



molecule

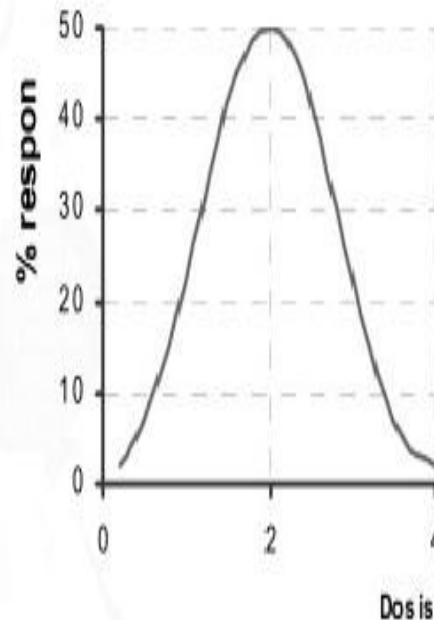
PENETAPAN KISARAN DOSIS

WIJAYA HUSADA

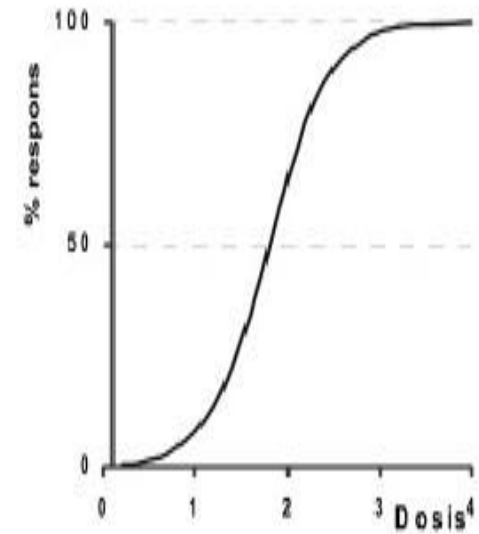
Karakteristik Pemaparan

- Karakteristik pemaparan dan spectrum efek secara bersamaan membentuk hubungan korelasi yang dikenal sebagai **hubungan dosis-respons**. Respons timbul karena adanya bahan kimia yang diberikan dan respons berhubungan dengan dosis. Dalam penggunaan dosis-respon harus ada metode kuantitatif untuk mengukur secara tepat toksisitas dari suatu bahan kimia. Dosis-respons dinyatakan dengan suatu indek Lethal Dosis (LD50) dan Lethal Concentration (LC50).

Hubungan Dosis-Respon



plot frekuensi-respon hipotesis



plot % komulatif-respon hipotesis

Kurva dosis-respons, artinya hubungan antara % individu yg diperiksa, yg memberikan suatu efek pada dosis tertentu.



Karakteristik Pemaparan

- ❑ Efek merugikan / toksik pada sistem biologis dapat disebabkan oleh bahan kimia yang mengalami biotransformasi dan dosis serta susunannya cocok untuk menimbulkan keadaan toksik.
- ❑ Respon terhadap bahan toksik tersebut antara lain tergantung kepada sifat fisik dan kimia, situasi paparan, kerentanan sistem biologis, sehingga bila ingin mengklasifikasikan toksisitas suatu bahan harus mengetahui macam efek yang timbul dan dosis yang dibutuhkan serta keterangan mengenai paparan dan sasarannya.
- ❑ Perbandingan dosis lethal suatu bahan kimia toksik dan perbedaan jalan masuk dari paparan sangat bermanfaat berkaitan dengan absorpsinya.
- ❑ Suatu bahan toksik dapat diberikan dalam dosis yang sama tetapi cara masuknya berbeda. Misalnya bahan toksik pertama melalui intravena, sedangkan bahan lainnya melalui oral, maka dapat diperkirakan bahwa bahan toksik yang masuk melalui intravena memberi reaksi cepat dan segera. Sebaliknya bila dosis yang diberikan berbeda maka dapat diperkirakan absorpsinya berbeda pula, misalnya suatu bahan masuk kulit dengan dosis lebih tinggi sedangkan lainnya melalui mulut dengan dosis yang lebih rendah maka, dapat diperkirakan kulit lebih tahan terhadap racun sehingga suatu bahan kimia untuk dapat diserap melalui kulit diperlukan dosis tinggi.

