkat organisme
- ❖ Respon /efek dapat diklasifikasikan a.l :
 - Local vs. Systemic
 - Immediate vs. Delayed
 - Reversible vs. Irreversible
 - Graded vs. Quantal
(degrees of the same damage v/s all or none)

TOXIC EFFECTS

Local vs Systemic toxicology

Local - Irritant chemicals when inhaled produce local toxic effects in the lungs. e.g. HCl, NH₃

Systemic Toxicity - Many toxic substances affect a number of organ systems well removed from the site of absorption. Usually one or two organs will suffer the greatest toxic effect. These are the target organs for the toxicant.

Immediate vs Delayed toxicity

Immediate - HCN, CO, H₂S

Delayed - phosgene, tri-orthocresyl phosphate

Long Latency - carcinogenic compounds, often have a latency period of 20-30 years

ACUTE vs CHRONIC EXPOSURES

ACUTE - a single exposure or several exposures over a short period of time

CHRONIC - repeated or continuous exposure over a long period of time

ACUTE vs CHRONIC EFFECTS

Acute effects require higher concentrations of the agent and are usually different from the effects produced by chronic exposure

e.g. **Lead** - colic with acute exposure
- wrist drop with chronic exposure

FREQUENCY AND DURATION OF EXPOSURE

- Frequency and duration of exposure is important if some detoxification or elimination of the agent occurs between exposures.
- Two consecutive 12 hour workday exposures to a chemical are not equivalent to three consecutive 8 hour workday exposures.
- An important consideration when applying exposure levels designed for workers working an 8 hour shift to graduate students.

