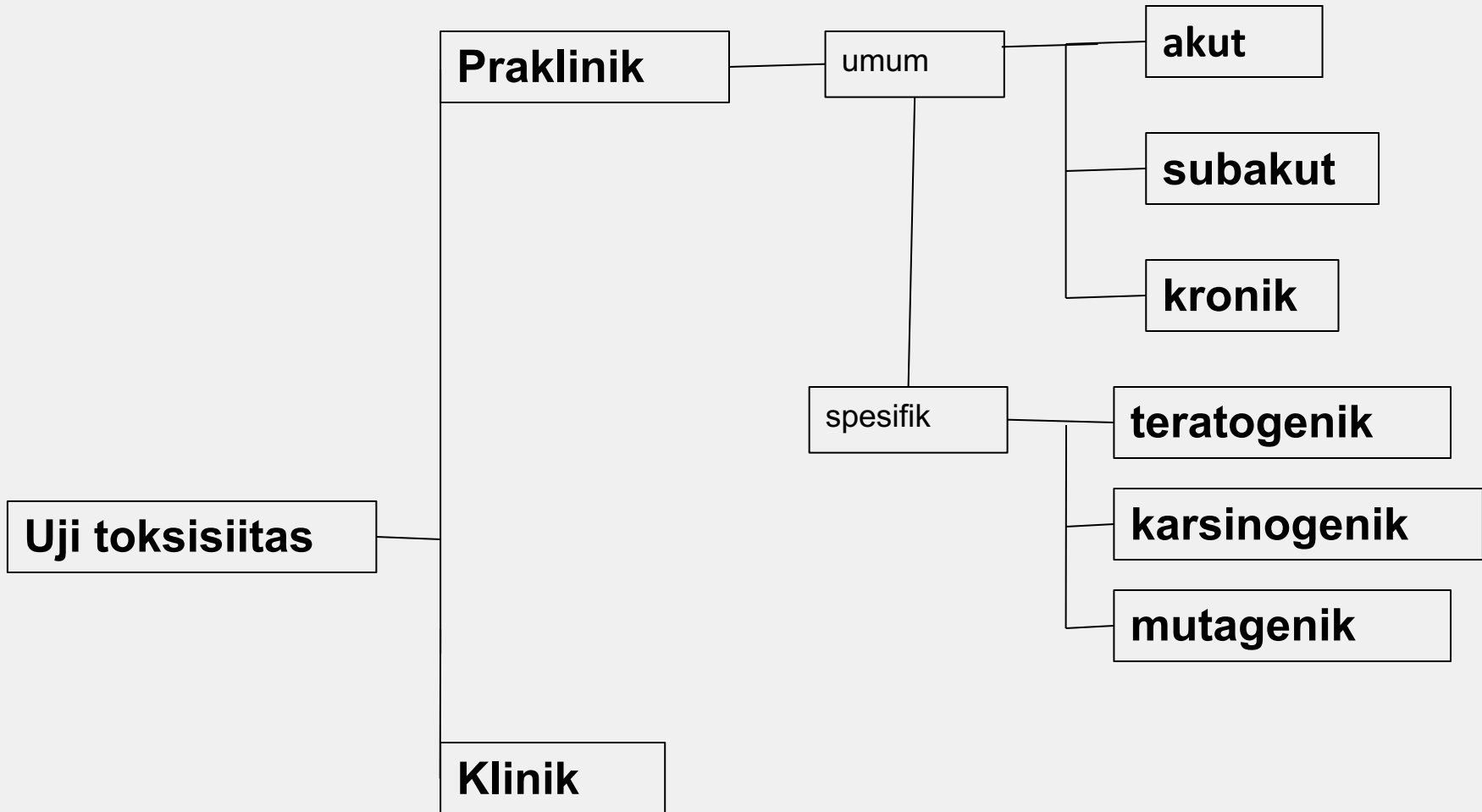


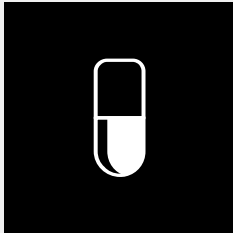
Uji Toksisitas

MOOC 2022



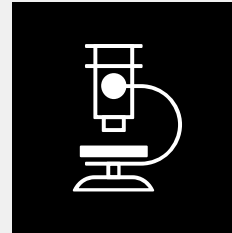


UJI TOKSISITAS



UJI PRAKLINIK

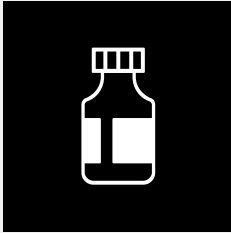
uji yang dilakukan pada **hewan uji** untuk mendeteksi efek toksik pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis respon yang khas dari sediaan uji.



