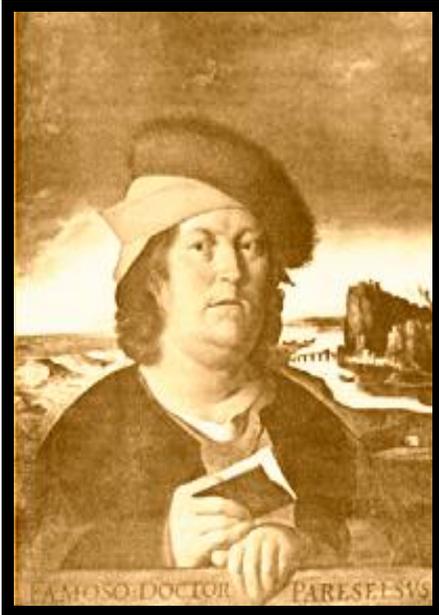


PENGANTAR TOXIKOLOGI (PERINSIP ADME)



THE KEY CONCEPT IN TOXICOLOGY



Bapak Toksikologi Modern
PARACELSUS – 1564

“All things are poisonous, only the dose makes it non-poisonous”

(Dosis penentu toksisitas)

Toksikologi...



➔ Studi mengenai ***perilaku dan efek yang merugikan dari suatu zat*** terhadap organisme/mahluk hidup



➔ Mempelajari ***gejala, mekanisme, cara detoksifikasi serta deteksi keracunan*** pada sistim biologis makhluk hidup

