



STIKES PRIMA INDONESIA

RESPON TOKSIK PADA SISTEM SARAF

Dosen Pengampu: apt. Wiwin Alfianna, M.Farm

NAMA KELOMPOK:

- NURLAILI AFIYAH (12024039)
- PARAS AYU CHANIA (12024042)
- RESTIA WINDA (12024045)

PENDAHULUAN

Neurotoksisitas merupakan gangguan pada sistem saraf akibat paparan zat toksik. Sistem saraf memiliki kebutuhan energi yang tinggi untuk mempertahankan fungsi neuron sehingga rentan terhadap berbagai neurotoksikan. Neurotoksikan dapat menargetkan neuron, akson, mielin, maupun sistem neurotransmitter, sehingga mengganggu penghantaran impuls saraf dan menyebabkan gangguan fungsi hingga kerusakan sistem saraf.

KARAKTERISTIK SISTEM SARAF YANG MEMPENGARUHI RESPONS TERHADAP TOKSIKAN

SAWAR DARAH-OTAK (BBB)

- Sebagai penghalang antara darah dan otak
- Dibentuk oleh sel endotel + sel glia
- Memiliki tight junction
- Zat masuk tergantung:
 - transport aktif
 - kelarutan lipid
- Tidak semua area terlindungi
- Belum sempurna pada bayi

KEBUTUHAN ENERGI

Neuron bergantung pada respirasi aerob

Otak sensitif terhadap:

- kekurangan O_2
- kekurangan glukosa
- Toksikan (misal: sianida, CO) → ganggu energi

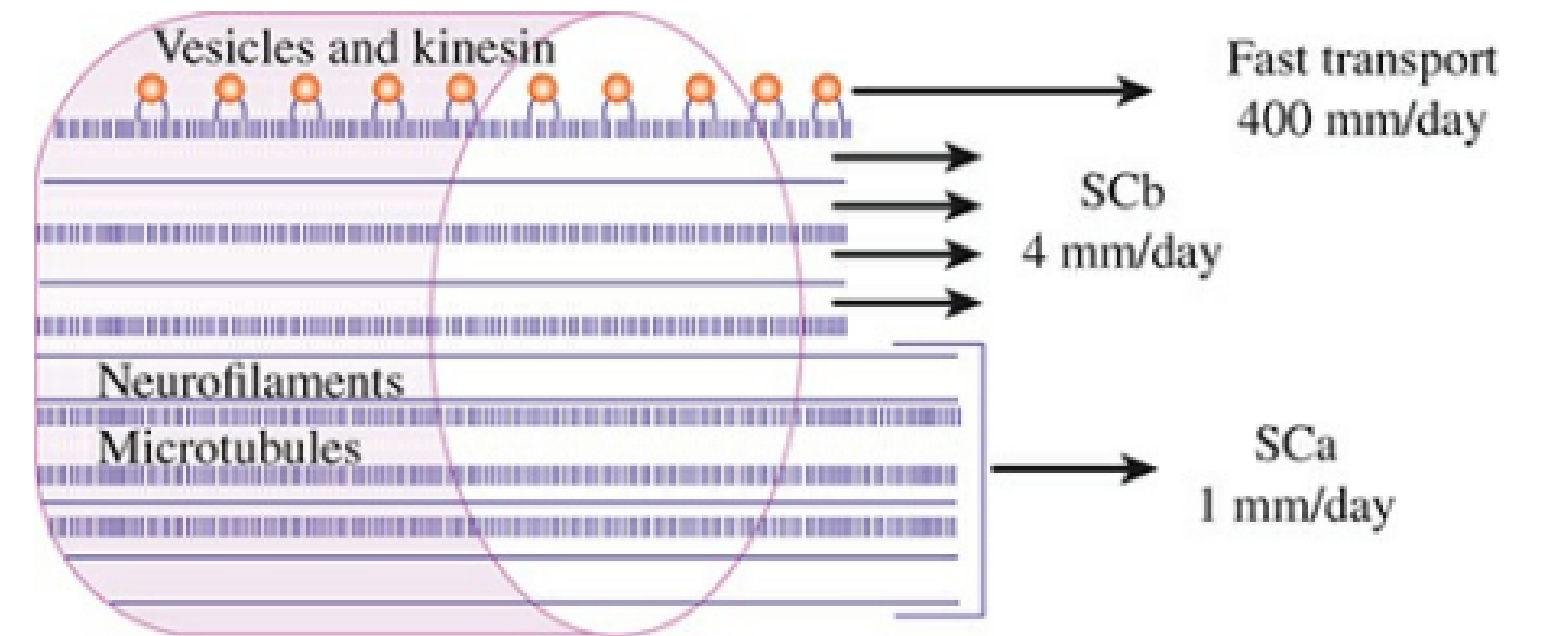
Dampak:

