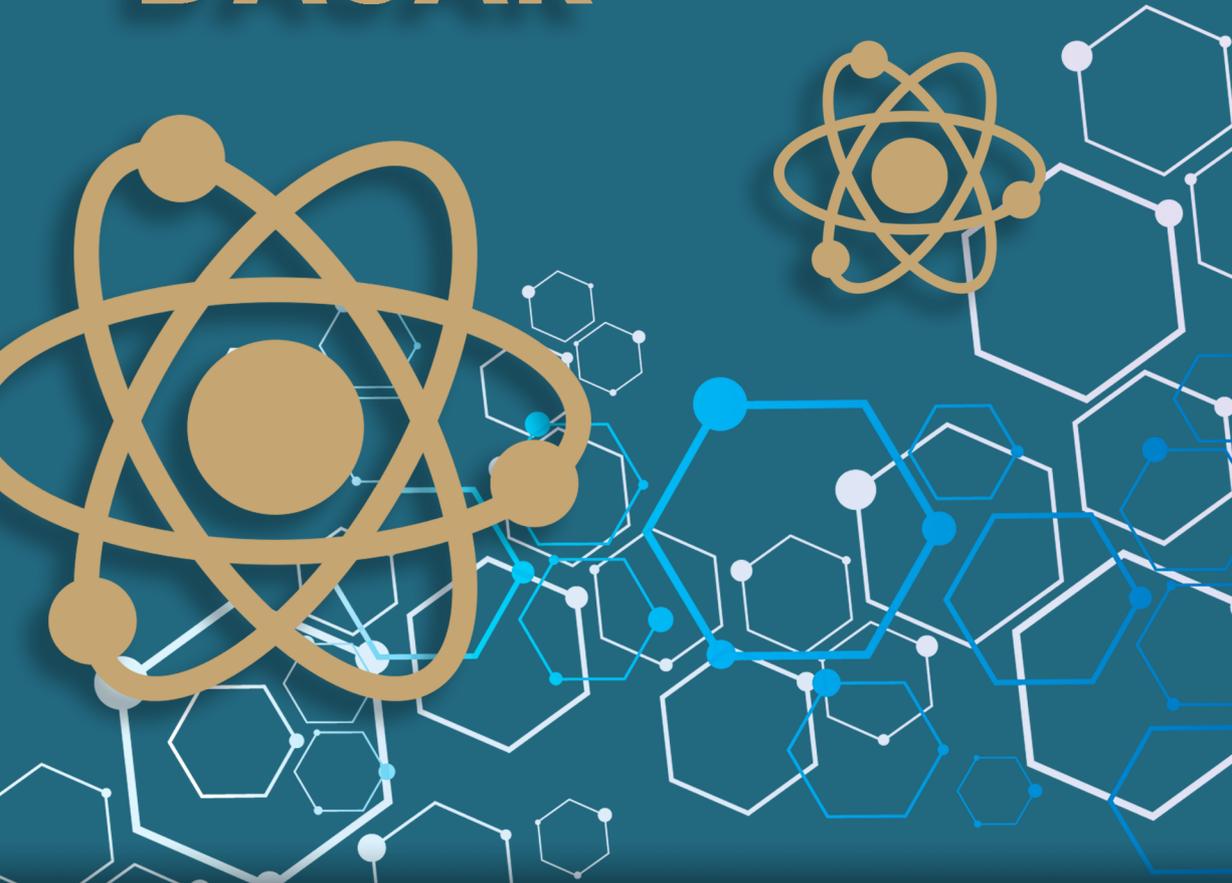




TOKSIKOLOGI DASAR



Elisa Nurma Riana ■ Netty Ino Ischak ■ Cory Linda Fitri Hrp
Esa Indah Ayudia ■ Iffa Afiqa Khairani ■ Nita Andriani Lubis
Anggraeni Sih Prabandari ■ Miftahurrahmah ■ Mulia Safrida Sari
Jeane Siswitasari Mulyana ■ Isdaryanti

TOKSIKOLOGI DASAR



UU 28 tahun 2014 tentang Hak Cipta

Fungsi dan sifat hak cipta Pasal 4

Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf a merupakan hak eksklusif yang terdiri atas hak moral dan hak ekonomi.

Pembatasan Perlindungan Pasal 26

Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23, Pasal 24, dan Pasal 25 tidak berlaku terhadap:

- a. penggunaan kutipan singkat Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait untuk pelaporan peristiwa aktual yang ditujukan hanya untuk keperluan penyediaan informasi aktual;
- b. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk kepentingan penelitian ilmu pengetahuan;
- c. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk keperluan pengajaran, kecuali pertunjukan dan Fonogram yang telah dilakukan Pengumuman sebagai bahan ajar; dan
- d. penggunaan untuk kepentingan pendidikan dan pengembangan ilmu pengetahuan yang memungkinkan suatu Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait dapat digunakan tanpa izin Pelaku Pertunjukan, Produser Fonogram, atau Lembaga Penyiaran.

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).

Toksikologi Dasar

Elisa Nurma Riana, Netty Ino Ischak, Cory Linda Putri Hrp
Esa Indah Ayudia, Iffa Afiqa Khairani, Nita Andriani Lubis
Anggraeni Sih Prabandari, Miftahurrahmah, Mulia Safrida Sari
Jeane Siswitasari Mulyana, Isdaryanti



Penerbit Yayasan Kita Menulis

Toksikologi Dasar

Copyright © Yayasan Kita Menulis, 2023

Penulis:

Elisa Nurma Riana, Netty Ino Ischak, Cory Linda Putri Hrp
Esa Indah Ayudia, Iffa Afiqa Khairani, Nita Andriani Lubis
Anggraeni Sih Prabandari, Miftahurrahmah, Mulia Safrida Sari
Jeane Siswitasari Mulyana, Isdaryanti

Editor: Abdul Karim

Desain Sampul: Devy Dian Pratama, S.Kom.

Penerbit

Yayasan Kita Menulis

Web: kitamenulis.id

e-mail: press@kitamenulis.id

WA: 0821-6453-7176

IKAPI: 044/SUT/2021

Elisa Nurma Riana., dkk.

Toksikologi Dasar

Yayasan Kita Menulis, 2023

xiv; 200 hlm; 16 x 23 cm

ISBN: 978-623-342-783-8

Cetakan 1, Maret 2023

- I. Toksikologi Dasar
- II. Yayasan Kita Menulis

Katalog Dalam Terbitan

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak maupun mengedarkan buku tanpa
izin tertulis dari penerbit maupun penulis

Kata Pengantar

Puji syukur kita panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, atas segala karunia, rahmat dan hidayahNya sehingga buku "Toksikologi Dasar" ini dapat disusun, diselesaikan dan diterbitkan.

Peningkatan jumlah populasi manusia secara langsung akan menimbulkan permasalahan dalam bidang kesehatan yang berhubungan dengan gizi, pakaian, tempat tinggal, transportasi dan industri yang dapat meningkatkan polusi dan konsentrasi zat toksik di lingkungan. Zat toksik banyak ditemukan di lingkungan dan dapat terpapar ke dalam sistem biologis secara langsung maupun tidak langsung. Efek negatif dari paparan zat racun tersebut dapat dimulai dari ringan, sedang hingga dapat menyebabkan kematian. Saat ini, konsentrasi para ilmuwan dan akademisi adalah meningkatkan penelitian dan pengujian serta mengidentifikasi dan mencegah efek yang merugikan. Dengan demikian maka resiko gangguan terhadap kesehatan akibat paparan zat toksik juga akan menurun.

Buku "Toksikologi Dasar" dapat membantu memberikan informasi terkait dengan penyebab, mekanisme dan penelitian terbaru tentang toksikologi.

Buku "Toksikologi Dasar" memuat:

Bab 1 Prinsip Dasar Toksikologi

Bab 2 Disposisi Toksikan

Bab 3 Toksikodinamik

Bab 4 Agen Toksikan

Bab 5 Organ Target Toksikan

Bab 6 Karsinogenesis

Bab 7 Toksikologi Genetik

Bab 8 Toksikologi Reproduksi Dan Perkembangan

Bab 9 Toksikologi Industri

Bab 10 Toksikologi Lingkungan

Bab 11 Aplikasi Toksikologi

Cakupan materi dan metode pemaparan dalam buku ini diharapkan dapat membantu pembaca agar lebih mudah memahami penyebab, mekanisme dan penelitian terbaru terkait dengan toksikologi. Kami menyadari masih terdapat banyak kekurangan dalam penyusunan buku ini, oleh karena itu kritik dan saran dari pembaca sangat kami harapkan agar dapat membantu penyempurnaan buku ini pada edisi berikutnya.

Akhir kata kami mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu penyusunan buku ini hingga terselesaikan dengan baik.

Bandar Lampung, April 2023
Tim Penulis

Daftar Isi

Kata Pengantar	v
Daftar Isi	vii
Daftar Gambar	xi
Daftar Tabel	xiii

Bab 1 Prinsip Dasar Toksikologi

1.1 Pendahuluan	1
1.2 Prinsip Dasar Toksikologi.....	2
1.3 Mekanisme Toksisitas.....	7
1.3.1 Pengiriman Racun Pada Target	9
1.3.2 Interaksi Antara Racun Dan Target.....	10
1.3.3 Disfungsi Seluler.....	10
1.3.4 Perbaikan Dan Adaptasi Seluler.....	11
1.4 Penilaian Risiko	12
1.4.1 Identifikasi Risiko.....	12
1.4.2 Hubungan Dosis-Respon	14
1.4.3 Penilaian Paparan.....	15

Bab 2 Disposisi Toksikan

2.1 Pendahuluan	17
2.2 Absorpsi Dan Distribusi Toksikan	19
2.2.1 Absorpsi.....	19
2.2.2 Distribusi	22
2.3 Biotransformasi.....	24
2.4 Ekskresi Toksikan	28
2.4.1 Deposit Toksikan (Sekuestrasi).....	31

Bab 3 Toksikodinamik

3.1 Pengantar Toksikodinamik	33
3.2 Reseptor.....	34
3.3 Mekanisme Kerja Tokson.....	36
3.3.1 Interaksi Dengan Sistem Enzim	36
3.3.2 Inhibisi Pada Transpor Oksigen Karena Gangguan Hemoglobin... 38	
3.3.3 Interaksi Dengan Fungsi Sel.....	39

3.3.4 Gangguan Sintesis Dna-Rna.....	40
3.3.5 Kerja Teratogenik.....	40
3.3.6 Iritasi Kimia Langsung Pada Jaringan	42
3.3.7 Mekanisme Toksisitas.....	43
3.4 Efek Toksik.....	46
3.4.1 Sistem Pernafasan.....	47
3.4.2 Kulit	47
3.4.3 Hepar Atau Hati.....	47
3.4.4 Darah Dan Kardiovaskuler.....	48
3.4.5 Sistem Saraf.....	48
3.4.6 Nefrotoksik.....	48
3.4.7 Spektrum Efek Toksik.....	49
3.4.8 Efek Lokal Dan Sistemik.....	49
3.4.9 Efek Berpulih Dan Nirpulih.....	50
3.4.10 Efek Segera Dan Tertunda.....	50
3.4.11 Efek Morfologis, Fungsional, Dan Biokimiawi.....	50
3.4.12 Reaksi Alergi Dan Idiosinkrasi.....	51
3.4.13 Respons Bertingkat Dan Respons Kuantal.....	51

Bab 4 Agen Toksikan

4.1 Pendahuluan.....	53
4.2 Klasifikasi Racun.....	54
4.2.1 Racun Korosif.....	54
4.2.2 Racun Iritant (Irritant Poisons)	54
4.2.3 Racun Sistemik.....	55
4.2.4 Racun Lainnya.....	55
4.3 Derajat Toksisitas	56

Bab 5 Organ Target Toksikan

5.1 Respon Organ Hati Terhadap Toksikan (Hepatotoksisitas).....	59
5.1.1 Jenis-Jenis Hepatotoksisitas.....	60
5.1.2 Contoh Kasus Hepatotoksisitas	61
5.2 Respon Organ Ginjal Terhadap Toksikan (Nefrotoksisitas).....	63
5.2.1 Jenis-Jenis Nefrotoksisitas	63
5.2.2 Contoh Kasus Nefrotoksisitas.....	64
5.3 Respon Sistem Saraf Terhadap Toksikan (Neurotoksisitas).....	66
5.3.1 Jenis-Jenis Neurotoksisitas.....	66
5.3.2 Contoh Kasus Neurotoksisitas.....	67
5.4 Respon Kulit Terhadap Toksikan.....	68

5.4.1 Contoh Kasus Toksisitas Pada Kulit	69
5.5 Respon Sistem Respirasi Terhadap Toksikan	70
5.6 Respon Sel Darah Terhadap Toksikan.....	71

Bab 6 Karsinogenesis

6.1 Pendahuluan.....	73
6.2 Mekanisme Karsinogenesis	74
6.3 Neoplasma.....	77
6.4 Karsinogen	79
6.4.1 Efek Karsinogenik	80
6.4.2 Agen Karsinogen	81

Bab 7 Toksikologi Genetik

7.1 Pendahuluan.....	85
7.2 Konsep Dasar Materi Genetik	86
7.2.1 Asam Nukleat, Dna, Rna Dan Kromosom	86
7.2.2 Mekanisme Pewarisan Sifat (Ekspresi Gen)	88
7.3 Mekanisme Induksi Mutasi Genetik	89
7.3.1 Kerusakan Pada Dna	89
7.3.2 Kegagalan Mekanisme Perbaikan Dna.....	94
7.4 Macam Mutasi Genetik.....	97
7.4.1 Berdasarkan Jenis Sel Yang Bermutasi.....	97
7.4.2 Berdasarkan Tingkat Mutasi	98
7.5 Mutasi Genetik Dan Karsinogenesis.....	103
7.6 Uji Genotoksisitas.....	105

Bab 8 Toksikologi Reproduksi Dan Perkembangan

8.1 Pengantar	109
8.2 Toksisitas Reproduksi	110
8.3 Toksisitas Perkembangan	111
8.4 Manifestasi Klinis Toksikologi Reproduksi.....	116
8.4.1 Logam Berat.....	117
8.4.2 Insektisida.....	118
8.4.3 Infeksi Saluran Kelamin.....	119
8.4.4 Obesitas	120
8.4.5 Konsumsi Tembakau Dan Merokok.....	120
8.4.6 Konsumsi Alkohol.....	121
8.4.7 Obat-Obatan.....	121
8.4.8 Hipertermia Testis	122

Bab 9 Toksikologi Industri

9.1 Pendahuluan.....	123
9.2 Kontaminan Industri.....	124
9.3 Klasifikasi Kontaminan Industri.....	124
9.3.1 Kontaminan Industri Berupa Pelarut Organik	124
9.3.2 Kontaminan Industri Berupa Logam (Metal)	127
9.3.3 Kontaminan Industri Berupa Pestisida	132
9.3.4 Kontaminan Industri Berupa Materi Partikulat.....	136
9.3.5 Kontaminan Industri Berupa Gas	139
9.3.6 Kontaminan Industri Berupa Bahan Material Radioaktif	142
9.3.7 Kontaminan Industri Berupa Campuran Senyawa Kompleks.....	144
9.4 Efek Toksisitas Dari Paparan Kontaminan Industri.....	146
9.4.1 Mekanisme Toksisitas Dari Paparan Kontaminan Industri	146
9.4.2 Efek Toksisitas Dari Paparan Kontaminan Industri Terhadap Fungsi Fisiologis Tubuh.....	148

Bab 10 Toksikologi Lingkungan

10.1 Pendahuluan.....	155
10.2 Polusi Udara.....	156
10.3 Partikulat	158
10.4 Hujan Asam	160
10.5 Polusi Logam Berat.....	162
10.5.1 Merkuri.....	162
10.5.2 Timbal	163
10.5.3 Kadmium.....	164

Bab 11 Aplikasi Toksikologi

11.1 Pendahuluan.....	167
11.2 Toksikologi Forensik	169
11.3 Toksikologi Keamanan Pangan	172
11.4 Toksikologi Industri	174
11.5 Toksikologi Kesehatan.....	176
11.6 Toksikologi Lingkungan.....	178

Daftar Pustaka	181
Biodata Penulis	195

Daftar Tabel

Tabel 2.1: Jalur Umum Biotransformasi Xenobiotik dan Lokasi dalam Subseluler	28
Tabel 3.1: Ringkasan Berbagai Mekanisme Toksisitas	43
Tabel 3.2: Klasifikasi Spektrum Efek Toksik.....	49
Tabel 4.1: Drajat Toksisitas	56
Tabel 5.1: Toksikan yang Berkaitan dengan Kerusakan Sistem Respirasi ..	70
Tabel 5.2: Xenobiotik yang Menyebabkan Anemia Sideroblastik	72
Tabel 8.1: Zat Toksikologi Reproduksi Kategori 1.....	113
Tabel 9.1: Klasifikasi Pestisida.....	133

Bab 1

Prinsip Dasar Toksikologi

1.1 Pendahuluan

Toksikologi pada dasarnya sudah dikenal oleh manusia dari zaman dahulu. Hal ini dapat diketahui dari manusia yang mengenal racun ular, racun yang dihasilkan oleh tanaman dan zat mineral yang bersifat racun, misalkan arsenik dan timbal. Adanya zat racun yang digunakan untuk bunuh diri juga berkontribusi dalam perkembangan toksikologi. Ungkapan dari Paracelcus bahwa "yang membedakan zat bersifat racun atau tidak beracun adalah dosisnya" merupakan suatu awal perkembangan ilmu toksikologi modern yang berkembang sampai saat ini. Hal tersebut menjelaskan hubungan antara dosis-respon. Selain itu, Orfila mengembangkan teori hubungan antara informasi zat kimia dan sistem biologis dari racun. Orfila juga mengembangkan metode yang digunakan untuk mendeteksi racun yang sampai saat ini berkembang menjadi toksikologi modern dan toksikologi forensik (Lu and Sam, 2002).