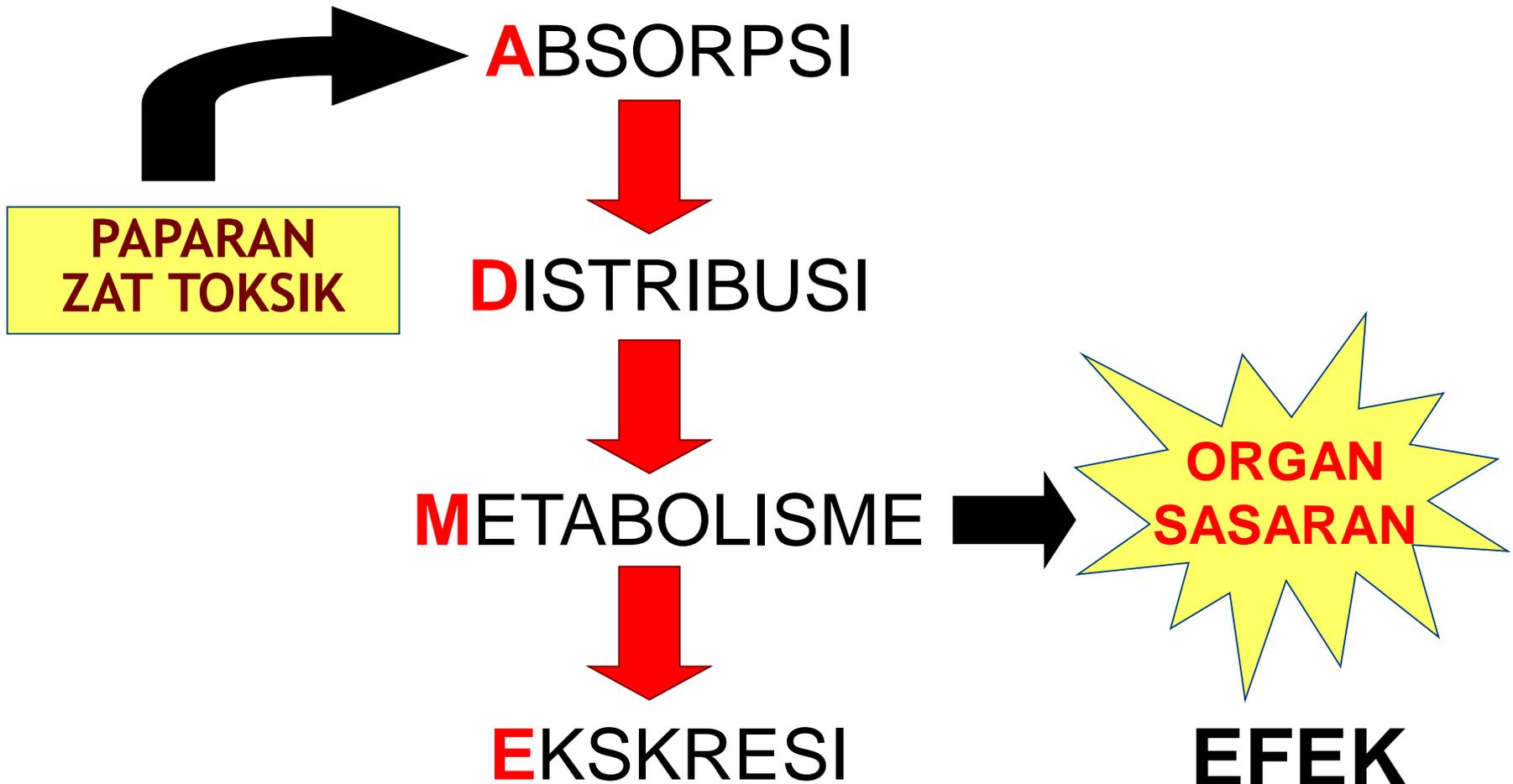


➔ Sangat bermanfaat untuk ***memprediksi atau mengkaji akibat yang berkaitan dengan bahaya toksik dari suatu zat*** terhadap manusia dan lingkungannya



KONSEP ADME:

Apa yang terjadi ketika Zat Toksik masuk ke dalam tubuh ?



1. Identifikasi Bahaya

A. Sumber Bahaya

B. Sifat Bahaya

- Sifat Bahaya Fisik
- Sifat Bahaya terhadap Kesehatan
- Sifat Bahaya terhadap Lingkungan



Identifikasi Sifat Bahaya Bahan Kimia terhadap Kesehatan dan Lingkungan :

SIFAT BAHAYA TERHADAP KESEHATAN, misal:

- A. Toksisitas Akut pada Mamalia
- B. Toksisitas Kronis pada Mamalia
- C. Mutagenitas/Karsinogenitas

SIFAT BAHAYA TERHADAP LINGKUNGAN, misal:

