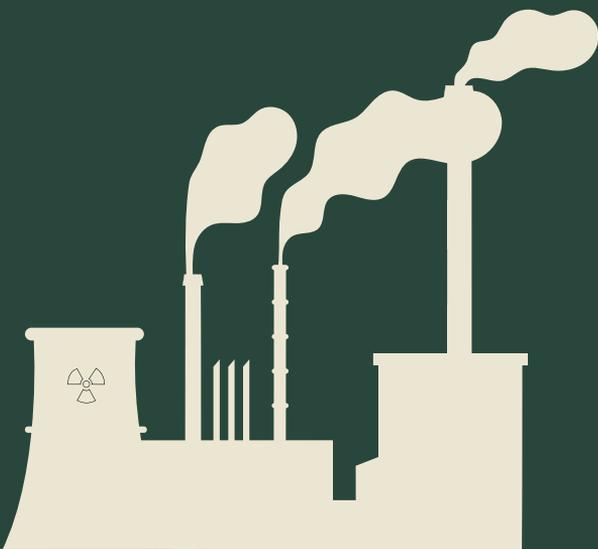


KONSEP DASAR TOKSIKOLOGI INDUSTRI



L. Meily Kurniawidjaja
Fatma Lestari
Mila Tejamaya
Doni Hikmat Ramdhan



Konsep Dasar Toksikologi Industri



Prof. Dr. dr. L. Meily Kurniawidjaja, M.Sc., Sp.Ok.

Prof. Dra. Fatma Lestari, M.Si., Ph.D.

Mila Tejamaya, S.Si., M.O.H.S., Ph.D.

Doni Hikmat Ramdhan, S.K.M., M.K.K.K., Ph.D.

Konsep Dasar Toksikologi Industri

Konsep Dasar Toksikologi Industri/ L. Meily Kurniawidjaja, dkk.; Ed 1;
Depok: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, Februari 2021
xviii + 182 hlm ; 17,6 cm x 25 cm

Penulis:

Prof. Dr. dr. L. Meily Kurniawidjaja, M.Sc., Sp.Ok.
Prof. Dra. Fatma Lestari, M.Si., Ph.D.
Mila Tejamaya, S.Si., M.O.H.S., Ph.D.
Doni Hikmat Ramdhan, S.K.M., M.K.K.K., Ph.D.

Kontributor:

Dr. dr. Iqbal Mochtar, M.PH., M.K.K.K., Dipl.Card., D.Occ.Med.
Ike Pujiriani, S.K.M., M.K.K.K.
Abdul Kadir, S.K.M., M.Sc.

Desain & Layout:

Imania Al-Faiza Nurfigni
Pertiwi Panjiasa

ISBN 978-623-7768-26-5

Penerbit:

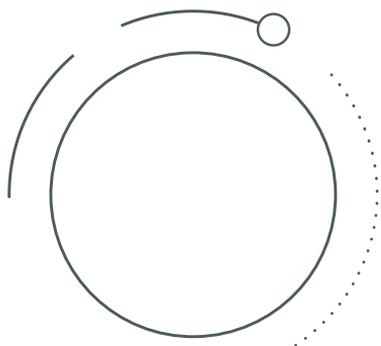
Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia

Redaksi:

Fakultas Kesehatan Masyarakat UI Depok, 16424
Tel +6221 7864975
Fax +6221 7863472
Email: fkemui@ui.ac.id www.fkm.ui.ac.id

© 2021

Hak cipta dilindungi Undang-undang
Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis
dari Penerbit.



Kata Pengantar



Tujuan penulisan – buku ini merupakan pengantar dan bagian pertama dari serangkaian buku serial toksikologi industri. Seri buku toksikologi industri bertujuan memberikan pemahaman yang komprehensif tentang toksikologi industri bagi para mahasiswa dan dapat dimanfaatkan pula oleh akademisi, praktisi kesehatan kerja di dunia usaha dan dunia kerja, dan profesional di bidang K3 maupun bidang lainnya.

Buku *Konsep Dasar Toksikologi Industri* ini terdiri dari 7 (tujuh) bab. Bab 1 bercerita tentang sejarah, definisi, ruang lingkup dan manfaat toksikologi pada umumnya dan toksikologi industri pada khususnya, diharapkan pembaca mendapatkan gambaran mengapa dan bagaimana toksikologi berkembang dan diterapkan. Bab 2 membahas tentang pajanan, dosis dan hubungan dosis respons, serta faktor-faktor yang mempengaruhi pajanan, diteruskan dengan bab 3 membahas tentang efek toksik bahan kimia serta gangguan kesehatan yang mungkin ditimbulkannya, pengertian dalam kedua modul ini menjadi dasar dari pertimbangan bagaimana kita dapat memanfaatkan bahan kimia secara aman dengan mempelajari dan menghindari efek toksiknya. Bab 4 membahas secara intensif tentang toksikokinetik yaitu dimulai dengan adsorpsi toksikan ke dalam tubuh akibat pajanan di tempat kerja, distribusi toksikan di dalam tubuh, metabolisme atau biotransformasi yang dialami toksikan serta ekskresinya yaitu bagaimana nasib bahan kimia dan metabolitnya dikeluarkan dari tubuh. Bab 5 memperkenalkan tentang organ sasaran dari toksikan, antara lain paru-paru, kulit, ginjal, hati, sistem saraf, dan sistem pernapasan. Bab 6 memperkenalkan tentang bahan kimia yang dapat merusak gen dan menimbulkan keganasan serta perbedaan karsinogen dengan zat toksikan lain. Bab 7 memperkenalkan bagaimana dan untuk apa dilakukan uji toksisitas, kaitannya dengan penetapan nilai ambang batas di tempat kerja.

Penulis mengucapkan banyak terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada semua pihak yang terlibat. Penulis sadar bahwa buku ini masih banyak kekurangannya dan jauh dari sempurna, untuk itu penulis sangat berterima kasih bila Bapak dan Ibu menyempatkan diri memberikan masukan, kritik dan koreksinya, yang sangat bermanfaat bagi penyempurnaan tulisan ini dan perbaikan berkelanjutan di kemudian hari.

L. Meily Kurniawidjaja
Fatma Lestari
Mila Tejamaya
Doni Hikmat Ramdhan



Kata Sambutan

Direktur Pengawasan Norma K3 Kementerian Ketenagakerjaan



Aktivitas & kegiatan di Industri yang menggunakan bahan-bahan kimia berbahaya dapat memberikan risiko dan dampak kesehatan yang merugikan bagi pekerja apabila tidak dikelola dengan baik dapat menyebabkan kecelakaan dan penyakit akibat kerja. Paparan dan Kejadian keracunan serta kecelakaan akibat bahan-bahan berbahaya atau dikenal toksikan di tempat kerja sering terjadi. Buku Toksikologi Industri ini sangat bermanfaat bagi pekerja dan pengelola K3 serta perusahaan dalam mengenali sumber paparan, rute paparan dan bagaimana efek toksik dan efek kesehatan bagi pekerja. Pada buku ini pekerja dan perusahaan akan memperoleh informasi bagaimana toksikan dapat masuk ke dalam tubuh, mekanisme toksisitas yang terjadi di dalam tubuh pekerja, mengetahui efek toksik dan efek kesehatannya, melakukan monitoring kesehatan pekerja serta mengendalikan risiko terkait pelbagai toksikan di industri. Buku ini memberikan informasi yang dapat digunakan pekerja, pengelola K3 dan perusahaan mengenai semua hal tersebut sehingga dapat mengendalikan risiko K3 bagi pekerja secara optimal.

Kami ucapkan selamat kepada tim penulis, semoga buku ini dapat bermanfaat bagi pekerja, akademisi, pengelola K3 serta kalangan praktisi industri.

Direktur Pengawasan Norma K3
Kementerian Ketenagakerjaan,
Dr. Ghazmahadi, S.T., M.M.



Kata Sambutan

**Direktur Kesehatan Kerja dan Olahraga
Kementerian Kesehatan**



Assalamualaikum wr.wb.

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena hanya dengan izin-Nya buku yang berjudul Konsep Dasar Toksikologi Industri ini dapat terbit.

Seperti yang kita ketahui bahwa dalam kehidupan sehari-hari, bahan kimia sering digunakan. Kita hidup berdampingan dengan bahan kimia yang dibutuhkan, maka guna keselamatan dalam penggunaan dan pemanfaatan yang optimal, diperlukan pemahaman dari karakteristik bahaya dan risiko dari bahan kimia tersebut agar masalah kesehatan dan penyakit akibat kerja dapat dikelola dengan baik.

Kehadiran buku ini menjadi penting bagi para pembaca, khususnya kalangan industri dan praktisi K3 di dunia usaha dan dunia kerja. Isi dan cakupan buku ini memiliki pembahasan komprehensif namun mudah dipahami. Menyimak informasi dan pandangan yang di elaborasi, maka prinsip mengelola toksikan dengan selamat dan sehat dapat diterapkan. Manajemen perusahaan dapat meningkatkan derajat kesehatan pekerja, menurunkan ketidakhadiran pekerja dengan pengelolaan bahaya bahan kimia dengan baik dan benar

Kami menyampaikan penghargaan dan selamat kepada para Penulis, Prof. Dr. dr. L. Meily Kurniawidjaja, M.Sc., Sp.Ok. bersama tim yang telah menyusun buku ini. Semoga buku ini dapat menjadi salah satu disrupsi untuk kemajuan Keselamatan dan Kesehatan Kerja di Indonesia. Akhir kata, semoga Tuhan meridhoi kerja keras kita semua. Wassalamualikum wr. wb.

dr. Riskiyana Sukandhi Putra, M.Kes.
Direktur Kesehatan Kerja dan Olahraga
Direktorat Jenderal Kesehatan Masyarakat
Kementerian Kesehatan

Daftar Isi

Kata Pengantar	ii
Kata Sambutan Direktur Pengawasan Norma K3 Kementerian Ketenagakerjaan	iv
Kata Sambutan Direktur Kesehatan Kerja dan Olahraga Kementerian Kesehatan	v
Daftar Isi	vi
Daftar Gambar	ix
Daftar Tabel	xii
Glosarium	xiii
Bab 1 : Pengantar Toksikologi Industri	1
Pendahuluan	2
Tujuan Pembelajaran	3
Definisi dan Terminologi	3
Sejarah Toksikologi	6
Toksikologi Industri dan Toksikologi Okupasi	10
Ruang Lingkup dan Diversifikasi Keilmuan Toksikologi	13
Bahan Kimia di Industri dan Beberapa Contoh Toksikan	16
Simpul Pemantauan Toksikan	20
Sumber Informasi Toksikologi	21
Sumber Bacaan	26
Tugas Kelompok	27
Pertanyaan Tinjau Ulang	27
Bab 2 : Paparan, Dosis, dan Hubungan Dosis-Respons	28
Pendahuluan	29
Tujuan Pembelajaran	30
Paparan, Paparan, Dosis dan Rute Paparan	30
Sumber dan Jalur Paparan Toksikan	35
Faktor-faktor yang Memengaruhi Paparan	36
Terminologi Hubungan Dosis-Respons	39
Kemiringan Kurva Dosis-Respons	46
Interaksi Antartoksikan	48
Toleran	49
Contoh Perhitungan NAB	49
Studi Kasus	51
Diskusi	52
Sumber Bacaan	52
Pertanyaan Tinjau Ulang	53

Bab 3 : Efek Toksik dan Efek Kesehatan	54
Pendahuluan	55
Tujuan Pembelajaran	55
Definisi	55
Tipe-Tipe Aksi Toksik	56
Mekanisme Toksisitas	60
Tahapan Mekanisme Efek Toksik	62
Faktor-faktor yang Memengaruhi Efek Toksik	65
Spektrum Efek Toksik	66
Contoh Kasus Toksikan di Industri	73
Sumber Bacaan	73
Pertanyaan Tinjau Ulang	74
Diskusikan	74
Bab 4 : ADME	75
Pendahuluan	76
Tujuan Pembelajaran	76
Definisi	76
Disposisi	77
Absorpsi	79
Distribusi	90
Metabolisme	92
Contoh Metabolisme	100
Ekskresi	102
<i>Biological Monitoring</i>	104
Sumber Bacaan	105
Pertanyaan Tinjau Ulang	106
Bab 5 : Target Organ	107
Pendahuluan	108
Tujuan Pembelajaran	108
Membran Sel	109
Efek Toksik	109
Organ Sasaran	111
Mekanisme Kerja	113
Toksikologi Ginjal	114
Toksikologi Hati	118
Toksikologi Kulit	122
Toksikologi Sistem Pernapasan	127
Toksikologi Sistem Saraf	132

Toksikologi Mata	138
Toksikologi Sistem Reproduksi	141
Sumber Bacaan	145
Pertanyaan Tinjau Ulang	145
Bab 6 : Genotoksisitas dan Kasinogenitas	146
Pendahuluan	147
Tujuan Pembelajaran	147
Asam Deoksiribonukleat (<i>Deoxyribonucleic acid/DNA</i>)	147
Mutagenesis	149
Karsinogenesis	151
Metabolisme Karsinogenik	156
Pembagian Zat Kimia Berdasarkan Sifat Karsinogen	156
Jenis-jenis Karsinogen	157
Beberapa Struktur Molekul Senyawa Karsinogenik	158
Klasifikasi Karsinogen menurut IARC	158
Perbedaan Karsinogen dengan Zat Toksik Lain dan Obat-Obatan	159
Sumber Bacaan	159
Pertanyaan Tinjau Ulang	160
Bab 7 : Metode Uji Toksisitas	161
Pendahuluan	162
Tujuan Pembelajaran	163
Toksikologi Deskriptif	163
<i>In Vitro Assays</i>	169
Toksisitas Testing Menggunakan Hewan Eksperimen	171
<i>Case Report</i>	172
Studi Epidemiologi	173
Terminologi Dosis-Respons	173
Spesies dan Jumlah Hewan Coba	174
Efek yang Dipantau	175
Durasi Paparan	176
Cara Pemberian Toksikan	176
Pemberian Dosis Toksikan	177
Evaluasi Data	178
Kategori Toksisitas Relatif	179
Ekstrapolasi	179
Contoh Perhitungan TLV atau NAB	181
Sumber Bacaan	181
Pertanyaan Tinjau Ulang	182

Daftar Gambar

Gambar 1.1 Definisi Toksikologi	5
Gambar 1.2 Keterkaitan Keilmuan Toksikologi dengan Keilmuan Lainnya	12
Gambar 1.3 Tiga Bidang Dasar dalam Toksikologi dan Kaitannya dalam Kajian Risiko	14
Gambar 1.4 Ilmu yang Menunjang Toksikologi	16
Gambar 1.5 Perajin Kayu Menggunakan Bahan Kimia untuk Melapisi Kayu	18
Gambar 1.6 Pekerja Batik Menggunakan Malam/Lilin untuk Melapisi Kain Batik	19
Gambar 1.7 <i>Material Safety Data Sheet</i> (MSDS) atau <i>Safety Data Sheet</i> (SDS) atau Lembar Data Keselamatan Bahan (LDKB) atau Lembar Data Keselamatan (LDK)	22
Gambar 1.8 <i>Hazardous Substances Data Bank</i> (HSDB)	24
Gambar 1.9 Sumber Informasi Bahan Kimia Berbahaya di Tempat Kerja (<i>Haz-Map</i>)	25
Gambar 1.10 Sumber Informasi mengenai Toksikologi Produk- produk Komersial	25
Gambar 1.11 <i>US Registry of Toxic Effects of Chemical Substances</i> (RTECS)	26
Gambar 2.1 Rute Paparan Toksikant	31
Gambar 2.2 Dosis Eksternal	32
Gambar 2.3 Perbedaan Paparan dan Dosis	33
Gambar 2.4 Rute Paparan	36
Gambar 2.5 Diagram Hubungan antara Dosis dan Konsentrasi di Lokasi Target dalam Kondisi Frekuensi Dosis dan Laju Eliminasi yang Berbeda	38
Gambar 2.6 Faktor-faktor yang Memengaruhi Toksikant terhadap Tubuh	39
Gambar 2.7 Hubungan Dosis-Respons Paparan Insektisida Organofosfat dengan Berbagai Konsentrasi dengan Inhibisi Enzim Esterase di Otak	41
Gambar 2.8 Diagram Hubungan Dosis-Respons Kuantal	42

Gambar 2.9 Kurva Dosis-Respons	43
Gambar 2.10 Kurva Dosis-Respons, <i>Threshold</i> (Nilai Ambang), dan NOAEL	44
Gambar 2.11 Grafik NOAEL	45
Gambar 2.12 Bentuk Kemiringan Kurva Dosis-Respons	47
Gambar 2.13 Hubungan Dosis-Respons untuk Karsinogen	47
Gambar 3.1 Proses Pergerakan Toksikan	63
Gambar 3.2 Tahapan Ketiga pada Mekanisme Efek Toksik	64
Gambar 3.3 Contoh Gambar Efek Sistemik dan Target Organ	69
Gambar 3.4 Contoh Gambar Efek Sistemik dan Target Organ	72
Gambar 4.1 Representasi Skematik Perjalanan Bahan Kimia di Dalam Tubuh	77
Gambar 4.2 Rute Absorpsi, Distribusi, dan Ekskresi Toksikan di Dalam Tubuh	78
Gambar 4.3 Struktur Dasar Sel	80
Gambar 4.4 Membran Sel	80
Gambar 4.5 Jenis-jenis Transpor Sel	81
Gambar 4.6 Jenis dan Karakteristik Transpor melalui Membran Sel	82
Gambar 4.7 Osmosis	83
Gambar 4.8 Sistem Pernapasan Manusia	85
Gambar 4.9 Mekanisme Difusi Respirasi Eksternal	86
Gambar 4.10 Mekanisme Difusi Respirasi Internal	87
Gambar 4.11 Anatomi Kulit	89
Gambar 4.12 Interaksi antara Ligan dan Protein Plasma (Albumin)	91
Gambar 4.13 <i>Blood-brain Barrier</i>	92
Gambar 4.14 Fase Biotransformasi	97
Gambar 4.15 Metabolisme <i>Benzene</i>	100
Gambar 4.16 Metabolisme <i>Toluene</i>	101
Gambar 4.17 Metabolisme <i>Xylene</i>	102
Gambar 4.18 Waktu Paruh	104
Gambar 6.1 Struktur Asam Deoksiribonukleat (DNA)	148

Gambar 6.2 Struktur Basa-basa DNA	149
Gambar 6.3 Mutasi Gen	149
Gambar 6.4 Contoh Mutasi Pergeseran Kerangka	150
Gambar 6.5 Bagan Peristiwa Genotoksisitas	150
Gambar 6.6 Tahapan Karsinogenesis	153
Gambar 6.7 Tahapan Karsinogenesis	154
Gambar 6.8 Metastasis Kanker	155
Gambar 6.9 Perbedaan Struktur Sel Normal dan Sel Kanker	155

Daftar Tabel

Tabel 1.1 Sejarah Perkembangan Toksikologi	7
Tabel 1.2 Diversifikasi dalam Bidang Toksikologi	14
Tabel 1.3 Produksi Bahan-Bahan Kimia di Industri di Amerika tahun 1987-1997	17
Tabel 1.4 Klasifikasi dan Jumlah Industri Kimia di Indonesia yang Terdaftar di PUSDATIN	17
Tabel 1.5 Produksi Bahan-bahan Kimia (dalam Satuan Juta Pounds) untuk Bahan Kimia Organik di Amerika	19
Tabel 2.1 Variabel yang Menentukan Derajat Paparan	34
Tabel 2.2 Kategori Toksisitas Relatif	44
Tabel 2.3 Dosis Normal dan Dosis Letal Bahan-bahan Umum	45
Tabel 2.4 Beberapa Contoh Toksikan dan Makna Nilai LD ₅₀	46
Tabel 2.5 Interaksi Toksikan	49
Tabel 3.1 Ringkasan Berbagai Mekanisme Toksisitas	60
Tabel 3.2 Jenis-jenis Efek Lokal	66
Tabel 3.3 Klasifikasi Spektrum Efek Toksik	73
Tabel 4.1 Jalur Umum Biotransformasi Xenobiotik dan Lokasi Subseluler Utamanya	94
Tabel 4.2 Bahan Kimia beserta Enzim yang Biasanya Memediasi Biotransformasinya	96
Tabel 4.3 Reaksi yang Dikatalisis oleh Sitokrom P450	98
Tabel 5.1 Manifestasi Kerusakan Ginjal akibat Toksikan	117
Tabel 5.2 Penyebab Malformasi pada Manusia	143
Tabel 6.1 Beberapa Contoh Tumor	151
Tabel 6.2 Ciri Khas Utama Inisiasi, Promosi, dan Progresif	153
Tabel 6.3 Contoh Bahan Kimia beserta Klasifikasi Karsinogen	158
Tabel 7.1 Jenis-jenis Uji Toksisitas	164
Tabel 7.2 Contoh-contoh Uji <i>In Vitro</i> yang Sudah Diakui oleh Amerika, Eropa dan OECD	169
Tabel 7.3 Kelemahan/Keterbatasan <i>In Vitro Toxicity Testing</i>	170
Tabel 7.4 Kelebihan <i>In Vitro Toxicity Testing</i>	170
Tabel 7.5 Perkiraan Biaya Beberapa Uji Toksisitas Deskriptif	171
Tabel 7.6 Kategori Toksisitas Relatif	179

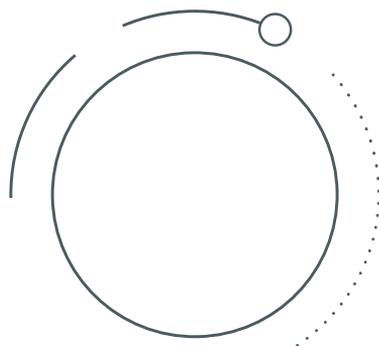
Glosarium

Daftar Singkatan dan Istilah



Daftar Singkatan

ACHe	Asetilkolinesterase
ADI	<i>Acceptable Daily Intake</i>
ADME	Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi
ADP	Adenosin Difosfat
AHH	Arihidrokarbon Hidroksilase
ATP	Adenosin Trifosfat
BBB	<i>Blood Brain Barrier</i>
BBLR	Berat Badan Lahir Rendah
BCSFB	<i>Blood-cerebrospinal Fluid Barrier</i>
BEI	<i>Biological Exposure Index</i>
BNB	<i>Blood Nerve Barrier</i>
BR	<i>Breathing Rate</i>
CDC	<i>Centre for Diseases Control</i>
CNS	<i>Central Nervous System</i>
CYP	Cytochrome P450
DDT	<i>Dichloro Diphenyl Trichlorethane</i>
DFP	Deferiprone
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DSID	<i>Dietary Supplement Ingredient Database</i>
EC50	<i>Effective Concentration 50</i>
EH	Epoksid Hidratase
EINECS	<i>European Inventory of Existing Commercial Substances</i>
EPA	<i>US Environmental Protection Agency</i>
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
G6PD	Glucose-6-phosphate Dehydrogenase
GFR	<i>Glomerular Filtration Rate</i>
GIT	<i>Gastrointestinal Tract</i>
GRAS	<i>Generally Recognized as Safe</i>



HSBD	<i>Hazardous Substances Data Bank</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IC50	<i>Inhibition Concentration 50</i>
IPB	Indeks Paparan Biologi
ICSC	<i>International Chemical Safety Card</i>
LBW	<i>Low Birth Weight</i>
LC50	<i>Lethal Concentration 50</i>
LD	<i>Lethal Dose</i>
LDK	Lembar Data Keselamatan
LDKB	Lembar Data Keselamatan Bahan
LOAEL	<i>Lowest Observable Adverse Effect Level</i>
MCA	<i>Median Cut off Aerodynamic</i>
MNU	<i>Methylnitrosourea</i>
MSDS	<i>Material Safety Data Sheet</i>
NAB	Nilai Ambang Batas
NADPH	Nikotin Adenin Dinukleotida Fosfat
NIOSH	<i>National Institute of Occupational Safety and Health</i>
NMAM	<i>NIOSH Manual Analytical Method</i>
NOAEL	<i>No Observable Adverse Effect Level</i>
NOEL	<i>No Observable Effect Level</i>
NOHSC	<i>National Occupational Health and Safety Commission</i>
OECD	<i>Organisation for Economic Co-operation and Development</i>
OSHA	<i>Occupational Safety and Health Administration</i>
PCB	<i>Polychlorinated Biphenyls</i>
ppm	<i>Parts Per Million</i>
PUSDATIN	Pusat Data dan Informasi
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RNS	<i>Reactive Nitrogen Species</i>
SDS	<i>Safety Data Sheet</i>
SSP	Sistem Saraf Pusat
TCDD	<i>2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin</i>
TCE	Tricloroetilen
TCP	<i>Tricresyl Phosphate</i>
TEL	Tetraethyllead
TLV	<i>Threshold Limit Value</i>
US RTECS	<i>United States Registry for Toxic Effects of Chemical Substances</i>
VC	<i>Vinyl Chloride</i>
VOCs	<i>Volatile Organic Compounds</i>
VSD	<i>Virtually Safe Dose</i>
WEL	<i>Work Exposure Limit</i>

Daftar Istilah

Absorpsi adalah suatu proses transfer toksikan (xenobiotika) melalui/melewati sistem (sel) organ tubuh hingga ke dalam darah atau sistem sirkulasi limfatik.

Aditif adalah efek kombinasi sama dengan jumlah efek masing-masing toksikan.

Acceptable Daily Intake adalah jumlah maksimum toksikan yang masih dapat diterima setiap hari.

Antagonis adalah efek kombinasi dapat menurunkan efek toksik.

Bahaya adalah potensi terealisasinya toksisitas suatu agen pada situasi tertentu.

Bioaktivasi adalah proses dimana xenobiotika dapat berubah menjadi bentuk yang lebih reaktif atau lebih toksik.

Biotransformasi adalah proses dimana bahan kimia terkonversi menjadi metabolit yang pada akhirnya lebih mudah untuk diekskresikan (melalui urin).

Blood Brain Barrier adalah pembatas semipermeabel sangat selektif tersusun dari sel endotelial yang mencegah toksikan masuk ke otak.

Blood Nerve Barrier adalah ruang tempat akson, sel Schwan, dan sel terkait lainnya pada fungsi saraf tepi.

Chemical Antagonism adalah reaksi antara dua toksikan atau lebih yang menghasilkan zat yang relatif kurang toksik.

Detoksifikasi adalah proses dimana xenobiotika dikonversi menjadi bentuk yang kurang toksik.

Dispositional Antagonism adalah situasi di mana ADME suatu toksikan diganggu sehingga menjadi kurang toksik.

Dose-Response Relationship adalah persentase populasi pekerja (hewan coba) yang memberi respons perubahan sistem biologik yang terdeteksi, untuk kemudian digunakan dalam penentuan tingkat atau klasifikasi bahaya terhadap toksikan yang diuji.

Dosis adalah unit yang menyatakan pajanan terhadap bahan kimia, fisik, atau biologis yang sampai ke organ sasaran.

Efek lokal adalah efek yang muncul di mana toksikan tersebut berkontak dengan tubuh manusia.

Efek sistemik adalah efek yang muncul pada organ target dan jauh dari lokasi pertama kali kontak.

Efek toksik adalah efek yang merugikan yang ditimbulkan oleh toksikan.

Effective Dose adalah dosis yang dapat menimbulkan efek yang diharapkan.

Functional Antagonism adalah situasi di mana dua toksikan atau lebih memiliki sifat yang berlawanan pada satu organ tertentu.

Generally Recognized As Safe adalah dosis yang secara umum dianggap aman.

Glomerular Filtration Rate adalah laju rata-rata penyaringan darah yang terjadi di glomerulus.

Hematotoksitas adalah toksisitas darah atau kardiovaskular.

Hidrofilik adalah sifat kecenderungan yang kuat untuk mengikat atau menyerap air; suka air.

Imunotoksitas adalah toksisitas sistem imun.

Indeks Paparan Biologi adalah kadar konsentrasi bahan kimia yang didapatkan dalam spesimen tubuh tenaga kerja dan digunakan untuk menentukan tingkat paparan terhadap tenaga kerja sehat yang terpajan bahan kimia.

Inhibition Concentration 50 adalah konsentrasi sebuah toksikan yang menghambat atau mengurangi 50% efek toksik.

In Vitro Assays adalah uji toksisitas yang dilakukan di luar tubuh dengan menggunakan sel atau jaringan.

Karsinogenisitas adalah efek toksik yang mengarah pada terjadinya peristiwa karsinogenesis hingga timbul kanker.

Lethal Concentration 50 adalah konsentrasi toksikan di udara di mana 50% dari populasi percobaan menunjukkan efek letal.

Lethal Dose 50 adalah dosis toksikan di mana 50% dari populasi percobaan menunjukkan efek letal atau mematikan.

Lipofilik adalah sifat senyawa organik nonpolar yang lebih menyukai lemak dan pelarut organik daripada air.

Lowest Observable Adverse Effect Level adalah dosis terendah yang memperlihatkan efek buruk.

Metabolisme adalah perubahan zat-zat asing (xenobiotika) menjadi metabolit aktif (bioaktivasi) atau tidak aktif (detoksifikasi) yang dikatalisis oleh enzim.

Metallothionein adalah protein yang berperan pada pengikatan kadmium di hati dan ginjal serta transfer logam dari hati ke ginjal.

Nefrotoksitas adalah toksisitas ginjal.

Neurotoksisitas adalah toksisitas sistem saraf.

Neuromuscular System adalah kombinasi antara sistem saraf dan otot yang bekerja sama untuk memungkinkan terjadinya gerakan.

Nitrogen Urea Darah adalah tes medis yang mengukur jumlah urea nitrogen yang ditemukan dalam darah.

No Observable Effect Level adalah dosis yang terlihat tanpa efek.

No Observable Adverse Effect Level adalah nilai yang pada dosis tersebut tidak ditemukan efek buruk.

Potensiasi adalah hadirnya zat nontoksik akan meningkatkan efek toksik dari toksikan tertentu.

Reactive Oxygen Species adalah radikal bebas yang berupa oksigen dan turunannya yang sangat reaktif. Radikal bebas ini dapat menyebabkan kerusakan oksidatif terhadap molekul protein, DNA, lemak membran sel, dan komponen sel atau jaringan yang lain.

Receptor Antagonism (Blockers): situasi di mana toksikan tersebut berikatan dengan reseptor yang sama dan menghasilkan efek yang kurang toksik

Repeated Exposure adalah pajanan berulang.

Risiko adalah kemungkinan terealisasinya bahaya.

Safety adalah kemungkinan tidak terealisasinya suatu bahaya (kebalikan risiko).

Single Exposure adalah Pajanan Tunggal.

Sinergis adalah efek kombinasi yang terjadi melebihi jumlah efek masing-masing toksikan.

Threshold Limit Value adalah nilai ambang batas.

TLV-Ceiling adalah kadar toksikan tertinggi yang masih dapat diterima, namun tidak boleh dilampaui walaupun dalam waktu sekejap.

TLV-STEL adalah kadar toksikan tertinggi yang masih dapat diterima dalam waktu singkat (15 menit), namun tidak boleh dilampaui.

Toksikan adalah jenis bahan yang dapat memberikan efek yang merugikan.

Toksikodinamika adalah bagian dari ilmu toksikologi yang mempelajari bagaimana terjadinya efek atau perubahan dalam tubuh yang ditimbulkan oleh toksikan, termasuk proses biokimia dan fisiologik pada molekul dan jaringan target organ.

Toksikokinetika adalah bagian dalam ilmu toksikologi yang mempelajari proses kinetika atau pergerakan toksikan di dalam tubuh, meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi.

Toksin adalah toksikan yang berupa protein spesifik yang dihasilkan alami oleh makhluk hidup.

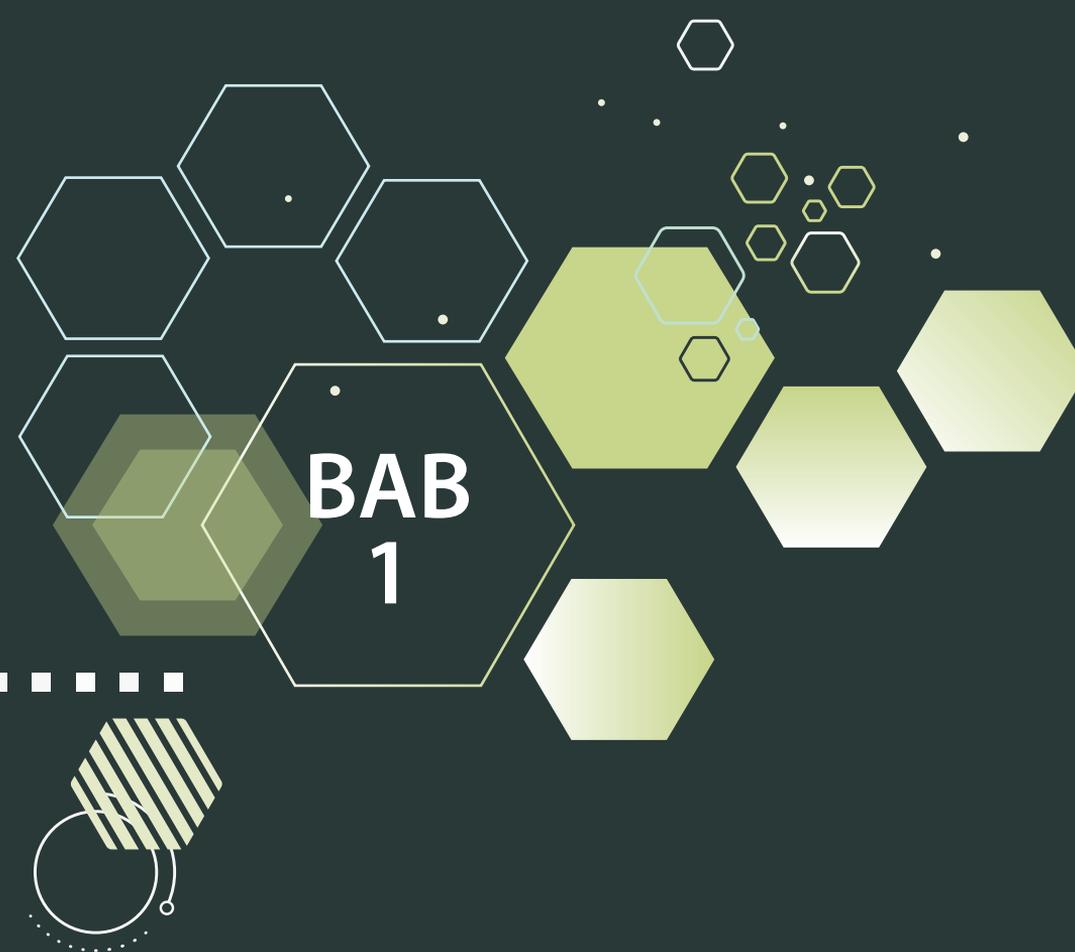
Toksisitas adalah kapasitas intrinsik dari suatu toksikan yang dapat menimbulkan efek bagi organisme.

Toleran adalah kondisi dimana respon toksik terhadap suatu toksikan berkurang karena pajanan sebelumnya.

Total Dose adalah jumlah total agen yang terabsorpsi dalam satu periode tertentu.

Virtually Safe Dose adalah dosis yang secara praktis aman.

Xenobiotic adalah zat asing yang masuk ke tubuh.



**BAB
1**

**Pengantar
Toksikologi Industri**

Pendahuluan – Tujuan Pembelajaran – Definisi dan Terminologi – Sejarah Toksikologi – Toksikologi Industri dan Toksikologi Okupasi – Ruang Lingkup dan Diversifikasi Keilmuan Toksikologi – Bahan Kimia di Industri dan Beberapa Contoh Toksikan – Simpul Pemantauan Toksikan – Sumber Informasi Toksikologi – Sumber Bacaan – Tugas Kelompok – Pertanyaan Tinjau Ulang

PENDAHULUAN

Keselamatan dan Kesehatan Kerja (K3) merupakan aplikasi dan disiplin keilmuan yang melibatkan pendekatan multidisipliner. Praktisi K3 dapat berasal dari pelbagai latar belakang keilmuan yang kemudian saling berinteraksi dengan praktisi dari pelbagai latar belakang yang berbeda. Bahan-bahan kimia banyak terdapat di tempat kerja, yang dapat menimbulkan bahaya bagi pekerja. Praktisi K3 harus memiliki pengetahuan dan pemahaman tentang toksikologi dari bahan-bahan kimia yang digunakan di tempat kerja untuk dapat melakukan proteksi bagi pekerja, lingkungan kerja, dan lingkungan secara keseluruhan (Winder & Stacey, 2005).

Pada zaman sekarang ini semakin banyak bahan kimia (toksikan) yang digunakan dalam kehidupan sehari-hari, demikian pula di tempat kerja. Tercatat sekitar 100.000 jenis bahan kimia yang diperdagangkan (*European Inventory of Existing Commercial Substances/EINECS*), namun baru sekitar 4.000–8.000 yang diketahui sifat-sifatnya dan diuji keamanannya, banyak di antaranya terbukti dapat menimbulkan gangguan kesehatan pada manusia, hewan, tumbuh-tumbuhan, dan ekosistem lainnya, bahkan hampir 900 jenis di antaranya bersifat karsinogenik pada manusia. Setiap tahunnya sekitar 1.000 jenis bahan kimia baru diproduksi dan miliaran ton limbah kimia dihasilkan dari aktivitas manusia.

Pada awalnya manusia menggunakan berbagai macam toksikan tanpa mengetahui efek buruk dari masing-masing toksikan yang dipergunakan, seperti asbes, vinil klorida, formaldehida, dan benzena. Namun, kejadian penyakit baik di kalangan pekerja maupun masyarakat pengguna menimbulkan pertanyaan apakah penggunaan bahan-bahan kimia tersebut merupakan penyebab dari atau berhubungan dengan timbulnya penyakit yang mereka derita. Peristiwa keracunan menyadarkan manusia bahwa ada risiko kesehatan, bahkan kematian, dalam menggunakan bahan kimia. Masalah timbul karena manusia terpaksa menggunakan bahan kimia, seperti pestisida diketahui beracun, tetapi tetap digunakan untuk menghindari gagal panen yang dapat mengakibatkan bencana kelaparan. Kata

kuncinya adalah pengendalian; dengan kata lain, kita dapat menggunakan bahan kimia, namun tidak menimbulkan bahaya bagi manusia dan ekosistem.

Seiring dengan perkembangan teknologi dan banyaknya kasus medikolegal yang timbul terutama pada zaman revolusi industri, dilakukan penelitian intensif terkait dengan toksikan yang dipergunakan di tempat kerja. Dalam penelitian intensif itu, ditempuh upaya mulai dari identifikasi sifat toksik dari tiap-tiap toksikan sebelum digunakan sampai pencarian jalan untuk mengendalikan toksikan agar toksikan tersebut aman digunakan di tempat kerja. Sehubungan dengan penelitian tersebut, muncullah peristilahan seperti uji toksisitas, hewan uji, uji klinik, nilai ambang batas (NAB), dan sebagainya.

TUJUAN PEMBELAJARAN

Mahasiswa mampu:

1. menyebutkan kembali, mengumpulkan, mengorganisasi, menjelaskan, dan menganalisis pelbagai informasi tentang apa dan mengapa toksikologi;
2. memahami dan menjelaskan ejarah toksikologi dan toksikologi industri;
3. termotivasi mempelajari toksikologi industri dengan menunjukkan kasus peristiwa toksikologi di tempat kerja, kemudian melakukan analisis;
4. memahami simpul-simpul pemantauan toksikan; dan
5. mendapatkan informasi toksikologi industri melalui berbagai sumber.

DEFINISI DAN TERMINOLOGI

Awal mulanya toksikologi didefinisikan sebagai 'ilmu yang mempelajari racun'. Istilah *toksikologi* berarti 'ilmu racun'. Kata *toksik* dalam bahasa Indonesia merupakan kata serapan dari bahasa Inggris *toxic* 'beracun' dan berkombinasi dengan *logos* 'ilmu'. Kata *toxic* sendiri berasal dari bahasa Latin *toxikus* 'racun' (*poison*). Asal kata itu berasal dari Yunani kuno *toxikon*, yang dipakai pada anak panah yang diselupkan pada bahan beracun. *Toksikologi*, dengan demikian, berhubungan dengan *toxikos* 'busur' dan *toxikon* 'celupan anak panah', dua kata Latin yang dipergunakan pada masa silam ketika anak panah yang dipakai untuk berperang mengandung racun (Klaassen, 2008).

Sebagai sebuah ilmu, toksikologi terus berkembang tidak hanya berfokus pada pengetahuan dan penggunaan pelbagai bahan-bahan racun (Klaassen, 2008). Secara umum **TOKSIKOLOGI** kini berarti '*study of the adverse effects of agents on living*

organism' atau 'studi efek buruk (merugikan) dari toksikan pada organisme hidup'. Dalam makna *toksikologi* itu terdapat empat konsep berikut:

- *Study*, yang meliputi aspek uji coba, koleksi data, dan evaluasi
- *Effects*, yang berupa efek yang tidak diinginkan baik efek yang nyata maupun yang samar
- *Agents*, yang dapat berasal dari kimia sintesis ataupun alam
- *Living Organism*, yang dapat berupa manusia, flora, dan fauna

Toksikologi juga didefinisikan sebagai ilmu yang mempelajari efek toksik *xenobiotic* (materi asing). Toksikologi industri merupakan salah satu cabang ilmu toksikologi yang diterapkan di industri, sebagai istilah yang banyak digunakan oleh negara-negara yang memperoleh pengetahuan dari Amerika. Ahli lainnya menyebutnya sebagai *occupational toxicology* atau toksikologi di tempat kerja (istilah ini umumnya digunakan oleh negara-negara yang memperoleh pengetahuan dari Inggris). Toksikologi merupakan salah satu cabang ilmu pengetahuan yang amat luas penerapannya dalam kehidupan sehari-hari dan di tempat kerja. Toksikologi juga merupakan ilmu yang cukup pesat perkembangannya hingga melahirkan beberapa cabang ilmu toksikologi berdasarkan ilmu dan aplikasinya. Toksikologi mencakup multidisiplin sebagaimana ilmu kedokteran yang meliputi bidang-bidang terkait. Dasar toksikologi adalah biologi, kimia, farmakologi, fisiologi, imunologi, dan patologi. Toksikologi berperan dalam berbagai bidang kehidupan, antara lain dalam industri makanan, yaitu penggunaan zat aditif makanan; dalam dunia pertanian, yaitu penggunaan pestisida; dan dalam industri kimia, yaitu berkaitan dengan pelarut dan komponen lain dalam proses produksi suatu bahan kimia. Toksikologi digunakan untuk mengkaji perilaku bahan kimia dan dampak negatif yang ditimbulkannya, baik terhadap manusia maupun lingkungan.

Toksikologi dalam perkembangannya berperan penting dalam menunjang berbagai subdisiplin ilmu lainnya. Pada awalnya dunia toksikologi berkembang seiring dengan perkembangan ilmu farmakologi. Kini toksikologi dapat berdiri sendiri sebagai suatu disiplin ilmu. Kedua disiplin ilmu tersebut sebenarnya memiliki kemiripan baik metode maupun tujuan keilmuan, antara lain mempelajari mekanisme perubahan suatu bahan kimia dalam sistem biologi. Dalam dunia farmakologi, hubungan dosis-respons suatu bahan kimia dipelajari untuk mendapatkan berapa dosis terendah yang dapat menghasilkan efek terapi yang diharapkan. Dunia toksikologi mempelajari dosis suatu bahan kimia untuk mendapatkan berapa dosis terendah (serendah apa pun) yang tidak memberikan efek farmakologis dari dosis yang dapat menyebabkan timbulnya efek racun.

Terdapat pelbagai definisi tentang toksikologi, salah satunya adalah '*the study*

of the potential of substances to cause harm to a biological system' atau 'ilmu yang mempelajari potensi bahaya suatu bahan pada sistem biologis' (Williams & Burson, eds., 1989). Definisi tersebut menunjukkan bahwa secara keilmuan toksikologi mempelajari potensi bahaya suatu bahan (tidak hanya bahan kimia) dan efeknya terhadap sistem biologis.

Toxicology is the study of the potential of substances to cause harm to a biological system

Toksikologi adalah ilmu yang mempelajari potensi bahaya suatu bahan pada sistem biologis

"The science to study the adverse effects of chemicals on living organisms"

Ilmu yang mempelajari efek yang merugikan dari bahan kimia pada organisme hidup

Gambar 1.1 Definisi Toksikologi

(Sumber: Klaassen, 2008)

Tujuan toksikologi adalah mengenal dan mengkaji mekanisme efek toksik bahan kimia terhadap makhluk hidup agar manusia dapat menggunakan dan hidup berdampingan dengan toksikan tanpa menimbulkan efek yang merugikan seperti gangguan kesehatan atau rusaknya lingkungan hidup. Untuk mencapai tujuan tersebut, lingkup kajian toksikologi mencakup:

- mengenal, memahami, dan mendefinisikan toksisitas intrinsik dari bahan kimia;
- menilai risiko dan mengevaluasi dampak dari bahan kimia;
- mengidentifikasi sistem atau organ target/kritis yang dipengaruhi bahan kimia.

Toksikologi sangat bermanfaat untuk memprediksi atau mengkaji akibat yang berkaitan dengan bahaya toksik pada manusia dan lingkungannya. Toksikologi merupakan salah satu cabang ilmu pengetahuan yang amat luas penerapannya dalam kehidupan sehari-hari dan di tempat kerja. Toksikologi juga merupakan ilmu yang cukup pesat perkembangannya hingga melahirkan beberapa cabang ilmu toksikologi berdasarkan ilmu dan aplikasinya. Toksikologi mencakup multidisiplin sebagaimana ilmu kedokteran yang meliputi bidang-bidang terkait. Dasar ilmu toksikologi adalah biologi, kimia, farmakologi, fisiologi, imunologi, dan patologi. Toksikologi berperan dalam berbagai bidang kehidupan, antara lain dalam industri makanan, yaitu penggunaan zat aditif makanan, dalam dunia pertanian, yaitu penggunaan pestisida, dalam industri kimia, yaitu berkaitan dengan pelarut dan komponen lain dalam proses produksi suatu bahan kimia. Toksikologi digunakan

untuk mengkaji perilaku bahan kimia dan dampak negatif yang ditimbulkannya, baik terhadap manusia maupun lingkungan.

Dalam dunia toksikologi, dikenal berbagai macam istilah yang sering digunakan. Istilah-istilah (terminologi) tersebut antara lain:

- **Xenobiotika**, yaitu istilah umum yang digunakan untuk menyatakan zat asing yang masuk ke dalam tubuh. Xenobiotika dapat memberikan berbagai keuntungan, seperti obat-obatan) atau dapat bersifat racun (seperti timbal).
- **Toksikan**, yaitu segala jenis bahan yang dapat memberikan efek yang berlawanan (merugikan). Zat toksik dapat berada dalam bentuk fisik (seperti radiasi), kimiawi (seperti sianida), ataupun biologis (bisa ular).
- **Toksin**, yaitu toksikan yang berupa protein spesifik yang dihasilkan secara alamiah oleh makhluk hidup, contohnya Tetanus, yang disebabkan toksin yang dieksresikan oleh bakteri *Clostridium tetani*.
- **Toksisitas (toxicity)**, yaitu kapasitas intrinsik dari suatu toksikan yang dapat menimbulkan efek bagi organisme.
- **Bahaya (hazards)**, yaitu potensi terealisasinya toksisitas suatu agen pada situasi tertentu.
- **Risiko (risk)**, yaitu kemungkinan terealisasinya suatu bahaya (*hazard*).
- **Safety**, yaitu kemungkinan tidak terealisasinya suatu bahaya (kebalikan dari risiko).
- **Dosis**, yaitu unit yang menyatakan paparan terhadap bahan kimia, fisik, atau biologis yang sampai ke organ sasaran. Dosis diekspresikan sebagai unit berat atau volume per unit luas permukaan tubuh. Misalnya mg/kgBB, ml/kgBB, atau mg/m², ppm, atau ppb.

SEJARAH TOKSIKOLOGI

Dalam perkembangan toksikologi, tiga tokoh utama yang dikenal sebagai pendiri keilmuan ini adalah Paracelsus, Ramazzini, dan Orfila (Klaassen, 2008).

1. Paracelsus (1493–1541)

Pernyataan yang terkenal dikemukakan oleh Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim atau yang lebih dikenal dengan nama Paracelsus adalah "***Sola dosis facit venenum***"—'**dosis adalah racun**'. Beliau juga mengemukakan, "*All substances are poisons, there is none which is not a poison. The right dose differentiates a poison from remedy*" atau 'Semua zat adalah racun; tidak ada yang bukan racun. Namun, dosis yang tepatlah yang membedakan racun dari obat'.

Paracelsus juga memulai beberapa pandangan seperti berikut:

- Eksperimen diperlukan untuk penentuan respons terhadap bahan kimia.
- Harus dibedakan antara dosis terapi dan toksisitas.
- Efek toksik umumnya (namun tidak selalu) meningkat dengan kenaikan dosis.

Pernyataan yang terakhir menjadi dasar prinsip dalam toksikologi—hubungan dosis dan respons (*dose-respons relationship*). Paracelsus juga mempelajari efek toksik dari eksposur atau pajanan di tempat pertambangan dan metalurgi.

2. Ramazzini (1633–1714)

Bernardino Ramazzini dikenal sebagai tokoh toksikologi di tempat kerja (*occupational toxicology*). Ramazzini mempelajari dan mengembangkan bidang toksikologi di tempat kerja. Beliau mengemukakan adanya bahaya di bidang pertambangan, kimia, metalurgi, dan farmasi. Oleh karena itu, Ramazzini dikenal dunia sebagai Bapak Toksikologi Industri.

3. Orfila (1787–1853)

Seorang toksikolog abad ke-19 bernama Mattieu Joseph Bonaventura Orfila dikenal sebagai tokoh Pendiri Toksikologi Modern. Ilmu toksikologi pada awalnya merupakan dasar dari ilmu kedokteran terapi dan eksperimen. Orfila dikenal sebagai tokoh Toksikologi Modern karena jasa-jasanya mengembangkan ilmu toksikologi sesuai dengan kemajuan zaman dan teknologi pada masanya. Orfila menulis sesuatu yang penting mengenai “hubungan sistematika suatu informasi kimia dan biologi tentang racun”.

Saat ini toksikologi mulai digunakan sebagai evaluasi keselamatan (*safety evaluation*) dan kajian risiko risk assessment. Sejarah perkembangan toksikologi lebih detail disajikan pada Tabel 1.1.

Tabel 1.1 Sejarah Perkembangan Toksikologi

Tokoh/Institusi/Momentum	Tahun	Perkembangan
<i>Perkembangan Awal</i>		
Paracelsus	1492–1541	Toksikologi mulai dicetuskan
Agricola	1494–1515	
Bernardino Ramazzini	1633–1714	Toksikologi di tempat kerja
Magendie	1783–1855	Toksikologi eksperimental
Orfila	1787–1853	
Bernard	1813–1878	

Tokoh/Institusi/Momentum	Tahun	Perkembangan
Era Toksikologi Modern		
Becquerel dan Curie	1890–1900	Toksisitas bahan radioaktif
Hawk dan Oser	Perang Dunia II	Bioassay
Mueller	1920	Pestisida dan toksisitas
Dodd's	1920	Estrogen
Lehman dan Geiling	1930	Bencana sulfanilamida
Stafford Warren	Perang Dunia II	Toksikologi sistem pernapasan (<i>Inhalation Toxicology</i>)
Willy Lange dan Gerhard Schrader	Perang Dunia II	Inhibitor kolinesterase organofosfat (<i>organophosphate cholinesterase inhibitor</i>) dan neurotoksikologi
Elizabeth dan James Miller	1940	Karsinogenesis dan model kajian risiko (<i>risk assessment model</i>)
Lehman dan Fitzhugh Oser	1950	Mulainya eksperimen untuk bahan makanan, obat, dan kosmetik di Amerika Mulainya konferensi bidang toksikologi
Adrian Albert	1951	Toksisitas selektif (<i>site-specific action</i>) bahan kimia
Delaney Clause	1958	Karsinogenesis
Lehman dan Hayes	1955 atau 1958	Diterbitkannya <i>Toxicology and Applied Farmacology Journal</i>
McArdle Lab	1957	TCDD
NTCR (National Center for Toxicologic Research)	1960	Peraturan dan legislasi (<i>regulatory and legislation</i>)
Rachel Carson	1962	<i>Silent Spring</i> —Insiden Thalidomide—ribuan bayi dilahirkan cacat
Love Canal	1970	<i>Hazardous waste</i> dan <i>chemical dump sites</i>
Ames	1983	Mekanisme genetik dan karsinogenesis

Pada awal abad ke-20 keselamatan dan kesehatan kerja sudah mulai mendapat perhatian. Terkait dengan hal tersebut, diberlakukan larangan penggunaan fosfor putih dan timah putih di tempat kerja. Pada pertengahan abad ke-20 toksikologi sudah dipergunakan untuk mengamankan produk industri, pemenuhan aspek medikolegal, dan untuk pemantauan lingkungan kerja maupun pemantauan biologik pekerja. Tahun 1946 Aurbach mengemukakan teori mutasi somatis ("*Somatische Mutation*") mengenai hubungan interaksi kimia dengan terjadinya mutagen.

Toksikologi dalam perkembangannya berperan penting dalam menunjang berbagai subdisiplin ilmu lainnya. Pada awalnya dunia toksikologi berkembang seiring dengan perkembangan ilmu farmakologi. Kini, toksikologi dapat berdiri sendiri sebagai suatu disiplin ilmu. Kedua disiplin ilmu tersebut sebenarnya memiliki kemiripan baik metode maupun tujuan keilmuan, antara lain mempelajari mekanisme perubahan suatu bahan kimia dalam sistem biologi. Dalam dunia farmakologi, hubungan dosis-respons suatu bahan kimia dipelajari untuk mendapatkan berapa dosis terendah yang dapat menghasilkan efek terapi yang diharapkan. Sementara itu, dunia toksikologi mempelajari dosis suatu bahan kimia untuk mendapatkan berapa dosis terendah (serendah apa pun) yang tidak memberikan efek farmakologis dari dosis yang dapat menyebabkan timbulnya efek racun.

Beberapa tonggak sejarah yang patut dicatat, mulai dari zaman prasejarah, Abad Pertengahan, sebelum dan sesudah Revolusi Industri, sampai dengan sekarang antara lain seperti berikut.

1. Papyrus Eber mungkin menulis rekaman medis (*medical record*) yang pertama (1500 SM), berisi sekitar 800 informasi mengenai racun, misalnya opium (racun pada anak panah China purbakala) dan racun tumbuh-tumbuhan lainnya.
2. Hippocrates (400 SM) menulis dasar-dasar yang sederhana tentang toksikologi.
3. Theophrastus (370–286 SM), seorang murid Aristoteles, mencantumkan banyak sekali rujukan tentang tumbuh-tumbuhan beracun dalam *De Historia Plantarum*.
4. Mithridates VI (131–63 SM) mempelajari cara pencegahan dan penanggulangan keracunan secara sistematis. Ia menggunakan dirinya dan tawanan sebagai kelinci percobaan untuk menguji racun dan antidotnya dengan cara mengonsumsi racun dan campuran racun lain yang diyakini dapat berfungsi sebagai penawar racun untuk melindungi dirinya (*mithridatic*), namun ia meninggal dalam usia muda karena keracunan.
5. Dioscorides, seorang ahli fisika dari Yunani pada zaman Kekaisaran Nero membuat penggolongan racun beserta uraian dan gambarannya.
6. Catherine De Medici pada Abad Pertengahan mencoba mencampurkan senyawa toksik, mencatat efek yang terjadi pada tubuh terhadap dosis yang diberikan, dan mengamati tingkat keracunan/toksisitas serta keluhan dan gejala yang timbul

pada penderita.

7. Moses bin Maimon atau Maimonides (1135–1204) menulis buku tentang racun dan antidotumnya. Buku ini berisi petunjuk pertolongan pertama pada keracunan, baik yang disengaja maupun tidak, seperti keracunan akibat gigitan serangga, ular, dan anjing gila.
8. Pada akhir Abad Pertengahan, orang yang terkenal dalam ilmu dan kedokteran adalah P.A.T.B von Hohenheim-Paracelsus (1493–1541). Dia menyatakan bahwa “semua zat atau substansi adalah racun; tiada yang bukan racun. Dosis yang tepatlah yang membedakan racun dari obat”. Menurutnya, uji toksisitas sangat penting dalam mempelajari respons tubuh terhadap zat kimia untuk menjelaskan hubungan dosis-respons. Ia menulis buku yang berjudul *Bergsucht*, yang berisi penjelasan tentang gangguan kesehatan yang timbul akibat keracunan arsen kronik dan merkuri serta rincian serangan asma dan gejala saluran pencernaan pada para pekerja tambang.
9. Mattieu Yoseph Bonaventura Orfila (1787–1853) adalah dokter pribadi Louis XVIII dari Prancis dan merupakan salah satu dari pimpinan Universitas Paris. Orfila adalah orang pertama yang berusaha menghubungkan secara sistematis antara informasi kimia dan efek biologis dari suatu racun. Orfila juga mengajukan hubungan antara ilmu kimia dan ilmu hukum, Karya besarnya telah menghasilkan bahan otopsi yang digunakan untuk membuktikan penyebab keracunan, baik keracunan akibat kecelakaan maupun keracunan yang disengaja.
10. Calude Bernard (1813–1878) berpandangan bahwa analisis fisiologis dari sistem organik dapat dilaksanakan dengan bantuan agen-agen toksik.
11. Louis Lewin (1854–1929) menghasilkan literatur tentang toksikologi metil alkohol, etil alkohol, dan jenis alkohol lain, kloroform, penggunaan opiat kronik dan bahan halusinogen yang dikandung dalam tumbuh-tumbuhan. Di antara penerbitannya adalah *A Toxicologist's View of World History, A Text book of Toxicology*.
12. Pada abad ke-20 toksikologi berkembang sangat cepat. Di antaranya adalah perkembangan oleh Rudolf Peter, dkk. (1945) mengenai dimerkaprol sebagai satu antidotum arsen yang dikandung gas-gas perang. Selanjutnya adalah penemuan dan pemahaman DDT oleh Paul Muller dan penemuan senyawa insektisida organofosfat oleh Willy Lange dan Germard Schrader.

TOKSIKOLOGI INDUSTRI DAN TOKSIKOLOGI OKUPASI

Toksikologi industri merupakan salah satu cabang ilmu toksikologi yang mempelajari toksikan di tempat kerja serta efeknya pada pekerja yang terpajan toksikan di tempat kerja. Secara terminologis, toksikologi industri berarti ilmu tentang toksikan yang dipakai, diolah, diproses, dan dihasilkan dalam industri.