Efek Toksik Di Dalam Tubuh Tergantung Pada :

1) Reaksi alergi

- ❑ Alergi adalah reaksi yang merugikan yang disebabkan oleh bahan kimia atau toksikan karena peka terhadap bahan tersebut. Kondisi alergi sering disebut sebagai “hipersensitif”, sedangkan reaksi alergi atau reaksi kepekaannya dapat dipakai untuk menjelaskan paparan bahan kimia yang menghasilkan efek toksik. Reaksi alergi timbul pada dosis yang rendah sehingga kurve dosis responnya jarang ditemukan.
- ❑ Contoh : Pneumonitis Hipersensitivitas suatu peradangan paru yang terjadi akibat reaksi alergi terhadap alergen (bahan asing) yang terhirup. Berupa pneumonitis hipersensitivitas yang paling terkenal adalah paru-paru petani (farmer's lung), yang terjadi sebagai akibat menghirup bakteri termofilik di gudang tempat penyimpanan jerami (yang berjamur) secara berulang. Penyakit kronik bisa menyebabkan terjadinya fibrosis paru (pembentukan jaringan parut pada paru).

2) Reaksi ideosinkrasi

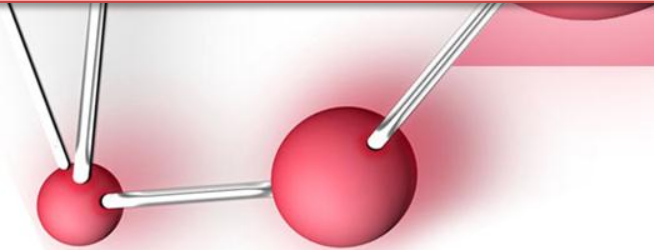
- ❑ Merupakan reaksi abnormal secara genetis akibat adanya bahan kimia. Toksisitas cepat dan lambat. Toksisitas cepat merupakan manifestasi yang segera timbul setelah pemberian bahan kimia. Sedangkan toksisitas lambat merupakan manifestasi yang timbul akibat bahan kimia atau toksikan selang beberapa waktu dari waktu timbul pemberian.
- ❑ Contoh : efek samping rimpafisin dan isoniazid (INH) pada penderita Tuberkulosis dapat menyebabkan kerusakan hati.
- ❑ Cyanobacteria termasuk uniselular berflagel dan banyak di temukan di air tawar paling menyebabkan efek kesehatan serius yang disebabkan oleh air minum yang mengandung toxins (cyanobacteria), Hepatotoxins (yang mempengaruhi hati) yang diproduksi oleh beberapa jenis dari cyanobacteria, misalnya :Microcystis.

Efek Toksik Di Dalam Tubuh Tergantung Pada :

3) Toksisitas setempat dan sistemik

- Perbedaan efek toksik dapat didasarkan pada lokasi manifestasinya. Efek setempat didasarkan pada tempat terjadinya yaitu pada lokasi kontak yang pertama kali antara sistem biologi dan bahan toksikan.
- Efek sistemik terjadi pada jalan masuk toksikan kemudian bahan toksikan diserap, dan didistribusi hingga tiba pada beberapa tempat. Target utama efek toksisitas sistemik adalah sistem syaraf pusat kemudian sistem sirkulasi dan sistem hematopoitik, organ viseral dan kulit, sedangkan otot dan tulang merupakan target yang paling belakangan.
- Contoh : Fenol (C_6H_5OH) pelarut selain menimbulkan rasa nyeri (Lokal) Dermatitis, juga dapat menyebabkan depresi pada susunan syaraf pusat.

Respon Toksik Tergantung Pada:



- Sifat kimia dan fisik dari bahan tersebut
- Situasi pemaparan
- Kerentanan sistem biologis dari subyek.