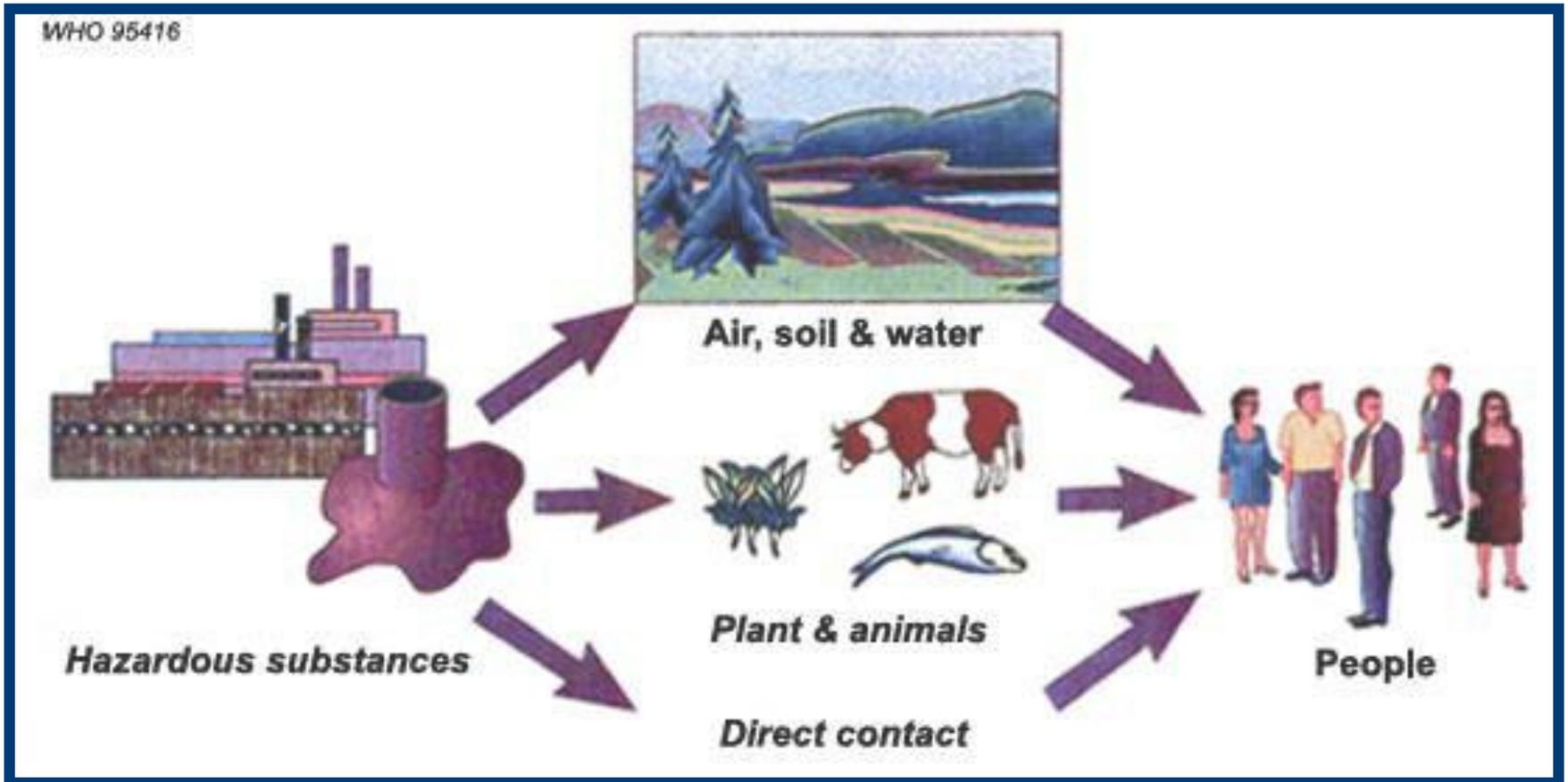
- A. Toksisitas Akut pada Biota Perairan
- B. Toksisitas Kronis pada Biota Perairan
- C. Biodegradabilitas
- D. Sifat Bioakumulasi

2. Kajian Paparan

Risiko =

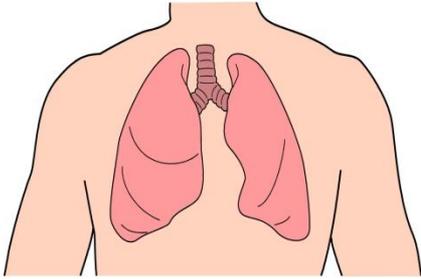
Bahaya x Paparan

Jalur Paparan di Lingkungan



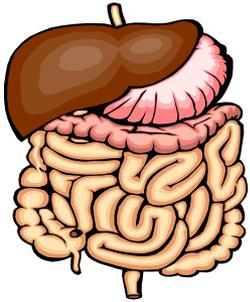
- Paparan Langsung
- Paparan Tak Langsung

Jalur Paparan Utama



Saluran pernapasan (inhalasi)

Penting dalam paparan lingkungan dan tempat kerja terhadap kontaminan udara. Beberapa obat-obatan (seperti inhaler aerosol untuk hidung atau mulut) menggunakan jalur ini.



Saluran pencernaan (ingesti)

Penting dalam paparan lingkungan dari kontaminan makanan dan air serta jalur utama masuknya obat-obatan.



Kulit (dermal)

Penting dalam paparan lingkungan dan tempat kerja. Banyak obat-obatan dan produk konsumen digunakan langsung terhadap kulit.

Lainnya...