- efek langsung pada neuron
- hipoksia / iskemia

KARAKTERISTIK SISTEM SARAF YANG MEMPENGARUHI RESPONS TERHADAP TOKSIKAN

TRANSPORT AKSONAL

- Transport aksonal adalah proses perpindahan materi di sepanjang akson neuron
- Transport berlangsung melalui mikrotubulus dengan bantuan protein motor
- Kinesin berperan dalam anterograde transport, sedangkan dynein pada retrograde transport
- Fast axonal transport membawa vesikel dengan kecepatan ± 400 mm/hari
- SCb (slow component b) membawa protein struktural dan protein larut
- SCa (slow component a) membawa neurofilamen dan mikrotubulus



POLA CEDERA NEUROTOKSIK

A. Neuron normal

B. Neuropati (kematian neuron)

- Hilangnya neuron secara keseluruhan
- Diikuti gliosis (reaksi astrosit)

C. Aksonopat

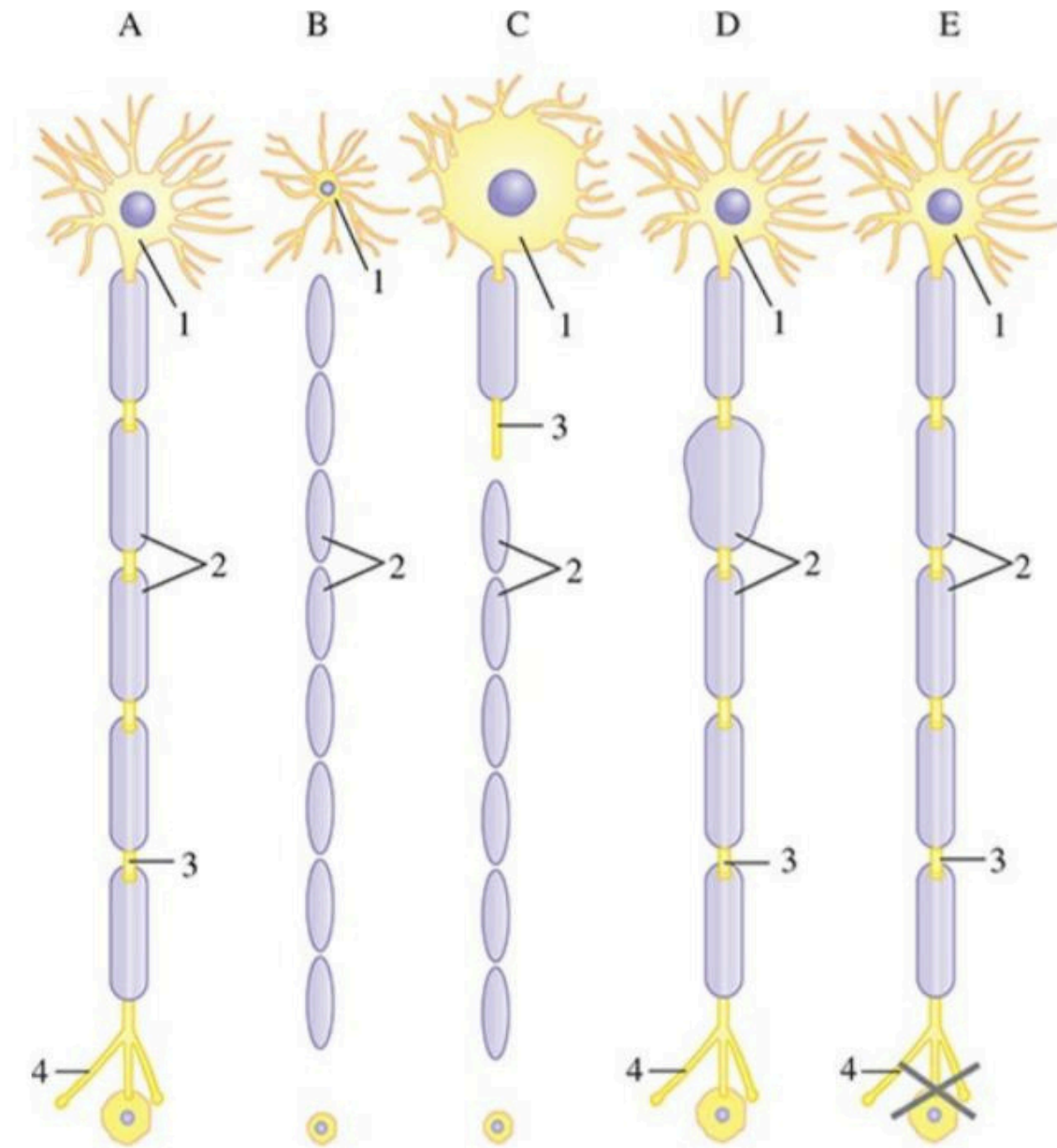
- Cedera utama pada akson
- Degenerasi akson