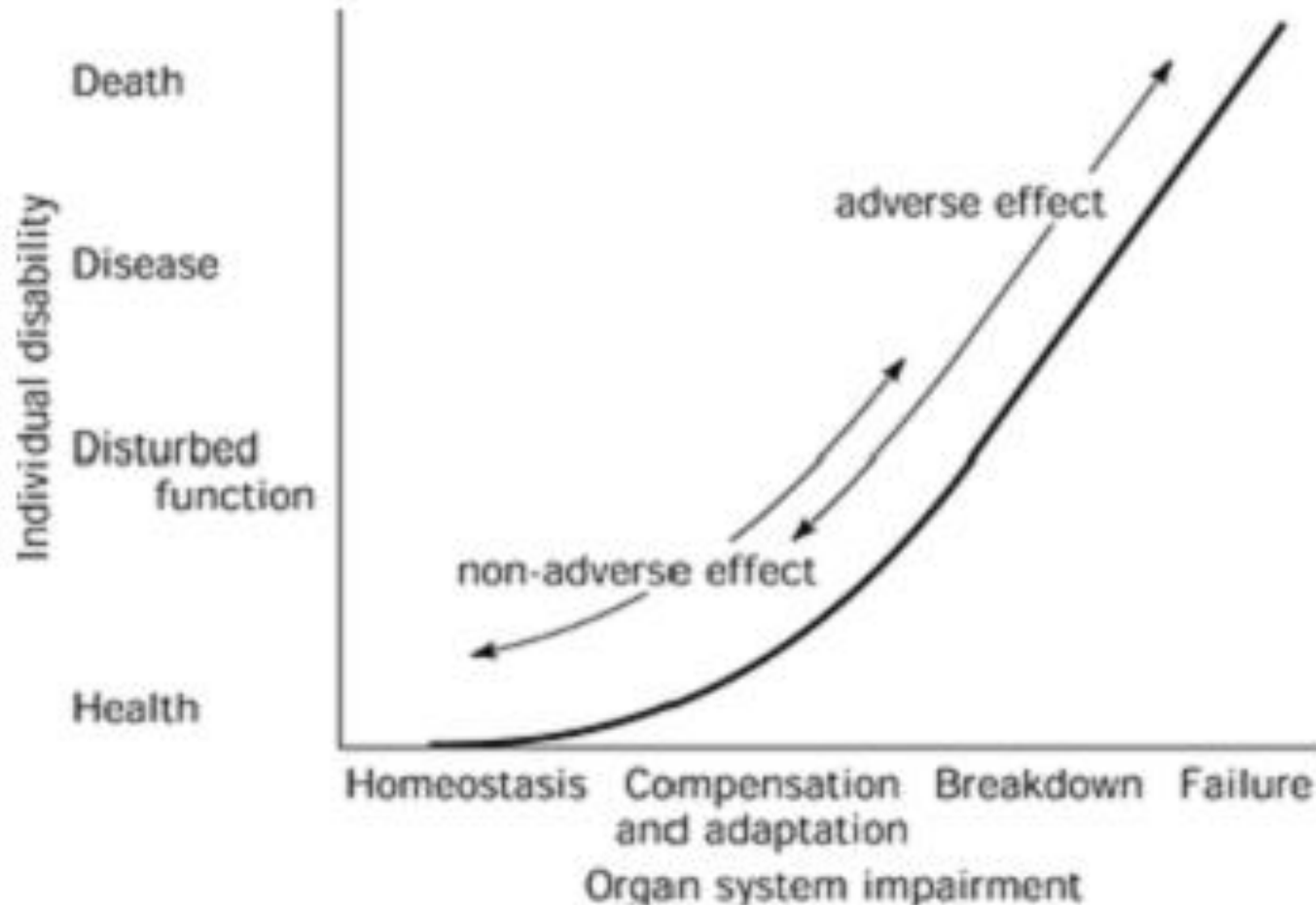
Ciri-ciri efek toksik reversible

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

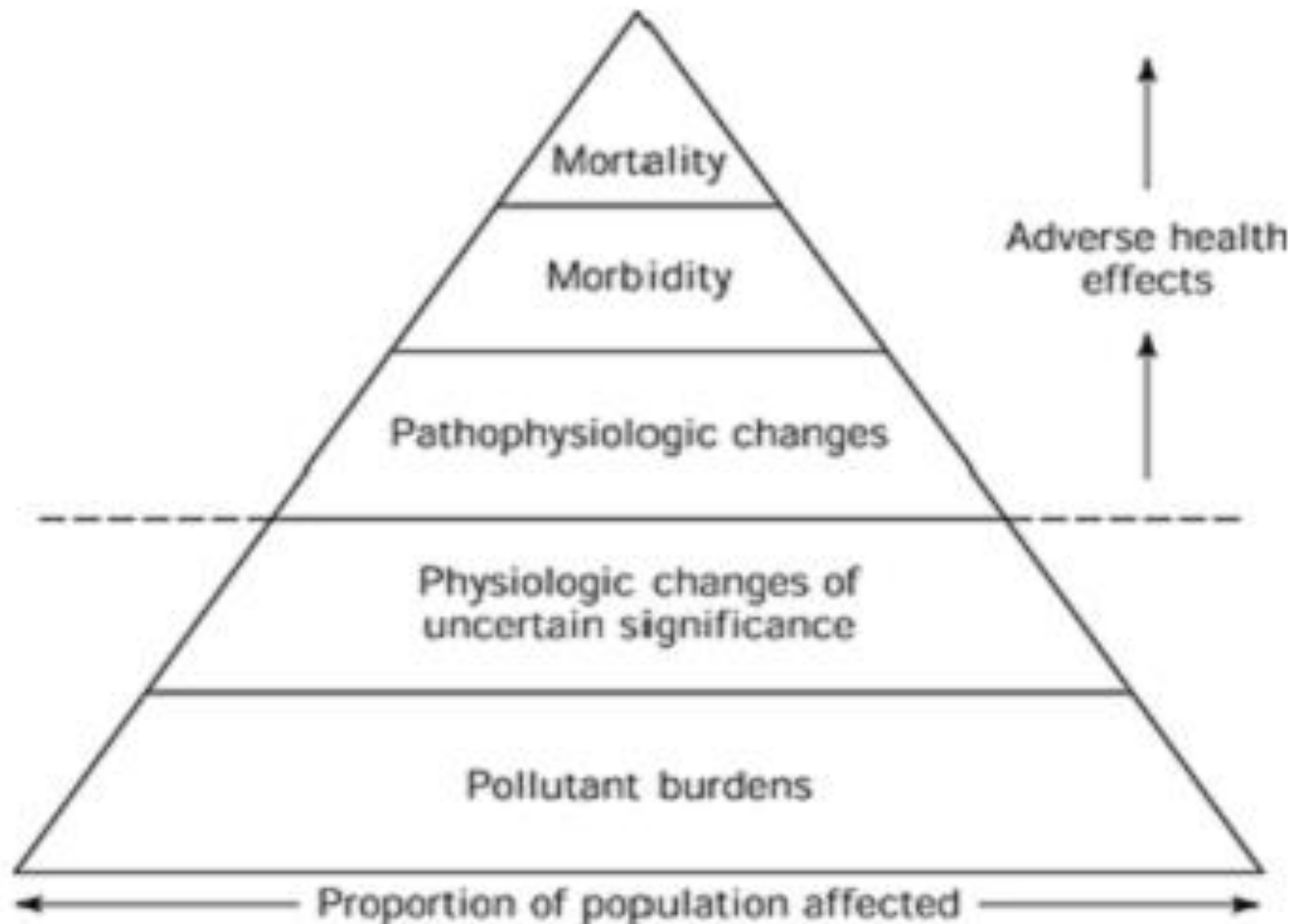
Ciri-ciri efek toksik irreversible

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

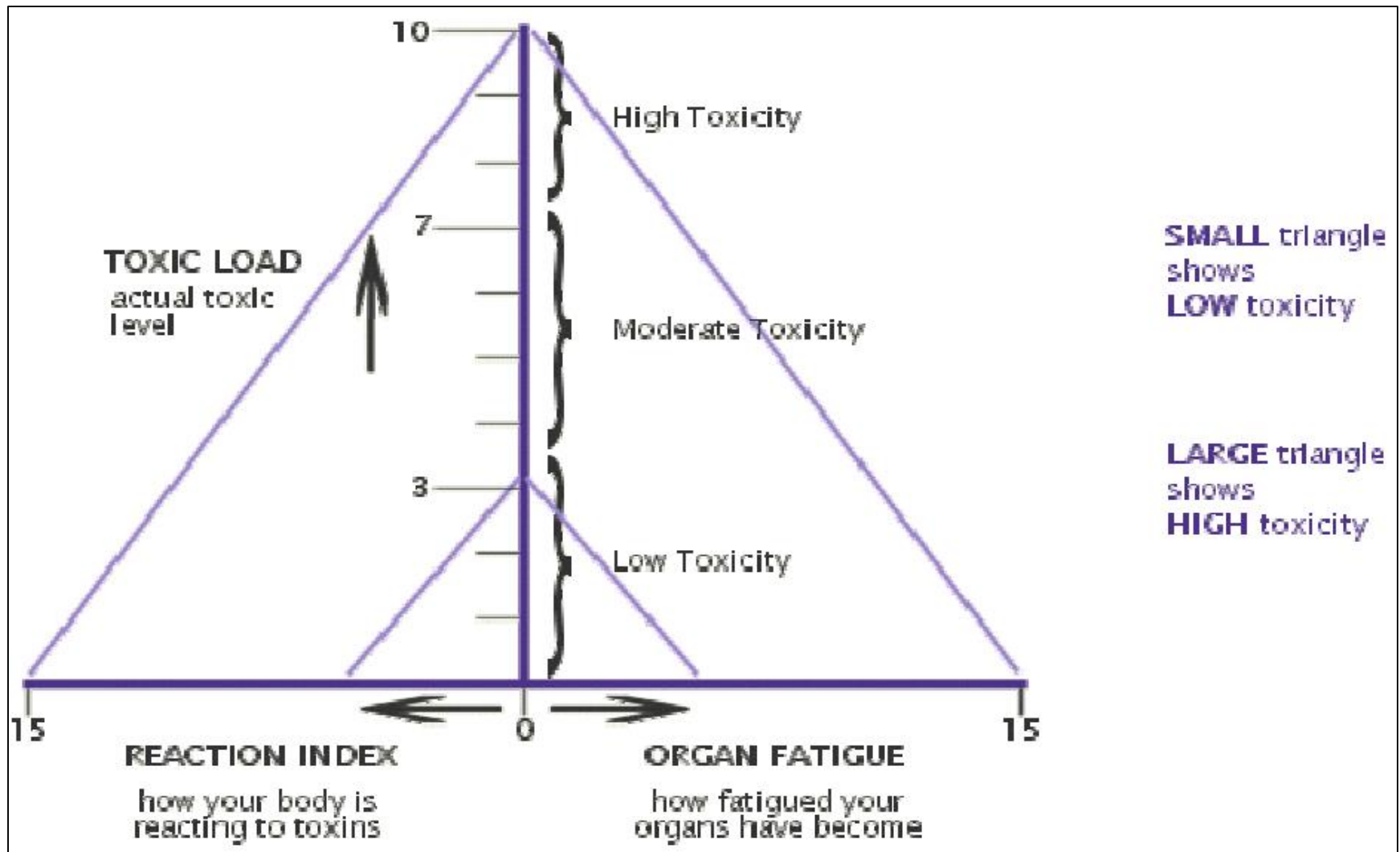
Toxic Substance Response



Spectrum of biological response to environmental pollutant exposure



Toxic Substance Response

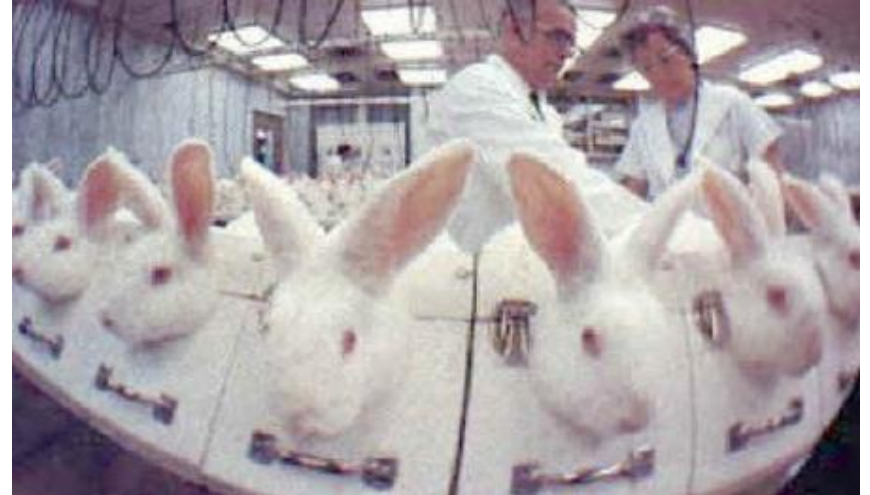


Sifat Efek Toksik

Ada 2 jenis yaitu

- ***reversible*** (terbalikkan)
- ***irreversible*** (tak terbalikkan)

Testing Toxicity



Parameter utk menentukan dosis toksik hewan coba



- Dosis toksik tiap spesies berbeda