Study of the adverse effects of agents that may be encountered by the workers during the course of their employment (Stacey, 2005).

Toksikologi industri merupakan salah satu cabang ilmu dari toksikologi yang diterapkan di industri. Toksikologi industri bermanfaat untuk beberapa hal, seperti

- diagnostik dan terapi keracunan;
- perkembangan obat, baik efek maupun efek sampingnya;
- perlindungan konsumen;
- keselamatan dan kesehatan kerja;
- faktor penentu keputusan produksi;
- kelestarian lingkungan.

Toksikologi industri sangat dibutuhkan karena pada saat sekarang ini semua manusia (terutama pekerja) terpaksa hidup berdampingan dengan “racun” (toksikan), seperti bahan kimia dasar, zat antara, produk akhir, pupuk, pestisida, cat, sabun, parfum, obat, kosmetik, dan sebagainya. Kita tidak dapat membayangkan apa yang akan terjadi apabila tidak ada toksikologi, sementara kita terpaksa harus hidup berdampingan dengan toksikan. Di tempat kerja dibutuhkan peranan dari ahli toksikologi (toksikolog) industri. Toksikolog industri memiliki pengetahuan dan keterampilan dalam mengenal sifat toksik bahan kimia yang ada di tempat kerja. Toksikologi industri berkompentensi dalam mengkaji dan menilai probabilitas adanya bahan kimia di lingkungan kerja serta besarnya risiko yang ditimbulkan oleh bahan kimia tersebut. Ahli toksikologi industri juga memberikan saran dalam pengendalian risiko.

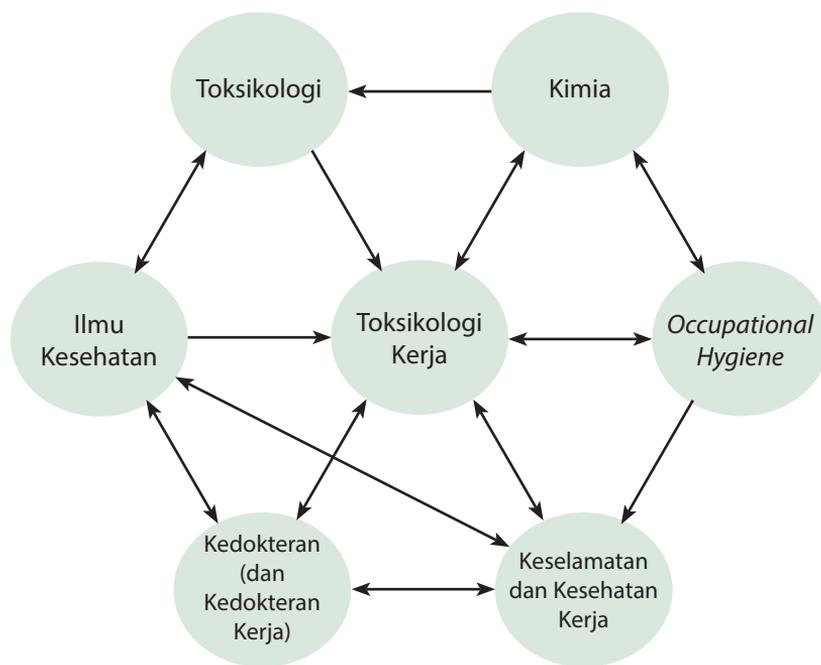
Berikut ini merupakan ruang lingkup toksikologi industri:

- Terdapatnya toksikan di alam.
- Penggunaan dan manfaat.
- Sifat fisik dan kimia.
- Masuknya ke dalam tubuh dari lingkungan kerja.
- Metabolisme: absorpsi, distribusi, biotransformasi, retensi, dan ekskresi.
- Efek toksik pada manusia atau hewan (dosis dan masa pajanan).
- Pencegahan, berupa Nilai Ambang Batas (NAB) dan Indeks Pajanan Biologik (IPB).
- Diagnosis/gejala, terapi, serta manajemen kasus keracunan.
- Aspek medikolegal.

Keterkaitan bidang toksikologi di tempat kerja ataupun toksikologi industri dengan bidang keilmuan lainnya, seperti kimia, ilmu kesehatan, kedokteran, higiene industri, higiene tempat kerja, serta K3, sangat erat serta bersifat dua arah (timbal balik). Hal ini seperti disajikan pada Gambar 1.2 yang menggambarkan interaksi

antara keilmuan toksikologi dan keilmuan terkait lainnya.

Toksikologi okupasi (*occupational toxicology*) adalah ilmu yang mempelajari efek merugikan dari suatu bahan yang dapat terjadi selama masa kerja seorang pekerja. Efek kesehatan yang merugikan ini dapat terjadi pada pekerja, hewan coba, atau sistem uji lainnya yang digunakan untuk menentukan toksisitas suatu bahan. Istilah *occupational* atau *okupasi* atau tempat kerja sering digunakan secara bergantian dengan *industrial*, namun pemahaman toksikologi industri (*industrial toxicology*) umumnya memberikan arahan bahwa aplikasinya adalah penggunaan bahan-bahan kimia di industri, sementara toksikologi okupasi (*occupational toxicology*) lebih luas mencakup pelbagai tempat kerja, termasuk industri, perkantoran, pertanian, dan tempat kerja lainnya (Winder & Stacey, 2005).



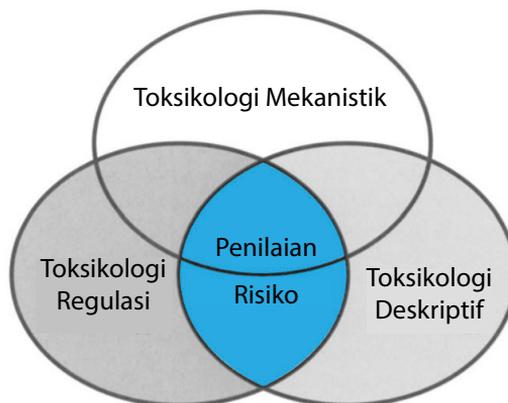
Gambar 1.2 Keterkaitan Keilmuan Toksikologi dengan Keilmuan Lainnya
(Sumber: Winder & Stacey, 2005)

Pada era toksikologi modern (*modern toxicology*) definisi yang digunakan untuk toksikologi adalah ‘*the study of the adverse effects of xenobiotics on living organisms*’ atau studi yang mempelajari efek kesehatan dari xenobiotika atau zat asing pada organisme hidup. Apakah yang dimaksud dengan xenobiotika ini? Xenobiotika dapat diartikan sebagai zat asing, bahan kimia yang tidak terdapat dalam sistem biologis, atau bahan kimia yang memiliki fungsi rendah atau tidak memiliki fungsi untuk mempertahankan fungsi normal sel atau biokimia (Klaassen, 2008).

RUANG LINGKUP DAN DIVERSIFIKASI KEILMUAN TOKSIKOLOGI

Ruang lingkup toksikologi pada awalnya didasari oleh tiga bidang, yaitu toksikologi deskriptif, toksikologi mekanistik, dan toksikologi regulatori (Gambar 1.3). Dalam perkembangannya, ketiga bidang dasar ini kemudian yang mendasari pemanfaatan data toksikologi untuk kajian risiko (*risk assessment*) dan ditunjang oleh toksikologi informatika. Dua bidang kajian pertama menyajikan informasi tentang mekanisme toksisitas dan efek yang ditimbulkan oleh toksikan, sementara tiga berikutnya memanfaatkan dan mengevaluasi informasi yang disajikan untuk kepentingan penggunaan dan pengendalian toksikan.

- **Toksikologi Deskriptif** mengkaji efek toksik bahan kimia dalam ruang lingkup dosis atau pajanan yang umumnya dilakukan dengan uji toksisitas, mencakup protokol uji toksistas akut, subakut, atau kronik. Hasil studinya merupakan data toksisitas. Data toksisitas yang dihasilkan dapat digunakan untuk evaluasi keselamatan toksikan, sebagai komponen kunci untuk penilaian risiko yang digunakan oleh toksikologi regulatori dalam penetapan peraturan dan berkontribusi dalam pengembangan toksikologi mekanistik melalui pengembangan hipotesis.
- **Toksikologi Mekanistik**, atau disebut juga **Toksikologi Biokimia**, mengkaji mekanisme terjadinya efek toksik di dalam tubuh organisme hidup, yaitu mekanisme terjadinya reaksi atau perubahan selular, biokimia, dan/atau molekular di dalam sistem biologis yang diakibatkan oleh toksikan. Toksikologi mekanistik sangat berguna dalam penilaian risiko kesehatan.
- **Toksikologi Regulatori** mengkaji data yang dikumpulkan dari toksikologi deskriptif, toksikologi mekanistik, dan hasil penelitian lainnya untuk mengambil keputusan tentang penggunaannya serta menentukan batas aman penggunaannya, walaupun dalam penetapannya melibatkan faktor sosial, ekonomi, dan faktor lainnya. Contohnya adalah penetapan nilai ambang batas suatu bahan kimia.
- **Toksikologi Informatika**, bidang kajiannya adalah mengumpulkan, mengompilasi, dan menyebarluaskan informasi toksikologi, termasuk menganalisis, menginterpretasikan, dan membuat simpulan dari data yang didapat, seperti yang dicantumkan dalam lembar keselamatan material atau yang dikenal sebagai *Material Safety Data Sheet (MSDS)*.
- **Penilaian Risiko** mengkaji besar risiko terjadinya dampak pada populasi yang terpajan toksikan dengan menggunakan hasil studi deskriptif dan mekanistik tentang toksikan, dihubungkan dengan tingkat pajanan toksikan.



Gambar 1.3 Tiga Bidang Dasar dalam Toksikologi dan Kaitannya dalam Kajian Risiko
(Sumber: Klaassen, 2008)

Saat ini toksikologi juga sudah berkembang menjadi integrasi dari berbagai bidang keilmuan, antara lain ilmu kedokteran, farmasi, biologi, kimia, fisika, matematik, statistik, komputer (modelling), biologi molekuler, kesehatan masyarakat, keselamatan dan kesehatan kerja, ilmu lingkungan, makanan, dan kosmetik. Dari perkembangannya muncul bidang yang sangat spesifik dalam toksikologi (Tabel 1.2).

Di lapangan, pembagian toksikologi berdasarkan aplikasinya di berbagai sektor dunia kerja dan dunia usaha antara lain adalah seperti berikut

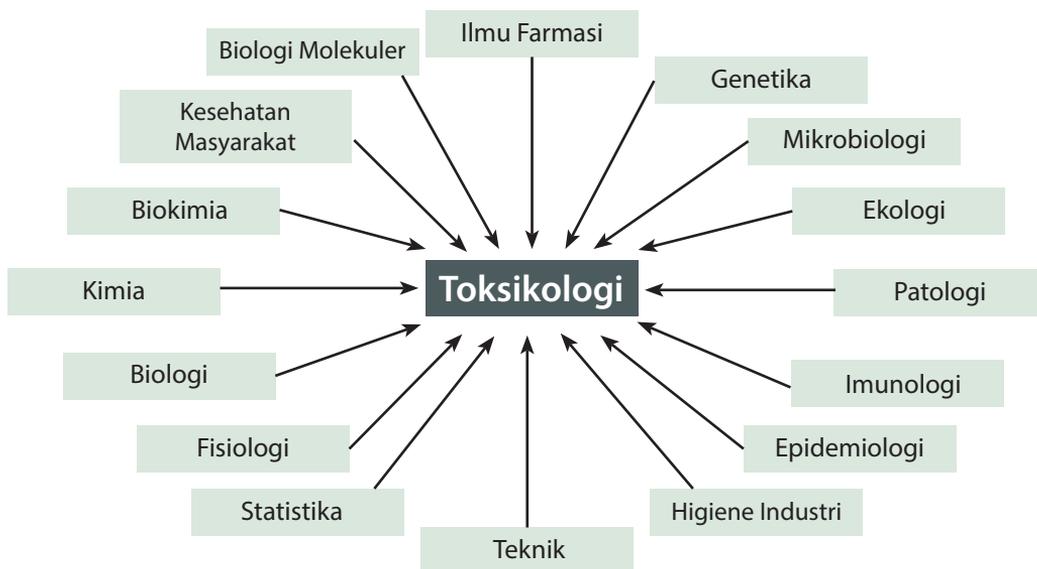
- Toksikologi Industri atau Toksikologi Okupasi, yang mempelajari hal-hal yang berkaitan dengan toksikologi pada pekerja yang terpajan;
- Toksikologi Klinik, yang mempelajari efek toksikan pada organ spesifik dan kesehatan pada umumnya serta pengelolaannya;
- Toksikologi Forensik, yang mempelajari segala teknik analitis dan keterampilan untuk kepentingan medikolegal;
- Toksikologi Pertanian, yang mempelajari toksikan yang ada pada bidang pertanian, seperti pestisida dan pupuk;
- Toksikologi Lingkungan, yang mempelajari “nasib” toksikan di lingkungan serta dampaknya pada ekosistem dan manusia.

Tabel 1.2 Diversifikasi dalam Bidang Toksikologi

Bidang	Fokus
Toksikologi okupasi (<i>occupational toxicology</i>)	Toksikologi di tempat kerja

Bidang	Fokus
Toksikologi lingkungan (<i>environmental toxicology</i>)	Toksikologi lingkungan
Toksikologi analitis/forensik (<i>analytic/ forensic toxicology</i>)	Toksikologi analitis dan forensik
Ekotoksikologi (<i>ecotoxicology</i>)	Toksikologi di lingkungan biota
Toksikologi pernapasan (<i>inhalation toxicology</i>)	Toksikologi pada sistem pernapasan
Neurotoksikologi (<i>neurotoxicology</i>)	Toksikologi sistem saraf
Toksikologi kimia (<i>chemical toxicology</i>)	Toksikologi bahan-bahan kimia
Toksikologi klinik (<i>clinical toxicology</i>)	Toksikologi di bidang klinik
Toksikologi makanan (<i>food toxicology</i>)	Toksikologi bahan pangan
Toksikologi regulatori (<i>regulatory toxicology</i>)	Toksikologi dalam bidang peraturan
Toksikologi <i>in vitro</i> (<i>in vitro toxicology</i>)	Toksikologi <i>in vitro</i> (di luar tubuh)
Toksikologi kebakaran (<i>combustion toxicology</i>)	Toksikologi dalam bidang kebakaran
Toksikologi genetik (<i>genetic toxicology</i>)	Toksikologi genetik
Toksikologi kosmetik (<i>cosmetic toxicology</i>)	Toksikologi bahan kosmetik
Toksikologi deskriptif (<i>descriptive toxicology</i>)	Toksikologi yang menjelaskan efek toksik
Toksikologi mekanistik (<i>mechanistic toxicology</i>)	Toksikologi mekanisme
Toksikologi reproduktif (<i>reproductive toxicology</i>)	Toksikologi sistem reproduksi
Toksikologi obat (<i>drug toxicology</i>)	Toksikologi farmasi
Toksikologi pestisida (<i>pesticide toxicology</i>)	Toksikologi pestisida
Toksikologi okuler (<i>ocular toxicology</i>)	Toksikologi sistem penglihatan
Toksikologi renal (<i>renal toxicology</i>)	Toksikologi yang memengaruhi ginjal
Hepatotoksikologi (<i>hepatotoxicology</i>)	Toksikologi yang memengaruhi hati

Toksikologi tidak dapat terpisahkan dari ilmu lainnya yang menunjang implementasi dari toksikologi itu sendiri. Di antara ilmu yang menunjang penerapan toksikologi adalah higiene industri, epidemiologi, kimia, biologi, patologi, biologi molekuler, ilmu kesehatan masyarakat, statistik, dan lain-lain.



Gambar 1.4 Ilmu yang Menunjang Toksikologi
 (Sumber: <http://toxicology.usu.edu/660/html/history.htm>)

BAHAN KIMIA DI INDUSTRI DAN BEBERAPA CONTOH TOKSIKAN

Toksikologi industri berkembang semakin pesat salah satunya karena meningkatnya penggunaan bahan kimia oleh masyarakat. Hal tersebut juga menunjukkan kepedulian masyarakat terhadap efek kesehatan yang merugikan dari bahan-bahan kimia, yang salah satunya dipicu dengan adanya tragedi talidomida (*thalidomide*) serta kasus-kasus terjadinya kontaminasi bahan-bahan kimia terhadap lingkungan. Masyarakat semakin memahami bahwa pajanan bahan kimia di tempat kerja dapat mengakibatkan dampak kesehatan yang merugikan baik bagi pekerja maupun lingkungan. International Agency for Research on Cancer (IARC), salah satu badan terkenal di dunia yang berfungsi mengevaluasi bahan karsinogen, telah mengeluarkan daftar bahan-bahan karsinogen yang dinyatakan terbukti (*confirm*) mengakibatkan kanker pada manusia (Grup 1 Karsinogen) (Winder & Stacey, 2005).

Toksikologi industri mulai berkembang lebih pesat sejak dimulainya produksi bahan- bahan kimia organik sintetik yang meningkat secara drastis pada tahun 1940-an, tatkala produksi bahan-bahan kimia organik sintetik ini menghasilkan produksi jutaan ton bahan kimia. Peningkatan produksi terjadi hingga tahun 1990-an yang mulai stabil, sebagaimana disajikan pada tabel berikut. Jika kita amati, terjadi kenaikan yang sangat pesat pada industri kimia secara keseluruhan sebesar 31%, dan sektor dengan kenaikan persentase tertinggi adalah industri plastik (Tabel 1.3).

Tabel 1.3 Produksi Bahan-Bahan Kimia di Industri di Amerika tahun 1987-1997

Sektor Industri	Kenaikan (%)
Total	31
Bahan-bahan kimia dan produk	28
Industri kimia dan bahan kimia sintetis	25
Industri kimia dasar	7
Basa dan klorin	22
Industri kimia organik	30
Plastik	40
Produk kimia	32
Karet dan plastik	40

(Sumber: Winder & Stacey, 2005)

Berdasarkan informasi yang diperoleh dari direktori profil perusahaan, Koleksi Pusat Data dan Informasi (PUSDATIN) Departemen Perindustrian, dalam produksi dan penggunaan bahan kimia di industri Indonesia, terdapat 10 klasifikasi industri kimia dengan 299 perusahaan yang tersebar di seluruh Indonesia (Tabel 1.4). Penentuan jenis industri kimia hilir pada studi ini didasarkan pada Peraturan Menteri Perindustrian Perindustrian Republik Indonesia Nomor 07/M-IND/PER/5/2005 tentang Penetapan Jenis-jenis Industri dalam Pembinaan Masing-masing Direktorat Jendral di Lingkungan Departemen Perindustrian. Tercatat jumlah cabang industri yang berada dalam lingkup pembinaan Direktorat Industri Kimia Hilir (IKH) sebanyak 55 jenis industri berdasarkan pada KBLI 5 Digit (Deprin, 2008).

Jika kita kaji data tersebut, terdapat jumlah industri kimia yang sangat besar (299) dengan pekerja yang juga besar, yang sangat memungkinkan terjadinya pajanan bahan-bahan kimia pada pekerja. Selain itu, penggunaan bahan kimia pada pelbagai aktivitas pekerjaan seperti mengecat, membatik, dan lain-lain juga dapat merupakan sumber pajanan pada pekerja (Gambar 1.5 dan Gambar 1.6).

Tabel 1.4 Klasifikasi dan Jumlah Industri Kimia di Indonesia yang Terdaftar di PUSDATIN

Klasifikasi Industri Kimia	Jumlah Industri
Industri Kimia Dasar Anorganik Gas Industri	44
Industri Kimia Dasar Anorganik Klor dan Alkali	5

Klasifikasi Industri Kimia	Jumlah Industri
Industri Kimia Dasar Anorganik Pigmen	10
Industri Kimia Dasar Organik yang Tidak Diklasifikasikan di Tempat Lain	48
Industri Kimia Dasar Organik yang Menghasilkan Bahan Kimia Khusus	50
Industri Kimia Dasar Organik yang Bersumber dari Minyak Bumi, Gas Bumi, dan Batu Bara	7
Industri Kimia Dasar Organik, Bahan Baku Zat Warna dan Pigmen, Zat Warna dan Pigmen	20
Industri Kimia Dasar Organik yang Bersumber dari Hasil Pertanian	37
Industri Kimia Dasar Organik yang Tidak Diklasifikasikan di Tempat Lain	37
Industri Bahan Kimia dan Barang Kimia Lainnya	41
Total	299

(Sumber: PUSDATIN Departemen Perindustrian, 2008)



Gambar 1.5 Perajin Kayu Menggunakan Bahan Kimia untuk Melapisi Kayu
 (Sumber: Lestari et al., 2007)



Gambar 1.6 Pekerja Batik Menggunakan Malam/Lilin untuk Melapisi Kain Batik
(Sumber: Lestari, et al., 2006; Lestari, et al., 2007)

Kuantitas bahan kimia yang diproduksi untuk beberapa jenis bahan kimia seperti akrilonitril, 1,3-butadien, etilen, isopropil alkohol, propilen, stiren, urea, dan *p*-xilen di Amerika pada tahun 1987, 1992, dan 1997 disajikan pada Tabel 1.5 berikut.

**Tabel 1.5 Produksi Bahan-bahan Kimia (dalam Satuan Juta Pounds)
untuk Bahan Kimia Organik di Amerika**

Bahan Kimia	1987	1992	1997
Akrilonitril	2.182	2.829	3.291
1,3-butadien	2.931	3.232	4.107
Etilen	34.951	40.924	51.078
Isopropil alkohol	1.371	1.463	1.478
Propilen	19.019	23.421	27.533
Stiren	8.014	9.000	11.366
Urea	14.866	17.532	15.530
<i>p</i> -xilen	5.155	5.656	7.789

(Sumber: Winder & Stacey, 2005)

Data tersebut menunjukkan kuantitas bahan kimia yang digunakan dan diproduksi di industri sangat besar, dan terus mengalami peningkatan. Saat ini di dunia diketahui sekitar 20 juta bahan kimia telah diproduksi dan sejumlah 80.000

bahan kimia diketahui berpotensi terjadinya pajanan pada manusia (Winder & Stacey, 2005).

Secara sederhana, suatu toksikan merupakan bahan yang memiliki sifat-sifat toksik; dapat merupakan suatu zat kimia toksik yang tunggal atau berupa campuran senyawa kimia toksik. Sebagai contoh, timbal kromat, asbestos, dan bensin semuanya adalah bahan toksik. Timbal kromat adalah senyawa kimia toksik yang tunggal. Asbestos adalah bahan toksik yang tidak terdiri atas bahan kimia yang komposisinya jelas, tetapi merupakan variasi jenis serat dan mineral. Bahan bakar bensin adalah bahan toksik yang merupakan campuran dari banyak bahan kimia. Senyawa toksik tidak selamanya memiliki komposisi yang konstan (tetap). Misalnya, komposisi bensin bervariasi dengan tingkat oktan, industri penghasil, dan sebagainya. Toksikan dapat berada dalam bentuk organik ataupun anorganik.

Toksikan, terutama yang ada di tempat kerja, sangat beragam baik dalam jenis maupun bentuknya. Berikut beberapa contoh toksikan yang umum di tempat kerja:

- Logam, seperti Pb, Hg, Cd, Cr, Co, As, Al, Be, Ni, Mn.
- Pelarut (*solvent*), misalnya hidrokarbon alifatik, aromatik, bersubstitusi, benzena, toluena, kloroform, formaldehida, alkohol, ester.
- Gas, antara lain CO, ozon, HCN, fosgen, SO_x, NO_x.
- Pestisida, yaitu organofosfat, orgaoklorin, karbamat, walfarin.
- Partikel di udara, seperti silika bebas, asbes.

Selain jenis-jenis yang telah disebutkan, masih banyak toksikan lain, baik dalam bentuk unsur maupun senyawa yang berpotensi memajani pekerja di tempat kerja.

SIMPUL PEMANTAUAN TOKSIKAN

Simpul pemantauan toksikan merupakan tahapan-tahapan yang dapat dilakukan dalam mengidentifikasi hingga mengendalikan suatu toksikan beserta efeknya di tempat kerja. Simpul pemantauan dibagi menjadi tiga tahapan sebagai berikut:

a. Pemantauan Lingkungan

Pemantauan lingkungan merupakan simpul pemantauan pertama. Pada tahapan ini, yang dilakukan adalah pengukuran kadar toksikan di lingkungan kerja. Simpul pemantauan ini dikembangkan oleh ahli higiene industri (higienis industri) dan hasil pemantauan dievaluasi dengan mengacu pada Nilai Ambang Batas (NAB) di lingkungan kerja.

b. Pemantauan Biologis

Pemantauan biologis ini merupakan simpul pemantauan yang kedua. Pada tahapan ini yang dilakukan adalah pengukuran dosis toksikan di dalam tubuh pekerja. Dosis tersebut dapat diambil dari marka biologik (*biomarker*) pekerja yang terpajan toksikan. Simpul pemantauan ini dikembangkan dilakukan oleh ahli toksikologi (toksikolog) dengan mengacu pada Indeks Paparan Biologik (IPB).

c. Surveilans Kesehatan

Surveilans kesehatan merupakan simpul pemantauan yang terakhir. Pada tahapan ini dilakukan pemeriksaan kesehatan dan diagnosis penyakit akibat kerja terhadap pekerja yang positif terpajan toksikan di lingkungan kerja. Simpul pemantauan ini biasa dikembangkan dan dilakukan oleh dokter, terutama dokter spesialis okupasi yang sangat mengetahui toksikan apa saja yang berpotensi memajan pekerja di suatu tempat kerja. Dokter kesehatan kerja di perusahaan melakukan surveilans kesehatan berdasarkan ilmu yang telah dikembangkan.

Dengan dilakukannya tahap demi tahap simpul pemantauan ini, diharapkan toksikan di tempat kerja dapat dikenali dan dikendalikan dengan baik hingga tidak menimbulkan efek buruk bagi pekerja.

SUMBER INFORMASI TERKAIT TOKSIKOLOGI

Data dan informasi mengenai toksikologi sangat banyak, tersebar luas, dan mudah diperoleh dari sumber atau media mana pun. Data dan informasi tersebut selalu diperbarui oleh masing-masing organisasi penyedia data minimal setiap tahun sesuai dengan perkembangan dan kemajuan toksikologi dunia. Berikut beberapa sumber yang dapat digunakan untuk mencari dan menemukan data dan informasi terkait toksikologi.

Material Safety Data Sheet (MSDS)

Material Safety Data Sheet (MSDS), atau *Safety Data Sheet* sebagai istilah yang digunakan saat ini, dalam bahasa Indonesia diistilahkan sebagai Lembar Data Keselamatan Bahan (LDKB) atau Lembar Data Keselamatan (LDK). Contoh MSDS/SDS disajikan pada Gambar 1.7 berikut. Lembaran ini mengandung informasi bahan kimia, antara lain mengenai identifikasi bahan kimia dan perusahaan yang menghasilkannya, kandungan bahan kimia di dalamnya, dan lain-lainnya.

Material Safety Data Sheet

Copyright, 2007, 3M Company. All rights reserved. Copying and/or downloading of this information for the purpose of properly utilizing 3M products is allowed provided that: (1) the information is copied in full with no changes unless prior written agreement is obtained from 3M, and (2) neither the copy nor the original is resold or otherwise distributed with the intention of earning a profit thereon.

SECTION 1: PRODUCT AND COMPANY IDENTIFICATION

PRODUCT NAME: 3M(TM) PERFORMANCE FINISH PN 38112, 39030, 06072
MANUFACTURER: 3M
DIVISION: Automotive Aftermarket
ADDRESS: 3M Center
 St. Paul, MN 55144-1000

EMERGENCY PHONE: 1-800-364-3577 or (651) 737-6501 (24 hours)

Issue Date: 04/10/2007
Supersedes Date: 11/06/2006

Document Group: 18-5336-5

Product Use:
Intended Use: Automotive
Specific Use: Enhances and protects automotive painted surface.

SECTION 2: INGREDIENTS

<u>Ingredient</u>	<u>C.A.S. No.</u>	<u>% by Wt</u>
WATER	7732-18-5	40 - 70
DECAMETHYLCYCLOPENTASILOXANE	541-02-6	5 - 15
DODECAMETHYLCYCLOHEXASILOXANE	540-97-6	1 - 10
HYDROTREATED LIGHT PETROLEUM DISTILLATES	64742-47-8	3 - 7
ALUMINUM SILICATE CLAY	66402-68-4	3 - 7
ISOPROPYL ALCOHOL	67-63-0	1 - 5
SILOXANES AND SILICONES	71750-80-6	1 - 5
NAPHTHA (PETROLEUM), HYDRODESULFURIZED HEAVY	64742-82-1	<3
STODDARD SOLVENT	8052-41-3	<3
SILOXANES AND SILICONES	69430-37-1	0.1 - 1.0
QUARTZ SILICA	14808-60-7	<= 0.0714
FORMALDEHYDE	50-00-0	<= 0.0095

SECTION 3: HAZARDS IDENTIFICATION

3.1 EMERGENCY OVERVIEW

Odor, Color, Grade: Opaque, colored, viscous liquid; Slightly fragrant
General Physical Form: Liquid

Gambar 1.7 *Material Safety Data Sheet (MSDS) atau Safety Data Sheet (SDS) atau Lembar Data Keselamatan Bahan (LDKB) atau Lembar Data Keselamatan (LDK)*
 (Sumber: 3M Company, 2017)

Organisasi Terkait Informasi Toksikologi

- Informasi yang Komprehensif terkait Toksikologi: HSDB in PubChem
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/11933>
- Literatur Toksikologi: TOXLINE in PubMed
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=tox%20%5Bsubset%5D%20AND%20>
- Laktasi dan Obat-obatan: LactMed in Bookshelf
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/?report=classic>

- Informasi Bahan Kimia: ChemIDplus
<https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp>
- Literatur Perkembangan Toksikologi: DART in PubMed
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=dart%20%5Bsubset%5D%20AND%20>
- *Drug-Induced Liver Injury*: LiverTox in Bookshelf
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
- Perbandingan Toksikogenomik: CTD
<http://ctdbase.org/>
- Keamanan Produk Rumah Tangga: *Consumer Product Information Database*
<https://www.whatsinproducts.com/>
- Paparan Okupasi Terhadap Bahan Kimia: HazMap
<https://haz-map.com/>
- Informasi Terkait Suplemen Makanan: *Dietary Supplement Ingredient Database (DSID)*
<https://dsid.od.nih.gov/>
- Asesmen Risiko: TOXNET's IRIS
<https://www.epa.gov/iris>
- Alternatif Pengujian Terhadap Hewan: ALTBIB
<https://www.nlm.nih.gov/enviro/altbib.html>
- *National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH)*:
<http://www.cdc.gov/niosh/homepage.html>
- *Occupational Safety and Health Administration (OSHA)*:
<http://www.osha.gov/>
- *Centre for Diseases Control (CDC)*:
<http://www.cdc.gov>
- *National Occupational Health and Safety Commision (NOHSC) – Australia*:
<http://www.nohsc.gov.au>

Bahaya Kimia

- *NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazard*:
<http://www.cdc.gov/niosh/npg/npg.html#printed>
- *International Chemical Safety Card (ICSC)*
<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/>

Data Toksisitas

- **US RTECS (*US Registry for Toxic Effects of Chemical Substances*)**
US RTECS merupakan pangkalan data (*database*) terlengkap yang memuat

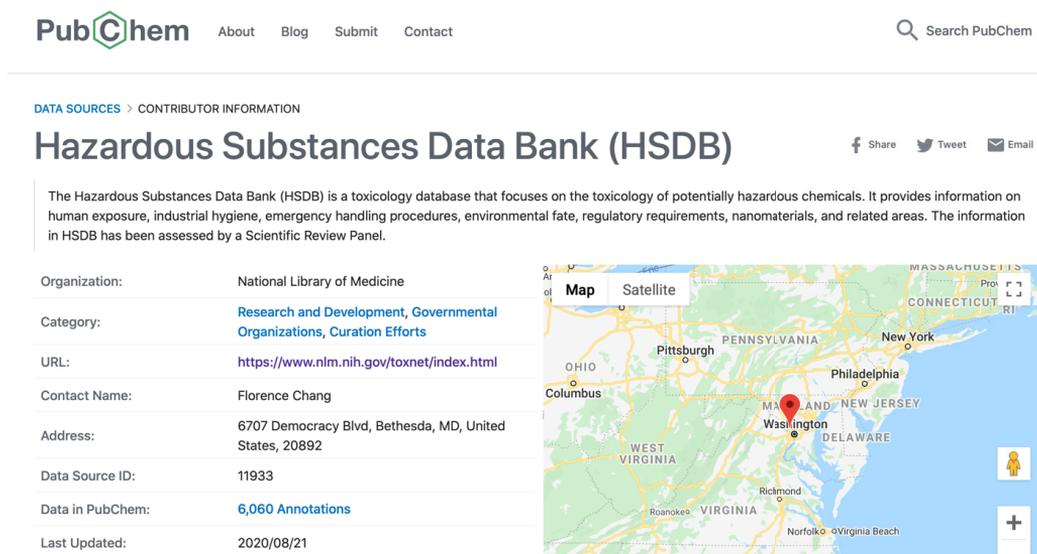
data toksisitas setiap bahan kimia. Data yang dicantumkan meliputi dampak akut, dampak kronik, nilai LD₅₀, LC₅₀. Dapat diakses melalui website RTECS: <https://www.cdc.gov/niosh/rtecs/default.html>.

RTECS dapat pula diakses melalui NIOSH *Pocket Guide to Chemical Hazard* dengan mengeklik RTECS *number* suatu bahan kimia; dapat pula diakses melalui NIOSH *Pocket Guide to Chemical Hazard* dengan mengeklik nomor RTECS bahan kimia.

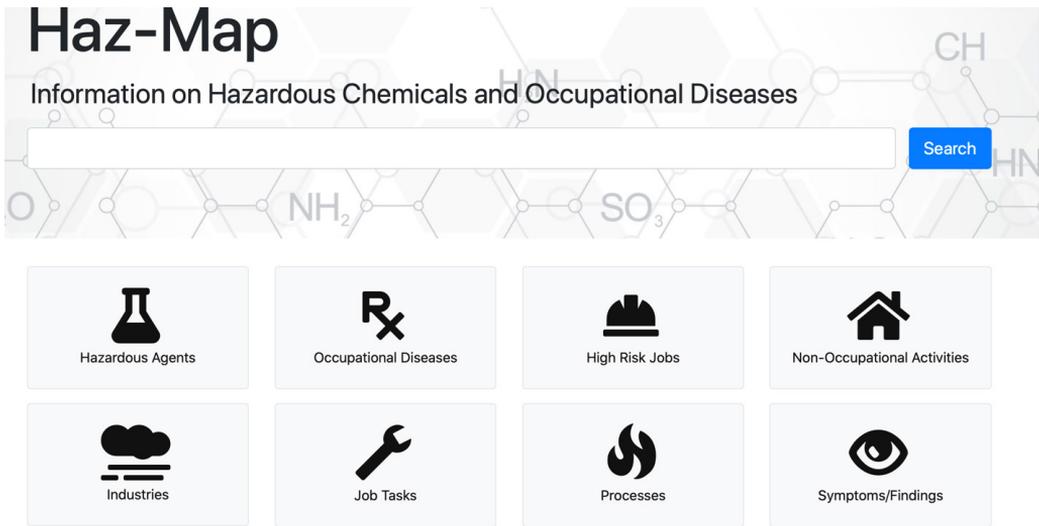
Metode Analitik

- NIOSH *Manual Analytical Method* (NMAM) <http://www.cdc.gov/niosh/nmam/>

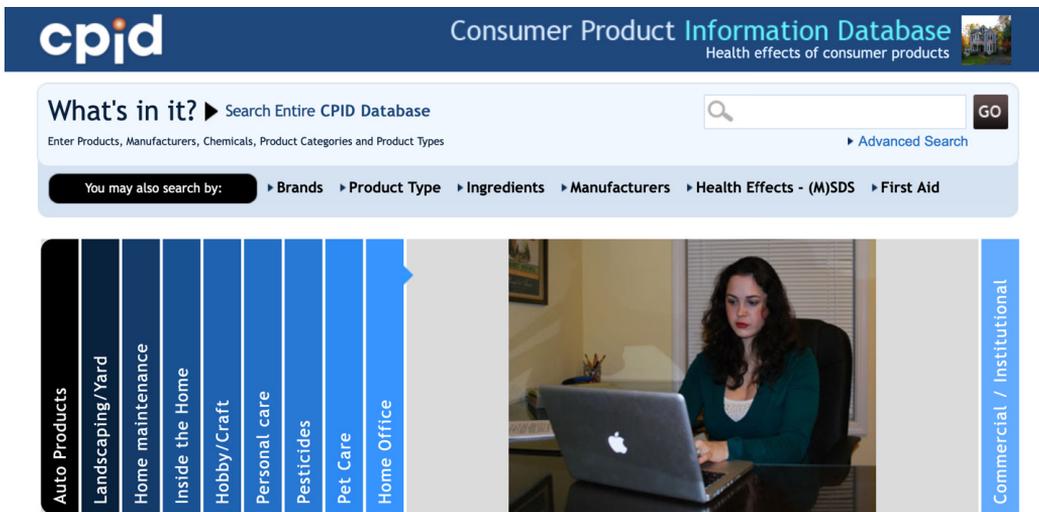
Berikut disajikan beberapa contoh laman penting terkait sumber informasi toksikologi, yaitu *Hazardous Substances Data Bank* (HSDB) pada Gambar 1.8, sumber informasi bahan kimia berbahaya di tempat kerja (*Haz-Map*) pada Gambar 1.9, dan sumber informasi mengenai toksikologi produk-produk komersial pada Gambar 1.10.



Gambar 1.8 Hazardous Substances Data Bank (HSDB)
(Sumber: NIH, 2020)



Gambar 1.9 Sumber Informasi Bahan Kimia Berbahaya di Tempat Kerja (Haz-Map)
(Sumber: Haz-Map, no date)



Health effects of consumer products

Gambar 1.10 Sumber Informasi mengenai Toksikologi Produk-produk Komersial
(Sumber: CPID, no date)

The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)

NIOSH



NIOSH

Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)

Licensing Agreement Signed for RTECS

How Do I Access the RTECS Database?

Features of the RTECS Database

Promoting productive workplaces through safety and health research 

What is RTECS?

RTECS is a compendium of data extracted from the open scientific literature. The data are recorded in the format developed by the RTECS staff and arranged in alphabetical order by prime chemical name. Six types of toxicity data are included in the file: (1) primary irritation; (2) mutagenic effects; (3) reproductive effects; (4) tumorigenic effects; (5) acute toxicity; and (6) other multiple dose toxicity. Specific numeric toxicity values such as LD50, LC50, TDLo, and TCLo are noted as well as species studied and route of administration used. For each citation, the bibliographic source is listed thereby enabling the user to access the actual studies cited. No attempt has been made to evaluate the studies cited in RTECS. The user has the responsibility of making such assessments.

Gambar 1.11 US Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)
 (Sumber: NIOSH, 2011)

SUMBER BACAAN

1. Klaassen C.D. (2008). Casarett and Doull's Toxicology, The Basic Science of Poisons. 7th Edition. New York:Mc Graw-Hill.
2. Winder C., & Stacey N. (2005). *Occupational Toxicology*. 2nd Edition. London: CRC Press.
3. Williams, P., & Burson, J. (1985). *Industrial Toxicology*. Van Nostrand Reinhold, ed.. New York.
4. Lestari, F.; Baiduri; Sutojo, U.S., Pudjiastuti, W., Efendi, S., Sutaryana, Puthut TPS. (2006). Health Risk Assessment pada Pekerja Industri Batik. Laporan Penelitian. Depkes.
5. Lestari, F., Sutojo, U.S., Pudjiastuti, W., Efendi, S., Sutaryana, Puthut TPS. (20 Juli 2007). Health Risk Assessment among Batik Workers. Paper presented in Asia Pacific Symposium on Current Issues in Public Health in Indonesia. Faculty of Public Health University of Indonesia. Depok, West Java, Indonesia.
6. *Hazardous Substances Data Bank (HSDB)*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/11933>
7. *National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH)*: <http://www.cdc.gov/niosh/homepage.html>
8. *NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazard*. <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npg.html#printed>
9. *National Occupational Health and Safety Commission (NOHSC)—Australia*: <http://www.nohsc.gov.au>.
10. Sumber Informasi Bahan Kimia Berbahaya di Tempat Kerja (Haz-Map). <https://haz-map.com>.

11. Sumber Informasi mengenai Toksikologi Produk-produk Komersial. <https://www.whatsinproducts.com>.
12. *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA): <http://www.osha.gov>/
Centre for Diseases Control (CDC): <http://www.cdc.gov>.
13. *International Chemical Safety Card* (ICSC). <http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc>.
14. *Registry of Toxic Effects of Chemical Substances* (RTECS). <http://www.cdc.gov/niosh/rtecs/>.
15. *NIOSH Manual Analytical Method* (NMAM). <http://www.cdc.gov/niosh/nmam/>.

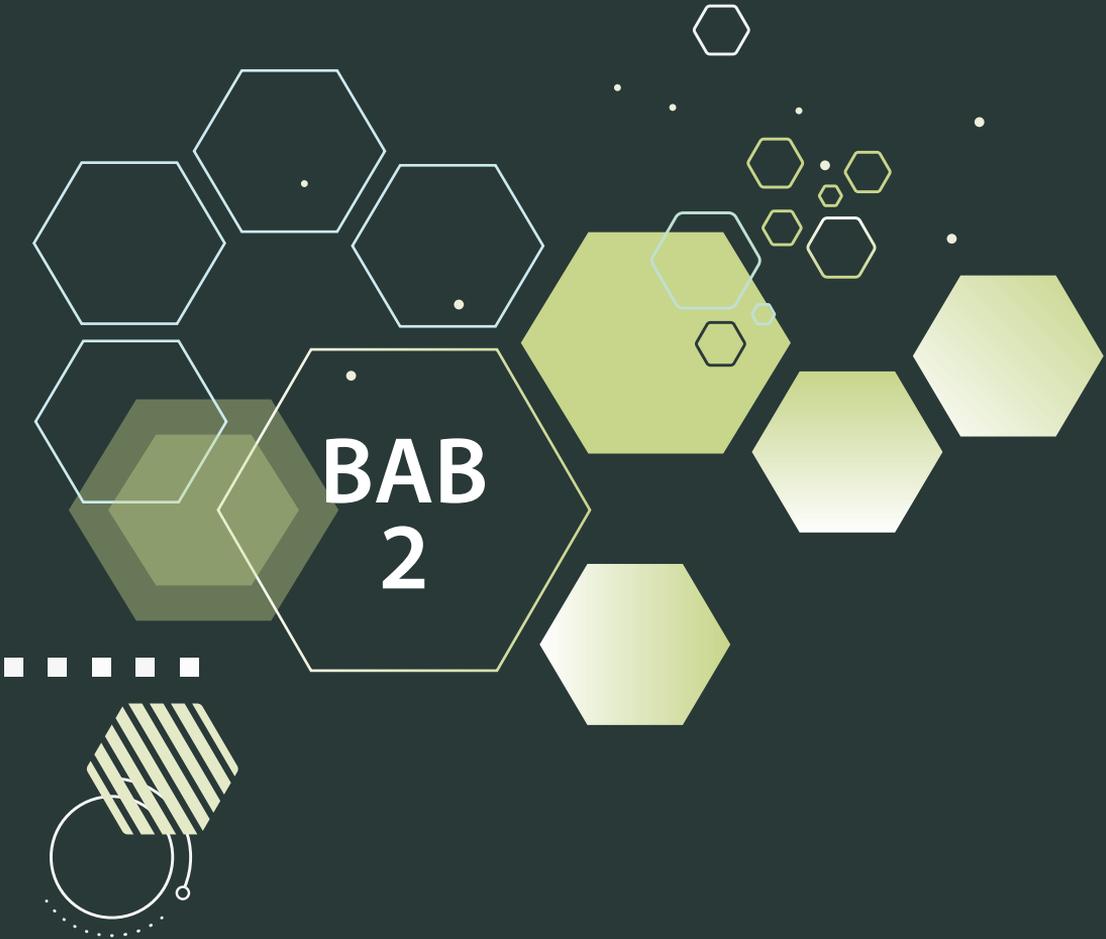
TUGAS KELOMPOK—PERISTIWA TOKSIKOLOGI DI TEMPAT KERJA

Carilah satu kasus peristiwa toksikologi di tempat kerja kemudian analisis peristiwa tersebut berdasarkan hal-hal berikut ini.

- Kronologis
- Toksikan dan pemakaian toksikan tersebut di tempat kerja
- Tempat dan waktu
- Dampak dari peristiwa tersebut (jumlah korban, luka, keracunan, kematian)
- Kerugian, baik manusia, aset, maupun lingkungan
- Pengendalian yang telah dilakukan
- Saran

PERTANYAAN TINJAU ULANG

1. Jelaskan sejarah toksikologi!
2. Siapakah yang dijuluki sebagai Bapak Toksikologi Industri?
3. Sebutkan istilah-istilah terkait Toksikologi!
4. Jelaskan toksikologi, toksikologi industri dan toksikologi okupasi!
5. Jelaskan ruang lingkup dan diversifikasi keilmuan dalam toksikologi!
6. Apa saja tahapan dalam simpul pemantauan toksikan?
7. Sebutkan beberapa contoh toksikan di industri!
8. Jelaskan beberapa sumber informasi terkait toksikologi!



**BAB
2**

**Pajanan, Dosis, dan
Hubungan Dosis-Respons**

Pendahuluan – Tujuan Pembelajaran – Paparan, Paparan, Dosis dan Rute Paparan – Sumber dan Jalur Paparan Toksik – Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Paparan – Terminologi Hubungan Dosis-Respon – Kemiringan Kurva Dosis-Respon – Interaksi Antartoksin – Toleransi – Contoh Perhitungan NAB – Studi Kasus – Diskusi – Sumber Bacaan – Pertanyaan Tinjau Ulang

PENDAHULUAN

Bahan kimia memberikan banyak manfaat dalam kehidupan manusia, seperti obat-obatan, sabun, desinfektan, plastik, mika, jarum, dan banyak lagi yang lain. Namun di samping bermanfaat, semua bahan kimia berpotensi menimbulkan efek kesehatan. Air, misalnya, dalam jumlah banyak atau overdosis dapat menimbulkan hiperhidrosis dan menyebabkan kematian. Jelas dosis berperan menentukan efek yang ditimbulkan, seperti yang telah dibahas pada Bab 1 tentang apa yang disampaikan oleh Paracelsus (1493–1541), dokter, yang sekaligus peneliti dan filsuf, “Apa yang tidak bersifat racun? Semua adalah racun, dan tidak ada satu pun zat yang tidak bersifat racun. Hanya dosislah yang membedakan bahwa suatu zat adalah racun atau obat.” Pada bab ini dibahas lebih detail konsep dari Paracelsus tersebut.

Dosis menentukan jumlah orang yang memberi respons terhadap paparan kimia. Sebagai contoh, hanya sekian persen orang yang merasakan pedih mata dan tenggorokan (memberi respons tertentu) terhadap kadar klorin 0,01 ppm dalam air di kolam renang; pada kadar 0,1 ppm akan lebih banyak yang merasakannya, demikian selanjutnya bila mencapai 10 ppm hampir semua orang merasakan efek itu.

Pengetahuan tentang hubungan dosis-respons sangat bermanfaat untuk menentukan nilai paparan yang aman dalam menggunakan bahan kimia tanpa menimbulkan gangguan kesehatan yang merugikan bagi masyarakat umum, atau dalam menentukan dosis efektif untuk pengobatan, serta menetapkan batas kadar yang aman di udara tempat kerja agar pekerja dapat tetap sehat dalam melaksanakan tugasnya selama ia bekerja, setelah tidak bekerja lagi dan bahkan sehat bagi keluarganya. Pengetahuan tentang hubungan dosis-respons adalah dasar penetapan Nilai Ambang Batas, Nilai Baku Mutu Lingkungan, dan dosis terapeutik dalam dunia kedokteran.

Bahaya bahan kimia pada dasarnya dapat dikategorikan menjadi dua kelompok besar sebagai berikut.

- **Hazard keselamatan**, yang berhubungan dengan karakteristik intrinsik bahan kimia, seperti mudah terbakar (*flammable*), mudah meledak atau eksplosif (*explosive*), dan korosif (*corrosive*).
- **Hazard kesehatan**, yang berhubungan dengan toksisitas bahan kimia (akut, kronik, karsinogen)

TUJUAN PEMBELAJARAN

Mahasiswa mampu

1. menjelaskan konsep dasar hubungan dosis-respons suatu toksikan dan faktor yang memengaruhinya;
2. membedakan antara pajanan dan dosis;
3. menjelaskan pelbagai rute pajanan dan faktor-faktor yang memengaruhi pajanan;
4. menjelaskan makna pelbagai jenis dosis letal (LD_{50} , LC_{50} , IC_{50} , EC_{50}), dosis yang tidak menunjukkan efek (NOAEL), dosis ambang (*threshold dose*), dan dosis terendah yang menunjukkan efek terburuk (LOAEL);
5. menjelaskan kategori toksisitas relatif berdasarkan nilai dosis letal;
6. menjelaskan interaksi antartoksikan;
7. membaca data dan kurva hubungan dosis-respons dalam menetapkan NAB serta menerapkannya di lapangan sebagai dasar manajemen risiko.

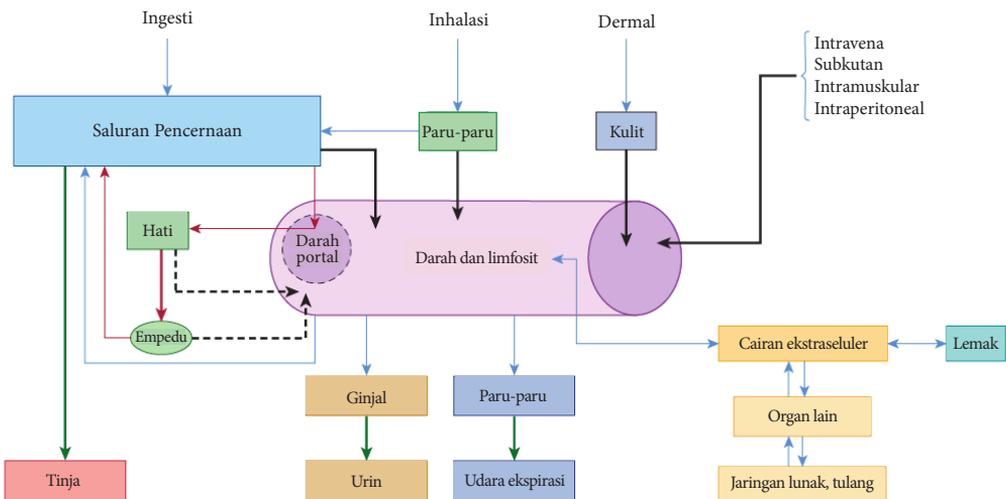
PAJANAN, PAPARAN, DOSIS DAN RUTE PAJANAN

Dalam berbagai literatur, sebagian ahli membedakan antara pengertian pajanan dan paparan. Pajanan dapat diartikan sebagai kontak antara toksikan dan manusia. Kontak tersebut dapat terjadi melalui inhalasi, kulit, ingesti, ataupun injeksi (*intentional poisoning*). Sementara itu, paparan adalah akibat yang ditimbulkan oleh adanya kontak antara toksikan dengan manusia. Dalam praktiknya, kedua istilah ini sering digunakan secara bergantian untuk menggambarkan hal yang sama. Pajanan toksikan juga dapat dibedakan menjadi pajanan langsung dan pajanan tidak langsung. Pada pajanan langsung, terjadi kontak langsung antara sumber pajanan (toksikan) dengan manusia. Sementara itu, pajanan tidak langsung terjadi melalui tahapan atau media antara sebelum kontak dengan manusia, seperti melalui rantai makanan.

Baik di tempat kerja maupun di luar tempat kerja, toksikan dapat kontak dengan manusia melalui inhalasi, kontak kulit, ingesti, ataupun injeksi (*intentional poisoning*).

Semakin cepat toksikan masuk ke dalam sistem peredaran darah, akan semakin besar dan cepat dampaknya. Oleh karena itu, rute injeksi intravenus merupakan jalur pajanan yang dapat menimbulkan dampak kesehatan yang besar dan cepat, diikuti dengan inhalasi, oral, dan dermal.

Di tempat kerja, jalur inhalasi dan dermal merupakan jalur pajanan yang paling sering dijumpai. Namun, karena luas permukaan alveoli yang lebih besar ($\pm 140 \text{ m}^2$) daripada luas permukaan kulit ($\pm 1,5\text{--}2 \text{ m}^2$) dan tipisnya dinding alveoli ($\pm 0,5$ mikron) dibandingkan ketebalan kulit ($1\text{--}2 \text{ mm}$), pajanan inhalasi lebih signifikan daripada pajanan dermal.



Gambar 2.1 Rute Pajanan Toksik

(Sumber: Klaassen and Watkins III, 2015)

Dosis didefinisikan sebagai jumlah atau konsentrasi agen, bahan kimia, atau toksikan yang terabsorpsi oleh manusia. Dosis sering disebut juga sebagai jumlah toksikan per kilogram berat badan organisme hidup.

Dosis = jumlah toksikan/kg berat badan organisme hidup (hewan/manusia)

Dosis dibedakan menjadi dua macam, yaitu *total dose* dan *fraction dose*. *Total dose* adalah jumlah total agen yang terabsorpsi dalam satu periode tertentu, sedangkan *fraction dose* adalah sebagian dosis. *Fraction dose* dapat menurunkan kemungkinan terjadinya keracunan atau toksisitas.

Satuan dosis dapat dinyatakan berdasarkan rute pajanannya:

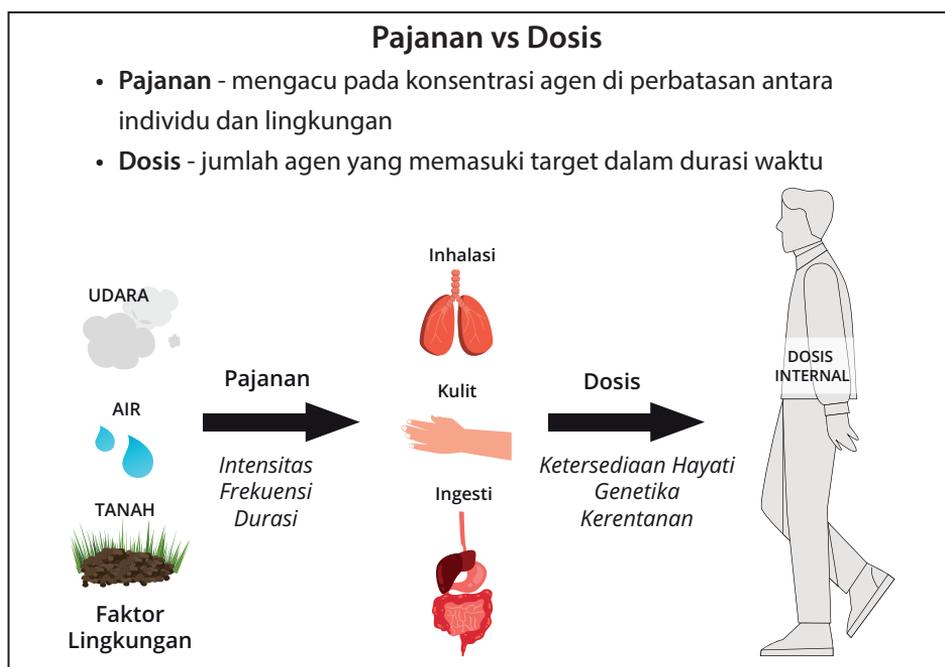
- Rute pajanan melalui **oral**, yang umumnya dinyatakan sebagai mg/kg berat badan, yang berarti mg toksikan per kg organisme hidup (mg/kg);
- Rute pajanan melalui **kulit**, yang dinyatakan sebagai satuan yang sama seperti oral (mg/kg);
- Rute pajanan melalui **inhalasi**, yang umumnya dinyatakan sebagai mg/m³, yang berarti mg toksikan per meter kubik udara (mg/m³ atau ppm).

Pajanan dan dosis dapat dibedakan berdasarkan kriteria:

1. **Dosis internal** atau disebut juga sebagai **dosis**, yaitu jumlah toksikan yang mencapai target organ di mana efek yang merugikan dapat teramati atau jumlah toksikan yang masuk setelah diabsorpsi;
2. **Dosis eksternal** atau **pajanan**, yaitu jumlah toksikan yang terpajan pada manusia (melalui kulit, oral, atau inhalasi) atau, dengan kata lain, dosis ini merupakan dosis sebelum absorpsi.

(Laura Robinson, AIHA, Dose-Response 2014).

Dosis eksternal (pajanan) adalah konsentrasi toksikan atau bahan kimia yang berada di antara pekerja dan lingkungan kerjanya (Gambar 2.2). Dosis internal atau disebut juga dosis adalah jumlah bahan kimia atau toksikan yang masuk ke dalam tubuh manusia selama waktu tertentu.



Gambar 2.2 Perbedaan Pajanan dan Dosis

(Diadopsi dari *Introduction to Hazard Identification, Evaluation, and Control*, 2009)

Efek toksik adalah efek merugikan atau efek buruk yang ditimbulkan oleh penggunaan atau pajanan terhadap agen, bahan kimia, atau toksikan. Efek ini sangat bervariasi, mulai dari keluhan ringan seperti gatal atau sakit kepala hingga kondisi berbahaya seperti kematian. Banyak faktor yang memengaruhi efek toksik, di antaranya yang penting adalah dosis agen atau toksikan. Efek toksik pajanan agen terhadap sistem biologis akan muncul bila agen atau hasil biotransformasinya telah mencapai organ target dengan konsentrasi dan waktu yang cukup untuk memunculkan efek tersebut.

Prinsip yang menghubungkan dosis dengan efek toksik dikenal sebagai hubungan dosis-efek. Hubungan dosis-efek (*dose-effect relationship*) merupakan manifestasi perubahan sistem biologis (mulai dari gangguan fisiologis ringan hingga gangguan kesehatan berat) terhadap dosis yang diberikan. Adapun prinsip yang menghubungkan dosis dengan respons efek toksik yang terjadi dikenal dengan istilah hubungan dosis-respons (*dose-response relationship*). *Dose-response relationship* merupakan persentase populasi pekerja (hewan coba) yang memberi respons perubahan sistem biologis yang terdeteksi, di mana figur ini digunakan dalam penentuan tingkat atau klasifikasi bahaya terhadap toksikan yang diuji. Beberapa faktor yang memengaruhi tingkat pajanan disajikan pada Tabel 2.1 berikut.