D. Mielinopati

- Gangguan/kerusakan mielin atau sel pembentuk mielin

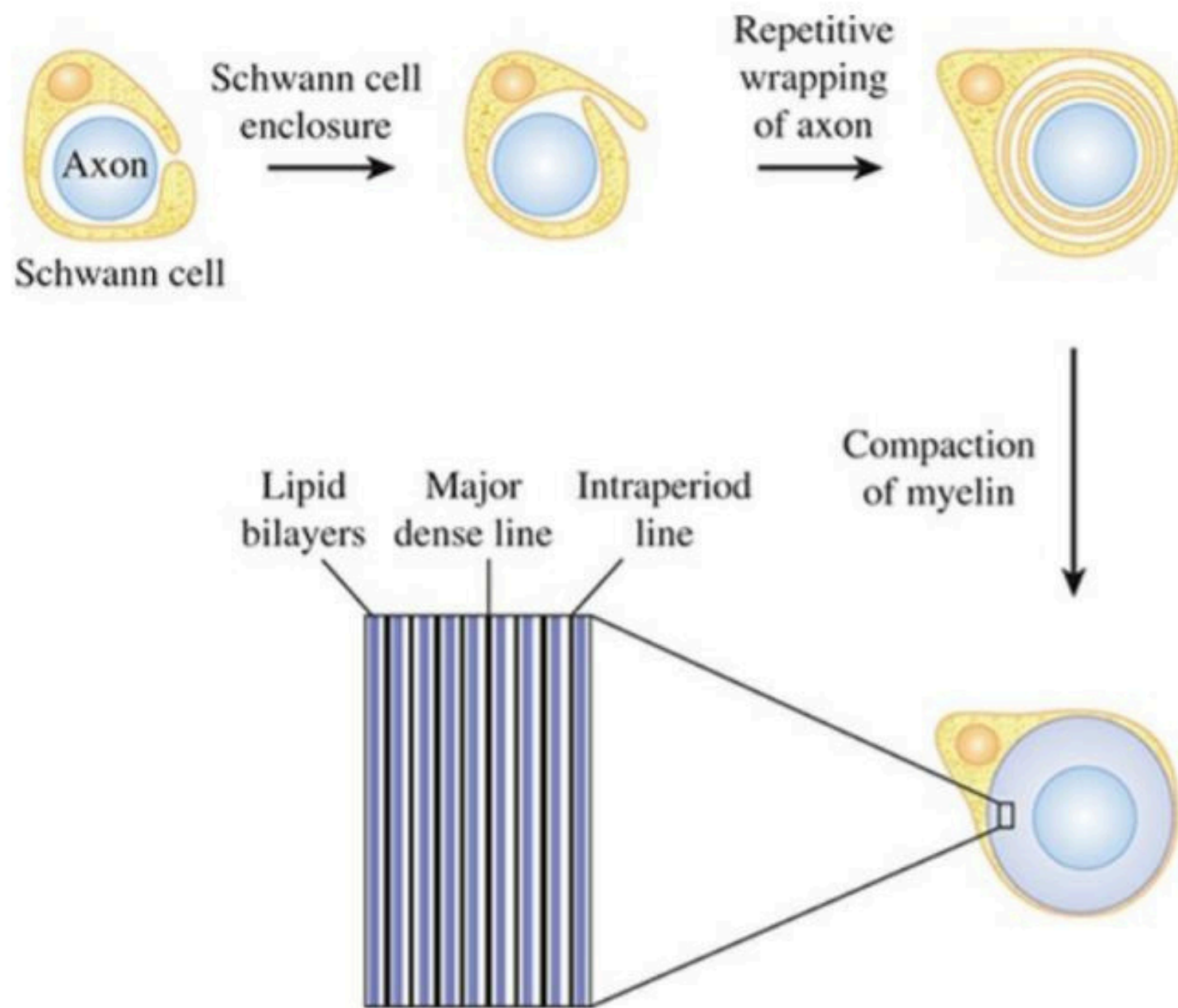
E. Gangguan neurotransmisi

- Toksin menghambat transmisi sinyal syaraf
- Mengganggu proses eksitasi/inhibisi sinaps



1. Badan sel & dendrit
2. Akson
3. Sel mielin
4. Sinaps

PEMBENTUKAN, PEMELIHARAAN DAN FUNGSI MIELIN



Terbentuk oleh:

- Oligodendrosit (SSP)
- Sel Schwann (SNP)