- Luas permukaan tubuh (Surface area) → lebih akurat
- Berat badan
 - dosis toksik pd tikus stl dihitung bds perbandingan BB tikus-manusia = hanya 1/10 dari dosis toksik yg diterima manusia

SELECTIVE TOXICITY

Toxicological testing with animals is complicated by the fact that different species respond differently to the same chemicals.

This may be due to:

1. differences in surface area
2. differences in accumulation
3. differences in rate of biotransformation
4. differences in biochemical pathways

UJI TOKSISITAS

- AKUT : LD50, LC50
- SUBKRONIS
- KRONIS
- KHUSUS : teratogenesis, karsinogenesis, mutagenesis

Uji toksisitas yg digunakan tgl tujuan & lama pemakaian bhn kimia yg akan diuji

∞ Obat anti cacing : uji toksisitas akut

∞ Obat anti hipertensi, anti DM : uji toksisitas kronis, karsinogenesis, teratogenesis

ACUTE TOXICITY - ANIMAL STUDIES

The starting point in evaluation of toxicity of a chemical is the determination of lethality (**LD50**)

LD50 - the dose that is estimated to kill 50% of a group of animals after one dose or short exposure.

LC50 - the concentration (in air) of the agent estimated to kill 50% of the test animals after one short exposure by inhalation.

LD50 is used as a method of comparing acute toxicities of different chemicals. Because it only deals with one endpoint, death, it cannot reveal anything about the chronic effects or other toxic effects of the chemical.