Saat ini, perkembangan toksikologi disesuaikan dengan bertambahnya jumlah populasi manusia. Pertambahan populasi manusia menimbulkan permasalahan dalam bidang kesehatan yang berhubungan dengan gizi, pakaian, tempat tinggal dan transportasi yang memungkinkan manusia setiap harinya terpapar oleh banyak zat kimia berbahaya. Untuk memenuhi tujuan ini maka banyak dilakukan pengujian toksisitas terhadap zat kimia yang secara langsung

berhubungan dengan kehidupan manusia. Paparan bahan kimia di lingkungan pada sistem biologis mungkin terjadi tanpa disadari oleh manusia. Penggambaran paparan seperti ini dapat dijelaskan secara rinci dengan menghitung paparan secara akut atau kronis pada manusia. Perhitungan dan penelitian toksisitas suatu zat dapat dilakukan dengan beberapa metode dan juga menggunakan hewan uji laboratorium (Lu and Sam, 2002).

Perkembangan pesat dalam bidang biokimia, toksikokinetik, genetika, imunotoksikologi, biologi sel dan biologi molekuler memiliki kontribusi yang signifikan dalam perkembangan toksikologi. Sebagai contoh adalah studi toksisitas senyawa karsinogen secara *in vitro* untuk melihat adanya perbaikan DNA pada sel. Selain itu, pengujian toksisitas juga dapat digunakan untuk mengetahui dosis yang aman suatu obat dalam bidang farmasi sehingga mencegah efek samping/merugikan dari suatu obat. Dari pengujian tersebut nantinya akan dihasilkan nilai ambang batas yang aman dari obat-obatan untuk dikonsumsi manusia (Lu and Sam, 2002). Untuk menghasilkan informasi-informasi tersebut, maka dibutuhkan pengujian dan penelitian sehingga menghasilkan pandangan dan kemajuan di bidang toksikologi secara lebih luas.

1.2 Prinsip Dasar Toksikologi

Toksikologi merupakan studi tentang efek merugikan dari agen/bahan kimia atau fisik terhadap sistem biologi atau makhluk hidup dan lingkungan. Agen tersebut dapat secara alami bersifat racun atau zat asing yang masuk ke dalam tubuh (xenobiotik). Xenobiotik merupakan bahan kimia yang disintesis dengan tujuan yang berbeda. Pemanfaatan xenobiotik berbeda-beda tergantung dari tujuannya. Salah satu pengembangan xenobiotik di bidang farmasi adalah obat-obat. Namun xenobiotik yang merugikan juga dapat dikembangkan di bidang industri, contohnya adalah pestisida yang bersifat racun yang berbahaya jika masuk ke dalam tubuh manusia (Klaassen, 2019).

Bahan kimia beracun dapat diklasifikasikan berdasarkan sifat fisiknya antara lain berdasarkan bentuknya (gas, debu, cair), ukurannya (misal nanopartikel), stabilitas/reaktivitasnya (meledak, mudah terbakar, korosif), struktur kimia umum (amina, aromatik, hidrokarbon), dan juga kemampuan toksisitasnya (sangat beracun, beracun, sedikit beracun). Pada dasarnya klasifikasi bahan kimia tidak ada yang tunggal. Kombinasi klasifikasi ini biasanya digunakan

untuk mengkarakterisasi zat beracun tersebut. Klasifikasi lain yang lebih kompleks biasanya dilakukan untuk mengelompokkan racun berdasarkan kemampuan merusak organ target (hati, ginjal, dll), penggunaannya (pestisida, pelarut, bahan tambahan makanan, dll), sumbernya (hewani atau toksin tanaman), dan efeknya terhadap sistem biologis (mutasi, kanker, dll). Pada dasarnya, semua zat kimia adalah racun, hanya saja yang membedakan antara racun dan bukan racun adalah dosisnya (Klaassen, 2019).

Penelitian toksikologi dapat dilakukan oleh seorang toksikolog dengan berfokus pada identifikasi kerusakan sel, biokimianya, dan mekanisme aksi molekuler zat toksikan yang dapat menyebabkan kelainan fungsi biologis. Toksikolog dapat menilai hubungan antara paparan racun dan respon yang dapat menimbulkan dampak buruk pada makhluk hidup. Penentuan ini membutuhkan penilaian risiko yang merupakan perkiraan kuantitatif dari efek potensial bahan kimia yang dapat menyebabkan gangguan pada kesehatan manusia. Penelitian toksikologi membutuhkan analisis yang cukup luas sehingga membutuhkan bidang ilmu lain untuk menyimpulkan hasil penelitian. Beberapa bidang ilmu yang dapat mendukung penelitian toksikologi antara lain: kimia, biologi, fisiologi, patologi, farmakologi, biologi molekuler, fisika, statistik, dan lainnya (Klaassen, 2019).

Penelitian toksikologi membutuhkan orang yang ahli dan profesional dalam analisis hasil penelitian. Tiga ahli tersebut yaitu: mekanistik, penilaian bahaya, dan regulasi. Toksikologi mekanistik berfokus pada analisis dan identifikasi sel, biokimia dan mekanisme molekuler bagaimana bahan kimia dapat menyebabkan efek berbahaya pada makhluk hidup. Data mekanistik tersebut dapat dilanjutkan dengan penilaian bahaya/risiko untuk menentukan tingkat risiko dari hewan uji laboratorium yang dikonversi pada manusia. Penilaian bahaya dilakukan untuk pengujian toksisitas yang menyediakan informasi komprehensif untuk evaluasi keamanan bahan kimia. Toksikolog regulatory memiliki tanggungjawab untuk memutuskan berdasarkan data yang disajikan secara deskriptif oleh toksikolog mekanistik, apakah suatu obat atau zat kimia memiliki risiko rendah dalam mengganggu kesehatan. Selain itu, beberapa cabang toksikologi yang lainnya adalah toksikologi forensik, toksikologi klinis, dan toksikologi lingkungan (Klaassen, 2019).

Tingkat efek yang dihasilkan oleh yang ditimbulkan dari paparan zat kimia bermacam-macam dan luas. Suatu zat dapat menyebabkan efek bahaya, namun pada beberapa individu tidak berbahaya. Salah satunya adalah obat yang pada satu individu tidak menyebabkan efek samping, namun pada

individu yang berbeda dapat menyebabkan efek samping. Sehingga analisis terhadap efek dari paparan zat kimia, harus dilakukan analisis secara spesifik sehingga efek samping yang ditimbulkan suatu zat kimia (dalam hal ini obat), tidak menimbulkan efek samping pada semua orang. Salah satu efek yang ditimbulkan akibat paparan zat kimia atau obat adalah alergi atau hipersensitivitas/sensitisasi. Reaksi ini berhubungan dengan dosis atau jumlah zat kimia yang terpapar pada tubuh sehingga dapat menghasilkan tingkat keparahan yang berbeda-beda (Klaassen, 2019).

Chemical idiosyncrasy merupakan reaksi abnormal suatu individu terhadap suatu bahan kimia berdasarkan genetiknya. Abnormalitas ini disebut juga dengan sensitivitas ekstrim karena individu mengalami kelainan akibat paparan zat kimia dengan dosis yang rendah. Selain itu, efek langsung dari paparan zat kimia dapat terjadi secara cepat dengan sekali paparan saja. Contohnya paparan hidrogen sianida dengan dosis tinggi dapat menyebabkan efek secara langsung pada sistem kardiovaskular, pernapasan dan sistem saraf sehingga menyebabkan kematian selama beberapa menit setelah paparan. Efek tidak langsung (efek tertunda) dari paparan bahan kimia dapat terjadi setelah paparan zat kimia setelah beberapa bulan atau beberapa tahun. Hal ini terjadi karena masa latensi yang panjang bahan kimia tersebut di dalam tubuh. Contohnya adalah paparan zat karsinogen yang dapat menyebabkan kanker setelah beberapa tahun, bahkan puluhan tahun setelah paparan. Beberapa efek toksik dari bahan kimia juga dapat bersifat reversible dan irreversible pada sel dan jaringan. Sifat reversible menunjukkan adanya perbaikan dan adaptasi dari sel atau jaringan akibat paparan zat toksik, contohnya pada sel hati yang dapat melakukan perbaikan setelah paparan zat toksik. Sedangkan contoh sifat irreversible pada kasus kanker dan cacat lahir yang tidak bisa diubah/diperbaiki (Klaassen, 2019).

Efek toksisitas zat kimia juga dikelompokan berdasarkan tempat paparan dan efek yang dihasilkan secara lokal dan efek sistemik. Efek lokal merupakan efek yang terjadi saat kontak pertama kali zat toksik dengan sistem biologi pada satu bagian organ/sistem. Sebagai contoh adalah paparan gas beracun yang dapat menyebabkan kerusakan pada paru-paru dan sistem pernapasan. Sedangkan efek sistemik merupakan efek yang dihasilkan oleh paparan racun yang menyebabkan penyerapan dan distribusi ke bagian tubuh lain dan menghasilkan kerusakan lebih dari satu sistem. Sebagian besar racun menghasilkan efek sistemik, namun kerusakan pada setiap organ berbeda. Satu

atau dua organ yang memiliki efek kerusakan terparah oleh adanya paparan racun disebut sebagai organ target (Klaassen, 2019).

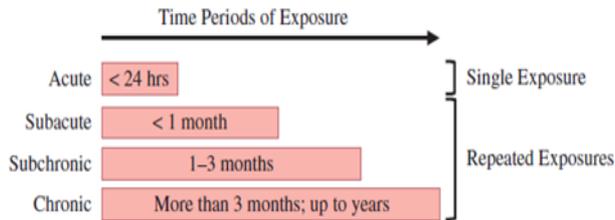
Paparan zat kimia pada individu dapat terjadi sepanjang hari dengan melibatkan lebih dari satu zat kimia. Dalam satu waktu, seseorang dapat terpapar kosmetik, obat-obatan, dan zat kimia lain yang dapat berinteraksi di dalam tubuh. Interaksi antar zat kimia dapat memengaruhi proses fisiologis, pengikatan protein, signaling, biotransformasi dan ekskresi. Interaksi tersebut dapat menyebabkan efek toksisitasnya akan meningkat atau menurun. Studi tentang interaksi dapat memberikan pemahaman tentang mekanisme kunci dari toksisitas.

Berikut adalah interaksi zat kimia yang mungkin terjadi di dalam tubuh:

1. Aditif: apabila paparan dua jenis zat toksikan menghasilkan efek yang merupakan gabungan dari kedua zat tersebut ($2+3=5$)
2. Sinergis: apabila paparan dua jenis toksikan menghasilkan efek yang lebih besar dari jumlah respon untuk setiap bahan kimia ketika diberikan sendiri ($2+2=20$)
3. Potensiasi: apabila satu zat kimia tidak beracun berinteraksi dengan zat kimia lain dapat menghasilkan efek yang jauh lebih beracun ($0+2=10$)
4. Antagonisme: apabila dua bahan kimia dipaparkan secara bersama dan masing-masing akan saling mengganggu tindakan satu sama lain atau salah satu mengganggu tindakan yang lain ($4+6=8/4+0=1$)

Respon toksik terhadap sistem biologis dipengaruhi oleh beberapa faktor. Faktor tersebut antara lain sifat fisik dan kimia zat kimia, jalur pemaparan, metabolisme zat kimia oleh sistem biologis, konsentrasi pada target tertentu, dan kerentanan sistem biologis. Dua faktor utama yang memengaruhi toksisitas adalah rute paparan serta durasi dan frekuensi paparan. Rute utama masuknya racun ke dalam tubuh adalah melalui pencernaan (ingesti), paru-paru (inhalasi), dan kulit (topikal, perkutan atau dermal). Racun dapat secara cepat memberikan efek ketika masuk secara langsung ke aliran darah (intravena). Rute pendedahan, dosis dan frekuensi berhubungan dengan absorpsi dan efek yang ditimbulkan akibat paparan zat kimia. Durasi dan frekuensi paparan terhadap hewan percobaan diklasifikasikan menjadi empat kategori yaitu: akut, subakut, subkronis, dan kronis. Paparan akut diberikan

selama kurang dari 24 jam dan pendedahan zat uji dilakukan secara tunggal. Paparan sub akut dilakukan pendedahan selama satu bulan atau kurang dari satu bulan. Paparan secara subkronis dilakukan selama satu sampai tiga bulan. Paparan secara kronis dilakukan selama lebih dari tiga bulan (Klaassen, 2019).



Gambar 1.1: Lamanya Waktu Pendedahan Zat Pada Hewan Uji (Klaassen, 2019)

Faktor lain yang dapat memengaruhi efek toksik adalah hubungan antara dosis-respon. Hubungan antara dosis-respon merupakan dasar untuk toksikologi modern. Hal ini menggambarkan asosiasi antara jumlah racun yang dipaparkan yang berhubungan dengan sejauh mana kerusakan yang ditimbulkan dalam sistem biologis. Dua jenis dosis yang harus dipertimbangkan dalam hal ini adalah dosis eksternal dan dosis internal. Dosis eksternal adalah dosis yang diberikan dari lingkungan, sedangkan dosis internal adalah jumlah bahan kimia yang diserap atau ditemukan dalam target (tempat aktivitas biologis). Dosis dapat juga dinyatakan sebagai massa atau konsentrasi. Dosis sangat penting untuk konversi antar spesies pada pengujian toksisitas. Sebagai contoh konversi dosis dari hewan uji pada manusia yang digunakan untuk pengembangan obat di bidang farmasi (Klaassen, 2019).