Proses: pembungkusan berlapis di sekitar akson

Hasil: mielin kompak sebagai isolator listrik

Fungsi: mempercepat penghantaran impuls saraf

Pemeliharaan: bergantung pada protein struktural & metabolisme lipid

Gangguan → demielinisasi

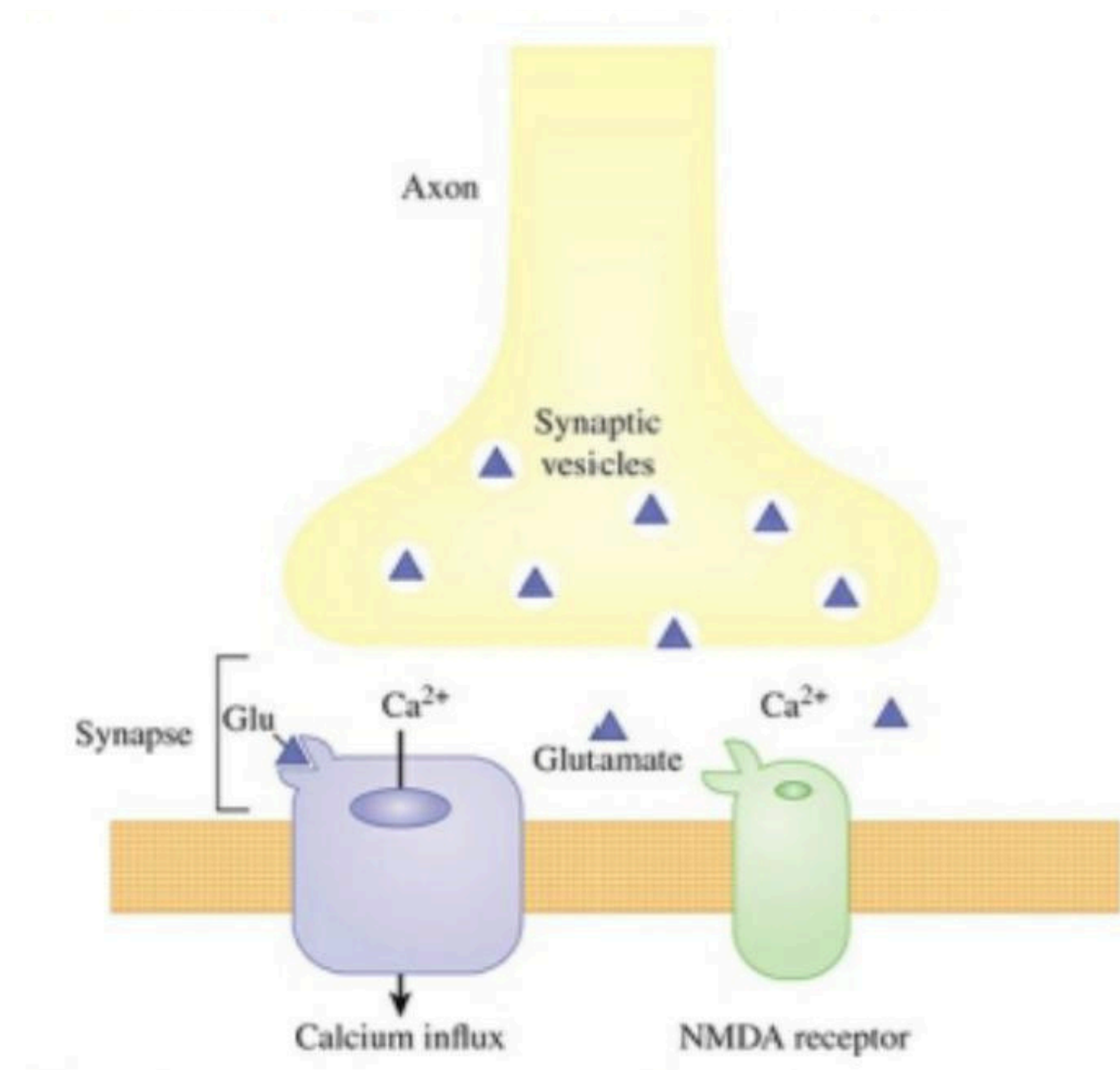
NEUROTRANSMISI

Merupakan proses komunikasi antar neuron yang terjadi di sinaps. Pada proses ini, neurotransmitter dilepaskan dari neuron presinaptik, kemudian berikatan dengan reseptor pada neuron postsinaptik dan menghasilkan respons sel pada neuron berikutnya.

MEKANISME SINAPS EKSTATORIK

- Glutamat → aktivasi reseptor NMDA
- Inluks Ca^{2+} ke dalam sel
- Terjadi eksitasi neuron
- Aktivasi berlebihan → eksitotoksisitas

SINAPS EKSTATORIK



MANIFESTASI FUNGSIONAL NEUROTOKSISITAS

1. Penilaian Neurotoksisitas

- Dilakukan dengan serangkaian uji (test battery)
- Mengamati perubahan fungsi saraf dari waktu ke waktu

2. Metode Pengujian

- Observasi perilaku
- Uji aktivitas motorik
- Pemeriksaan klinis lanjutan

3. Uji Elektrofisiologi

- Mengukur kecepatan hantaran saraf
- Menilai fungsi neuromotor

4. Fungsi yang Dinilai

- Sensorik (indra)