UJI KLINIK

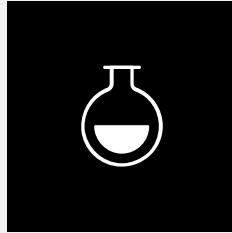
suatu pengujian khasiat obat baru pada **manusia**, di mana sebelumnya diawali oleh pengujian pada binatang atau uji pra klinik.

UJI TOKSISITAS PRAKLINIK UMUM



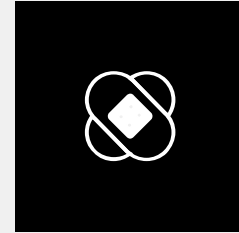
AKUT

Uji untuk mendeteksi efek toksik yang muncul dalam waktu singkat dalam **dosis tunggal**, atau **dosis berulang** yang diberikan dalam waktu **24 jam**



SUBAKUT

uji yang digunakan untuk mengetahui **toksisitas** suatu senyawa yang dilakukan pada hewan coba dengan sedikitnya **tiga tingkat dosis**, umumnya dalam jangka **waktu 28 hari**



KRONIK

efek toksik yang ditimbulkan karena penggunaan bahan-bahan yang bersifat toksik selama beberapa bulan atau tahun (**waktu paparan >3 bulan**)

UJI TOKSISITAS PRAKLINIK SPESIFIK

1

TERATOGENIK

uji toksisitas khusus yang ditunjukkan untuk mengetahui efek toksik suatu senyawa terhadap **fetus** atau **janin**

2

KARSINOGEN

uji untuk mengetahui apakah suatu zat jika dipakai dalam jangka panjang akan dapat menimbulkan **kanker**

3

MUTAGENIK

uji yang dilakukan untuk mengetahui kemungkinan adanya senyawa **mutagen**

Tata Cara Pelaksanaan

Terdapat beberapa indikator yg harus diamati :

➡ Pemilihan spesies hewan

yang lazim digunakan adl tikus, mencit, marmut, kelinci, babi, anjing, monyet & yang paling sering digunakan adl mencit.

➡ Perlakuan Hewan Percobaan

Hewan coba dikarantina 7-14 hari dg tujuan menghilangkan stres akibat transportasi & utk mengkondisikan hewan dg suasana lab.

➡ Cara pemberian

diberikan melalui jalur yang biasa digunakan pada manusia. Jalur oral paling sering digunakan. Bila akan diberikan per oral, zat tersebut harus diberikan dengan sonde. Selain itu juga dapat digunakan melalui jalur dermal, inhalasi, parenteral

➡ Dosis & jumlah hewan

- Kisaran dosis diperkirakan 10-90 % mati
- \geq jenis hewan , saran : > 4 (rodent+non)
- Jantan & betina, satu galur, dewasa, sehat, variasi bobot $\leq 10\%$

➔ Pengamatan & Pemeriksaan

- ✓ Setelah toksikan diberikan, jumlah hewan yang mati & waktu kematiannya harus diamati untuk memperkirakan LD₅₀.
- ✓ tanda-tanda toksisitasnya harus dicatat

Sistem	Tanda Toksik
Autonomik	Membran niktitans melemas, eksoftalmos, hipersekresi hidung, saliva, diare, keluar air seni, piloereksi
Perilaku	Sedasi, gelisah, posisi duduk kepala ke atas, pandangan lurus ke depan, kepala terduduk, depresi berat, sering menjilat-jilat tubuh
Sensorik	Peka terhadap nyeri, righting reflex, refleks kornea, refleks labirin, penempatan dan tulang belakang, peka terhadap bunyi dan sentuhan, fonasi
Neuromuskuler	Aktivitas meningkat atau berkurang, fasikulasi, tremor, konvulsi, ataksia, lemas
Kardiovaskuler	Denyut jantung meningkat atau berkurang, sianosis, vasokonstriksi, vasodilatasi
Pernafasana dan Mata	Hipopnea, dispnea, terengah-engah, midriasis, miosis, lakrimasi, ptosis
Gastrointestinal, gastrourinary	Salivasi, berdahak, diare, ingusan, berak atau kencing berdarah, konstipasi
Kulit	Piloereksi, menggigil, eritema, edema, nekrosis, bengkak

Lethal Dose 50 (LD₅₀)

- Lethal Dose 50 adalah suatu besaran yang diturunkan secara statistik, guna menyatakan dosis tunggal sesuatu senyawa yang diperkirakan dapat mematikan atau menimbulkan efek toksik yang berarti pada 50% hewan coba setelah perlakuan.
- LD₅₀ merupakan tolak ukur kuantitatif yang sering digunakan untuk menyatakan kisaran dosis letal.