Injeksi

3. Kajian Hubungan Dosis-Efek

Toksisitas :

Kemampuan zat toksik untuk menimbulkan cedera dan kerusakan sistem biologis

Toksisitas tidak mempunyai arti yang jelas tanpa menyatakan:

- Kuantitas zat toksik yang masuk tubuh
- Cara dan frekuensi masuk kedalam tubuh (sebagai dosis tunggal atau berulang)
- Tipe dan tingkat cedera, serta waktu yang diperlukan untuk menimbulkan cedera tersebut

Dosis

- Adalah **jumlah** toksikan yang memasuki tubuh
- Dinyatakan sebagai miligram toksikan per kilogram berat badan = **mg/kg**

Contoh :

100 mg kafein

- Orang dewasa 50 kg
 - dosis = $100 \text{ mg}/50\text{kg} = 2 \text{ mg/kg}$
- Balita 10 kg
 - dosis = $100 \text{ mg}/10 \text{ kg} = 10 \text{ mg/kg}$

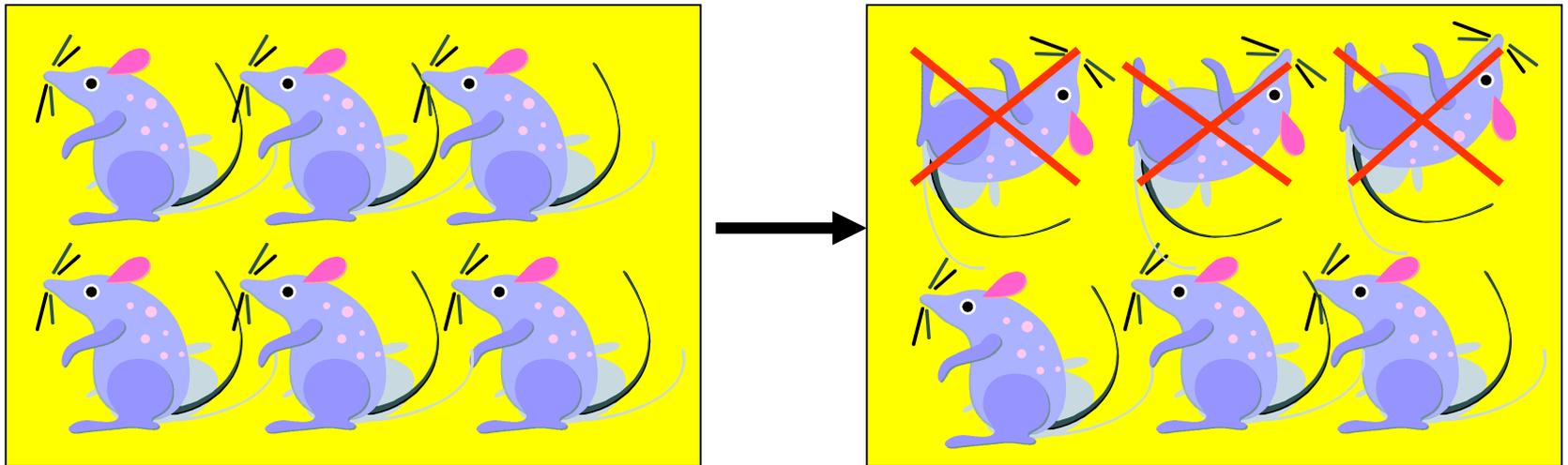


Dosis – Efek

- ❖ Adalah dosis yang menyatakan besarnya perubahan (efek) biologis yang terjadi berdasarkan hasil pengukuran dalam satuan-satuan tertentu.
- ➔ Hubungan dosis-efek selalu digambarkan dalam bentuk grafik/ kurva dari data hasil uji toksisitas yang diperoleh.