Mekanisme efek toksik mengacu pada perubahan molekuler dan biokimia dalam menyebabkan kerusakan seluler maupun jaringan. Sebagai contoh mekanisme aksi zat karsinogen dalam menyebabkan kanker dengan cara bertindak sebagai elektrofil, menyebabkan genotoksik, menghambat perbaikan DNA, menyebabkan perubahan perubahan epigenetik, memodulasi persinyalan reseptor, dan meningkatkan proliferasi sel. Seiring perkembangan zaman, para ahli kini dapat menjelaskan tentang "mode of action" senyawa toksik. *Mode of action* Menggambarkan perubahan fungsional atau anatomi dari sel atau jaringan yang disebabkan oleh paparan zat toksik. Perubahan ini dapat terjadi dengan mengubah fisiologi dan metabolisme sistem biologis sehingga menyebabkan kerusakan sel maupun jaringan (Klaassen, 2019).

Variasi respon toksik yang dihasilkan akibat paparan racun berbeda-beda. Beberapa faktor yang menyebabkan variasi tersebut antara lain genetik, umur, jenis kelamin, circadian rhythm, dan mikrobioma. Variasi genetik diketahui menyebabkan perbedaan polimorfisme yang berhubungan dengan sensitivitas dari organ target pada beberapa suku manusia di dunia. Umur merupakan faktor penting karena semakin bertambah umur seseorang dari dewasa menjadi lanjut akan menimbulkan peningkatan kerentanan terhadap paparan zat toksik. Selain itu, jenis kelamin juga dapat menentukan toksisitas dan disposisi dari zat toksik, sebagai contoh adalah penyerapan dan metabolisme alkohol pada wanita dan pria berbeda akibat dari kadar air pada wanita dan pria yang berbeda (Klaassen, 2019).

1.3 Mekanisme Toksisitas

Mekanisme toksisitas menjelaskan efek samping yang terjadi akibat paparan zat toksik. Proses tersebut melibatkan interaksi banyak molekul, reaksi biokimia dan metabolisme seluler atau kombinasi dari berbagai faktor yang dapat menghasilkan respon toksisitas. Mekanisme toksisitas biasanya menekankan pada organ target yang spesifik yang membuat organ tersebut sensitif terhadap paparan senyawa toksik. Selain itu, mekanisme toksisitas juga melibatkan toksikologi mekanistik yang nantinya akan dikembangkan untuk biomarker toksisitas dan juga menyediakan informasi dasar bagaimana proses fisiologis, biokimia dan molekuler yang terjadi untuk membandingkan organ normal dan abnormal. Hal itu dilakukan untuk menentukan kemungkinan bahwa paparan zat toksikan tersebut dapat menyebabkan efek berbahaya pada sistem biologis (Klaassen, 2019).

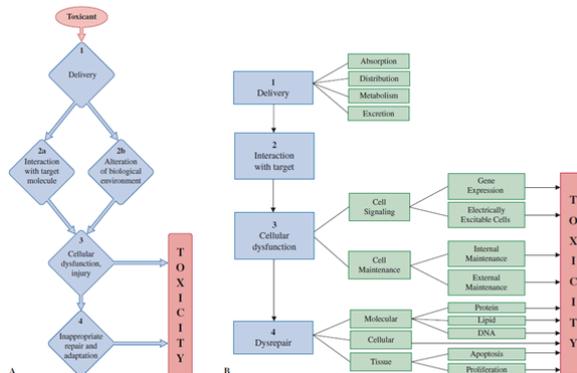
Efek toksik dapat menyebabkan berbagai macam respon. Hal ini dikarenakan banyak zat kimia yang berpotensi bersifat racun dan juga mekanisme dan jalur yang terlibat lebih dari satu.

Mekanisme toksisitas secara sederhana dibagi menjadi empat tahap penting, yaitu:

1. Pengiriman racun pada target biologis
2. Interaksi antara racun dan targetnya atau lingkungan mikro
3. Terjadi disfungsi seluler

4. Perbaikan dan adaptasi seluler

Efek toksik dari suatu zat dapat terjadi secara sederhana, kompleks atau justru dapat menyebabkan kematian atau kerusakan kronis pada sel. Efek toksik sederhana melibatkan beberapa mekanisme dan menghasilkan respon secara langsung, sedangkan efek toksik yang kompleks melibatkan empat mekanisme tersebut. Jika efek toksik menyebabkan sel tidak dapat melakukan perbaikan sel atau menyebabkan kerusakan parah pada sel maka hal tersebut dapat menyebabkan kematian sel atau menyebabkan perubahan kerusakan kronis pada sel (misalkan fibrosis) atau bahkan dapat menyebabkan kanker (Klaassen, 2019).



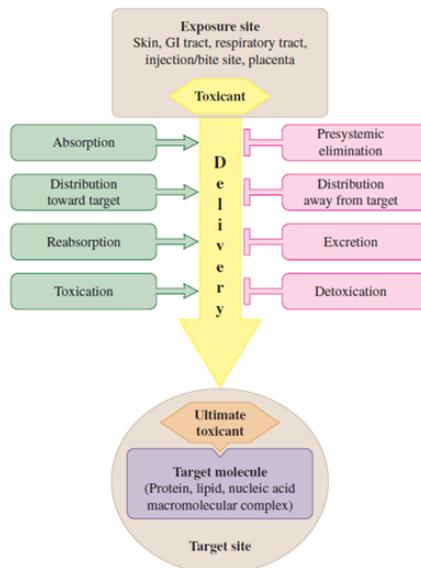
Gambar 1.2: Gambaran Peristiwa Yang Menyebabkan Toksisitas Setelah Paparan Bahan Kimia. (A) Mekanisme Toksisitas Yang Mencakup Empat Tahap Penting Yang Dapat Menghasilkan Efek Toksik. (B) Mekanisme Lebih Detail Sehingga Menghasilkan Efek Toksik (Klaassen, 2019)

Toksisitas seluler yang disebabkan oleh paparan zat toksik dari lingkungan dapat menyebabkan disfungsi organ dan penyakit. Mekanisme utama toksisitas sel meliputi produksi NO yang berlebihan, ROS yang menginduksi stres oksidatif, disfungsi mitokondria dan kerusakan DNA. Salah satu zat toksik yang dapat menyebabkan mekanisme toksisitas seluler adalah logam berat (Zhang, 2018). Arsenik merupakan salah satu logam berat yang bersifat toksik dan dapat menyebabkan komplikasi kesehatan antara lain gangguan saraf, penyakit kulit, kanker, diabetes melitus dan hipertensi. Stres oksidatif akibat peningkatan radikal bebas oleh paparan arsenik diketahui menjadi mekanisme utama bagaimana arsenik dapat menyebabkan penyakit-penyakit tersebut (Rahaman et., al, 2021).

1.3.1 Pengiriman Racun pada Target

Paparan zat toksik pada organ target merupakan syarat terjadinya efek toksik pada organ tersebut. Disposisi xenobiotik didefinisikan sebagai absorpsi, distribusi, biotransformasi dan eliminasi toksikan yang merupakan penentu penting dari toksisitas organ target. Selain itu, toksisitas kinetik juga berperan penting terhadap keparahan yang dihasilkan oleh mekanisme toksisitas (Klaassen, 2019).

Absorpsi merupakan proses ketika racun melewati membran tubuh dan masuk ke peredaran sistemik. Absorpsi dapat melalui saluran pencernaan (oral), kulit (dermal), dan paru-paru (inhalasi) secara alami. Tingkat penyerapan di semua organ dipengaruhi oleh konsentrasi yang terjadi di lokasi paparan, laju disolusi kimiawi, total area yang terpapar, dan sifat fisikokimia zat racun. Selain itu, faktor yang memengaruhi absorpsi adalah rute paparan. Zat kimia yang sama yang terpapar ke tubuh dengan rute pendedahan yang berbeda juga akan memberikan efek yang berbeda (Klaassen, 2019).



Gambar 1.3: Proses Pengiriman Racun Ke Organ Target. Bagian Sebelah Kiri Merupakan Faktor Yang Meningkatkan Efek Toksik, Sedangkan Bagian Sebelah Kanan Merupakan Faktor Yang Menghambat Efek Toksik (Klaassen, 2019)

1.3.2 Interaksi antara Racun dan Target

Toksisitas dimulai dari adanya reaksi antara bentuk aktif dari racun dengan target molekuler yang nantinya akan menyebabkan cedera atau disfungsi sel/jaringan/organ. Faktor yang menentukan interaksi antara racun dan targetnya antara lain: komponen target molekuler, jenis reaksi antara toksikan dan target molekuler, serta efek toksikan pada target molekuler. Selain itu, toksisitas juga dapat dihasilkan dari perubahan lingkungan mikro yang dapat menyebabkan organel/sel/jaringan/organ mengalami gangguan. Komponen molekuler target di antaranya asam nukleat (DNA), protein dan lipid membran. Tipe reaksi yang umum terjadi antara racun dan target molekuler yaitu reaksi kovalen atau non kovalen. Selain itu reaksi yang mungkin terjadi adalah reaksi abstraksi hidrogen, transfer elektron, dan juga reaksi enzimatik. Efek toksikan pada molekuler target akibat adanya interaksi antara lain disfungsi target, penghancuran target sehingga fungsinya terganggu/menghilang, atau merubah sistem imun target akibat adanya modifikasi (Klaassen, 2019).

1.3.3 Disfungsi Seluler

Disfungsi seluler yang terjadi akibat paparan zat toksik ditentukan oleh fungsi dari target molekulnya. Jika molekuler target terlibat dalam persinyalan dan regulasi maka perubahan ekspresi gen dan/atau fungsi sel akan mengalami gangguan. Namun, jika molekuler target terlibat dalam proses esensial, maka disfungsi akan memengaruhi kelangsungan hidup dari sel sehingga menyebabkan kematian sel. Contoh mekanisme gangguan pada regulasi antara lain adalah gangguan ekspresi gen, disregulasi transkripsi, disregulasi transduksi sinyal, disregulasi produksi sinyal ekstraseluler, disregulasi elektrikal sel, gangguan neurotransmitter, gangguan interaksi reseptor toksikan-neurotransmitter, interaksi transduksi toksikan-sinyal, interaksi terminator toksikan-sinyal, dan disregulasi aktivitas sel lain (Klaassen, 2019).

Toksisitas utama yang disebabkan oleh paparan zat toksik adalah kematian sel. Kematian sel tidak dapat diubah dan menyebabkan penurunan integritas struktural dan fungsional organ pada individu. Adanya kematian sel pada jaringan atau organ menyebabkan banyak perbaikan atau adaptasi dari jaringan/organ tersebut. Kematian sel akan mengubah morfologi dari organ atau jaringan. Pemahaman tentang kematian sel akan memberikan informasi seluler bagaimana suatu racun dapat menyebabkan kerusakan jaringan atau organ. Kematian sel akibat paparan racun dapat dibedakan dalam beberapa mekanisme. Mekanisme tersebut antara lain: primery metabolic disorder

jeopardizing cell survival dan mitochondrial permeability transition and necrotic cell death. Mekanisme kematian sel lain yang mungkin terjadi antara lain: apoptosis, nekroptosis, ferroptosis dan beberapa kematian belum diketahui mekanismenya (Klaassen, 2019).

1.3.4 Perbaikan dan Adaptasi Seluler

Tahap terakhir pada mekanisme toksisitas adalah perbaikan dan adaptasi seluler. Efek dari paparan zat toksik bisa dicegah dengan adanya perbaikan molekul, seluler, dan jaringan. Sel dan organisme dapat beradaptasi terhadap paparan zat toksik sehingga lebih tahan dan risiko dampak buruk juga semakin kecil. Mekanisme perbaikan dapat dilakukan dengan beberapa mekanisme. Salah satu perbaikan molekul yang terjadi yaitu perbaikan protein, perbaikan lipid, dan perbaikan DNA. Perbaikan seluler dapat terjadi dengan regenerasi akson yang mengalami kerusakan. Perbaikan jaringan dapat dilakukan dengan mekanisme regenerasi jaringan dengan proliferasi atau penggantian/pembaruan matriks ekstraseluler. Mekanisme perbaikan lainnya antara lain reaksi inflamasi, perubahan produksi protein fase akut, dan reaksi demam (Klaassen, 2019).

Adaptasi dilakukan untuk meningkatkan toleransi terhadap dampak negatif yang diakibatkan oleh paparan zat toksik. Tujuan dari adaptasi ini adalah sel/jaringan tetap berada pada kondisi homeostasis akibat kerusakan yang terus meningkat. Adaptasi akibat adanya paparan toksikan dapat menyebabkan pengurangan distribusi zat toksik ke target, penurunan kerentanan target, peningkatan kemampuan untuk perbaikan dari kerusakan, mekanisme pengurangan disfungsi sel/jaringan/target. Adaptasi terjadi akibat adanya paparan awal zat toksik sehingga menyebabkan perubahan ekspresi gen. Beberapa mekanisme dari adaptasi ini antara lain: regulasi absorpsi Fe, induksi ferritin dan metalotionin, dan induksi detoksifikasi (respon stres) (Klaassen, 2019).

1.4 Penilaian Risiko

1.4.1 Identifikasi Risiko

Penelitian toksikologi dan pengujian toksisitas merupakan inti dari penilaian risiko yang digunakan untuk mengevaluasi potensi merugikan paparan dari suatu zat kimia terhadap kesehatan. Penilaian risiko adalah evaluasi ilmiah yang sistematis tentang potensi merugikan akibat paparan bahan/agen berbahaya terhadap kesehatan manusia. Penilaian risiko membutuhkan integrasi dari informasi ilmiah kualitatif maupun kuantitatif. Informasi kualitatif mencakup keseluruhan bukti dan sifat pada toksikan yang diintegrasikan dengan informasi kuantitatif paparan dan faktor kerentanan inang. Penilaian risiko berbahaya dari suatu agen dapat didukung dengan manajemen risiko. Manajemen risiko mengacu pada proses di mana tindakan kebijakan dipilih untuk mengendalikan yang teridentifikasi pada tahap kerangka penilaian risiko. Pada akhirnya penilaian risiko harus disampaikan ke masyarakat luas untuk menginformasikan bahwa suatu zat tersebut aman atau berbahaya jika terpapar pada sistem biologis (Klaassen, 2019).

Penilaian risiko toksisitas merupakan hal yang penting karena berhubungan dengan risiko kesehatan. Penilaian risiko sangat penting karena berhubungan dengan administrasi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) dari zat kimia yang menentukan jumlah, bentuk dan distribusi bahan kimia tersebut di dalam tubuh. Paparan zat kimia akan menimbulkan interaksi antara bahan kimia dengan target yang menyebabkan disfungsi seluler pada tahap awal yang ditandai dengan biomarker seluler. Kerusakan tersebut akan semakin parah sehingga akan menyebabkan kerusakan seluler, jaringan maupun organ. Penilaian risiko dan pengujian toksisitas dapat dilakukan dengan pengujian secara *in vitro*, *in vivo* dan epidemiologi (Klaassen, 2019).

Pengujian toksisitas dapat dilakukan dengan melihat pendekatan struktur dan aktivitas suatu bahan kimia terhadap sistem biologis. Dalam pengujian ini, struktur bahan kimia, kelarutan, stabilitas, pH , elektrofilitas, volatilitas dan reaktivitas kimia dapat digunakan sebagai dasar untuk analisis faktor risiko. Struktur kimia dari suatu zat merupakan kunci penting dalam pengujian toksisitas. Informasi tentang struktur suatu bahan kimia dapat dengan mudah ditemukan dan dijadikan sebagai analisis awal dalam penilaian risiko. Salah satu contoh adalah struktur kimia zat karsinogen apa saja yang biasanya ditemukan di lingkungan. Selain itu, adanya perkembangan pesat dari

teknologi –omic saat ini dapat menambah informasi terkait dengan mekanisme toksisitas suatu zat kimia yang juga dapat dianalisis secara komputasi/pemrograman. Adanya teknologi tersebut dapat menggambarkan struktur tiga dimensi senyawa kimia yang dapat digunakan untuk analisis pengikatan struktur kimia suatu zat dengan komponen-komponen yang lain. Salah satunya adalah pemodelan ligan dengan struktur pengikatannya/reseptornya pada pembuatan obat di bidang farmasi. Selain itu, adanya teknologi ini juga memungkinkan mengelompokkan zat kimia berdasarkan kesamaan dari sifat toksisitasnya, fisikokimia, dan ekotoksitasnya berdasarkan struktur kimianya (Klaassen, 2019).