- Hasil dari uji LD₅₀ yang harus dilaporkan selain jumlah hewan yang mati, juga harus disebutkan durasi pengamatan.
- semakin kecil nilai LD₅₀, semakin toksik senyawa tersebut. Demikian juga sebaliknya, semakin besar nilai LD₅₀, semakin rendah toksisitasnya.
- Potensi ketoksikan akut senyawa pada hewan coba dibagi menjadi beberapa kelas, adalah sebagai berikut :

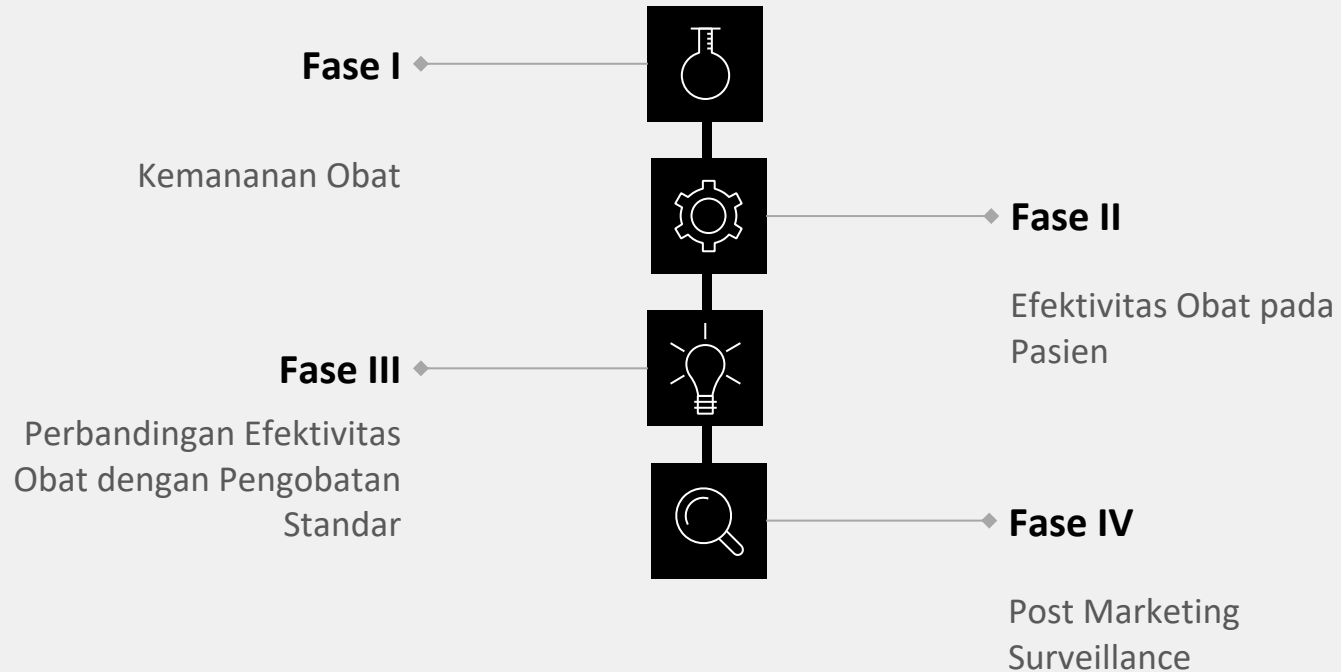
No.	Kelas	LD ₅₀ (mg/KgBB)
1	Luar biasa toksik	1 atau kurang
2	Sangat toksik	1 – 50
3	Cukup toksik	50 – 500
4	Sedikit toksik	500 – 5000
5	Praktis tidak toksik	5000 – 15000
6	Relatif kurang berbahaya	lebih dari 15000