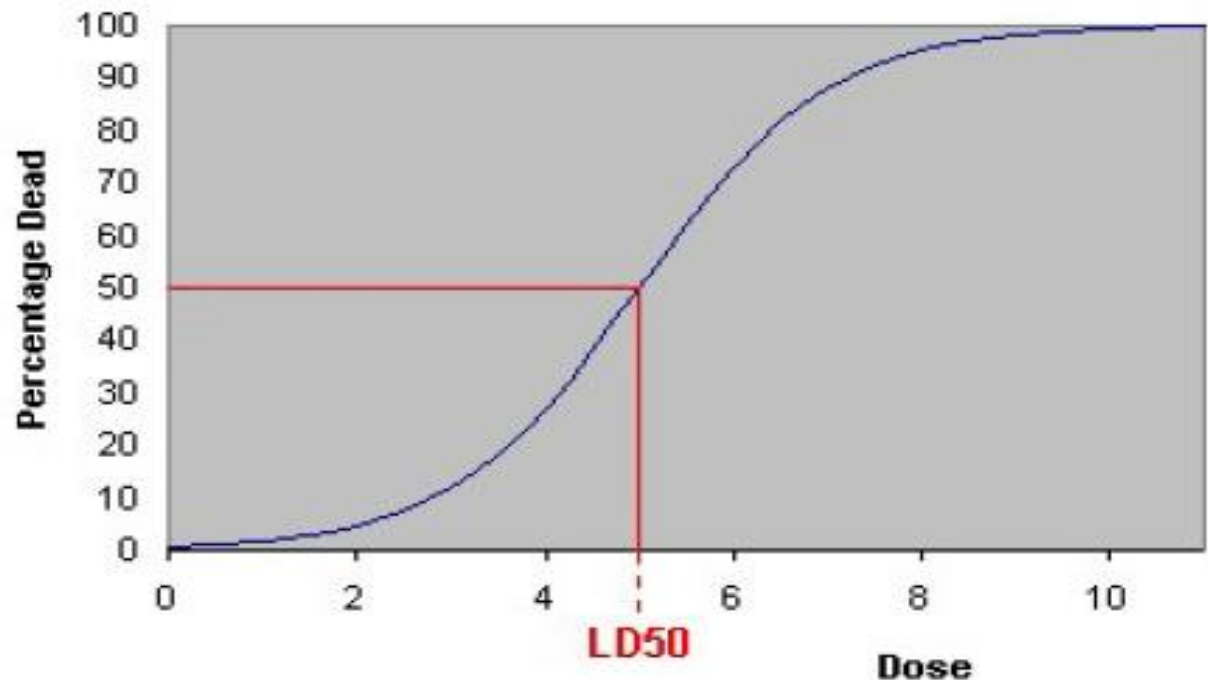
UJI TOKSISITAS AKUT

- ACUTE EXPOSURE
= Dosis bahan kimia tunggal atau dlm waktu pendek (umumnya < 1 hari)
- Hewan coba : tikus, mencit jantan atau betina
- Pemeriksaan penyebab kematian hewan coba dalam kurun waktu 14 hari
- Diamati : BB, prilaku, konsumsi makanan, dll
- Informasi: LD50 / LC50, target organ, reversibility, dose-response

The Median Lethal Dose (LD50)

- Dosis bahan kimia yg menimbulkan kematian pd 50% populasi hewan coba. Dosis diberikan dlm bbrp metode

- Satuan :
mg/kg



The Median Lethal Concentration (LC50)

- Konsentrasi bahan kimia dlm lingkungan (umumnya udara / air) yg menyebabkan kematian pd 50% populasi hewan coba yg dipapar dlm periode waktu tertentu.
- Satuan : **mg/L atau ppm**



UJI TOKSISITAS SUBKRONIS

- Gejala / tanda toksik tampak setelah dipapar berulang selama $< \frac{1}{2}$ usia harapan hidup (90 hr)
- Diamati : BB, konsumsi makanan, gangguan respirasi, kardiovaskuler, perubahan motorik dan perilaku, dll
- Pd akhir hr ke-90 → darah dan organ dikumpulkan utk dianalisa

UJI TOKSISITAS KRONIS

- Gejala /tanda toksik tampak setelah dipapar berulang dg bhn kimia pd dosis tertentu selama usia harapan hidup
- Mice : 18 - 24 bulan
Rats : 2 - 2.5 tahun

Terima KASIH