Pengujian toksisitas yang lainnya adalah dengan pengujian secara *in vitro* dalam jangka waktu yang pendek. Pengujian secara *in vitro* biasanya dilakukan untuk melihat mekanisme dan efek toksik dari zat kimia yang menyebabkan mutasi pada sel. Pengujian ini dilakukan pada kultur sel bakteri, kultur sel mamalia, kultur sel limfoma, dan sel-sel yang lain. Tujuan pengujian ini adalah untuk memastikan apakah suatu zat kimia bersifat mutagenik dengan analisis secara genetik dan molekuler pada kultur sel. Pengujian *in vitro* biasanya banyak digunakan untuk melihat sifat karsinogen pada zat kimia yang dapat menyebabkan kanker. Pengujian secara *in vitro* untuk toksisitas zat kimia diakui secara internasional dan sampai saat ini sudah dikembangkan kurang lebih 40 metode pengujian. Salah satu metode yang biasanya digunakan adalah *cell-free corocivity test* dan *the mouse local lymph node assay* untuk analisis reaksi alergi. Contoh lain pengujian *in vitro* adalah uji senyawa kimia terhadap kultur sel untuk melihat efek negatif zat kimia tersebut terhadap sistem endokrin. Pengujian secara *in vitro* digunakan untuk mengganti atau mengurangi penggunaan hewan uji laboratorium. Metode ini dirasa lebih murah dan membutuhkan waktu yang cepat dibandingkan dengan menggunakan hewan uji meskipun akurasiya masih menjadi permasalahan (Klaassen, 2019).

Pengujian terhadap hewan merupakan kunci dari penilaian risiko dari suatu zat kimia berbahaya. Hal ini dikarenakan efek yang ditimbulkan dari zat kimia terhadap hewan uji coba juga akan menyebabkan efek terhadap manusia. Contohnya pada kasus tumor, jika suatu zat dapat menyebabkan tumor pada hewan uji, maka hal serupa juga akan terjadi pada manusia. Pengujian terhadap hewan uji pengerat yang digunakan untuk mengetahui mekanisme dan jalur penyebab efek toksik ini paling relevan terhadap manusia dibandingkan dengan hewan uji yang lain. Hal tersebut karena sistem biologis

di hewan pengerat hampir sama dengan di manusia. Interpretasi dan penilaian terhadap risiko berbahaya zat kimia dari hewan dan konversinya pada manusia diatur dalam beberapa peraturan sehingga dibutuhkan asosiasi atau instansi yang mengatur terkait hal ini. Salah satunya adalah WHO yang telah melakukan pemberitahuan dari 900 zat yang diuji, lebih dari 400 zat bersifat karsinogen dan terbukti menyebabkan kanker pada manusia (Klaassen, 2019).

Analisis penilaian risiko juga dapat dilakukan secara epidemiologi dengan menilai hubungan antara paparan dan penyakit. Studi dapat dimulai dengan membandingkan individu yang terpapar suatu zat kimia dengan individu yang tidak terpapar. Dalam penilaian risiko, temuan epidemiologi dapat dinilai dengan kriteria sebagai berikut: kekuatan asosiasi, konsistensi pengamatan, spesivitas, kesesuaian hubungan temporal, hubungan dosis-respon, masuk akal dan koherensi biologis, verifikatif dan analogi. Desain studi epidemiologi harus dievaluasi agar hasil analisis dapat kuat dan hasil sesuai dengan yang diharapkan. Data hasil epidemiologi dapat digabungkan dengan metaanalisis sehingga hasil yang didapatkan akan lebih baik. Studi epidemiologi toksisitas saat ini sangat didukung oleh perkembangan studi genomik dan studi biologi molekuler sehingga menghasilkan data yang lebih lengkap. Selain itu, epidemiologi juga didukung dengan kontribusi dari data faktor genetik dengan faktor risiko lingkungan untuk menentukan etiologi, distribusi dan pencegahan penyakit (Klaassen, 2019).

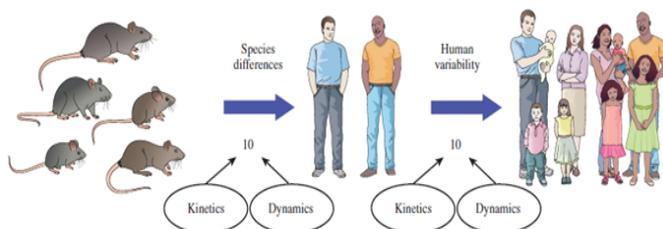
Integrasi aspek kualitatif juga dapat digunakan untuk penilaian risiko. Penilaian kualitatif informasi bahaya dari zat kimia dapat dilakukan jika kejadian dan informasi konsisten. Penilaian kualitatif pada manusia dan hewan uji banyak dilakukan oleh agen atau lembaga nasional maupun internasional, salah satunya *Environmental Protection Agency* (EPA) dan *International Agency for Research on Cancer* (IARC). Kedua lembaga tersebut telah mengklasifikasikan zat yang karsinogen pada manusia dan hewan uji dari beberapa studi kasus (Klaassen, 2019).

1.4.2 Hubungan Dosis-Respon

Hubungan dosis-respon, penilaian paparan, variasi dalam kerentanan, dan karakterisasi dalam ketidakpastian merupakan penilaian kuantitatif dalam penilaian risiko. Pendekatan penilaian dosis-respon dilakukan dengan membandingkan nilai dengan ambang batas atau non ambang batas. Pendekatan pada penilaian ini dapat dihubungkan dengan mekanisme yang lebih rinci dari reaksi toksisitas suatu zat kimia terhadap sistem biologis.

Penilaian dosis-respon diperlukan untuk menganalisa efek dari paparan dosis rendah sampai dosis tinggi dari suatu zat kimia dan efeknya pada hewan uji yang akan dikonversi pada manusia. Hubungan dosis-respon harus dimulai dengan penentuan efek kritis untuk dievaluasi secara kuantitatif. Hal ini biasanya dilakukan dengan efek buruk zat kimia dari tingkat terendah yang dipaparkan dengan rute yang paling relevan pada beberapa pengujian (Klaassen, 2019).

Salah satu penilaian hubungan dosis-respon dapat ditinjau dari literatur farmakologis yang sudah dipublikasikan sehingga dapat dikembangkan database variabilitas manusia terhadap berbagai paparan zat kimia dan kondisi klinis yang terjadi. Untuk tujuan tersebut maka dikembangkan mekanisme toksikokinetik dan toksikodinamik (Klaassen, 2019).



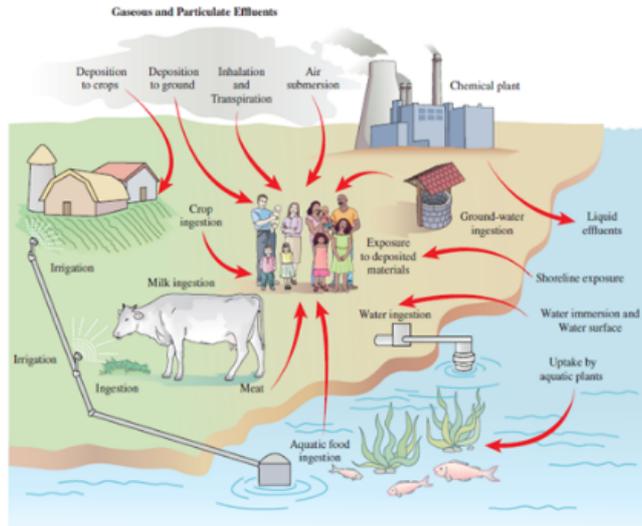
Gambar 1.4: Mekanisme Toksikokinetik Dan Toksikodinamik (Klaassen, 2019)

Toksikokinetik mengacu pada absorpsi, distribusi, dan metabolisme racun. Toksikodinamik mengacu pada tindakan dan interaksi racun di dalam tubuh organisme dan proses yang terjadi di tingkat organ, jaringan, seluler, dan molekuler. Hasil pada keduanya menunjukkan ketidakpastian ekstrapolasi dalam satu spesies atau beda spesies. Hal tersebut disebabkan oleh dua faktor utama yaitu faktor kinetik dan faktor dinamis (Klaassen, 2019).

1.4.3 Penilaian Paparan

Penilaian paparan bertujuan menentukan sumber, jenis, jumlah, dan durasi kontak bahan kimia dengan sistem biologis. Fokus utama dari penilaian ini adalah penggunaan informasi paparan dalam penilaian secara kuantitatif. Selain itu, tujuan lain dari penilaian ini adalah sistem biologis apa saja yang terpapar dan seberapa besar dosisnya sampai ke jaringan. Langkah pertama adalah dengan menentukan jalur paparan, selanjutnya yaitu penentuan kuantitasi pada tiap jalur dan kemudian menentukan total kuantitasi dari semua

jalur. Berbagai jalur tersebut dapat menyebabkan kontaminan/racun dapat berpindah (Klaassen, 2019). Skema jalur paparan tersebut diilustrasikan pada gambar.



Gambar 1.5: Skema Jalur Paparan (Klaassen, 2019)

Secara konseptual perhitungan jumlah paparan dirancang untuk mewakili perkiraan yang masuk akal paparan pada individu. Faktor tambahan yang juga harus dipertimbangkan dalam penilaian ini adalah terkait waktu dan durasi paparan. Salah satunya adalah penilaian paparan pada kasus kanker di mana paparan rata-rata dan dosis rata-rata seumur hidup. Beberapa zat juga dapat dilakukan perhitungan paparan, baik paparan singkat dengan dosis tinggi atau paparan rendah dalam jangka waktu yang lama (Klaassen, 2019).

Bab 2

Disposisi Toksikan

2.1 Pendahuluan

Toksikologi adalah suatu cabang ilmu yang mempelajari efek bahaya yang ditimbulkan oleh bahan kimia (toksik) atau zat pada manusia, hewan, dan lingkungan sekitarnya. Bahan kimia atau zat asing yang dimaksud adalah material yang bisa berasal dari sumber alami maupun hasil dari sintesis senyawa kimia buatan yang digunakan untuk proses industri, kesehatan, lingkungan, pariwisata, pertanian, peternakan dan lain sebagainya. Dalam kajian toksikologi kita mengenal beberapa istilah seperti ; racun, xenobiotik, toksin, toksoid, dan toksikan. Istilah ini jika diartikan memiliki sifat fisik dan kimia berbeda tetapi sering bermakna sama.

Berbagai istilah tersebut adalah sebagai berikut:

1. Racun adalah zat yang dalam jumlah sedikit masuk ke dalam tubuh melalui oral, inhalasi, absorpsi yang memiliki aksi kimiawi dan menyebabkan kerusakan pada jaringan atau gangguan fungsi yang menimbulkan gejala penyakit atau kematian
2. Toksin adalah racun alami yang diproduksi oleh organisme hidup yang mengubah fungsi normal organisme lain. Contohnya bisa ular, racun serangga, jamur beracun dll.

3. Toksikan adalah produk buatan manusia yang dipaparkan ke lingkungan karena aktivitas manusia, dan berefek akut ataupun kronis jika terpapar. Contohnya produk limbah industri dan pestisida
4. Toksoid adalah toksin yang tidak aktif atau dilemahkan. Toksoid tidak lagi beracun tetapi masih sebagai imunogenik sebagai toksin dari mana zat ini berasal. Contohnya toksoid virus
5. Xenobiotik adalah zat asing yang secara alami tidak terdapat pada tubuh manusia. Contoh obat-obatan, pestisida, zat kimia dll.

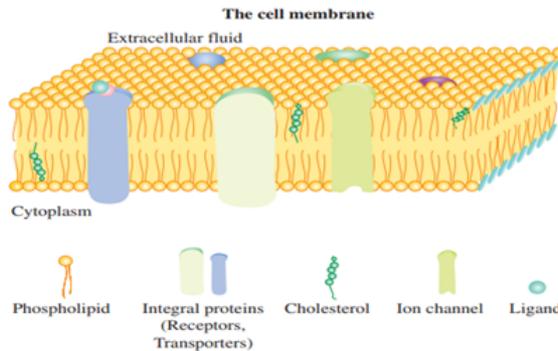
Maraknya isu baru (emerging issue) terutama dalam hal keamanan pangan dan obat-obatan saat ini tidak lepas dari proses interaksi yang berhubungan dengan kebutuhan manusia sebagai makhluk hidup dalam lingkungannya. Temuan residu Etilen Oksida (EtO) dan senyawa turunannya seperti 2-kloroetanol (2-CE) dalam pangan merupakan salah satu isu di antaranya. Hal ini dimulai dengan notifikasi oleh *The European Union Rapid Alert System for Food and Feed* (EURASFF) pada tahun 2020 tentang ditemukannya EtO pada biji wijen (sesame seeds) dari India. Selanjutnya, pada tahun 2021, EURASFF juga mengeluarkan notifikasi terkait temuan EtO pada locust bean gum, dan pada tahun 2022 terkait temuan EtO pada mi instan serta es krim (BPOM RI, 2022). Etilen oksida adalah merupakan salah satu toksikan yang dapat masuk ke dalam tubuh manusia melalui proses disposisi dan biotransformasi.

Disposisi toksikan adalah istilah umum suatu zat kimia toksikan ketika kontak dengan tubuh manusia yang merupakan gabungan dari proses penyerapan, distribusi, biotransformasi, dan ekskresi (Klaassen and Wantkins, 2015). Beberapa hal yang dipelajari dalam disposisi suatu toksikan adalah sebagai berikut: bagaimana terjadi absorpsi toksikan, kemana toksikan tersebut terdistribusi dalam organ maupun jaringan tubuh, berapa lama toksikan berada pada organ maupun jaringan tersebut, bagaimana toksikan tersebut diubah (metabolisme atau biotransformasi) serta bagaimana dikeluarkan (diekskresi) keluar tubuh. Bab ini akan menguraikan bagaimana disposisi toksikan dalam tubuh makhluk hidup sebagai dasar untuk mempelajari toksikologi.

2.2 Absorpsi dan Distribusi Toksikan

2.2.1 Absorpsi

Proses absorpsi adalah transfer suatu zat (toksikan, xenobiotik, dll) yang melalui atau melewati sistem sel di dalam organ tubuh sampai ke darah atau sistem sirkulasi limfatik. Tempat utama terjadinya absorpsi adalah saluran pencernaan, paru-paru dan kulit. Tempat lain yang mungkin terjadi proses absorpsi adalah otot atau jaringan subkutis dan peritoneum. Proses absorpsi tidak akan terjadi tanpa suatu transpor melalui membran sel, demikian halnya juga pada distribusi dan ekskresi. Oleh sebab itu membran sel (membran biologi) dalam absorpsi merupakan sawar barrier yaitu batas pemisah antara lingkungan dalam dan luar sel. Proses absorpsi toksikan terjadi pada bagian membran sel. Struktur membran sel tersusun rapat oleh molekul fosfolipid yang diselingi berbagai macam molekul protein dan kolesterol (fosfolipid bilayer). Beberapa protein membentang melintasi membran membentuk suatu saluran air atau pori-pori (Kurniawidjaja, dkk. 2021)



Gambar 2.1: Struktur Membran Sel (Klaassen, C. 2019).

