

REVIEW: POTENSI TETRADOTOKSIN SEBAGAI PENGGANTI ANESTESI LOKAL

Ruth Michellee Pardede, Ade Zuhrotun

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

Program Studi Sarjana Farmasi, Jl. Raya Bandung Sumedang, Km. 21, Jatinangor, 45363

Pusat Studi Pengembangan Pembelajaran, Jl. Raya Bandung Sumedang, Km. 21, Jatinangor, 45363

e-mail: ruthmichellee@gmail.com

ABSTRAK

Tetradotoksin adalah neurotoksin yang larut dalam air dan stabil terhadap panas yang belum ada penawarnya. Tetradotoksin dapat ditemukan di biota laut seperti ikan buntal, kepiting, gurita cincin biru. Namun, tetradotoksin tidak disintesis secara langsung oleh hewan-hewan tersebut melainkan berasal dari lingkungan luar seperti bakteri. Review ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai tetradotoksin yang dapat digunakan sebagai anestesi lokal. Metode yang digunakan dengan studi literatur berupa buku, jurnal nasional dan jurnal internasional mengenai topik yang terkait. Tetradotoksin memiliki mekanisme sama seperti anestesi lokal yaitu dengan blokade ion natrium (Na^+) sehingga tidak ada potensial aksi. Adanya reaksi-reaksi yang tidak diinginkan dari anestesi lokal yang biasa digunakan seperti alergi, mengantuk bahkan *seizure* membuat penggunaan tetradotoksin menjadi pertimbangan sebagai kandidat penggantinya.

Kata kunci : Tetradotoksin, anestesi lokal, neurotoksin, biota laut

ABSTRACT

Tetradotoxin is a neurotoxin which dissolved in water and thermostable and there is no antidote yet. Tetradotoxin could found in marine biota such as puffer fish, crabs, octopus ring-belled. However, tetradotoxin is not synthesized by those animals yet by the bacterial. This review aims to provide information about tetradotoxin that could use as local anaesthesia. Method used for this review is studies literature from books, national journal and validated international journal. Tetradotoxin has the same mechanism as local anesthesia viz. block the sodium channel so there is no action potential. There are side effect caused by local anaesthesia such as allergies, dizziness even seizure so that makes the use of tetradotoxin into consideration.

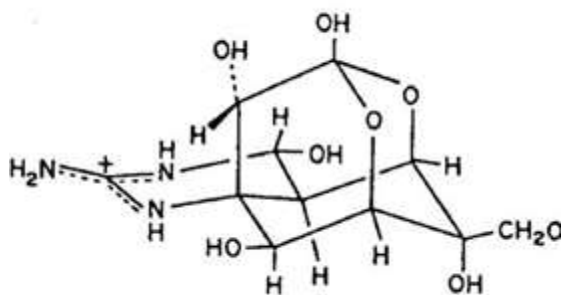
Keywords : Tetradotoxin, local anaesthesia, neurotoxin, marine biota

Diserahkan: 30 Agustus 2018, Diterima 1 September 2018

PENDAHULUAN

Tetrodotoksin (TTX) adalah senyawa dengan berat molekul rendah, yaitu 319 gr/mol dengan rumus molekul $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_8$ (Gambar 1) [1], larut dalam air, tidak berbau, tidak berwarna, berbentuk prisma kristal dengan sifat racun yang sangat beresiko. Racun ini stabil oleh panas dan tidak dapat terdegradasi oleh proses pemasakan. Proses pemanasan tidak dapat menghilangkan efek toksisitasnya namun dapat meningkatkan efeknya [2].

Tetradotoksin merupakan neurotoksin dan belum ada penawar racunnya. Banyak terkandung di beberapa hewan laut salah satunya ikan buntal. Tetradotoksin tidak disintesis secara langsung oleh hewan-hewan tersebut melainkan bersifat eksogenus, yaitu berasal dari lingkungan luar yang terakumulasi [1,3].



Gambar 1. Struktur Kimia dari TTX

[1].

Obat anestesi lokal dari golongan ester biasa menunjukkan efek samping seperti reaksi alergi, asma bahkan reaksi anafilaktik fatal. Hal ini karena obat golongan ester merupakan derivat para-amino-benzoic acid (PABA) yang dikenal sebagai alergen [4]. Anestesi lokal yang termasuk dalam golongan ini diantaranya adalah benzocaine, cocaine, dan propoxycain. Selain itu, bahan tambahan seperti *methylpara-ben* juga dapat menyebabkan reaksi alergi.

