

KK

KK
G. J.
wah
S-1

Toxicology

PAMERAN

22

Faktor-Faktor Biologi Yang Mempengaruhi Toksisitas

1986

dr. Moh Teguh Wahjudi

Lab. Farmasi-Kedokteran FK Unair

moh teguh wahjudi

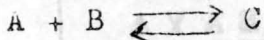
apabila suatu proses biologis tadinya berjalan normal, setelah mekontak dengan bahan kimia tertentu kemudian proses biologis ini h, pasti telah terjadi suatu reaksi kimia atau reaksi fisiko- antara bahan kimia tersebut dengan bahan kimia yang terkandung m makhluk biologis tadi. Agar reaksi kimia atau reaksi fisiko tadi bisa berlangsung, ada satu syarat yang harus dipenuhi ya- arusnya ada kontak fisik antara keduanya.

eperti juga yang terjadi pada reaksi kimia nonbiologis, pada ma- biologis ini berlaku syarat-syarat agar dua bahan kimia dapat ksi yaitu :

aksi hanya terjadi atas bahan kimia tertentu.

an kimia tersebut harus berada pada / dalam pelarut tertentu, se- o dalam keadaan kering kontak yang terjadi sedikit sekali sehing- kecepatan reaksi juga kecil.

aksi tidak akan berakhir sampai tuntas, kecuali bila setiap kali sil reaksi (C) diambil. Bada suatu saat akan terjadi keseimbangn- tertentu.



Lokasi Bahan Kimia

la suatu mekanisme yang melindungi organ-organ terhadap lingkung- n sel-sel organ terhadap jaringan interstitial apabila terjadi n terhadap kelangsungan hidup mereka misalnya bila terjadi :

- perubahan suhu yang ekstrem
- kehilangan cairan / dehidrasi
- rangsangan mekanik
- ada transportasi bahan kimia tertentu

ikatakan bahwa secara hipotetik ada semacam membrane protektif embatasi antara cairan plasma dengan cairan interstitial, lalu cairan intraseluler dst. dst. dst.

- lihat transparansi 1 -

- lihat tranaparansi 2 -

bil. ada korban mati, untuk membuktikan bahwa korban tsb. mati karena keracunan hasil dari zat beracun bahan tersebut dengan jumlah tertentu. Hal ini dapat dilihat dengan melihat kadar bahan beracun didalam darah dan di otak. Dengan demikian dapat diketahui apakah korban tsb. meninggal akibat keracunan atau karena sebab lain.

Perbedaan antara kadar racun di jaringan organ dengan kadar racun di darah dapat disebabkan oleh faktor-faktor sebagai berikut: 1. Permeabilitas membran. Pengetahuan mengenai ini dapat membantu mempelajari translokasi bahan kimia ke berbagai organ. Semakin tinggi permeabilitas suatu bahan mudah melalui membran gastro-intestinalis maka semakin mudah bahan tersebut untuk mencapai otak. Translokasi bahan-kimia melalui membran dapat memengaruhi jumlah bahan kimia yang lebih dari cara-cara ini:

1. Difusi melalui pori-pori membran.

Difusi melalui pori-pori membran atau masuk ke dalam bahan kimia yang larut dalam air.

2. Difusi melalui membran yang disebut carrier.

Translokasi bahan-bahan tersebut tergantung mengenai bahan-bahan yang larut dalam darah dan cairan lainnya. Translokasi dari bahan-bahan tersebut di dalam darah biasanya terjadi di bagian pembuluh darah yang lebih kecil, melalui membran berpori-pori yang terdiri dari sel-sel epitelial yang sel-selnya dihubungkan dengan intercellular spaces.

Gambar 3 (1111)

Translokasi dari bahan kimia asing pada organ tubuh juga dipengaruhi oleh perbedaan / gradien konsentrasi.