JALUR MASUK DAN TEMPAT PEMAPARAN

Jalur utama bahan toksik masuk ke tubuh :

1. Saluran pencernaan (ingesti);
 2. Paru-paru (inhalasi);
 3. Kulit (topikal) dan
 4. Jalur parenteral lain.
- Penyebab efek paling besar dan respons cepat intravena > inhalasi > intra peritoneal > subkutan > intramuskular > intradermal > oral > topikal
 - Bahan kimia yang didetoksifikasi di hati akan < toksik bila diberikan via oral d/p via inhalasi
 - Pemaparan bahan toksik di lingkungan industri inhalasi dan topikal, sedangkan keracunan akibat kecelakaan/bunuh diri ingesti oral

TOKSIKOMETRIK

Toksikologi erat hubungannya dengan penilaian kuantitatif tentang berat dan kekerapan efek toksik sehubungan dengan terpaparnya makhluk hidup.

Sifat spesifik dan efek suatu paparan secara bersama-sama akan membentuk suatu hubungan yang lazim yang disebut sebagai hubungan dosis-respon



TOKSIKOMETRIK

Studi yang mempelajari dosis dan respon yang dihasilkan

Efek toksik

Lethal Dosis 50

Penilaian Toksisitas

- ▶ Toksisitas suatu bahan beracun ditentukan melalui berbagai cara,
- ▶ melalui percobaan binatang, yang ditentukan secara kualitatif dan kuantitatif.
- ▶ Untuk mengetahui toksisitas bahan dikenal LD50, yaitu Dosis yang menimbulkan kematian pada 50% individu
- ▶ Suatu zat beracun dengan dengan LD50 (lethal dose 50) yang lebih kecil, menunjukkan bahwa zat tersebut relatif lebih beracun.