Tabel 2.1 Variabel yang Menentukan Derajat Pajanan^a

Route of Exposure	Variables
Inhalation	Inhalation absorption coefficient
	Exposure period outdoors
	Vapor concentration outdoors
	Respiratory rate indoors
	Vapor concentration indoors
Dermal	Dermal absorption coefficient
	Vapor concentration outdoors
	Vapor concentration indoors
	Exposure period outdoors
	Exposure period indoors
	Exposed body surface outdoors
	Exposed body surface indoors
Ingestion	Oral absorption coefficient
	Water ingestion rate
	Soil ingestion rate
	Food ingestion rate

Route of Exposure	Variables
	Water concentration indoors and outdoors
	Soil concentration outdoors and indoors
	Food concentrations

"Total daily dose, micrograms/day, determined by all routes of exposure.

(Sumber: Hamilton & Hardy's Industrial Toxicology, 6th Edition. 2015)

SUMBER DAN JALUR PAJANAN TOKSIKAN

Pajanan toksikan pada manusia dapat berasal dari berbagai macam sumber, baik dari udara, tanah, air permukaan, maupun air tanah. Paparan toksikan dibedakan menjadi dua, yaitu paparan langsung dan paparan tidak langsung. Pada paparan langsung, terjadi kontak langsung antara sumber paparan (toksikan) dan manusia. Sementara itu, pada paparan tidak langsung, terdapat tahapan atau media lain yang dilewati sumber paparan kontak dengan manusia. Media atau tahapan antara tersebut dapat berupa hewan (ternak), tumbuhan, makanan (misalnya padi, susu, atau ikan), dan air minum.

Jalur paparan toksikan bervariasi, yaitu dapat melalui inhalasi, kontak kulit dan mata, ingesti, serta injeksi. Namun pada tempat kerja, jalur paparan toksikan terutama terjadi melalui inhalasi dan kontak kulit.

a. Inhalasi

Inhalasi pada umumnya merupakan jalur paparan bagi toksikan yang berwujud debu/partikel, gas, asap, atau uap. Ketika bahan toksikan masuk lewat inhalasi, bahan tersebut dapat dikeluarkan kembali lewat ekshalasi atau dapat menetap dalam saluran pernapasan dan menimbulkan gangguan. Tingkat penyerapan toksikan melalui jalur inhalasi tersebut bergantung pada berbagai faktor, di antaranya atmosfer toksikan serta kemampuan toksikan untuk melintasi membran sel.

b. Kontak kulit

Kontak kulit menjadi jalur paparan toksikan yang berwujud cair dengan kemampuan menguap (volatilitas) rendah. Selain itu, dapat juga menjadi jalur masuk toksikan zat padat. Berbagai bahan toksik dapat melewati pelindung atau penghalang kulit (*skin barrier*), diserap oleh sistem sirkulasi, dan disebarkan ke seluruh organ internal, hingga menimbulkan gangguan.

c. Mata

Mata sangat sensitif terhadap paparan toksikan. Bahkan paparan singkat toksikan dalam memberi efek lokal serius pada mata. Selain itu, toksikan dapat pula diserap oleh pembuluh darah mata dan disebarkan ke seluruh tubuh.

d. Ingesti

Toksikan dapat masuk ke dalam mulut dan tertelan. Jika tertelan, toksikan akan melewati saluran cerna. Bergantung pada jenis toksikannya, sebagian toksikan dapat diekskresikan melalui feses, namun sebagian lainnya dapat diserap oleh saluran cerna, masuk ke dalam darah dan memberi efek sistemik dalam tubuh.

e. Injeksi

Paparan toksikan dapat masuk ke tubuh melalui luka atau penetrasi kulit. Melalui pembuluh darah, toksikan dapat menyebar ke seluruh tubuh.



Gambar 2.3 Rute Paparan

(Sumber: Lestari, 2009)

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMENGARUHI PAJANAN DAN EFEK TOKSIKAN PADA TUBUH

Paparan toksikan dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain sebagai berikut.

1. Aktivitas toksikan

Semakin tinggi konsentrasi toksikan, potensi paparan terhadap toksikan tersebut menjadi semakin besar pula.

2. Sifat toksikan

Sifat toksikan meliputi antara lain sifat fisik serta kimia toksikan seperti polaritas, titik didih, tekanan uap, ukuran partikulat, dan sebagainya; termasuk juga adanya kombinasi antartoksikan.

3. Durasi pajanan

Durasi pajanan adalah lama waktu seorang pekerja terpajan suatu toksikan. Durasi pajanan ini berhubungan erat dengan efek toksik yang akan dialami oleh pekerja. Durasi pajanan merupakan faktor yang penting dan menentukan dampak kesehatan dari suatu toksikan. Sebagai contoh, pajanan akut dari benzena dapat menyebabkan depresi sistem saraf pusat (*central nervous system/ CNS*), namun pajanan kronik dapat menyebabkan leukemia. Dalam uji toksikologi menggunakan binatang, durasi pajanan dikategorikan menjadi akut (kurang dari 24 jam), subakut (kurang dari satu bulan), subkronik (1–3 bulan), dan kronik (lebih dari 3 bulan). Untuk pajanan pada manusia, pada umumnya durasi dikategorikan menjadi akut (pajanan sesaat dan terjadi hanya pada satu waktu saja), subkronik (rentang waktu minggu atau bulan), dan kronik (beberapa bulan atau tahun).

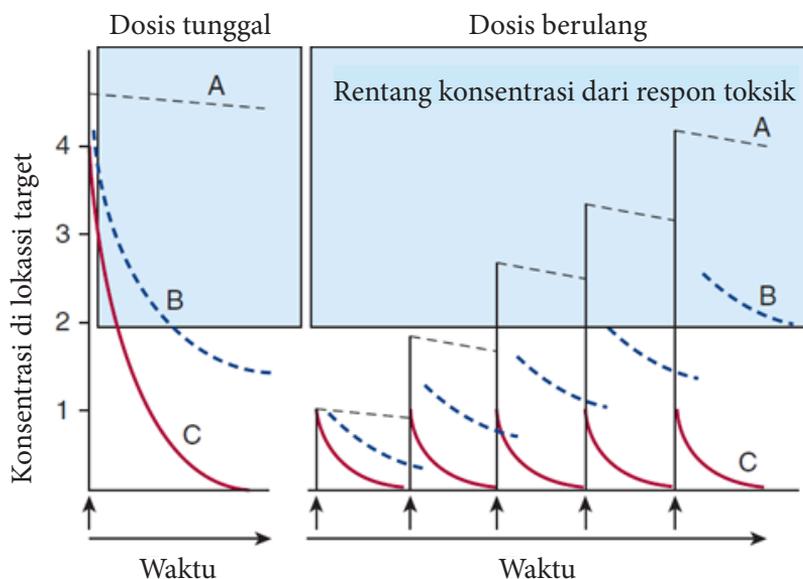
Durasi tersebut dibedakan menjadi beberapa jenis, antara lain

- a. *single exposure* (pajanan tunggal), yaitu kurang dari 24 jam pajanan menimbulkan efek toksik yang bersifat akut;
- b. *repeated exposure* (pajanan berulang), yang dibedakan atas beberapa jenis, yaitu
 - i. pajanan berulang kurang dari 1 bulan, yang menimbulkan efek toksik yang bersifat subakut;
 - ii. pajanan berulang 1–3 bulan, yang menimbulkan efek toksik yang bersifat subkronik;
 - iii. pajanan berulang lebih dari 3 bulan, yang menimbulkan efek toksik yang bersifat kronik.

4. Frekuensi

Frekuensi pajanan merupakan interval waktu atau seberapa sering seorang pekerja terpajan suatu toksikan di tempat kerja. Frekuensi dibedakan menjadi dua, yaitu sekali atau berulang. Frekuensi pajanan dapat dikategorikan menjadi pajanan tunggal (*single exposure*) dan pajanan berulang (*repeated exposure*). Pajanan akut umumnya merupakan pajanan tunggal, sedangkan pajanan subkronis dan kronis umumnya merupakan pajanan berulang. Seperti halnya durasi, frekuensi pajanan pun dapat memengaruhi efek toksik dari suatu toksikan. Bila suatu toksikan memberikan efek toksik akut setelah pajanan tunggal, bisa jadi

menjadi tidak toksik atau memberikan efek toksik kronik bila pajanan diberikan secara berulang dengan total konsentrasi pajanan yang sama (Gambar 2.5).



Gambar 2.4 Diagram hubungan antara dosis dan konsentrasi di lokasi target dalam kondisi frekuensi dosis dan laju eliminasi yang berbeda

Ket: Toksikan A, B dan C diberikan melalui pajanan tunggal dan pajanan berulang. Pajanan C memiliki kecepatan eliminasi yang lebih cepat daripada B dan A. Area berwarna biru menunjukkan kisaran konsentrasi di mana toksikan tersebut memberikan dampak toksik.

Dengan frekuensi pajanan tunggal, baik toksikan B maupun A, memberikan dampak toksik secara akut, namun bila frekuensi pajanan dilakukan secara berulang, dengan total konsentrasi pajanan yang sama, dampak toksik dari toksikan B muncul setelah pajanan ke-5 dan dampak toksik dari toksikan A muncul setelah pajanan ke-3. Efek toksik akut berubah menjadi efek toksik kronis. Efek ini disebut efek fraksionasi.

(Sumber: Klaassen, 2013)

5. Rute pajanan

Rute pajanan dapat melalui saluran pernapasan (inhalasi), kontak kulit maupun mata, saluran pencernaan (ingesti), atau melalui jalur injeksi.

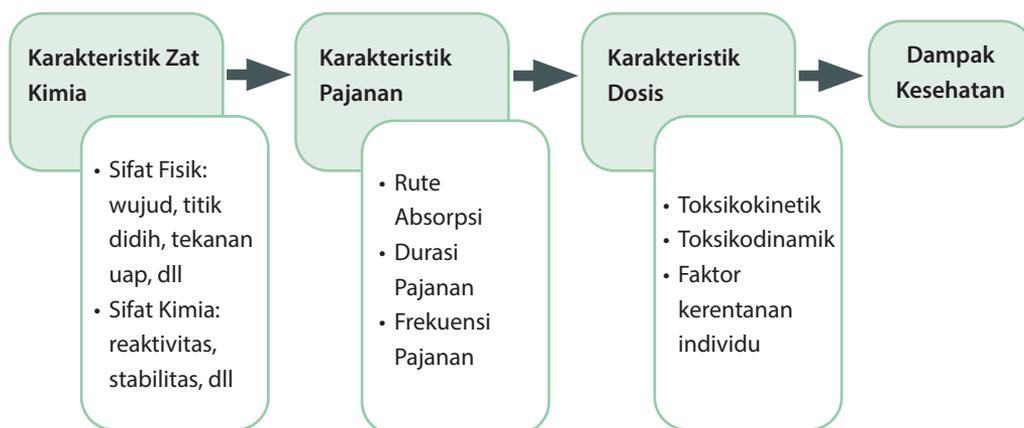
6. Sensitivitas dan Variasi Individual

Sensitivitas dan variasi individu menyebabkan timbulnya perbedaan efek pajanan, sekalian pajanan diberikan dengan dosis yang sama. Variasi individu meliputi usia (bayi dan anak-anak lebih sensitif terhadap pajanan dibandingkan orang dewasa), jenis kelamin dan status hormonal (wanita dapat lebih banyak

dan mudah terpajan akibat *body fat* yang lebih besar dari laki-laki), genetik (kelainan genetik tertentu lebih sensitif terhadap pajanan, seperti penderita G6PD yang lebih peka terhadap aspirin dan naftalena), diet (makanan tertentu meningkatkan dan menurunkan absorpsi toksikan), status nutrisi (diet rendah protein meningkatkan toksisitas), serta status kesehatan (status kesehatan buruk lebih peka terhadap pajanan, misalnya orang yang menderita gangguan hati atau ginjal atau hipersensitif terhadap toksikan tertentu).

7. Lingkungan

Lingkungan meliputi, misalnya, kondisi suhu udara, tempat bekerja, sarana istirahat, kebiasaan, polusi udara, dan riwayat pajanan sebelumnya. Sifat toksik dari suatu zat kimia terhadap tubuh dipengaruhi oleh beberapa hal, seperti karakteristik agen kimia, karakteristik pajanan, dan kerentanan subjek atau sistem biologi (Gambar 2.6). Oleh karena itu, toksikologi tidak hanya mengkaji dampak kesehatan dari suatu zat, namun perlu membahas karakteristik pajanan serta dosisnya—adapun karakteristik fisik dan kimia dari suatu zat kimia dipelajari di kimia dasar.



Gambar 2.5 Ringkasan tentang Faktor-faktor yang Memengaruhi Toksikan terhadap Tubuh

(Dirangkum dari Casarett & Doull's Essential of Toxicology. 3rd edn, 2015)

TERMINOLOGI HUBUNGAN DOSIS–RESPONS

Setelah toksikan kontak dengan manusia dan terabsorpsi melalui berbagai jalur, toksikan akan mengalami proses toksikokinetik. Toksikokinetik terdiri atas tahapan absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi, yang akan dijelaskan lebih lanjut pada Bab 4. Dosis internal adalah dosis yang terabsorpsi dan siap untuk didistribusikan ke

seluruh tubuh. Adapun dosis target adalah dosis toksikan atau hasil metabolisemenya yang berikatan dengan organ target, di mana respons toksik akan teramati. Dosis juga dapat dibedakan menjadi dua macam, yaitu dosis total (*total dose*) dan dosis fraksi (*fraction dose*).

Respons atau Efek Toksik

Respons adalah perubahan struktur ataupun fungsi pada tingkat subselular hingga tingkat organisme hidup akibat pajanan toksikan ataupun bahan kimia. Respons dapat terjadi baik secara lokal maupun sistemik. Respons dapat dikategorikan sebagai berikut.

- Perubahan dari kondisi normal ke tidak normal baik dari sisi struktur maupun fungsi pada tingkat subselular hingga organisme hidup
- Lokal atau sistemik (atau keduanya)
- Reversibel atau ireversibel
- Langsung atau efek tertunda

(Laura Robinson, 2014).

Efek yang merugikan (*adverse effect*) adalah perubahan morfologi, fisiologi, pertumbuhan, perkembangan, reproduksi, ataupun masa hidup organisme hidup, sistema, atau (sub-)populasi yang diakibatkan dari kerusakan kapasitas fungsional, atau kerusakan kapasitas yang dapat beradaptasi terhadap adanya tekanan atau pengaruh lainnya (OECD, 2003).

Efek toksik pada sistem biologi akibat pajanan toksikan akan muncul bila bahan kimia tersebut atau hasil metabolisemenya (metabolitnya) telah mencapai organ target dengan konsentrasi dan waktu tinggal yang cukup untuk memunculkan efek tersebut. Organ target tidak selalu merupakan organ di mana toksikan atau metabolitnya paling banyak disimpan/didepositkan, namun organ di mana respons toksik dimunculkan. Sebagai contoh, timbal didepositkan di tulang, namun dampak kesehatannya muncul di otak karena target organ dari timbal adalah otak, bukan tulang.

Terdapat berbagai macam respons toksik, yang dapat diklasifikasikan menjadi efek lokal atau sistemik, efek reversibel atau ireversibel, efek akut atau kronik, atau berdasarkan target organ yang diserangnya. Pengertian berbagai macam efek tersebut akan dijelaskan di bawah ini.

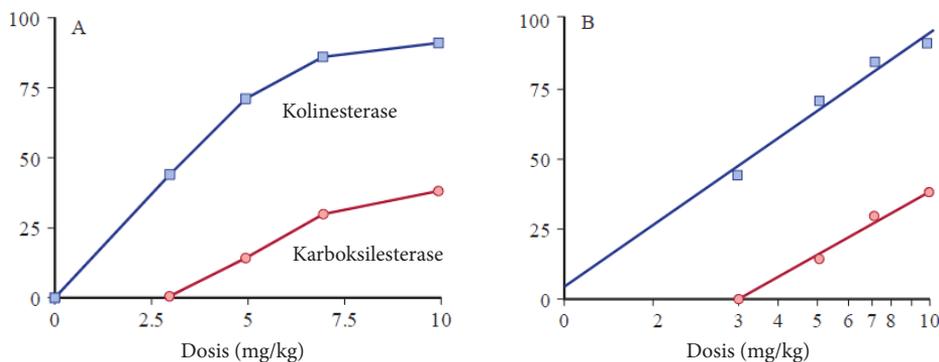
Efek lokal adalah efek yang muncul di mana toksikan tersebut berkontak dengan tubuh manusia. Sebagai contoh, kontak antara asam klorida dan kulit akan

menyebabkan iritasi pada kulit di mana asam klorida tersebut berkontak. **Efek sistemik** adalah efek yang muncul pada organ target dan jauh dari lokasi pertama kali kontak. Efek ini muncul setelah toksikan mengalami proses absorpsi, distribusi, dan metabolisme. Beberapa toksikan memperlihatkan efek lokal dan sistemik secara bersamaan, seperti timbal tetra etil (*tetraethyllead/TEL*) yang menimbulkan efek pada kulit (efek lokal) dan sistem saraf pusat (efek sistemik).

Efek toksik juga dapat dikategorikan atas **efek reversibel (dapat balik)** dan **nonreversibel** atau **ireversibel (tidak dapat balik)**. Kemampuan organ tubuhlah yang menentukan apakah suatu efek bersifat reversibel atau tidak. Efek pada hati umumnya bersifat reversibel karena kemampuan hati dalam melakukan regenerasi. Sementara itu, sistem saraf pusat tidak dapat melakukan regenerasi sehingga bila terpajan toksikan, dapat terjadi cedera yang nonreversibel.

Hubungan Dosis-Respons

Prinsip yang menghubungkan dosis dengan efek/respons toksik dikenal sebagai hubungan dosis-efek atau hubungan dosis-respons. Terdapat dua jenis hubungan dosis-respons, yakni (1) respons individu atau "*graded*" dan (2) respons kuantal. Dalam respons individu, perubahan sistem tubuh yang kontinu (mulai dari gangguan fisiologis hingga gangguan kesehatan) diamati sejalan dengan kenaikan dosis toksikan yang diberikan. Semakin tinggi respons yang diberikan, akan semakin parah

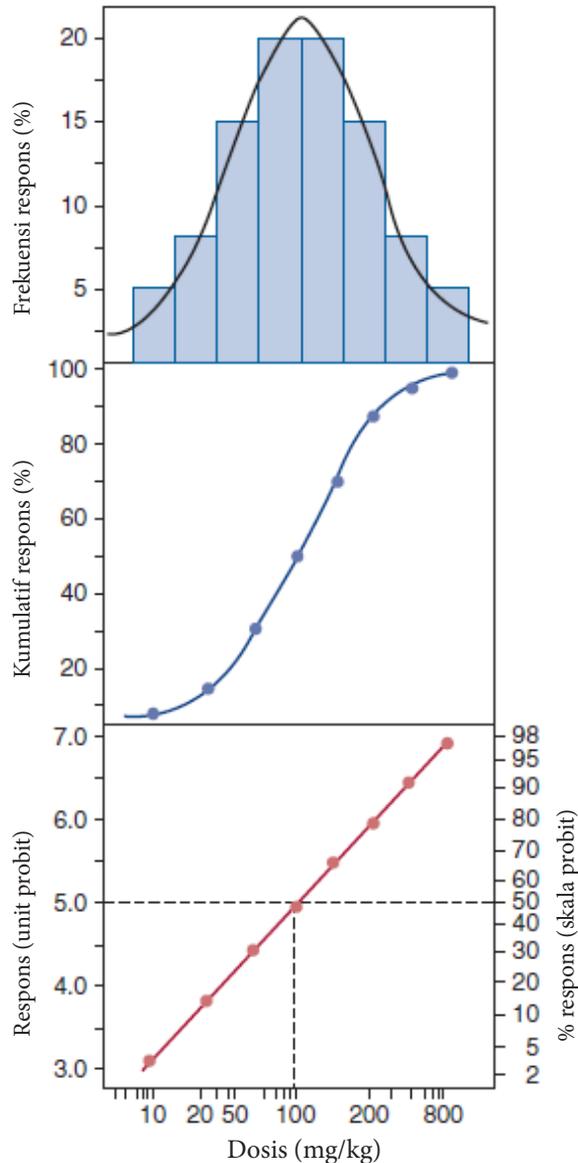


Gambar 2.6 Hubungan Dosis-Respons Paparan Insektisida Organofosfat dengan Berbagai Konsentrasi dengan Inhibisi Enzim Esterasi di Otak

(Sumber: Klaassen and Watkins III, 2015)

Dalam respons kuantal, distribusi akan respons individu dalam suatu populasi sebagai akibat paparan suatu toksikan diamati. Berbeda dengan dosis-respons individu, dalam respons kuantal yang diamati adalah apakah individu merespons atau tidak (*all or none respons*). Persentase individu (hewan coba) yang memberi

efektif pengujian sistem (Galbraith, 1977) dan pajanan toksikan akan dihitung, kemudian digunakan dalam penentuan tingkat atau klasifikasi bahaya terhadap toksikan yang diuji (Gambar 2.8).

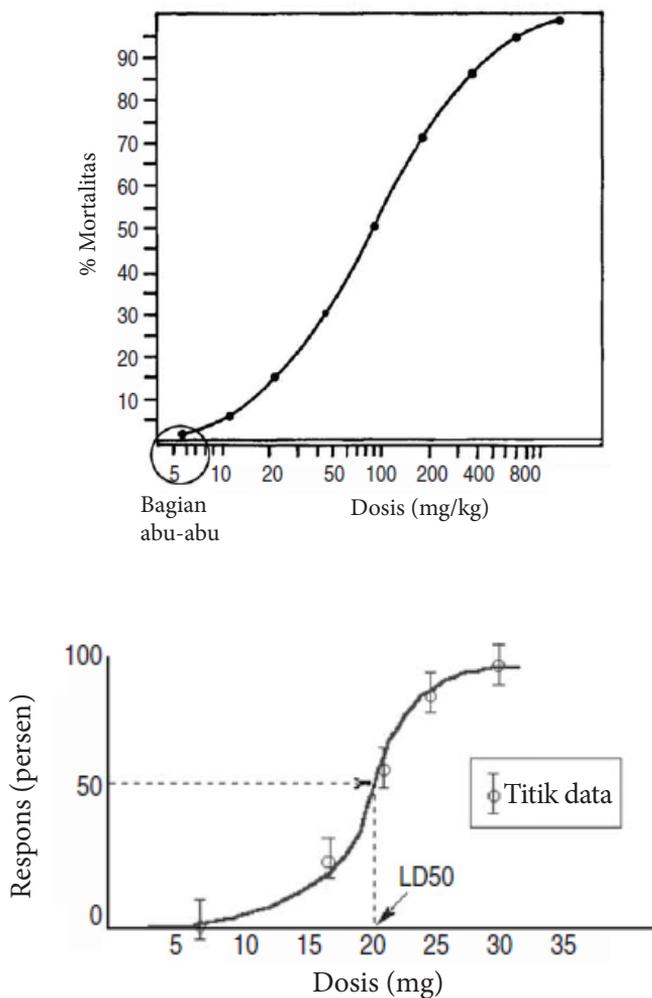


Gambar 2.7 Diagram Hubungan Dosis-Respons Kuantal

(Sumber: Klaassen, 2013)

Hubungan dosis-respons merupakan konsep penting dalam toksikologi dan menjadi dasar pengukuran bahaya dari suatu toksikan. Hubungan dosis-respons merujuk pada persentase populasi pekerja (atau hewan coba) yang memberi respons

perubahan sistem biologis yang terdeteksi. Nilai ini kemudian digunakan dalam penentuan tingkat atau klasifikasi bahaya terhadap toksikan yang diuji. Hubungan dosis-respons ini dapat digambarkan dengan kurva dosis-respons sebagai berikut.



Gambar 2.8 Kurva Dosis-Respons

(Sumber: Luttrell, Jederberg and Still, 2008)

Kurva dosis-respons tersebut dapat digunakan dalam penentuan berbagai parameter keamanan dan bahaya toksikan, di antaranya adalah nilai 50% *lethal dose* (LD₅₀), 50% *lethal concentration* (LC₅₀), 50% *inhibition concentration* (IC₅₀), serta NOAEL.

- LD₅₀ merupakan dosis toksikan di mana 50% dari populasi percobaan menunjukkan efek letal atau mematikan. Satuannya adalah mg/kg berat badan
- LD₅₀ kemudian digunakan untuk mengelompokkan toksikan ke dalam kategori

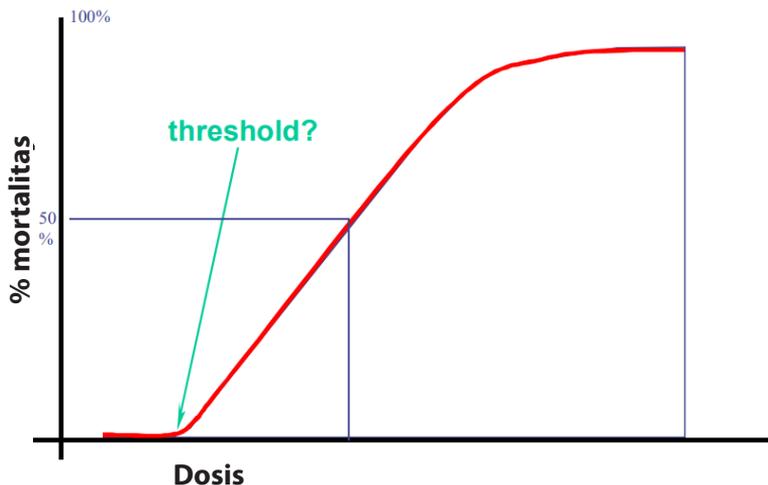
toksisitas relatif seperti pada tabel berikut.

- LC_{50} merupakan konsentrasi toksikan di udara di mana 50% dari populasi percobaan menunjukkan efek letal.

Tabel 2.2 Kategori Toksisitas Relatif

Kategori	Dosis		
	Oral (LD50 mg/kg berat badan)	Dermal (LD50 mg/kg berat badan)	Inhalasi (LC50 mg/m ³)
Supertoksik	< 5	< 250	< 250
Amat sangat toksik	5–50	250–1.000	250–1.000
Sangat toksik	50–500	1.000–3.000	1.000–10.000
Toksik sedang	500–5.000	3.000–10.000	10.000–30.000
Toksik ringan	5.000–15.000	10.000–100.000	> 30.000
Praktis tidak toksik	> 15.000	> 100.000	

- IC_{50} adalah konsentrasi sebuah toksikan yang menghambat atau mengurangi 50% efek toksik.
- EC_{50} adalah konsentrasi sebuah toksikan yang memberikan 50% dari respons maksimal.



Gambar 2.9 Kurva Dosis-Respons, *Threshold* (Nilai Ambang), dan NOAEL

(Sumber: Yadav, 2013)

Secara umum, prinsip yang berlaku dalam hubungan dosis-respons adalah sebagai berikut.

- Respons disebabkan oleh toksikan yang diuji.
- Tingkat respons berbanding lurus dengan konsentrasi toksikan.
- Terdapat metode untuk menghitung dan menyajikan toksisitas.

Selain beberapa parameter keamanan dan bahaya di atas, dikenal beberapa terminologi lain yang berkaitan dengan tingkat pengaruh toksisitas suatu toksikan, yaitu

- *No Observable Effect Level* (NOEL), yaitu dosis yang terlihat tanpa efek;
- *No Observable Adverse Effect Level* (NOAEL), yaitu nilai yang pada dosis tersebut tidak ditemukan efek buruk;
- *Lowest Observable Adverse Effect Level* (LOAEL), yaitu dosis terendah yang memperlihatkan efek buruk;
- *Virtually Safe Dose* (VSD), yaitu dosis yang secara praktis aman; dan
- *Generally Recognized as Safe* (GRAS), yaitu dosis yang secara umum dianggap aman.

Untuk memudahkan pemahaman terkait dosis-respons, beberapa contoh dosis normal yang tidak berdampak pada manusia disajikan pada Tabel 2.3. Tabel ini menunjukkan bahwa dosis normal tidak berdampak kematian, namun pada dosis letal dapat mengakibatkan kematian.

Tabel 2.3 Dosis Normal dan Dosis Letal Bahan-bahan Umum

Substansi	Dosis Normal	Dosis Letal	Safety Factor
Air	1,5 kuart (qt.)	15 kuart (qt.)	10
Aspirin (Asam salisilat)	2 tablet	90 tablet	40
Bir (etil alkohol)	1 bir	33 bir	33
Garam (sodium klorida)	3 sendok teh	60 teh sendok	20
Kacang Lima (sianida per penyajian)	1,18 mg	106 mg	90

Beberapa contoh makna dari LD₅₀ disajikan pada Tabel 2.4 berdasarkan informasi dari nilai LD₅₀ sehingga dapat diperoleh informasi tingkat toksisitas suatu toksikan. Semakin kecil nilainya, seperti contoh dalam tabel, yakni botulinum toksin dengan nilai LD₅₀ 0.00001 mg/kg, toksikan itu semakin bersifat supertoksik sehingga dosis

sedikit saja sudah dapat menyebabkan kematian. Sementara itu, etanol dengan LD₅₀ 10.000 mg/kg termasuk kategori sedikit toksik, sedangkan garam atau natrium klorida memiliki LD₅₀ 4.000 mg/kg sehingga dikategorikan sebagai toksisitas sedang.

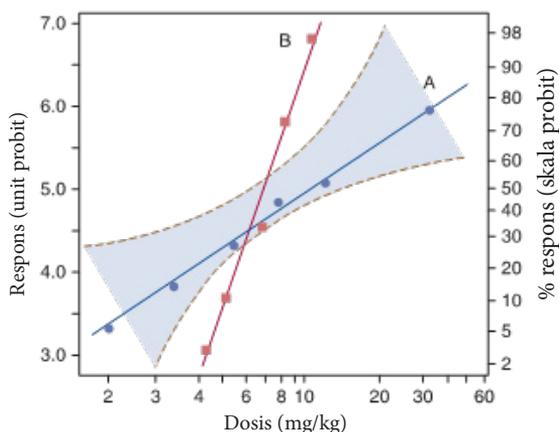
Tabel 2.4 Beberapa Contoh Toksikan dan Makna Nilai LD₅₀

Agen	LD ₅₀ (mg/kg dalam Uji Coba Hewan)	Tingkat Toksisitas
Etil alkohol	10.000	Toksik ringan
Sodium klorida (garam meja)	4.000	Toksik sedang
Fero sulfat (garam besi)	1.500	Toksik sedang
Morfin sulfat	900	Toksik sedang
Fenobarbital sodium	150	Sangat toksik
Pikrotoksin	5	Amat sangat toksik
Striknin sulfat	2	Supertoksik
Nikotin	1	Supertoksik
Tetrodotoksin	0,1	Supertoksik
Dioksin	0,001	Supertoksik
Botolinum	0,00001	Supertoksik

(Sumber: Luttrell, Jederberg, & Still, 2008)

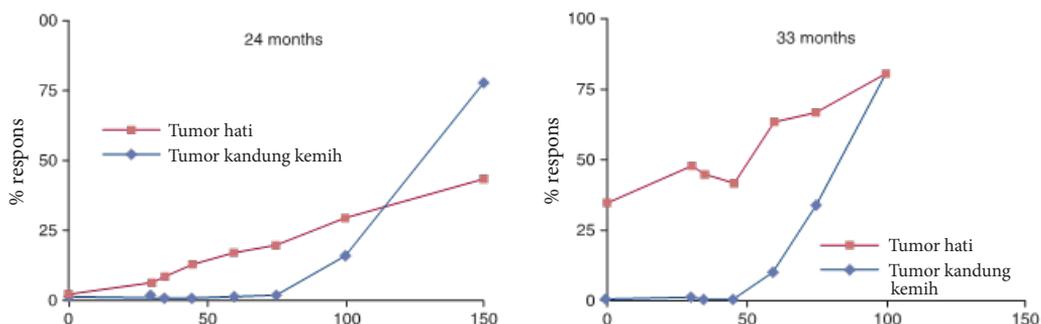
KEMIRINGAN KURVA DOSIS-RESPONS

Bentuk kemiringan kurva dosis-respons dapat memberikan gambaran yang penting. Sebagai contoh, kurva yang berbentuk landai menunjukkan bahwa kenaikan dosis tidak terlalu memperlihatkan respons yang cukup berarti (Kurva A). Kurva dengan kemiringan yang tajam menunjukkan respons yang langsung segera terlihat setelah batas ambang dilampaui (Kurva B).



Gambar 2.10 Bentuk Kemiringan Kurva Dosis-Respons
Perbandingan kurva dosis-respons untuk dua toksikan berbeda. Kemiringan bahan kimia B lebih tajam, sementara kurva bahan kimia A lebih landai.

(Sumber: Klaassen, 2013)



Gambar 2.11 Hubungan Dosis-Respons untuk Karsinogen

(Sumber: Klaassen, 2013)

Perlu diketahui bahwa dosis ambang (*threshold dose*) untuk efek tertentu dapat bervariasi antarspesies dan bergantung juga pada kondisi yang digunakan pada saat uji toksisitas. Secara umum kurva dosis respons memiliki dosis ambang dan hal ini

sesuai dengan konsep Paracelsus. Namun, pengecualian khususnya terjadi untuk karsinogen genotoksikan, toksikan yang tidak memiliki dosis ambang dan dapat aktif pada dosis berapa pun (Laura Robinson, 2014). Pengecualian terhadap karsinogen ini ditunjukkan pada gambar berikut yang menunjukkan bahwa untuk karsinogen (toksikan yang dapat menyebabkan kanker) tidak terdapat dosis ambang.

Keterbatasan Dosis-Respons

Kurva dosis-respons juga memiliki keterbatasan, yaitu

- kurva dosis-respons bersifat spesifik sesuai dengan kondisi uji toksisitas dengan konsentrasi atau dosis yang digunakan ketika uji toksisitas dilakukan sehingga ketika kondisi uji toksisitas berubah, dapat saja kurva dosis-respons juga akan berbeda.
- makin luas rentang konsentrasi atau dosis yang digunakan, akan semakin akurat kurva dosis respons yang dihasilkan.

(Laura Robinson, 2014)

INTERAKSI ANTARTOKSIKAN

Ada beberapa jenis interaksi yang mungkin terjadi apabila dua atau lebih jenis toksikan masuk ke dalam tubuh manusia. Hal ini disebut sebagai interaksi antartoksikan. Interaksi antartoksikan tersebut dapat berupa

- Aditif**, di mana efek kombinasi sama dengan jumlah efek masing-masing toksikan. Sebagai contoh, bila ada dua jenis insektisida organik fosfat terabsorpsi disaat yang bersamaan, efek toksiknya sama dengan penjumlahan efek toksik tiap-tiap insektisida tersebut.
- Sinergis**, di mana efek kombinasi yang terjadi melebihi jumlah efek tiap-tiap toksikan. Sebagai contoh, karbon tetraklorida dan etanol keduanya toksik terhadap hati (hepatotoksik). Bila berada dalam tubuh secara bersamaan, akan menjadi jauh lebih toksik.
- Potensiasi**, di mana hadirnya zat nontoksik akan meningkatkan efek toksik dari toksikan tertentu. Sebagai contoh, isopropanol bukan hepatotoksik. Namun, bila berada dalam tubuh bersamaan dengan karbon tetraklorida, efek hepatotoksik karbon tetraklorida meningkat.
- Antagonis**, di mana efek kombinasi dapat menurunkan efek toksik, atau biasa disebut dengan istilah *antidot*. Efek antagonis dapat dibedakan menjadi empat macam sebagai berikut.

1. *Functional antagonism*: situasi di mana dua toksikan atau lebih memiliki sifat yang berlawanan pada satu organ tertentu.
Sebagai contoh, pajanan barbiturat dapat menurunkan tekanan darah dan diobati dengan konsumsi obat yang mengandung norepinephrine yang dapat meningkatkan tekanan darah.
2. *Chemical antagonism (inactivation)*: reaksi antara dua toksikan atau lebih yang menghasilkan zat yang relatif kurang toksik.
Sebagai contoh, dimerkaprol kelat diberikan untuk mengurangi efek toksik saat terjadi keracunan logam arsen, merkuri, atau timbal.
3. *Dispositional antagonism*: situasi di mana ADME suatu toksikan diganggu sehingga menjadi kurang toksik.
Sebagai contoh,
 - pengobatan diare dengan mengonsumsi norit (mengandung karbon aktif yaitu adsorben)
 - konsumsi larutan diuretik osmotik (*osmotic diuretic*) saat keracunan bahan kimia
4. *Receptor antagonism (blockers)*: situasi di mana toksikan tersebut berikatan dengan reseptor yang sama dan menghasilkan efek yang kurang toksik.

Tabel 2.5 Interaksi Toksikan

Jenis Interaksi	Contoh Matematis
Independen	$2 + 4 = 2$
Antagonis	$0 + 3 = 1$ $2 + 4 = 3$ $- 4 + 4 = 0$
Aditif	$2 + 4 = 6$
Potensiasi	$0 + 3 = 9$
Sinergisme	$2 + 4 = 25$

(Sumber: Winder and Stacey, 2005)

TOLERAN

Toleran merupakan kondisi di mana respons toksik terhadap suatu toksikan berkurang karena pajanan sebelumnya. Toleran dapat disebabkan oleh beberapa hal, antara lain sebagai berikut.

- a. Jumlah toksikan yang mencapai target organ berkurang.
- b. Respons tubuh terhadap toksikannya berkurang.

CONTOH PERHITUNGAN NILAI AMBANG BATAS (NAB)

Nilai Ambang Batas (NAB) atau *Threshold Limit Value* (TLV) merupakan salah satu parameter penting dalam penilaian pajanan toksikan di tempat kerja. Di berbagai negara NAB dikenal dengan nama berbeda; di Inggris dikenal sebagai *Work Exposure Limit* (WEL); di Amerika dikenal sebagai TLV (ACGIH), *Recommended Exposure Level* atau REL (NIOSH) dan *Permissible Exposure Limit* atau PEL (OSHA); sementara di Jerman dikenal sebagai *Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen* (MAK).

Nilai ambang batas (TLV) adalah nilai di mana seorang pekerja dapat terpapar hari demi hari selama masa kerja tanpa efek yang merugikan. Dalam perhitungan TLV, diperlukan nilai NOAEL sebagai dasar perhitungan. Selain itu, nilai TLV harus disesuaikan dengan rata-rata tertimbang waktu (*time-weighted average*) 8 jam. Oleh karena itu, nilai ambang batas sering disebut TLV-TWA. Nilai ini menunjukkan rata-rata pajanan yang dapat memapar pekerja hari dari demi hari tanpa efek merugikan berdasarkan jam bekerja 8 jam per hari atau 40 jam per minggu.

Perhitungannya menggunakan formula berikut.

$$\text{TLV-TWA} = 8/24 \times \text{ADI}$$

di mana:

ADI (*acceptable daily intake*), yaitu jumlah maksimum toksikan yang masih dapat diterima setiap hari, yang formulanya adalah sebagai berikut.

$$\text{ADI} = \frac{\text{NOAEL mg} \times \text{kg}^{-1} \times \text{day}^{-1}}{100}$$

Bila jalur pajanannya (*route of exposure*) inhalasi, TLV dinyatakan dalam mg/m³. Persamaannya adalah sebagai berikut.

$$\text{TLV-TWA/Volume udara.}$$

Adapun volume udara diperoleh melalui :

$$a \times \text{BR} \times t$$

di mana

a : % absorpsi oleh paru-paru
 BR (*breathing rate*) : 1,25 m³/jam
 t : waktu

Selain TLV yang disesuaikan dengan TWA 8 jam, dikenal juga parameter lain, yaitu TLV-*Ceiling* dan TLV-STEL. **TLV-*Ceiling*** menunjukkan kadar toksikan tertinggi yang masih dapat diterima, namun tidak boleh dilampaui walaupun dalam waktu sekejap. Sementara itu, **TLV-STEL** adalah TLV-*Short Time Exposure*, yaitu kadar toksikan tertinggi yang masih dapat diterima dalam waktu singkat (15 menit), namun tidak boleh dilampaui.

Di Indonesia NAB-8 jam atau TLV-TWA toksikan merujuk kepada SNI 19-0232-2005. Contoh NAB untuk beberapa toksikan adalah sebagai berikut.

- Benzena : 32 mg/m³ atau 10 ppm
- Toluena : 188 mg/m³ atau 50 ppm
- Silena : 434 mg/m³ atau 100 ppm

STUDI KASUS

Dalam sebuah area industri yang mengelola minyak dan gas, terdapat sejumlah pekerja yang bekerja pada tiga unit berbeda, yaitu Unit 1, 2 dan 3. Pada suatu hari pekerja pada unit-unit tersebut melaporkan keluhan kepada atasannya. Sebagian besar pekerja pada Unit 1 melaporkan mencium bau yang menyerupai bau telur busuk, namun tidak mengalami keluhan apa-apa. Sebagian pekerja pada Unit 2 melaporkan merasakan mata yang perih dan berair serta hidung yang perih. Sementara itu, pekerja pada Unit 3 sebagian melaporkan sakit kepala, pusing, dan tidak seimbang. Atasan pekerja segera mengidentifikasi bahwa kemungkinan penyebab paling utama adalah terjadinya pajanan dengan hidrogen sulfida, yaitu sebuah toksikan yang banyak digunakan dalam industri minyak dan gas.

Diskusikan dengan teman kelompok jawaban atas pertanyaan-pertanyaan berikut.

1. Apakah pendapat atasan tentang penyebab pajanan toksikan hidrogen sulfida dapat dipertimbangkan, khususnya berkaitan dengan keluhan yang dirasakan pekerja?
2. Bila benar bahwa penyebabnya adalah pajanan hidrogen sulfida, melalui jalur apakah toksikan tersebut masuk ke tubuh dan memberi efek ke pekerja?
3. Mengapa pekerja dari ketiga unit mengalami keluhan yang berbeda? Diskusikan faktor-faktor yang kemungkinan berpengaruh terhadap perbedaan keluhan pekerja.
4. Untuk mendukung secara obyektif bahwa hidrogen sulfida adalah penyebab keluhan, hal apakah yang harus diukur?
5. Berapa nilai ambang batas hidrogen sulfida? Dengan berbagai keluhan di atas,

kira-kira berapa nilai konsentrasi toksikan tersebut di tempat kerja tersebut?

DISKUSI

Diskusikan dengan teman kelompok, pada satu jenis toksikan, nilai manakah yang tertinggi: TLV-TWA, TLV-STEL atau TLV-Ceiling? Apakah alasannya?

Latihan

- Hitunglah berapa ADI seorang pekerja yang berat badannya 60 kg terhadap bahan kimia dengan NOAEL 1 mg/kg BB?
- Berapakah TLV-TWA nya bila terinhalasi selama 8 jam kerja?

Jawaban:

$$ADI = \frac{NOAEL}{100} \times BB = \frac{1 \frac{\text{mg}}{\text{kgBB}}}{100} \times 60 \text{ kg} = 0,6 \text{ mg}$$

$$\text{Selama 8 jam} = 0,6 \text{ mg} \times \frac{8}{24} \text{ jam} = 0,2 \text{ mg}$$

$$TLV - TWA \text{ Inhalasi} = \frac{0,2 \text{ mg}}{100\% \times 1,25 \frac{\text{m}^3}{\text{jam}} \times 8 \text{ jam}} = 0,02 \frac{\text{mg}}{\text{m}^3}$$

SUMBER BACAAN

1. Klaassen C.D. (2013). Casarett and Doull's Toxicology, The Basic Science of Poisons. 8th Edition. New York: Mc Graw-Hill.
2. Luttrell, W.E., Jederberg, W.W., & Still, K.R. (2008). Toxicology Principles for the Industrial Hygienist. First Chapter, The Role of Toxicology in Industrial Hygiene.
3. Winder, C., & Stacey N.H. (2005). Occupational Toxicology. 2nd Edition. London: CRC Press.
4. Yulianto, A.N. (2017). Toksikologi Lingkungan. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
5. Falkiewicz-Dulik, M. et al. (2015). Handbook of Material Biodegradation, Biodeterioration and Biostabilization. 2nd Edition.

6. Hodgson, E. et al. (2004). *A Textbook of Modern Toxicology*. 3rd Edition. New Jersey: John Wiley and Sons.
7. Robinson, L. (2014). *AIHA Toxicology Course Online*.
8. Harbison, R.D., Bourgeois, M., & Johnson, G.T. eds. (2015). *Hamilton & Hardy's Industrial Toxicology*. 6th Edition. John Wiley & Sons, Inc.
9. Klaassen, C. D. and Watkins III, J. B. (2015) *Casarett & Doull's Essential of Toxicology*. 3rd edn. McGraw-Hill Companies, Inc.
10. Lestari, F. (2007) *Bahaya Kimia : Sampling dan Pengukuran Kontaminan Kimia di Udara*. Edited by E. agustin Hardiyanti. Penerbit Buku kedokteran EGC.
11. Yadav, S. K. (2013) 'Dose - response models to understand toxicodynamics for pollutants in ecosystems', *International Journal of Environment Science: Development and Monitoring*, 4(3), pp. 77–80.
12. *Introduction to Hazard Identification, Evaluation and Control* (2009). Available at: <https://slideplayer.com/slide/5176044/>.

PERTANYAAN TINJAU ULANG

1. Apa perbedaan antara pajanan dan dosis?
2. Sebutkan rute pajanan yang mungkin terjadi.
3. Jelaskan LD50, LC50, dan IC50.
4. Apa yang menjadi dasar perhitungan NAB di tempat kerja?
5. Tunjukkan grafik hubungan dosis-respons dan jelaskan maknanya.
6. Sebutkan beberapa contoh toksikan, makna nilai LD50, dan kategori toksisitasnya.
7. Sebutkan jenis-jenis interaksi antartoksikan.



**BAB
3**

**Efek Toksik dan
Efek Kesehatan**

Pendahuluan – Tujuan Pembelajaran – Definisi – Tipe-Tipe Aksi Toksik – Mekanisme Toksisitas – Tahapan Mekanisme Efek Toksik – Faktor-faktor yang Memengaruhi Efek Toksik – Spektrum Efek Toksik – Contoh Kasus Toksikan di Industri – Sumber Bacaan – Pertanyaan Tinjau Ulang – Diskusikan

PENDAHULUAN

Banyak faktor yang memainkan peran potensial dalam toksisitas. Dosis (atau jumlah paparan) adalah faktor yang terpenting. Bapak toksikologi, Paracelsus, menyatakan bahwa “semua zat adalah racun; tidak ada yang bukan racun. Namun, dosis yang tepat yang akan membedakan racun dari obat”. Banyak bahan kimia yang didistribusikan di dalam tubuh dan seringkali hanya mempengaruhi spesifik target organ. Namun, bahan kimia lainnya juga dapat merusak sel atau jaringan apapun yang bersentuhan dengannya. Organ target yang dapat terpengaruh oleh bahan kimia bervariasi tergantung pada dosis dan rute paparan. Misalnya sistem saraf pusat mungkin akan menjadi target toksisitas dari bahan kimia setelah terjadi paparan akut sedangkan hati mungkin terpengaruh setelah adanya paparan kronis (NIH, 2018b).

TUJUAN PEMBELAJARAN

- Mahasiswa mampu menjelaskan kembali mekanisme & tahapan toksisitas.
- Mahasiswa mampu menjelaskan kembali faktor-faktor yang mempengaruhi efek toksik.
- Mahasiswa mampu menjelaskan pelbagai spektrum efek toksik.
- Mahasiswa mampu menjelaskan pelbagai kasus toksisitas di industri.

DEFINISI

Toksikodinamika adalah ilmu yang mempelajari bagaimana terjadinya efek atau perubahan dalam tubuh yang ditimbulkan oleh toksikan, termasuk proses biokimia dan fisiologi pada molekul dan jaringan target organ, seperti proses mengikat, mengaktifkan atau menghambat reseptor. Sedangkan, **efek toksik** adalah efek yang merugikan yang ditimbulkan oleh toksikan (Luttrell, Jederberg and Still, 2008).

TIPE-TIPE AKSI TOKSIK

Terdapat tipe-tipe aksi toksik berdasarkan *Toxicology Principles for the Industrial Hygienist* oleh William E. Luttrell, Warren W. Jederberg, Kenneth R. Still, yaitu sebagai berikut:

1. Interferensi Sistem Enzim

Zat beracun dapat mengganggu sistem kerja enzim dengan menghambat enzim. Enzim memiliki peran dalam membantu proses biokimia di dalam sel. Jika sistem enzim tersebut terhambat, fungsi biologi sel tidak dapat berjalan sehingga dapat menyebabkan efek toksik. Contohnya beberapa organofosfat secara spesifik dapat mengikat asetilkolinesterase (AChE). Beberapa dapat mengikat ke AChE secara reversibel sehingga menghasilkan hambatan yang sementara. Namun, organofosfat lain, seperti beberapa agen saraf, dapat mengikat ke AChE secara irreversibel sehingga menyebabkan penghambatan permanen sampai enzim baru dapat disintesis.

2. *Uncouple* Reaksi Biokimia

Beberapa bahan kimia dapat melepaskan reaksi biokimia atau mengganggu fungsi seluler tertentu. Agen *uncoupler* seperti *dinitroorthocresol* (pembasmi gulma), dapat menghambat aktivitas enzim kunci yang terlibat dalam fosforilasi oksidatif, yaitu reaksi pembentukan adenosin trifosfat (ATP) dari adenosin difosfat (ADP). Akibatnya, energi seluler yang biasanya disimpan dalam ikatan energi tinggi ATP hilang sebagai panas dan tidak dapat digunakan dalam proses biokimia lainnya. Bahan kimia lain juga dapat mengganggu sintesis ATP dengan menghambat transportasi hidrogen ke rantai transpor elektron, menghambat transfer elektron di sepanjang rantai transpor elektron ke oksigen, dan dengan mengganggu transportasi oksigen ke sitokrom oksidase. Herbisida, paraquat dan diquat, mengganggu transfer hidrogen pada nikotin adenin dinukleotida fosfat (NADP) untuk membentuk NADPH. Jika transfer hidrogen ini tidak terjadi, maka siklus glikolisis dan siklus krebs dalam oksidasi sel akan terhambat. Zat beracun juga dapat mengganggu fungsi seluler dengan mengganggu homeostasis kalsium. Tubuh mempertahankan tingkat Ca^{2+} ekstraseluler sepuluh ribu kali lebih tinggi daripada di sitosol sel, namun beberapa xenobiotik dapat menyebabkan peningkatan Ca^{2+} sitosol dan akan mempengaruhi struktur serta fungsi seluler yang bergantung pada kalsium. Beberapa contohnya seperti karbon tetraklorida dan bromobenzene yang dapat menghambat ATPase pengangkut Ca^{2+} ; Asetaminofen dan karbon tetraklorida yang dapat merusak membran plasma; dan kadmium yang dapat menyebabkan pelepasan Ca^{2+} dari mitokondria.

3. Inhibisi Transfer Oksigen

Sejumlah bahan kimia dapat menyebabkan keracunan dengan mengganggu penggunaan atau pengangkutan oksigen di dalam sel. Bahan kimia seperti asam hidrosianat dan hidrogen sulfida dapat mencegah penggunaan oksigen oleh sitokrom oksidase pada sistem transpor elektron di mitokondria sel. Bahan kimia tersebut akan berikatan dengan besi dalam sitokrom oksidase dan mencegah pemindahan elektron ke oksigen molekuler. Kejadian ini akan mengganggu langkah akhir dalam glikolisis, akibatnya pemecahan glukosa dan pembentukan ATP tidak terjadi. Terhambatnya sistem sitokrom oksidase ini akan menyebabkan asfiksia kimiawi meskipun terdapat oksigen yang cukup pada jaringan.

4. Menutup Transpor Oksigen pada Hemoglobin

Beberapa zat juga dapat memblokir transportasi oksigen hemoglobin melalui pengikatan preferensial. Sama seperti oksigen, karbon monoksida (CO) berikatan dengan situs yang sama pada hemoglobin. Akibatnya, CO dapat menghalangi pengikatan oksigen dan hemoglobin dengan membentuk karboksihemoglobin. Pada konsentrasi 50 ppm, CO mengikat 8 persen hemoglobin yang tersedia. Kemudian, beberapa zat lainnya dapat mengoksidasi zat besi pada hemoglobin menghasilkan methemoglobin yang tidak memiliki kemampuan mengikat oksigen. Amina aromatik, anilin, senyawa azo, senyawa nitro, nitrit, dan banyak senyawa lainnya dapat menyebabkan pembentukan methemoglobin dan mengakibatkan penurunan pengangkutan oksigen secara signifikan. Selain itu, gangguan pengangkutan oksigen juga dapat terjadi karena pembentukan sulfhemoglobin. Dibandingkan dengan methemoglobin, sulfhemoglobin lebih jarang terjadi. Sulfhemoglobin terbentuk ketika sulfur berikatan dengan heme dalam hemoglobin. Namun, tidak seperti methemoglobin, sulfhemoglobin bersifat stabil dan dapat bertahan selama kehidupan sel darah merah. Tidak semua senyawa yang mengandung sulfur dapat menyebabkan pembentukan sulfhemoglobin dan sebaliknya, beberapa bahan kimia yang tidak mengandung sulfur juga dapat menyebabkan pembentukan sulfhemoglobin. Dalam kasus ini, diperkirakan bahwa gugus sulfhidril endogen dapat bertindak sebagai donor belerang selama stres oksidatif yang disebabkan oleh bahan kimia. Selanjutnya, beberapa bahan kimia seperti surfaktan dan turunan hidrazin dapat menyebabkan hemolisis sehingga mengakibatkan kerusakan pada membran sel darah merah dan terjadinya pelepasan hemoglobin. Hemoglobin bebas tidak memiliki kemampuan untuk mengangkut oksigen.

5. Sintesis Metabolit Toksik

Biotransformasi atau metabolisme adalah proses di mana suatu zat diubah dari satu bahan kimia ke bahan kimia lainnya melalui suatu proses reaksi kimia

di dalam tubuh. Metabolisme merupakan mekanisme pertahanan utama dalam tubuh dengan mengubah bahan kimia beracun menjadi zat yang tidak terlalu berbahaya yang dapat dikeluarkan dari tubuh. Namun, terkadang biotransformasi juga bisa menghasilkan produk metabolit yang lebih toksik daripada senyawa induknya. Dalam hal ini, metabolit yang bersifat toksik akan disintesis dan proses ini disebut bioaktivasi. Ada banyak zat yang memiliki toksisitas sangat berbeda sebelum dimetabolisme. Sama seperti etanol, metanol akan menyebabkan depresi sistem saraf pusat (SSP). Enzim yang berperan dalam metabolisme metanol sama dengan enzim yang akan berperan dalam metabolisme etanol. Namun, metabolisme metanol akan menghasilkan pembentukan formaldehida yang akan dengan cepat dimetabolisme menjadi *formic acid* yang bersifat toksik bagi saraf optik dan dapat menyebabkan kebutaan. Saat kedua jenis alkohol ini berada di dalam tubuh, ternyata etanol memiliki afinitas yang lebih besar terhadap enzim yang berperan dalam metabolisme mereka. Sehingga dengan menggunakan prinsip penghambatan kompetitif enzim, etanol dapat diberikan sebagai penawar bagi seseorang yang telah menelan metanol.

6. Penghilangan Ko-faktor logam

Beberapa enzim membutuhkan ion logam sebagai ko-faktor. Untuk itu, enzim-enzim tersebut bergantung pada adanya ion logam spesifik agar fungsi enzim dapat bekerja secara semestinya. *Chelators* merupakan bahan kimia yang dapat mengikat ion logam dan mencegah ion ion tersebut untuk berinteraksi dengan proses biologi. Agen *chelating* berpotensi beracun karena mereka mengikat ion metal sehingga membuat ion-ion tersebut tidak tersedia untuk proses kerja enzim. Contohnya, *dithiocarbamates* yang merupakan antioksidan di industri karet. Senyawa ini dapat berikatan dengan ion tembaga sehingga menyebabkan enzim asetaldehid dehidrogenase tidak aktif. Enzim ini penting untuk metabolisme etanol.

7. Interferensi Fungsi Selular

Gangguan pada fungsi sel dapat terjadi ketika bahan kimia mengganggu neurotransmisi, mempengaruhi replikasi asam nukleat atau sintesis protein, atau merusak lipid. Dalam sistem saraf, neurotransmisi (seperti asetilkolin dan epinefrin) bertugas sebagai pemancar informasi melalui saraf ke saraf lain, ke otot, dan ke sel efektor di seluruh tubuh. Beberapa zat beracun bisa meniru neurotransmisi, serta beberapa juga dapat menghambat kerja neurotransmisi. Contohnya, racun Botulinum dapat menyebabkan kelumpuhan otot dengan mencegah lepasnya asetilkolin dari saraf motorik.

8. Imunosupresi dan Hipersensitisasi

Beberapa bahan kimia dapat menyebabkan imunosupresi atau hipersensitisasi dengan berinteraksi dengan sel pada sistem imun. Agen yang dapat menyebabkan tekanan pada mekanisme pertahanan imun disebut dengan imunosupresan. Contohnya antimetabolit yang digunakan pada pasien transplantasi dan beberapa agen kemoterapi yang digunakan untuk mengobati kanker dengan menekan produksi sel darah putih yang dapat menyebabkan kerentanan pada infeksi bakteri. Ketika sistem imun berfungsi normal, sistem imun terkadang menjadi peka terhadap serangan dari zat asing, termasuk bahan kimia dan mikroorganisme. Hal ini memungkinkan terjadinya respons cepat terhadap paparan selanjutnya dari agen yang sama, bahkan dengan tingkat yang lebih rendah dibanding dengan kontak yang pertama. Selain itu, pada beberapa bahan kimia dapat menyebabkan respon alergi pada beberapa individu yang sensitif.

9. Iritasi Langsung Bahan Kimia pada Jaringan

Iritasi bahan kimia bereaksi langsung dengan berbagai komponen jaringan yang dalam banyak kasus menyebabkan efek lokal langsung. Iritasi paling sering dikaitkan dengan kontak dengan kulit atau mata, membran mukus pada sistem pernapasan, atau lapisan tenggorokan dan sistem pencernaan. Responnya dibantu oleh non-imun dan menyebabkan beberapa gejala dari erythema (kemerahan), edema (bengkak), dan vesikulasi (ruam) sampai korosi (perubahan permanen pada lokasi kontak dengan pembentukan bekas luka). Contohnya kontak singkat dengan larutan basa kuat (sodium atau potasium hidroksida) atau asam kuat (hidroklorik, sulfat, nitrat, hidrofleurik) yang menyebabkan luka bakar parah kecuali segera dilakukan pengangkatan. Efek permanen yang terjadi biasa disebut dermatitis.