Tetradotoksin terdapat pada kulit ikan buntal, gurita cincin-biru, dan ikan gobies [5]. Tetradotoksin pada ikan buntal biasanya dapat ditemukan di hati, *gall bladder*, usus, ovarium, telur, dan kulit [6]. Organ hati pada ikan buntal menunjukkan toksisitas yang sangat tinggi. Kadar TTX pada ovarium sangat tinggi pada saat musim kawin, atau saat di mana ovarium mengumpulkan TTX yang diperoleh dari hati untuk melindungi telur dari predator. Pada

musim ini, kadar TTX pada organ hati menjadi lebih sedikit [5].

Selain tubuh yang dapat membengkak saat menghadapi musuh, ikan buntal juga mengekskresikan TTX melalui kulitnya. [7]. Namun daging dan testis dari ikan buntal tidak bersifat toksik, kecuali pada *Lagocephalus lunaris* dan *Chelonodon patoca* [8].

Berdasarkan penelitian, TTX pada ikan buntal didapatkan dari makanannya yang dibantu dengan bakteri seperti bakteri yang biasa menyebabkan inflamasi pada ikan *Vibrio alginolyticus*. Bakteri kelompok Vibrinaceae memproduksi tetradotoksin secara mandiri. Bakteri *Pseudomonas sp.* juga memproduksi tetradotoksin secara mandiri. Selain itu juga ditemukan bakteri-bakteri lain seperti *Shewanella algae*, *S. putrefaciens*, dan *Alteromonas tetraodonis* [1,9].

Tetradotoksin digunakan sebagai bentuk pertahanan bukan hanya pada ikan buntal saja. Tetradotoksin ditemukan pada siput *Natica lineata* pada otot-ototnya dan pada gastropoda *Niotha clathrata* [10, 11]. Gurita cincin biru seperti *Hapalochlaena fasciata* dan *Hapalochlaena lunulata* ditemukan banyak sekali racun dimana salah satunya adalah tetradotoksin [12]. Tetradotoksin pada gurita cincin biru ditemukan pada kelenjar ludah anterior, selubung ventral dan dorsal serta lengan-lengannya. Sedangkan Pada *H. lunulata* ditemukan tetradotoksin pada kantung Needham, jantung brakialis, nephridia dan insang

[13]. Demikian pula pada *Haplochalena maculosa*, tetrodotoksin ditemukan lengan-lengan, abdomen dan kelenjar ludah posterior [14]. Pada kepiting suku Xanthidae selain palytoxin, neosaxitoxin ditemukan pula tetrodotoksin [15].

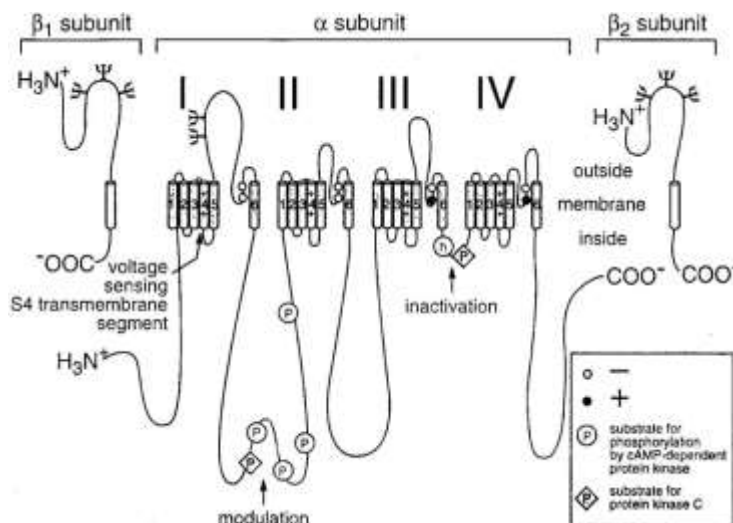
Metode Review

Metode yang digunakan untuk review ini adalah dengan studi literatur. Literatur yang digunakan adalah buku, jurnal nasional dan jurnal internasional yang berkaitan dengan *Potensi Tetrodotoksin Sebagai Pengganti Anestesi Lokal*. Metode pengumpulan data disertai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi dari literatur yang digunakan merupakan buku, atau jurnal ilmiah nasional maupun internasional yang memuat penjelasan tentang tetrodotoksin dan mekanismenya sebagai pengganti anestesi lokal. Sedangkan untuk kriteria eksklusi yaitu buku atau jurnal yang tidak memuat penjelasan tentang tetrodotoksin dan mekanismenya sebagai pengganti anestesi lokal.

Pembahasan Mekanisme Kerja Tetrodotoksin

Mekanisme tetrodotoksin melalui interaksi antara struktur guanidin bermuatan positif pada TTX dengan gugus karboksilat bermuatan negatif pada kanal ion natrium [16].