Manusia, dua-per-tiga bagian dari cairan tubuh berada intraseluler, sehingga kalau sudah terjadi keracunan dengan bahan yang water soluble dan bebas melalui membrane, berarti dua-per-tiga bagian bahan tadi juga sudah berada di intraseluler. Sebaliknya untuk bahan yang water soluble tetapi tidak dapat melalui membrane, maka bahan tersebut berada di cairan ekstra seluler. Dengan adanya pengertian ini, penyelidikan toksikologis dengan jaringan terpisah tidak bisa dilakukan begitu saja kesimpulannya untuk sistem organ yang utuh.

la satu individu makhluk yang hidup, mengenai akibat-akibat yang se
jadi oleh racun tadi.

Kapasitas Cadangan Fungsional

Suatu organ baru menunjukkan gejala-gejala keracunan biasanya
abila organ tersebut telah mengalami kerusakan parah. Setiap organ
uh mempunyai kapasitas cadangan fungsional, yaitu sebagai contoh
salnya 50% dari liver anjing diangkat masih bisa hidup normal se-
ra klinis maupun laboratoris. Demikian juga apabila hal ini dilakuka
n terhadap 50% dari paru-paru tikus, dan 50% dari ginjal manusia.
simpulannya adalah apabila tanda-tanda klinis dari keracunan sudah
noak, berarti proses kerusakan organ sudah mencapai tingkat lanjut.
ngan kata lain dapat dinyatakan bahwa gejala klinik dari keracunan
n tampak apabila kapasitas cadangan fungsional sudah terlampaui.

Penimbunan Racun di Tubuh (Storage)

Satu sel hidup baik berupa binatang satu sel maupun sel bagian dari
atu organ apabila mendapat kontak dengan bahan kimia asing yang
kup jumlahnya, akan masuk kedalam sel sesuai dengan perbedaan kon-
ntrasi di dalam dan di luar sel. Hal ini juga berlaku untuk eliminasi
Suatu bahan kimia yang dapat masuk ke dalam darah, sedangkan bahan
ia tadi berbentuk gas pada suhu tubuh maka bahan kimia ini bisa
eteksi dari udara ekspirasi. Apabila bahan kimia ini bersifat non-
atile maka deteksi dilakukan dari yang diekskresi ginjal. Apabila
an ini secara kimia dirubah / dimetabolisir. deteksi bisa dicoba
alui cairan ekskresi ginjal, keringat maupun saliva.
Kecepatan eliminasi dari suatu bahan, selain tergantung kepada ben-
: kimia dari bahan juga tergantung dari mekanisme cara eliminasi.
an kimia yang dimetabolisir dan dideposit di jaringan lemak misal-
Thiopenthal mempunyai efek anesthetik yang singkat karena bentuk
g berada di darah akan segera dinonaktifkan. Kalau ada translokasi
an dari jaringan lemak ke darah juga segera dinonaktifkan sehingga
k dari obat ini hanya singkat saja.

obat lain yang diketahui mempunyai pola eliminasi berbeda-beda
lain :

idax (2,4,6 trijodo 3 hydroxyphenyl propionic acid) yang terikat
k dengan protein plasma, mempunyai waktu paroh (half life) yang
jang yaitu kira-kira 2½ tahun.

umarol yang terikat dengan albumin waktu parohnya juga panjang.

brine, konsentrasinya di liver 20000kali lipat dari konsentrasinya
plasma.

acyclin yang meresap ikut dalam pembentukan tulang-tulang tentunya
ar dieliminasi kembali.

akan segera masuk ke jaringan lemak dan dapat tertinggal disitu
uk beberapa bulan.

anya kemampuan jaringan tubuh untuk mendeposisi obat atau racun ini
ntung dan ruginya, tergantung apakah bahan tadi suatu obat atau ra-
aitu :

ncegah agar tubuh tidak segera mengeluarkan obat

lau obat berada agak lama di tubuh maka metabolismenya lebih sem-
rna.

njaga agar konsentrasi obat di dalam darah tidak terlalu tinggi.

ksisitas suatu bahan terhadap spesies tertentu, dipengaruhi oleh
aan binatang tertentu yaitu :

- adanya binding site yang efisien
- adanya mekanisme biotransformasi

ang yang mempunyai mekanisme biotransformasi kurang baik biasanya
t mudah keracunan oleh karena blood-plasma level akan cepat sekali
gkat.