10. Toksisitas Langsung pada Sel

Zat beracun menyebabkan kerusakan langsung pada struktur sel. Alkana terklorinasi, kloroform, karbon tetraklorida, dan senyawa aromatik terhalogenasi, seperti bromobenzene, dapat dengan mudah masuk ke hati dan ginjal dan menyebabkan kerusakan langsung pada struktur sel. Pada konsentrasi tertentu, dapat terjadi degenerasi sel dimulai dari pembentukan vakuola, akumulasi lemak, dan akhirnya terjadi nekrosis sel (kematian sel).

11. Sekuestrasi/Deposit Toksikan

Beberapa zat beracun dapat mengalami sekuestrasi dengan cara disimpan di jaringan tertentu dalam jangka waktu yang lama. Zat yang tersimpan di jaringan tersebut sering kali tidak menimbulkan efek buruk. Zat-zat ini dapat dilepaskan

ke aliran darah dalam kondisi tertentu, seperti kelaparan atau puasa, dan dapat menimbulkan efek buruk pada jaringan yang jauh dari lokasi pengendapan awal. Zat beracun yang larut dalam lemak, seperti DDT, tersimpan di jaringan lemak tapi zat ini tidak terlalu berbahaya bagi jaringan lemak. Beberapa bahan kimia inert menyebabkan toksisitas ketika jumlah partikel atau serat yang tersimpan melebihi kemampuan jaringan atau organ tersebut untuk menghilangkannya, biasanya sering terlihat di paru-paru. Debu dapat mengendap di paru-paru dan menyebabkan respon inflamasi yang disebut pneumokoniosis.

MEKANISME TOKSISITAS

Bahan kimia memiliki beragam jenis interaksi dengan bahan kimia lainnya dan dengan molekul target di dalam tubuh. Interaksi ini dapat terjadi pada tingkat kimiawi, enzimatik, makromolekul, sub-seluler, seluler, dan jaringan. Tabel 3.1 merupakan ringkasan dari berbagai mekanisme yang disajikan dalam bab ini.

Tabel 3.1 Ringkasan Berbagai Mekanisme Toksisitas

Mekanisme Aksi	Lokasi Aksi/Proses	Toksikan
Gangguan enzim dengan penghambatan	Spesifik enzim, seperti asetilkolinesterase Kelompok enzim sulfhydryl	Organofosfat, agen saraf Logam kuat, seperti merkuri, arsen, timbal
Gangguan enzim dengan induksi	Monooksigenasi yang bergantung pada sitokrom P450	Dioksin (TCDD), fenobarbital, etanol
Melepaskan reaksi biokimia	Produksi ATP Pembentukan NADPH dari NADP Kalsium homeostasis	Dinitroorthocresol Parakuat, dikuat Karbon tetraklorida, bromobenzene, asetaminofen, kadmium
Penghambatan transfer oksigen	Sitokrom oksidasi	Asam hidrosianik, hidrogen sulfida
Penyumbatan transportasi oksigen hemoglobin	Tempat hemoglobin beroksigen Oksidasi hemoglobin menjadi methemoglobin	Karbon monoksida Amina aromatik, anilin, senyawa azo, senyawa nitro, nitrit

Mekanisme Aksi	Lokasi Aksi/Proses	Toksikan
	Pembentukan sulfhemoglobin Kerusakan membran sel darah merah	Hidrogen peroksida, senyawa yang mengandung belerang Surfaktan, hidrazin
Sintesis metabolit beracun	Saraf optik	Metanol
Menghilangkan ko-faktor logam	Enzim yang membutuhkan ko-faktor logam, seperti asetaldehide dehidrogenase	Agen chelating, dithiocarbamates, Antabuse
Gangguan neurotransmisi	Reseptor untuk asetilkolin Neurotransmisi di sistem saraf pusat	Agen chelating, dithiocarbamates, Antabuse Mescaline, LSD
Gangguan asam neukleat	Duplikasi DNA Transkripsi RNA dari DNA	Agen alkilasi, seperti gas mustard Rifampicin
Gangguan sintesis protein	Translasi dari RNA ke ribosom	Streptomycin
Gangguan pada lipid	Sel pada sistem saraf pusat Peroksidasi lemak	Agen anestesi, seperti ether dan siklopropana; pelarut organik, seperti bensin, senyawa halogen organik Hidrokarbon terhalogenasi
Imunosupresi	Sel pada sistem imun	Glucocorticoids, agen kemoterapi
Hipersensitisasi	Sel pada sistem imun	Garam kromium III dan IV, p-phenylene diamines, aldehyd dengan berat molekul yang kecil
Iritasi langsung bahan kimia	Sel kulit Membran mukus pada sistem pernapasan	Larutan basa kuat, asam kuat Klorin, Phosgene, sulfur dioksida, nitrous oksida, ozon

Mekanisme Aksi	Lokasi Aksi/Proses	Toksikan
	Membran mukus pada konjungtiva di mata	Akrolein, cloracetophenone, chlorpicine
Kerusakan langsung pada struktur sel	Sel hati dan ginjal	Alkalin terklorinasi, kloroform, karbon tetraklorida, senyawa aromatik terhalogenasi (bromobenzene)
Sekuestrasi	Jaringan lemak Sel tulang Sel alveolar	DDT, PCBs Stronsium, torium, timbal Debu silika, debu batu bara, asbes

(Sumber: Luttrell, Jederberg and Still, 2008)

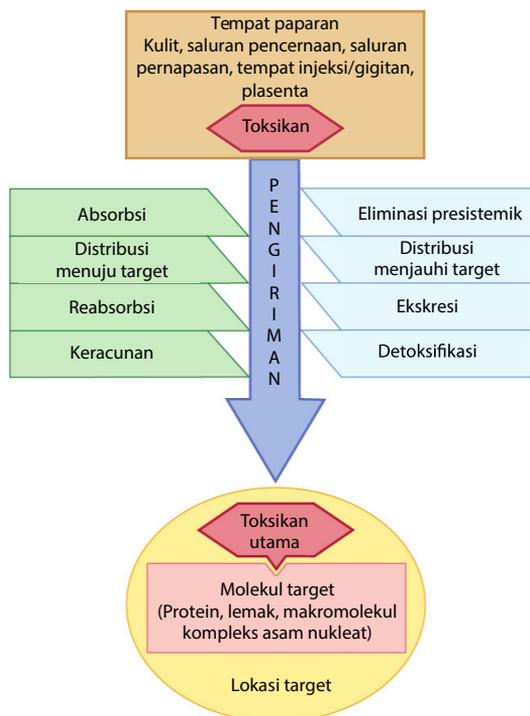
TAHAPAN MEKANISME EFEK TOKSIK

Terdapat empat tahapan mekanisme efek toksik, yaitu:

1. Tahap 1: "Delivery" atau Pergerakan Toksikan dari Lokasi Kontak Paparan menuju Target

Secara teori, intensitas efek toksik bergantung pada konsentrasi dan persistensi toksikan utama di lokasi aksinya (*site of action*). Toksikan utama adalah bahan kimia yang bereaksi dengan molekul target atau yang dapat mengubah lingkungan biologis, memulai perubahan struktural dan/atau fungsional yang mengakibatkan toksisitas. Toksikan utama dapat berupa bahan kimia asli (senyawa induk) yang didapatkan saat organisme terpajan, metabolit, *reactive oxygen* atau *nitrogen species* (ROS atau RNS) yang dihasilkan selama proses biotransformasi toksikan atau molekul endogen.

Konsentrasi dari toksikan utama pada target molekul bergantung pada efektivitas relatif dari proses yang dapat menyebabkan peningkatan atau penurunan konsentrasi pada situs target. Peningkatan konsentrasi dapat terjadi karena proses absorpsi, distribusi ke lokasi aksi, reabsorpsi, dan toksikasi. Sedangkan eliminasi presistemik, pendistribusian menjauhi lokasi aksi, ekskresi, dan detoksifikasi akan menurunkan konsentrasi toksikan pada targetnya (Klaassen and Watkins III, 2015).



Gambar 3.1 Proses Pergerakan Toksikant

(Sumber: Klaassen and Watkins III, 2015)

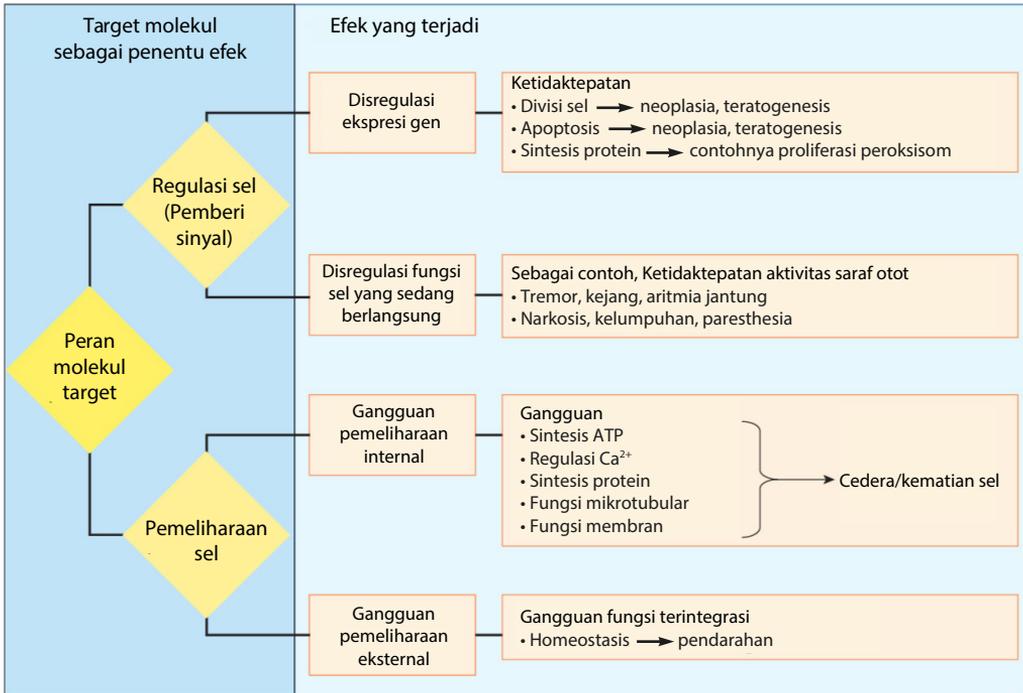
2. Tahap 2 : Reaksi Toksikant dengan Molekul Target

Pada tahap ini ada 2 kemungkinan yang terjadi, yaitu interaksi antara toksikan dengan molekul target atau alterasi dengan lingkungan biologis. Molekul target yang berikatan dengan toksikan dapat berupa DNA, protein, dan membran. Jenis reaksi yang terjadi dapat berupa ikatan non-kovalen, ikatan kovalen, penghilangan hidrogen, transfer elektron, dan reaksi enzimatik. Efek toksikan yang dapat terjadi pada target molekul berupa disfungsi target molekul, destruksi target molekul, dan pembentukan neoantigen. Sedangkan efek toksik tanpa reaksi dengan molekul target misalnya mendorong peningkatan ion H^+ , merusak dinding membran sel, merusak larutan transmembrane, dan menempati ruang atau titik tertentu.

3. Tahap 3 : Disfungsi, Efek Toksik dan Kerusakan Sel

Reaksi dari toksikan dan molekul target dapat menyebabkan gangguan fungsi seluler. Gangguan fungsi sel dapat terjadi pada *cell regulation (signaling)* dan *cell maintenance*.

Terdapat dua jenis efek dari terganggunya *cell regulation (signaling)*, yaitu disregulasi ekspresi gen dan disregulasi fungsi sel yang sedang berlangsung.



Gambar 3.2 Tahapan Ketiga pada Mekanisme Efek Toksik

(Sumber: Klaassen and Watkins III, 2015)

Disregulasi ekspresi gen dapat berupa ketidakwajaran pada pembelahan sel, apoptosis, dan sintesis protein. Sedangkan disregulasi fungsi sel yang sedang berlangsung dapat berupa terjadinya aktivitas neuromuscular yang tidak wajar seperti tremor, konvulsi, *spasm*, *cardiac arrhythmia*, *narcosis*, *paralysis*, dan *paresthesia*.

Selanjutnya juga terdapat dua efek dari terganggunya *cell maintenance*, yaitu *impaired internal maintenance* dan *impaired external maintenance*. *Impaired internal maintenance* dapat terjadi pada sintesis ATP, regulasi Ca²⁺, sintesis protein, fungsi mikrotubular, dan fungsi membran. Gangguan ini akan mengakibatkan cedera atau kematian pada sel. Sedangkan *impaired external maintenance* dapat berupa terganggunya fungsi pada sistem yang terintegrasi seperti sistem homeostasis. Sedangkan pada *impaired external maintenance*, gangguan fungsi pada sistem terintegrasi. Contohnya gangguan pada sistem homeostasis sehingga menyebabkan pendarahan. Berikut merupakan contoh tahapan ketiga dimana terjadinya gangguan pada regulasi siklus sel (*cell-cycle regulation*).

4. Tahap 4 : Perbaikan

Banyak toksikan menyebabkan perubahan makromolekul yang jika tidak diperbaiki akan menyebabkan kerusakan pada tingkat yang lebih tinggi pada organisme dan mempengaruhi perkembangan toksisitas. Perbaikan dapat terjadi pada tingkat molekuler, seluler, dan jaringan. Perbaikan molekuler dapat berupa perbaikan protein, lipid, dan DNA. Perbaikan di tingkat sel dapat berupa *autophagy* dan regenerasi kerusakan akson. Sedangkan perbaikan di tingkat jaringan (*tissue*) dapat berupa apoptosis, proliferasi (regenerasi jaringan), penggantian matriks ekstraseluler, dan reaksi samping cedera jaringan.

Selain terjadi perbaikan, pada tahap ini juga terjadi adaptasi. Adaptasi ini melibatkan respons untuk mempertahankan atau mendapatkan kembali homeostasis biologis dalam menghadapi peningkatan bahaya dari rangsangan berbahaya. Adaptasi juga dapat merasakan adanya bahan kimia berbahaya dan/atau kerusakan awal yang terjadi serta respons yang akan muncul karena perubahan ekspresi gen.

Meskipun mekanisme perbaikan dapat terjadi pada tingkat molekuler, seluler, dan jaringan, mekanisme ini juga sering gagal untuk memberikan perlindungan terhadap kerusakan. Mekanisme perbaikan DNA tidak memiliki ketepatan yang mutlak, beberapa lesi mungkin terlewatkan atau diperbaiki secara keliru. Terkadang, toksikan yang menyebabkan kerusakan parah juga berdampak terhadap proses perbaikan itu sendiri, sehingga beberapa kerusakan tidak dapat diperbaiki secara efektif. Setelah terjadi kerusakan jaringan secara kronis, proses perbaikan yang menyebabkan terjadinya proliferasi tidak terkontrol dapat menyebabkan neoplasia, sedangkan produksi matriks ekstraseluler yang berlebihan juga dapat menyebabkan fibrosis (Klaassen and Watkins III, 2015).

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMENGARUHI EFEK TOKSIK

Efek toksik yang terjadi dapat dipengaruhi oleh sifat fisik dan aktivitas kimia dalam tubuh, dosis dan hubungan dosis-waktu, rute pajanan toksikan masuk ke tubuh, spesies, usia, jenis kelamin, kemudahan toksikan diabsorpsi tubuh, kemampuan metabolisme tubuh, distribusi dalam tubuh, proses ekskresi, kondisi kesehatan atau riwayat kesehatan, status gizi, dan adanya bahan kimia lain dalam tubuh.

SPEKTRUM EFEK TOKSIK

Berdasarkan lokasinya, efek toksik dibagi menjadi efek lokal, efek sistemik, dan efek target organ. Efek lokal terjadi pada lokasi kontak pajanan. Contohnya *Xylene* menyebabkan penghilangan lapisan lemak pada kulit dan asam sulfat menyebabkan iritasi kulit, mata atau luka bakar kulit. Berikut ini merupakan jenis-jenis efek lokal:

Tabel 3.2 Jenis-jenis Efek Lokal

Efek	Gejala dan Tanda	Toksikan
Iritasi	Inflamasi pada kulit dan membran mukus pada hidung, mata, mulut, dan saluran pernapasan atas. Terkait dengan kelarutan zat pada kulit atau permukaan yang lembab	Larutan (kulit) Klorin, amonia, nitrogen dioksida, dan fosgen (membran mukus)
Korosif	Kerusakan permanen apa jaringan yang terkena kontak	Asam hidroklorik, asam sulfat, dan asam nitrat, dan sodium hidroksida
Asfiksia	Berkurangnya konsentrasi oksigen pada udara yang terhirup oleh perpindahan fisik (<i>simple</i> asfiksia) menuju ke hipoksia Berkurangnya transportasi oksigen di dalam tubuh oleh reaksi kimia (asfiksia kimia)	Nitrogen dan hidrogen Karbon monoksida, hidrogen sulfida, dan sianida
Kerusakan Kulit (Toksitas Dermal)	Iritasi, korosif, atau reaksi alergi Kulit yang mengandung banyak jaringan lemak dan bahan kimia yang dapat melarutkan lemak menyebabkan lemak pada	Bahan kimia yang mengakibatkan korosi, iritasi atau alergi pada kulit Pelarut organik

Efek	Gejala dan Tanda	Toksikan
	kulit menghilang sehingga kulit menjadi kering, pecah-pecah, dan kemungkinan dermatitis	
Kerusakan pada Sistem Pernapasan (Toksitas Pernapasan atau Paru)	Iritasi pada saluran udara, bersin-bersin, mimisan, mengi, batuk, penyumbatan saluran napas, dan sinus Bronkokonstriksi dan luka pada epitel Asma (bronkokonstriksi permanen) Peningkatan keluarnya mukus Kerusakan pada komponen sel di saluran napas dan alveoli	Sulfur dioksida Amonia Isosianat, formaldehid Sulfur dioksida, asap tembakau Hidrogen klorida, fosgen
Kerusakan pada Mata (Toksitas Okuler)	Iritasi mata, lakrimasi, iritasi konjungtiva/konjungtivitis, kerusakan kornea dan iris	Pemutih, detergen, asam dan basa
Kerusakan pada Sistem Pencernaan (Toksitas Gastrointestinal)	Iritasi lambung, mual, diare, sakit perut, kolik	Tertelan pestisida, hidrokarbon terklorinasi, makanan yang mengandung alergen, dan garam logam

(Sumber: Winder and Stacey, 2005)

Efek sistemik terjadi pada beberapa lokasi atau titik atau sistem. Contohnya *Xylene* menyebabkan kerusakan pada sistem saraf pusat dan hati, kadmium menyebabkan kerusakan ginjal, dan timbal menyebabkan kerusakan ginjal. Efek sistemik memiliki beberapa jenis. Berikut ini merupakan jenis-jenis efek sistemik (NIH, 2018a).

- **Toksitas Akut**

Toksitas akut terjadi langsung setelah terpapar baik dalam hitungan detik, menit, jam, ataupun hari. Paparan akut biasanya berupa dosis tunggal atau serangkaian dosis yang diterima dalam periode waktu 24 jam. Contohnya tumpahan besar.

- **Toksisitas Subkronik**

Toksisitas subkronik terjadi dari paparan berulang selama beberapa minggu atau bulan. Paparan ini dapat dilihat umumnya untuk beberapa obat-obatan dan agen lingkungan. Contohnya seorang pekerja terpapar timbal di tempat kerja selama beberapa minggu menyebabkan ia mengalami anemia.

- **Toksisitas Kronik**

Toksisitas kronis merupakan kerusakan kumulatif pada sistem organ tertentu dan membutuhkan waktu berbulan-bulan atau bertahun-tahun untuk menjadi penyakit yang dapat dikenali. Dengan eksposur berulang atau eksposur jangka panjang secara terus menerus, kerusakannya menumpuk sampai kerusakan melebihi ambang batas toksisitas kronis. Akhirnya, kerusakan menjadi sangat parah sehingga organ tidak dapat lagi berfungsi secara normal dan berbagai efek kronis dapat terjadi. Contohnya penyakit ginjal kronik pada pekerja laki-laki yang terpajan timbal dalam waktu bertahun-tahun.

- **Karsinogenisitas**

Karsinogenisitas adalah proses kompleks bertingkat dari pertumbuhan dan diferensiasi sel abnormal yang dapat menyebabkan kanker. Dalam karsinogenisitas terdapat dua tahap, yaitu inisiasi dan promosi. Pada inisiasi, sel normal mengalami perubahan yang permanen. Sedangkan pada promosi, sel yang telah terpicu dirangsang untuk menjadi kanker. Transformasi awal yang menyebabkan sel normal mengalami perubahan permanen hasil dari mutasi gen seluler yang mengontrol fungsi sel normal hasil dari mutasi gen yang mengontrol fungsi sel normal. Mutasi dapat menyebabkan pertumbuhan sel abnormal.

- **Toksisitas Perkembangan**

Toksisitas perkembangan berkaitan dengan efek toksik yang memberikan dampak merugikan pada embrio atau janin yang sedang berkembang. Efek ini dapat dihasilkan karena terjadinya pajanan terhadap toksikan tertentu baik pada perempuan maupun laki-laki sebelum terjadinya pembuahan atau pada ibu yang sedang mengandung. Adapun tiga tipe toksisitas perkembangan adalah:

1. **Embryolethality:** gagal hamil, aborsi spontan, atau bayi mengalami kematian (*stillbirth*).
2. **Embryotoxicity:** retardasi pertumbuhan atau terjadinya pertumbuhan organ yang tertunda.
3. **Teratogenicity:** cacat lahir permanen pada keturunan yang masih hidup seperti bibir sumbing atau anggota tubuh yang hilang.

Bahan kimia dapat menyebabkan toksisitas perkembangan melalui dua cara, yaitu:

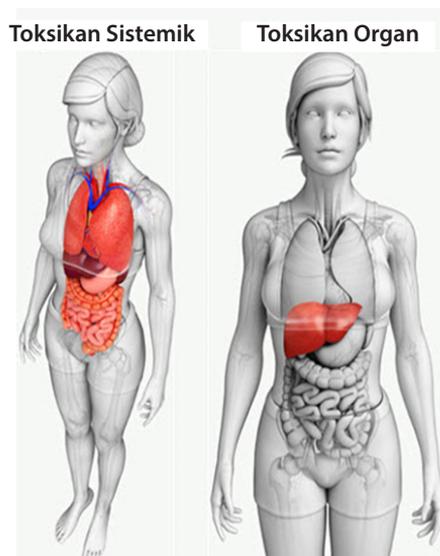
1. Berefek langsung terhadap sel embrio, sehingga menyebabkan kematian atau kerusakan sel. Hal ini berdampak pada perkembangan organ yang tidak normal.
2. Menyebabkan mutasi pada sel germinal (nutfah) pada orangtua, ini akan ditularkan pada sel telur yang telah dibuahi sehingga beberapa sel telur yang telah dibuahi bermutasi dan berkembang menjadi embrio yang abnormal. (NIH, 2018a)

- **Toksisitas Genetik (Sel Somatik)**

Toksisitas genetik disebabkan oleh kerusakan DNA dan perubahan ekspresi genetik. Proses ini disebut sebagai mutagenesis. Perubahan genetik disebut dengan istilah mutasi, sedangkan agen penyebab perubahan genetik disebut mutagen. Terdapat tiga jenis perubahan genetik yaitu:

1. Mutasi gen, yaitu perubahan urutan DNA di dalam gen.
2. Penyimpangan kromosom, yaitu perubahan pada struktur kromosom.
3. Aneuploidi atau poliploidi, yaitu peningkatan atau penurunan jumlah kromosom.

Jika mutasi terjadi pada sel germinal (nutfah) maka efek dari mutasi tersebut dapat diwariskan. Orang yang terpajan tidak mengalami efek dari terjadinya mutasi namun efek tersebut akan diteruskan pada keturunan orang tersebut.



Gambar 3.3 Contoh Gambar Efek Sistemik dan Target Organ

(Sumber: NIH, 2018b)

Apabila mutasi terjadi pada sel somatik akan menyebabkan perubahan pertumbuhan sel (misalnya kanker) atau kematian sel (misalnya teratogenesis) pada orang yang terpajan (NIH, 2018a).

Efek toksik juga dapat spesifik pada organ atau sistem organ yang disebut efek toksik organ. Efek toksik organ ini meliputi:

- **Toksisitas Darah atau Kardiovaskular (Hematotoksisitas)**

Toksisitas darah atau kardiovaskular dihasilkan dari zat asing yang masuk ke tubuh bekerja langsung pada sel-sel yang ada di dalam sirkulasi darah, sumsum tulang, dan jantung. Contoh toksisitas darah atau kardiovaskular ini adalah hipoksia akibat pengikatan karbon monoksida dari hemoglobin mencegah pengangkutan sel.

- **Toksisitas Dermal (Dermatotoksisitas)**

Toksisitas dermal dapat terjadi ketika toksikan bersentuhan langsung dengan kulit atau didistribusikan secara internal. Efeknya mulai dari iritasi ringan hingga perubahan yang parah, seperti kerusakan permanen, hipersensitif, dan kanker kulit. Contoh toksisitas dermal adalah iritasi kulit akibat paparan bensin pada kulit.

- **Toksisitas Okular atau Mata (Okulotoksisitas)**

Toksisitas mata terjadi akibat kontak langsung atau distribusi internal ke mata. Karena kornea dan konjungtiva terpapar langsung oleh toksikan, konjungtiva dan erosi kornea dapat diamati setelah terjadi paparan bahan kimia di tempat kerja. Contohnya adalah asam dan basa kuat dapat menyebabkan korosi parah pada kornea.

- **Toksisitas Hati (Hepatotoksisitas)**

Toksisitas hati adalah toksisitas pada hati, saluran empedu, dan kantung empedu. Karena peredaran darah menyebar luas dan berperan penting pada metabolisme, hati sangat rentan dengan xenobiotik (senyawa asing yang masuk ke dalam tubuh). Bentuk hepatotoksisitas adalah steatosis (akumulasi lemak di hepatosit), hepatitis kimia (inflamasi hati), nekrosis hati (kematian hepatosit), kolestasis intrahepatik (cadangan garam empedu ke dalam sel hati), kanker hati, sirosis (fibrosis kronik yang biasanya disebabkan alkohol), dan hipersensitivitas (reaksi imun yang menyebabkan nekrosis hati).

- **Toksisitas Sistem Imun (Imunotoksisitas)**

Toksisitas sistem imun dapat berupa hipersensitivitas (alergi dan autoimunitas),

defisiensi imun, dan proliferasi yang tidak terkontrol (leukemia dan limfoma). Fungsi normal sistem imun adalah untuk mengenali dan mempertahankan diri zat asing. Caranya adalah dengan diproduksi sel yang dapat menelan dan menghancurkan zat tersebut atau dengan antibodi yang menonaktifkan zat asing. Contohnya adalah leukemia yang disebabkan oleh *benzene*.

- **Toksisitas Sistem Saraf (Neurotoksisitas)**

Toksisitas sistem saraf merupakan kerusakan toksikan pada sel-sel sistem saraf pusat (otak dan sumsum tulang belakang) dan sistem saraf tepi (saraf di luar sistem saraf pusat). Jenis-jenis neurotoksisitas adalah neuronopati (cedera neuron), aksonopati (cedera akson), demielinasi (robeknya selubung mielin), dan gangguan neurotransmisi.

- **Toksisitas Reproduksi**

Toksisitas reproduksi dapat terjadi pada sistem reproduksi pria atau wanita. Efek toksik pada toksisitas reproduksi menyebabkan penurunan libido dan impotensi, infertilitas, terganggunya kehamilan (aborsi, kematian janin atau persalinan prematur), kematian pada bayi dan anak-anak, kelainan pada kromosom dan cacat lahir, dan kanker pada anak.

- **Toksisitas Sistem Pernapasan**

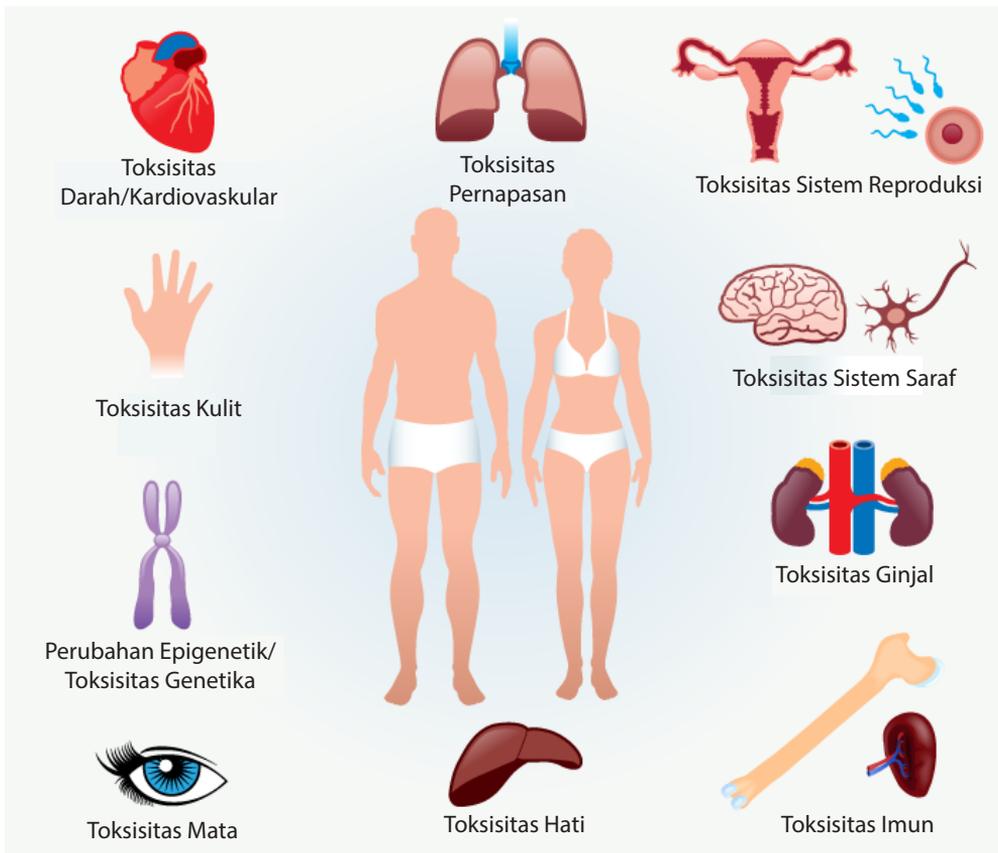
Toksisitas sistem pernapasan berkaitan dengan efek pada sistem pernapasan bagian atas (hidung, faring, laring, dan trakea) dan sistem pernapasan bagian bawah (bronkus, bronkiolus dan alveoli). Jenis-jenis toksisitas sistem pernapasan adalah iritasi paru, asma atau bronkitis, emfisema, pneumokoniosis, dan kanker paru.

- **Toksisitas Genetik**

Toksisitas genetik menunjukkan perubahan stabil pada pemrograman ekspresi gen yang dapat mengubah fenotip tanpa mengubah urutan DNA (genotip).

- **Toksisitas Ginjal (Nefrotoksisitas)**

Ginjal merupakan organ yang sangat rentan terhadap racun karena tingginya volume darah yang mengalir melalui ginjal dan menyaring sejumlah besar racun yang dapat terkonsentrasi di tubulus pada ginjal. Toksisitas ginjal dapat menyebabkan toksisitas sistemik yang menyebabkan penurunan kemampuan pengeluaran kotoran dari tubuh, ketidakmampuan untuk menjaga keseimbangan cairan tubuh dan elektrolit, penurunan sintesis hormon esensial (seperti eritropoietin yang meningkatkan laju produksi sel darah).



Gambar 3.4 Contoh Gambar Efek Sistemik dan Target Organ

(Sumber: NIH, 2018a)

Selain klasifikasi berdasarkan lokasi, spektrum efek toksik juga memiliki klasifikasi lain. Berikut ini klasifikasi spektrum efek toksik.

Tabel 3.3 Klasifikasi Spektrum Efek Toksik

Klasifikasi	Spektrum Efek Toksik
Lokasi	Efek lokal/sistemik/target organ
Tingkat	Efek bertingkat/kuantal
Waktu	Efek akut/kronik
Waktu	Efek segera/bertunda
Kepulihan	Efek berpulih/nirpulih
Sel/Molekular	Efek selular/molekular
Alergi	Efek alergik/idiosinkrasi
Hipersensitivitas	Efek hipersensitivitas/idiosinkrasi

Klasifikasi	Spektrum Efek Toksik
Karsinogen	Efek karsinogenik/genotoksik
Pertumbuhan	Mengganggu pertumbuhan janin

CONTOH KASUS TOKSIKAN DI INDUSTRI

Terjadi kebocoran toksikan di sebuah industri. Toksikan tersebut berwujud gas dan berwarna kuning kehijauan. Toksikan ini memiliki bau menyengat, seperti di kolam renang. Kerapatan uap toksikan >1. Akibat kebocoran toksikan ini mengakibatkan iritasi mata, mata membengkak, keluar air mata, penglihatan terganggu, kehilangan penglihatan, iritasi tenggorokan, pusing, agitation, tidak responsif, sakit kepala, dan kejang. Dari kejadian tersebut, sebanyak 140 orang mengalami cedera dan 11.000 masyarakat mengungsi. Namun, perusahaan merasa tidak memiliki produk tersebut. Ternyata kebocoran ini terjadi selama pengiriman bahan kimia yang dilakukan secara rutin ketika dua bahan kimia yang berasal dari perusahaan, yaitu asam sulfat dan natrium hipoklorit, secara tidak sengaja tercampur, membentuk awan beracun dan terlepas ke udara sehingga menyebabkan awan beracun tersebut menyebar ke sekitar industri tersebut.

SUMBER BACAAN

1. Klaassen, C. D. and Watkins III, J. B. (2015) Casarett & Doull's Essential of Toxicology. McGraw-Hill Companies, Inc.
2. Luttrell, W. E., Jederberg, W. W. and Still, K. R. (2008) Toxicology Principles for the Industrial Hygienist. 2nd edn. USA: American Industrial Hygiene Association.
3. NIH (2018a) Types of Systemic Toxic Effects. Available at: <https://toxtutor.nlm.nih.gov/03-003.html> (Accessed: 20 November 2020).
4. NIH (2018b) Types of Toxic Effects. Available at: <https://toxtutor.nlm.nih.gov/03-001.html> (Accessed: 20 November 2020).
5. Winder, C. and Stacey, N. (2005) Occupational Toxicology. 2nd edn. CRC PRESS.

PERTANYAAN TINJAU ULANG

1. Sebutkan dan jelaskan secara singkat tipe-tipe aksi toksik!
2. Jelaskan bagaimana proses mekanisme toksisitas bahan kimia terjadi!
3. Sebutkan tahapan mekanisme efek toksik!
4. Sebutkan faktor-faktor yang mempengaruhi efek toksik!
5. Jelaskan perbedaan jenis efek toksik lokal; dan sistemik!

DISKUSIKAN

Kasus Valero Refinery Asphyxiation Incident

- Waktu kejadian (tanggal/tahun)
- Lokasi
- Jenis Industri
- Toksikan yang terlepas
- Dampak kesehatan
- Jumlah korban
- Lessons Learned & Rekomendasi



ADME

Pendahuluan – Tujuan Pembelajaran – Definisi – Disposisi – Absorpsi – Distribusi – Metabolisme – Contoh Metabolisme Beberapa Toksikan – Ekskresi – *Biological Monitoring* – Sumber Bacaan – Pertanyaan Tinjau Ulang

PENDAHULUAN

Toksikokinetik atau studi tentang kinetika (pergerakan) bahan kimia di dalam tubuh pada awalnya dilakukan dengan obat-obatan dan istilah farmakokinetik sering digunakan. Studi toksikologi sendiri pada awalnya juga digunakan untuk obat-obatan. Ilmu toksikologi telah berkembang dengan memuat bahan kimia di lingkungan, pekerja, dan obat-obatan. Dengan demikian, toksikokinetik berkembang menjadi sebuah istilah untuk mempelajari pergerakan zat-zat pada tingkat dosis atau paparan tertentu di dalam tubuh yang meliputi Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi (ADME) (NIH, 2018b).

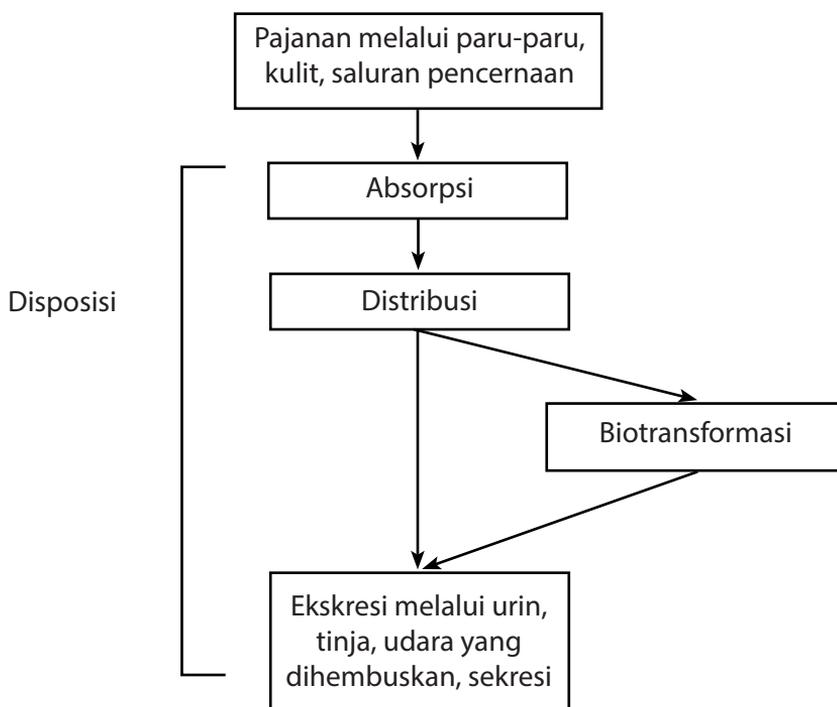
TUJUAN PEMBELAJARAN

- Mahasiswa memahami definisi penting terkait proses ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Ekskresi).
- Mahasiswa memahami proses disposisi toksikan di dalam tubuh melalui proses ADME.
- Mahasiswa mampu menjelaskan proses metabolisme beberapa toksikan secara spesifik.

DEFINISI

Disposisi adalah istilah umum yang digunakan untuk merujuk toksikan ketika kontak dengan tubuh manusia: bagaimana terjadi absorpsi, kemana toksikan tersebut terdistribusi (organ maupun jaringan), berapa lama toksikan berada pada organ maupun jaringan tersebut, bagaimana toksikan tersebut diubah (metabolisme atau biotransformasi) serta bagaimana dikeluarkan (dieliminasi) keluar tubuh (Luttrell, Jederberg and Still, 2008). Representasi skematik mengenai perjalanan bahan kimia di dalam tubuh disajikan dalam Gambar 4.1.

Toksikokinetika adalah bagian dalam ilmu toksikologi yang mempelajari proses kinetika atau pergerakan toksikan di dalam tubuh, meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME). Istilah “kinetika” digunakan karena menggunakan penjelasan matematis untuk menggambarkan pergerakan toksikan di dalam tubuh selama waktu tertentu. Hal ini berkaitan dengan apa yang dilakukan oleh tubuh terhadap toksikan (Luttrell, Jederberg and Still, 2008).



Gambar 4.1 Representasi Skematik Perjalanan Bahan Kimia di Dalam Tubuh

(Sumber: Winder and Stacey, 2005)

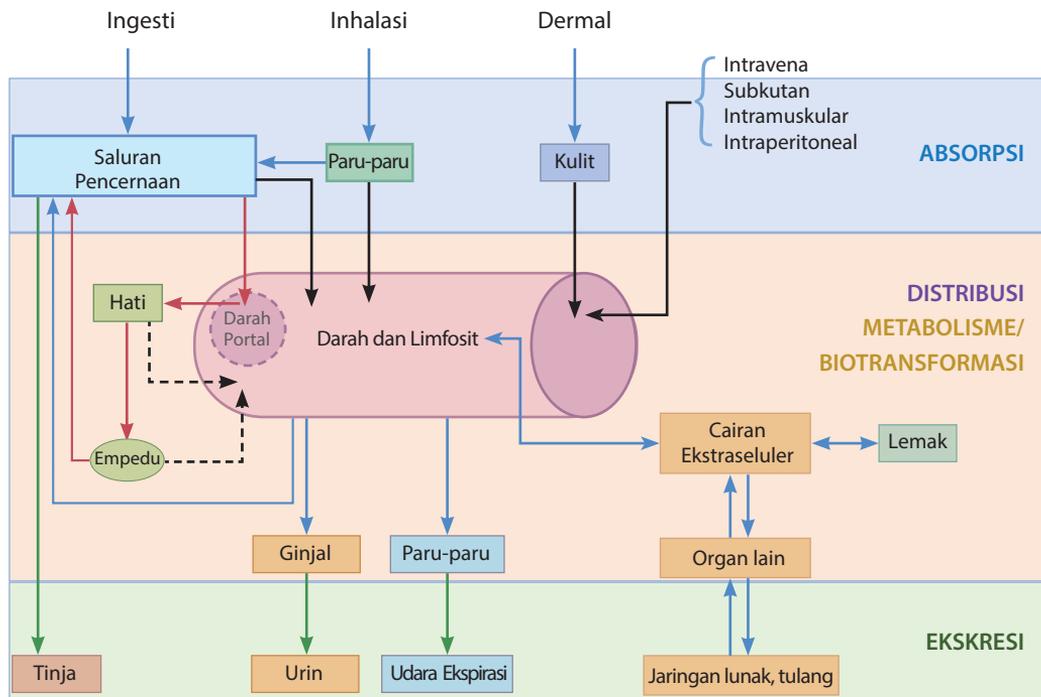
Toksikodinamika adalah bagian dari ilmu toksikologi yang mempelajari bagaimana terjadinya efek atau perubahan dalam tubuh yang ditimbulkan oleh toksikan, termasuk proses biokimia dan fisiologik pada molekul dan jaringan target organ, seperti proses mengikat, mengaktifkan atau menghambat reseptor. Hal ini berkaitan dengan apa yang dilakukan oleh toksikan terhadap tubuh (Luttrell, Jederberg and Still, 2008).

DISPOSISI

Disposition bahan kimia atau xenobiotik didefinisikan sebagai aksi gabungan dari absorpsi, distribusi, biotransformasi dan eliminasi. Toksisitas suatu bahan

kimia bergantung pada dosisnya. Konsentrasi bahan kimia di lokasi aksinya (*site of action*) biasanya sebanding dengan dosisnya, tetapi dosis yang sama dari dua atau lebih bahan kimia mungkin konsentrasinya akan sangat berbeda pada organ target tertentu karena adanya perbedaan disposisi bahan kimia tersebut (C. Klaassen and Watkins III, 2015).

Berbagai faktor yang mempengaruhi disposisi dari suatu bahan kimia di dalam tubuh digambarkan pada Gambar 4.2. Jika fraksi yang diserap atau laju penyerapan rendah, maka bahan kimia mungkin tidak akan mencapai konsentrasi yang cukup tinggi untuk menyebabkan toksisitas di lokasi aksi. Di dalam tubuh, bahan kimia mungkin akan didistribusikan juga di jaringan selain organ target, sehingga akan menurunkan toksisitas. Biotransformasi bahan kimia dapat mengakibatkan pembentukan metabolit yang kurang toksik atau lebih toksik. Selain itu, semakin cepat suatu bahan kimia dieliminasi dari suatu organisme maka akan semakin rendah konsentrasi bahan kimia pada jaringan target (C. Klaassen and Watkins III, 2015).



Gambar 4.2 Rute Absorpsi, Distribusi, dan Ekskresi Toksik di Dalam Tubuh.

(Garis hitam menunjukkan rute absorpsi menuju aliran darah; garis biru menunjukkan distribusi; garis hijau menunjukkan identifikasi jalur ekskresi akhir; garis merah menunjukkan sirkulasi enterohepatik)

(Sumber: C. Klaassen and Watkins III, 2015)

ABSORPSI

Absorpsi adalah suatu proses transfer toksikan (xenobiotika) melalui/melewati sistem (sel) organ tubuh hingga ke dalam darah atau sistem sirkulasi limfatik. Tempat utama terjadinya absorpsi adalah saluran pencernaan, paru-paru, dan kulit. Namun, absorpsi juga dapat terjadi melalui tempat lain seperti subkutis, peritoneum, atau otot. Profesional eksperimentalis dan medis membedakan antara pemberian obat atau xenobiotik melalui administrasi parenteral dan enteral. Administrasi enteral mencakup semua rute yang berkaitan dengan saluran pencernaan (*sublingual, oral, dan rektal*), sedangkan administrasi parental mencakup semua rute lain (*intravenous, intraperitoneal, intramuscular, subcutaneous, dan lain-lain*) (Klaassen, 2013).

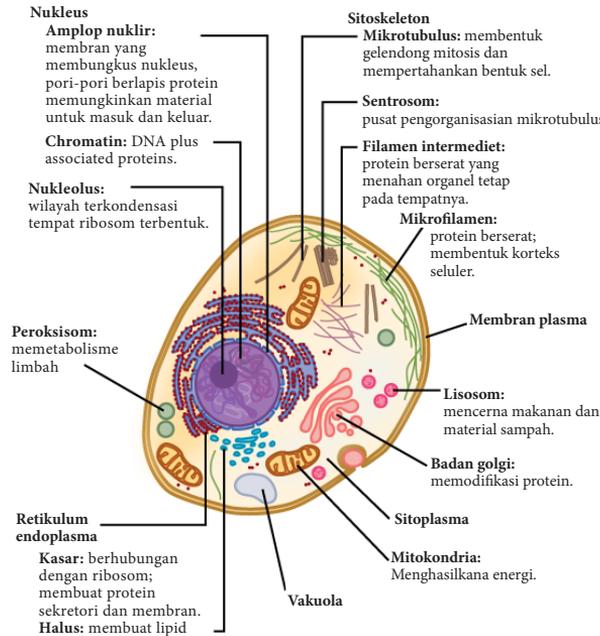
Kemudahan suatu zat diabsorpsi ke dalam tubuh dapat berbeda-beda, tergantung dari beberapa faktor seperti berikut:

- Mekanisme pajanan ke target sistem organ
- Konsentrasi zat
- Sifat fisik dan kimia zat tersebut

Sebagai contoh, serbuk DDT sulit diabsorpsi melalui kulit, namun jika tertelan, persentase absorpsinya menjadi tinggi.

Proses absorpsi sangat erat kaitannya dengan sistem organ manusia. Tubuh manusia tersusun atas substansi kimia yang merupakan unit penyusun semua zat/bahan dalam organ (oksigen, protein, dan sebagainya). Satuan terkecil dalam tubuh manusia adalah sel yang tersusun atas substansi-substansi kimia (hepatosit, neuron, dan sebagainya). Kumpulan sel yang sama bentuk dan fungsinya kemudian membentuk jaringan (jaringan epitel, jaringan konektif, jaringan otot, dan jaringan syaraf). Sekelompok jaringan yang tersusun secara tepat sehingga dapat bekerja sama melakukan fungsi yang spesifik dinamakan organ (hati, otak, dan lain-lain). Sekumpulan organ yang memiliki kontribusi terhadap fungsi tubuh yang spesifik disebut sebagai sistem organ (misalnya sistem pencernaan, sistem syaraf, dan sebagainya) hingga akhirnya terbentuk organisme (manusia) yang tersusun dari kumpulan sistem organ.

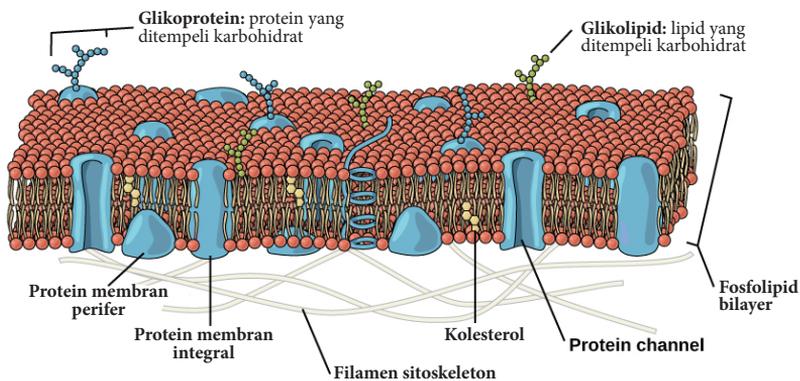
Sel organ tersusun atas struktur dasar yaitu membran sel, nukleus (inti sel), ribosom, lisosom, peroksisom, dan mitokondria. Masing-masing struktur dasar sel tersebut memiliki fungsinya masing-masing.



Gambar 4.3 Struktur Dasar Sel

(Sumber: Fowler, Roush and Wise, 2013)

Dalam kaitannya dengan proses absorpsi (khususnya absorpsi toksikan), bagian sel yang berperan penting adalah membran sel. Proses absorpsi terjadi pada bagian membran sel. Membran sel tersusun rapat dengan molekul fosfolipid yang diselingi berbagai macam molekul protein dan kolesterol (*fosfolipid bilayer*). Beberapa protein membentang melintasi membran membentuk suatu saluran air atau pori-pori.



Gambar 4.4 Membran Sel

(Sumber: Fowler, Roush and Wise, 2013)

Membran sel merupakan lapisan terluar dari sel yang berfungsi untuk memisahkan sel dengan materi-materi di luar sel. Membran sel akan membantu sel agar bisa mempertahankan bagian dalam sel serta mengontrol senyawa yang keluar dan masuk ke dalam sel.

Mudah atau tidaknya suatu toksikan terabsorpsi ke dalam tubuh tergantung dari sifat permeabilitas membran. Permeabilitas membran merupakan kemampuan membran untuk mengatur lalu lintas zat kimia melalui membran. Ada tiga jenis permeabilitas, yaitu:

1. Permeabel

Suatu membran dikatakan permeabel apabila pori-pori membran besar, sehingga molekul berukuran besar maupun kecil dapat melintasinya.

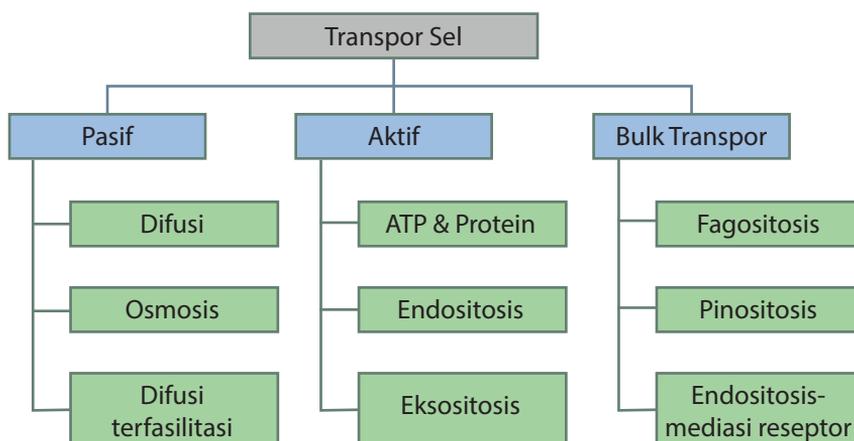
2. Semipermeabel

Suatu membran dikatakan semipermeabel jika pori-pori membran lebih kecil, sehingga hanya molekul yang berukuran kecil yang mampu melintasinya.

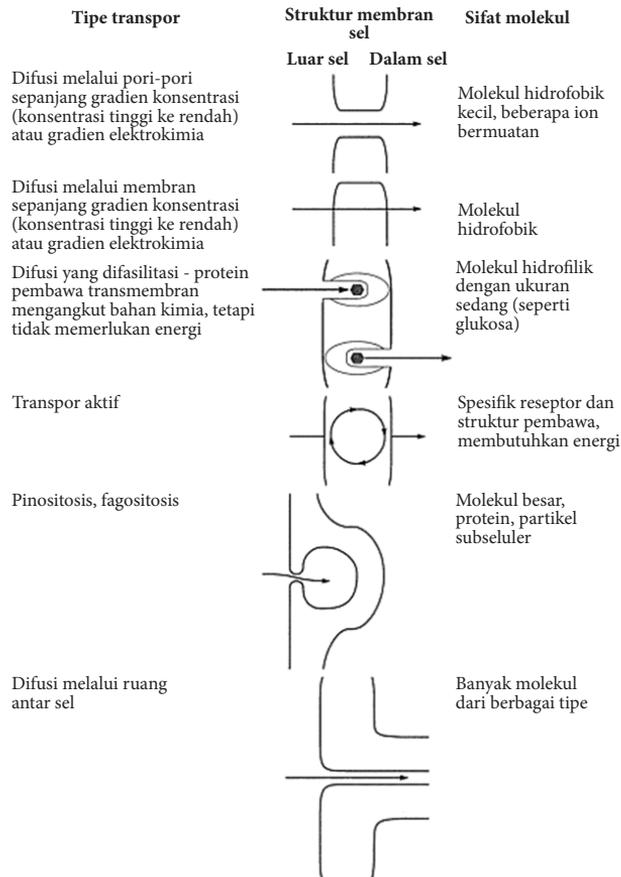
3. Nonpermeabel

Suatu membran dikatakan nonpermeabel apabila tidak ada lubang di dalam membran, sehingga tidak ada molekul yang dapat melintasinya.

Transpor sel terbagi menjadi transpor pasif, transpor aktif, dan *bulk transport*.



Gambar 4.5 Jenis-jenis Transpor Sel
(Diadopsi dari Wakim and Grewal, 2021)



Gambar 4.6 Jenis dan Karakteristik Transpor Melalui Membran Sel

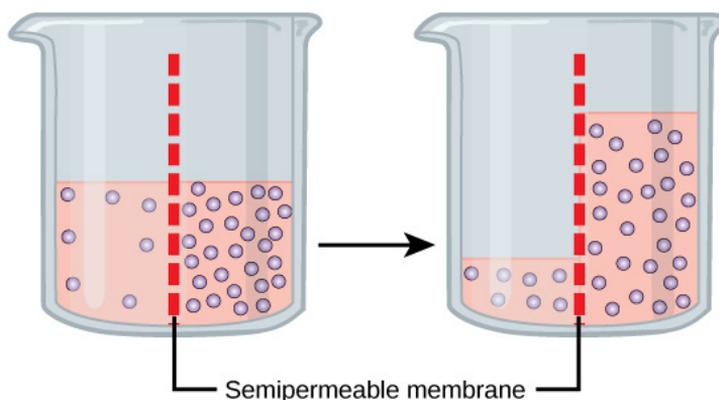
(Sumber: Winder and Stacey, 2005)

Transpor pasif merupakan pergerakan zat terlarut karena adanya gradien konsentrasi (yaitu dari konsentrasi tinggi ke rendah), sehingga transportasi ini tidak memerlukan energi (Kulbacka and Satkauskas, 2017). Transpor pasif berupa difusi, osmosis, dan difusi terfasilitasi.

Difusi adalah pergerakan ion dan molekul dari daerah berkonsentrasi tinggi ke daerah berkonsentrasi rendah. Zat yang terlarut dalam lemak akan berdifusi langsung melalui lapisan ganda fosfolipid (*phospholipid bilayer*). Perbedaan konsentrasi akan memainkan peran penting, misalnya oksigen di dalam tubuh akan bergerak lebih cepat ke dalam jaringan yang telah aktif dan konsentrasi oksigennya jauh lebih rendah daripada konsentrasi oksigen di dalam darah. Ukuran molekul juga akan mempengaruhi difusi, partikel yang lebih kecil cenderung akan bergerak lebih cepat daripada partikel yang berukuran besar. Faktor lain yang mempengaruhi laju difusi adalah suhu, suhu yang lebih tinggi meningkatkan laju difusi. Zat yang terlarut dalam

lemak, seperti alkohol, asam lemak, dan steroid akan masuk ke dalam sel dengan mudah melalui membran sel lipid apabila terdapat gradien konsentrasi. Sedangkan zat yang terlarut dalam air, harus melalui saluran tertentu (Premkumar, 2004).

Osmosis adalah difusi air dari daerah berkonsentrasi zat terlarut yang lebih rendah ke daerah yang berkonsentrasi zat terlarut lebih tinggi dengan melintasi membran semipermeabel. Dengan kata lain, osmosis juga dapat dikatakan sebagai pergerakan air dari daerah yang memiliki konsentrasi air lebih tinggi ke daerah dengan konsentrasi air lebih rendah.



Gambar 4.7 Osmosis

(Sumber: Fowler, Roush and Wise, 2013)

Sel darah merah dapat digunakan untuk menggambarkan peristiwa osmosis. Ketika sel darah merah ditempatkan dalam segelas air, maka air akan bergerak (secara osmosis) ke dalam sel darah merah, karena sel darah merah mengandung lebih banyak partikel. Akibatnya sel akan membengkak dan pecah. Sebaliknya apabila sel darah merah ditempatkan dalam segelas air yang telah dicampur dengan garam, maka cairan dari dalam sel darah akan keluar, akibatnya sel akan menyusut (Premkumar, 2004).

Sedangkan pada **difusi terfasilitasi**, zat akan dibawa melintasi membran sel oleh protein integral. Setiap pembawa pada membran sel bersifat spesifik, yaitu berikatan hanya dengan satu zat spesifik. Banyaknya zat yang dibawa ke dalam sel bergantung pada banyaknya pembawa dan gradien konsentrasi. Zat seperti glukosa dan asam amino akan berpindah menggunakan pembawa karena glukosa dan asam amino tidak larut dalam lemak. Pada pembawa tertentu juga dapat dipengaruhi oleh hormon, dimana hormon akan mengatur pergerakan zat tertentu ke dalam sel. Contohnya adalah hormon insulin yang memfasilitasi pergerakan glukosa ke dalam sel (Premkumar, 2004).