Teori tentang struktur sel pertama kali dikemukakan oleh Leonard dan Singer dengan model Fluid Mosaik-nya. Menurut model ini, membran terdiri atas lapisan rangkap lipid dan protein, seperti pulau, terikat di dalamnya atau di atasnya dan sehingga membentuk mosaik. Seluruh protein yang mencapai membran membentuk pori dalam lapisan rangkap lipid. Oleh karena itu digambarkan bahwa membran biologik tidak statis melainkan dinamik, yang diartikan berubah secara terus menerus.

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.

Menurut Kurniawidjaja, dkk. (2021), ada tiga jenis permeabilitas sel, 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 toksikan yang melewati membran dapat berlangsung melalui: (a) difusi pasif, (b) filtrasi lewat pori-pori membran poren, (c) transpor dengan perantara molekul pengemban carrier, (d) pencaplokan oleh sel (pinositosis).

Secara umum dapat dijelaskan sebagai berikut:

1. Difusi pasif. Difusi pasif atau sering dikenal dengan difusi sederhana, merupakan sebagian besar senyawa toksikan melintasi membran sel mengikuti hukum Fick, yang menyatakan bahwa bahan kimia/zat berpindah dari daerah dengan konsentrasi yang lebih tinggi ke daerah konsentrasi rendah tanpa pengeluaran energi pada kedua sisi membran sel dan daya larutnya dalam lipid. Molekul hidrofilik dengan ukuran kecil (hingga sekitar 600 Da) menyerap melalui pori-pori berair (difusi paraseluler). sedangkan molekul hidrofobik berdifusi melintasi membran domain lipid (difusi transeluler). semakin kecil molekul hidrofilik, semakin mudah melintasi membran dengan difusi sederhana melalui pori-pori berair. Akibatnya, senyawa/zat dengan ukuran kecil yang larut dalam air (contoh;

etanol) cepat diserap ke dalam darah dari saluran gastrointestinal (pencernaan) dan didistribusikan sama cepatnya keseluruh tubuh dengan difusi sederhana/pasif dari darah ke dalam semua jaringan (Klaassen and Wantkins, 2015).

2. Filtrasi lewat pori-pori membran (poren)

Filtrasi adalah proses penyaringan di mana sejumlah zat yang terlarut dalam air akan mengalir dalam jumlah besar melintasi membran berpori. Hanya ukuran partikel zat terlarut yang cukup kecil untuk dapat melewati pori-pori membran bersama pelarutnya. Filtrasi melibatkan aliran massa air sehingga mengikuti gaya hidrostatik atau osmosis. Tempat filtrasi utama terjadi di glomeruli ginjal. Ukuran pori-pori ini relatif besar (sekitar 70 nm) yang memungkinkan molekul lebih kecil dari albumin (sekitar 60 kDa) dapat melewati. Sebaliknya tidak ada pori-pori berair di persimpangan ketat seluler, dan sebagian besar sel jauh lebih kecil (3 sampai 6 Å), sehingga hanya memungkinkan lewatnya molekul substansial dengan berat molekul tidak lebih dari beberapa ratus dalton (Klaassen, C. 2019).

3. Transpor dengan perantara molekul (carrier)

Sedangkan pada difusi terfasilitasi, zat akan dibawa melintasi membran sel oleh protein integral (carrier). 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, di mana hormon akan mengatur pergerakan zat tertentu ke dalam sel. Contohnya adalah hormon insulin yang memfasilitasi pergerakan glukosa ke dalam sel.

4. Pencaplokan oleh sel (proses pinositosis)

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 keluar sedangkan fagositosis memungkinkan untuk membawa partikel yang lebih besar (seperti fragmen sel, bahan asing, mikroba) masuk ke dalam sel (Waugh and Grant, 2014).

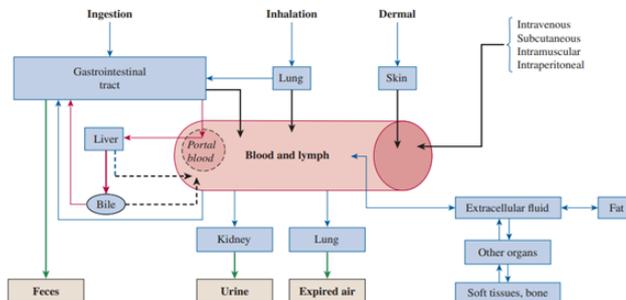
2.2.2 Distribusi

Setelah toksikan mencapai sistem peredaran darah, zat ini bersama darah akan diedarkan/ didistribusikan ke seluruh tubuh melalui sistem sirkulasi sistemik. Toksikan akan terdistribusi setelah melewati membran sel menuju sistem organ atau ke jaringan-jaringan tubuh. Distribusi toksikan di dalam tubuh merupakan suatu proses transpor reversibel artinya zat ini bisa dari suatu lokasi ke tempat lain di dalam tubuh. Proses distribusi adalah proses di mana toksikan secara reversibel meninggalkan aliran darah dan masuk menuju interstitium (cairan ekstraselular) dan/atau masuk ke dalam sel dari jaringan atau organ (Waugh, & Grant, 2014). Pengertian tentang proses distribusi, para ahli farmakokinetik menggambarkan tubuh terdiri dari beberapa ruang distribusi, yang didukung oleh model sederhana. Model yang paling sederhana untuk itu adalah model kompartemen tunggal. Di mana pada model ini tubuh dipandang sebagai satu ruang yang homogen, dalam hal ini distribusi toksikan hanya ditentukan oleh daya konveksi di dalam ruang.

Pada kenyataannya, agar xenobiotika dapat di transportasi dari saluran kapiler pembuluh darah menuju sel-sel pada jaringan tubuh, setelah melewati membran sel. Fakta menyatakan, bahwa suatu transpor transmembran dapat terjadi apabila minimal terdapat dua ruang yang dibatasi oleh membran. Ruang ini disebut kompartimen intraselular dan ekstraselular. Sekitar 75% dari bobot tubuh manusia merupakan ruang intrasel, sedangkan sisanya sekitar 25% merupakan ruang ekstrasel. Ruang intrasel termasuk cairan intrasel dan komponen sel yang padat. Ruang ekstrasel dibagi atas: air plasma, ruang usus, dan cairan transsel (seperti cairan serebrospinalia, perilymfe, dan endolimfe serta cairan dalam rongga tubuh dan organela berongga (Waugh, & Grant, 2014).

Ringkasan disposisi toksikan yang dimulai dari proses absorpsi, distribusi, dan ekskresi dalam sel tubuh biologik ditunjukkan pada gambar 2.2. Garis hitam menjelaskan jalur utama penyerapan (absorpsi) ke dalam tubuh, garis biru menunjukkan proses distribusi, dan garis hijau mengidentifikasi jalur ekskresi

akhir (eliminasi) dari tubuh, kecuali pada sirkulasi enterohepatik, yang ditandai dengan garis warna merah.



Gambar 2.2: Ringkasan Proses Disposisi Toksik dalam Sirkulasi Sistemik pada Jaringan dan Organ Sel Biologik (Klaassen, C. 2019)

Distribusi xenobiotika di dalam tubuh umumnya melalui proses transpor, yang dikelompokkan ke dalam dua proses utama, yaitu:

1. Konveksi (transpor xenobiotika bersama aliran darah).
2. Transmembran (transpor xenobiotika melewati membran biologis).

Distribusi suatu xenobiotika di dalam tubuh dipengaruhi oleh:

1. Tercampurnya xenobiotika di dalam darah,
2. Laju aliran darah
3. Laju transpor transmembran

Umumnya faktor tercampurnya xenobiotika di darah dan laju aliran darah ditentukan oleh faktor psikologi, sedangkan laju transpor transmembran umumnya ditentukan oleh faktor sifat fisiko-kimia xenobiotika. Sedangkan Transpor transmembran dapat berlangsung melalui proses difusi pasif, difusi terfasilitasi, difusi aktif, filtrasi melalui poren, atau proses fagositosis.

2.3 Biotransformasi

Biotransformasi atau metabolisme diartikan sebagai perubahan senyawa toksikan atau xenobiotik yang dikatalisis oleh enzim spesifik dalam tubuh makhluk hidup. Istilah biotransformasi dimaknai sebagai perubahan suatu zat/senyawa yang berasal dari luar tubuh dan masuk mengalami proses transformasi, sedangkan istilah metabolisme dimaknai sebagai proses penguraian dan sintesis zat/senyawa di dalam sel makhluk hidup yang melibatkan sistem enzimatik. Tujuan proses ini adalah mengubah senyawa toksik yang bersifat non polar menjadi polar oleh mekanisme enzim tubuh, sehingga senyawa tersebut akan mengalami perubahan struktur kimia dan pada akhirnya dapat diekskresi dari dalam tubuh. Kadar suatu toksikan setelah mengalami biotransformasi umumnya menjadi berkurang. Biotransformasi pada umumnya berlangsung di organ hati dan sebagian kecil di organ-organ lain seperti: ginjal, paru-paru, saluran pencernaan, kelenjar susu, otot, kulit atau di darah (Waugh and Grant, 2014).

Biotransformasi suatu toksikan atau xenobiotik dibagi dalam 2 fase, yaitu Fase hidroksilasi dan Fase konjugasi (Klaassen, 2019).

1. Fase Hidroksilasi: merupakan fase mengubah xenobiotik aktif menjadi inaktif. Fase Hidroksilasi yang mengubah xenobiotik aktif menjadi inaktif dengan bantuan enzim Monooksidase atau Sitokrom P450. Enzim Sitokrom P450 terdapat banyak di Retikulum Endoplasma. Fungsi enzim ini adalah sebagai katalisator perubahan Hidrogen (H) pada xenobiotik menjadi gugus Hidroksil (OH). Reaksi Hidroksilasi oleh enzim Sitokrom P450 adalah sebagai berikut: $RH + O_2 \rightarrow R-OH + H_2O$. Sitokrom P450 merupakan hemoprotein seperti hemoglobin, banyak terdapat pada membran retikulum endoplasma sel hati. Pada beberapa keadaan produk hidroksilasi bersifat mutagenik atau karsinogenik.
2. Fase Konjugase: merupakan fase mereaksikan xenobiotik inaktif dengan zat kimia tertentu dalam tubuh menjadi zat yang larut air (hidrofilik), sehingga mudah diekskresi baik lewat empedu maupun urine. fase II ini toksikan yang telah siap atau termetabolisme melalui fase I akan terkopel (membentuk konjugat) atau melalui proses sintesis dengan senyawa endogen tubuh. Zat dalam tubuh yang biasa

dipergunakan untuk proses konjugasi adalah: asam glukonat, sulfat, asetat, glutathion atau asam amino tertentu. Sebagai contoh proses konjugasi adalah sebagai berikut:

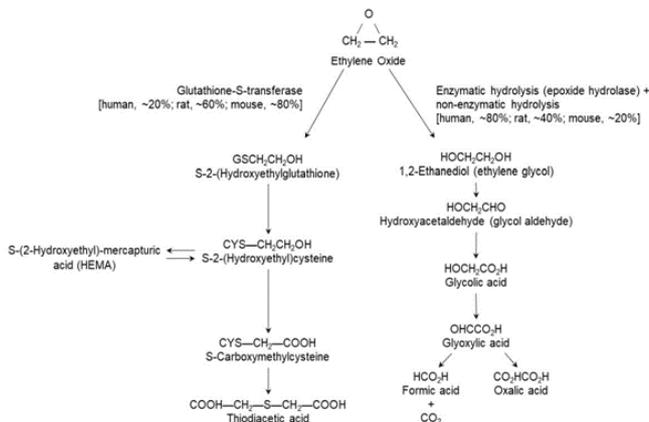
- a. Glukuronidasi merupakan proses konjugasi xenobiotik dengan asam glukuronat, dengan bantuan enzim glukuronil transferase. Senyawa xenobiotik yang mengalami glukuronidasi adalah: asetilaminofluoren (karsinogenik), anilin, asam benzoat, fenol dan senyawa steroid.
- b. Sulfasi: proses konjugasi xenobiotik dengan asam sulfat, dengan enzim sulfotransferase. Xenobiotik yang mengalami sulfasi adalah: alkohol, arilamina, fenol.
- c. Konjugasi dengan Glutathion, yang terdiri dari tripeptida (glutamat, sistein, glisin) menggunakan enzim glutathion S-transferase atau epoksid hidrolase, dan bersifat elektrofilik (karsinogenik).

Enzim-enzim yang terlibat dalam biotransformasi pada umumnya tidak spesifik terhadap substrat. Contoh enzim monooksigenase dan glukuronidase umumnya terikat pada membran dari retikulum endoplasmik dan sebagian terlokalisasi juga pada mitokondria. Selain itu ada bentuk terikat sebagai enzim terlarut (contoh; esterase, amidase, sulfoterase). Sistem enzim yang terlibat pada reaksi fase I umumnya terdapat di dalam retikulum endoplasmik halus, sedangkan sistem enzim yang terlibat pada reaksi fase II sebagian besar ditemukan di sitosol. Disamping memetabolisme xenobiotika, sistem enzim ini juga terlibat dalam reaksi biotransformasi senyawa endogen (contoh: hormon steroid, bilirubin, asam urat, dll). Selain organ-organ tubuh, bakteri flora usus juga dapat melakukan reaksi metabolisme, khususnya reaksi reduksi dan hidrolisis (Klaassen and Wantkins, 2015).

Metabolisme xenobiotik kadang disebut proses detoksifikasi, tetapi istilah ini tidak semuanya benar, sebab tidak semua xenobiotik bersifat toksik. Respon metabolisme xenobiotik mencakup efek farmakologik, toksik, imunologik dan karsinogenik. Respon metabolisme xenobiotik dapat menguntungkan karena metabolit yang dihasilkan menjadi zat yang polar sehingga dapat diekskresi keluar tubuh.

Sedangkan respon metabolisme xenobiotik dapat merugikan karena:

1. Berikatan dengan makromolekul protein baik enzim maupun hormone: jika berikatan dengan enzim maka akan menginaktifkan enzim tertentu sehingga menghambat metabolisme sedangkan jika berikatan dengan hormone akan menghambat kinerja hormon tertentu, pada kasus gangguan hormon insulin dapat memicu penyakit degeneratif diabetes mellitus akibat kekacauan metabolisme.
2. Berikatan dengan makromolekul menjadi hapten dan merangsang pembentukan antibodi dan menyebabkan reaksi hipersensitivitas yang berakibat cedera sel.
3. Berikatan dengan makromolekul DNA (Deoksiribo Nukleat Acid) di bagian Adenin (A) dan Guanin (G) sehingga membentuk DNA adduktif yang memicu terjadinya sel kanker. Contoh: Biotransformasi/metabolisme Etylen Oksida



Gambar 2.3: Metabolisme Etylen Oksida (ATSDR, 2022)

Metabolisme etylen oksida (EtO) pada gambar 2.3 dimulai melalui dua jalur terpisah. Satu jalur melibatkan hidrolisis enzimatis dan nonenzimatis menjadi etilen glikol dan konversi selanjutnya menjadi asam oksalat, asam format, dan karbon dioksida. Jalur lainnya melibatkan konjugasi glutathione untuk terbentuk asam merkapturik dan metabolit methtio, beberapa di antaranya

diubah menjadi asam tioidasetat. Metabolisme diperoleh dari hasil eksperimen ini vivo pada urin tikus yang terpapar etilen oksida termasuk etilen glikol, asam 2-hidroksietilmerkapturat, dan asam tioidasetat (ATSDR, 2022)

Aktivitas enzim yang mengkatalisis xenobiotik dipengaruhi oleh struktur kimia senyawa xenobiotik, status fisiologis (usia, jenis kelamin) dan faktor zat gizi/diet tubuh. Struktur kimia senyawa xenobiotik semakin kompleks akan semakin sulit untuk didetoksifikasi oleh hati melalui proses hidroksilasi maupun konjugasi. Sementara itu senyawa xenobiotik dengan struktur sederhana akan jauh lebih mudah dimetabolisme. Status fisiologis juga berpengaruh terhadap respon senyawa xenobiotik, khususnya untuk fetus/janin, wanita hamil dan wanita menyusui yang termasuk dalam populasi yang rawan apabila terpapar senyawa xenobiotik. Sementara itu kandungan zat gizi yang cukup seperti protein, vitamin dan mineral akan meningkatkan aktivitas enzim-enzim yang berperan dalam detoksifikasi senyawa xenobiotik seperti sitokrom P-450 oksidase dan glutathion S-transferase. Enzim – enzim tersebut tersusun atas protein sebagai penyusun gugus prostetik dan apoenzim, dan dibantu oleh mineral sebagai kofaktor serta vitamin sebagai koenzim yang membantu pengaturan metabolisme enzim-enzim tersebut. Sehingga senyawa xenobiotik dapat dikeluarkan oleh tubuh melalui urine maupun empedu. Di samping itu terdapat berbagai faktor yang memengaruhi aktivitas enzim-enzim yang memetabolisme xenobiotik. Aktivitas enzim-enzim ini dapat menunjukkan perbedaan bermakna di antara spesies.