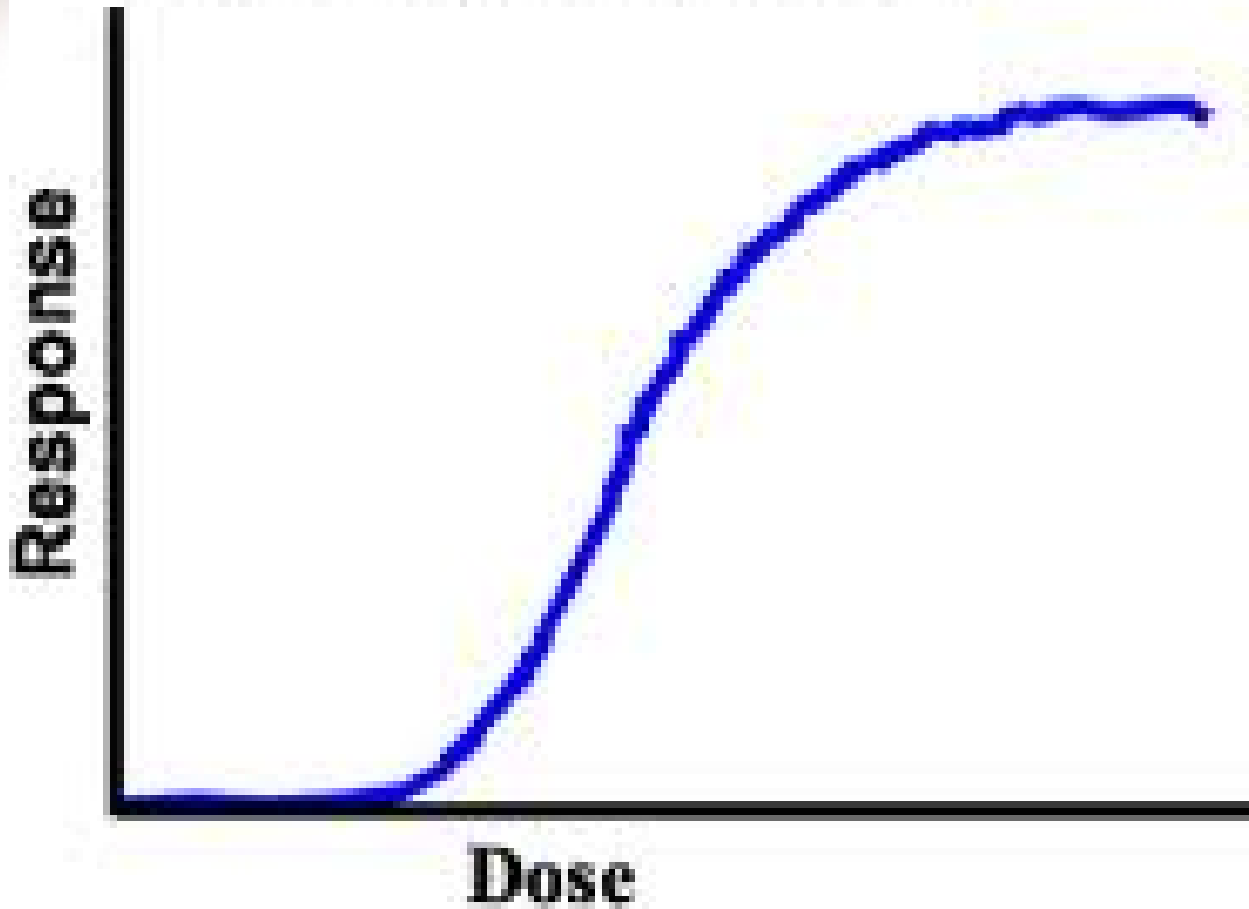
Hubungan Dosis Respon

Penggunaan hubungan dosis-respon dalam toksikologi harus memperhatikan beberapa asumsi dasar:

- Respon bergantung pada cara masuk bahan dan respon berhubungan dengan dosis
- Adanya molekul atau reseptor yang berinteraksi dengan bahan kimia dan menghasilkan suatu respon
- Respon yg dihasilkan dan tingkat respon berhubungan dengan kadar agen pada daerah yg reaktif. Kadar pada tempat tersebut berhubungan dgn dosis yang masuk.

molecule

Dose Response Curve



Kurva Dosis Respon

Pada kurva dosis-respon nampak beberapa hubungan antara jumlah zat kimia sebagai dosis, organisme mendapat perlakuan dan setiap efek yang disebabkan oleh dosis tersebut.

Dimana dengan meningkatnya dosis akan seiring dengan meningkatnya respon yang dihasilkan.

Hubungan Dosis Respon

Pengamatan hubungan antara dosis atau konsentrasi dan kerja suatu bahan kimiadapat dilakukan dengan cara:

1. Menguji frekuensi efek yg timbul pada satu objek percobaan dengan mengubah-ubah dosis (hubungan dosis-reaksi)
2. Mengubah dosis, kemudian mengukur intensitas kerja (hubungan dosis-kerja)

Hubungan Dosis Respon

Perilaku efek suatu bahan kimia digambarkan sebagai **peningkatan dosis akan meningkatkan efek** sampai efek maksimal tercapai.

Adanya paparan dapat berupa respon yang mematikan (***lethal response***) dan respon yang tidak mematikan (***non-lethal response***)

Bahan kimia dgn toksisitas rendah memerlukan dosis besar untuk menghasilkan efek toksik. Sedangkan bahan kimia toksisitas tinggi biasanya memerlukan dosis kecil untuk menghasilkan efek toksik.