Transpor aktif adalah transportasi zat ke dalam atau ke luar sel dengan menggunakan energi yaitu ATP. Energi dibutuhkan karena perpindahan zat yang terjadi berlawanan dengan gradien konsentrasi (NIH, 2018a). Mekanisme transpor aktif ini penting dalam mekanisme pengangkutan xenobiotik menuju hati, ginjal, dan sistem syaraf pusat, serta dalam mempertahankan keseimbangan elektrolit dan nutrisi. Pembawa yang terlibat dalam transpor ini disebut sebagai pompa ion. Semua sel memiliki pompa ion spesifik yang mengangkut natrium, kalium, kalsium dan magnesium. Ada juga pompa tertentu yang dapat membawa masuk serta mengeluarkan ion dari sel, ini merupakan protein pembawa khusus yang disebut *exchange pumps* contohnya adalah *sodium-potassium exchange pump* atau *sodium-potassium ATPase*. Pompa ini mengkonsumsi sekitar 40% ATP yang diproduksi oleh sel. Selain itu, suatu zat juga dapat dibawa masuk ke dalam sel dengan membentuk vesikula atau kantung berlapis membran kecil untuk membawa zat tersebut. Proses membawa masuk zat dengan vesikula disebut endositosis, sedangkan proses membawa keluar disebut eksositosis (Premkumar, 2004).

Perpindahan partikel yang terlalu besar ke dalam sel melalui membran terjadi melalui mekanisme pinositosis (*cell drinking*) atau fagositosis (*cell eating*). Partikel akan ditelan oleh ekstensi sitoplasma yang akan membungkus partikel tersebut. Pinositosis memungkinkan untuk membawa cairan sedangkan fagositosis memungkinkan untuk membawa partikel yang lebih besar (seperti fragmen sel, bahan asing, mikroba) masuk ke dalam sel (Waugh and Grant, 2014).

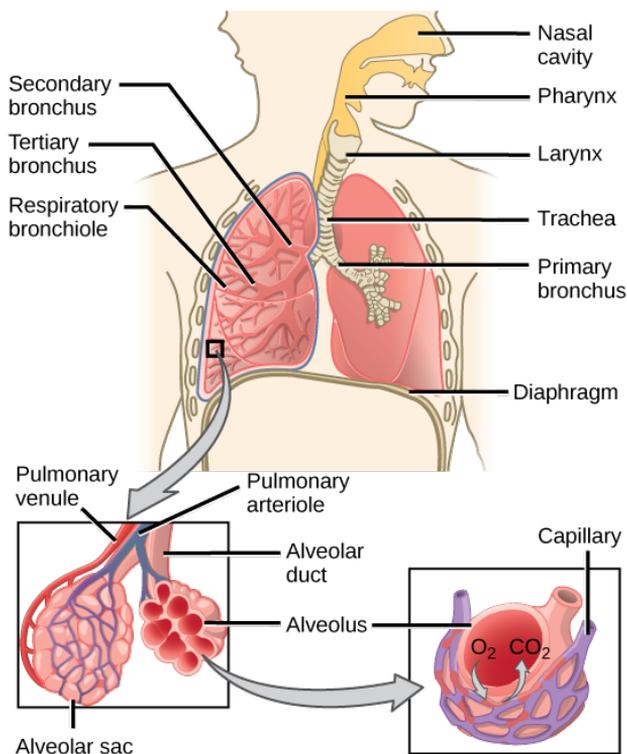
Sebagian besar bahan kimia melintasi membran dengan mekanisme difusi. Contohnya adalah penyerapan solven melalui kulit dan penyerapan etanol pada saluran pencernaan. Umumnya, bahan kimia dianggap melintasi membran melalui mekanisme difusi kecuali diketahui adanya bukti transportasi yang dimediasi oleh reseptor (Luttrell, Jederberg and Still, 2008).

Tempat utama terjadinya absorpsi adalah saluran pencernaan, paru-paru, dan kulit. Namun, absorpsi juga dapat terjadi melalui tempat lain seperti subkutis, peritoneum, atau otot. Profesional eksperimentalis dan medis juga membedakan antara pemberian obat atau xenobiotik melalui administrasi parenteral dan enteral. Administrasi enteral mencakup semua rute yang berkaitan dengan saluran pencernaan (sublingual, oral, dan rektal), sedangkan administrasi parental mencakup semua rute lain (*intravenous, intraperitoneal, intramuscular, subcutaneous*, dan lain-lain) (C. D. Klaassen, 2013).

Absorpsi melalui Saluran Pencernaan

Banyak bahan kimia dapat masuk ke saluran pencernaan melalui makanan dan minuman atau sebagai obat serta jenis bahan kimia lainnya. Penyerapan dapat terjadi di sepanjang saluran pencernaan. Lambung merupakan tempat penyerapan yang paling signifikan, terutama untuk asam lemah yang bersifat *diffusible*, *nonionized*, dan *lipid-soluble*. Sementara itu, basa lemah akan sangat terionisasi dalam asam lambung sehingga basa lemah tidak mudah diserap di lambung. Pada usus, asam lemah akan muncul dalam bentuk yang terionisasi, sehingga kurang mudah diserap. Sementara basa lemah akan muncul dalam bentuk yang tidak terionisasi sehingga lebih mudah diserap. Peningkatan penyerapan pada usus akan terjadi selaras dengan lamanya waktu kontak dan luas permukaan area karena adanya vili dan mikrovili pada usus. Beberapa toksikan seperti 5-fluorouracil, thallium, dan timbal diketahui dapat diserap melalui usus dengan sistem transport aktif. Selanjutnya, partikulat seperti *azo dyes* dan *polystyrene latex* dapat masuk ke sel usus melalui pinositosis (Lu and Kacew, 2010).

Absorpsi melalui Sistem Pernapasan

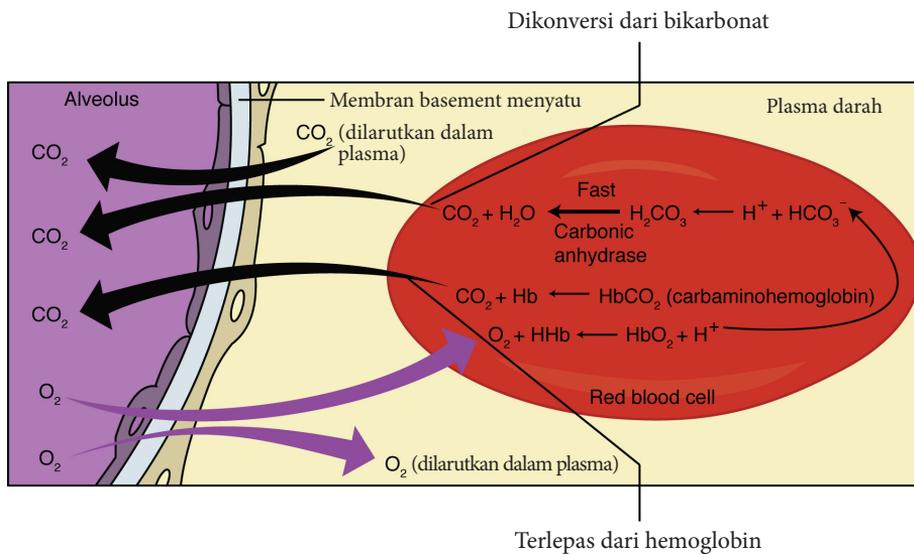


Gambar 4.8 Sistem Pernapasan Manusia

(Sumber: Fowler, Roush and Wise, 2013)

Sistem pernapasan memiliki berbagai struktur mulai dari hidung, faring, bronkus, bronkiolus hingga alveolus. Paru-paru merupakan organ tempat terjadinya pertukaran oksigen dengan karbondioksida melalui difusi membran pada pulmo dan jaringan tubuh. Alveolus adalah unit fungsional terkecil di paru-paru yang merupakan tempat utama terjadinya proses absorpsi. Difusi oksigen dan karbondioksida dalam tubuh terjadi karena adanya perbedaan tekanan pada kedua macam gas tersebut, yaitu gas berdifusi dari yang bertekanan tinggi ke rendah. Pertukaran gas tersebut dapat bersifat eksternal maupun internal. Respirasi adalah mekanisme absorpsi melalui membran kapiler pulmonal, pada peristiwa ini terjadi pertukaran gas antara udara dalam alveoli dan udara dari dalam darah. Mekanisme difusi pada respirasi eksternal adalah sebagai berikut:

- Difusi oksigen dari udara ke darah, terjadi karena tekanan oksigen pada alveoli tinggi dan tekanan oksigen pada kapiler-kapiler pulmonalis rendah.
- Difusi karbondioksida dari darah ke udara, terjadi karena tekanan karbondioksida pada alveoli rendah dan tekanan karbondioksida pada kapiler pulmonalis tinggi.



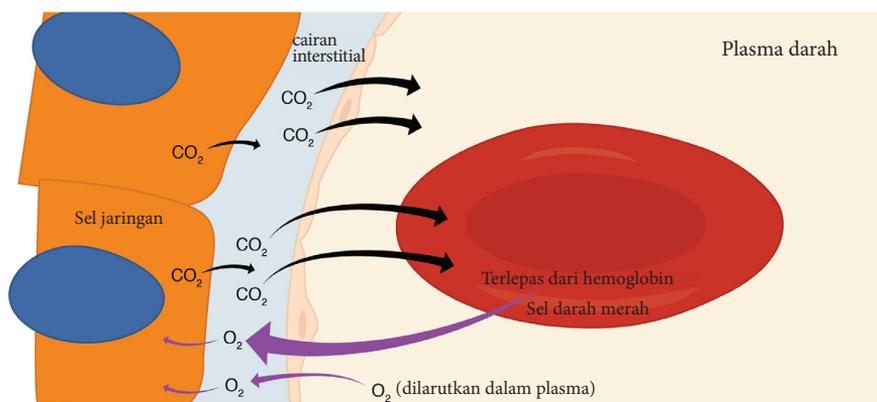
Gambar 4.9 Mekanisme Difusi Respirasi Eksternal

(Sumber: Betts *et al.*, 2013)

Sedangkan respirasi internal adalah pertukaran gas yang terdapat di dalam kapiler pembuluh darah dan gas dalam cairan jaringan (sel). Mekanisme difusi pada respirasi internal adalah sebagai berikut:

- Difusi oksigen dari darah ke cairan jaringan (sel), terjadi ketika tekanan oksigen dalam kapiler-kapiler sistemik tinggi dan tekanan oksigen dalam cairan jaringan (sel) rendah.

- Difusi karbondioksida dari cairan jaringan (sel) ke darah, terjadi ketika tekanan karbondioksida pada kapiler sistemik rendah dan tekanan karbondioksida pada cairan jaringan (sel) tinggi.



Gambar 4.10 Mekanisme Difusi Respirasi Internal

(Sumber: Betts *et al.*, 2013)

Respon toksik bahan kimia dapat terjadi akibat adanya pajanan secara inhalasi. Contohnya adalah keracunan karbon monoksida dan silikosis. Toksisitas ini diakibatkan oleh adanya penyerapan (absorpsi) atau pengendapan racun dari udara di paru-paru. Kelompok toksikan utama yang diabsorpsi melalui paru-paru adalah gas (seperti karbon monoksida, nitrogen dioksida, dan sulfur dioksida), uap dari cairan yang mudah menguap (benzena dan karbon tetraklorida) dan aerosol (Klaassen, 2013).

Ketika gas terhirup masuk ke paru-paru, molekul gas akan berdifusi dari alveoli ke dalam darah hingga tercapainya kesetimbangan. Tingkat penyerapan gas di paru-paru bervariasi tergantung pada rasio kelarutan toksikan (konsentrasi dalam darah/konsentrasi pada fase gas) pada kesetimbangan. Gas dengan rasio kelarutan tinggi (>1) dapat dengan mudah berpindah ke darah pada setiap siklus pernapasan, sehingga apabila masih ada, akan menyisakan sedikit saja gas di alveoli sebelum terjadi inhalasi berikutnya. Darah akan membawa molekul gas terlarut ke seluruh tubuh. Di setiap jaringan, molekul gas akan ditransfer dari darah ke jaringan hingga tercapainya kesetimbangan. Setelah melepaskan gas ke jaringan, darah akan kembali lagi ke paru-paru untuk mengambil lebih banyak gas (Klaassen and Watkins III, 2015).

Sementara itu, absorpsi aerosol dan partikulat dipengaruhi ukuran aerosol dan sifat kelarutan air yang dimiliki oleh bahan kimia yang terkandung pada aerosol. Adapun tempat pengendapan aerosol pada saluran pernapasan bervariasi, tergantung pada ukuran partikelnya. Secara umum, semakin kecil partikel maka akan semakin dalam partikel masuk ke dalam saluran pernapasan. **Partikel berukuran**

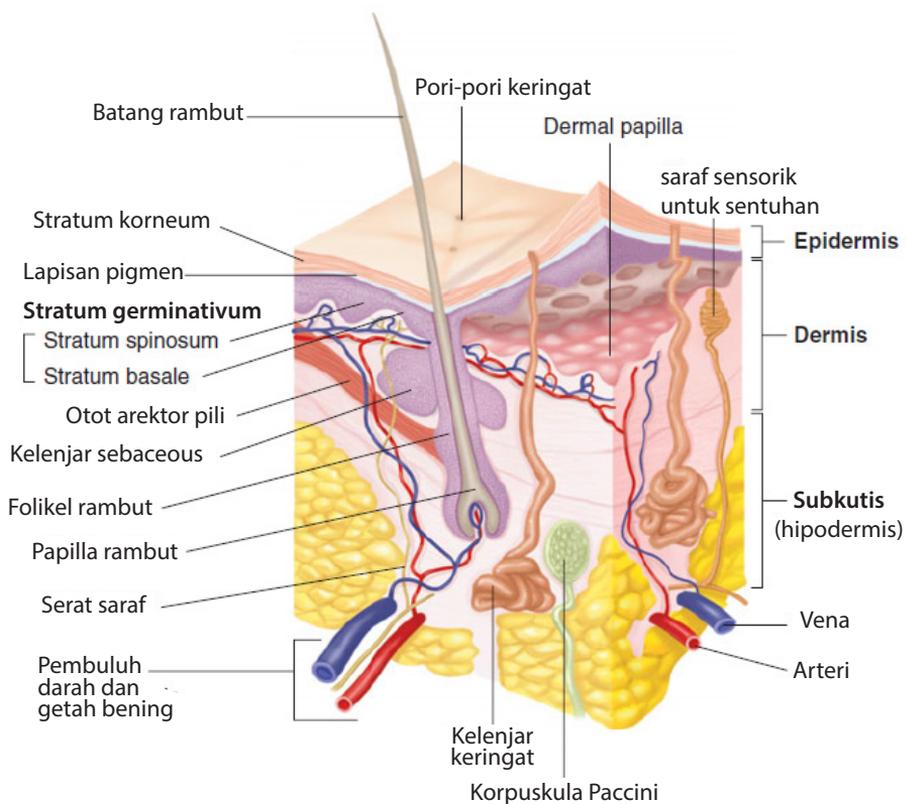
5 μm atau lebih besar, biasanya mengendap di daerah nasofaring. Partikel yang mengendap di area ini dapat dikeluarkan dari saluran pernapasan dengan menyeka hidung, menghembuskan napas, atau bersin. Lapisan lendir dari permukaan hidung yang bersilia akan mendorong partikel yang tidak mudah larut melalui gerakan silia. Sedangkan partikel yang larut akan dilarutkan dalam lendir dan terbawa ke faring atau dapat diserap oleh epitel hidung masuk ke dalam darah. **Partikel berukuran kira-kira 2,5 μm** , utamanya akan mengendap di area *tracheobronchiolar*. Partikel pada area ini dapat dibersihkan dari saluran pernapasan oleh gerakan lapisan lendir di area yang bersilia. Selanjutnya partikel dapat tertelan dan diserap melalui saluran pencernaan. Racun atau infeksi virus yang merusak silia dapat mengganggu efisiensi pada proses ini. **Partikel berukuran 1 μm atau lebih kecil** dapat menembus hingga ke kantung alveolar paru-paru. *Ultrafine* atau *nanoparticles* yang berukuran sekitar 10-20 nm memiliki kemungkinan terbesar untuk mengendap di daerah alveolar. Partikel ini mungkin akan diserap ke dalam darah atau dibersihkan melalui limfatik setelah ditelan oleh makrofag alveolar (Klaassen and Watkins III, 2015).

Secara umum, pemusnahan partikel dari alveoli relatif tidak efisien. Laju pembersihan paru-paru bergantung pada kelarutan senyawa dalam cairan paru, maka semakin rendah kelarutannya akan semakin rendah pula laju penghilangannya. Beberapa partikel mungkin akan berada di alveoli dalam waktu yang lama karena partikel tersebut tidak dapat dicerna oleh makrofag alveolar dan akan dihasilkan sitokin yang dapat merangsang perkembangan serat kolagen tipe I dan III untuk membentuk plak atau nodul debu alveolar (Klaassen, 2013).

Absorpsi melalui Kulit

Kulit manusia bersentuhan dengan banyak bahan kimia beracun, tetapi pajanan biasanya akan dibatasi oleh sifat kulit yang impermeabel. Namun, beberapa bahan kimia dapat diserap oleh kulit dalam jumlah yang cukup untuk menghasilkan efek sistemik. Contohnya adalah pajanan fatal terhadap beberapa jenis insektisida yang terjadi pada pekerja pertanian setelah mengalami penyerapan insektisida melalui kulit (Klaassen, 2013).

Kulit terdiri atas dua lapisan utama, yaitu epidermis dan dermis. Epidermis tersusun dari empat atau lima lapisan lagi tergantung dari lokasinya. Stratum korneum merupakan lapisan terluar yang berfungsi sebagai barier terpenting untuk mencegah tubuh kehilangan cairan sekaligus menjadi penghalang utama untuk mencegah penyerapan xenobiotik ke dalam tubuh (Klaassen and Watkins III, 2015).



Gambar 4.11 Anatomi Kulit

(Sumber: Klaassen, 2013)

Untuk diserap dalam kulit, pertama-tama bahan kimia akan melewati stratum korneum dan selanjutnya melewati enam lapisan kulit lainnya. Senyawa lipofilik umumnya akan diserap lebih cepat, sebanding dengan sifat kelarutan lemaknya namun berbanding terbalik dengan berat molekulnya. Sedangkan senyawa hidrofilik akan diserap lebih lambat oleh stratum korneum, oleh karena itu senyawa hidrofilik lebih cenderung menembus kulit melalui pelengkap kulit seperti folikel rambut. Permeabilitas kulit tergantung pada koefisien difusi dan ketebalan stratum korneum. Fase kedua terdiri dari difusi melalui lapisan bawah epidermis dan dermis, selanjutnya bahan kimia akan masuk ke sirkulasi sistemik melalui pembuluh darah dermis (Klaassen and Watkins III, 2015).

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi penyerapan toksikan melalui kulit, meliputi integritas stratum korneum; kondisi hidrasi stratum korneum; suhu lingkungan; pelarut yang berfungsi sebagai pembawa; dan ukuran molekul (Klaassen and Watkins III, 2015). Beberapa zat kimia (toksikan) relatif lebih mudah diserap oleh kulit, contohnya seperti SARIN, CCl_4 , insektisida, dan benzena.

DISTRIBUSI

Distribusi adalah proses pergerakan toksikan tersirkulasi dari tempat asal pajanan ke daerah lain di dalam tubuh baik melalui sistem peredaran darah maupun limfatik (Klaassen and Watkins III, 2015). Setelah melalui proses absorpsi, toksikan akan terdistribusi melalui sistem peredaran darah maupun limfatik menuju ke jaringan di dalam tubuh. Proses pergerakan ini akan mengikuti mekanisme transportasi toksikan melewati membran sel. Toksikan yang mudah larut dalam lemak akan lebih banyak ditemukan pada jaringan lemak tubuh. Sedangkan toksikan yang mudah larut dalam air akan lebih banyak terdapat di darah. Beberapa faktor yang mempengaruhi distribusi toksikan adalah sebagai berikut:

- Laju aliran darah ke jaringan
- Pergerakan melewati saluran kapiler
- Pergerakan melewati membran sel
- Kemampuan jaringan untuk mengikat toksikan
- Transpor aktif jaringan
- Kelarutan dalam lemak

Penyimpanan Toksikan

Toksikan di dalam tubuh dapat disimpan di beberapa lokasi yaitu:

a. Protein Plasma

Beberapa protein plasma mengikat *xenobiotic* serta beberapa konstituen endogen tubuh. Albumin adalah protein utama dalam plasma dan dapat berikatan dengan banyak jenis senyawa dibandingkan dengan protein lain dalam plasma seperti globulin, lipoprotein, dan glikoprotein (Klaassen and Watkins III, 2015).

b. Hati dan Ginjal

Hati dan ginjal memiliki kapasitas yang tinggi untuk mengikat banyak bahan kimia. Karakteristik ini mungkin terkait dengan fungsi metabolisme dan ekskresi yang dimiliki oleh hati dan ginjal. Protein tertentu yang memiliki sifat pengikat spesifik teridentifikasi berada pada kedua organ ini, yaitu metallothionein. Metallothionein berperan pada pengikatan kadmium di hati dan ginjal serta transfer logam dari hati ke ginjal (Lu and Kacew, 2010).

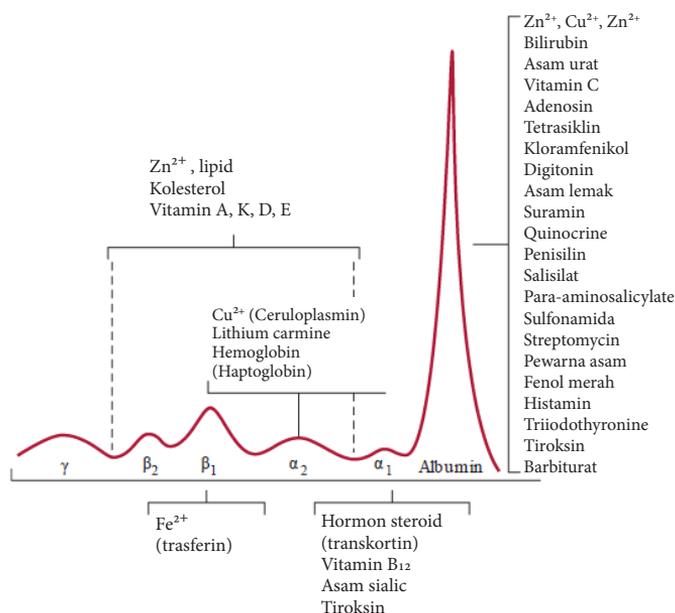
c. Lemak

Sifat lipofilik yang dimiliki oleh suatu senyawa akan menyebabkan senyawa tersebut mengalami penetrasi oleh membrane sel dan penyerapan oleh jaringan secara cepat. Toksikan yang bersifat sangat lipofilik akan didistribusikan dan

terkonsentrasi di lemak tubuh dimana mereka dapat disimpan dalam jangka waktu yang panjang. Senyawa yang biasanya disimpan pada jaringan lemak misalnya DDT, dieldrin, dan *polychlorinated biphenyls* (PCB) (Klaassen, 2013).

d. Tulang

Tulang adalah tempat penyimpanan utama bagi toksikan seperti fluorida, timbal, dan strontium. Penyimpanan terjadi melalui reaksi adsorpsi pertukaran antara cairan interstitial dan kristal hidroksiapatit dari mineral tulang. Berdasarkan kesamaan ukuran dan muatan, F^- dapat dengan mudah menggantikan OH^- , dan kalsium dapat digantikan oleh timbal atau strontium. Zat yang disimpan ini dapat dilepaskan melalui pertukaran ionik dan melalui pelarutan kristal tulang saat terjadi osteoklas (Lu and Kacew, 2010).



Gambar 4.12 Interaksi antara Ligan dan Protein Plasma (Albumin)

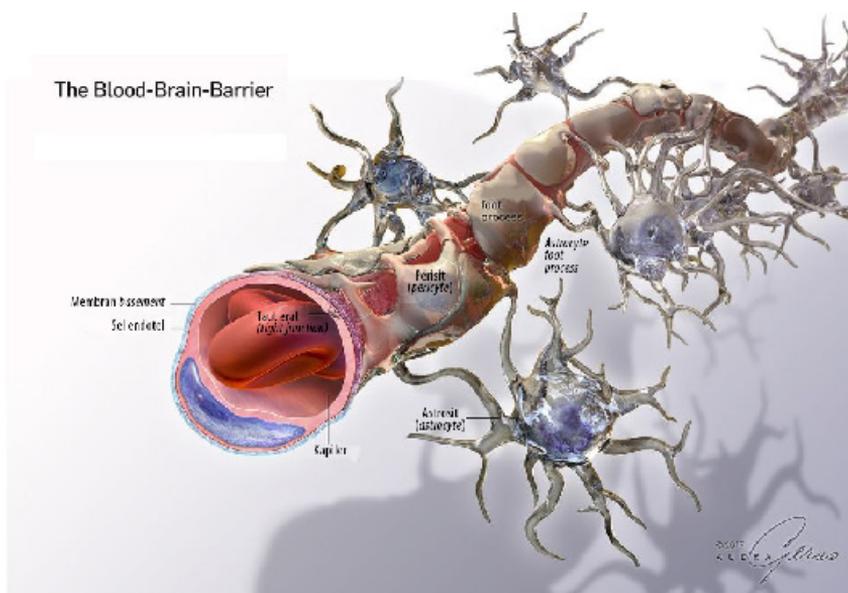
(Sumber: Klaassen and Watkins III, 2015)

Blood-brain Barrier

Akses masuk ke otak dibatasi oleh dua penghalang yaitu *Blood-Brain Barrier* (BBB) dan *Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier* (BCSFB). Banyak toksikan tidak dapat masuk ke otak dalam jumlah yang banyak karena adanya penghalang ini. BBB utamanya tersusun oleh sel endotelial darah kapiler di otak. Setiap sel endotelial akan membentuk sambungan yang kuat antar sel sehingga akan mencegah terjadinya difusi senyawa polar melalui celah antar sel (paraseluler) (Klaassen, 2013).

Namun, substansi yang bersifat sangat larut dalam lemak dan fraksi tak terionisasi dari bahan kimia dapat melintasi BBB. Salah satu contohnya adalah metil merkuri yang akan mengakibatkan toksisitas pada sistem saraf pusat (Lu and Kacew, 2010). Sedangkan *Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier* (BCSFB) berada di antara sirkulasi darah dan sirkulasi cairan serebrospinal. BCSFB di sisi sirkulasi darah bersifat lebih permeabel sedangkan pada sisi sirkulasi cairan serebrospinal berfungsi sebagai penghalang (Klaassen and Watkins III, 2015).

Blood-brain barrier belum berkembang sempurna saat bayi baru lahir, sehingga beberapa bahan kimia bersifat lebih toksik bagi bayi baru lahir dibandingkan orang dewasa (Klaassen and Watkins III, 2015).



Gambar 4.13 Blood-brain Barrier

(Sumber: Geras, 2017)

METABOLISME

Metabolisme adalah perubahan zat-zat asing (xenobiotika) menjadi metabolit aktif (bioaktivasi) atau tidak aktif (detoksifikasi) yang dikatalisis oleh enzim. Metabolisme ini erat kaitannya dengan istilah persistensi dan biokonsentrasi. Persistensi merupakan sifat persisten (retensi) xenobiotika atau metabolitnya terhadap suatu perubahan. Sedangkan biokonsentrasi adalah pengambilan dan retensi xenobiotika langsung dari masa air oleh makhluk hidup melalui jalur pajanan seperti ingesti, atau insang maupun jalur epitel biota perairan.

Metabolisme (biotransformasi) bertujuan untuk:

- Merubah ciri-ciri fisikokimia toksikan, terutama sifat lipofilnya
- Pembentukan senyawa hidrofil (peningkatan polaritas)
- Mempermudah ekskresi toksikan

Proses metabolisme atau yang juga disebut sebagai biotransformasi merupakan mekanisme dasar pertahanan tubuh terhadap toksikan (xenobiotika). Pada metabolisme terjadi proses-proses sebagai berikut:

- Eliminasi zat dalam bentuk asal melalui proses ekskresi
- Modifikasi struktur untuk meningkatkan sifat hidrofilitas
- Modifikasi struktur untuk detoksifikasi zat
- Mekanisme pertahanan lainnya, seperti kekebalan tubuh dan daya toleransi

Semua jaringan memiliki enzim yang dapat memetabolisme bahan kimia, namun hati merupakan organ yang memiliki konsentrasi enzim tertinggi dibandingkan semua organ tubuh dan biasanya merupakan tempat utama terjadinya metabolisme (Luttrell, Jederberg and Still, 2008). Adapun bagian sel hati yang menjadi tempat utama proses metabolisme adalah bagian retikulum endoplasma dan mitokondira.

Metabolisme atau biotransformasi terdiri dari dua (2) tipe, yaitu:

1. Detoksifikasi

Detoksifikasi adalah proses dimana xenobiotika dikonversi menjadi bentuk yang kurang toksik. Detoksifikasi merupakan salah satu mekanisme pertahanan alamiah yang dimiliki organisme. Secara umum, proses detoksifikasi merubah senyawa toksikan yang lipofil menjadi senyawa yang lebih polar (hidrofil) agar lebih mudah diekskresikan.

2. Bioaktivasi

Bioaktivasi merupakan proses dimana xenobiotika dapat berubah menjadi bentuk yang lebih reaktif atau lebih toksik. Bioaktivasi merubah senyawa yang stabil secara kimia menjadi metabolit yang reaktif. Contohnya adalah Karbon Tetraklorida (CCl_4) secara cepat diproses dalam tubuh menjadi senyawa kimia toksik Triklorometil. Bioaktivasi terutama dikatalisis oleh Sitokrom P-450 Monooksigenase, namun pada kasus tertentu enzim lain berperan. Pada bioaktivasi, terjadi pembentukan Epoksida, N-Hidroksilasi, Radikal Bebas, dan Superoksida.

Biotransformasi xenobiotik dikatalisasi oleh berbagai sistem enzim yang terbagi menjadi empat kategori berdasarkan reaksi katalisasinya, yaitu:

- 1) Hidrolisis (enzim yang berperan misalnya *carboxylesterase*)
 - 2) Reduksi (enzim yang berperan misalnya *carbonyl reductase*)
 - 3) Oksidasi (enzim yang berperan misalnya *cytochrome P450 [CYP]*)
 - 4) Konjugasi (enzim yang berperan misalnya *UDP-glucuronosyltransferase [UGT]*)
- (Klaassen, 2013)

Berbagai enzim yang terlibat dalam hidrolisis, reduksi, oksidasi dan konjugasi serta lokasi subselulernya disajikan pada tabel 4.1.

Tabel 4.1 Jalur Umum Biotransformasi Xenobiotik dan Lokasi Subseluler Utamanya

Reaksi	Enzim atau Reaksi Spesifik	Lokalisasi
Hidrolisi	Carboxylesterase	Mikrosom, sitosol, lisosom, darah
	Butyrylcholinesterase	Plasma dan sebagian besar jaringan
	Acetylcholinesterase	Eritrosit dan sebagian besar jaringan
	Paraoxonases	Plasma, mikrosom, bagian dalam membran mitokondria
	Alkaline phosphatase	Membran plasma
	Peptidase	Darah, lisosom
	β -Glucuronidase	Mikrosom, lisosom, mikroflora
	Epoxide hydrolase	Mikrosom, membran plasma, sitosol
Reduksi	Azo- and nitro-reduction	Mikroflora
	Carbonyl (aldo-keto) reduction	Sitosol, mikrosom, darah
	Disulfide reduction	Sitosol
	Sulfoxide reduction	Sitosol
	Quinone reduction	Sitosol, mikrosom
	Dihydropyrimidine dehydrogenase	Sitosol
	Reductive dehalogenation	Mikrosom
	Dehydroxylation (mARC*)	Mitokondria
	Dehydroxylation (aldehyde oxidase)	Sitosol

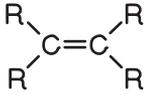
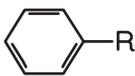
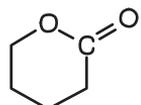
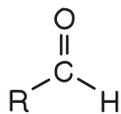
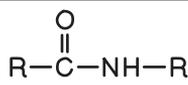
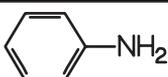
Reaksi	Enzim atau Reaksi Spesifik	Lokalisasi
Oksidasi	Alcohol dehydrogenase	Sitosol
	Aldehyde dehydrogenase	Mitokondria, sitosol
	Aldehyde oxidase	Sitosol
	Xanthine oxidoreductase	Sitosol
	Class I amine oxidases	
	MAO-A and B	Bagian luar membran mitokondria, platelet
	PAO	Sitosol, peroksisom, plasma
	SMOX	Sitosol, nukleus
	Class II amine oxidases (CuAOs)	
	SSAOs (eg, AOC3)	<i>Cytosolic and membrane-associated forms</i>
	DAOs	Mikrosom dan matriks ekstraseluler
	LOX	Matriks ekstraseluler
	Peroxidases	Mikrosom, lisosom, saliva
	Flavin monooxygenases	Mikrosom
Cytochrome P450	Mikrosom, mitokondria	
Konjugasi	UDP-glucuronosyltransferase	Mikrosom
	Acyl-CoA synthetase	Mitokondria
	Sulfotransferase	Sitosol
	Glutathione transferase	Sitosol, mikrosom, mitokondria
	Amino acid transferase	Mitokondria, mikrosom
	N-Acetyltransferase	Mitokondria, sitosol
	Methyltransferase	Sitosol, mikrosom, darah

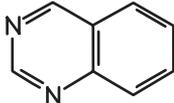
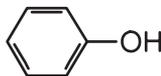
*mARC : *mitochondrial amidoxime-reducing component*.

(Sumber: Klaassen, 2013)

Contoh beberapa bahan kimia beserta enzim yang biasanya memediasi biotransformasi bahan kimia tersebut disajikan pada Tabel 4.2.

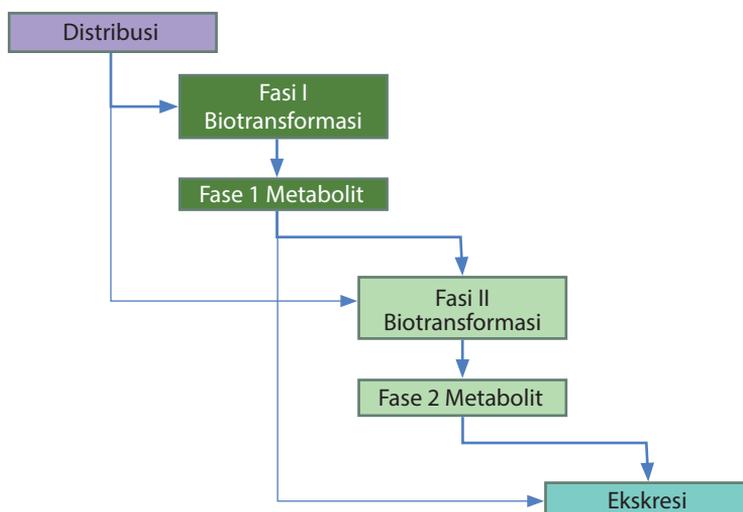
Tabel 4.2 Bahan Kimia beserta Enzim yang Biasanya Memediasi Biotransformasinya

Bahan Kimia	Enzim	Reaksi
<i>Alkane</i> $R-CH_2-R$	CYP	Hydroxylation, dehydrogenation
<i>Alkene</i> 	CYP, GST	Epoxidation, glutathionylation
<i>Alkyne</i> $R-C\equiv C-R$	CYP	Oxidation to ketocarbenes and carboxylic acid
<i>Aliphatic alcohol</i> $R-CH_2-OH$	CYP, ADH, catalase, UGT, SULT	Oxidation, glucuronidation, and sulfonation
<i>Aliphatic amine</i> $R-NH_2$	CYP, FMO, MAO, UGT, SULT, MT, NAT, peroxidase	N-Dealkylation, N-oxidation, deamination, N-glucuronidation, N-carbamoylglucuronidation, N-sulfonation, N-methylation, N-acetylation
<i>Amidine</i> $HN=CR-NH_2$	CYP	N-Oxidation
<i>Arene</i> 	CYP	Hydroxylation and epoxidation
<i>Carboxylic acid</i> $R-COOH$	UGT, amino acid transferases, acyl-CoA synthetase	Gluconidation, amino acylation, coenzyme A thioesterification
<i>Epoxide</i> 	Epoxide hydrolase, GST	Hydrolysis, glutathionylation
<i>Lactone</i> 	Lactonase (paraoxonase)	Hydrolysis (ring opening)
<i>Aldehyde</i> 	CYP, ALDH, Aldehyde oxidase	Oxidative deformylation, oxidation to carboxylic acid
<i>Aliphatic amide</i> 	Amidase (esterase)	Hydrolysis
<i>Aniline</i> 	CYP, NAT, UGT, peroxidase, SULT	N-Hydroxylation, N-acetylation, N-glucuronidation, N-oxidation, N-sulfonation

Bahan Kimia	Enzim	Reaksi
Aromatic azaheterocycles 	UGT, CYP, aldehyde oxidase	N-Glucuronidation, hydroxylation, N-oxidation, ring cleavage, oxidation
Carbamate $R-NH-C(=O)-O-R$	CYP, esterase	Oxidative cleavage, hydrolysis
Ester $R-CH_2-O-C(=O)-R$	CYP, esterase	Oxidative cleavage, hydrolysis
Ether $R-CH_2-O-CH_2-R$	CYP	O-Dealkylation
Ketone $R-CH_2-C(=O)-R$	CYP, FMO, SDR, AKR	Baeyer-Villiger oxidation, reduction
Phenol 	CYP, UGT, SULT, MT	Ipso-substitution, glucuronidation, sulfonation, methylation
Thioether $R-CH_2-S-CH_2-R$	CYP, FMO	S-Dealkylation, S-oxidation

ADH, alcohol dehydrogenase; ALDH, aldehyde dehydrogenase; AKR, aldo-keto reductases; FMO, flavin monooxygenase; GST, glutathione S-transferase; MT, methyltransferase; SDR, short-chain dehydrogenases/reductases; SULT, sulfotransferase; UGT, UDP-glucuronosyltransferase. Data from Williams et al. (2003b).

(Sumber: Klaassen, 2013)



Gambar 4.14 Fase Biotransformasi

(Diadopsi dari Winder and Stacey, 2005)

Biotransformasi biasanya dibedakan menjadi dua bagian yaitu fase I dan fase II. Fase ini umumnya dianggap terhubung karena produk pada fase I seringkali menjadi substrat untuk fase II.

Fase I biotransformasi mencakup reaksi oksidasi, reduksi, dan hidrolisis pada bahan kimia induk (Winder and Stacey, 2005). Pada fase I, biasanya terjadi penambahan gugus fungsi seperti -OH, -NH₂, -SH, atau -COOH, dan biasanya hanya menghasilkan sedikit peningkatan hidrofilisitas pada suatu (Klaassen and Watkins III, 2015). Enzim sitokrom P450 merupakan kelompok enzim yang berperan penting pada fase I. Enzim ini dapat ditemukan di retikulum endoplasma pada sel. Enzim ini mengkatalisis berbagai reaksi biotransformasi Fase I dan bertanggung jawab atas metabolisme berbagai senyawa eksogen (Luttrell, Jederberg and Still, 2008).

Tabel 4.3 Reaksi yang Dikatalisis oleh Sitokrom P450

Reaksi	Contoh	
	Reaksi	Produk
<i>Oxidative reactions</i> <i>Hydroxylation</i>	$\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} & \text{H} \\ & & \\ -\text{C} & -\text{C} & -\text{C}-\text{H} \\ & & \\ \text{H} & \text{H} & \text{H} \end{array} \rightarrow$	$\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} & \text{H} \\ & & \\ -\text{C} & -\text{C} & -\text{C}-\text{H} \\ & & \\ \text{H} & \text{O} & \text{H} \\ & & \\ & \text{H} & \end{array}$
<i>Epoxidation</i>	$\begin{array}{c} \diagup & \diagdown \\ & \text{C}=\text{C} \\ \diagdown & \diagup \\ \text{H} & \text{H} \end{array} \rightarrow$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup & \diagdown \\ & \text{C}-\text{C} \\ \diagdown & \diagup \\ \text{H} & \text{H} \end{array}$
<i>Deamination</i>	$\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} \\ & \\ -\text{C} & -\text{N} \\ & \\ \text{H} & \text{H} \end{array} \rightarrow$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C} \\ \\ \text{H} \end{array} + \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{N} \\ \\ \text{H} \end{array}$
<i>N-Dealkylation</i>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{N}-\text{C}-\text{H} \\ & \\ \text{H} & \text{H} \end{array} \rightarrow$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{N}-\text{H} \end{array} + \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}-\text{C} \\ \\ \text{H} \end{array}$
<i>N-Hydroxylation</i>	$\begin{array}{c} \text{O} & \text{H} \\ & \\ \text{N}-\text{C} & -\text{C}-\text{H} \\ & \\ \text{H} & \text{H} \end{array} \rightarrow$	$\begin{array}{c} \text{O} & \text{H} \\ & \\ \text{H}-\text{O}-\text{N}-\text{C} & -\text{C}-\text{H} \\ & \\ & \text{H} \end{array}$
<i>Dehalogenation (oxidative)*</i>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{H} \end{array} \rightarrow$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{O}-\text{H} \end{array} \rightarrow -\text{CHO} + \text{HCl}$

Reaksi	Contoh	
	Reaksi	Produk
<i>O-Dealkylation</i>	$\text{—O—C(H)}_3 \rightarrow \text{—O—H} + \text{H—C(H)}_2\text{=O}$	
<i>Desulfuration</i>	$\text{>P=S} \rightarrow \text{>P=O} + \text{S}$	
<i>Sulfoxidation</i>	$\text{—S—} \rightarrow \text{—S—O—}$	
<i>S-Dealkylation</i>	$\text{—S—C(H)}_3 \rightarrow \text{—S—H} + \text{H—C(H)}_2\text{=O}$	
<i>Reductive reactions</i> <i>Dehalogenation (reductive)</i>	$\text{—C(Cl)}_3 \rightarrow \text{—C(H)Cl}_2 + \text{H—Cl}$	
<i>Azo-reduction</i>	$\text{—N=N—} \rightarrow \text{—N(H)—} + \text{H—N(H)—}$	
<i>Nitro-reduction</i>	$\text{—NO}_2 \rightarrow \text{—NH}_2$	

*The chlorine can be replaced by any halogen.

(Sumber: Winder and Stacey, 2005)

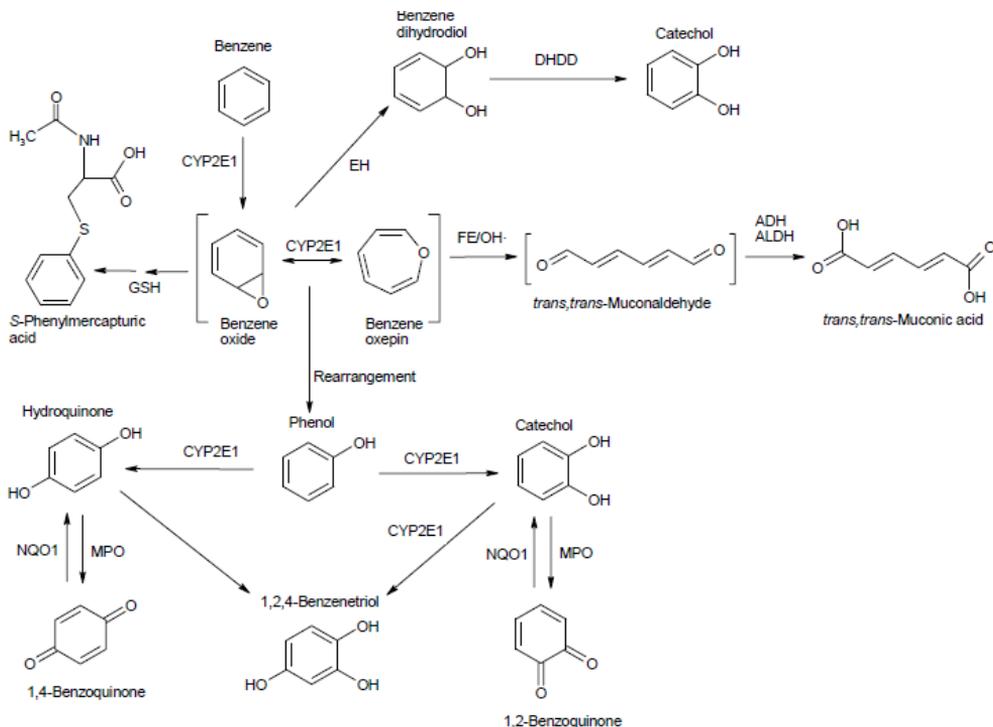
Fase II biotransformasi adalah reaksi konjugasi. Reaksi pada fase II mencakup *Glucuronyl transferase*, *Glutathione S-transferase*, *Sulfotransferase*, *Amino acid conjugase*, *Methyl transferase*, dan *N-Acetyl transferase* (Winder and Stacey, 2005). Fase II biotransformasi akan menghasilkan pembentukan ikatan kovalen antara gugus fungsi (baik pada senyawa induk atau pada metabolit fase I) dengan asam glukuronat, sulfat, *glutathione*, asam amino atau asetat. Konjugat ini bersifat sangat polar dan mudah diekskresikan melalui ginjal atau melalui empedu yang kemudian akan dikeluarkan bersama tinja (Luttrell, Jederberg and Still, 2008).

Produk yang dihasilkan dari proses metabolisme atau biotransformasi disebut metabolit. Metabolit dibedakan menjadi 2, yaitu metabolit aktif (hasil bioaktivasi) dan metabolit pasif (hasil detoksifikasi). Metabolit dapat digunakan sebagai penanda biologik (*biomarker*) pajanan toksikan di tempat kerja. Hasil metabolisme kemudian didistribusikan oleh darah untuk diekskresikan melalui urine atau feses, dapat juga dibawa menuju target organ, atau menuju tempat terakumulasinya metabolit-metabolit tersebut.

Pada kasus tertentu, metabolisme xenobiotik dapat menghasilkan metabolit yang lebih reaktif dan lebih bersifat toksik dibandingkan dengan molekul induknya. Ini disebut bioaktivasi. Salah satu contohnya adalah CCl_4 , metabolisme CCl_4 akan menghasilkan metabolit yang lebih reaktif (radikal bebas) oleh enzim yang bekerja di fase I. Dominannya, enzim yang memetabolisme CCl_4 adalah CYP2E1. Pada orang yang mengkonsumsi alkohol, akan terjadi peningkatan CYP2E1 pada hepatosit. Sehingga toksisitas hati setelah terpapar CCl_4 lebih mungkin timbul pada orang yang mengkonsumsi alkohol daripada orang yang tidak mengkonsumsi alkohol (Luttrell, Jederberg and Still, 2008).

CONTOH METABOLISME BEBERAPA TOKSIKAN

Benzene

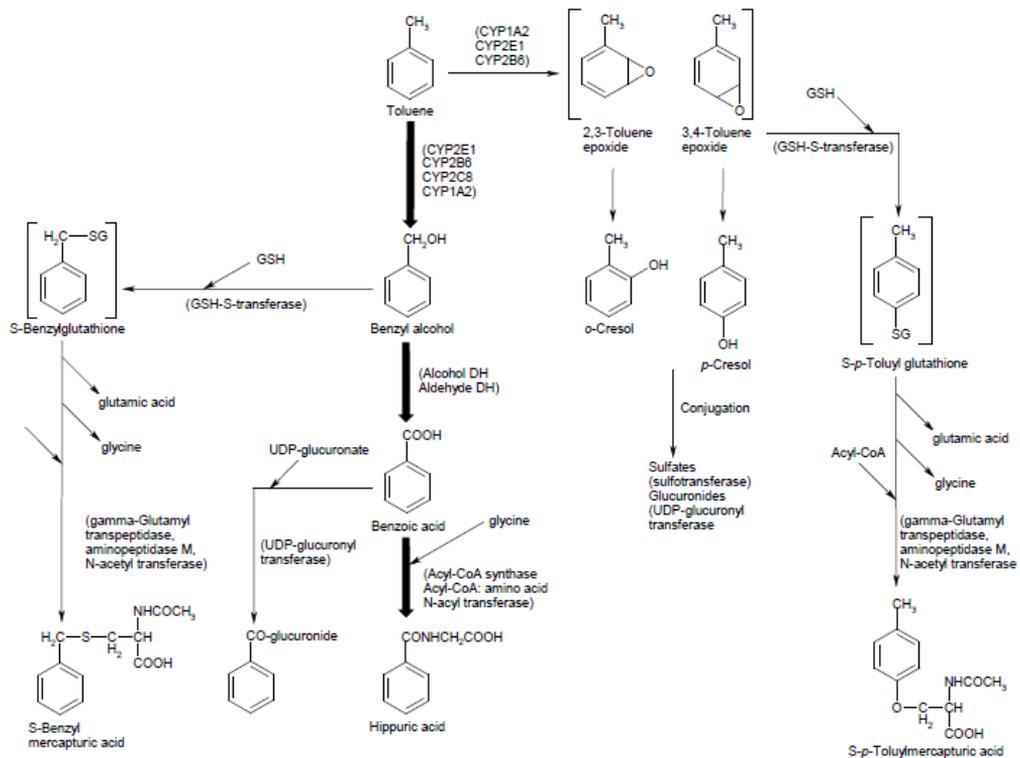


ADH = alcohol dehydrogenase; ALDH = aldehyde dehydrogenase; CYP2E1 = cytochrome P-450 2E1; DHDD = dihydrodiol dehydrogenase; EH = epoxide hydrolase; GSH = glutathione; MPO = myeloperoxidase; NQO1 = NAD(P)H:quinone oxidoreductase

Gambar 4.15 Metabolisme *Benzene*

(Sumber: ATSDR, 2007a)

Toluene

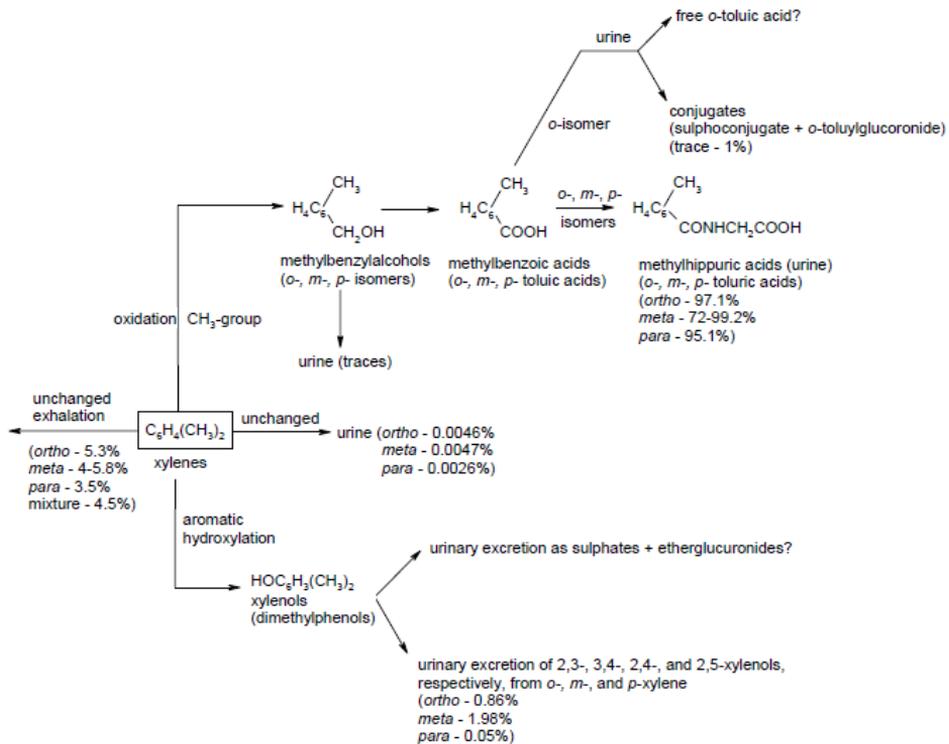


Proposed enzymes are noted in parentheses.

Gambar 4.16 Metabolisme *Toluene*

(Sumber: ATSDR, 2017)

Xylene



Gambar 4.17 Metabolisme Xylene

(Sumber: ATSDR, 2007b)

EKSKRESI

Toksikan dapat keluar dari dalam tubuh melalui berbagai macam cara, antara lain melalui urin, empedu, ekspirasi, feses, cairan serebrospinal, air susu ibu (ASI), keringat, serta saliva.

1. Urin

Organ tubuh yang berperan penting terhadap ekskresi toksikan melalui urin adalah ginjal. Banyak toksikan yang dimetabolisme oleh ginjal menjadi lebih larut dalam air agar lebih mudah diekskresi melalui urin. Prosesnya berupa filtrasi glomerulus pasif, difusi tubuler pasif, dan sekresi tubuler aktif.

2. Empedu

Ekskresi melalui empedu berasal dari metabolisme toksikan oleh organ hati. Hati merupakan organ terpenting dalam metabolisme toksikan, termasuk

toksikan yang telah diabsorpsi melalui saluran pencernaan (*gastrointestinal tract/ GIT*), karena darah dari GIT akan melewati terlebih dahulu sebelum akhirnya sampai pada sirkulasi darah sistemik. Metabolit dari hati diekskresikan langsung ke empedu.

3. Paru-Paru

Toksikan yang tetap berada pada suhu tubuh akan diekskresikan melalui paru-paru. Contoh toksikan yang diekskresikan melalui paru-paru antara lain:

- a. Cairan yang mudah menguap, misalnya dietil eter
- b. Gas dengan kelarutan rendah dalam darah, misalnya etilen
- c. Gas dengan kelarutan tinggi dalam darah, misalnya kloroform
- d. Gas anestesi dengan kelarutan tinggi, misalnya halotan dan metoksifluran

5. Feses

Feses merupakan salah satu jalur ekskresi toksikan hasil metabolisme pada saluran gastrointestinal. Toksikannya yang diekskresikan melalui feses umumnya berupa toksikan yang sangat lipofil, seperti insektisida organoklor, TCDD, dan PCB.

6. Air susu

Ekskresi toksikan melalui air susu sangat berbahaya karena dapat memindahkan toksikan dari ibu kepada anaknya atau dari hewan (misalnya sapi) kepada manusia. Toksikannya diekskresikan ke air susu melalui proses difusi.

7. Keringat dan saliva

Keringat dan saliva merupakan jalur minor untuk ekskresi toksikan.

Half-Life

Half-life atau waktu paruh merupakan parameter farmakokinetik yang biasanya digunakan untuk menghitung proses penyerapan dan eliminasi. *Absorption half-life* atau waktu paruh absorpsi didefinisikan sebagai waktu yang dibutuhkan setengah bahan kimia untuk diserap dari lokasi absorpsi. Misalnya, waktu paruh absorpsi suatu bahan kimia adalah 30 menit, berarti 50% bahan kimia akan diserap dari tempat absorpsi setiap 30 menit. Waktu yang diperlukan untuk mengekskresikan separuh dari kadar dosis internal ke luar tubuh. Sedangkan waktu paruh eliminasi atau *elimination half-life* merupakan jumlah waktu yang dibutuhkan agar konsentrasi bahan kimia dalam darah berkurang hingga setengahnya. Simbol $t_{1/2}$ merupakan simbol yang digunakan mewakili istilah waktu paruh. Apabila tidak ada keterangan mengenai "absorpsi" atau "eliminasi" maka $t_{1/2}$ diasumsikan sebagai waktu paruh eliminasi (Luttrell, Jederberg and Still, 2008).



Gambar 4.18 Waktu Paruh

(Sumber: Yartsev, 2018)

BIOLOGICAL MONITORING

Biological Monitoring atau *Biomonitoring* adalah pengambilan sampel dari cairan tubuh dan terkadang jaringan tubuh dengan tujuan mengetahui atau memperkirakan dosis internal paparan bahan kimia di tempat kerja pada individu atau untuk menilai kisaran paparan internal dalam populasi tertentu terhadap polutan di lingkungan. Selain untuk mengetahui atau memperkirakan dosis internal dan menilai paparan dalam populasi, *biomonitoring* juga bertujuan untuk menilai tingkat paparan toksikan dan risiko kesehatan yang dapat terjadi, serta mengetahui efektivitas program pencegahan dan pengendalian risiko keselamatan dan kesehatan kerja. Biomonitoring merupakan bagian dari program surveilans kesehatan kerja. Dalam melakukan pengambilan sampel untuk diteliti, biasanya menggunakan urin, darah, rambut, udara yang dihembuskan dari tubuh, dan air liur (*saliva*) (Klaassen, 2013). Sampel urin merupakan sampel yang mudah untuk diambil di tempat kerja. Dalam mengambil sampel perlu diperhatikan waktu pengambilan sampel sesuai yang ditetapkan ACGIH dalam setiap BEI. Waktu pengambilan sampel menurut ACGIH meliputi:

1) *Prior to shift*

Pengambilan sampel 16 jam setelah selesai terpapar, tetapi sebelum terpapar apapun pada hari pengambilan sampel.

2) *Prior to last shift*

Pengambilan sampel sebelum shift terakhir pada satu minggu kerja.

3) *Increase during shift*

Merupakan pengambilan sampel yang memerlukan sampel sebelum dan sesudah shift.

4) *During shift*

Pengambilan sampel kapanpun setelah 2 jam terpapar.

5) *End of shift*

Pengambilan sampel secepatnya setelah paparan selesai.

6) *End of the workweek*

Pengambilan sampel setelah 4 atau lima hari kerja berturut-turut terpapar.

7) *Discretionary/Not critical*

Pengambilan sampel yang dapat dilakukan kapan saja, dipengaruhi faktor waktu paruh yang panjang dan tingkatannya mungkin memerlukan waktu berminggu-minggu, berbulan-bulan, atau bertahun-tahun setelah seorang pekerja pertama kali mulai bekerja sampai mendekati kondisi aman dan sebanding dengan BEI. Perlu dilakukan pencatatan sampel dari awal karir pekerja yang apabila menunjukkan adanya peningkatan dan memungkinkan adanya peningkatan paparan, maka harus ditangani meskipun nilai paparannya masih di bawah BEI.

Untuk memastikan apakah terdapat toksikan dalam sampel yang diambil, harus dipahami proses toksikokinetik toksikan yang akan diteliti dan memahami metabolit spesifik yang harus diperiksa agar dapat mengetahui toksikan yang tepat berdasarkan sampel yang diambil. Dalam pengambilan sampel urin, batas yang dapat diterima pada sampel urin adalah sebagai berikut.

- *Creatinine concentration*: > 0,3 g/L dan < 3,0 g/L, atau
- *Specific gravity*: >1,010 dan <1,030

Apabila sampel berada di luar rentang tersebut harus dibuang dan diambil spesimen lain atau diulang kembali. Jika ada pekerja yang spesimen urinnya tidak sesuai atau tidak berada pada rentang tersebut, perlu dilakukan evaluasi medik pada pekerja tersebut (ACGIH, no date).