Menurut Klaassen, C. (2019) Biotransformasi xenobiotik dikatalisis oleh berbagai enzim dan di bagi dalam 4 kategori reaksi yakni: 1) Hidrolisis (contoh; carboksilesterase), 2) Reduksi (contoh; carbonyl reduktase), 3) Oksidasi (contoh; cytokrom P450), dan 4) Konjugasi (contoh; Uridindiposfat (UDP)-glukuronosyltransferase (UGT)). Berbagai enzim yang terlibat dalam proses biotransformasi disajikan pada tabel 2.1.

Tabel 2.1: Jalur Umum Biotransformasi Xenobiotik dan Lokasi dalam Subseluler (Klaassen, C. 2019)

REACTION	ENZYME OR SPECIFIC REACTION	LOCALIZATION
Hydrolysis	Carboxylesterase	Microsomes, cytosol, lysosomes, blood
	Butyrylcholinesterase	Plasma, most tissues
	Acetylcholinesterase	Erythrocytes, most tissues
	Paraoxonases	Plasma, microsomes, inner mitochondrial membrane
	Alkaline phosphatase	Plasma membrane
	Peptidase	Blood, lysosomes
Reduction	β -Glucuronidase	Microsomes, lysosomes, microflora
	Epoxide hydrolase	Microsomes, plasma membrane, cytosol
	Azo- and nitro-reduction	Microflora
	Carbonyl (aldo-keto) reduction	Cytosol, microsomes, blood
	Disulfide reduction	Cytosol
	Sulfoxide reduction	Cytosol
Oxidation	Quinone reduction	Cytosol, microsomes
	Dihydropyrimidine dehydrogenase	Cytosol
	Reductive dehalogenation	Microsomes
	Dehydroxylation (mARC)	Mitochondria
	Dehydroxylation (aldehyde oxidase)	Cytosol
	Alcohol dehydrogenase	Cytosol
	Aldehyde dehydrogenase	Mitochondria, cytosol
	Aldehyde oxidase	Cytosol
	Xanthine oxidoreductase	Cytosol
	Class I Amine Oxidases	
MAO-A and B	Outer mitochondrial membrane, platelets	
PAO	Cytosol, peroxisomes, plasma	
SMOX	Cytosol, nucleus	
Conjugation	Class II Amine Oxidases (CuAOs)	
	SSAOs (e.g., AOC3)	Cytosolic, membrane-associated forms
	DAOs	Microsomes, extracellular matrix
	LOs	Extracellular matrix
	Peroxidases	Microsomes, lysosomes, saliva
	Flavin-monooxygenases	Microsomes
	Cytochrome P450	Microsomes, mitochondria
Conjugation	UDP-glucuronosyltransferase	Microsomes
	Acyl-CoA synthetase	Mitochondria
	Sulfotransferase	Cytosol
	Glutathione transferase	Cytosol, microsomes, mitochondria
	Amino acid transferase	Mitochondria, microsomes
	N-acetyltransferase	Mitochondria, cytosol
	Methyltransferase	Cytosol, microsomes, blood

Abbreviation: mARC, mitochondrial amidoxime-reducing complex.

2.4 Ekskresi Toksikan

Istilah ekskresi suatu zat sering diartikan sebagai eliminasi zat. Suatu toksikan setelah diabsorpsi dan didistribusikan di dalam tubuh, akan mengalami proses biotransformasi atau metabolisme, yang selanjutnya hasil metabolisme ini berbentuk suatu metabolit yang akan dikeluarkan dari dalam tubuh. Toksikan dapat dikeluarkan dengan cepat atau lambat dan dikeluarkan baik dalam bentuk asalnya maupun sebagai metabolitnya.

Jalur ekskresi utama toksikan adalah melalui organ ginjal, hati dan paru-paru. Ginjal yang diekskresi sebagai urin, hati lewat empedu, dan paru-paru. Disamping itu ada juga jalur ekskresi lain seperti, saluran cerna, kelenjar saliva, dan kelenjar mammae (ATSDR, 2022).

1. Ekskresi urin

Ginjal berperan penting dalam membuang senyawa eksogen (misalnya xenobiotik) dan senyawa endogen, yang tidak diperlukan lagi. Proses ekskresi utama adalah: filtrasi glomerulus, sekresi tubular aktif, dan resorpsi tubular. Dalam filtrasi glomerulus, ukuran molekul zat aktif itu penting. Molekul dengan diameter lebih besar dari 70 Å atau massa lebih besar dari 50 kilo Dalton (kDa) tidak dapat melewati filter glomerulus. Oleh karena itu, hanya senyawa kecil dan berat yang akan dihilangkan. Faktanya, xenobiotik tidak dapat diekskresikan dalam bentuk protein oleh ginjal. Resorpsi tubular sementara ditentukan oleh konsentrasi xenobiotik antara urin dan plasma dalam pembuluh tubular. Tidak seperti resorpsi tubular, sekresi tubular melibatkan sistem transpor aktif. Zat beracun dalam filtrat glomerulus diserap sementara ke dalam sel tubulus jika rasio lipid/air tinggi, atau tetap berada di lumen tubulus dan dikeluarkan sebagai senyawa polar. Zat beracun juga dapat dikeluarkan dari tubulus ke dalam urin melalui sirkulasi pasif. Karena urin biasanya bersifat asam, metode ini membantu menghilangkan zat organik. Sebaliknya, asam organik tidak dapat dihilangkan dengan melewati sel tubular. Namun, asam lemah cenderung menjadi asam kuat, sehingga persentase spesies ionik yang tidak diangkut melalui sel tubulus meningkat setelah dihilangkan. Ada dua jenis sistem pengkodean, yaitu untuk asam organik dan untuk basa organik. Racun berbasis protein juga bisa disembunyikan, asalkan didaur ulang. Selain itu, bahan kimia dengan karakteristik serupa akan bersaing dalam sistem transportasi yang sama.

2. Ekskresi empedu

Organ Hati merupakan bagian tubuh yang penting untuk eliminasi toksikan atau xenobiotik, terutama untuk senyawa dengan sifat polaritas tinggi (anion dan kation), konjugat yang terkait dengan protein plasma dan senyawa dengan berat lebih dari 300. Umumnya setelah senyawa ini masuk empedu, tidak kembali lagi ke dalam darah dan keluar dari kotoran. Namun, ada perbedaan dengan

konjugat glukuronida, karena konjugat ini dapat memecah mikroflora usus dalam bentuk bebasnya dan masuk kembali ke sirkulasi sistemik. Peran penting ekskresi empedu telah ditunjukkan oleh banyak penelitian, misalnya toksisitas dietilstibestrol meningkat 130 kali lipat pada tikus pada saluran empedu.

3. Ekskresi paru-paru

Zat yang pada suhu badan berbentuk gas terutama diekskresikan lewat paru paru. Cairan yang mudah menguap juga mudah keluar lewat udara ekspirasi. Cairan yang sangat mudah larut lemak seperti kloroform dan halotan mungkin diekskresikan sangat lambat, karena mereka tertimbun dalam jaringan lemak dan karena keterbatasan volume ventilasi. Ekskresi xenobiotika melalui paru-paru terjadi secara difusi sederhana lewat membran sel.

4. Jalur lain

Cara ekskresi ini biasanya aktivitasnya sedikit dibandingkan dengan cara utama di atas, cara produksinya adalah ekskresi cairan bersama feses, ekskresi toksin melalui kelenjar susu, keringat dan saliva. Jalur ekskresi melalui kelenjar susu sangat penting ketika zat beracun dalam ASI akan ditularkan dari ibu ke anaknya atau melalui susu hewan ke manusia. Karena sifat susu sedikit asam, maka senyawa alkalin (basa) akan mencapai kadar yang lebih tinggi dalam susu dari pada dalam plasma, dan sebaliknya untuk senyawa bersifat asam. Senyawa lipofilik, misalnya DDT (dikloro difenil trikloroetana) juga mencapai kadar yang tinggi dalam susu karena kandungan lemak susu yang relatif tinggi.

Saluran pencernaan; bukan merupakan jalur utama untuk ekskresi toksikan. Namun, karena lambung dan usus manusia masing-masing mensekresi sekitar 3 liter cairan/hari, beberapa toksikan dikeluarkan bersama dengan cairan tersebut. Ekskresi ini terutama terjadi lewat difusi sehingga lajunya bergantung pada derajat kinetik toksikan serta pH lambung dan usus (pH lambung sekitar 1,5 sd 3,5). Keringat dan saliva; jalur ekskresi ini sangat jarang terjadi. Ekskresi ini juga terjadi melalui difusi, dan terbatas pada toksikan berbentuk non-ionik, yang larut dalam lipid. Zat yang dikeluarkan dalam saliva biasanya ditelan kemudian diabsorpsi dalam saluran cerna.

2.4.1 Deposit Toksik (Sekuestrasi)

Beberapa zat beracun dapat masuk ke dalam divisi dengan menyimpan di jaringan tertentu untuk waktu yang lama. Bahan yang disimpan dalam jaringan ini biasanya tidak menyebabkan kerusakan. Zat-zat ini dapat dilepaskan ke dalam darah dalam kondisi tertentu, seperti kelaparan atau puasa, dan dapat berdampak negatif pada jaringan yang jauh dari endapan aslinya. Zat yang benar-benar beracun, seperti DDT, disimpan dalam jaringan lemak tetapi tidak merusak jaringan lemak. Beberapa bahan kimia kronis menyebabkan toksisitas ketika jumlah atau konsentrasinya lebih besar dari kemampuan tubuh untuk mengeluarkannya, biasanya di paru-paru. Debu bisa masuk ke paru-paru dan menyebabkan reaksi peradangan (respon inflamasi) yang disebut pneumokoniosis (Kurniawidjaja, dkk. 2021).

Bab 3

Toksikodinamik

3.1 Pengantar Toksikodinamik

Setelah melalui fase toksikokinetik, fase yang dilalui toksin/ xenobiotik selanjutnya adalah fase farmakodinamik. Toksikodinamik 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).

Farmakodinamika atau toksodinamik membahas tentang bagaimana suatu senyawa xenobiotik memengaruhi tubuh. Jika senyawa tersebut bersifat toksik, maka fase toksodinamik adalah proses ketika senyawa tersebut memengaruhi tubuh hingga menimbulkan efek toksik. Kerja sebagian besar toksin umumnya melalui penggabungan dengan makromolekul khusus di dalam tubuh dengan cara mengubah aktivitas biokimia dan biofisika dari makromolekul. Makromolekul ini dikenal dengan istilah reseptor, yaitu merupakan komponen sel tingkat molekuler, tingkat senyawa terhadap senyawa dan tingkat senyawa atau organisme yang berinteraksi dengan toksin dan yang mengawali mata rantai peristiwa biokimia menuju terjadinya suatu efek toksik dari toksin yang diamati. Toksikodinamik dapat ditinjau pada beberapa tingkatan seperti dengan bahan racun/bahan toksik yang beraksi

dengan identitas biologi yang spesifik. Pada Bab ini juga akan membahas tentang reseptor hubungannya dengan toksin sampai perjalanan atau mekanisme toksin/ xenobiotic memberikan efek toksik.

3.2 Reseptor

Konsep reseptor sebagai tempat kerja zat kimia, pertama kali dikemukakan oleh John N Langley (1905). Melalui penelitian ini ia menyimpulkan bahwa "racun" tidak berpengaruh pada protein kontraktile dalam otot, melainkan pada zat-zat lain di otot yang dapat disebut "zat-reseptor". Reseptor obat dapat didefinisikan sebagai suatu makromolekul (biopolimer) jaringan sel hidup. mengandung gugus fungsional atau atom-atom terorganisasi, reaktif secara kimia dan bersifat khas, dan dapat berinteraksi secara terbalik (reversibel) dengan molekul obat yang mengandung gugus fungsional khas, menghasilkan respons biologis tertentu.

Selain kegunaannya sebagai materi untuk menerangkan ilmu biologi, konsep reseptor ini mempunyai konsekuensi praktis yang penting untuk perkembangan obat dan pengambilan keputusan terapeutik dalam praktek klinik Konsekuensi tersebut adalah:

1. Pada dasarnya reseptor menentukan hubungan kuantitatif antara dosis atau konsentrasi obat dan efek farmakologis: Afinitas reseptor untuk mengikat obat menentukan konsentrasi obat yang diperlukan untuk membentuk kompleks obat-reseptor dalam jumlah yang berarti, dan jumlah reseptor secara keseluruhan dapat membatasi efek maksimal yang ditimbulkan oleh obat.
2. Reseptor bertanggung jawab pada selektivitas kerja obat Ukuran bentuk, dan muatan ion elektronik molekul obat menentukan, apakah molekul itu akan terikat pada reseptor tertentu di antara bermacam-macam tempat ikatan yang secara kimiawi berbeda. Oleh karena itu perubahan struktur kimia obat secara drastis/ mencolok dapat menaikkan atau menurunkan afinitas obat-obat baru terhadap golongan reseptor, yang mengakibatkan perubahan-perubahan dalam efek terapi dan toksiknya.

3. Reseptor-reseptor menjembatani kerja antagonis farmakologi, Banyak obat dan sinyal kimia endogen (seperti hormon) mengatur fungsi makromolekul reseptor sebagai agonis Obat dan sinyal kimia ini mengubah fungsi makromolekul, yang kurang lebih seperti efek langsung, sebagai akibat ikatan tersebut. Namun, antagonis farmakologi mumi berikatan dengan reseptor tanpa secara langsung mengubah fungsinya. Jadi efek antagonis murni pada sel atau di dalam tubuh bergantung pada pencegahan pengikatan molekul agonis dan penyekat kerja biologisnya.

Reseptor obat yang telah tercatat mempunyai ciri- ciri yang paling baik adalah seperti protein regulator, yang menjembatani kerja dari sinyal- sinyal bahan kimia endogen, seperti: neurotransmitter, autocoid, dan hormon. Kelompok reseptor ini menjembatani efek dari sebagian besar agen terapeutik yang paling bermanfaat. Kelompok protein lainnya yang telah dikenal jelas sebagai reseptor obat juga termasuk enzim, yang mungkin dihambat (misal dihydrofolate reductase, reseptor untuk obat antikanker methotrexate), protein pembawa " transport protein".