Kanal ion natrium merupakan suatu kanal yang selektif terhadap ion natrium, dan bersifat *voltage gated sodium channel* (VGSC). Kanal ion natrium ini memiliki dua subunit yaitu subunit α dan subunit β . Subunit α kanal ion natrium memiliki empat domain homolog (DI-DIV) yang tersusun membentuk saluran yang simetris. Masing-masing domain memiliki enam segmen (SI-SVI) yang dihubungkan oleh lengkung intra dan ekstraselular. Selektivitas dari kanal ion ini ditentukan pada lengkung P yang terdapat pada bagian SV yang menuju ke SVI. Pada segmen SIV terdapat asam amino yang bermuatan positif pada setiap domainnya, hal ini berfungsi sebagai sensor listrik yang peka terhadap perubahan potensial membran [17, 18].



Gambar 2. Struktur Kanal Ion Natrium

Tetradotoksin akan membentuk ikatan pada unit α , subunit I, segmen 1 [1]. Dengan terbentuknya ikatan tersebut, difusi ion natrium jadi terhambat. Dengan terhambatnya difusi ion natrium ini, dapat membantu mengurangi ansietas dan ketagihan terhadap heroin [22]. Selain itu terbentuknya ikatan dapat mencegah terjadinya depolarisasi dan propagasi potensial aksi pada sel saraf sehingga menyebabkan hilangnya sensasi nyeri [16].

Berdasarkan perbedaan sensitivitas terhadap tetradotoksin (TTX), kanal ion natrium dibedakan menjadi dua yaitu : TTX-sensitif (TTX-S) dan TTX-resisten (TTX-R). Kelompok TTX sensitif terdiri menjadi 5 yaitu Na_v 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.6, 1.7. Kelompok ini mampu di *block* oleh TTX. Sedangkan kelompok TTX-R tidak [19]. Reseptor TTX pada otot jantung (TTX-R) kurang sensitif terhadap reseptor TTX pada otot rangka dan saraf

(TTX-S). Pada konsentrasi nanomolar, TTX dapat menghambat saraf dan otot rangka. Sedangkan, kanal ion natrium pada otot jantung tidak peka untuk berikatan dengan TTX [1].

Berdasarkan mekanismenya, aktivitas analgesik pada TTX untuk mengobati rasa sakit pada penderita kanker tingkat *severe* [20].

Selain itu, tetradotoksin juga dapat meningkatkan aktivitas dari bupivacaine dan dexamethasone dibandingkan bupivacaine sendiri atau bupivacaine + dexamethasone [21].

Dosis letal dari TTX terhadap tikus jantan adalah 5.000-6.000 MU/mg. *Minimum dosis lethal* (MLD) dari tetradotoksin pada manusia diperkirakan sekitar 10.000 MU atau setara dengan 2mg [6]. Produk obat TTX yang pertama kali dipasarkan oleh WEX Pharmaceutical Inc dengan nama Tectin® [20].

Simpulan

Tetradotoksin (TTX) merupakan neurotoksin yang memiliki potensi sebagai bahan baku farmasi, yaitu sebagai anastesi lokal dengan mekanisme mencegah terjadinya depolarisasi dan propagasi potensial aksi pada sel saraf yang menyebabkan hilangnya sensasi nyeri yang kuat.

Ucapan Terima Kasih

Dengan ini saya mengucapkan terimakasih kepada Dr. Ade Zuhrotun, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing yang sudah membantu selama proses penulisan dan telah menelaah artikel ini. Serta kepada Rizky Abdulah, PhD, Apt., selaku dosen mata kuliah metodologi penelitian.