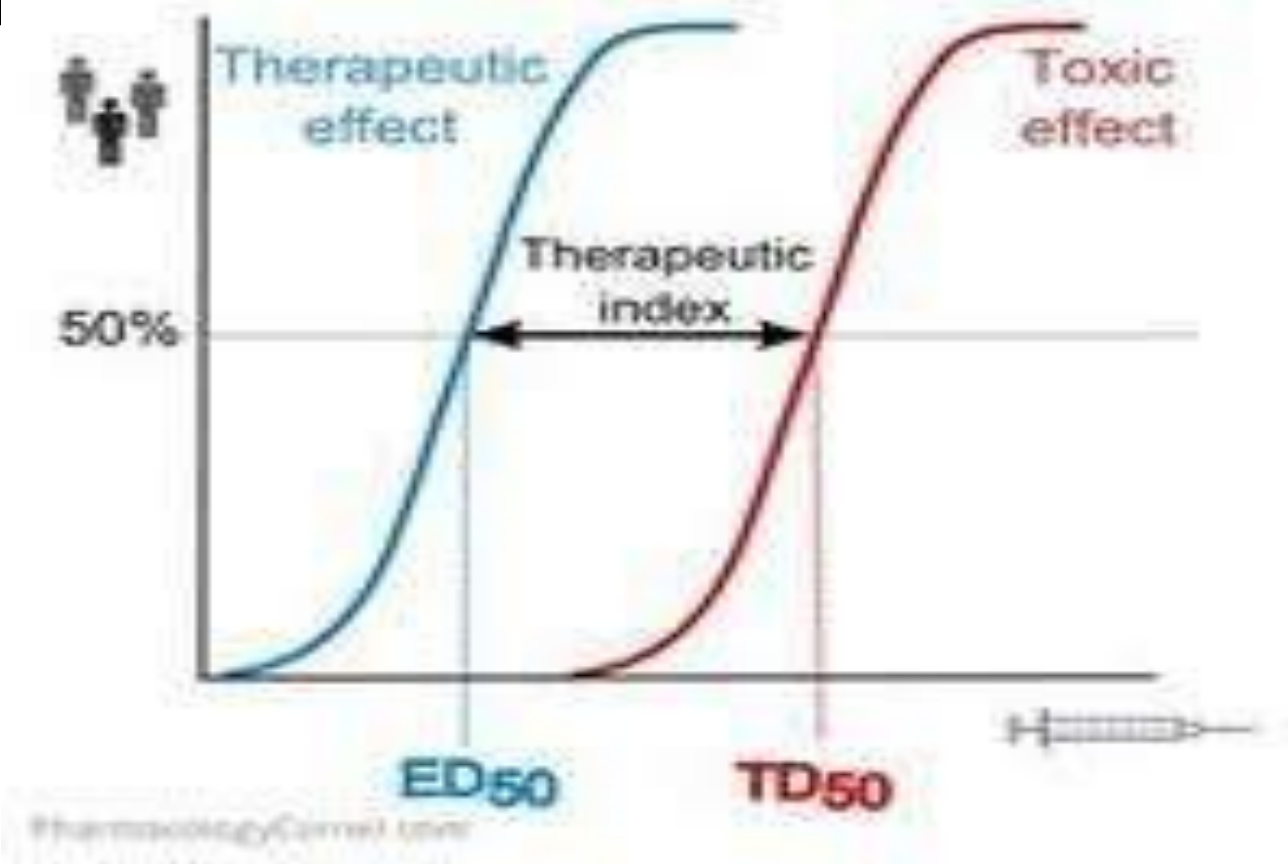
Lethal Dose 50

- LD50 secara statistik merupakan dosis tunggal suatu bahan tertentu pada uji toksisitas yg menyebabkan kematian 50% dari populasi hewan uji.
- ❑ LD50 adalah dosis tunggal dari suatu zat yang secara statistik diharapkan dapat menyebabkan kematian sebanyak 50% dari hewan percobaan selama 14 hari paparan.
- ❑ Lethal Dosis 50 dibagi menjadi 3, yaitu LD50 melalui mulut dan LD50 kulit yaitu zat kimia diberikan dosis dalam miligram tiap kilogram berat badan yang mengakibatkan kematian setengah (50%) dari populasi hewan percobaan pada waktu tertentu serta LC50 (lethal concentration) yaitu kadar zat kimia beracun di dalam udara yang menyebabkan matinya 50% hewan percobaan dan biasanya dinyatakan dalam satuan miligram tiap meterkubiknya.
- ❑ Sebagai contoh LD50 dari Acrylamid adalah 124 ppm, artinya pada konsentrasi 124 ppm 50% dari hewan percobaan mati selama masa percobaan 14 hari.

molecule

Lethal Dose 50 (LD50)