Loomis (1978)¹⁴

Beberapa hal yang dapat mempengaruhi nilai LD50 antara lain

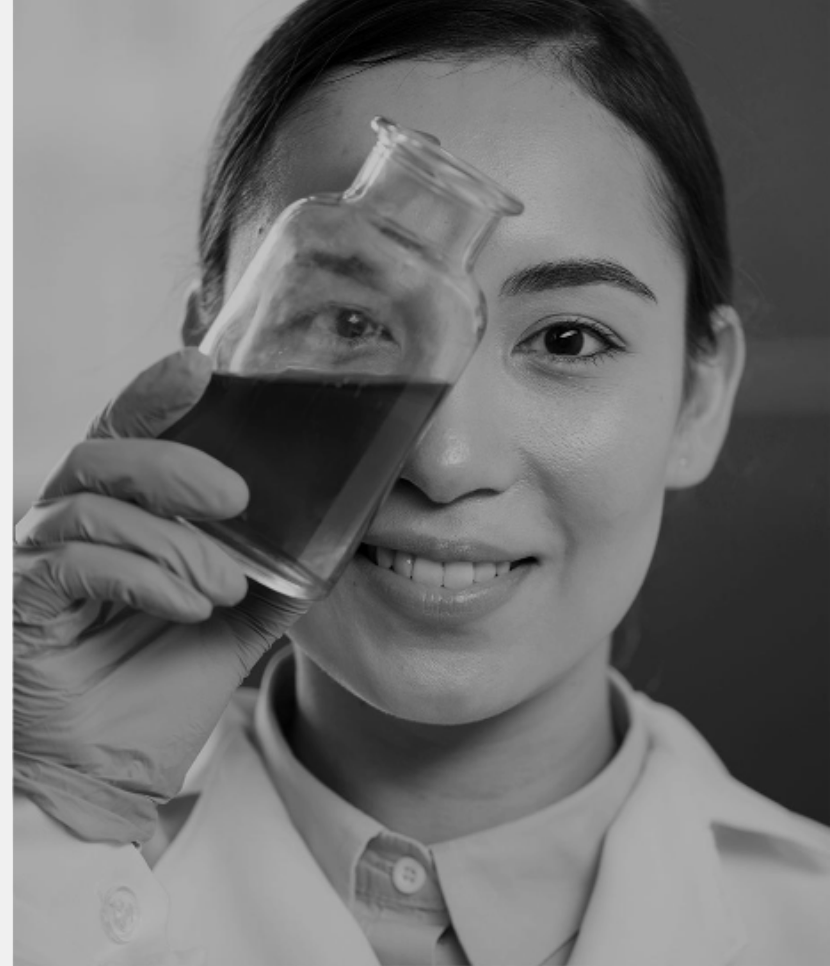
- Spesies
- Strain
- jenis kelamin
- Umur
- berat badan
- Gender
- kesehatan nutrisi

Uji Klinik



Uji Klinik FASE I

Penelitian awal untuk uji coba obat baru (Investigation New Drug; IND) pada manusia untuk mengetahui aspek keamanan, farmakokinetik dan farmakodinamik obat, dengan menggunakan subjek manusia sehat. Penelitian ini dilakukan untuk menilai efek samping terkait dengan dosis.



Uji Klinik FASE II

Uji obat baru yang telah melalui Uji Klinik Fase I, yang bertujuan untuk mengetahui metabolisme obat, dosis optimum dalam mengatasi penyakit atau gejala penyakit tertentu, hubungan antara aktivitas dengan mengatasi penyakit atau gejala penyakit tertentu, hubungan antara aktivitas dengan struktur, obat yang merupakan media/ alat untuk mempelajari fenomena biologis atau proses penyakit; dengan menggunakan subjek manusia sakit





Uji Klinik FASE III

Uji obat baru yang telah dinyatakan lolos Uji Fase II, yang bertujuan untuk mengetahui efektivitas obat terhadap gejala atau gejala penyakit tertentu, dengan menggunakan subjek manusia sakit, dengan atau tanpa control, biasanya dilakukan dengan jumlah subjek cukup banyak. Hasil penelitian merupakan bukti awal efektifitas obat dan memberikan informasi tambahan mengenai efektifitas dan keamanan obat. Informasi yang dihasilkan diperlukan untuk melakukan evaluasi secara menyeluruh tentang hubungan antara manfaat-risiko, dan juga menyediakan dasar yang tepat untuk memberikan label pada obat yang diteliti. Jika obat tersebut dinyatakan lolos Uji Fase III umumnya akan mendapat ijin resmi untuk dipasarkan

Uji Klinik FASE IV

Uji obat baru yang telah dinyatakan lolos Uji Fase III, yang bertujuan untuk memonitor keamanan, efektivitas dan efek samping obat setelah obat dipasarkan dalam jangka waktu tertentu.





Sekian ...