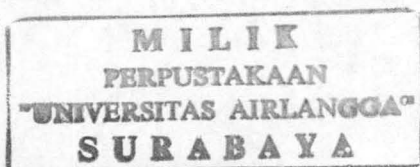
gas biasanya cepat dieliminasi, sedangkan racun yang terikat pada
in eliminasinya bisa bertahun-tahun.

lau terjadi kontak berulang-ulang dengan bahan racun sedangkan wak-
roh belum terlampaui, akan terjadi AKUMULASI. Reseptor-reseptor yang
jenuh, pada pemberian obat berikutnya akan melepaskan , sehingga
obat bebas dalam darah akan tinggi sekali. Ini sangat berbahaya.
i contoh a.l.

onamide sebagai antidiabetik, pada penderita yang fungsi ekskresi
alnya jelek akan memperpanjang waktu parohnya.

rine / Quinacrine

yl mercury, sering terjadi intoksikasi karena mis use dari padi
sharusnya untuk benih terpaksa dimakan, atau keracunan alkyl-
ary sebagai limbah industri yang meracuni ikan ikan. Tanda-tanda
cunan berupa hilangnya rasa , pengecapan, parasthesia, gangguan
ca, gangguan visus sampai terjadi kebutaan,. Mungkin alkyl mer-
mempengaruhi otak.



tolerance

Tolerance secara luas diartikan sebagai kemampuan yang menurun dari organisme untuk memberikan response terhadap suatu bahan kimia dengan dosis yang sama pada pemberian sebelumnya.

Secara awam orang sering menyabutnya bahwa orang atau individu ini telah "imune". Hal ini diduga disebabkan oleh kegagalan translokasi yang

mungkin saja disebabkan oleh - menurunnya absorpsi
 - menurunnya distribusi
 - dipercepatnya terminasi
 - dipercepat / meningkatnya ekskresi
 - meningkatnya metabolisme

sehingga konsentrasi dalam darah menurun dan menyebabkan response yang menurun.

Tolerance pada toksikologi yaitu :

response yang menurun pada pemberian dosis yang sama pada site of action yang sama.

penurunan reaksi antara bahan kimia dan bahan efektor biologis.

Tolerance BUKANLAH :

semacam resistensi beberapa strain kelinci terhadap Atropin, karena diketahui bahwa kelinci memiliki enzim Atropinase sehingga pada pemberian pertama kali kelinci sudah resisten terhadap Atropin.

tachyphylaxis yaitu :

tolerance yang didapat segera pada pemberian beberapa kali dalam beberapa jam saja.

Contoh : Efedrine kalau diberikan terus menerus pada dosis berikutnya akan menunjukkan efek yang menurun / semakin menurun.

Perbedaan pengertian tachyphylaxis tidak sama dengan tolerance.

Contoh tolerance pada kehidupan sehari-hari misalnya pada anak muda yang mulai belajar merokok, pada mulanya akan batuk-batuk, akan tetapi bila diteruskan menghisapnya lama kelamaan akan bisa tahan terhadap asap. (Tolerance meningkat karena resistensi meningkat)

Perlu diketahui pula bahwa tolerance ada kaitannya dengan SAR, dan tolerance merupakan faktor yang konstan pada addiksi.

kesimpulan

Response yang berbeda pada individu-species berbeda, padahal diberikan dosis yang sama dengan dosis yang sama, mungkin disebabkan adanya faktor-faktor biologis yang berbeda pada setiap species tersebut. Faktor biologis yang dimaksud adalah apa yang telah dikemukakan di atas antara lain :

- Cara translokasi
- Kapasitas cadangan fungsional
- Strage
- Tolerance, tachyphylaxis dll.