Istilah LD50 pertama kali dikenal sebagai indeks



Lethal Dose 50 (LD50)

Kegunaan LD₅₀ antara lain:

1. Klasifikasi zat kimia sesuai toksisitas relatifnya
2. Evaluasi dampak keracunan yg tidak disengaja dan perencanaan penelitian toksisitas sub-akut dan kronik pada hewan
3. Memberi informasi dalam merencanakan pengujian obat pada manusia dan dalam pengendalian mutu zat kimia, deteksi pencemaran toksik serta perubahan fisik yg mempengaruhi BA



molecule

Prinsip Dosis-Respon dalam Lingkungan

Kerusakan pada bagian organisme dapat dikontrol dgn cara absorpsi toksikan oleh mikroorganisme, degradasi, dan eliminasi toksikan.

Organisme yang berada di sekitar bahan kimia alami maupun buatan akan mengalami keracunan apabila terpapar secara berlebihan.

Sehingga penting mengetahui posisi bahan kimia di udara, air, dan tanah.

Nilai Ambang Batas Bahan Toksik

Penetapan secara akurat nilai ambang batas toksikan tergantung pada beberapa faktor:

- Ukuran sampel dan replikasi
- Jumlah endpoint (titik akhir) yg diamati
- Jumlah dosis atau konsentrasi bahan toksik
- Kemampuan untuk mengukur endpoint
- Keragaman instrinsik dari endpoint dalam populasi hewan coba
- Metode statistik yang digunakan



molecule

Nilai Ambang Batas Bahan Toksik

Klasifikasi toksikan sesuai dengan toksisitas relatif

Kategori	LD ₅₀
Supertoksik	5 mg/kg atau kurang
Amat sangat toksik	5-50 mg/kg
Sangat toksik	50-500 mg/kg
Toksik sedang	0,5-5 g/kg
Toksik ringan	5-15 g/kg
Praktis tidak toksik	> 15 g/kg

Derajat Toksisitas Zat Kimia Berdasarkan LD50 dan LC50

Klasifikasi	Cara masuk		
	Oral	Dermal	Inhalasi
	LD50 (mg/kg BB)	LD50 (mg/kg BB)	LC50 (mg/m ³)
Supertoxic	<5	<250	<200
Extremely toxic	5 – 50	250 – 1000	250 - 1000
Very toxic	50 – 500	1000 – 3000	1000 – 10.000
Moderately toxic	500 – 5000	3000 – 10.000	10.000 – 30.000
Alightly toxic	> 5000	> 10.000	> 30.000

- Catatan : Suatu zat beracun dengan LD50 lebih kecil menunjukkan zat tersebut relatif lebih beracun (toksik), demikian pula sebaliknya.

Efek Bahan Kimia terhadap Manusia

1. Lokal dan Sistemik
 2. Reversibel : iritasi, korosi
Irreversibel : Ca, mutasi gen, sirosis hati
3. Segera : keracunan sianida
Tertunda : karsinogenik
4. Hipersensitivitas (alergi) dan idiosinkrasi

Perjalanan Bahan Toksik

- *Port d' entry* : hidung, mulut, kulit, mukosa
- Absorpsi : sal. cerna, kulit, paru-paru
- Distribusi : darah barrier/sawar seluruh tubuh
- Biotransformasi : **hati**, paru-paru, lambung, usus, kulit, ginjal
- Ekskresi : urin, hati, paru-paru