Tiga aspek fungsi reseptor obat adalah, uraian fungsi ini disusun dalam urutan kerumitan yang meningkat:

1. Aspek pertama adalah fungsinya sebagai determinan hubungan kuantitatif antara konsentrasi obat dan respons/tanggapan. Disini reseptor dipandang sebagai suatu unit sederhana, yang secara prinsip ditandai dari afinitasnya mengikat ligan-ligan obat dan berlimpahnya mereka dalam sel atau jaringan target / sasaran.
2. Aspek kedua adalah fungsinya sebagai protein regulator dan komponen penerus sinyal kimiawi yang melengkapi target-target obat penting. Disini reseptor dianggap sebagai molekul kompleks yang struktur dan fungsi biokimiawinya membantu menjelaskan ciri utama hubungan efek-konsentrasi dan juga selektivitas farmakologik.
3. Aspek ketiga adalah fungsinya sebagai determinan utama terhadap efek terapeutik dan toksik pada pasien. Disini dibahas peran penting yang dijalankan reseptor dalam menentukan selektivitas kerja obat,

hubungan antara dosis obat dan efeknya, dan manfaat terapeutik obat (misal efektivitas terapeutik versus toksisitas).

3.3 Mekanisme Kerja Tokson

Mekanisme kerja toksik dan efek toksik adalah hal yang berbeda. Mekanisme kerja toksik adalah meliputi interaksi antara molekul xenobiotik dengan tempat kerja atau reseptor. Sedangkan efek toksik adalah hasil sederetan proses, sehingga adanya perubahan fungsional yang disebabkan interaksi bolak-balik (reversible) antara zat asing (xenobiotik) dengan substrat biologi. Pengaruh toksik dapat hilang jika zat asing tersebut dikeluarkan dari dalam plasma. Mekanisme kerja toksik dikelompokkan sebagai berikut:

3.3.1 Interaksi Dengan Sistem Enzim

Pada kenyataannya kebanyakan proses biokimiawi di dalam tubuh organisme berlangsung melalui perantara enzim atau kebanyakan kerja biologi disebabkan oleh interaksi dengan enzim. Interaksi xenobiotika dengan enzim yang mungkin dapat menghambat atau justru mengaktifkan kerja enzim

1. Inhibisi (hambatan) enzim tak bolak-balik (irreversible)

Contoh klasik interaksi yang tak bolak-balik adalah inhibisi asetilkolinaesterase oleh organofosfat. Senyawa fosfat organik umumnya larut baik dalam lemak, sehingga akan dengan mudah diabsorpsi melalui kulit dan relatif mudah di transpor melewati sawar darah otak menuju reseptornya di otak. Akibatnya ialah muncul gangguan sistem saraf pusat dan perifer. Sampai batas tertentu, kerja blokade fungsi saraf ini dapat dilawan oleh antagonis asetilkolin dengan nitrogen tersier, misalnya atropina, yang juga bekerja pada sistem saraf pusat.

2. Inhibisi enzim secara reversible

Senyawa yang disebut antimetabolit umumnya menyebabkan inhibisi enzim secara bolak-balik. Senyawa ini secara kimia mirip dengan substrat normal enzim, sehingga dapat berikatan dengan enzim meskipun bukan pada tempat ikatan yang sebenarnya. Untuk

berikatan dengan pusat enzim terjadi persaingan (kompetisi) antara antimetabolit dengan substrat normal.

3. Pemutusan reaksi biokimia

Pada proses oksidasi secara biokimia, energi yang dibebaskan umumnya disimpan dalam bentuk fosfat berenergi tinggi, salah satu contohnya adalah ATP (adenosintrifosfat). Pada oksidasi asam asetat dalam siklus sitrat dan pada rantai pernapasan, digunakan energi yang dibebaskan untuk mengubah fosfat anorganik menjadi fosfat organik berenergi tinggi. Xenobiotika yang sesuai untuk reaksi pemutusan dan mengganggu sintesis asam fosfat berenergi tinggi, akan mengakibatkan terbuangnya energi sebagai panas dan tidak dapat tersimpan. Dengan jalan demikian xenobiotik ini dapat menimbulkan demam. Dalam hal ini intensitas proses oksidasi dalam organisme akan naik sesuai dengan transformasi xenobiotik untuk proses ini, bersamaan dengan proses tersebut oksigen akan meningkat.

4. Sintesa zat mematikan

Dalam hal ini xenobiotika mempunyai struktur ruang yang hampir mirip dengan substrat, sehingga dapat berikatan dengan enzim dan terambil dalam satu tahap atau lebih dalam siklus reaksi biokimia, dan dengan jalan ini diubah menjadi produk yang tidak normal, tidak berfungsi, yaitu produk toksik.

salah satu tahap berikutnya pada siklus reaksi biokimia. Sebagai contoh yang bekerja dengan cara ini adalah asam fluoroasetat dan turunannya. Asam fluoroasetat menempati tempat asam asetat pada siklus asam sitrat dan dengan demikian bukan asam sitrat yang terbentuk melainkan asam fluorsitrat, yang merupakan inhibitor enzim akonitase, yaitu suatu enzim yang mengkatalisis pembentukan asam sitrat menjadi asam isositrat. Siklus asam sitrat penting untuk produksi energi, dengan terbentuknya asam fluorsitrat akan meninhibisi siklus ini. Jika terbentuk asam fluoroasetat yang lebih toksik sebagai produk akhir, diartikan sebagai sintesis zat mematikan.

5. Pengikat ion logam yang penting untuk kerja enzim

Suatu efek toksik dapat timbul akibat pengambilan ion logam penting untuk aktivitas pada suatu substrat biologi melalui pembentukan khelat tertentu, seperti ditiokarbamat. Pengambilan ion Fe dari kompleks Fe- portoporfirin akan menghilangkan fungsi utamanya.

Inhibisi penghantaran elektron dalam rantai pernafasan ion besi sebagai inti dari sitokrom, merupakan enzim yang berperan penting dalam rantai pernafasan. Transpor elektron dalam siklus pernafasan melalui perubahan muatan dari ion besi. Inhibisi oleh asam sianida "HCN" pada enzim akan menghilangkan fungsi reduksi-oksidasinya. Dengan demikian racun HCN menghambat pernafasan aerob, yaitu proses pertukaran elektron yang melibatkan oksigen. Keracunan seperti ini dapat membahayakan jiwa. Hidrogen sulfida (H₂S), mempunyai mekanisme kerja yang sangat mirip dengan HCN dan merupakan gas yang toksik.

3.3.2 Inhibisi Pada Transpor Oksigen Karena Gangguan Hemoglobin

Hemoglobin adalah mengangkut oksigen. Hemoglobin mengandung dua rantai α dan dua rantai β , serta 4 gugus heme, yang masing-masing berikatan dengan rantai polipeptida. Masing-masing gugus heme dapat mengikat satu molekul oksigen secara bolak-balik. Sebagian besar hemoglobin terdapat di dalam sel darah merah "eritrosit". Gangguan pada hemoglobin dan sel darah merah akan mengganggu transpor oksigen bagi organisme tersebut, yang pada akhirnya akan menimbulkan efek yang tidak diinginkan.

Gangguan-gangguan ini mungkin melalui:

1. Keracunan karbon monoksida "CO". Karbon monoksida mempunyai tempat ikatan yang sama dengan oksigen pada heme. Kompleks hemoglobin dengan karbon monoksida disebut karboksi hemoglobin (Hb-CO). Kompleks ini menunjukkan kecenderungan ikatan yang lebih kuat dari pada ikatan oksigen pada heme. Pengikatan CO pada heme menurunkan bahkan meniadakan kemampuan eritrosit untuk

mentranspor oksigen. Keracunan CO dapat mengakibatkan perasaan pusing, gelisah sampai kematian.

2. Pembentukan methemoglobin dan sulfhemo-globin. Methemoglobin adalah suatu hasil oksidasi hemoglobin yang tidak mempunyai kemampuan lagi untuk mengangkut oksigen. Banyak zat, seperti amina aromatik atau senyawa nitro aromatik yang dalam organisme direduksi menjadi amina aromatik, sulfonamida, asetanilid, asam aminosalisilat, nitrofurantion, primakuina, kinina atau nitrit, menyebabkan pembentukan methemoglobin dari hemoglobin. Jika methemoglobin terbentuk dalam jumlah sedikit maka di dalam eritrosit dapat direduksi kembali menjadi hemoglobin. Tetapi jika jumlah methemoglobin naik sampai jumlah tertentu, kemampuan regenerasi eritrosit tidak akan cukup dan dengan demikian kemampuan darah untuk mentranspor oksigen akan berkurang dengan nyata.

3.3.3 Interaksi Dengan Fungsi Sel

1. Kerja narkose

Kerja atau efek narkose (membius) dimiliki oleh senyawa, seperti eter, siklopropana dan halotan. Senyawa ini umumnya bersifat lipofil kuat, sehingga akan terjadi penimbunan dalam membran sel. Efek narkose dari senyawa tersebut sangat tidak selektif. Penimbunan senyawa ini pada membran sel sampai pada batas tertentu, mungkin dapat menghambat transpor oksigen dan zat makanan, misalnya glukosa. Pada sel tertentu yang sangat peka dengan penurunan oksigen atau kadar glukosa darah akan sangat peka terhadap anestetika umum ini, sel seperti ini seperti sel saraf pusat.

2. Pengaruh pengantaran rangsangan neurohormonal

Banyak senyawa yang memengaruhi penghantaran neurohormonal tidak hanya bekerja pada sistem saraf otonom seperti obat adrenergik, anti adrenergik obat kolinergik dan antikolinergik melainkan juga berbagai jenis psikofarmaka. Antidipresan trisiklik (imipramina dan sebagainya) memengaruhi penghantaran rangsang

pada sinaps adrenergik, senyawa ini menghambat pengambilan kembali penghantar (transfer) pada ujung saraf prasinaptik. Disamping obat ini, banyak toksin yang bekerja memengaruhi penghantaran rangsang salah satunya toksin botulinum bekerja menghambat pembebasan asetilkolina pada pelat akhir (end plate) motorik dan dengan demikian menyebabkan paralisis.

3.3.4 Gangguan Sintesis DNA-RNA

Kerja toksik racun dapat disebabkan oleh gangguan pada pengaturan proses sintesis DNA dan RNA. Gangguan ini dapat terjadi pada penggandaan DNA selama pembelahan sel, transkripsi informasi DNA kepada RNA, penyampaian informasi melalui RNA pada sintesis protein, sintesis bangunan dasar protein dan asam nukleat, biasanya melalui penghambatan pada sintesis enzim yang berperan serta melalui sintesa zat mematikan, proses pengaturan yang menentukan pola aktivitas sel.

1. Kerja sitostatika, yaitu penghambatan pembelahan sel yang akan memengaruhi pertumbuhan jaringan pada perbanyak sel. Contoh: obat tumor ganas.
2. Kerja mutagenik, yaitu zat kimia yang bekerja mengubah sifat genetika sel.
3. Kerja karsinogenik, yaitu zat kimia yang dapat menyebabkan kanker pada waktu yang lama.

3.3.5 Kerja Teratogenik

Suatu kondisi abnormal yang terjadi pada janin yang timbul selama fase perkembangan embrio (fetus) atau bisa diartikan dengan pembentukan cacat bawaan. Efek yang terjadi adalah janin terlahir dengan pertumbuhan organ tubuh yang tidak lengkap. Jenis kerusakan tidak hanya tergantung dari zat penyebab tapi juga tergantung pada fase perkembangan embrio, tempat zat teratogenik bekerja. Contoh kasus: alkohol yang di konsumsi oleh wanita hamil, dapat menyebabkan kelainan jantung; terjadi craniofacial abnormalities (kelainan pada tengkorak dan wajah), yaitu a.l: microcephaly, small eyes, dan flat midface; retardasi pada pertumbuhan; dan kelainan pembentukan tulang. Selain itu juga dapat menyebabkan retardasi mental, lemah otot, kelainan bicara, dan kelainan pada pendengaran.

Gangguan Sistem Imun adalah Fungsi dari sistem imun adalah melindungi tubuh dari organisme asing (virus, bakteri, jamur), sel asing (neoplasma), dan zat asing lain. Adanya sistem imun ini adalah sangat penting, hal ini dapat diperlihatkan pada efek imunodefisiensi, di mana kecenderungan terjadinya infeksi dan tumor lebih mudah terjadi. Suatu zat atau senyawa toksik yang mengganggu sistem imun adalah Imunotoksikan.

Ada 3 (tiga) macam Imunotoksikan:

1. Imunostimulan

Imuno stimulan (peningkatan sistem imun) dapat menyebabkan reaksi hipersensitivitas atau alergi. Reaksi alergi tergantung pada kepekaan terhadap suatu zat tertentu yang terjadi akibat kontak atau pemakaian berulang yang mengakibatkan pembentukan antibodi yang khas terhadap zat asing (antigen). Jadi alergi didasarkan pada suatu bentuk tertentu reaksi antigen-antibodi. Suatu zat yang dapat menyebabkan alergi dikenal sebagai allergen. Alergen bisa masuk ke tubuh melalui kulit, hidung, mulut, ataupun disuntik melalui injeksi. Alergen yang umum yaitu: tanaman, serbuk sari, sengatan tawon, gigitan serangga, obat, dan makanan. Simptom (gejala) alergi yang umum terjadi antara lain termasuk: gatal, bersin- bersin, kulit merah, mata berair, pilek, bengkak, sulit bernapas, mual, muntah. Banyak reaksi alergi yang ringan yang dapat diobati dirumah, dan dapat menggunakan obat anti alergi seperti: ctm, difenhidramin HCl. Beberapa reaksi dapat terjadi lebih parah dan harus mendapatkan pengobatan lebih lanjut. Alergi yang parah dapat mengakibatkan hal yang fatal seperti anaphylaxis shock. Hal ini bila tidak segera ditangani maka dapat menyebabkan kematian.

2. Imunosupresan

Imunosupresan adalah penekanan pada system imun. Zat yang termasuk dalam imunosupresan dapat digolongkan menjadi lima kategori:

- a. Antineoplastik, seperti: metotreksat
- b. Logam berat, seperti: timbal, merkuri, kromium, arsenat

- c. Peptisida, seperti: DDT, heksaklorobenzen (HCB), dieldrin, karbanil
 - d. Hidrokarbon berhalogen, seperti: kloroform, trikloroetilen, pentaklorofenol
 - e. Macam-macam senyawa, seperti: benzo(a)piren, benzen, glukortikoid, dietilstilbenstrol
3. Auto imun
- Sistem imun menghasilkan auto antibodi terhadap antigen endogen, yang merusak jaringan normal. Seperti anemia hemolitik, pada penyakit ini terjadi fagositosis terhadap eritrosit sehingga terjadi hemolisis dan anemia. Senyawa yang dapat mengakibatkan anemia hemolitik adalah pestisida dieldrin.

3.3.6 Iritasi Kimia Langsung Pada Jaringan

Suatu rangsangan kimia langsung pada jaringan disebabkan oleh zat yang mudah bereaksi dengan berbagai bagian jaringan. Zat tersebut biasanya tidak menembus peredaran darah sebab zat langsung bereaksi dengan jaringan pertama yang berhubungan, seperti, a.l: kulit, mata, hidung, tenggorokan, bronkus, alveoli.

Reaksi dari zat kimia yang terjadi dapat diuraikan antara lain sebagai berikut:

1. Kerusakan kulit
Suatu perubahan harga pH lokal yang kuat yang dapat mengubah keratin kulit yang menimbulkan pembengkakan karena penyerapan air. Contoh: larutan basa kuat seperti NaOH pekat dan KOH yang bersifat sebagai korosif kuat.
2. Gas air mata
Gas air mata pada konsentrasi rendah telah menyebabkan nyeri mata dan aliran air mata yang deras. Contohnya: klorpikrin, bromaseton, bromasetofenon, dan klorosetofenon. Pada konsentrasi tinggi zat ini dapat menyebabkan udem (pembengkakan) paru-paru. Bila mata terkena sedikit gas air mata, maka gangguan akan hilang dengan sendirinya karena kenaikan pembentukan air mata yang diakibatkannya. Tetapi bila terkena pada konsentrasi yang lebih

tinggi maka harus dicuci berulang-ulang dengan air atau lebih baik dengan larutan Natrium Hidrogen Karbonat 2%. Bersamaan dengan pencucian maka kelopak mata harus dibalik.