- Motorik (gerakan)
- Otonom
- Kognitif (memori, belajar)

NEUROPATHIES

Neoropati (Kerusakan Badan Sel Neuron)

Neuropati terjadi ketika toksikan bersifat spesifik terhadap neuron, menyebabkan cedera atau kematian sel (permanen). Kematian neuron bersifat irreversibel dan mencakup degenerasi sitoplasma, dendrit, dan akson, serta selubung mielin.

- Faktor Kerentanan Neuron: Tingkat metabolisme yang tinggi.
- Proses seluler yang panjang dan bergantung pada badan sel.
- Membran yang mudah tereksitasi (cepat mengalami depolarisasi dan repolarisasi).

AKSONOPATHIES

Kerusakan pada akson neuron dengan badan sel relatif masih utuh
Proses Mekanisme

- Gangguan transport aksonal
protein & organel tidak sampai ke ujung akson

- Disrupsi sitoskeleton
kerusakan mikrotubulus & neurofilamen

- Akumulasi neurofilame
menyebabkan pembengkakan akson
Peningkatan Ca^{2+} intraseluler aktivasi enzim proteolitik (calpain)

- Degenerasi distal (dying-back)
kerusakan dimulai dari ujung akson

- Demielinisasi sekunder
mielin rusak akibat kerusakan akson

Penyebab

- n-Heksana
- Karbon disulfida (CS_2)
- β, β' -Iminodipropionitrile (IDPN)
- Akrilamida