SUMBER BACAAN

1. ACGIH (no date) Biological Exposure Indices (BEI®-) Introduction.
2. Betts, J. G. et al. (2013) Anatomy and Physiology. Houston: OpenStax.
3. Fowler, S., Roush, R. and Wise, J. (2013) Concepts of Biology. Houston: OpenStax.
4. Geras, A. (2017) The Blood Brain Barrier. Available at: <https://blog.medillsb.com/audra-geras-the-blood-brain-barrier/>.
5. Klaassen, C. (2013) Casarett and Doull's Toxicology The Basic Science of Poisons. 8th edn. McGraw-Hill Education, LLC.

6. Klaassen, C. and Watkins III, J. B. (2015) Casarett & Doull's Essential of Toxicology. 3rd edn. McGraw-Hill Companies, Inc.
7. Kulbacka, J. and Satkauskas, S. (2017) Transport Across Natural and Modified Biological Membranes and its Implications in Physiology and Therapy. Switzerland: Springer International Publishing AG.
8. Lu, F. C. and Kacew, S. (2010) Lu's Basic Toxicology Fundamentals, Target Organs, and Risk Assessment. 5th edn. Taylor & Francis Group, LLC.
9. Luttrell, W. E., Jederberg, W. W. and Still, K. R. (2008) Toxicology Principles for the Industrial Hygienist. 2nd edn. USA: American Industrial Hygiene Association.
10. NIH (2018a) Absorbtion, National Institute of Health.
11. NIH (2018b) Introduction to Toxicokinetics.
12. Premkumar, K. (2004) The Massage Connection: Anatomy & Physiology. 2nd edn. USA: Lippincott Williams & Wilins.
13. Waugh, A. and Grant, A. (2014) Ross & Wilson Anatomy and Physiology in Health and Illness. 12th edn. Elsevier Ltd.
14. Winder, C. and Stacey, N. (2005) Occupational Toxicology. 2nd edn. CRC PRESS.
15. ATSDR (2007a) TOXICOLOGICAL PROFILE FOR BENZENE. Available at: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp3.pdf>.
16. ATSDR (2007b) Toxicological Profile for Xylenes. Available at: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp71.pdf>.
17. ATSDR (2017) Toxicological Profile for Toluene. Available at: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp56.pdf>.
18. Wakim, S. and Grewal, M. (2021) HUMAN BIOLOGY. LibreTexts.
19. Yartsev, A. (2018) Half-life. Available at: <https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/pharmacokinetics/Chapter 3.2.2/half-life> (Accessed: 16 February 2021).

PERTANYAAN TINJAU ULANG

Contoh ACGIH TLV/BEI Documentation:

- *Benzene*
- *Toluene*
- *Xylene*

Diskusikan:

1. Toksikokinetika (ADME)
2. Toksikodinamika (efek toksik)
3. Biotransformasi
4. Metabolit yang terbentuk
5. *Biological Exposure Index* (BEI)
6. Sampel apa yang harus diperiksa untuk *biomonitoring*



Target Organ

Pendahuluan – Tujuan Pembelajaran – Membran Sel – Efek Toksik – Organ Sasaran – Mekanisme Kerja – Toksikologi Ginjal – Toksikologi Hati – Toksikologi Kulit – Toksikologi Sistem Pernapasan – Toksikologi Sistem Saraf – Toksikologi Mata – Toksikologi Sistem Reproduksi – Sumber Bacaan – Pertanyaan Tinjau Ulang

PENDAHULUAN

Untuk dapat masuk ke dalam tubuh, toksikan harus terlebih dahulu kontak dengan permukaan tubuh manusia. Toksikan yang dapat masuk ke dalam tubuh manusia dapat berasal dari udara, tanah, air permukaan, ataupun air tanah. Media masuknya toksikan ke dalam tubuh dapat berupa udara yang dihirup, tanaman, ternak, susu, ikan, dan makanan lainnya, air yang diminum, atau berupa benda dalam bentuk apa saja yang kontak dengan kulit. Sementara itu, di tempat kerja, toksikan dapat masuk ke dalam tubuh pekerja terutama melalui inhalasi dan kontak kulit. Hanya sedikit toksikan yang masuk ke dalam tubuh pekerja melalui rute pajanan oral atau suntikan, yang biasanya terjadi tidak disengaja.

Pajanan toksikan dapat berupa pajanan langsung atau pajanan tidak langsung. Pajanan langsung terjadi jika ada kontak langsung antara sumber pajanan (toksikan) dan manusia. Adapun pajanan tidak langsung terjadi melalui tahapan atau media antara sebelum kontak dengan manusia.

Organ sasaran menjadi sangat krusial untuk dipelajari karena setelah masuk ke dalam tubuh, berbagai toksikan dapat menimbulkan berbagai macam kerusakan pada bagian tubuh (organ) yang spesifik menjadi sasaran toksikan tertentu. Beberapa organ yang banyak menjadi target toksikan antara lain paru-paru, hati, kulit, ginjal, mata, dan sistem reproduksi. Kalaupun organ sasaran akibat pajanan toksikan harus dideteksi sedini mungkin agar tidak menimbulkan kerusakan parah pada setiap organ sasaran. Toksikan, setelah masuk ke dalam tubuh, dapat menimbulkan berbagai macam kerusakan pada bagian tubuh (organ) yang menjadi sasaran toksikan.

TUJUAN PEMBELAJARAN

Mahasiswa mampu mengumpulkan, mengorganisasi, menjelaskan kembali, dan menganalisis informasi mengenai anatomi, fisiologi dan fungsi organ sasaran;

patofisiologi kelainan organ sasaran akibat pajanan toksikan, jenis toksikan, efek kesehatan, serta deteksi dan evaluasi organ sasaran yang dapat terkena dampak buruk toksikan.

MEMBRAN SEL

Pintu masuk atau *port d'entri* toksikan ke dalam tubuh pekerja adalah terutama melalui saluran pernapasan (inhalasi) dan kontak kulit, dapat juga melalui saluran pencernaan walaupun jarang sekali terjadi, atau melalui suntikan pada pekerjaan tertentu seperti pekerja di bidang kesehatan. Setelah toksikan masuk ke dalam tubuh, kontak pertama adalah membran sel tubuh. Membran sel berupa lapisan tipis dengan ukuran 5–10 nm. Membran sel tubuh manusia dapat bersifat permeabel atau semipermeabel. Permeabel berarti membran sel dapat dilintasi oleh berbagai jenis molekul berukuran mikro ataupun makro. Sementara itu, semipermeabel merupakan sifat membran yang hanya dapat dilintasi oleh jenis molekul yang berukuran mikro. Sifat lain dari membran sel tubuh manusia antara lain memiliki struktur dengan permeabilitas selektif, memiliki sifat pertukaran ion tertentu (insulator), dan memiliki kekuatan mekanik agar sel dapat bertahan.

Membran sel tersusun atas molekul protein (bersifat polar) dan lipid (bersifat nonpolar). Sifat lipofil dari toksikan membuat toksikan mudah diserap oleh membran sel yang mengandung lipid sehingga toksikan dapat bercampur dengan lemak dalam membran, kemudian berproses masuk ke dalam tubuh. Toksisitas yang ditimbulkan dapat dari yang ringan seperti iritasi sampai dengan yang bersifat fatal seperti kanker. Membran sel berfungsi sebagai dinding pembatas, tempat berlangsungnya proses difusi dan filtrasi, serta fungsi transportasi (toksikan ditransfer ke seluruh tubuh oleh aliran darah dan/atau cairan limfa melalui membran sel ke organ sasaran toksikan).

EFEK TOKSIK

Efek toksik yang dapat timbul pada organ sasaran sangat bervariasi. Variasi tersebut bergantung pada sifat toksikan, jenis organ sasaran, serta mekanisme kerja toksikan. Efek toksik timbul karena interaksi biokimiawi terjadi setelah toksikan atau metabolitnya bergayut dengan struktur reseptor molekul sel. Efek toksik dapat bersifat spesifik (misalnya pada struktur seluler tertentu) ataupun nonspesifik (misalnya pada kontak dengan bahan korosif).

Spektrum efek toksik pun bervariasi mulai dari lokal hingga respons bertingkat. Berikut jenis-jenis spektrum efek toksik.

1. Efek Lokal atau Sistemik

Efek lokal adalah efek kesehatan yang timbul hanya pada bagian yang kontak dengan toksikan. Contoh toksikan yang dapat menimbulkan efek lokal pada saluran pencernaan adalah toksikan yang bersifat kaustik. Sementara itu, contoh toksikan yang dapat menimbulkan efek lokal pada kulit adalah yang bersifat korosif.

Efek sistemik adalah efek yang timbul pada organ sasaran yang letaknya jauh dari tempat kontak karena toksikan terbawa oleh darah, bisa pada satu atau beberapa organ sasaran. Contoh toksikan yang dapat menimbulkan efek sistemik antara lain metil merkuri ($\text{CH}_3\text{-Hg}$) dan merkuri anorganik. Keduanya dapat masuk ke dalam tubuh manusia melalui inhalasi atau oral dan oleh aliran darah dibawa pada organ sasarannya. Metil merkuri akan menyerang sistem saraf pusat, sementara toksikan tersebut terdeposit pada organ hati dan ginjal, sedangkan merkuri anorganik terutama menyerang ginjal.

2. Efek Berpulih atau Nirpulih

Efek berpulih adalah efek kesehatan yang dapat hilang sendiri (umumnya setelah tidak ada lagi kontak antara tubuh dan toksikan atau setelah semua toksikan diekskresi ke luar tubuh). Kecepatan efek berpulih tersebut bergantung pada waktu paruh serta kadar toksikan yang kontak atau masuk ke dalam tubuh.

Efek nirpulih adalah efek yang tidak dapat hilang dan akan menetap di dalam tubuh. Efek nirpulih ini dapat berupa timbulnya gangguan anatomi atau fisiologi, antara lain iritasi, radang, kanker, mutasi, sirosis, atau mengenai sistem saraf.

3. Efek Segera atau Efek Tertunda

Efek segera adalah gangguan kesehatan yang langsung timbul segera setelah tubuh mengalami kontak dengan toksikan. Contohnya adalah efek yang timbul akibat terpajan formaldehida, efek iritasi mata berupa mata merah dan keluar air mata, serta dampak iritasi pada saluran pernafasan segera timbul berupa batuk dan sesak.

Efek tertunda adalah efek yang tidak langsung timbul setelah kontak dengan toksikan, melainkan memerlukan waktu sebelum akhirnya menimbulkan efek. Contohnya adalah efek yang timbul akibat terpajan asbes, kelainan paru-paru berupa asbestosis baru timbul 15–20 tahun kemudian.

4. Efek Perubahan Morfologis atau Perubahan Fungsional

Efek morfologis adalah perubahan bentuk atau morfologi tubuh manusia akibat paparan toksikan. Misalnya kelainan kulit berupa ulkus atau borok akibat terpapar asam sulfat.

Efek fungsional adalah efek yang menyerang atau mengakibatkan perubahan pada fungsi fisiologis tubuh, misalnya efek yang mengganggu sistem biokimiawi tubuh.

5. Efek Alergi atau Efek Idiosinkrasi

Efek alergi adalah efek yang muncul akibat terjadinya reaksi antara antigen (hapten + protein) dengan antibodi yang ada di dalam tubuh.

Efek Idiosinkrasi adalah efek yang muncul akibat terjadinya reaksi hipersensitif dari tubuh terhadap toksikan.

6. Respon Bertingkat atau Respon Kuantal

Respon intensitas dan/atau jenis efek yang timbul semakin meningkat seiring dengan dosis paparan yang semakin meningkat. Sedangkan, respon kuantal adalah efek yang kadang terjadi dan kadang tidak.

ORGAN SASARAN

Organ sasaran merupakan bagian tubuh tempat terjadinya yang dituju oleh suatu toksikan untuk kemudian menimbulkan efek pada organ sasaran tersebut. Tiap-tiap toksikan memiliki organ sasaran atau target yang berbeda-beda. Faktor penentu organ sasaran dari satu toksikan antara lain adalah sebagai berikut.

1. Kepekaan Organ

Setiap organ dalam tubuh memiliki kepekaan yang berbeda-beda. Sebagai contoh, neuron (sel saraf) dan otot jantung peka apabila terjadi kekurangan oksigen (misalnya akibat kelebihan gas karbon monoksida atau CO). Kepekaan neuron dan sel saraf tersebut tergantung pada *Adenosin Triphospat* (ATP) dalam mitokondria. Kapasitas anaerob yang kecil dari sel neuron dan otot jantung disebabkan oleh ATP yang kurang jumlahnya.

2. Penyerapan

Penyerapan dapat berlangsung melalui berbagai macam organ di dalam tubuh. Salah satunya adalah pada organ saluran pernapasan dan kulit. Penyerapan

melalui saluran pernapasan dan kulit umumnya terjadi pada kontak dengan toksikan di industri. Beberapa contoh toksikan yang diserap melalui saluran pernapasan dan kulit antara lain bisklorometil eter yang dapat menyebabkan tumor pada saluran pernapasan maupun kulit.

Pada organ hati dan ginjal juga terjadi proses penyerapan. Proses tersebut terjadi sebagai akibat dari volume aliran darah yang tinggi pada hati dan ginjal. Fungsi metabolisme dan ekskresi yang dilakukan oleh hati dan ginjal juga memicu terjadinya proses penyerapan. Sementara itu, pada sawar darah otak, penyerapan juga sangat mudah terjadi, terutama untuk toksikan yang bersifat lipofil. Contoh toksikannya antara lain metil merkuri serta toksikan lain yang bersifat lipofilik. Adapun toksikan yang terserap ke dalam tubuh melalui proses penetrasi antara lain sinar ultraviolet (UV) yang kontak dengan kulit dan dapat menimbulkan basalioma, yaitu sejenis kanker kulit, dan bila kontak dengan mata dapat menimbulkan katarak, serta radiasi ion yang dapat menimbulkan leukemia.

3. Ambilan Selektif (Afinitas)

Afinitas dari setiap organ sasaran berbeda-beda. Sebagai contoh, epitel alveolus tipe I dan II dalam paru-paru memiliki afinitas yang tinggi terhadap toksikan jenis parakuat. Afinitas epitel alveolus I dan II aktif untuk poliamin endogen. Sementara itu, afinitas organ mata dan telinga aktif untuk klorokuin dan kanamisin (pembentukan melanin). Sementara itu, afinitas tulang aktif untuk stronsium 90.

4. Biotransformasi atau Bioaktivasi

Proses biotransformasi atau bioaktivasi berbeda-beda pada setiap organ sasaran. Hampir semua metabolit aktif hasil dari proses biotransformasi terlaksana di hati (kecuali bromobenzen yang tersimpan di ginjal). Oleh karena itu, hati sangat rentan rusak akibat berbagai metabolit aktif tersebut. Untuk mengubah toksikan menjadi metabolit aktif, diperlukan enzim bioaktivasi. Dikenal ada banyak enzim bioaktivasi. Beberapa di antaranya adalah enzim sitokrom p-450 yang dihasilkan oleh sel Clara. Adapun pada mata tidak ditemukan enzim untuk metabolisme metanol.

5. Mekanisme Pemulihan

Mekanisme pemulihan juga berbeda pada setiap organ sasaran. Contohnya adalah MNU (*Methylnitrosourea*) yang ada di otak, ginjal, dan hati.

MEKANISME KERJA

Mekanisme kerja di membran sel, atau di organel subseluler seperti nukleus, mitokondria, lisosom, dan retikulum endoplasma untuk melawan toksikan yang masuk ke dalam tubuh diklasifikasikan berdasarkan sifat kimia molekul sasaran. Klasifikasi tersebut adalah sebagai berikut.

1. Protein

Molekul protein di dalam tubuh terdiri atas protein struktural, protein enzim, dan protein carrier. Protein struktural bekerja untuk toksikan seperti silika (Si) dan heksana. Adapun protein enzim bekerja pada toksikan jenis logam seperti timbal (Pb), merkuri (Hg), dan DFP (Deferiprone). Sementara itu, protein carrier bertanggung jawab atas toksikan seperti karboksihemoglobin (Hb-CO), methemoglobin-nitrit, dan amina aromatik.

2. Koenzim

Koenzim bekerja dengan dua cara, yaitu sintesis dan pengikatan. Contoh mekanisme sintesis antara lain piritamin mengikat tiamin kinase, sementara CCl_4 dengan radikal bebas akan merusak NADPH. Sementara itu, contoh mekanisme pengikatan antara lain sianida dan timbal (Pb).

3. Lipid

Mekanisme kerja lipid adalah dengan peroksidasi (asam polinukleat–yang dapat berakibat nekrosis) untuk toksikan CCl_4 . Mekanisme lain adalah membran sel dirusak oleh toksikan seperti halotan, merkuri (Hg), kadmium (Cd), pelarut (solvent), detergen, dan timbal (Pb).

4. Asam Nukleat

Mekanisme kerjanya adalah dengan ikatan kovalen DNA/RNA untuk toksikan alkilasi. Selain itu adalah dengan antimetabolit untuk toksikan seperti aminpterin dan metotreksat.

5. Lain-lain berupa Mekanisme Hipersensitivitas, Korosif, Sumbatan, dan Reseptor.

Mekanisme reseptor bergantung pada sifat kimia, kategori, mekanisme kerja, serta reseptor dalam toksikologi.

TOKSIKOLOGI GINJAL

Anatomi dan Fisiologi Ginjal

Ginjal berjumlah dua buah (satu pasang) pada setiap orang. Ginjal terletak pada bagian retroperitoneal. Ginjal manusia berukuran 11 x 6 x 2,5 cm dengan berat 150 x 2 gram atau 0,5% dari berat badan. Ginjal terdiri atas bagian korteks dan medula. Sementara itu, unit fungsional terkecil dari ginjal adalah nefron yang terdapat pada bagian korteks dan berjumlah sekitar 1 juta dalam satu ginjal. Nefron terdiri atas tiga bagian, yaitu vaskular, glomerulus, dan tubulus, dengan penjelasan seperti berikut.

- a. Vaskular, yang terdiri atas arteriol aferen (pembuluh darah yang menuju glomerulus) dan arteriol eferen (pembuluh darah yang meninggalkan glomerulus).
- b. Glomerulus, yang memiliki diameter dengan ukuran 200 μm .
- c. Tubulus, yang terdiri atas tubulus proksimal, ansa henle, tubulus distal, dan duktus *collecting*.

Banyak darah yang mengalir ke ginjal, yaitu 25% dari luaran kardiak (*cardiac output*)—jumlah darah per menit yang keluar dari bilik jantung kiri melalui aorta ke seluruh tubuh) dengan aliran darah sekitar 1,2 liter per menit. Sementara itu, aliran plasma renal (*renal plasma flow*) berjumlah ± 700 cc per menit. Kecepatan filtrasi di ginjal sebesar ± 125 cc per menit dengan reabsorpsi hingga 99%. Hal itu menunjukkan ginjal memiliki kapasitas *reserve* yang besar.

Ginjal sensitif terhadap iskemia (konsumsi O_2 ginjal sebesar 10% dalam keadaan istirahat. Apabila terjadi penurunan tensi atau *shock* dan jumlah O_2 menurun, akan terjadi penurunan kecepatan filtrasi glomerulus (*glomerular filtration rate/GFR*). Penurunan GFR tersebut dapat mengakibatkan oliguri hingga anuri. Anuri bisa bersifat pulih atau nirpulihan. Anuri yang bersifat nirpulihan dapat menyebabkan kematian.

Fungsi Ginjal

Ginjal memiliki fungsi esensial untuk mempertahankan kehidupan dengan cara eliminasi metabolit melalui urine, khususnya eliminasi nitrogen dari metabolisme protein; dan mengatur homeostasis, yaitu dengan menjaga keseimbangan asam basa, keseimbangan elektrolit, serta keseimbangan volume cairan ekstra sel.

Sementara itu, ginjal pun memiliki beberapa fungsi lain yang sangat penting, yaitu membentuk sel darah merah (faktor renal eritropoetik), mengatur tekanan darah dengan fungsi absorpsi dan ekskresi cairan dalam tubulus, serta mengatur metabolisme kalsium (terkait vitamin D dan parathormon).

Patofisiologi Kelainan Ginjal

Nefrotoksikan umumnya menyerang nefron yang terletak dalam bagian korteks karena korteks adalah bagian terbesar dari ginjal yang menerima sekitar 85% aliran darah yang melalui ginjal. Kelainan pada nefron dapat berupa degenerasi, nekrosis, atau cedera. Kelainan ini dikenal sebagai nefrosis atau nefropati.

Sebenarnya lokasi kelainan dalam ginjal yang ditimbulkan toksikan bervariasi. Faktor yang berhubungan dengan terjadinya seleksi lokasi tersebut belum jelas betul, namun sebagian dapat dijelaskan dengan adanya perbedaan antarlokasi seleksi dalam hal aliran darah, transportasi dan akumulasi toksikan, sifat fisikokimia dari epitel, reaktivitas dari sel atau molekul target, keseimbangan bioaktivasi dan detoksifikasi, energi selular, dan/atau mekanisme regeneratif dari sel atau molekul.

Tubulus proksimal adalah target utama dari toksikan karena susunan epitelnya relatif jarang dan banyak senyawa terakumulasi di situ. Toksikan yang merusak tubulus proksimal terutama adalah hidrokarbon berhalogen, logam berat seperti merkuri, kromium, kadmium dan timbal, serta obat-obatan golongan antibiotik dan antikanker (Schnellmann, R.G. dalam Klaassen, 2013) menimbulkan kerusakan yang ditandai dengan gejala glikosuria, aminoasiduria, dan poliuria (NIOSH). Glomerulus dapat diubah permeabilitasnya terhadap protein sehingga terjadi kebocoran urine atau disebut sebagai proteinuria. Selain itu, glomerulus juga dapat dirusak integritas selnya, yang menimbulkan iskemia, vasokonstriksi, dan menurunkan kecepatan filtrasi glomerular (*glomerular filtration rate/GFR*). Kerusakan ansa henle, tubulus distal, dan duktus koledokus oleh toksikan relatif jarang terjadi. Gangguan yang ditimbulkan adalah penurunan fungsi reabsorpsi sehingga kemampuan mengentalkan dan mengasamkan berkurang, yang sering kali disertai keluhan poliuri.

Mekanisme terjadinya kelainan ginjal dapat berupa mekanisme biokimia, mekanisme hemodinamika ginjal, atau mekanisme imun. Kelainan ginjal yang disebabkan oleh mekanisme biokimia terdiri atas tiga proses, yaitu toksikan langsung menuju sel atau subsel (misalnya logam dan aminoglikosida), melalui pembentukan *reactive oxygen species/ROS* (misalnya alkana dan pelarut), dan pertubasi substrat endogen atau nutrien (misalnya ferum, *zinc*, dan etilena glikol). Sementara itu, mekanisme hemodinamika ginjal dapat mengakibatkan hipertensi. Sementara itu, mekanisme imun misalnya disebabkan oleh toksikan seperti merkuri (Hg).

Toksikan Ginjal di Pekerjaan

Toksikan yang menimbulkan kelainan ginjal disebut sebagai nefrotoksikan,

dengan kata lain organ sasaran nefrotoksikan adalah ginjal. Nefrotoksikan sangat banyak berada di lingkungan pekerjaan. Toksikannya ginjal bermacam-macam bentuk dan senyawanya. Berikut beberapa contoh toksikan ginjal di tempat kerja:

- Logam, misalnya arsen (As), kadmium (Cd), emas (Au), timbal (Pb), dan merkuri (Hg).
- Pelarut hidrokarbon berhalogen, misalnya CCl_4 , *bromobenzene*, kloroform, toluen, dan trikloroetilen (TCE), tetrafluoroetilen.
- Pelarut glikol, misalnya etilen glikol dan dietilen glikol.
- Toksikannya di pabrik plastik dan resin, misalnya akrilonitril, stiren, dan heksakloro-1,3-butadien.
- Herbisida, misalnya parakuat dan dikuat; insektisida seperti organofosfat dan karbamat.
- Mikotoksin, misalnya ochratoksin A dan citrinin dalam biji-bijian, fumonisin pada jagung.
- Pewarna, misalnya anilin.
- Xenobiotika, misalnya gentamisin, aspirin, fenasetin, kanamisin, sulfonamid, metotreksat, arsen, fosforus, dan kalsium oksalat.

Efek Kesehatan yang Disebabkan oleh Nefrotoksikan

Manifestasi klinik nefrotoksik oleh toksikan antara lain adalah poliuria, oliguria, anuria, glukosuria, proteiuria, hematuria, hiponatremia. Di antaranya yang paling sering terjadi adalah gagal ginjal akut, yang ditandai dengan penurunan kecepatan filtrasi glomerulus (*glomerular filtration rate*/GFR). Penurunan GFR banyak penyebabnya, salah satunya adalah akibat paparan toksikan melalui mekanisme antara lain seperti berikut:

1. Merusak tubulus, gumpalan tubulus yang lepas menimbulkan obstruksi tubular, meningkatkan tekanan tubular, dan menurunkan GFR. Tubulus dapat menumbuhkan sel epitel lepas atau mati, menimbulkan kebocoran arus balik sehingga menurunkan GFR;
2. Mengubah hemodinamika intrarenal yang menimbulkan vasokonstriksi, menyebabkan hipoksia medular, menimbulkan kerusakan tubular, dan/atau menurunkan tekanan perfusi, tekanan hidrostatis di glomerulus, dan GFR;
3. Mengubah fungsi glomerulus yang berakibat terjadinya penurunan GFR.

Apabila paparan toksikan terus berlangsung lama, kerusakan fungsi ginjal akan terjadi akibat proses patofisiologi sekunder, berjalan progresif, dan dapat berakhir dengan gagal ginjal kronik yang memerlukan tindakan hemodialisis selama hidupnya (Tabel 5.1).

Tabel 5.1 Manifestasi Kerusakan Ginjal akibat Toksikant

Jenis Kerusakan	Mekanisme Kerusakan	Efek
Gagal Ginjal Akut	Vasokonstriksi ginjal	Hipoperfusi, hipofiltrasi
	Kerusakan glomerulus (imunologik)	Glomerulonefritis
	Kerusakan tubular langsung	Nekrosis tubular
	Obstruksi intertubular	Obstruksi
	Imunologik	Nefritis tubulointerstisial
Gagal Ginjal Kronik	Imunologik, kerusakan tubular kronik	Nefritis tubulointerstisial kronik
	Kerusakan sel, iskemia	Nekrosis papilar

Deteksi dan Evaluasi

Gejala kerusakan ginjal antara lain seperti berikut:

- Gangguan miksi dalam volume urin, yaitu anuria (tidak keluar urine), oliguria (produksi urine berkurang), atau yang jarang terjadi, yaitu poliuria (produksi urine meningkat).
- Edema karena hipoalbuminemia (kekurangan albumin dalam darah) yang diakibatkan disfungsi glomerulus (sindroma nefrotik).
- Hipertensi.
- Anemia.

Air seni abnormal, Indikator kerusakan ginjal antara lain adalah seperti berikut:

- Albuminuria atau proteinuria (albumin, protein).
- Aminoaciduria (asam amino).
- Globulinuria (globulins), myoglobin atau haemoglobin.
- Glikosuria (glukosa).
- Haematuria (darah).
- Sel radang, dalam bentuk sel atau kristal dalam urine.
- Sel tubular, dalam bentuk sel atau kristal dalam urine.

Cara deteksi dan evaluasi dampak gangguan kesehatan ginjal yang merugikan akibat paparan nefrotoksikan dapat dilakukan secara *in vivo* dan/atau *in vitro*, mulai dari pemeriksaan urine hingga biopsi. Berikut beberapa cara deteksi dan evaluasi dampak kesehatan akibat toksikan ginjal.

- Urinalisis, termasuk volume urine, osmolalitas, pH, dan komposisi urine seperti

elektrolit, glukosa dan protein.

- Pemeriksaan mikroskopis.
- Estimasi GFR, meliputi pemeriksaan kreatinin plasma, nitrogen urea darah (BUN), serta kreatinin/*inulin clearance*.
- Penilaian fungsi tubular, yang meliputi pemeriksaan pH dan konsentrasi urine, serta fosfat *clearance*.
- Pemeriksaan radiologi dan isotop.
- Biopsi ginjal, yang diperiksa dengan menggunakan mikroskop elektron dan imunofloresens.
- *Biomonitoring* nefrotoksikan dapat sangat membantu.

TOKSIKOLOGI HATI

Anatomi dan Morfologi Hati

Hati merupakan organ terbesar yang ada dalam tubuh manusia. Di dalam hati terjadi metabolisme yang kompleks. Proses metabolisme yang terjadi di hati dapat berupa detoksifikasi dan bioaktivasi. Hati merupakan organ sasaran dari banyak toksikan yang telah diketahui selama lebih dari satu abad. Mekanisme toksik yang terjadi di dalam hati juga sangat beragam.

Hati merupakan organ yang rentan karena posisi hati yang unik di dalam sistem sirkulasi tubuh, yaitu (1) hati menerima porsi besar darah dari *venous return* dan menyaring darah dari tubuh bagian bawah ginjal, limpa, dan sistem pencernaan; (2) hati merupakan organ penerima nutrisi yang pertama; nutrisi yang berasal dari usus disalurkan melalui vena porta menuju hati; (3) hati merupakan organ utama proses biotransformasi toksikan. Proses biotransformasi (detoksifikasi) merupakan proses biologis untuk mengubah toksikan menjadi kurang toksik atau tidak toksik. Proses tersebut umumnya meningkatkan polaritas atau kelarutan toksikan dalam air agar mudah diekskresikan keluar dari dalam tubuh. Sementara itu, proses biotransformasi toksikan menyebabkan hati menerima dampak yang lebih besar karena hati benar-benar berusaha mengubah semua toksikan menjadi bentuk yang dapat diterima tubuh agar mudah diekskresikan (misalnya, tanpa hati, waktu paruh benzena dapat mencapai seratus tahun).

Hati terdiri atas sekelompok sel sekitar arteri serta vena hepatica (*vascular tree*). Hati memiliki unit dasar berupa *lobule* atau acinus. *Lobule* atau acinus memiliki diameter sebesar 1–2 mm dengan panjang beberapa mm. Satu organ hati manusia tersusun atas 50.000–100.000 unit acinus. Unit dasar hati tersebut terdiri hapatosit/

sel parenkim, arteri hepatis, dan vena porta (periportal), serta sel Kupffer. Organ hati tersambung dengan saluran dan kandung empedu yang berfungsi untuk menyalurkan empedu dan hasil biotransformasi yang dilakukan di dalam hati.

Peran Hati dalam Metabolisme Toksik

Dalam memetabolisme toksikan, hati memegang peranan yang amat penting. Hati merupakan organ tempat di mana sebagian besar metabolisme toksikan berlangsung. Proses metabolisme tersebut biasa juga disebut proses biotransformasi yang bertujuan untuk mengubah toksikan menjadi kurang toksik atau tidak toksik dan agar lebih mudah dikeluarkan dari dalam tubuh.

Proses biotransformasi merupakan salah satu proses yang terjadi di dalam hati. Biotransformasi merupakan proses kimia yang mengubah efek biologis toksikan (menjadi kurang/tidak toksik atau lebih toksik) serta meningkatkan polaritas toksikan agar lebih mudah larut dalam air sehingga lebih mudah dieliminasi/diekskresi dari dalam tubuh. Proses biotransformasi terbagi menjadi dua fase sebagai berikut:

- Fase I
Pada Fase I terjadi reaksi oksidasi atau reduksi. Proses yang berlangsung adalah dengan menambah gugus kimia fungsional pada toksikan, misalnya gugus alkil, hidroksil, sulfur, atom nitrogen (N), dan lain sebagainya.
- Fase II
Reaksi yang terjadi adalah penambahan gugus prostetik pada porsi fungsional toksikan. Gugus yang umum ditambahkan antara lain karbohidrat, asam amino, asetil, metil, sulfat pada alkohol, karboksil, sulfidril, atau gugus amino.

Jenis Kerusakan (Histopatologi) Hati akibat Toksik

Karena fungsinya sebagai tempat metabolisme sebagian besar toksikan, hati menjadi lebih rentan mengalami kerusakan. Kerusakan tersebut dapat berupa sebagai berikut:

- Perlemakan hati (steatosis), yang merupakan kondisi terjadinya akumulasi lemak, terutama trigliserida, di dalam hati. Perlemakan hati dapat bersifat akut ataupun kronik. Perlemakan hati akut disebabkan oleh toksikan etionin, fosfor, atau tetrasiklin. Sementara itu, perlemakan hati kronik disebabkan oleh toksikan etanol (alkohol), aflatoksin, berilium, CCl_4 , kloroform, dimetilnitrosamin atau metotreksat.

Pada kondisi seperti ini fungsi hati mungkin masih berjalan normal. Faktor yang terpengaruh akibat terjadinya perlemakan hati antara lain:

- penghambatan sintesis protein dengan lipoprotein;
- penekanan konjugasi trigliserida dengan lipoprotein (CCl_4);
- hilangnya ion kalsium dari hepatosit;
- rusaknya oksidasi lipid oleh mitokondria (misalnya akibat etanol);
- penghambatan sintesis fosfolipid (kurangnya kolin atau asam orotat).
- Kolestasis, yang merupakan kondisi kerusakan fungsi hepatobiliar hati. Kolestasis ini bersifat akut. Kondisi kolestasis terjadi akibat radang atau hambatan pada saluran empedu. Toksikannya penyebab kolestasis antara lain adalah anit.
- Nekrosis, yang merupakan kondisi kerusakan sel hati mengalami kerusakan yang berakibat pada kematian sel hati tersebut. Tanda-tanda terjadinya nekrosis pada hati adalah:
 - edema sitoplasma;
 - dilatasi retikulum endoplasma;
 - disagregasi polisom;
 - akumulasi trigliserida dalam sel;
 - pembengkakan mitokondria yang bersifat progresif dengan kerusakan kista;
 - hancurnya organel dan inti sel;
 - pecahnya membran plasma;
 - perubahan biokimia kompleks.

Toksikannya penyebab nekrosis cukup beragam. Contohnya antara lain CCl_4 , kloroform, tetrakloroetan, CBr_4 , atau fosfor. Semua hepatotoksikannya tersebut dapat menyebabkan kondisi:

- pengurangan atau kehilangan ATP;
- hilangnya ion kalsium (Ca);
- terganggunya keseimbangan ion natrium (Na) dan kalium (K);
- penurunan glutathion;
- rusaknya enzim sitokrom P-450;
- penurunan NAD dan NADP.

Hepatitis *Chemical* (Inflamasi Hati)

Hepatitis merupakan kondisi peradangan hati. Hepatitis A, B, C, dan seterusnya adalah peradangan hati yang disebabkan oleh virus, sedangkan hepatitis *chemical* disebabkan oleh toksikannya. Pada manusia, kondisi hepatitis *chemical* tidak berhubungan dengan dosis toksikannya. Masa laten dan gambaran histologis yang terjadi pada kondisi hepatitis dapat bervariasi. Gejala yang timbul pada kondisi hepatitis antara lain hipersensitivitas, demam, atau peningkatan jumlah eosinofil.

Sirosis

Sirosis hati merupakan kerusakan difus yang terjadi pada hepatosit. Pada sirosis juga terjadi regenerasi noduler dan fibrosis. Saat kondisi sirosis, fungsi hati mengalami penurunan, sering terjadi *jaundice* (kuning), dan hipertensi portal dengan segala akibatnya, antara lain berupa asites dan varises esofagus yang mudah pecah menimbulkan perdarahan dan menghasilkan amonia sampai dengan status koma. Mekanisme terjadinya sirosis diawali dengan sel tunggal yang kemudian mengalami aktivitas fibroblastik hingga terbentuknya jaringan parut. Sementara itu, toksikan hati yang menjadi penyebab terjadinya sirosis antara lain etanol, aflatoksin, berilium, kloroform, dimetilnitrosamin, dan CCl_4 .

Kanker Hati

Kanker hati merupakan tumor ganas pada hati. Pada kanker hati terjadi peristiwa hepatomegali (pembesaran hati) serta pembesaran *nodule multiple*. Toksikan hati penyebab kanker hati antara lain vinil klorida, aflatoksin B1, dialkil nitrosamin, PCB, alkaloid pirolizidin dimetilbenzantracen, safrol, dan uretan.

Evaluasi Kerusakan Sel Hati

Kerusakan sel hati dapat dievaluasi dengan berbagai cara sebagai berikut.

- Pemeriksaan fungsi hati, antara lain:
 - BSP;
 - protrombin;
 - serum albumin;
 - bilirubin.
- Pemeriksaan enzim di serum, antara lain:
 - SGOT;
 - SGPT.

Pengujian Hepatotoksikan

Pengujian hepatotoksikan pada umumnya dilakukan pada hewan coba tikus atau mencit. Alasannya adalah karena murah, mudah didapat, dan dapat memberikan informasi yang lebih banyak. Cara pemberian toksikan pada hewan coba dapat dilakukan melalui inhalasi (meskipun jarang), peroral, atau parental.

Pemeriksaan hati pada hewan coba dapat dilakukan baik secara makroskopis maupun mikroskopis. Pemeriksaan makroskopis meliputi pemeriksaan warna,

bentuk, dan berat organ hati. Adapun pemeriksaan mikroskopis hati meliputi pemeriksaan histologi dan patologi hati. Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan adalah uji biokimia, yaitu dengan menggunakan enzim yang disuntikkan ke dalam darah. Jika terjadi kerusakan hati, setelah enzim disuntikkan, akan terlihat perubahan enzim berupa:

- peningkatan alkalin fosfatasi;
- peningkatan 5-nukleotidase;
- peningkatan leusin peptidase; dan
- gama glutamil transferase.

TOKSIKOLOGI KULIT

Peran Kulit sebagai Pemisah Lingkungan Eksternal dan Internal

Kulit tubuh manusia berperan sebagai pemisah antara lingkungan internal (tubuh) dan lingkungan eksternal. Selain itu, kulit juga merupakan salah satu pintu masuk (*port d'entri*) toksikan. Toksikan masuk melalui kulit dengan cara kontak. Kontak antara kulit dan toksikan terlihat simpel atau lokal, namun di balik itu dapat muncul akibat yang kompleks atau gangguan sistemik. Toksikan yang berhasil kontak dengan kulit dan masuk ke dalam tubuh mengalami proses distribusi ke seluruh organ tubuh hingga muncul efek sistemik.

Kulit tubuh manusia terbilang cukup bervariasi, mulai dari kulit kepala hingga kulit pada telapak kaki. Perbedaan tersebut akan menimbulkan reaksi yang berbeda pula pada setiap kulit yang berbeda lokasi apabila terjadi kontak dengan toksikan. Kulit mempunyai kemampuan untuk memperbaiki diri (*replenish*) di bagian epidermis pada periode 2–4 minggu sekali. Kulit juga mempunyai kemampuan untuk memperbaiki diri setelah cedera.

Daya tahan kulit terhadap penetrasi zat asing (terutama toksikan) bergantung pada

- ketebalan dan pori-pori epidermis;
- langsung atau tidak langsungnya toksikan masuk ke dalam tubuh;
- karakteristik fisik toksikan (berat molekul dan kelarutan);
- konsentrasi cairan saat kontak dengan kulit;
- area kulit yang terpajan, baik kontak langsung dengan toksikan, maupun kontak tidak langsung melalui media udara;
- kontamina;
- durasi pajanan;

- adanya penghalang/pelindung (*barrier*);
- peran kulit sebagai tempat penyimpanan toksikan;
- keutuhan kulit atau sebaliknya tingkat kerusakan pada kulit;
- tingkat difusi pada epidermis;
- tingkat penyerapan toksikan melalui folikel rambut dan kelenjar keringat;
- tingkat biotransformasi kulit; dan
- aliran darah pada kulit.

Anatomi dan Komposisi Kulit

Kulit merupakan organ tubuh yang paling luas, sekitar 20.000–23.000 cm². Kulit berfungsi sebagai alat proteksi diri, pencegah dehidrasi, penjaga temperatur tubuh, ekskresi zat-zat yang tidak berguna, tempat sintesis vitamin D, dan reseptor stimulus yang datang pada kulit itu sendiri. Kulit terdiri atas tiga lapisan, yaitu lapisan epidermis, lapisan dermis, dan lapisan subkutis. Penjelasan sebagai berikut:

- Epidermis

Epidermis disebut juga dengan lapisan kutikula. Pada epidermis terdapat sel-sel epitel yang bersifat nonvaskular dan mempunyai ketebalan yang bervariasi. Epidermis juga memiliki sel-sel keratinosit, yang di antaranya terdapat melanosit untuk membentuk pigmen melanin (berfungsi memberi warna pada kulit dan melindungi dari sinar ultraviolet). Lapisan ini mengalami replenish dalam waktu 14 hingga 30 hari. Lapisan epidermis terbagi menjadi empat stratum dengan ketebalan 0,1–0,2 mm sebagai berikut:

- Stratum Korneum

Stratum korneum tidak mempunyai inti sel. Protoplasmanya berubah menjadi keratin dan mengandung material granula yang bersifat tahan air.

- Stratum Lusidum

Stratum lusidum memiliki sel-sel yang berwarna jernih dan tembus sinar. Stratum lusidum hanya terdapat pada telapak tangan dan kaki.

- Stratum Granulosum

Stratum granulosum terdiri atas 2 hingga 3 lapis sel pipih yang banyak mengandung granula untuk pembentukan keratin.

- Stratum Spinosum

Stratum spinosum merupakan lapisan yang paling tebal (terdiri atas 5–8 lapisan). Stratum ini bersifat lembut dan terdapat jembatan interselular.

- Stratum Basal

Stratum basal disebut juga dengan nama stratum malfigi. Sel-sel pada stratum basal hanya terdapat pada bagian basal dan merupakan lapisan reproduksi yang secara berkesinambungan melakukan mitosis untuk menggantikan sel-

sel yang tua atau rusak. Pigmen melanin terdapat pada lapisan ini.

- Dermis
 - Lapisan dermis disebut juga sebagai lapisan korium. Lapisan ini merupakan lapisan kedua dari kulit dan banyak mengandung pembuluh darah, limfe, dan ujung saraf. Pada lapisan ini juga terdapat jaringan ikat dengan ketebalan 1–2 mm (kecuali pada telapak tangan dan kaki). Dermis bersifat kuat, fleksibel, dan elastis; ketebalannya bervariasi dengan komponen utama berupa protein. Dermis terdiri atas dua lapisan sebagai berikut:
 - Stratum Papilaris
 - Pada stratum ini terdapat jaringan ikat longgar dan kapiler pembuluh darah. Stratum papilaris memiliki peranan penting dalam mengatur suhu tubuh.
 - Stratum Retikularis
 - Stratum ini terdiri atas jaringan ikat padat yang tidak teratur, kolagen, serat elastis, folikel rambut, dan kelenjar keringat. Pada lapisan ini terdapat berbagai reseptor yang peka terhadap rangsangan.
- Subkutan
 - Subkutan merupakan lanjutan dari dermis, yang terdiri atas kumpulan sel-sel lemak. Sel-sel lemak tersebut berfungsi sebagai peredam terhadap trauma mekanis serta sebagai isolator panas dan penimbunan kalori.

Aktivitas Metabolisme Kulit

Kulit juga merupakan organ tempat terjadinya metabolisme—walaupun jauh lebih sedikit metabolisme yang terjadi jika dibandingkan dengan hati. Pada kulit terdapat enzim yang mengaktivasi toksikan karsinogen, yaitu AAH dan EH. Arilhidrokarbon hidroksilase (AHH) adalah enzim yang terdapat di jaringan pada semua mamalia. Enzim ini dapat diinduksi oleh pajanan repetitif dari toksikan *coal tar*. Pada epidermis, enzim AHH 5 kali lebih aktif jika dibandingkan dengan lapisan dermis. Adapun epoksid hidratase (EH) berfungsi aditif dengan enzim AHH. Enzim ini dapat diinduksi akibat pajanan toksikan hidrokarbon aromatik polisiklik.

Pada kulit juga terjadi beberapa aktivitas metabolisme lain, seperti sintesis *heme* dan porfirin, produksi protein *heme*, metabolisme berupa reaksi oksidasi *heme* dan toksikan, reaksi konjugasi, seperti glikoronidasi, sulfation, dan metilasi.

Dermatosis akibat Dermatotoksikan

Dermatosis merupakan efek yang terjadi pada kulit, terutama akibat pajanan

toksikan. Berikut ini merupakan contoh-contoh dermatosis beserta toksikan penyebabnya:

- **Dermatitis Kontak Iritan**

Dermatitis kontak iritan terjadi karena iritasi primer (tanpa reaksi imun). Iritasi yang terjadi dapat bersifat akut, kumulatif, atau korosi.

- Akut biasanya terjadi akibat pajanan tunggal dan berpulih. Contoh toksikan penyebab iritasi akut antara lain asam kuat, basa kuat, atau pelarut.
- Kumulatif terjadi akibat pajanan berulang dan berpulih.
- Korosi terjadi akibat luka bakar pada kulit dan bersifat nirpulih. Korosi yang terjadi dapat berupa ulserasi, nekrosis, atau jaringan parut. Toksikan penyebab korosi misalnya HF, CaO, TiCl_4 , SnCl_4 , fenol, atau nitrogen.

- **Dermatitis Kontak Alergik**

Dermatitis kontak alergi timbul akibat terjadinya reaksi imun Tipe IV yang spesifik. Reaksi ini dapat timbul walaupun hanya dengan pajanan toksikan dosis kecil. Pada reaksi ini terjadi tiga fase kontak pertama, yaitu refrakter, induksi, dan elisitasi.

Reaksi alergi ini sering muncul akibat pajanan berbagai macam toksikan, antara lain logam (misalnya nikel, krom, kobalt, atau merkuri organik), toksin tumbuhan (misalnya toksikondrin, *catechols*, *sesquiterpene lactones*), aditif karet (seperti tiuram sulfida, resorsinol), obat-obatan (seperti neomisin, benzokain), epoksi oligomer, formaldehida, dan sebagainya. Selain itu, reaksi alergi ini juga sering timbul akibat pemakaian obat-obatan topikal, misalnya antibiotik (seperti neomisin), anestetik lokal (benzokain), antiseptik (timeserol), atau stabilisator (misalnya etilendiamin).

- **Dermatitis Fotosensitisasi atau Fotoalergi**

Dermatitis jenis ini timbul akibat terjadinya reaksi imun Tipe IV. Dermatitis fotosensitisasi disebabkan oleh sinar ultraviolet, baik A (320–400 nm), B (280–320 nm), atau C (220–280 nm). Sinar UV yang berpotensi menimbulkan dermatitis fotosensitisasi/fotoalergi berkisar pada panjang gelombang 290–700 nm. Khusus untuk dermatitis fotoalergi, dermatitis fotoalergi pada umumnya disebabkan oleh sinar UV A. Sementara itu, sinar UV C dapat menyebabkan kerusakan DNA dan protein.

- **Gangguan Pigmen**

Gangguan pigmen yang terjadi dapat berupa hipopigmentasi (kekurangan pigmen) atau hiperpigmentasi (kelebihan pigmen). Hiperpigmentasi dapat

disebabkan oleh toksikan seperti petroleum, senyawa *coal tar*, buah-buahan, sayuran, sinar matahari, atau trauma. Sementara itu, hipopigmentasi, selain dapat timbul akibat luka bakar, dapat juga disebabkan oleh toksikan golongan fenol dan katekol seperti butil katekoltertier, amil fenoltertier, atau butil fenoltertier yang dapat menyebabkan kehilangan pigmentasi dalam jumlah besar.

- **Ulserasi**

Ulserasi pada kulit dapat disebabkan oleh toksikan berupa semen, logam krom (Cr). atau asam.

- **Kanker Kulit**

Telah diketahui bahwa *coal tar*, sinar ultraviolet dari matahari, dan petrokimia dapat menyebabkan kanker kulit, baik pada hewan coba maupun pada manusia. Beberapa hidrokarbon aromatik polisiklik (misalnya benzo[a]pirena) dan senyawa heterosiklik diketahui dapat menginduksi kanker kulit setelah pemakaian topikal pada hewan coba. Arsenik bila tertelan juga dapat menimbulkan kanker kulit.

- ***Chloracne***

Chloracne dikenal juga sebagai jerawat batu, yang timbul akibat folikel tersumbat yang kemudian berakibat pada terjadinya keratinisasi duktus kelenjar lemak. *Chloracne* sendiri merupakan tipe spesifik dari *acne* yang disebabkan oleh toksikan halogen aromatic, seperti polihidroksi naptal, polihidroksi bifenil, atau polihidroksi dibenzofuran. Selain itu, *chloracne* juga dapat disebabkan oleh *grease*, *tar*, serta *waxes* hidrokarbon berklorin.

Evaluasi

Evaluasi efek pajanan toksikan pada kulit terutama dilakukan dengan pemeriksaan fisik; bila perlu, dibantu dengan *patch test* dan biopsi kulit. Pemeriksaan fisik ditujukan untuk menemukan kelainan kulit dapat berupa merah, bengkak, gatal yang ditandai dengan bekas garukan, papula, vesikel, pustula, skuama, vesikel, bula, fistula, penebalan kulit, dan lain-lain.

Evaluasi toksisitas terhadap kulit dapat dilakukan pada hewan coba (pada uji toksisitas), pada manusia, dan *in vitro* pada jaringan kulit yang dibiak. Pada hewan coba, pada umumnya kelinci, banyak dilakukan uji iritasi. Caranya adalah dengan mencukur punggung kelinci (24 jam sebelum tes dilakukan). Kemudian, kelinci tersebut dimasukkan ke dalam kandang tersendiri. Usahakan agar kelinci tidak menjilat tubuhnya sendiri. Toksikan yang diuji ditaruh di atas kulit punggung kelinci. Untuk uji iritasi, dilakukan *patch test* (tes alergi) pada kelinci selama 4–24

jam, diobservasi selama 14 hari untuk melihat apakah ada tanda-tanda toksisitas. Uji toksisitas pada hewan coba (kelinci) ini berguna untuk prediksi efek toksik yang mungkin timbul pada manusia.

Pada manusia evaluasi yang dilakukan umumnya berupa *patch test*. *Patch test* ini sangat kompleks sehingga harus dilakukan oleh dermatologis. Jika dilakukan sembarangan, *patch test* ini justru dapat menimbulkan reaksi yang tidak diinginkan baik pada kulit maupun sistemik.

TOKSIKOLOGI SISTEM PERNAPASAN

Anatomi Sistem Pernapasan

Sistem pernapasan merupakan pompa udara dengan fungsi utama untuk menyuplai oksigen ke seluruh sel tubuh dan mengangkut karbon dioksida (gas hasil metabolisme) keluar dari tubuh. Rata-rata manusia memerlukan 250 ml oksigen per menit dan menghasilkan 200 ml karbon dioksida. Sistem pernapasan manusia terdiri atas empat kompartemen. Keempat kompartemen tersebut adalah sebagai berikut:

- **Nasofaringeal**, bermula dari lubang hidung hingga pita suara. Fungsi nasofaringeal adalah untuk menyaring, melembapkan, dan menghangatkan udara yang masuk pada saat inspirasi.
- **Trakeobronkial**, mulai dari trakea hingga bronkiolus. Fungsi trakeobronkial adalah sebagai tempat berlangsungnya proses ventilasi, menghantarkan udara. Udara yang dihantarkan sebanyak 0,25–0,5 m². Selain itu, trakeobronkial juga berperan dalam fungsi proteksi.
- **Parenkimal hingga alveoli**. Di dalam paru-paru, alveolus bisa berjumlah hingga 300 juta dengan luas mencapai 140 m², tebal 1 µm. Di dalam alveoli terjadi respirasi, yaitu mekanisme pertukaran gas. Jaringan epitel pada alveoli berinteraksi erat dengan pembuluh darah (vaskular), sistem saraf, dan sistem imun tubuh.
- **Rongga pleural**.

Fungsi Sistem Pernapasan

Sistem pernapasan memiliki berbagai macam fungsi penting bagi tubuh manusia. Apabila sistem pernapasan tidak berfungsi dengan baik, pertukaran gas di dalam tubuh tidak dapat berjalan dan akan berbahaya bagi tubuh manusia. Berikut ini beberapa fungsi sistem pernapasan tubuh manusia antara lain:

- Pertukaran gas.
- Pertahanan terhadap toksikan.

- Proses biotransformasi menggunakan enzim sitokrom p-450 (misalnya bagi toksikan parakuat dan 4-apomeanol akan membentuk radikal bebas dan epoksid yang akan merusak sel paru-paru).
- Ekskresi toksikan, melalui mekanisme ekspirasi.
- Pengatur kadar angiotensin, amin biogenik, dan prostaglandin.

Proses respirasi di dalam paru-paru terbagi menjadi tiga tahapan sebagai berikut:

- **Ventilasi**, yang terdiri atas inspirasi dan ekspirasi. Inspirasi dan ekspirasi berlangsung sebanyak 12–18 kali setiap menit. Inspirasi merupakan proses pengambilan udara dari luar ke dalam paru-paru, sementara ekspirasi merupakan proses pengeluaran udara dari dalam ke luar paru-paru. Volume udara pada setiap proses inspirasi atau ekspirasi sebesar 400–500 cc atau mililiter, atau sebesar 5–8 liter per menit.
- **Difusi**, yang merupakan tahapan perpindahan gas, baik oksigen maupun karbon dioksida, dari dinding alveoli ke kapiler darah dan sebaliknya.
- **Perfusi**, yang merupakan proses distribusi gas di dalam paru-paru melalui aliran darah.

Pertahanan Paru-Paru

Banyak toksikan yang dapat masuk ke dalam paru-paru, terutama toksikan yang masuk ke dalam tubuh melalui jalur inhalasi. Untuk melawan toksikan yang dapat merusak struktur dan fungsinya, paru-paru mempunyai beberapa mekanisme pertahanan. Mekanisme pertahanan tersebut antara lain seperti berikut:

- Menghindari toksikan terinhalasi. Mekanisme pertahanan ini dapat berupa penghidu dan bronkokonstriksi.
- Deaktivasi toksikan, dengan cara sekresi, antibodi, antioksidan, dan antiprotease.
- Membersihkan toksikan, melalui mekanisme batuk, fagositosis, atau eskalator mukosiliar.
- Mengambil toksikan, dengan cara fagositosis dan jaringan ikat.

Bentuk Fisik Toksikan

Toksikan paru-paru umumnya berbentuk gas, uap, atau aerosol. Semua bentuk tersebut merupakan bentuk yang mudah terinhalasi untuk kemudian masuk ke dalam paru-paru.

- **Gas**, yang merupakan substansi yang pada tekanan (p) dan suhu (t) kamar berada dalam fase gas. Misalnya adalah oksigen (O₂) dan karbondioksida (CO₂).
- **Uap (*vapor*)**, yang merupakan fase gas dari substansi (zat) cair, misalnya uap air (*water vapor*).

- **Aerosol**, yang merupakan substansi yang stabil dari partikel padat atau cair di udara. Aerosol terdiri atas berbagai macam bentuk:
 - *dust*, merupakan partikel solid hasil *grinding*;
 - *fumes*, merupakan hasil pembakaran, misalnya *lead fumes*;
 - *smoke*, merupakan hasil pembakaran organik, misalnya rokok;
 - *mist and fog*, merupakan hasil kondensasi cairan pada partikel; dan
 - *smog*, merupakan kompleks gas dan partikel di udara (*smoke + fog*).

Ukuran Partikel

Ukuran partikel toksikan menentukan hingga ke bagian paru-paru di mana toksikan tersebut akan bermuara (hanya sampai ke saluran napas atau hingga ke zona respirasi). Ukuran partikel tersebut dikelompokkan menjadi tiga dengan karakteristik seperti berikut:

- ***Inhalable particulate mass***, merupakan partikulat yang dapat terisap ke saluran napas. *Inhalable particulate mass* memiliki diameter *median cut off aerodynamic* (MCA) $\pm 30 \mu\text{m}$.
- ***Thoracal particulate mass***, merupakan partikel yang dapat terhirup masuk ke rongga dada, yaitu zona penghantar dan zona respirasi. *Thoracal particulate mass* memiliki diameter MCA $\pm 10 \mu\text{m}$.
- ***Respirable particulate mass***, merupakan partikel yang dapat terhirup masuk ke dalam zona respirasi (alveolus). *Respirable particulate mass* memiliki diameter MCA $\pm 3\text{--}4 \mu\text{m}$.

Mekanisme Deposit Partikulat

Setelah masuk ke dalam paru-paru, setiap partikulat toksikan akan terdeposit pada tempat yang berbeda-beda. Mekanisme terdepositnya toksikan di paru-paru berbeda-beda, yaitu sebagai berikut:

- **Impaksi**, yang merupakan kecenderungan partikel toksikan yang besar untuk melanjutkan pergerakan lurus, namun terbentur karena adanya percabangan pada bronkus besar. Pada saat membentur mukosa dengan permukaan yang lengket, partikel toksikan tersebut menempel kemudian dikeluarkan dari dalam tubuh. Semua partikel toksikan yang memiliki ukuran diameter $20 \mu\text{m}$ akan mengalami impaksi. Adapun partikel yang memiliki ukuran diameter $> \pm 5 \mu\text{m}$, 95% akan mengalami impaksi.
- **Sedimentasi**, yang merupakan peristiwa jatuh mengendapnya toksikan. Proses sedimentasi berlangsung di bronkus sedang. Mekanisme ini umumnya merupakan mekanisme deposit bagi toksikan dengan ukuran sedang ($1\text{--}5 \mu\text{m}$). Sedimentasi terjadi karena partikel toksikan medium tersebut mengendap secara

perlahan hingga bagian perifer bronkus. Endapan tersebut terlalu menyentuh lapisan mukosa untuk kemudian dikeluarkan dari dalam paru-paru.

- **Difusi**, yang terjadi melalui gerakan acak (gerak Brown) pada partikel toksikan sebagai hasil dari tumbukan antarmolekul gas. Difusi merupakan mekanisme yang paling baik untuk deposit partikel yang sangat kecil (berukuran $< 0.1 \mu\text{m}$). Mekanisme difusi terjadi pada alveoli paru-paru.

Klasifikasi Toksikan Paru-Paru

Toksikan paru-paru dapat diklasifikasikan berdasarkan proses patologik yang dihasilkan setelah toksikan tersebut masuk ke dalam paru-paru. Klasifikasi tersebut adalah:

- Asfiksia,
- Iritasi,
- Infeksi,
- Immunologik,
- Struktural, dan
- Neoplasia.