PUSTAKA

1. Narahashi, Toshio. 2001. Pharmacology of Tetrodotoxin. *Journal Toxicology-Toxin Reviews*, Vol. 20, No. 1, hh.67-84.
2. Saoudi, M., Faouzi B.R, Kamel J., dkk. 2007. Biochemical And Physiological Responses In Wistar Rat After Administration Of Puffer Fish (*Lagocephalus Lagocephalus*) Flesh. *Journal Food Agric. Environ.* Vol. 5, hh. 107–111.
3. Nieto, F.R., Cobos, E.K., Tejada MA, Fernandez CS, Cano RG, Cendan CM. 2012. Tetrodotoxin (TTX) as a therapeutic agent for pain. *Marine Drugs* 10:281-305.
4. Eggleston, S.T., and Lush, L.W. 1996. Understanding Allergic Reaction To Local Anesthetics, *The Annals of Pharmacotherapy*, Vol. 30, hh 851-857.
5. Noguchi, T. dan Arakawa. O. 2008. Tetrodotoxin-distribution and accumulation in aquatic organisms, and cases of human intoxication. *Marine Drugs*. Vol. 6, hh. 220-242.
6. Shamsuzzaman, MM., dkk. Present Status of Marine Puffer Fishes in Bangladesh. *Journal of Aquaculture Research and Development* Vol. 6, No.10
7. Chulanetra, M., Sookrung N, Srimanote P, Indrawattana N, Thanongsakrikul J, Sakolvaree Y, Nguan MC, Kurazono H, Chaicumpa W. 2011. Toxic Marine puffer fish in Thailand seas and tetrodotoxin they contained. *Toxins*, Vol. 3, hh.1249-1262.
8. Mahmud, Y., Tanu, M.B., Takatani, T., Asayama, E., Arakawa, O. dan Noguchi, T. 2001. Chelonodon patoca, a highly toxic marine puffer in Japan. *Journal of Natural Toxins* Vol.10, hh.69-74.
9. Noguchi. T, Onuki. K, dan Arakawa O. 2011. Tetrodotoxin Poisoning Due To Pufferfish And Gastropods, And Their Intoxication Mechanism. *Toxicology*. Vol. 11, No. 1-10.
10. Hwang, D.F., Chueh, C.H., Jeng, S.S. 1990. Occurrence of tetrodotoxin in the gastropods mollusk *Natica lineata* (Lined Moon Shell). *Toxicon* 28, hh.21-27.
11. Hwang, D.F., Chueh, C.H., Jeng, S.S. 1992. Variation and secretion of toxins in gastropod mollusc *Niotha clathrata*. *Toxicon*, 30, hh. 1189-1194.
12. Williams, B.L., Caldwell, R.L. 2009. Intra-organismal distribution of tetrodotoxin in two species of blue-ringed octopuses (*Hapalochlaena fasciata* and *H. lunulata*). *Toxicon*, 54, 345–353.
13. Williams, B.L., Stark, M.R., Caldwell, R.L. 2012. Microdistribution of tetrodotoxin in two species of blue-ringed octopuses (*Hapalochlaena lunulata* and *Hapalochlaena fasciata*) detected

- by fluorescent immunolabeling. *Toxicon*, 60, 1307-1313
14. Yamashita, M.Y., Mebs, D., Flachsenberger, W. 2006. Distribution of tetrodotoxin in the body of the blue-ringed octopus (*Hapalochlaena maculosa*). *Toxicon*, 49, 410-412
15. Wahyudi, A. J. 2006. Kepiting Beracun Suku Xanthidae: Kajian Dan Hipotesis Faktor-Faktor Penyebabnya. *Oseana*. Vol. 31, No. 4, hh. 31-38.
16. Bane, V., Mary Lehane, Madhurima Dikshit, Alan O'Riordan, dan Ambrose Furey. 2014. Tetrodotoxin: Chemistry, Toxicity, Source, Distribution and Detection. *Toxins*, Vol. 6, hh. 693-755.
17. Amin, A.S., Tan, H.L., Wilde, A.A.M. 2010. Cardiac Ion Channels in Health and Disease. *Heart Rythm* Vol. 1, hh. 117-126.
18. Grant, A.O. 2009. Cardiac Ion Channel. *Circ. Arrythmia Electrophysiol* 2 184-194.
19. Zhang, M.M., Wilson, M.J., Gajewiak, J., Rivier, J.E., Bulaj, G. Olivera, B.M. Yoshikami, D. 2013. Pharmacological fractionation of tetrodotoxin-sensitive sodium currents in rat dorsal root ganglion neurons by μ -conotoxins. *Br. Journal Pharmacol* , 169, hh.102-114.
20. Hagen, N. A, Patrick du Souich, Bernard Lapointe, May Ong-Lam, Benoit Dubuc, David Walde, Robin Love, dan Anh Ho Ngoc. 2008. Tetrodotoxin For Moderate To Severe Cancer Pain: A Randomized, Double Blind, Parallel Design Multicenter Study. *Journal Pain Symptom Manag*. Vol. 35, No. 4, hh. 420-429.
21. Kohane D.S., Smith S.E., Louis D.N., Colombo G., Ghoroghchian P., Hunfeld N.G., Berde C.B., Langer R. 2003. Prolonged duration local anesthesia from tetrodotoxin-enhanced local anesthetic microspheres. *Pain*. Vol. 104, No. 1, hh. 415 – 421.
22. Shi, J., Liu Ting-Ting, Xi Wang, David. H. Epstein, Li-Yan Zhao, dan Lin Lu. 2009. Tetrodotoxin reducescue-induced drug craving and anxiety in abstinent heroin addicts. *Pharmacol.Biochem.Behav*. Vol. 92, hh.603-607.