ASTROCYTES

Sel glia di sistem saraf berfungsi menjaga homeostasis ion dan neurotransmitter , mendukung metabolisme neuron, berperan dalam blood-brain barrier (BBB)

Mekanisme Neurotoksisitas pada Astrosit

Gangguan metabolisme energi

→ penurunan fungsi pendukung neuron

Akumulasi amonia

→ pembengkakan astrosit (edema otak)

Gangguan regulasi glutamat

→ peningkatan eksitotoksisitas

Stres oksidatif

→ kerusakan sel

Contoh Toksikan

Amonia (NH_3)

Nitrochemical

Methionine sulfoximine

Fluoroacetate & fluorocitrate

MYELINOPATHIES

Myelin berfungsi sebagai isolator listrik neuron

- Kerusakan myelin → impuls saraf melambat/terganggu
- Dapat terjadi ephaptic transmission (aktivitas impuls tidak normal antar serabut saraf)

Bentuk kerusakan:

- Intramyelinic edema → pemisahan lapisan myelin
- Demyelination → hilangnya myelin dari akson
- Dapat dipicu oleh toksikan yang memengaruhi ekspresi myelin basic protein (MBP)

Dampak Klinis

- CNS: remyelinisasi sangat terbatas
- PNS: sel Schwann masih mampu melakukan remyelinisasi

Konsekuensi:

- Kerusakan difus → gangguan neurologis global
- Kerusakan terbatas PNS → neuropati perifer

NEUROTOKSIKAN DAN EFEK NEUROLOGISNYA

KATEGORI	CONTOH	EFEK NEUROLOGIS	MEKANISME SELULER
Logam berat	Lead	Ensefalopati	Pembengkakan otak, kerusakan akson
	Mercury	Tremor	Degenerasi neuron
Gas kimia	Manganese	Parkinsonisme	Kerusakan bangsal ganglia
	Carbon monoxide	Ensefalopati	Hipoksia jaringan
Neurotoksin lain	Cyanide	Kejang, Koma	Hambatan respirasi sel
	Methanol	Kebutaan	kerusakan retina
	MPTP	Parkinsonisme	Degenerasi neuron dopamin

SENYAWA PENYEBAB AXONAL INJURY (AXONOPATHIES)

KATEGORI	CONTOH	EFEK NEUROLOGIS	MEKANISME SELULER
Industri	Acrylamide	Neuropati perifer	Degenerasi akson
	Carbon disulfide	Psikosis, neuropati	Kerusakan Akson
Obat	Isoniazid	Neuropati	Degenerasi akson
	Vincristine	Neuropati kranial	Kerusakan saraf
Pelarut	N-Hexane	Neuropati perifer	Degenerasi akson
Lainnya	Organofosfat	Neuropati	Kerusakan akson

NEUROTOKSIKAN PENYEBAB DEMIELINASI DAN CEDERA AKSON

KATEGORI	CONTOH	EFEK NEUROLOGIS	MEKANISME SELULER
Demielinasi	Hexachloropene	Iritabilitas, kejang	Pembengkakan otak, edema intramielin
	Perhexiline	Neuropati perifer	Neuropati Demielinasi
	Tellurium	Kelumpuhan	Neuropati Demielinasi
Cedera akson	Amiodarone	Neuropati perifer	Degenerasi akson dan dieliminasi
	Disulfiram	Neuropati sensorik	Degenerasi akson
White matter	Cuprizone	Ensefalopati	Spongiosis substansia alba
Eksperimental	Lysolecithin	Gangguan saraf	Demielinasi selektif