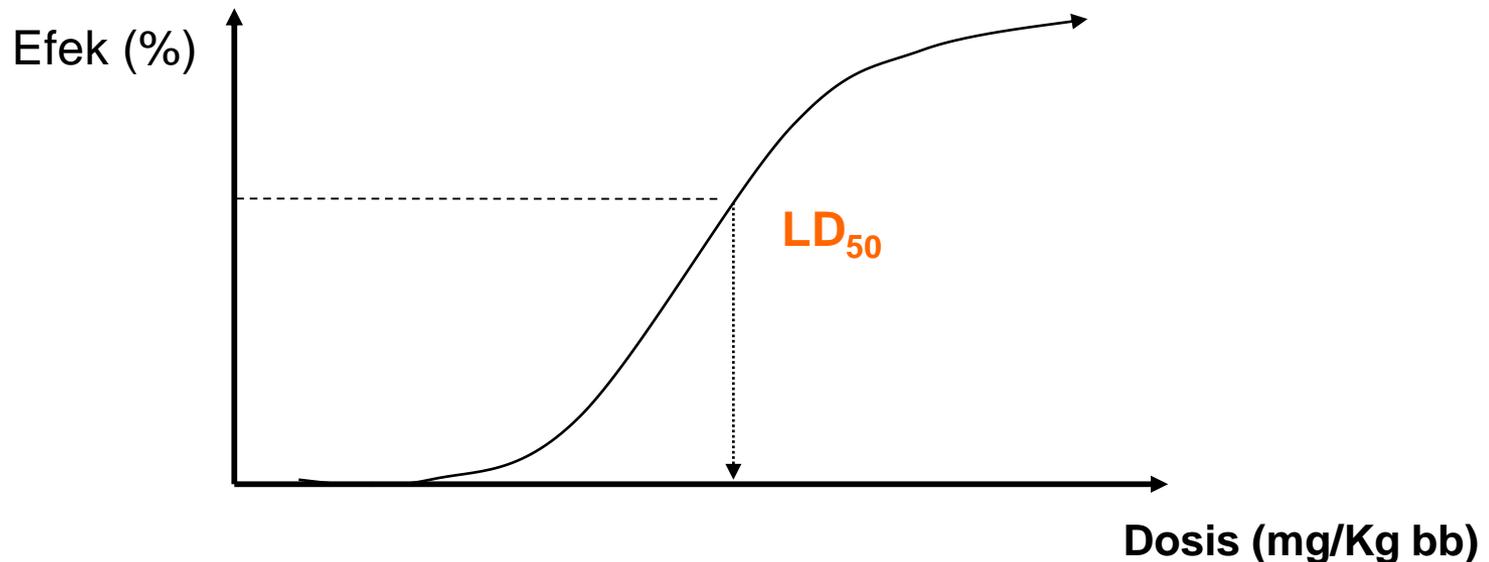
LD₅₀

Dosis toksikan yang mematikan terhadap 50% populasi hewan uji



Kurva Dosis-Efek (Respon)

- Umumnya data disajikan dalam bentuk kurva yang menggambarkan hubungan antara dosis dengan efek (dalam persentase kumulatif) pada hewan uji



- Dapat ditentukan dosis yang tidak menyebabkan kematian, dosis yang menyebabkan kematian sejumlah (50%)hewan uji

Efek Toksik



Manakah yang memiliki LD₅₀ tertinggi ?

Manakah yang memiliki LD₅₀ terendah ?

Toksikan

LD₅₀ (mg/kg)

Etil alkohol

Garam (Natrium Klorida)

Besi (Besi(II) sulfat)

Morfin

Kamper (paradiklorobenzena)

Aspirin

DDT

Sianida

Nikotin

Bisa Laba-laba Black Widow

Bisa Ular

Tetrodotoksin (dari ikan)

Dioxin (TCDD)

Botulinum Toxin



Manakah yang memiliki LD₅₀ tertinggi ?

Manakah yang memiliki LD₅₀ terendah ?

Toksikan **LD₅₀ (mg/kg)**

Etil alkohol	10.000
Garam (Natrium Klorida)	4.000
Besi (Besi(II) sulfat)	1.500
Morfin	900
Kamper (paradiklorobenzena)	500
Aspirin	250
DDT	250
Sianida	10
Nikotin	1
Bisa Laba-laba Black Widow	0,55
Bisa Ular	0,24
Tetrodotoksin (dari ikan)	0,01
Dioxin (TCDD)	0,001
Botulinum Toxin	0,00001

Tabel 1: Kategori Bahan Kimia berdasarkan TOKSISITAS Akut dan nilai (perkiraan) LD50/LC50 masing2 Kategori (European):