molecule

Tingkat bahaya pada manusia dipengaruhi oleh

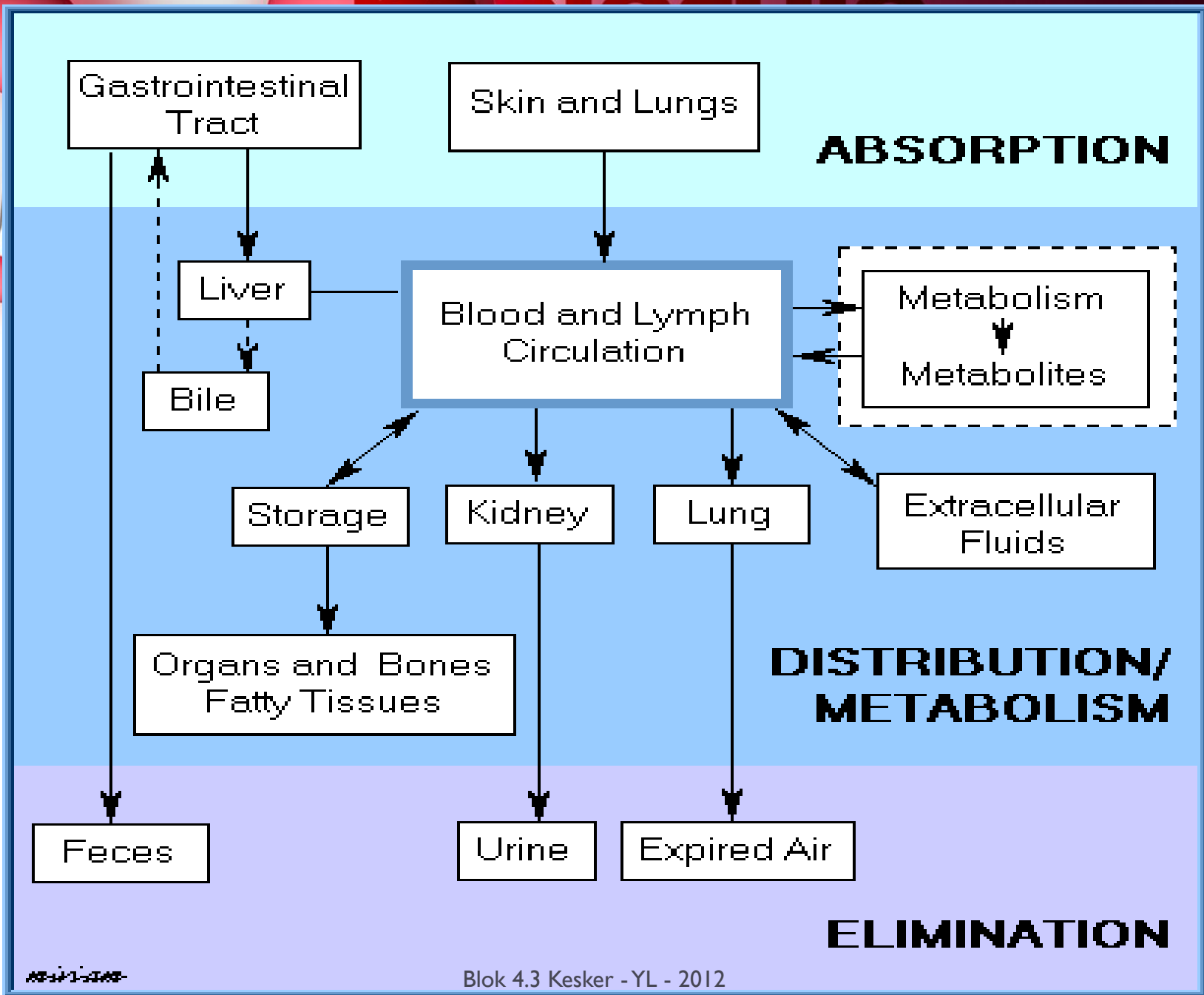
1. Daya racun (LD50 atau LC50)
2. Cara masuk bahan Kimia / Route of Entry
(sal. Nafas, sal. Cerna atau kulit)
3. Konsentrasi (dosis) dan Lama paparan (terus menerus / intermitten)
4. Efek kombinasi
5. Kerentanan individu (tgt karakteristik)

Entry Ways for Toxicants

	ROUTE	ENTRY	CONTROL
	Ingestion	mouth, stomach	rules on eating, drinking, smoking
*	Inhalation	mouth, nose	ventilation, hoods, protection equipment
	Injection	cuts in skin	protective clothing
*	Dermal Absorption	skin	protective clothing

* industrially most significant





molecule