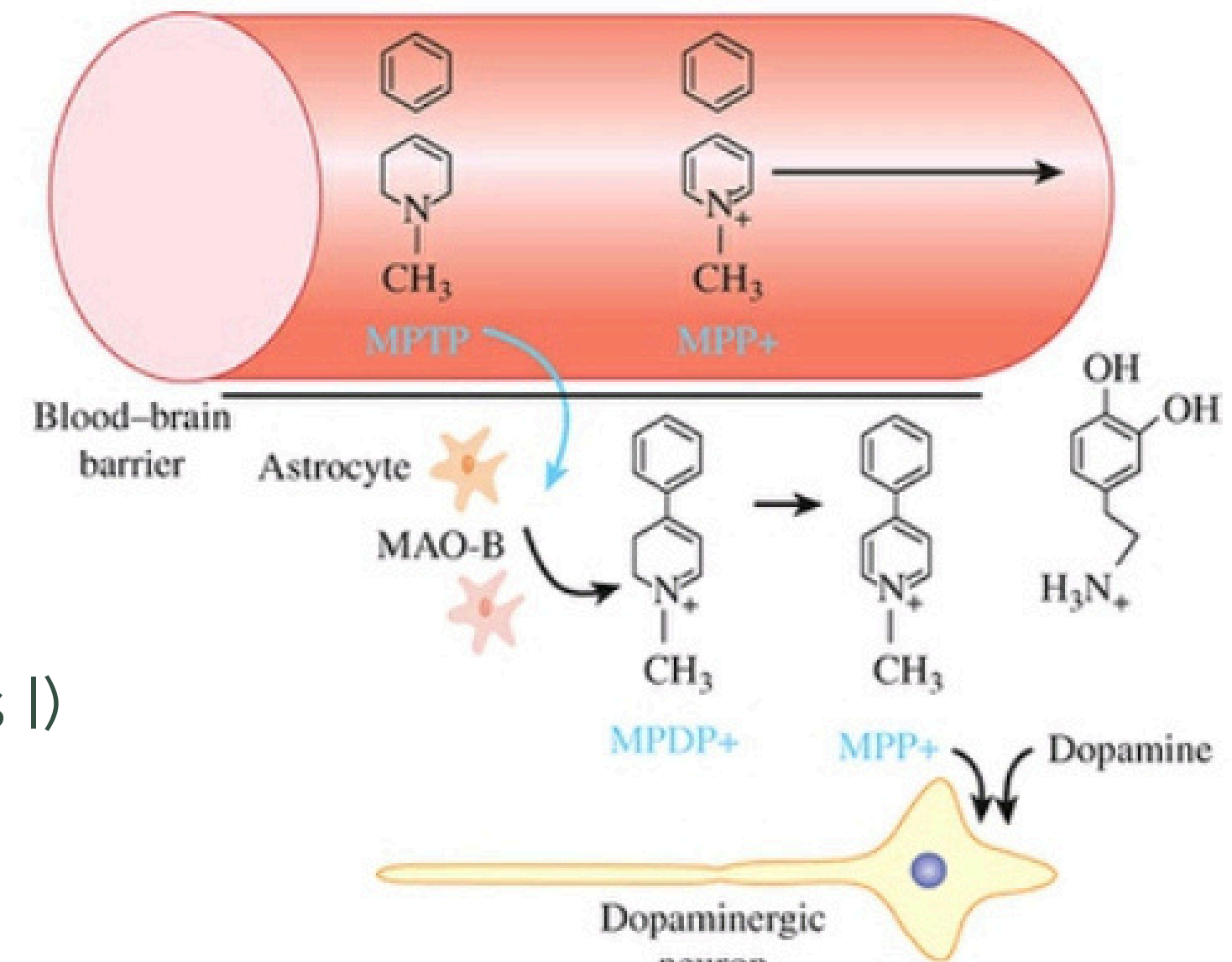
KELOMPOK	CONTOH	EFEK NEUROLOGIS	MEKANISME SELULER
Stimulan	Amfetamin, Metamfetamin	Tremor, gelisah	Infark globus pallidus, gangguan sistem dopaminergik & serotonergik
	Kokain	Stroke, gangguan psikis	Infark & perdarahan, perubahan dopamin striatal
Antikolinergik	Atropin	Gelisah, halusinasi	Blok reseptor kolinergik
Eksitotoksik	Asam Domoat	Sakit kepala, kejang	Kehilangan neuron (hipokampus, amigdala)
	Kainat	Kejang	Degenerasi neuron
	BMAA	Gangguan gerak	Eksitotoksik (reseptor NMDA)
Kolinergik	Muskarin	Mual, muntah	Ikatan reseptor muskarinik
	Nikotin	Kejang, muntah	Ikatan reseptor nikotinik
Lainnya	BOAA	Muntah	Eksitotoksik (reseptor AMPA)