Selain itu, masih ada banyak klasifikasi toksikan paru-paru, yaitu:

- Iritan paru-paru yang berat/parah (*severe pulmonary irritans*);
 - Klorin (Cl);
 - Amonia (NH_3);
 - Oksida nitrogen (NOx);
 - Sulfur dioksida (SO_2);
 - Sulfur trioksida (SO_3);
 - Fluorin (F);
 - Fosfin (PH_3);
 - Fosgen (COCl_2);
 - Ozon (O_3);
 - Formaldehida (CH_2O);
 - Akrolein ($\text{C}_3\text{H}_4\text{O}$);
 - Isosianat;
- Iritan paru-paru yang sedang (*mild irritans*);
 - Protein hewan dan tumbuhan;
- *Pulmonary sensitizer*;
 - Isosianat ($-\text{N}=\text{C}=\text{O}$);
 - Amina (*amines*) ($-\text{C}-\text{NH}_2$);
- Debu fibrogenik (*fibrogenic dusts*):
 - Asbestos, silika bebas, batu bara;

- Agen yang menyebabkan pneumokoniosis (*agents causing benign pneumoconiosis*):
 - Mika, bedak *talk*, kalolin;
- Karsinogen paru-paru (*pulmonary carcinogens*):
 - Asbestos, kromium;
 - Vinil klorida (C₂H₃Cl);
 - Nikel karbonil (NiCO);
 - Formaldehida (CH₂O);
 - *Sulfuric acid mists* (H₂SO₄);
- Inhibitor kolonesterase (*cholinesterase inhibitors*):
 - Organofosfat, karbamat;
- *Methaemoglobin formers*: karbon monoksida;
- Asfiksian (*asphyxiants*):
 - Asfiksian simpel (*simple asphyxiants*): nitrogen (N); hidrogen (H); metana (CH₄); helium (He); argon (Ar); neon (Ne); etilena (C₂H₄); etana (C₂H₆);
 - Asfiksian toksik (*toxic asphyxiants*): karbon monoksida (CO); hidrogen sianida (HCN); hidrogen sulfida (H₂S).

Kelainan Paru-paru Akibat Toksik Paru-paru

- Iritasi paru-paru;
- Asma/bronkitis;
- Pneumonia hipersensitif;
- Emfisema;
- Alergi alveolitis;
- Pneumokoniosis;
- Kanker paru-paru.

Uji Toksisitas

Uji toksisitas terhadap toksikan-toksikan paru-paru menggunakan hewan keledai atau kuda. Alasan pemilihan kuda atau keledai adalah karena kuda atau keledai memiliki sistem pernapasan yang mirip dengan manusia. Uji toksisitas tersebut harus memenuhi prosedur uji toksikan sebagaimana uji toksisitas terhadap toksikan lainnya.

- **Fasilitas pajanan**

Pajanan toksikan diberikan pada seluruh tubuh hewan (minimal 20 kali volume hewan). Dapat juga diberikan hanya pada hidung dan kepala hewan. Cara pemberian pajanan adalah dengan memasukkan minimal kepala dan hidung hewan coba ke dalam ruangan yang telah dikontaminasikan dengan

toksikan paru-paru (bentuk gas, *vapour*, *mist*, *fog*, dan lain-lain). Hal-hal yang harus diperhatikan adalah kadar toksikan, suhu ruang, serta dinding tempat.

- **Pemilihan hewan**

Hewan coba yang umum dipilih untuk uji toksisitas toksikan paru-paru adalah kuda atau keledai (lebih banyak kuda). Pertimbangan pemilihan kuda atau keledai adalah karena anatomi, respons biokimia dan fisiologis kedua hewan tersebut mirip dengan manusia.

- **Dosis**

Dosis merupakan banyaknya toksikan yang masuk ke dalam tubuh. Dosis dapat berbeda pada tiap-tiap hewan coba atau manusia berbeda-beda bergantung pada konsentrasi pajanan, waktu pajanan, dan kerentanan individu.

Dosis dapat diperoleh dari formulasi konsentrasi pajanan (C) dikalikan dengan waktu (lama) pajanan (t).

$$D = C \times t$$

Apabila uji toksisitas bertujuan untuk mengetahui pajanan kronik terhadap toksikan paru-paru, uji toksisitas dilakukan terus-menerus selama 23 jam/hari atau terputus selama 8 jam/hari.

Umumnya uji toksisitas pun dilakukan untuk mengetahui dosis letal (*lethal dose/ LD*) dari setiap toksikan paru-paru, misalnya LD_{50} , LD_{50-90} , LD_{10-50} , dan sebagainya.

Pada saat uji toksisitas, dilakukan pengamatan umum terhadap hewan coba, fungsi pernafasan hewan coba, serta perubahan morfologis dan biokimiawi yang terjadi selama hewan coba terkena pajanan toksikan paru-paru.

Setelah hewan coba selesai diberi pajanan toksikan, dilakukan uji *in vitro* terhadap hewan coba. Uji *in vitro* tersebut dapat dilakukan dengan cara perfusi terisolasi, biakan trakea, atau sel terisolasi.

TOKSIKOLOGI SISTEM SARAF

Sistem Saraf

Sistem saraf pada manusia dikelompokkan menjadi dua, yaitu sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer. Sistem saraf pusat terdiri atas otak dan medula spinalis

(sumsum tulang belakang). Sementara itu, sistem saraf perifer terletak pada saraf otak dan saraf spinal. Sistem saraf perifer terdiri atas saraf sadar (untuk fungsi motorik dan sensorik) dan saraf otonom (saraf simpatis dan parasimpatis).

Sistem saraf terdiri atas sel saraf (neuron dan akson), sel ganglia, dan sinapsis (*synapse*).

- **Neuron dan akson**

Neuron adalah sel saraf, yang berfungsi memunculkan, menerima, dan memproses informasi, serta berkomunikasi secara cepat. Neuron berinteraksi dengan neuron lain, sel sensorik, sel motorik/sel otot, dan sel kelenjar. Akson adalah urat saraf yang menghubungkan neuron dengan neuron dan reseptor lainnya.

- **Sel ganglia**

Sel ganglia merupakan saraf tanpa daya hantar. Sel ganglia ini dapat bereproduksi. Sel ganglia terdapat baik pada sistem saraf pusat maupun sistem saraf perifer. Pada sistem saraf pusat, sel ganglia berupa astrosit (yang terdapat di sekitar neuron dan BBB), oligodendroglia (pada mielin yang kaya lipid, mengelilingi akson, dan merupakan isolator listrik), dan mikroglia (yang memiliki fungsi makrofag). Sementara itu, pada sistem saraf perifer terdapat pada *sel schwan* yang menyelimuti akson, menyediakan sarung mielin, serta terdapat pada sela-sela *nodus ranvier*.

- **Sinapsis (*synapse*)**

Sinapsis merupakan neurotransmitter (*neurotransmitter*) yang ada di ujung saraf. Pelepasan neurotransmitter dirangsang oleh potensial aksi. Zat-zat yang dapat merangsang pelepasan neurotransmitter antara lain asetilkolin, norepinefrin, dan 25 zat lain.

Sistem saraf merupakan bagian tubuh yang rentan terhadap toksikan. Hal tersebut disebabkan oleh laju metabolisme pada sistem saraf yang tinggi, sementara metabolisme anaerob pada sistem saraf rendah.

Untuk menghindari efek buruk toksikan, sistem saraf memiliki mekanisme protektif berupa sawar darah otak (*blood brain barrier/BBB*). BBB menyebabkan endotelium tidak dapat ditembus oleh zat dengan berat molekul yang rapat. BBB ini efektif melawan toksin difteri, stafilokokus, tetanus, doksorubin, HgCl, serta toksikan lainnya yang berifat hidrofil atau ion. Namun, BBB mudah dilintasi oleh zat yang lipofil (misalnya metil merkuri) dan fraksi ion. Sementara itu, BBB tidak terdapat pada

reseptor saraf atau penghasil hormon seperti saraf arkuata hipotalamus dan daerah postrema. Fakta tersebut diperoleh dari hewan coba.

Selain BBB, sistem saraf masih memiliki sistem protektif lain berupa *Blood Nerve Barrier* (BNB). Mekanisme BNB dilakukan oleh pembuluh darah di dalam endoneurium. BNB didukung oleh sel berlamela di sarung perineural. Namun, BNB jauh lebih rentan terhadap toksikan jika dibandingkan dengan BBB.

Toksikan Sistem Saraf

Toksikan yang menyerang sistem saraf dikelompokkan berdasarkan efek yang ditimbulkannya, yaitu (1) toksikan penghambat impuls saraf; (2) toksikan penyebab anoksia; (3) toksikan merusak sistem saraf; dan (4) toksikan karsinogenik saraf. Penjelasannya seperti berikut.

1. Toksikan Penghambat Impuls Saraf

a. *Blocking Agent*

Neurotoksikan jenis ini bekerja menghambat impuls listrik pada sistem saraf. Beberapa toksikan yang tergolong *blocking agent*, antara lain botulinum, tetrodotoksin (*puffer fish*), dan saksitoksin/*saxitoxin* (*dinoflagellates*). Toksin botulinum bekerja menghambat pelepasan asetilkolin (*ach*), baik pada sistem simpatis maupun parasimpatis. Sementara itu, tetrodotoksin dan saksitoksin bekerja menghambat ion natrium (Na^+).

b. *Depolarizing Agent*

Neurotoksikan jenis ini bekerja mendepolarisasi atau mengeliminasi elektrokimia. Contohnya *depolarizing agent* antara batrakotoksin/*batrachotoxin* (alkaloid kodok) yang bekerja meningkatkan permeabilitas membran sel terhadap ion Na^+ . Selain itu, batrakotoksin ini dapat merusak natrium dan potensi listrik. Contoh lain *depolarizing agent* adalah pestisida jenis DDT dan piretrin yang dapat mendepolarisasi *presynapse* serta meningkatkan permeabilitas terhadap natrium.

c. *Stimulan*

Neurotoksikan jenis ini bekerja merangsang ketegangan neuron. Contohnya adalah strikin (*strychin*). Pada sistem saraf pusat, strikin menghambat neuron inhibitor. Strikin merupakan antagonis kompetitif dari inhibitor transmittor (glisin) di *postsynaps*. Contoh lain stimulan adalah pikrotoksin (biji *Anamirta cocculus*) yang menghambat fungsi neuron inhibitor pada pre- dan *postsynaps*. Pikrotoksin juga sebagai antagonis Gaba

(δ *aminobutine acid*) yang merupakan suatu transmitter inhibitor.

Xanthene juga termasuk dalam neurotoksikan jenis stimulan. Yang termasuk golongan *xanthene* adalah kafein, tiofilin, dan tiobromin. Semua zat tersebut dapat mencegah pemecahan cAMP, yaitu sebagai *messenger* kedua untuk mengubah konsentrasi atau transportasi ion natrium dan kalium.

a. Depresan

Neurotoksikan jenis ini bekerja menurunkan ketegangan pada neuron. Contoh toksikan yang termasuk dalam golongan depresan antara lain *volatile organic compounds* (VOCs), seperti halotan, metilen klorida, CCl_4 , dan butana. Mekanisme VOCs menghambat impuls saraf adalah dengan menurunkan pemindahan ion natrium (Na^+), kalium (K^+), ataupun kalsium (Ca^{2+}). Selain VOCs, alkohol juga dapat menghambat impuls saraf melalui mekanisme konduksi natrium dan kalium. Toksikan penyebab depresan yang lain adalah barbiturat melalui depresi metabolisme, respirasi, dan konsumsi oksigen pada neuron.

b. Antagonis Reseptor

Antagonis reseptor diikat pada reseptor *postsynaps* tanpa informasi impuls sehingga menghambat impuls. Contoh antagonis reseptor antara lain senyawa antikolinergik seperti atropin, skopolamin, dan alkohol beladona. Mekanisme kerjanya adalah dengan mengikat reseptor saraf kolinergik dengan kompetisi. Antagonis reseptor lain adalah anti-adrenergik seperti fenoksibenzamin, fentolamin, tolazolin, serta propranolol. Semua toksikan tersebut bekerja mengikat reseptor saraf adrenergik dan menghambat epinefrin serta norepinefrin.

c. Antikolinesterase

Neurotoksikan jenis antikolinesterase bekerja khusus pada saraf kolinergik. Antikolinesterase meningkatkan stimulasi saraf dengan menghambat kerja enzim kolinesterase. Enzim kolinesterase yang berfungsi memecah asetilkolin menjadi asetil dan kolin dihambat oleh antikolinesterase sehingga enzim tersebut mengalami fosforilasi yang sifatnya ireversibel.

Contoh toksikan jenis antikolinesterase antara lain pestisida organofosfat seperti paration, malation, dan diazinin. Pestisida organofosfat menyebabkan fosforilasi kolinesterase yang bersifat ireversibel.

Contoh lainnya adalah pestisida jenis karbamat, seperti karbaril, sevin, dan aldikarb. Asetilkolinesterase akan diikat oleh karbamat menjadi *carbamyated* sehingga asetilkolinesterase menjadi tidak stabil dan akan dihidrolisis.

Selain organofosfat dan karbamat, antikolinesterase lainnya adalah fisostigmin antikolinesterase inhibitor yang bekerja sebagai substrat palsu bagi enzim asetilkolinesterase, namun sifatnya reversibel.

d. *Neuromuskular Blocking Agent*

Neurotoksikan jenis ini bekerja sebagai *antagonist junction* antara otot dan saraf. Contohnya adalah kurare dan suksimikolin. Kurare bekerja pada *postjunction* membran fiber otot, sementara suksimikolin bekerja mendepolarisasi membran fiber otot (bersifat persisten).

2. **Toksikan Penyebab Anoksia.** Metabolisme pada sistem saraf pusat bersifat aerob atau membutuhkan banyak oksigen. Sebaliknya, kapasitas metabolisme anaerob pada sistem saraf pusat rendah. Hal tersebut berarti apabila sistem saraf pusat kekurangan oksigen (anoksia), sel saraf tersebut akan mengalami kematian hanya dalam hitungan menit. Terdapat tiga tipe anoksia sebagai berikut:

a. **Anoksia Asfiksial**

Anoksia asfiksial terjadi jika jumlah oksigen pada sistem saraf pusat tidak mencukupi, sedangkan aliran darah masih mencukupi. Keadaan tersebut dapat mengakibatkan terjadinya tiga hal, yaitu fungsi respirasi mengalami paralisis (dapat disebabkan oleh kurare, luminal, dan narkotika), kapasitas pembawa oksigen terdesak (penyebabnya antara lain karbon dioksida (CO₂) dan karbon monoksida (CO), serta terbentuknya metemoglobin (antara lain disebabkan oleh nitrit dan metilen klorida).

b. **Anoksia Iskemik**

Anoksia iskemik terjadi apabila aliran darah menurun, sementara oksigen mencukupi sehingga suplai oksigen di jaringan ikut menurun. Akibatnya dapat terjadi *cardiac arrest*, perdarahan, hipotensi, ataupun trombosis.

c. **Anoksia Sitotoksik**

Pada anemia sitotoksik, aliran darah serta jumlah oksigen mencukupi, namun metabolisme sel terganggu sehingga penggunaan oksigen terhambat. Beberapa contoh toksikan penyebab anemia sitotoksik antara lain insulin (penyebab hipoglikemis), sianida, hidrogen sulfida, metionin sulfoksin, azida, dinitrofenol, serta malanitril.

3. **Toksikan Perusak Sistem Saraf**, yang bekerja melalui dua cara, yaitu merusak sarung mielin atau merusak saraf motor perifer.

a. **Perusak Neuron (*neuronopathy agent*)**,

Toksikan yang langsung merusak neuron, seperti kokain, metilmerkuri, dan etanol.

b. **Perusak Sarung Mielin**

Mielin berfungsi untuk membungkus saraf (fungsi isolator) dan memfasilitasi konduksi impuls sepanjang saraf. Beberapa contoh toksikan perusak sarung mielin yang banyak terdapat di tempat kerja antara lain asetilmetil tetrametil tetrali, bisikloheksanon oksaldihidrazon, kronik sianida (CO), etidium dibromida, etilnitrosourea, lisolesitin, salisilanilida, telurium, sianat, toksin difteri, isozianida, heksaklorofen, piritriamina, telium, dan trietin.

Gejala yang timbul apabila toksikan tersebut merusak sarung mielin berbeda pada otak dan saraf tepi. Pada otak, rusaknya sarung mielin menyebabkan tremor, kejang, pelupa, epilepsi, bahkan idiot. Sementara gejala yang timbul pada saraf tepi antara lain neuritis, palsi otot, G³ sensori, serta rambut rontok.

c. **Perusak Saraf Motor Perifer**

Rusaknya saraf motor perifer dapat berakibat pada terganggunya pendengaran dan penglihatan, lemah tungkai, sensasi abnormal dari anggota tubuh, gangguan iritabilitas, serta gangguan pada koordinasi G³.

Ada banyak toksikan yang dapat merusak saraf motor perifer, seperti akrilamida, 6-aminonikotinamida, arsenik, azida, bromofenilasetiluria, karbon disulfida, klorodinitro benzena, sianoasetat, diisopropil fluorofosfat, dinitrobenzena, dinitrotoluena, disulfiram, doxorubisin, etambutol, etilen glikol, format, xeksana, iminodipronitril, iodoform, metanol, dan metil merkuri. Selain itu, masih ada perheksilena, fosfor, timbal tetraetil (*tetraethyl lead*), serta vineristin yang berpotensi merusak saraf motor perifer.

4. **Toksikan Karsinogenik**, dapat menimbulkan astrositoma, oligodendroglioma, ependimoma, meduloblastomas meningomas, Schwannoma. Toksikan penyebab kanker otak seperti nitrosourea, dietilhidrazin, dan etilen oksida.

Evaluasi

Evaluasi terhadap sistem saraf akibat paparan toksikan dapat dilakukan melalui

beberapa cara antara lain:

1. Riwayat penyakit, apakah pernah menderita penyakit yang terkait dengan sistem saraf;
2. Status mental, seperti pemeriksaan kesadaran, tingkah laku, fungsi intelektual, orientasi, ingatan, kemampuan menghitung, logika, dan bahasa;
3. Fungsi saraf kranial 1 sampai dengan 12;
4. Pemeriksaan sistem motorik dan refleks, seperti pemeriksaan kekuatan otot, refleks, tonus otot, serta gerakan involunter (misalnya pemeriksaan tremor);
5. Pemeriksaan sistem sensoris, seperti nyeri, rangsangan suhu, meraba, atau sensasi kortikal (*cortical sensation*);
6. Cara khusus, seperti pemeriksaan gait, tes koordinasi, pemeriksaan laboratorium darah, urine, atau biopsi.

TOKSIKOLOGI MATA

Mata merupakan salah satu organ terpenting pada tubuh manusia. Mata memiliki fungsi umum sebagai indra penglihatan. Bola mata diselubungi oleh tiga lapis jaringan utama, yaitu sklera, koroid, dan retina. Setiap jaringan utama itu terdiri atas jaringan berserat, pigmen, pembuluh darah, serat saraf, sel saraf, serta reseptor khusus. Bagian-bagian mata terdiri atas kornea, iris, cairan bola mata, lensa mata, retina, dan saraf optik.

Toksikan Mata berdasarkan Bagian Organ Sasaran

1. Kornea

Kornea mata terdiri atas struktur lembut yang dapat dipengaruhi oleh efek toksik zat kimia. Cukup banyak zat toksik yang dapat menyerang kornea. Toksikan kornea antara lain asam dan basa, detergen, pelarut organik, serta asap kabut/asbut (*smog*).

Toksikan kornea golongan asam dapat menyebabkan tingkat kerusakan yang bervariasi pada kornea, mulai dari kerusakan kecil, kerusakan dangkal (masih dapat sembuh), keburaman kornea, hingga perforasi. Asam dapat membakar jaringan karena memiliki pH rendah dan mempunyai afinitas ion terhadap jaringan kornea. Sementara itu, toksikan golongan basa menimbulkan efek yang lebih lambat daripada asam.

Toksikan golongan deterjen dihasilkan oleh industri ataupun rumah tangga.

Toksistas deterjen non-ion lebih rendah daripada toksistas deterjen ion. Sementara itu, toksistas kation lebih tinggi daripada anion. Toksikan golongan pelarut organik dapat masuk ke mata melalui kecelakaan, baik di industri maupun di laboratorium. Pelarut organik dapat melarutkan lemak dan merusak sel epitel kornea.

Toksikan golongan asap dan kabut merupakan campuran dari asap industri dan kabut. Toksikan golongan ini berasal dari hasil reaksi fotokimia dari gas buang mobil. Selain toksikan-toksikan yang telah disebutkan, masih ada beberapa toksikan kornea mata lainnya, yaitu toksikan pemberian sistemik berupa kuinakrin, klorokuin, dan klorpromazin. Toksikan tersebut dapat masuk ke mata melalui air mata atau sawar darah dan cairan mata.

2. Iris, Cairan Bola Mata, dan Badan Siliaris

Iris terletak di dekat kornea. Pada iris terdapat dua jenis saraf, yaitu saraf simpatis (berperan sebagai dilator) dan saraf parasimpatis (berperan sebagai konstriktor). Iris tersebut rentan terhadap cedera fisik dan iritasi kimia. Iritasi kimia dapat menimbulkan efek terhadap mata seperti kebocoran protein serum, fibrin, dan leukosit dari pembuluh darah, serta dapat pula diikuti dengan metaplasia fibroblas. Kerusakan berat akibat cedera fisik atau iritasi kimia dapat menyebabkan pembebasan butir melanin dari epitel posterior iris.

Pupil pada mata memiliki fungsi melebar dan berkerut. Pada saat melebar, pupil rentan terhadap toksikan jenis simpatomimetik atau parasimpatolitik. Sementara itu, pada saat berkerut, pupil rentan terhadap toksikan jenis parasimpatomimetik dan simpatolitik.

Cairan bola mata (*aqueous humor*) diekskresi oleh epitel badan siliaris ke dalam kamar posterior. Cairan bola mata tersebut mengalir melalui pupil ke dalam kamar anterior dan melewati kanal *schlem* yang terletak di sudut kamar anterior. Peradangan yang terjadi pada iris dapat menghambat aliran cairan bola sehingga timbul tekanan intraokuler serta menginduksi terjadinya glaukoma.

Kontraksi otot siliaris (yang terjadi pada badan siliaris) dapat menyebabkan relaksasi zonula siliaris sehingga membuat lensa mata menjadi bundar. Saraf otot siliaris dilengkapi dengan saraf parasimpatis sehingga toksikan yang bekerja menghambat kolinesterase serta obat-obatan parasimpatolitik (misalnya atropin)

dapat menyebabkan lensa mata terfiksasi pada berbagai keadaan akomodasi visual.

3. Lensa Mata

Efek kerusakan yang dapat terjadi pada lensa mata antara lain katarak. Katarak dapat disebabkan oleh pajanan toksikan, misalnya 2,4-dinitrofenol, kortikosteroid, busulfan, triparanol, dan talium. Penyebab lain timbulnya katarak pada lensa mata adalah defisiensi nutrisi seperti defisiensi triptofan, protein, vitamin E, riboflavin, dan asam folat. Sementara itu, kataraktogenik dapat timbul pada hewan seperti kelinci, unggas muda, dan tikus.

4. Retina

Retina memiliki pola pigmen dan terkait dengan fungsi ketajaman mata, adaptasi pada keadaan gelap yang dapat dipengaruhi oleh toksikan jenis klorokuin, hidrosikloroluin, dan tioridazin. Sementara itu, penghambatan metabolisme protein dalam epitel pigmen dapat ditimbulkan oleh klorokuin dan hidrokuin yang menimbulkan efinitas yang kuat pada melanin. Terlepasnya sebagian retina dapat menyebabkan pecahnya pembuluh darah atau gangguan pada mekanisme pembekuan darah yang terjadi pada mata.

5. Saraf Optik

Toksikan saraf optik mata cukup banyak jenis dan efeknya. Toksik golongan metanol, CS_2 , disulfiram, teambutol, dan talium dapat mengganggu visus. Kina, klorokuin, arsenik pentavalen, dan CO dapat menyebabkan penyempitan lapangan pandang. Sementara itu, penglihatan sentral dan perifer dapat terganggu akibat nitrobenzol.

Khusus untuk metil merkuri, metil merkuri dapat menimbulkan efek berupa penyempitan lapangan pandang dengan efek toksik pada konteks visual, bukan pada konteks saraf.

Prosedur Pengujian

Uji toksisitas pada mata dapat dilakukan secara topikal (lokal) atau sistemik. Hewan yang umum digunakan dalam uji toksisitas mata antara lain kelinci albino, tikus, kucing, kera, atau babi.

Pemeriksaan umum saat pengujian adalah dengan melihat reaksi mata pada jam

ke-24, 48, dan 72, serta pada hari ke-4 dan hari ke-7 setelah pemberian toksikan pada hewan coba. Pada reaksi konjungtiva, efek yang dapat timbul berupa merah, kemosis, atau keluar cairan. Adapun efek yang dapat terjadi pada kornea berupa keburaman dan ulkus. Sementara itu, pada iris, dapat terjadi peradangan, kongesti, bengkak, dan injeksi sirkumkornea.

Cara lain yang dapat dilakukan pada uji toksisitas mata adalah pemeriksaan dengan alat seperti oftalmoskopi. Oftalmoskopi digunakan untuk melihat kondisi retina (apakah terjadi edema, hiperemia, pucat, atrofi, pigmentasi, serta keadaan pembuluh darah pada retina). Selain itu, oftalmoskopi juga dapat digunakan untuk melihat kondisi *vitreous humor*, lensa, cairan mata, iris, dan kornea. Alat lain yang dapat digunakan adalah perimetri visual yang dipergunakan untuk melihat efek pada lapangan pandang mata. Prosedur lain yang juga dapat dipakai adalah visus dan penglihatan warna. Satu lagi cara yang dapat dilakukan pada uji toksisitas mata adalah pemeriksaan histologi dan biokimia terhadap bagian-bagian serta cairan-cairan yang ada pada mata.

Evaluasi

Evaluasi terhadap pajanan toksikan pada mata yang dapat dilakukan antara lain berupa uji iritasi. Uji iritasi tersebut memiliki banyak variasi. Uji iritasi yang dilakukan pada kelinci dapat dipergunakan untuk memprediksi iritasi yang terjadi pada manusia. Prediksi tersebut dapat dilakukan karena ada uji korelasi yang cukup baik antara manusia dan hewan dalam pembentukan katarak dan retinopati.

TOKSIKOLOGI SISTEM REPRODUKSI

Fungsi Reproduksi

Sistem reproduksi memiliki banyak fungsi penting bagi kehidupan manusia. Fungsi sistem reproduksi pada laki-laki berbeda dengan fungsi sistem reproduksi pada wanita. Berikut beberapa fungsi sistem reproduksi manusia:

- Interaksi dan koordinasi poros sistem, baik sistem neuroendokrin, organ seksual, kelenjar aksesori, maupun sistem saraf pusat (SSP).
- Sistem reproduksi wanita berfungsi untuk oogenesis (pembentukan sel telur/ovum), folikulogenesis (pembentukan folikel), maturasi/pematangan folikel, ovulasi, luteinasi, dan korpus luteum.
- Sistem reproduksi laki-laki berfungsi untuk spermatogenesis (pembentukan sel sperma), ereksi, dan ejakulasi.

- Konsepsi.
- Kehamilan.
- Perkembangan janin.
- Laktasi.

Kelainan Reproduksi

Kelainan pada sistem reproduksi, baik pada wanita maupun laki-laki (termasuk kelainan pada janin), sangat beragam. Beberapa contoh kelainan pada sistem reproduksi adalah gangguan menstruasi, infertilitas, cacat kromosom, abortus, malformasi, retardasi intrauterin, kematian fetus (janin), gangguan pada masa gestasi, rasio kelamin, gangguan spermatogenesis, impotensi, gangguan ejakulasi, kematian perinatal, keganasan, gangguan libido, dan menopause.

Asosiasi Gangguan Fungsi Reproduksi dan Perkembangan Janin

Gangguan seperti ini banyak disebabkan oleh gaya hidup (rokok, alkohol, narkoba), radiasi ion atau nonion, lingkungan panas atau dingin, lingkungan hiperbarik atau hipobarik, bising, getaran, infeksi, paksaan atau stres, dan obat atau farmasi. Selain itu, masih ada satu faktor yang berperan sangat signifikan, terutama bagi para pekerja, yaitu paparan terhadap bahan kimia di tempat kerja.

Infertilitas

Sekitar 7–10% infertilitas dialami oleh para pasangan usia subur. Infertilitas tersebut dapat bersifat sementara, namun ada juga yang bersifat permanen. Gangguan berupa infertilitas ini dapat disebabkan oleh banyak hal, seperti keturunan/herediter (misalnya transformasi genetik), nutrisi, etnis, umur, iatrogenik, patologik (termasuk infeksi), lingkungan, gaya hidup (alkohol, rokok, kurang olahraga, dan stres), dan paparan toksikan (terkait pekerjaan).

Malformasi

Malformasi terjadi di populasi dengan persentase sebesar 2–3%. Sejumlah 50% malformasi tampak segera setelah lahir. Penyebab malformasi (potensiasi) pada manusia beragam antara lain sebagai berikut.

Tabel 5.2 Penyebab Malformasi pada Manusia

Penyebab	Persentase (%)
Tidak diketahui	65-70%
Transmisi genetik	20%
Aberasi kromosom	3-5%
Lingkungan	
- Radiasi	<1%
- Infeksi	2-3%
- Metabolik maternal	1-2%
- Obat dan kimia	4-6%

Hasil uji teratogenisitas 2.800 dari 70.000 bahan kimia menyebutkan bahwa 6% hasilnya definit, sedangkan 62% lainnya mungkin tidak bersifat malformasi. Contohnya adalah pajanan sebelum konsepsi (misalnya *polychlorinated biphenyls*/PCB).

Efek dan Toksik Organ Reproduksi

Efek gangguan reproduksi yang dapat timbul pada pekerja wanita cukup bervariasi, antara lain seperti berikut:

- Gangguan menstruasi, dengan toksikan antara lain anilin, benzena, kloropren, merkuri anorganik, *polychlorinated biphenyls* (PCB), stirena, dan toluena.
- Aborsi atau infertil, dengan toksikan penyebab aborsi atau infertil antara lain gas anestesi, anilin, arsen (As), benzena, timbal (Pb), trikresil fosfat (TCP), sitotoksik, etilenoksida, dan formaldehida.
- Pertumbuhan janin terhambat atau berat badan lahir rendah/BBLR (*low birth weight*/LBW), yang disebabkan oleh toksikan seperti karbonmonoksida, formaldehid, PCB, toluena, dan vinil klorida (VC).
- Bayi lahir prematur, yang umumnya disebabkan oleh timbal (Pb), stres, dan panas.
- Teratogenik, disebabkan oleh heksakloropren, radiasi, merkuri anorganik, dan vinil klorida (VC).
- Kematian ibu, yang disebabkan oleh berilium (Be), dan benzena.
- Keganasan, yang disebabkan oleh DES atau virus hepatitis B.

Efek gangguan reproduksi yang mungkin timbul pada pekerja laki-laki juga bervariasi, antara lain sebagai berikut:

- Libido dan impoten, yang disebabkan antara lain oleh kloropren, mangan (Mn), timbal baik organik maupun anorganik, metil anorganik, toluena diisosianat, dan

vinil klorida.

- b. Tertis/infertil, dengan penyebabnya antara lain kloroprena, kepone, timbal organik atau organik, dan dibromo-kloropropan.
- c. Spermatotoksisitas, yang antara lain disebabkan oleh karbaril, Cs_2 , sitotoksik, panas, dibromo-kloropropan, radiasi, timbal (Pb), atau campuran toluendiamin/dinitro toluena.

Adapun efek pada hewan coba tercatat antara lain seperti berikut:

- a. Testis/infertil, yang penyebabnya antara lain benzena, benzopiren, boron, PB, epiklorohidrin, etilen dibromida, dan kadmium (Cd).
- b. Spermatotoksisitas, yang antara lain disebabkan oleh arsen (As), kloroprena, etilen glikol eter, etilen oksida, halotan, kepone, merkuri (Hg), N_2O , TCE, trietilenamin.
- c. Fototoksik, yang disebabkan oleh toksikan kloroform, diklorometan, selenium, etilendiklorida, etilendioksida, *polybrominated biphenyl* (PBB), merkuri anorganik, tetrakloroetilen, talium, trikloroetilen (TCE), vinil klorida (VC), N_2O , dan lain sebagainya.
- d. Teratogenik, yang disebabkan oleh arsen, benzopiren, klorodiflorometan, VC, kloroprena, monometil-formamid, akrilonitril, metil-etil keton.
- e. Kanker transplasental, yang umumnya disebabkan oleh toksikan seperti arsen (As), benzo[a]pirena, dan vinil klorida.

Evaluasi

Uji binatang percobaan untuk memeriksa efek yang merugikan dari suatu bahan kimia pada sistem reproduksi dilakukan dengan memberi pajanan toksikan terhadap seekor atau kedua induk yang sedang diuji sebelum kawin, kemudian diamati efek yang timbul pada hewan uji dan pada setiap keturunannya. Kadang-kadang perlakuan pajanannya diberikan pada seekor binatang yang sedang hamil.

Efek gangguan reproduksi akibat pajanan toksikan dapat diklasifikasikan dengan hasil-hasil temuan seperti analisis sperma, siklus menstruasi, libido, riwayat aborsi, apakah keturunannya lebih sedikit jumlahnya, bobot tubuh yang lebih ringan, atau dalam beberapa hal mengalami kerusakan. Uji multigenerasi kadang-kadang diperlukan untuk mendeteksi efek yang dapat diwariskan bagi generasi berikutnya.

SUMBER BACAAN

1. Klaassen, C.D. (2013). Casarett and Doull` s Toxicology, The Basic Science of Poisons. 8th Edition. New York: Mc Graw-Hill.
2. Winder, C., & Stacey N.H. (2005). Occupational Toxicology. 2nd Edition. London: CRC Press.
3. Williams, P., & Burson, J., eds. (1985). Industrial Toxicology. New York: Van Nostrand Reinhol.
4. Kurniawidjaja, L.M. (2009). Bahan Kuliah Toksikologi Industri. FKM-UI.

PERTANYAAN TINJAU ULANG

1. Sebutkan beberapa toksikan ginjal!
2. Sebutkan beberapa jenis kerusakan hati akibat toksikan!
3. Sebutkan dermatotoksikan penyebab kanker!
4. Jelaskan mekanisme terdepositnya toksikan di paru-paru!
5. Sebutkan toksikan penghambat impuls saraf!
6. Sebutkan toksikan lensa mata beserta efek toksiknya!
7. Sebutkan beberapa efek kesehatan reproduksi akibat pajanan toksikan pada pekerja wanita!



**BAB
6**

**Genotoksisitas dan
Karsinogenitas**

Pendahuluan – Tujuan Pembelajaran – Asam Deoksiribonukleat (*Deoxyribonucleic acid/DNA*) – Mutagenesis – Karsinogenesis – Metabolisme Karsinogenik – Pembagian Zat Kimia Berdasarkan Sifat Karsinogen – Jenis-jenis Karsinogen – Beberapa Struktur Molekul Senyawa Karsinogenik – Klasifikasi Karsinogen menurut IARC – Perbedaan Karsinogen dengan Zat Toksik Lain dan Obat-Obatan – Sumber Bacaan – Pertanyaan Tinjau Ulang

PENDAHULUAN

Penyebab utama terjadinya peristiwa karsinogenesis adalah adanya interaksi zat-zat kimia terhadap makromolekuler biologi seperti protein, DNA, dan RNA. Sejarah zat kimia karsinogen dimulai pada abad ke-18 dan tahun 1916. Salah satu hubungan antara kejadian kanker dan pekerjaan muncul pertama kali pada tahun 1778, oleh Sir Percival Pott, seorang ahli bedah London. Pott mengaitkan kanker skrotum, yang pada waktu itu dikenal sebagai "*soot-wart*", yang ditemukan pada pekerja penyapu cerobong asap akibat tar dan jelaga batu bara. Sementara itu, pada tahun 1920 ditemukan kasus kanker kandung kemih akibat *polyaromatic hydrocarbon* (PAH), yaitu benzo[a]pyrena dan dibenz[a,h]antrasen. Tahun 1937, amina aromatik ditemukan sebagai penyebab kanker kandung kemih. Selanjutnya, pada tahun 1960-an ditemukan fakta bahwa zat warna azo merupakan penyebab proliferasi sel hati. Semakin banyak kasus kanker yang dikaitkan dengan pajanan toksikan di masyarakat dan di tempat kerja. IARC telah menetapkan sejumlah bahan kimia sebagai bahan karsinogen.

TUJUAN PEMBELAJARAN

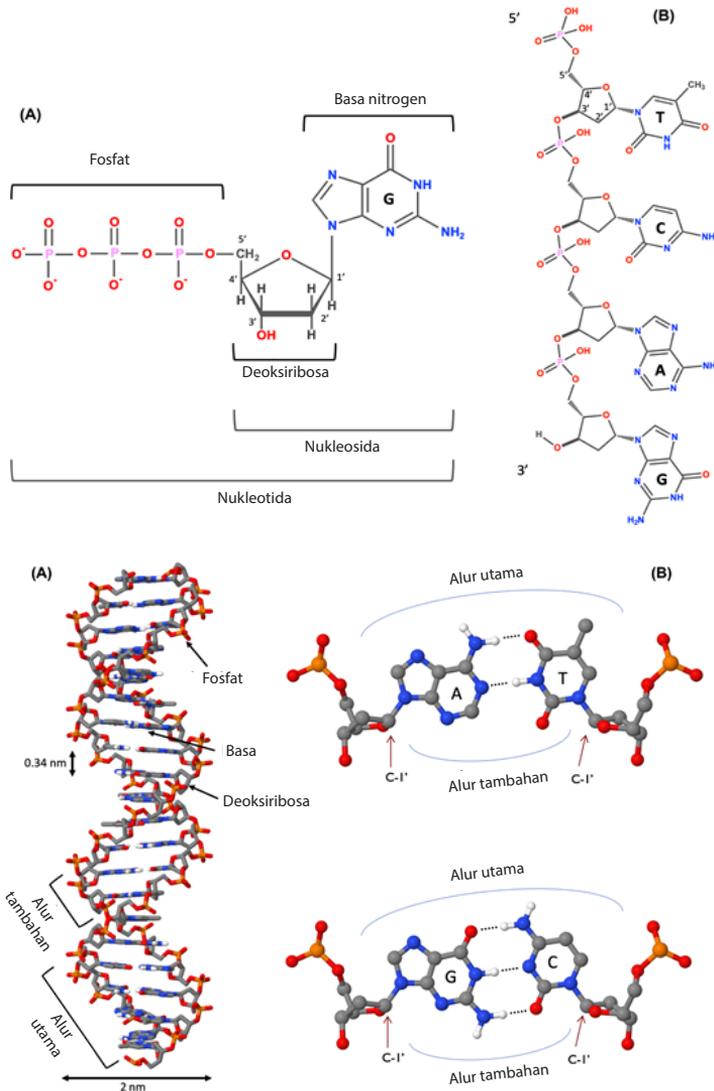
1. Mahasiswa mampu menjelaskan konsep dasar mutagenesis dan karsinogenesis.
2. Mahasiswa termotivasi dan dapat menggunakan informasi IARC dalam penetapan sifat dan level karsinogenik salah satu toksikan.

ASAM DEOKSIRIBONUKLEAT (*DEOXYRIBONUCLEIC ACID/DNA*)

Asam Deoksiribonukleat (*Deoxyribonucleic acid/DNA*) merupakan asam-asam nukleat yang mengandung instruksi genetik yang digunakan untuk perkembangan

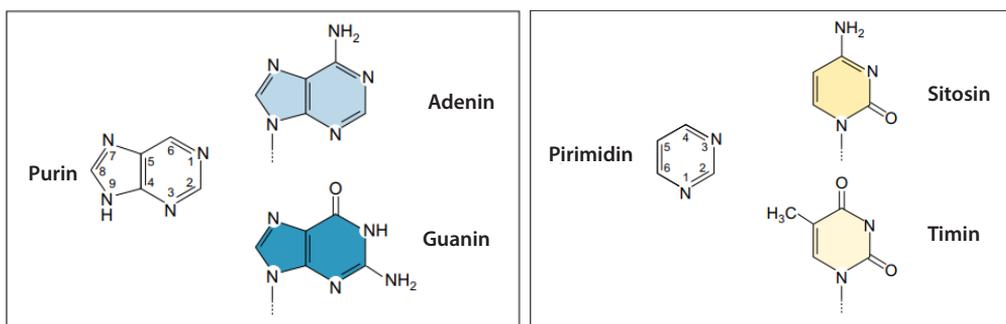
dan fungsi tubuh organisme hidup. Fungsi utama molekul DNA adalah sebagai tempat penyimpanan jangka panjang. DNA bersifat spesifik (pada setiap organisme hidup berbeda dengan lainnya).

DNA merupakan polimer panjang yang terbuat dari unit-unit yang berulang yang disebut nukleotida. Nukleotida dikelompokkan menjadi dua, yaitu purin (adenin dan guanin) serta pirimidin (timin dan sitosin).



Gambar 6.1 Struktur Asam Deoksiribonukleat (DNA)

(Sumber: Minchin & Lodge, 2019)

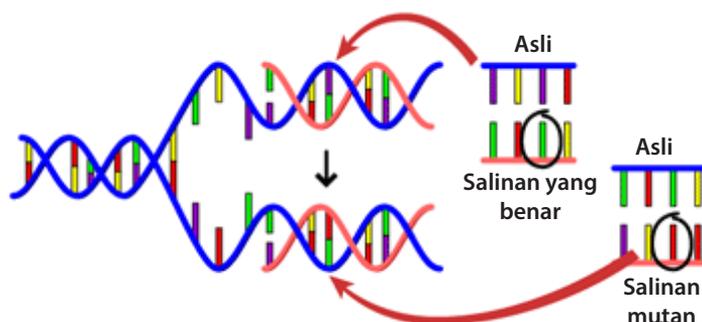


Gambar 6.2 Struktur Basa-Basa DNA

(Sumber: Pinkus *et al.*, 1965)

MUTAGENESIS

Mutagenesis adalah peristiwa perubahan di dalam rangkaian nukleotida suatu gen pada suatu organisme. Peristiwa mutagenesis menimbulkan ciri genetik yang baru atau genotipe yang berubah. Mutasi gen terjadi karena penambahan atau penghilangan (delesi) pasangan basa DNA atau penggantian pasangan basa yang keliru dalam molekul DNA akibat adanya kerusakan atau DNA yang termodifikasi pada basa-basanya (*DNA adduct*).



Gambar 6.3 Mutasi Gen

(Sumber : Understanding Evolution, n.d.)

Peristiwa mutagenesis dibedakan menjadi dua jenis, yaitu a) mutasi titik (*point mutation*) dan b) mutasi pergeseran kerangka (*frame-shift mutation*).

a. Mutasi Titik (*Point Mutation*)

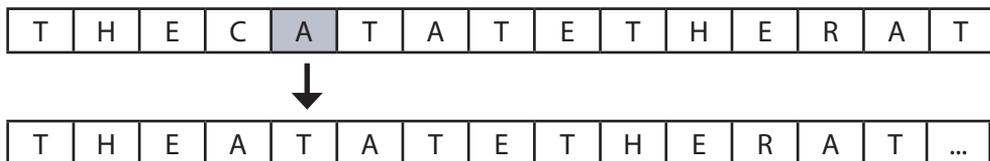
Mutasi titik terjadi sebagai akibat tersubstitusinya satu nukleotida (basa DNA) oleh yang lain di dalam rangkaian nukleotida tertentu suatu gen. Mutasi

titik dapat terjadi akibat modifikasi kimiawi basa DNA (reaksi basa dengan zat mutagen) atau substitusi oleh analog basa DNA. Mutasi titik terdiri atas dua jenis, yaitu:

- transisi, yakni substitusi suatu purin (kelompok pasangan basa DNA) oleh purin yang lain atau suatu pirimidin dengan pirimidin lain;
- transversi, yakni substitusi suatu purin oleh pirimidin atau sebaliknya.

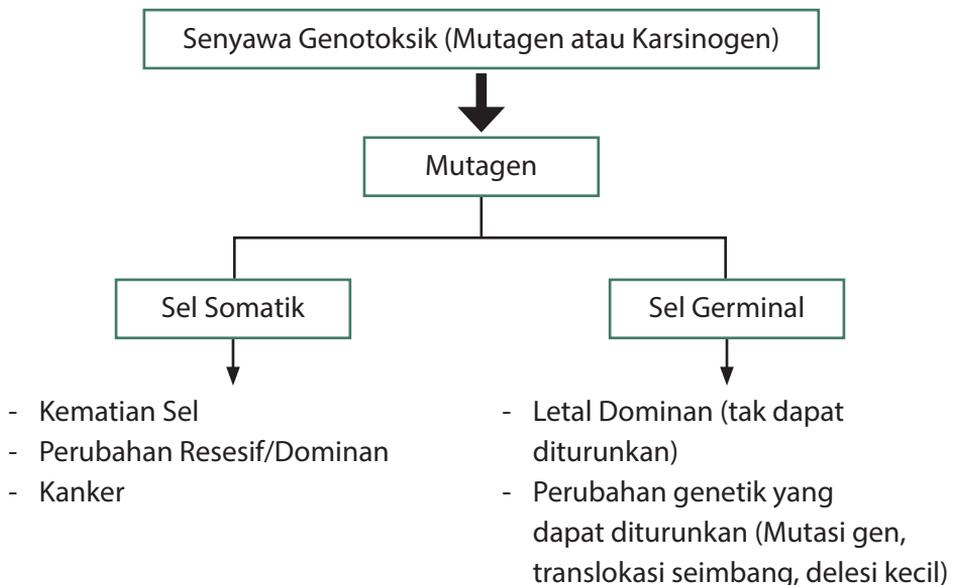
b. Mutasi Pergeseran Kerangka (*Frame-Shift Mutation*)

Mutasi pergeseran kerangka terjadi sebagai akibat penambahan atau kehilangan satu atau lebih nukleotida (basa DNA) di dalam suatu gen. Hasilnya adalah terbentuknya protein yang tidak berfungsi akibat urutan asam amino dari protein yang disandi di bagian distal adisi atau delesi itu berubah. Berikut ini sebagai contohnya.



Gambar 6.4 Contoh Mutasi Pergeseran Kerangka

Berikut adalah bagan terjadinya suatu peristiwa genotoksisitas.



Gambar 6.5 Bagan Peristiwa Genotoksisitas

Peristiwa mutasi umumnya terjadi selama masa replikasi DNA. Peristiwa mutasi dibedakan menjadi dua jenis, yaitu mutasi spontan dan mutasi terinduksi. Adapun zat yang menyebabkan terjadinya peristiwa mutasi adalah mutagen.

KARSINOGENESIS

Karsinogenesis adalah proses sel menjalani beberapa perubahan yang menyebabkannya menjadi abnormal dan memulai fase pertumbuhan menjadi tidak terkontrol yang menyebabkan sel-sel tersebut menyebar.

Adapun neoplasma (pertumbuhan baru) merupakan sejumlah jaringan abnormal yang kecepatan pertumbuhannya berlebihan dan tidak terkendali serta bertahan dengan cara menyesuaikan diri dengan lingkungannya. Salah satu bentuk neoplasma adalah tumor. Tumor dibedakan menjadi dua, yaitu tumor jinak (*benign tumor*) dan tumor ganas (*malignant tumor*).

Tumor jinak pada dasarnya tumbuh hanya dengan ekspansi rendah, tumbuh perlahan, dan berbahaya dalam hal posisi, komplikasi, atau produksi hormon yang berlebihan. Sering kali tumor jinak tidak memerlukan perawatan, tetapi mereka dapat menjadi berbahaya jika mereka tumbuh cukup besar untuk menekan organ vital, pembuluh darah, atau saraf. Dalam kasus seperti itu, mereka umumnya diangkat melalui operasi, yang juga memungkinkan patolog untuk mengonfirmasi bahwa mereka tidak ganas. Sementara itu, tumor ganas tumbuh dengan cepat, ganas, serta dapat menembus dan menghancurkan jaringan yang berdekatan, dan dapat bermetastasis, atau berjalan melalui sirkulasi ke bagian tubuh yang jauh dan membentuk tumor baru. Secara umum tingkat keganasan kira-kira sebanding dengan tingkat di mana tumor gagal mencapai diferensiasi histologis. Beberapa contoh tumor disebutkan pada tabel berikut.

Tabel 6.1 Beberapa Contoh Tumor

Sel	Tumor Jinak	Tumor Ganas
Jaringan epitel Lapisan permukaan kelenjar	Polip (<i>Polyp</i>); papiloma (<i>papilloma</i>) Ademoma (<i>ademomma</i>)	Karsinoma (<i>carcinoma</i>) adenokarsinoma (<i>adenocarcinoma</i>)
Jaringan ikat	Osteoblas (<i>osteoblasts</i>) → Osteoma (<i>osteoma</i>) Fibroblas (<i>fibroblasts</i>) →	Sarkoma (<i>sarcoma</i>) Osteosarkoma (<i>osteosarcoma</i>) Fibrosarkoma (<i>fibrosarcoma</i>)

Sel	Tumor Jinak	Tumor Ganas
	fibroma (<i>fibroma</i>)	Mielomas (<i>myelomas</i>) Limfomas (<i>lymphomas</i>) Leukemia (<i>Leukemias</i>)
Otot skeletal Otot polos Otot lurik	Leiomioma (<i>leiomyoma</i>) Rabdomioma (<i>rhabdomyoma</i>)	Leiomiosarkoma (<i>leiomyosarcoma</i>) Rabdomiosarkoma (<i>rhabdomyosarcoma</i>) Habdomiosarkoma (<i>Habdomyosarcoma</i>)
Sel glia	Glioma (<i>Glioma</i>)	Glioma ganas (<i>malignant glioma</i>)
Jaringan Saraf	Sel Schwann (<i>Schwann cells</i>) → Sel ependimal Schwanoma (<i>Schwannoma</i> <i>Ependymal cells</i>) → Ependiomoma (<i>Ependyomoma</i>) Kecuali melanosit (<i>melanocytes</i>) → Nevus (<i>nevus</i>)	Schwanoma ganas (<i>malignant Schwannoma</i>) Kecuali Astrosit (<i>astrocyte</i>) → Glioblastoma (<i>glioblastoma</i>) Neuroblast (<i>neuroblast</i>) → neuroblastoma (<i>neuroblastoma</i>) Melanosit (<i>melanocytes</i>) → melanoma (<i>melanoma</i>)

Karsinogenesis terjadi dalam beberapa tahap. Tahap-tahap terjadinya peristiwa karsinogenesis adalah sebagai berikut:

- I. Pembentukan neoplasma oleh zat kimia
- II. Inisiasi

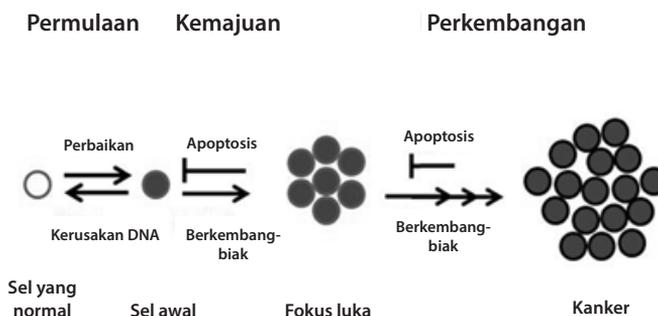
Pada tahap inisiasi, senyawa kimia memasuki sel kemudian mengalami metabolisme menjadi zat karsinogenik. Selanjutnya, zat karsinogenik menyerang dan mengubah kode genetik secara ireversibel. Mutasi yang terjadi tidak dapat diperbaiki dan sel yang mengalami mutasi akan mengalami perubahan fenotipe

- III. Promosi

Pada tahap ini sel terinisiasi mengalami penyesuaian fisiologi, biokimiawi, dan memberi sifat baru. Sel-sel tersebut tidak mengenali sel normal dan jaringannya serta mulai tumbuh secara cepat.

- IV. Konversi dan Progresi

Proses ini ditandai dengan perubahan biokimia dan/atau morfologik dalam aktivitas dan struktur genom.



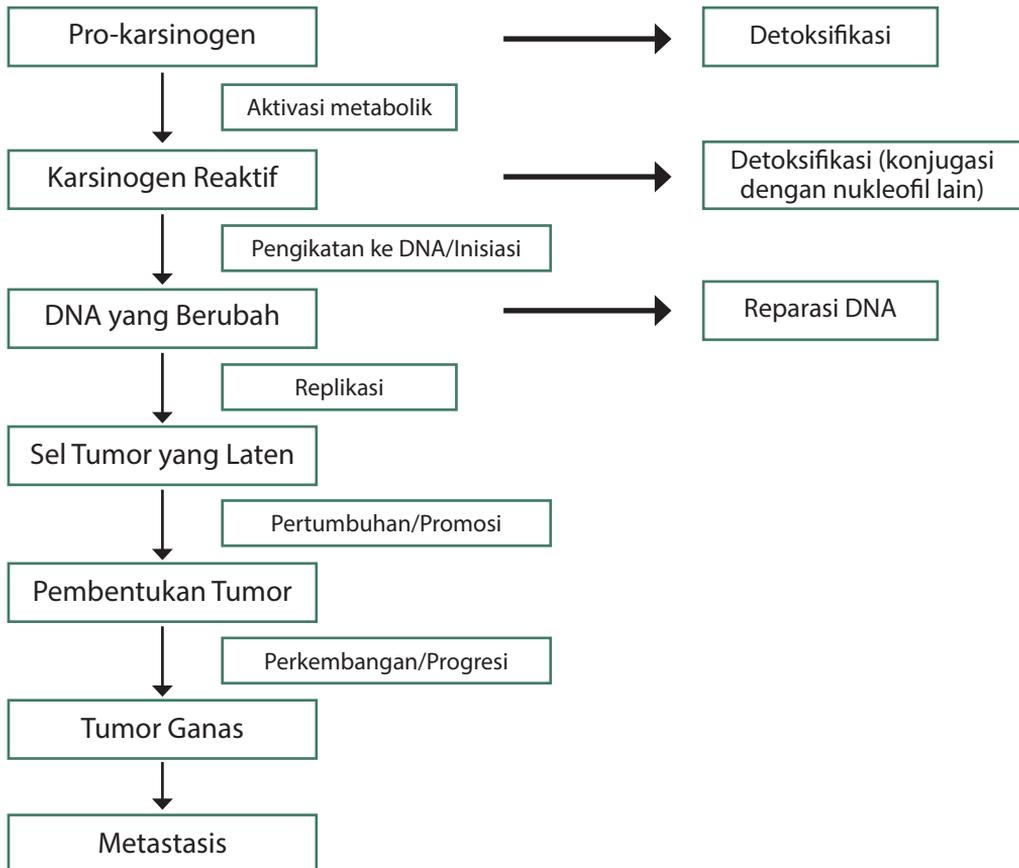
Gambar 6.4 Tahapan Karsinogenesis

(Sumber: Plošnik *et al.*, 2016)

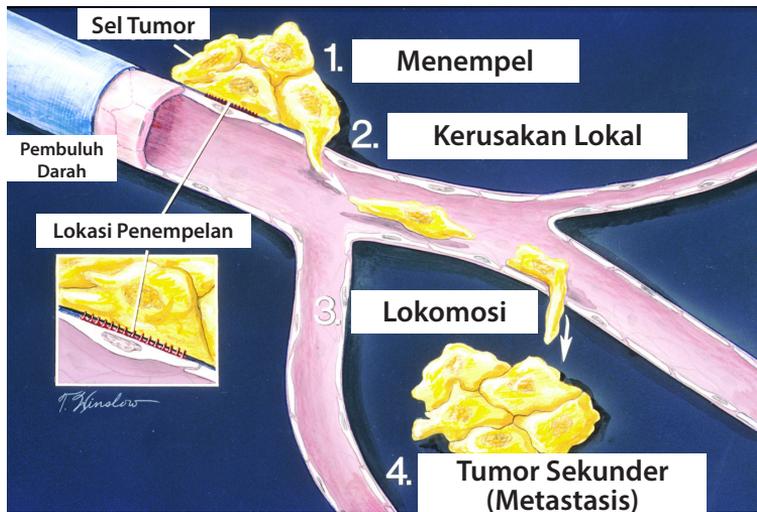
Tabel 6.2 Ciri Khas Utama Inisiasi, Promosi, dan Progresif

Tahap	Mekanisme Utama	Ciri Khas	Contoh
Inisiasi	<ul style="list-style-type: none"> Mutasi pada target kritis, seperti onkogen (<i>oncogenes</i>) dan tumor gen supresor (<i>suppressor genes</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> Terjadi sangat cepat Tidak membutuhkan aplikasi berulang dari agen, implikasi dari bahan kimia <i>non-threshold</i> Tidak dapat diubah setelah fiksasi (<i>fixation</i>) oleh replikasi sel 	<ul style="list-style-type: none"> 7,12-dimetilbenz-[a]-antrasen (DMBA) N-metil-N-nitrosurea Benzo[a]pirena (B[a]P)
Promosi	<ul style="list-style-type: none"> Peningkatan atau represi ekspresi gen (<i>gene expression</i>) Penghambatan apoptosis Perubahan fungsional saja— tidak langsung terjadi peristiwa mutagenik Ekspansi klonal sel yang dimulai 	<ul style="list-style-type: none"> Terjadi secara lambat Membutuhkan aplikasi berulang dari promotor Reversibel, setidaknya pada tahap awal proses 	<ul style="list-style-type: none"> Tetradekanoil-forbol asetat (TPA; forbol ester) 2, 3, 7, 8-tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD)
Progresi	<ul style="list-style-type: none"> Ketidakstabilan genom yang semakin kompleks (perubahan kromosom, amplifikasi gen) 	<ul style="list-style-type: none"> Irreversibel 	<ul style="list-style-type: none"> Garam arsenik, fiber asbetos, benzena

Tahap	Mekanisme Utama	Ciri Khas	Contoh
	<ul style="list-style-type: none"> Seleksi lanjutan sel dengan genotipe/fenotipe yang memberikan keuntungan pertumbuhan dalam kondisi lingkungan ekstraseluler 	<ul style="list-style-type: none"> Kelangsungan hidup sel yang paling agresif terjadi oleh tekanan evolusioner yang diberikan oleh lingkungan seluler (sistem kekebalan tubuh, kemoterapi) Peningkatan laju pertumbuhan, invasi, metastasis 	



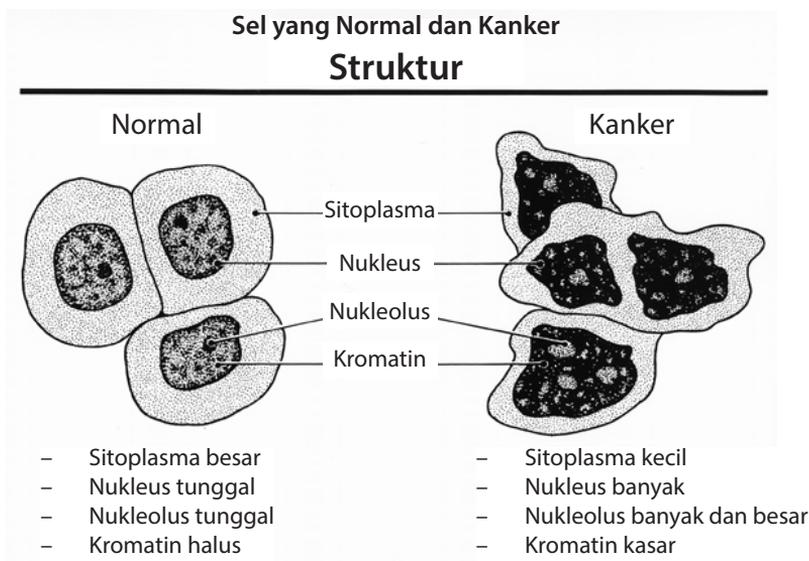
Gambar 6.5 Tahapan Karsinogenesis



Gambar 6.6 Metastasis Kanker

(Sumber: Trends Updates, n.d.)