KATEGORI	LD ₅₀ (ORAL, TIKUS, mg/Kg BB)	LD ₅₀ (PERKUTAN, TIKUS/ KELINCI, mg/Kg BB)	LC ₅₀ (INHALASI, TIKUS, mg/L, 4 JAM)
Sangat toksik	< 25	< 15	< 0.5
Toksik	> 25 – 200	> 50 – 400	> 0,5 – 2
Berbahaya (<i>harmful</i>)	> 200 - 2000	> 400 - 2000	> 2 - 20

Tabel 2: Kategori Bahaya Kimia berdasarkan TOKSISITAS Akut dan nilai (perkiraan) LD50/LC50 masing2 Kategori (GHS)

RUTE PAPARAN	KATEGORI 1	KATEGORI 2	KATEGORI 3	KATEGORI 4	KATEGORI 5
Oral (mg/kg BB)	5	50	300	2000	5000
Dermal (mg/kg BB)	50	200	1000	2000	
Gas (ppm V)	100	500	2500	5000	
Uap (mg/L)	0.5	2.0	10	20	
Debu dan kabut (mg/L)	0.05	0.5	1.0	5	

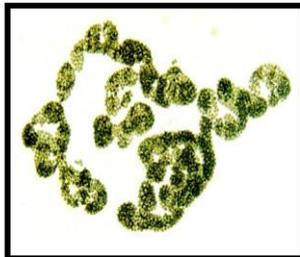
Efek Toksik Terhadap Lingkungan

1. Toksisitas Akut terhadap Biota Perairan (*Acute aquatic toxicity*)

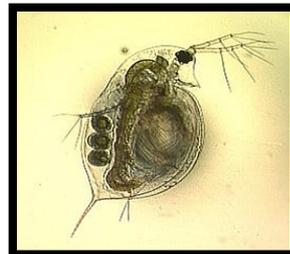
adalah sifat intrinsik (sebenarnya) suatu zat untuk dapat memberikan efek merugikan (organisme) dalam paparan jangka pendek.

Dinyatakan dengan LC_{50} , EC_{50} .

- **EC_{50} (50% effect concentration)**
adalah konsentrasi efektif suatu zat yang menyebabkan 50% efek/respon maksimum.
- **LC_{50} (50% lethal concentration)**
adalah konsentrasi suatu bahan kimia dalam udara atau air yang menyebabkan kematian 50% (separuh) dari kelompok hewan/spesies uji.



Alga



Daphnia magna



Ikan

Efek Toksik Terhadap Lingkungan

2. Toksisitas Kronis terhadap Biota Perairan (*Chronic aquatic toxicity*)

adalah sifat intrinsik (sebenarnya) suatu zat untuk dapat memberikan efek merugikan (organisme) dalam paparan jangka panjang.

Parameter yang diamati :

- **NOEC (*no observed effect concentration*)**

Adalah konsentrasi tertinggi suatu zat dengan tidak terdapat efek yang teramati.

- **Bioakumulasi (*Bioaccumulation*)**

adalah total akumulasi suatu zat dalam organisme dari asupan semua jalur paparan setelah proses transformasi dan eliminasi
→ dinyatakan dengan nilai Log K_{ow} , BCF (Bioconcentration Factor)

- **Degradasi (*Degradation*)**

adalah dekomposisi senyawa organik menjadi molekul yang lebih kecil, dan akhirnya menjadi karbon dioksida, air dan garamnya.
→ dinyatakan dalam % degradasi dalam periode waktu tertentu.

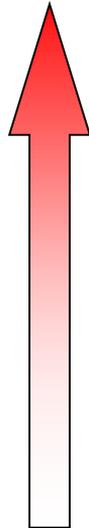
Karakterisasi Risiko

Berapa besar peluang efek merugikan dapat terjadi pada populasi tertentu ?

- Estimasi terhadap potensi timbulnya efek yang merugikan
- Evaluasi atas besarnya ketidakpastian (*uncertainty*)
- Rangkuman informasi risiko

Klasifikasi Risiko

**Peningkatan
Risiko**



Zona risiko yang tidak dapat diterima
Zona risiko medium
Zona risiko yang dapat diterima