NEUROTOKSIKAN
PENYEBAB
DEMIELINASI
DAN CEDERA
AKSON

NEUROTOKSIKAN SEBAGAI MODEL PENYAKIT NEURODEGENERATIF

MPTP (1-METHYL-4-PHENYL-1,2,3,6-TETRAHYDOPYRIDINE)-INDUCED NEUROTOXICITY

- Menyebabkan gejala mirip Parkinson
- MPTP menembus blood-brain barrier dan diubah menjadi MPP⁺ oleh MAO-B
- MPP⁺ masuk ke neuron dopamin di substantia nigra
- Menghambat fungsi mitokondria (kompleks I)
- Menurunkan ATP dan meningkatkan ROS sehingga terjadi kerusakan neuron



NEUROTOKSISITAS MANGAN (MN)

- Mangan merupakan kofaktor enzim dalam kondisi normal
- Paparan berlebih menyebabkan akumulasi di basal ganglia
- Menyerang neuron dopamin
- Menimbulkan gangguan psikis dan motorik
- Melibatkan stres oksidatif dan gangguan produksi energi sel

TOKSIN SIKAD (BMAA) DAN NEURODEGENERASI

- Berkaitan dengan ALS dan parkinsonisme di Guam
- BMAA bersifat eksitotoksik seperti glutamat
- Meningkatkan kadar kalsium intrasel
- Menyebabkan kerusakan neuron
- Berujung pada degenerasi sistem saraf pusat

FAKTOR YANG BERPERAN DALAM NEUROTOKSISITAS

BAHAN KIMIA YANG BERSIFAT NEUROTOKSIK BAGI PERKEMBANGAN

- Zat kimia yang mengganggu perkembangan sistem saraf (janin–anak)
- * Paparan: logam berat, pestisida, polutan organik persisten
- * Mengganggu proses: proliferasi, migrasi, diferensiasi neuron
- * Dampak: gangguan kognitif, perilaku, dan perkembangan

BAHAN KIMIA YANG MENYEBABKAN DEPRESI SISTEM SARAF PUSAT (SSP)

- Zat yang menekan aktivitas sistem saraf pusat (CNS depressants)
- * Efek: sedasi, penurunan kesadaran, gangguan motorik, koma
- * Contoh: pelarut volatil, obat penenang/depresan
- * Mekanisme: meningkatkan inhibisi atau menekan aktivitas neuron

FAKTOR LINGKUNGAN PADA PENYAKIT NEURODEGENERATIF

- faktor lingkungan berkontribusi pada penyakit neurodegeneratif (mis. parkinson)
- paparan : peptisida (paraquat, rotenone, logam (mn), pelarut
- studi epidemiologi : pekerja peranian (risiko lebih tinggi
- mekanisme : stres oksidatif, disfungsi mitokondria , kematian neuron

EPIGENETIK DALAM NEUROTOKSIKOLOGI

- Epigenetik = perubahan ekspresi gen yang diwariskan tanpa perubahan DNA
- Paparan toksikan dini dapat menyebabkan efek jangka panjang pada fungsi saraf
- Berperan dalam gangguan neurodegeneratif seperti Alzheimer dan Parkinson
- Mekanisme: perubahan regulasi gen akibat paparan neurotoksikan lingkungan

PENDEKATAN MODERN DALAM NEUROTOKSIKOLOGI

- High-throughput analysis digunakan untuk skrining neurotoksikan
- Kultur sel dan organisme model digunakan untuk mempelajari efek toksik pada sistem saraf
- Stem cell dan pendekatan komputasional membantu identifikasi serta analisis neurotoksikan

KESIMPULAN

Neurotoksisitas adalah kerusakan sistem saraf akibat zat toksik yang dapat mengganggu neuron, akson, mielin, dan transmisi saraf. Dampaknya beragam, dari gangguan ringan hingga penyakit serius, sehingga penting untuk dipahami guna pencegahan dan penanganan.

THE END

THANK YOU
FOR LISTENING