Sel kanker berbeda dengan sel tubuh normal. Perbedaan tersebut dapat dilihat dari ukuran sitoplasma sel kanker yang lebih kecil daripada sel normal. Sel kanker memiliki lebih dari satu inti sel. Nukleolus pada sel kanker berjumlah lebih dari satu dengan ukuran yang lebih besar. Selain itu, benang kromatin pada sel kanker tidak beraturan. Perbedaan antara sel tubuh normal dan sel kanker dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 6.6 Perbedaan Struktur Sel Normal dan Sel Kanker

(Sumber: Alfonse *et al.*, 2014)

Untuk dapat menimbulkan kanker, suatu zat kimia karsinogen bergantung pada dosis. Suatu dosis yang diberikan akan memberikan perubahan yang permanen. Dosis berulang memberi sifat aditif pada perubahan tersebut. Setelah pada sistem sel mencapai jumlah yang cukup, replikasi berulang akan menghasilkan daerah neoplasma yang dapat terlihat.

Sementara itu, kemampuan metabolisme karsinogen dalam tubuh dipengaruhi antara lain oleh jenis/struktur kimia karsinogen serta jaringan atau sel di mana reaksi tersebut terjadi. Waktu yang dibutuhkan untuk menghasilkan suatu tumor yang dapat terdeteksi akan bervariasi.

Waktu dan dosis merupakan faktor penting dalam mengkaji sifat suatu zat kimia karsinogen. Dosis kecil tidak memberi tanda yang nyata secara visual, namun efeknya bersifat aditif yang pada jangka waktu tertentu akan menghasilkan tumor.

METABOLISME KARSINOGENIK

Untuk beberapa senyawa tertentu, terjadi konversi metabolik, yaitu detoksifikasi zat, sedangkan aktivitas karsinogen relatif bergantung pada reaksi detoksifikasi. Faktor lain yang berperan ialah stabilitas selama transpor serta permeabilitas melalui membran. Adapun detoksifikasi senyawa kimia bergantung pada struktur kimia, spesies, strain hewan, dan kondisi lingkungan.

PEMBAGIAN ZAT KIMIA BERDASARKAN SIFAT KARSINOGEN

Zat kimia karsinogen terbagi menjadi beberapa tipe sebagai berikut:

a. *Direct Acting/Primary Carcinogen*

Zat kimia karsinogen jenis ini merupakan zat yang reaktif langsung menyebabkan kanker pada tempat pajanan atau jaringan lain, tanpa mengalami aktivasi metabolik. Karsinogen utama (*primary carcinogen*) memiliki struktur kimia reaktif, yang pada umumnya merupakan reaktan yang elektrofilik. Contohnya adalah zat pengalkilasi.

b. *Secondary/Procarcinogen*

Zat kimia prokarsinogen merupakan senyawa kimia yang membutuhkan aktivasi metabolik sebelum dapat melakukan aksi karsinogenik. Pada umumnya dapat memengaruhi jaringan lain yang spesifik. Contoh zat kimia prokarsinogen

antara lain PAH, amina aromatik, alkil nitrosamin, mikotoksin (afatoksin B), toksin tanaman (safrol, sikasin, pirolizidin alkaloid), derivat halogen (CCl₄), tioamida, dan etionin.

c. Cocarcinogen

Kokarsinogen (*cocarcinogen*) bukanlah karsinogen, namun dapat meningkatkan potensi timbulnya efek kanker dari karsinogen lain ketika terdapat bersama-sama. Zat ini dapat memperpendek waktu laten sel tumor.

d. Beberapa Logam dan Derivatnya

Toksikan jenis ini belum dapat diklasifikasikan termasuk karsinogen jenis apa. Contohnya adalah logam nikel (Ni), kobalt (Co), krom (Cr), timbal (Pb), mangan (Mn), kadmium (Cd), dan berilium (Be).

JENIS-JENIS KARSINOGEN

a. Karsinogen Alamiah

- Safrol (sassafras)
- Pirolizidin alkaloid (senecio, krotolaria, heliotropium)
- N-metil-N-formilhidrazin
- Flavonoid quercetin (*Quercetin-flavonoid*)
- Mitomisin C
- Griseofulvin

b. Karsinogen Sintetis

- 3-metilklorantem
- 7,12-dimetilbenz[a]antrasen
- 2-naftilamina
- Dietilnitrosamin
- Uretan
- Thiourea
- 3-hidroksi xantin
- 4-dimetilaminoazobenzen
- 4-nitroquinolin-1-oksida

BEBERAPA STRUKTUR MOLEKUL SENYAWA KARSINOGENIK

Zat-zat yang bersifat karsinogenik bermacam-macam bentuknya. Mulai dari bentuk logam hingga senyawanya. Berikut merupakan pengelompokan beberapa struktur molekul senyawa yang bersifat karsinogenik:

- Logam, seperti arsenik trioksida dan krom heksavalen.
- Zat pengalkilasi, misalnya azaridina, bis(klorometil)eter, etilen dibromida.
- Hidrokarbon, seperti benzena dan vinil klorida.
- Hidrazin dan karbamat.
- Amina aromatik, misalnya benzidine dan 2-naftilamin.
- Nitril tak jenuh, misalnya akrilonitril.

KLASIFIKASI KARSINOGEN MENURUT IARC

International Agency Research on Cancer (IARC), suatu badan dunia yang melaksanakan berbagai macam penelitian mengenai kanker, mengklasifikasikan karsinogen menjadi lima grup sebagai berikut:

- Group 1** : Diketahui bersifat karsinogen terhadap manusia
Group 2A : Diduga (*probably carcinogen*) karsinogen terhadap manusia
Group 2B : Diperkirakan (*possibly carcinogenic*) karsinogen terhadap manusia
Group 3 : Tidak dapat diklasifikasikan
Group 4 : Diketahui tidak bersifat karsinogen terhadap manusia

Tabel 6.3 Contoh Bahan Kimia beserta Klasifikasi Karsinogen

Bahan Kimia	Klasifikasi IARC
Etanol (alkohol diminum)	Grup 1
Minyak mineral (<i>mineral oils</i>) (<i>untreated</i>)	Grup 1
Benzena	Grup 1
Formaldehida	Grup 1
Akrilonitril	Grup 2A
Diklorometana	Grup 2A
Stiren	Grup 2B
Metil metakrilat (monomer)	Grup 3

PERBEDAAN KARSINOGEN DENGAN ZAT TOKSIK LAIN DAN OBAT-OBATAN

Karsinogen memiliki berbagai macam perbedaan yang mendasar jika dibandingkan dengan xenobiotika lain (misalnya zat toksik lain ataupun obat-obatan). Perbedaan tersebut antara lain dalam hal

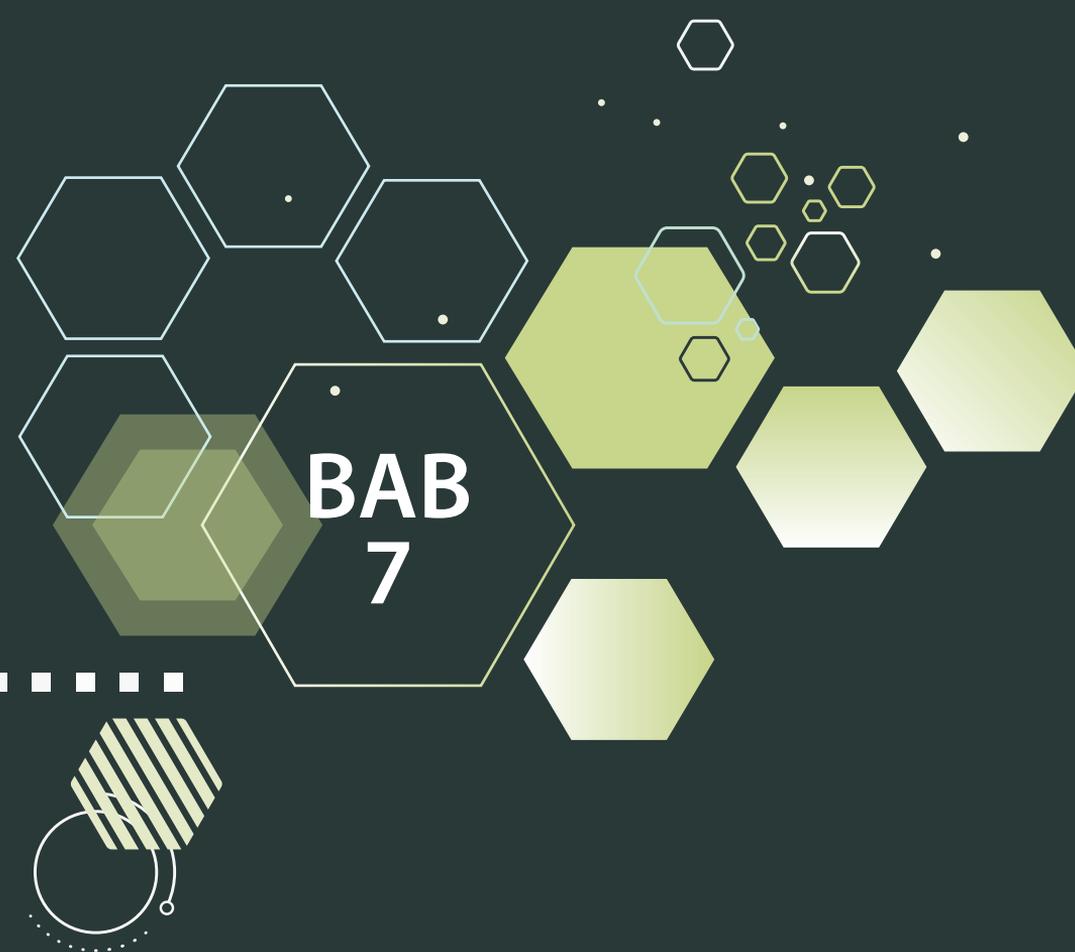
- a. mekanisme aksi biasanya ireversibel;
- b. dosis tunggal bersifat aditif;
- c. dapat memiliki efek sinergis dengan karsinogen atau nonkarsinogen lainnya di lingkungan; dan
- d. mekanisme utama, khususnya interaksi dengan bahan genetik dan makromolekul lainnya.

SUMBER BACAAN

1. Klaassen, C.D. (2013). Casarett and Doull's Toxicology, The Basic Science of Poisons. 8th Edition. New York: Mc Graw-Hill.
2. Winder, C., & Stacey N.H. (2005). Occupational Toxicology. 2nd Edition. London: CRC Press.
3. Williams, P., & Burson, J., eds. (1985). Industrial Toxicology. New York: Van Nostrand Reinhol.
4. Budiawan. (2009). Bahan Kuliah. FKM-UI.
5. Plošnik, A, Vračko, M, Sollner, D.M. (2016). Mutagenic and Carcinogenic Structural Alerts and Their Mechanisms of Action. *Arh Hig Rada Toksikol*, 67, 169 –182.
6. Minchin, S., Lodge, J. (2019). Understanding Biochemistry: Structure and Function of Nucleic Acids. *Essays Biochem*, 63(4), 433 –456. doi:10.1042/EBC20180038.
7. Alfonse, M., Aref, M. M., & M.Salem, A.-B. (2014). An Ontology-Based System for Cancer Diseases Knowledge Management. *International Journal of Information Engineering and Electronic Business*, 6(6). <https://doi.org/10.5815/ijieeb.2014.06.07>
8. Pinkus, J. L., Woodyard, G. G., & Cohen, T. (1965). The Structures of the Isoisatogens. *Journal of Organic Chemistry*, 30(4), 1104–1107. <https://doi.org/10.1021/jo01015a037>
9. Trends Updates. (n.d.). North American researchers isolate metastasis inhibitor. <http://trendsupdates.com/north-american-researchers-isolate-metastasis-inhibitor/>
10. Understanding Evolution. (n.d.). The causes of mutations. https://evolution.berkeley.edu/evolibrary/article/evo_20

PERTANYAAN TINJAU ULANG

1. Jelaskan mengenai mutasi titik dan mutasi pergeseran kerangka!
2. Sebutkan perbedaan antara sel tubuh normal dengan sel kanker!
3. Bagaimana mekanisme suatu sel kanker mengalami metastasis?
4. Jelaskan sifat karsinogenik salah satu toksikan, misalnya arsenik berdasarkan informasi dari IARC!



**BAB
7**

Metode Uji Toksisitas

Pendahuluan – Tujuan Pembelajaran – Toksikologi Deskriptif – *In Vitro Assay* – Toksisitas Testing Menggunakan Hewan Eksperimen – *Case Report* – Studi Epidemiologi – Terminologi Dosis-Respons – Spesies dan Jumlah Hewan Coba – Efek yang Dipantau – Durasi Paparan – Cara Pemberian Toksikan – Pemberian Dosis Toksikan – Evaluasi Data – Kategori Toksisitas Relatif – Ekstrapolasi – Contoh Perhitungan TLV Atau NAB – Sumber Bacaan – Pertanyaan Tinjau Ulang

PENDAHULUAN

Bahan kimia tidak dapat dipisahkan dari kehidupan manusia sehari-hari. Pada awalnya, bahan kimia digunakan tanpa diketahui efek buruknya, seperti penggunaan asbes, benzena, formaldehid, dan lain sebagainya. Peristiwa keracunan menyadarkan manusia bahwa ada risiko kesehatan bahkan kematian dalam menggunakan bahan kimia. Timbul pertanyaan berapa dosis aman untuk digunakan selama masa hidup manusia? Berapa dosis efektif bila bahan kimia itu digunakan untuk pengobatan namun tidak menimbulkan efek samping dan gangguan kesehatan lainnya? Apa saja potensi bahaya dari bahan-bahan kimia tersebut? Apa saja risiko bahan-bahan kimia tersebut bagi kesehatan dan ekosistem? Bagaimana keamanan penggunaan bahan-bahan kimia tersebut?

Serangkaian uji coba dilakukan oleh manusia untuk mendapatkan jawaban agar aman menggunakan bahan kimia, bahkan pada jaman sebelum masehi dikenal Mithridates VI (131-63 SM) mempelajari cara pencegahan dan penanggulangan keracunan secara sistematis. Ia menggunakan dirinya dan tawanan sebagai kelinci percobaan untuk menguji racun dan antidotnya, dengan cara mengkonsumsi racun dan campuran racun lain yang diyakini dapat berfungsi sebagai penawar racun untuk melindungi dirinya (*mithridatic*), namun ia meninggal dalam usia muda karena keracunan.

Perkembangan selanjutnya, digunakan hewan coba dalam uji toksisitas konvensional yang mengkaji serangkaian efek akibat paparan toksikan dalam berbagai dosis untuk berbagai masa paparan. Saat ini dikenal berbagai metode dalam mendapatkan data toksisitas selain metode *in vivo* menggunakan hewan coba, yaitu *in vitro assays*, berdasarkan laporan kasus dan studi epidemiologi.

In vitro assays adalah uji toksisitas yang dilakukan di luar tubuh dengan menggunakan sel atau jaringan. *In vitro assays* awal mulanya digunakan untuk penentuan toksikologi genetik, saat ini telah berkembang menjadi tools yang sangat penting dalam uji toksisitas suatu bahan kimia sebagai pengganti metode *in vivo* penggunaan hewan dalam toksisitas testing. Teknik ini terbukti sangat efektif, cepat, sensitif, dapat digunakan untuk mengkaji mekanisme toksik dalam sel, molekul, serta dapat digunakan untuk toksisitas bahan beberapa bahan kimia dalam campuran (*chemical mixtures*). Dengan prinsip 3R's yaitu *reduction, refinement, replacement*, uji toksisitas *in vivo* dengan menggunakan hewan mulai ditinggalkan, sebagai contoh OECD *Guidelines for Testing of Chemicals* No. 401 yang menggunakan hewan untuk penentuan toksisitas akut LD₅₀ telah dihapus. Peraturan di Uni Eropa dan Amerika juga sudah mulai dengan *non-animal testing* dalam uji kosmetik. Namun demikian, karena beberapa keterbatasannya uji *in vitro* masih belum dapat menggantikan uji *in vivo* pada hewan coba. Fokus dari sesi ini adalah uji toksisitas dengan menggunakan hewan coba.

TUJUAN PEMBELAJARAN

1. Mahasiswa mampu mengumpulkan, mengorganisir, menganalisis dan mengucapkan kembali, serta menjelaskan informasi tentang konsep dasar uji coba toksisitas pada hewan.
2. Mahasiswa mampu menjelaskan cara penetapan TLV atau NAB berdasarkan data uji toksisitas.

TOKSIKOLOGI DESKRIPTIF

Toksikologi deskriptif merupakan salah satu pembagian toksikologi yang langsung meneliti toksisitas suatu bahan kimia pada hewan percobaan. Tujuannya adalah untuk memperoleh informasi mengenai beberapa hal berikut:

- Hubungan dosis dan efek yang timbul dalam berbagai masa pajanan
- Organ target
- Sistem Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi (ADME) toksikan
- Toksisitas khusus (misalnya teratogen, mutagen, dan karsinogen)

Terdapat bermacam-macam uji toksisitas yang tergantung dari:

1. Jenis studi (*single dose, repeated dose*).
2. *Endpoint* yang diuji (*lethal dose, karsinogenesis, iritasi mata, sensitisasi pada kulit, genototoksitas, dan lain-lain*).

Tabel 7.1. Jenis-jenis Uji Toksisitas

Jenis Uji Toksisitas	Tujuan	Durasi Observasi	Spesies
Uji Toksisitas Akut	<ol style="list-style-type: none"> 1. Memberikan perkiraan toksisitas intrinsik bahan, seringkali dinyatakan perkiraan LD (misalnya LD₅₀). 2. Memberikan informasi tentang organ target dan manifestasi klinis toksisitas lainnya. 3. Mengidentifikasi perbedaan spesies dan spesies yang rentan. 4. Menetapkan reversibilitas respons toksik. 5. Memberikan informasi yang akan membantu dalam desain dan pemilihan dosis untuk studi jangka panjang (subkronis, kronis). 	Hewan uji diobservasi pada berbagai interval selama 14 hari.	Spesies yang sering digunakan adalah tikus (jantan dan betina). Sedangkan kelinci sering digunakan pada uji toksisitas dermal akut.
Oral LD ₅₀	Hasil dari studi oral penting untuk pengujian obat, keracunan makanan, dan keracunan bahan rumah tangga secara tidak sengaja. Studi letalitas yang paling sering dilakukan adalah oral LD ₅₀ karena lebih	Puasa (16 hingga 24 jam).	Hewan yang digunakan acak.

Jenis Uji Toksisitas	Tujuan	Durasi Observasi	Spesies
	mudah dan murah daripada teknik lainnya.		
Dermal LD ₅₀	Studi dermal LD ₅₀ dilakukan pada toksikan yang memiliki potensi rute pajanan melalui kulit. Uji ini dirancang untuk memberikan informasi tentang efek lokal, terutama iritasi kulit dan korosi.	Hewan disiapkan setidaknya 24 jam sebelum eksperimen dimulai, dan area aplikasi disiapkan untuk mencakup sekitar 10% dari total luas permukaan tubuh.	Kelinci merupakan hewan digunakan untuk uji iritasi kulit, karena kelinci memiliki kulit yang relatif sensitif dibandingkan dengan kulit manusia.
Inhalasi LD ₅₀	Material toksik yang diangkut melalui gas, aerosol, asap atau ventilasi memerlukan penentuan Inhalasi Akut LD ₅₀ .	4 sampai 24 jam pada bahan uji dalam konsentrasi yang meningkat.	Spesies <i>rodent</i> dan <i>nonrodent</i> .
Iritasi kulit dan mata	Untuk menguji kemampuan bahan kimia dalam menyebabkan iritasi atau korosi pada kulit dan untuk menentukan derajat iritasi mata.	3 sampai 21 hari setelah pengaplikasian pada mata dan 14 hari pada kulit.	Kelinci (kulit).
Sensitisasi	Untuk mengevaluasi bahan kimia yang berpotensi membuat kulit sensitif.	Selama 2 hingga 4 minggu.	<i>Guinea pigs</i> (kulit yang dicukur).
Subakut	Untuk mendapatkan informasi tentang toksisitas suatu bahan kimia setelah pemberian berulang atau biasanya 14 hari dan sebagai informasi untuk menetapkan	14 hari.	Tikus dan anjing.

Jenis Uji Toksisitas	Tujuan	Durasi Observasi	Spesies
	dosis atau studi subkronis.		
Subkronik	Tujuan utama dari studi subkronik adalah untuk menetapkan NOAEL dan untuk menentukan efek toksikologi dari pemberian berulang bahan kimia uji pada organ target potensial dengan dosis subkronis.	90 hari (paling umum).	Studi subkronik biasanya dilakukan pada 2 spesies (biasanya tikus dan anjing sesuai dengan Badan Pengawas Obat dan Makanan AS/FDA) dan tikus (sesuai dengan Badan Perlindungan Lingkungan AS/EPA).
Kronik	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menilai efek toksik dari bahan kimia dengan dosis yang lebih rendah dan lebih sering diberikan, sehingga dapat menganalisis efek kumulatif pada pajanan berulang. 2. Memeriksa efek toksikologi dari peningkatan bahan kimia dalam waktu yang lama. 3. Mengidentifikasi pemulihan subjek setelah penghilangan sumber pajanan. 4. Memprediksi efek buruk jangka panjang pada kesehatan yang muncul pada spesies karena pajanan terputus-putus, 	6 bulan hingga 2 tahun (rodent) dan 1 tahun atau dapat lebih panjang (nonrodent). Jangka waktu pemajanan bergantung juga pada periode pajanan pada manusia kimia tersebut adalah aditif makanan dengan potensi paparan seumur hidup pada manusia, studi kronis dengan durasi hingga 2 tahun kemungkinan diperlukan.	Direkomendasikan 2 jenis spesies rodent dan nonrodent (tikus dan anjing).

Jenis Uji Toksisitas	Tujuan	Durasi Observasi	Spesies
	berulang atau terus-menerus.		
Toksisitas <i>development</i> dan reproduksi	Untuk menguji agen yang berpotensi memberikan pengaruh pada perkembangan dan reproduksi.	Untuk mendeteksi potensi teratogenisitas dari suatu bahan kimia, agen diberikan dalam waktu 7 hingga 10 hari (masing-masing untuk rodent dan kelinci) setelah implantasi. Periode pembelahan sel dan embriogenesis ini merupakan periode yang singkat untuk mendeteksi teratogen dan toksisitas perkembangan dan reproduksi pada spesies.	Uji kesuburan dan performa reproduksi secara umum (segmen I) biasanya dilakukan pada tikus. Uji potensi bahan kimia untuk mengganggu embrionik dan/atau perkembangan janin (segmen II) menggunakan 2 spesies, termasuk nonrodent (biasanya kelinci). Toksisitas perinatal dan postnatal (segmen III) biasanya dilakukan pada tikus.
Karsinogenisitas & Mutagenisitas	<ul style="list-style-type: none"> • Untuk mengidentifikasi jalur yang terlibat dalam pembentukan tumor. • Untuk membuktikan bahwa suatu bahan kimia tidak memiliki kemampuan untuk menginduksi pembentukan kanker • Untuk menguji kemampuan suatu bahan kimia untuk menyebabkan mutasi 	Studi karsinogenisitas <i>in vivo</i> memerlukan waktu selama 18 sampai 24 bulan. Pedoman Uni Eropa menetapkan minimal 18 bulan untuk <i>mice</i> dan 24 bulan untuk <i>rats</i> ; Peraturan Amerika Serikat dan OECD mewajibkan studi dilakukan setidaknya selama 18 hingga 24 bulan pada <i>mice</i> dan 24 hingga 30 bulan pada <i>rats</i> atau	Tikus, <i>Salmonella typhimurium</i> dan <i>E. coli</i> .

Jenis Uji Toksisitas	Tujuan	Durasi Observasi	Spesies
		selama masa hidup spesies jika spesies memiliki kemampuan bertahan hidup tinggi.	
Bioassay Onkogenisitas	Untuk mengevaluasi potensi onkogenik (karsinogenik) suatu bahan kimia.	18 bulan hingga 2 tahun untuk <i>mice</i> dan 2 hingga 2,5 tahun untuk <i>rats</i> .	<i>Rats</i> dan <i>mice</i> .
Penilaian Neurotoksisitas	Untuk mengevaluasi efek neurologis potensial suatu senyawa.	Berdasarkan legislasi Eropa untuk bahan kimia industri (REACH), penilaian neurotoksisitas hanya dilakukan pada senyawa yang diproduksi ≥ 10 ton pertahun. Uji yang dilakukan berupa uji toksisitas oral selama 28 hingga 90 hari pada hewan pengerat.	Tikus dan monyet (untuk mengevaluasi efek tingkat rendah dari suatu neurotoksikan).
Penilaian Immunotoksisitas	Untuk mengevaluasi potensi efek toksik dari bahan kimia dan produk terapan yang baru pada sistem kekebalan.	Untuk menilai imunotoksisitas yang diinduksi obat, penelitian biasanya dilakukan pada hewan pengerat selama 28 hari dengan dosis harian berturut-turut.	Tikus.

(Sumber: European Medicines Agency, 2006; Klaassen, 2013; Klaassen and Watkins III, 2015; Klaassen, 2019; Legradi *et al.*, 2018; CCOHS, 2020)

Pada dasarnya, metode yang digunakan dalam uji toksisitas untuk toksikologi adalah berdasarkan 3 cara:

1. *In vitro assays*
2. *In vivo method* menggunakan hewan percobaan

3. *Case report*
4. *Epidemiologi studies*

IN VITRO ASSAY

Istilah *in vitro assays* adalah uji toksisitas dilakukan menggunakan sel atau jaringan dan dilakukan di luar tubuh. *In vitro assays* awal mulanya dikembangkan sejak ditemukannya tes Ames untuk penentuan toksikologi genetik. Sejak saat itu, metode *in vitro* mulai dikembangkan dan merupakan *tools* yang sangat penting dalam proses *risk assessment*. Saat ini, *in vitro assays* mulai dipakai sebagai uji toksisitas suatu bahan kimia berdasarkan prinsip 3R's (*Reduction, refinement, replacement*) penggunaan hewan dalam toksisitas testing. Teknik ini terbukti sangat efektif, cepat, sensitif, dapat digunakan untuk mengkaji mekanisme toksik dalam sel, molekul, serta dapat digunakan untuk toksisitas bahan beberapa bahan kimia dalam campuran (*chemical mixtures*).

Toksistas testing menggunakan hewan tidak lama lagi akan dihapuskan dari peraturan, beberapa contohnya OECD *Guidelines for Testing of Chemicals* No. 401 yang menggunakan hewan untuk penentuan akut LD₅₀ telah dihapus. Peraturan di European Union dan Amerika juga sudah mulai melarang penggunaan hewan eksperimen dalam uji kosmetik (*non-animal testing*). Beberapa contoh *in vitro testing* yang saat ini telah diakui oleh peraturan-peraturan OECD, US, dan European Union disajikan dalam Tabel 7.2.

Tabel 7.2. Contoh-contoh Uji *In Vitro* yang Sudah Diakui oleh Amerika, Eropa dan OECD.

No.	<i>EpiSkin skinTM corrosivity test</i>	Uji Korosivitas
1	<i>EpiDerm skinTM corrosivity test</i>	Uji Korosivitas
2	<i>Rat TER skin corrosivity test</i>	Uji Korosivitas
3	<i>ELISA test for batch potency testing of tetanus vaccines for human use</i>	Uji vaksin tetanus
4	<i>3T3 NRU (Neutral Red Uptake)</i>	Phototoksistas
5	<i>In vitro percutaneous absorption (in vitro skin absorption)</i>	Penetrasi suatu bahan kimia melalui kulit

No.	<i>EpiSkin skin™</i> corrosivity test	Uji Korosivitas
6	LLNA (<i>Local Lymph Node Assay</i>)	Uji <i>in vitro</i> untuk uji sensitisasi kulit
7	<i>Toxin Binding Inhibition (ToBI) test for batch potency testing of tetanus vaccines for human use</i>	Uji <i>toxin binding test</i> untuk vaksin tetanus
8	<i>In vitro Ocular toxicity</i>	Uji korositas pada mata menggunakan teknik <i>in vitro</i>

Namun demikian, uji *in vitro* masih dalam perkembangannya dan diketahui terdapat beberapa kelebihan/keunggulan uji ini dibandingkan dengan menggunakan metode *in vivo* (hewan), dan terdapat pula keterbatasannya (disajikan dalam tabel).

Tabel 7.3. Kelemahan/Keterbatasan *In Vitro Toxicity Testing*

Keterbatasan
<i>General side effects cannot be assessed (e.g. weight reduction)</i>
<i>Systemic effects cannot be evaluated</i>
<i>Interactions between tissues and organs cannot be tested</i>
<i>Pharmacokinetic effects cannot be evaluated</i>
<i>Specific organ sensitivity cannot be assessed</i>

Tabel 7.4. Kelebihan *In Vitro Toxicity Testing*

Kelebihan
<i>Controlled testing conditions</i>
<i>Reduction of systemic effects</i>
<i>Reduction of variability between experiments</i>
<i>Same doses range can be tested in a variety of test systems (cells and tissues)</i>
<i>Time-dependent studies can be performed and samples taken</i>
<i>Fast and cheap</i>
<i>Very small amount of test material required</i>
<i>Limited amount of toxic waste is produced</i>
<i>Transgenic cells carrying human genes can be used</i>
<i>Reduction of testing in animal</i>

TOKSISITAS TESTING MENGGUNAKAN HEWAN EKSPERIMEN

Uji toksisitas dengan menggunakan hewan percobaan telah lama digunakan, dan hampir sebagian besar toksisitas data saat ini adalah berasal dari hewan. Penentuan *dose-response* yang digunakan untuk mendapatkan nilai LD₅₀, LC₅₀, semua menggunakan hewan percobaan dan memerlukan biaya yang besar. Untuk gambarannya, biaya untuk melakukan uji toksisitas dan jenis hewan yang digunakan untuk uji disajikan pada Tabel 7.5. Uji menggunakan hewan juga diketahui memiliki korelasi rendah jika digunakan untuk ekstrapolasi ke manusia. Hal ini sehubungan dengan adanya perbedaan mekanisme toksik dan repons toksik yang berbeda antara hewan dan manusia. Uji toksisitas dengan hewan tidak lama lagi akan dihapuskan.

Tabel 7.5. Perkiraan Biaya Beberapa Uji Toksik Deskriptif

Tes	Spesies	Biaya (\$US)
General Acute Toxicity		
<i>Acute toxicity</i>	Tikus	6.500
<i>Acute dermal toxicity</i>	Kelinci	3.500
<i>Acute inhalation toxicity</i>	Tikus	10.000
<i>Acute dermal irritation</i>	Kelinci	2.000
<i>Acute eye irritation</i>	Kelinci	1.500
<i>Skin sensitization</i>	Guinea pig	5.000
Repeated Dose Toxicity		
14-hari pajanan	Tikus	45.000
90-hari pajanan	Tikus	110.000
1-tahun (<i>diet</i>)	Tikus	250.000
1-tahun (<i>oral gavage</i>)	Tikus	300.000
2-tahun (<i>diet</i>)	Tikus	685.000
2-tahun (<i>oral gavage</i>)	Tikus	860.000
Genetic Toxicology Tests		
<i>Bacterial reverse mutation</i> (Tes Ames)		7.000
<i>Mammalian cell forward mutation</i>		25.000
<i>In vitro cytogenetics</i>	Sel CHO	20.000
<i>In vivo micronucleus</i>	Tikus	11.000
<i>In vivo chromosome aberration</i>	Tikus	22.500
<i>Dominant lethal</i>	Tikus	85.000

Tes	Spesies	Biaya (\$US)
<i>Drosophila sex-linked recessive lethal</i>		55.000
<i>Mammalian bone marrow cytogenetics (in vivo)</i>	Tikus	22.500
Reproduction		
<i>Segment I</i>	Tikus	90.000
<i>Segment II</i>	Tikus	63.000
<i>Segment II</i>	Kelinci	72.000
<i>Segment III</i>	Tikus	160.000

(Sumber: Klaassen, 2001)

Prinsip Dasar Uji Coba Toksisitas pada Hewan

Efek toksik yang timbul pada hewan coba dapat dijadikan sebagai patokan pada manusia. Hal terpenting adalah memenuhi persyaratan protokol uji coba toksisitas. Beberapa prinsip dasar uji coba toksisitas antara lain:

- Dosis per luas permukaan tubuh hewan coba mirip dengan manusia.
- Dosis per kg berat badan pada manusia lebih rentan daripada hewan coba.
- Pertimbangkan perbedaan interspesies dan intraspesies.
- Ekstrapolasi dilakukan dengan cermat untuk estimasi.
- Dosis tinggi pada hewan coba valid dan perlu untuk menimbulkan semua efek buruk serta jumlah hewan coba terbatas.
- Lakukan *setting* pajanan yang sesuai (baik dari segi masa pajanan dan jalur masuk pajanan/*port d' entry*).

Rancangan atau protocol uji coba yang dipersyaratkan menurut *Good Laboratory Practice* (FDA 1987) minimal adalah:

- Seleksi spesies dan jumlah hewan coba.
- Penentuan efek atau respon yang akan dipantau.
- Durasi pajanan serta cara pemberian toksikan.
- Serangkaian dosis toksikan yang akan dicoba.

CASE REPORT

Case report dapat dikumpulkan berdasarkan dari sistem surveilans di tempat kerja (*Workplace Surveillance System*). Informasi mengenai *case report* di tempat kerja dapat

diperoleh dari NIOSH (National Institute Occupational Safety and Health) seperti misalnya

- NIOSH *alert*;
- NIOSH *Criteria Document*;
- NIOSH *Special Occupational Hazard Reviews*;
- NIOSH *Occupational Hazard Assessment*;
- NIOSH *Current Intelligence Bulletin*;
- NIOSH *Current Intelligence Bulletin*;

Informasi ini dapat digunakan untuk informasi dan identifikasi bahaya dari suatu toksikan.

STUDI EPIDEMIOLOGI

Studi epidemiologi dapat digunakan untuk mengetahui asosiasi antara penyakit akibat kerja, pemajanan, dan faktor risiko perorangan. Beberapa jenis studi digunakan untuk mempelajari hubungan antara pemajanan di tempat kerja dengan penyakit akibat kerja, antara lain:

- Studi *cross-sectional*
- Studi kohort
 - Studi kohort prospektif
 - Studi kohort retrospektif
- Studi *Case-control*

TERMINOLOGI DOSIS-RESPONS

Terminologi yang paling umum dipakai dalam uji coba toksisitas pada hewan erat kaitannya dengan dosis dan respons. Beberapa terminologi yang sering digunakan antara lain:

- **Lethal Dose (LD)**
Lethal dose merupakan dosis yang dapat menyebabkan kematian pada hewan coba. Misalnya:
 - LD₅₀ → dosis dimana 50% populasi hewan coba mengalami kematian.
 - LD₉₀ → dosis dimana 90% populasi hewan coba mengalami kematian.
- **Effective Dose (ED)**
Effective dose adalah dosis yang dapat menimbulkan efek yang diharapkan
 - ED₉₀ → dosis dimana 90% populasi hewan coba menunjukkan efek yang diharapkan.

- **Toxicity Dose (TD)**

Toxicity dose adalah dosis dimana timbul toksisitas yang tidak diharapkan

- TD₉₀ → dosis dimana 90% populasi hewan coba menunjukkan efek toksik yang tidak diharapkan.

SPESES DAN JUMLAH HEWAN COBA

Idealnya, uji toksisitas dilakukan pada manusia. Namun karena terikat masalah etik, uji toksisitas lazimnya dilakukan pada hewan coba. Hewan coba yang sering digunakan antara lain:

- Tikus dan mencit, digunakan karena murah, mudah didapat, dan data mengenai toksisitasnya banyak tersedia.
- Kelinci, banyak digunakan untuk uji toksisitas organ target mata dan kulit.
- Anjing atau kera, digunakan apabila LD₅₀ tikus dan mencit berbeda. Hal tersebut dikarenakan metabolisme toksikan pada manusia dengan tikus/mencit berbeda.

Faktor hewan coba juga merupakan hal yang penting diperhatikan untuk melakukan uji coba toksisitas, antara lain adalah:

- Perbedaan interspesies → lebih baik yang *inbreed* (murni).
- Umur → umumnya dipilih hewan coba dewasa muda (tikus usia 3 bulan atau mencit usia 1,5 bulan).
- Jenis kelamin → hewan coba betina lebih tahan daripada hewan coba jantan.
- Berat badan → berat badan sama pada usia hewan coba sama (deviasi $\pm 10\%$).
- Penyakit → sebaiknya bebas penyakit.

Selain faktor hewan coba, faktor lain yang juga penting diperhatikan adalah faktor pekerja yang sama, lingkungan, makanan, serta teknik olah data yang tepat.

Idealnya, jumlah hewan coba yang digunakan banyak agar rasio dosis yang diterima hewan coba kecil. Namun faktanya, jumlah hewan coba yang digunakan disesuaikan dengan sumber daya dan tujuan masing-masing uji toksisitas sehingga dapat dicapai hasil yang optimal. Untuk uji toksisitas akut, minimal diperlukan 3 kelompok hewan coba dengan jumlah masing-masing kelompok hewan coba sebanyak 5 ekor. Bagi uji toksisitas yang menggunakan hewan besar, jumlah yang diperlukan sedikit. Untuk uji toksisitas jangka pendek, diperlukan ≥ 2 spesies hewan coba (misalnya 10 – 30 ekor tikus, 4 – 8 ekor anjing). Sementara untuk uji toksisitas jangka panjang di perlukan sebanyak 40 – 100 ekor tikus yang dijadikan sebagai hewan coba.

EFEK YANG DIPANTAU

Dalam melakukan uji toksisitas, ada beberapa efek yang dipantau. Salah satunya adalah tanda toksisitas pada organ dan sistem organ hewan coba. Di antara tanda-tanda yang dipantau antara lain:

- Berat badan dan pola makan.
- Tanda-tanda klinis (perilaku, sensorik, *neuromuscular*, pernafasan, mata, kulit, dan saluran cerna).
- Laboratorium (hematologi, kimia klinik, dan urinalisis), misalnya SGOT, Hb, glukosa, natrium, kalium, albumin, dsb.
- Patologi, baik Mikro maupun Makro, antara lain paru, hati, mata, ginjal, otak, testis, termasuk berat organ.
- Efek khusus, misalnya perkembangan janin, karsinogenik.

Selain tanda-tanda toksisitas, mortalitas juga menjadi salah satu efek yang dipantau dalam melakukan uji toksisitas. Diantara efek mortalitas yang dipantau antara lain jumlah hewan coba yang mati, serta penyebab kematian (diperoleh dari hasil otopsi hewan coba).

Berikut beberapa jenis efek yang diduga ditimbulkan oleh berbagai macam toksikan:

- Efek Lokal atau Sistemik, yaitu efek yang hanya muncul pada bagian tubuh yang kontak dengan toksikan (lokal) atau efek yang timbul pada satu atau beberapa organ sasaran (kronik).
- Efek Akut atau Kronik, yaitu efek yang timbul dalam periode waktu kurang dari 24 jam (akut) atau kerusakan kumulatif terhadap organ spesifik dan membutuhkan waktu beberapa bulan atau tahun (kronik).
- Efek Pulih atau Nirpulih, yaitu efek yang dapat hilang sendiri jika sudah tidak ada interaksi/toksikan telah diekskresi (pulih) atau efek yang menetap di dalam tubuh (nirpulih).
- Efek Selular atau Molekular, yaitu efek yang menyebabkan perubahan pada level sel (seluler) atau efek yang menyebabkan perubahan pada level molekul (molekular).
- Alergi, yaitu efek yang muncul akibat adanya reaksi antara antigen dengan antibodi yang ada di dalam tubuh.
- Idiosinkrasi, yaitu efek yang muncul akibat adanya reaksi hipersensitif dari tubuh terhadap toksikan.
- Karsinogenik atau Genotoksik, yaitu efek yang mengarah pada terjadinya peristiwa karsinogenesis hingga timbul kanker (karsinogenik) atau efek yang mengarah pada terjadinya perubahan/kelainan genetik (genotoksik).
- Pertumbuhan.

Semua jenis efek yang mungkin muncul tersebut diduga berkaitan dengan faktor-faktor seperti berikut ini:

- Fisik, kimia, kemurnian, dan formulasi toksikan.
- Konsentrasi, jumlah, cara, dan durasi pajanan.
- Jenis kelamin, umur, penyakit, status gizi, dan imunologis.
- Lingkungan, misalnya suhu, tekanan, training, serta penggunaan alat pelindung diri (APD).

DURASI PAJANAN

Pada uji toksisitas, durasi pajanan terkait dengan waktu pemberian toksikan. Waktu pemberian toksikan tersebut disesuaikan dengan jenis atau tujuan dari masing-masing uji toksisitas.

a. Uji Toksisitas Akut

Pada uji toksisitas jenis ini diberikan 1 kali atau beberapa kali pajanan dalam waktu 24 jam. Pemberian dosis dapat dilakukan dalam ruang tertutup atau kondisi kecelakaan.

b. Uji Toksisitas Jangka Pendek

Uji toksisitas jenis ini digunakan untuk melihat efek pajanan setelah terpajan/ bekerja 3 – 6 bulan atau 1 tahun. Dosis yang digunakan adalah dosis berulang (*repeated dose*) karena sifatnya yang subakut atau subkronik. Pada hewan coba, diberikan dosis setiap hari atau 5 kali pemberian per minggu. Dapat juga diberikan dosis <1% dari masa hidup hewan coba. Khusus untuk tikus, standar waktu pemberian dosis selama 14 – 28 hari (subkronik selama 90 hari), sedangkan untuk anjing diberikan selama 1 – 2 tahun.

c. Uji Toksisitas Jangka Panjang

Uji toksisitas jangka panjang terkait dengan efek kronik atau setelah terpajan/ bekerja selama 20 tahun. Pada hewan coba, diberikan selama sebagian besar masa hidup hewan coba tersebut (mencit 18 bulan, tikus 24 bulan, anjing/monyet 7 – 10 tahun).

CARA PEMBERIAN TOKSIKAN

Cara pemberian toksikan disesuaikan dengan pajanan toksikan di tempat kerja. Beberapa cara yang digunakan untuk memberikan toksikan kepada hewan coba

antara lain:

- Oral
Pemberian toksikan melalui sonde lambung, berupa makanan atau minuman.
- Inhalasi
Pemberian toksikan dalam kandang tertutup menggunakan pompa udara untuk mempertahankan kadar konstan selama 24 jam.
- Dermal
Hewan coba ditempatkan di kandang terpisah. Diberikan dalam waktu 24 jam setelah punggung hewan coba dicukur. Untuk melihat efek iritasi, dilakukan *patch test* dalam waktu 4 – 24 jam (untuk kelinci). Sementara observasi dilakukan selama 14 hari.
- Mata
Toksikan diberikan pada salah satu mata (umumnya hewan coba berupa kelinci).
- Intravena atau Intraperitoneal
Dengan cara ini, absorpsi ke dalam tubuh hewan coba berlangsung lebih cepat dan lengkap.

PEMBERIAN DOSIS TOKSIKAN

Pada pemberian dosis toksikan pada uji toksisitas akut hewan coba jenis *rodent* harus dilakukan uji pendahuluan sebelumnya. Uji pendahuluannya meliputi LD₅₀ toksikan tersebut. Pada tikus berumur 3 bulan (berat badan ± 200 gram), dosis oral maksimal yang diperbolehkan sebesar 10cc/kgbb. Jika diberikan lebih dari dosis maksimal tersebut akan terjadi efek distensi lambung.

Apabila hewan coba tidak mati, ulangi hingga 20 ekor hewan coba. Jika tidak ada hewan coba yang mati, berarti LD₅₀ toksikan tersebut >10cc/kgbb. Bila semua hewan coba mati, dosis toksikan harus diturunkan 1cc atau 5cc. jika pada penurunan dosis 5cc ada hewan coba yang mati sementara jika pada penurunan dosis 1cc tidak ada yang mati, maka beri dosis 2cc. Ketentuan lainnya adalah gunakan rentang LD₁₀ – LD₉₀ dengan jumlah minimal hewan coba sebanyak 3 kelompok (masing-masing kelompok berjumlah 5 ekor). Kelipatan dosis yang diberikan dapat berupa kelipatan geometrik atau kelipatan minimal. Kemudian buat kurva dosis-respon (bentuk parabola), seperti berikut:

- A. Absis -X: logaritma \rightarrow sigmoid (grafik cukup lurus pada 16 – 84%)
- B. A dan Absis -Y: probit \rightarrow linear (berguna untuk melihat LD₅ dan LD₉₅)

Pada uji toksisitas akut *nonrodent* digunakan hewan coba anjing atau kera (*rhesus* abu-abu). Pada uji toksisitas *nonrodent* ini didapatkan LD₅₀ tidak setepat hewan *rodent*.

Penyebabnya adalah jumlah hewan yang diuji coba hanya 2 ekor. Kedua ekor hewan tersebut diberi dosis yang sama, (satu ekor diberi kelipatan dosis hingga terlihat efek). Pada hewan coba juga dapat disuntik pada bagian vena saphena magna. Sementara pada anjing diambil dosis letal. Setelah dosis diberikan, dibuat kurva dosis-respons.

Pada uji toksisitas kronik, dosis yang diberikan sama dengan uji toksisitas akut. Namun pada pemberiannya harus lebih cermat (biaya yang dibutuhkan lebih mahal). Uji toksisitas kronik menggunakan 4 kelompok hewan coba masing-masing 40 - 100 ekor, dengan rasio perbandingan jantan dan betina 1:1.

- Kelompok I : kelompok kontrol (hanya diberi pelarut saja)
- Kelompok II : diberi dosis *No Effect Level*
- Kelompok III : diberi dosis dengan peningkatan geometrik
- Kelompok IV : diberi dosis LD_{50}

Pengelompokkan hewan coba tersebut dilakukan secara random, bb $p < 0,5$, ANOVA 1 arah. Paparan toksikan diberikan tiap hari, dengan penimbangan berat badan dilakukan tiap minggu. Pada akhir percobaan, setiap hewan coba diambil darah tepi dari ekor. Semua hewan coba dipenggal (*guillotine*). Kemudian dilakukan pemeriksaan laboratorium, patologi anatomi, berat organ, dan lain sebagainya. Terakhir, dilihat perbedaan secara statistik pada masing-masing kelompok hewan coba.

EVALUASI DATA

Evaluasi data hasil uji toksisitas dapat dilakukan dengan 2 cara, yaitu perhitungan dan ekstrapolasi data dari hewan coba ke manusia.

a. Perhitungan

Diketahui ada 2 cara perhitungan terkait evaluasi data hasil uji toksisitas, yaitu:

1) Cara *Litchfield-Wilcoxon*

Dengan cara ini dianjurkan ada lebih dari 4 kelompok hewan coba (masing-masing 10 ekor). Langkah perhitungannya adalah dengan mencari LD_{50} . Untuk kurva datar kurang dapat dipercaya.

2) Cara *Thompson-Well*

Dengan cara ini, 4 kelompok tikus diberikan dosis yang meningkat secara geometrik. Perhitungannya menggunakan rumus.

b. Ekstrapolasi Data Hewan Coba ke Manusia

Ekstrapolasi ini merupakan inti dari uji toksisitas dan bersifat kritikal. Ekstrapolasi ini mempertimbangkan perbedaan spesies. Pada ekstrapolasi digunakan faktor keamanan (*safety factor*) mulai dari 10, 100 (WHO), atau 1000.

Kemudian untuk uji toksisitas jangka panjang dicari nilai *No Observable Effect Level* (NOEL), sedangkan untuk menilai keamanan dicari *Acceptable Level* dengan menghitung *Acceptable Daily Intake* (ADI).

KATEGORI TOKSISITAS RELATIF

Toksikitas suatu toksikan dibedakan menjadi beberapa jenis, mulai dari praktis tidak toksik hingga super toksik. Kategori tersebut dapat berbeda-beda tergantung dari LD₅₀ pada masing-masing cara pemberian. Berikut ditampilkan tabel kategori toksisitas relatif.

Tabel 7.6. Kategori Toksisitas Relatif

Kategori	LD ₅₀ (mg/kgBB)		
	Oral	Dermal	Inhalasi
Super Toksik	<5	<250	<250
Amat Sangat Toksik	5 – 50	250 – 1000	250 – 1000
Sangat Toksik	50 – 500	1000 – 3000	1000 – 10000
Sedang	500 – 5000	3000 – 10000	10000 – 30000
Ringan	5000 – 15000	10000 – 100000	>30000
Praktis Tidak Toksik	>15000	>100000	

EKSTRAPOLASI

Dalam penetapan TLV (NAB) terjadi ekstrapolasi antarspesies, dengan asumsi bahwa sensitivitas spesies eksperimen dan manusia adalah sama. Dasar perhitungan dalam ekstrapolasi adalah berat badan. Salah satu perhatian kesehatan kerja adalah kepada gangguan kesehatan atau penyakit yang dialami oleh pekerja yang terpajan oleh suatu bahan kimia atau fisik berbahaya ketika menjalankan pekerjaan.

Toksikan merupakan bahan kimia yang dalam jumlah kecil menyebabkan keracunan (efek kesehatan yang merugikan). Maka kejadian keracunan karena terpajan bahan kimia berbahaya atau racun di tempat kerja adalah kontra-produktif, sehingga harus diupayakan pencegahannya.

Terdapat sekitar 100,000 bahan kimia untuk operasi industri. Tanpa bahan

kimia, operasi industri akan terhenti. Sedangkan operasi industri dibutuhkan untuk meningkatkan kesejahteraan masyarakat. Hal yang perlu diupayakan bukan bagaimana menghentikan orang bekerja dengan bahan kimia berbahaya di industri, tetapi bagaimana orang dapat bekerja dengan bahan kimia berbahaya tetapi dengan diciptakan cara atau kondisi kerja yang sehat dan selamat. Basis ilmiah dari penciptaan cara atau kondisi kerja yang sehat dan selamat adalah pemahaman tentang *dose response relationship* dan ekstrapolasinya sehingga tersusun TLV. Sehingga TLV disusun selalu atas pertimbangan kesehatan. TLV/NAB tidak disusun atas pertimbangan teknis pencegahan, kondisi ekonomi, atau ketrampilan SDM.

Dosis adalah jumlah bahan, yang unit ukurannya misalnya ukuran berat (mg), yang diberikan dengan rute atau pintu masuk tertentu, misalnya per-oral, per-kg berat badan per-hari dari spesies eksperimen. Dosis yang diberikan dalam sehari disebut dosis harian. Efek kesehatan kesehatan yang paling parah adalah kematian (*lethal effect*). Sementara efek ireversibel terjadi jika individu masih hidup tetapi menderita penyakit kronik atau cacat permanen. Efek paling ringan adalah efek reversibel, dimana individu masih hidup hanya menderita gejala awal dari suatu penyakit atau cacat yang sifatnya sementara, atau sekadar iritasi hidung, atau iritasi mata, yang dengan engistirahatkan atau memindahkan pekerja untuk sementara waktu ke tempat kerja lain, gangguan kesehatannya akan pulih kembali.

Efek kesehatan adalah semua perubahan biologi yang dapat dideteksi dengan panca indera maupun dengan bantuan alat-alat diagnostik. Jika dosis makin dikecilkan dan terus dikecilkan, akhirnya akan didapat suatu dosis terkecil, dimana tidak dapat terdeteksi adanya suatu perubahan biologi apapun. Dosis demikian disebut dosis tanpa efek (*no effect dose*), dengan sendirinya juga berarti dosis tanpa respons (*no response dose*) pada populasi. Dosis demikian juga disebut dosis ambang atau *threshold dose*, yang merupakan batas atau limit, di bawah nilai tersebut tidak terdeteksi suatu efek kesehatan apapun pada pemberian hari demi hari. Misalnya *threshold dose* suatu substansi kimia X dengan pemberian oral kepada suatu spesies eksperimen adalah 1 mg/kg berat badan/hari.

Jika yang ingin diketahui adalah prevalensi atau proporsi populasi yang terkena suatu efek kesehatan tertentu, hal demikian disebut respons, yang dinyatakan dalam persen populasi.

- *Lethal dose 50* (LD_{50}) adalah dosis yang mengakibatkan kematian sebesar 50% di antara populasi yang terpajan.
- *Irreversible dose 50* (IR_{50}) adalah dosis yang mengakibatkan penyakit kronik atau cacat menetap sebesar 50% di antara populasi.
- *Reversible dose 50* (RD_{50}) adalah dosis yang mengakibatkan penyakit ringan atau

gejala awal atau sekedar iritasi sebanyak 50% di antara populasi terpajan.

CONTOH PERHITUNGAN TLV ATAU NAB

Berapa seharusnya pekerja dengan berat badan 60 kg boleh bekerja dan terpajan hari demi hari oleh substansi kimia X dalam bentuk uap di udara lingkungan kerja, tanpa efek kesehatan merugikan?

Untuk kepentingan keamanan pekerja, konsensus disetujui penggunaan angka *safety factor*, sebesar 10, 100 atau 1000 tergantung kepercayaan terhadap data *dose-response relationship*. Makin kurang kepercayaan terhadap data, makin tinggi *safety factor*. Seandainya dalam kasus diatas, diambil *safety factor* 100, yang merupakan angka yang lazim dipilih.

$$\begin{aligned} \text{Maka : Safe threshold human dose} &= \frac{1 \text{ mg/kg BB/hari} \times 60 \text{ kg BB}}{100} \\ &= 0.60 \text{ mg/hari} \end{aligned}$$

* *Safe threshold human dose* untuk 8 jam kerja = $8/24 \times 0.60 \text{ mg} = 0.20 \text{ mg}$.

Karena uap substansi X masuk ke tubuh pekerja sebagian besar melalui inhalasi ke paru-paru, maka ada tiga faktor yang dipertimbangkan.

- 1) a = persen absorpsi substansi kimia X oleh paru-paru (jika tidak diketahui, dipertimbangkan sebagai 100%)
- 2) BR= *breathing rate*, yaitu volume udara/ jam untuk pernafasan. BR tergantung besar tubuh dan aktivitas fisik.
Rata-rata *breathing rate* untuk orang dewasa adalah 1.25 m³/jam.
- 3) t = lama kerja sehari, rata-rata 8 jam sehari

$$\begin{aligned} \text{Sehingga volume udara pernafasan dalam 8 jam} \\ = a \text{ (BR) t} &= 100\% \times 1.25 \text{ m}^3/\text{jam} \times 8 \text{ jam} = 10 \text{ m}^3 \end{aligned}$$

didapatkan *threshold limit value* (TLV) bagi pekerja tersebut adalah :
 $0.20 \text{ mg} : 10 \text{ m}^3 = 0.02 \text{ mg/m}^3 \text{ udara}$

SUMBER BACAAN

1. Klaassen CD, Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. 6th Edit. New York: Mc Graw-Hill; 2001.
2. OECD. Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris: Organisation for Economic

Cooperation and Development; 1993.

3. Kurniawidjaja, L. M. Bahan Kuliah Toksikologi Industri. FKM-UI. 2009.
4. Martomulyono S. Bahan Kuliah. FKM-UI. 2006.
5. Timbrell JA. Introduction to Toxycology. 2nd Ed. London: Taylor & Francis Ltd; 1995.
6. European Medicines Agency (2006) 'ICH Topic S 8 Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals Step 5. Note for Guidance on Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals', pp. 3–13
7. Legradi, J. B. et al. (2018) 'An ecotoxicological view on neurotoxicity assessment', Environmental Sciences Europe. Springer Berlin Heidelberg, 30(1), pp. 1–34. doi: 10.1186/s12302-018-0173-x.

PERTANYAAN TINJAU ULANG

1. Sebutkan beberapa spesies hewan coba yang umum digunakan untuk uji toksisitas!
2. Sebutkan LD₅₀ pada kategori toksisitas "Sangat Toksik" pada pajanan melalui oral, dermal, dan inhalasi!
3. Sebutkan persyaratan minimal rancangan atau protokol uji coba menurut *Good Laboratory Practice* (FDA 1987)!



KONSEP DASAR TOKSIKOLOGI INDUSTRI

Terdapat berbagai macam jenis bahan kimia yang digunakan di lingkungan tempat kerja. Banyak diantaranya terbukti dapat menimbulkan gangguan kesehatan bagi manusia, hewan, tumbuhan maupun ekosistem lainnya. Sebagai praktisi K3, kita harus memiliki pengetahuan serta pemahaman terkait toksikologi dari berbagai bahan kimia yang digunakan di tempat kerja agar dapat melakukan pengendalian terhadap bahaya dan risiko yang mungkin ditimbulkan oleh bahan kimia tersebut.

Buku ini akan membantu para mahasiswa dan dapat dimanfaatkan pula oleh akademisi atau praktisi kesehatan kerja, dan profesional dibidang K3 maupun bidang lainnya untuk memahami toksikologi industri.

Bagian pertama dari buku serial toksikologi industri ini terdiri dari 7 bab yang menjelaskan tentang sejarah, definisi ruang lingkup dan manfaat toksikologi; pajanan dosis dan hubungan dosis respon serta faktor yang mempengaruhi pajanan; efek toksik dari bahan kimia serta gangguan kesehatan yang mungkin ditimbulkan; toksikokinetik; organ sasaran dari toksikan; genotoksisitas dan karsinogenitas; dan metode uji toksisitas.

Diterbitkan oleh :

Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia

ISBN 978-623-7768-26-5