3. Toksisitas pada jaringan

Pada pemeriksaan histologi, terjadinya toksisitas jaringan dapat ditandai dengan terjadinya degenerasi sel bersama-sama dengan pembentukan vakuola besar, penimbunan lemak, dan nekrosis (kematian sel/ jaringan/ organ). Toksisitas jenis ini adalah fatal karena struktur sel langsung dirusak. Efek toksik ini sering terlihat pada organ hati dan ginjal. Efek toksik ini segera terjadi setelah senyawa toksik mencapai organ tersebut pada konsentrasi yang tinggi. Contoh zat yang berbahaya pada hati adalah: kloroform, karbontetraklorida, dan brombenzena (Ariens, 1986).

3.3.7 Mekanisme Toksisitas

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

Tabel 3.1: Ringkasan Berbagai Mekanisme Toksisitas

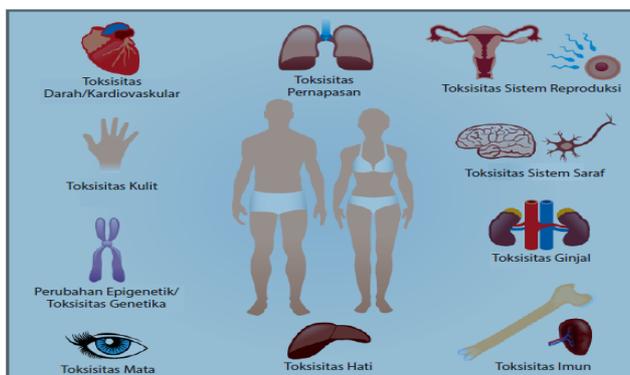
No	Mekanisme Aksi	Lokasi Aksi/ Proses	Tokson/ Toksikan
1	Gangguan enzim dengan penghambatan	Spesifik enzim, seperti Asetilkolinesterase Kelompok enzim sulfhydryl	Organofosfat, agen saraf, logam kuat, seperti Merkuri, arsen, timbal
2	Gangguan enzim dengan induksi	Monooksigenasi yang bergantung pada sitokrom P450	Dioksin (TCDD), fenobarbital, etanol
3	Melepaskan reaksi biokimia	Produksi ATP Pembentukan NADPH dari NADP Kalsium Homeostatis	Dinitroorthocresol parakuat, dikuat Karbon tetraklorida, bromobenzen, asetaminofen,

No	Mekanisme Aksi	Lokasi Aksi/ Proses	Tokson/ Toksikan
			kadmium
4	Penghambatan Transfer oksigen	Sitokrom oksidasi	Asam Hidrosianik, Hidrogen sulfida
5	Penyumbatan Transportasi oksigen hemoglobin	Tempat Hemoglobin beroksigen Oksidasi hemoglobin menjadi methemoglobin Pembentukan sulfhemoglobin Kerusakan membran sel darah merah	Karbon Monoksida Amina aromatik, anilin, senyawa azo, senyawa nitro, nitrit Hidrogen Peroksida, senyawa yang mengandung belerang surfaktan, hidrazin
6	Sintesis metabolit beracun	Saraf optik	Metanol
7	Menghilangkan ko-faktor logam	Enzim yang membutuhkan ko-faktor logam, seperti asetaldehid dehidrogenase	Agen chelating Dithiocarbamates, Antabuse
8	Gangguan Neotransmisi	Reseptor untuk asetilkolin Neurotransmisi di sistem saraf pusat	Agen Chelating, dithiocarbamate, Antabuse, Mescaline, LSD
9	Gangguan asam nukleat	Duplikasi DN Transkripsi RNA dari DNA	Agen alkilasi, seperti gas mustard Rifamfisn
10	Gangguan Sintesis protein	Translasi dari RNA ke Ribosom	Streptomycin
11	Gangguan pada lipid	Sel pada sistem saraf pusat	Agen anestesi, seperti ether dari siklopropana; pelarut

No	Mekanisme Aksi	Lokasi Aksi/ Proses	Tokson/ Toksikan
			organik, seperti bensin, senyawa halogen organik Hidrokarbon terhalogenasi
12	Imunosupresi	Sel pada sistem imun	Glukocortikoids, agen kemoterapi
13	Hipersnsitasitasi	Sel pada sisstem imun	Garam kromium III dan IV, p-phenylene diamines. Aldehid dengan beratmolekul kecil
14	Iritasi Langsung bahan kimia	Sel kulit Membran mukus pada sistem pernapasan Membran mukus pada konjuntiva mata	Larutan basa kuat, asam kuat Klorin, Phosgene, sulfur dioksia, nitrous oksida, ozon Akrolein, cloracetophenone, chlorpicrine
15	Kerusakan langsung pada struktur sel	Sel hati dan ginjal	Alkalin terklorinasi, klorofom, karbon tetraklorida, senyawa aromatik terhalogenasi (Bromobenzen)
16	Sekuestrasi	Jaringan lemak Sel tulang Sel alveolar	DDT, PCBs Stonsium, torium, timbal Debu silika, debu batu bara, abses

3.4 Efek Toksik

Efek toksik adalah hasil sederetan proses, hingga adanya perubahan fungsional yang disebabkan interaksi bolak-balik (reversible) antara zat asing (xenobiotik) dengan substrat biologi. Bahasan ini membagi efek toksik berdasarkan respon di jaringan utama dan organ manusia, yaitu sistem pernafasan, kulit, hati, darah dan sistem kardiovaskular, sistem kekebalan tubuh, sistem endokrin, sistem saraf, sistem reproduksi, dan ginjal serta kandung kemih. Hal ini sesuai dengan jalur utama paparan, pengangkutan, dan penghapusan racun dalam tubuh manusia. Seperti dibahas sebelumnya, racun dapat dihirup melalui sistem pernafasan atau diserap melalui kulit. Senyawa yang tertelan melalui sistem pencernaan biasanya melewati hati. Toksisitas sistemik dibawa oleh darah dan melalui sistem getah bening ke berbagai organ dan dapat memengaruhi sistem endokrin, sistem saraf, dan sistem reproduksi. Akhirnya, ginjal dan saluran kencing merupakan rute utama untuk menghilangkan metabolit toksik sistemik dari tubuh. Pada gambar 3.1 diperlihatkan beberapa target efek toksik pada system organ serta efek sistemik dari toksikan.



Gambar 3.1: Efek Sistemik dan Target Organ (Sumber: NIH, 2018a)

Toksikan tidak memengaruhi semua organ secara merata. Pengertian mengenai mekanisme yang menentukan kekhususan organ membantu pengembangan berbagai aspek toksikologi, mekanisme yang paling mungkin tentang bagaimana suatu toksikan memengaruhi organ tentu telah diketahui. Pada umumnya, mekanisme yang mendasari adalah lebih pekanya suatu organ, atau lebih tingginya Kadar bahan kimia atau metabolitnya di organ sasaran, Kadar yang lebih tinggi itu dapat meningkat pada berbagai keadaan serta memberikan efek sebagai berikut:

3.4.1 Sistem Pernafasan

Saluran pernafasan dapat menderita berbagai penyakit yang bisa diakibatkan oleh paparan toksik, yang umum terjadi adalah:

1. Bronkitis akut atau kronis,
2. Emfisema
3. Gangguan interstisial,
4. Cedera paru akut
5. Kanker paru-paru

Efek toksik yang umum terjadi pada paru adalah akibat dari beban oksidatif. Beban oksidatif terjadi sebagai akibat oksidan aktif, terutama radikal bebas yang dihasilkan oleh berbagai agen toksik dan respon sel pertahanan paru-paru

3.4.2 Kulit

Penyakit kulit dan kondisi kulit yang paling umum akibat terpapar zat beracun adalah:

Dermatitis kontak, ditandai dengan permukaan kulit yang teriritasi, gatal, dan kadang terasa sakit, gejalanya adalah eritema, atau kemerahan. Permukaan kulit mengalami pengelupasan, permukaannya terlepas. Penebalan dan pengerasan bisa terjadi, suatu kondisi klinis dikenal sebagai indurasi.

1. Dermatitis iritan
2. Dermatitis kontak alergi
3. Urticaria.

3.4.3 Hepar atau Hati

Senyawa yang bersifat toksik terhadap hepar disebut hepatotoksikan. Manifestasinya dapat berupa:

1. Steatosis,
2. Hepatitis.
3. Gangguan produksi dan ekskresi
4. Sirosis,.
5. Tumor dan kanker hati,
6. Hemangiosarcoma,

3.4.4 Darah dan Kardiovaskuler.

Toksistas terhadap darah dan sistem kardiovaskuler disebut hematotoksik dan kardiotoxik.

1. Hipoksia adalah kondisi jaringan kekurangan oksigen, ada 3 jenis yaitu:
 - a. Hipoksia stagnan
 - b. Hipoksia anemia
 - c. Hipoksia histotoxic
2. Anemia
3. Leukemia,
4. Cardiotoksik
5. Kerusakan pembuluh darah di paru-paru

3.4.5 Sistem Saraf

Efek dari neurotoksikan dapat dimanifestasikan dalam dua kategori: encephelopathy dan neurophaty perifer.

1. Encephalopathy
2. Neuropati perifer
3. Axonopati,
4. Mielinopati,
5. Gangguan neurotransmisi.

3.4.6 Nefrotoksik

Efek toksik pada ginjal dapat berupa gagal ginjal akut dan kronis. Beberapa di antaranya termasuk senyawa merkuri organic, anti infeksi seperti sulfonamida dan vankomisin, antineoplastik adriamycin (terapi kanker) dan mitomisin C, immunosupresan siklosporin A, analgetik dan anti-inflamasi asetaminofen, enfluran dan lithium digunakan untuk mengobati gangguan pada sistem saraf pusat. Beberapa logam, termasuk kadmium, timbal, merkuri, nikel, dan kromium, bersifat nephrotoxic. Beberapa zat yang berasal dari bakteri (mikotoksin) dan tumbuhan (terutama alkaloid) bersifat nefrotoksik. Ini termasuk aflatoksin B, citrinin, alkaloid pyrrolizidine, dan rubratoxin B. Hidrokarbon terhalogenasi nephrotoxic meliputi *bromobenzene*, *chloroform*,

chloroform, *carbon tetrachloride*, dan *tetrafluoroethylene*, yang diangkut ke ginjal sebagai konjugat sistein. Etilen glikol dan dietilen glikol membahayakan ginjal karena biokonversinya terhadap oksalat yang menyumbat tubulus ginjal. Herbisida paraquat, diquat, dan 2,4,5-trichlorophe-noxyacetate juga memiliki efek toksik pada ginjal.

3.4.7 Spektrum Efek Toksik

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

Tabel 3.2: Klasifikasi Spektrum Efek Toksik

No	Klasifikasi	Spektrum Efek Toksik
1	Lokasi	Efek Lokal/ Sistemik/ Targen Organ
2	Tingkat	Efek Bertingkat/ kuartal
3	Waktu	Efek akut/ kronik
4	Waktu	Efek segera/ bertunda
5	Kepulihan	Efek Berpulih/ Nirpulih
6	Sel/ Molekuler	Efek Selular/ Molekular
7	Alergi	Efek Alergik/ Idiosinkrasi
8	Hipersensitivitas	Efek Hipersensivitas/ Idiosinkrasi

3.4.8 Efek Lokal dan Sistemik

Beberapa bahan kimia dapat menyebabkan cedera pada tempat bahan itu bersentuhan dengan tubuh. Efek lokal ini dapat diakibatkan oleh senyawa kaustik misalnya, pada saluran pencernaan, bahan korosif pada kulit, serta iritasi gas atau uap pada saluran napas. Efek lokal seperti ini menggambarkan kerusakan umum pada sel-sel hidup.

Efek sistemik terjadi hanya setelah toksikan diserap dan tersebar ke bagian lain tubuh. Umumnya toksikan hanya memengaruhi satu atau beberapa organ saja. Organ seperti itu dinamakan "organ sasaran". Kadar toksikan dalam organ sasaran tidak selalu yang paling tinggi. Sebagai contoh, organ sasaran metilmerkuri adalah sistem saraf pusat, tetapi kadar metilmerkuri di hati dan ginjal jauh lebih tinggi. Hal serupa, organ sasaran DDT adalah sistem saraf pusat, tetapi DDT terkumpul di jaringan lemak.

3.4.9 Efek Berpulih dan Nirpulih

Efek toksik disebut berpulih (reversibel) jika efek itu dapat hilang dengan sendirinya. Sebaliknya, efek nirpulih (ireversibel) akan menetap atau justru bertambah parah setelah pajanan toksikan dihentikan. Efek nirpulih di antaranya karsinoma, mutasi, kerusakan saraf, dan sirosis hati.

Beberapa efek digolongkan nirpulih walaupun kadang dapat hilang beberapa waktu setelah pajanan toksikan dihentikan. Misalnya, efek insektisida golongan penghambat kolinesterase yang disebut "ireversibel", karena menghambat aktivitas enzim untuk jangka waktu yang sama dengan waktu yang dibutuhkan untuk sintesis dan mengganti enzim tersebut.

Efek toksikan dapat berpulih bila tubuh terpajan pada kadar yang rendah atau untuk waktu yang singkat. Sementara, efek nirpulih dapat dihasilkan pada pajanan dengan kadar yang tinggi atau waktu yang lama.

3.4.10 Efek Segera dan Tertunda

Banyak toksikan menimbulkan efek segera, yaitu efek bul segera setelah satu kali pajanan. Contohnya, keracunan nida. Sedangkan efek tertunda timbul beberapa waktu Janan. Pada manusia, efek karsinogenik umumnya baru las 10-20 tahun setelah pajanan toksikan. Pada hewan pegen pun dibutuhkan waktu beberapa bulan untuk timbulnya efek kir. sinogenik. Untuk menentukan efek karsinogenik dan efek jangka lama lainnya, dibutuhkan penelitian jangka panjang, yang setelah nyata

3.4.11 Efek Morfologis, Fungsional, dan Biokimiawi

Efek morfologis berkaitan dengan perubahan bentuk luar di mikroskopis pada morfologi jaringan. Berbagai efek jenis ini misalnya nekrosis dan neoplasia, bersifat nirpulih dan berbahaya Efek fungsional biasanya berupa perubahan berpulih pada fungsi organ sasaran. Karenanya, pada penelitian toksikologi fungsi hati dan ginjal (misalnya, laju ekskresi zat warna) selalu diperiksa. Karena efek fungsional biasanya berpulih, sedangkan efek morfologis tidak, beberapa penelitian dilakukan untuk mengetahui apakah perubahan fungsional dapat diketahui lebih dini, ata dapat dideteksi pada hewan dalam dosis yang lebih rendah dan pada dosis yang menyebabkan perubahan morfologis.

Walaupun semua efek toksik berkaitan dengan perubahan biokimiawi, pada uji toksisitas rutin, yang dimaksud dengan "efek biokimiawi umumnya adalah

efek toksik yang tidak menyebabkan perubahan morfologis. Contohnya, penghambatan enzim kolin esterase setelah pajanan insektisida organofosfat dan karbamat. Contoh lain adalah penghambatan ALAD pada keracunan timbal.

3.4.12 Reaksi Alergi dan Idiosinkrasi

Reaksi alergi (disebut juga reaksi hipersensitivitas atau sensitisasi) terhadap toksikan disebabkan oleh sensitisasi sebelumnya oleh toksikan itu atau bahan yang mirip secara kimiawi. Bahan kimia itu bekerja sebagai hapten dan bergabung dengan protein endogen membentuk antigen yang akan merangsang pembentukan antibodi. Pajanan berikutnya akan menghasilkan interaksi antigen antibodi berupa reaksi alergi. Jadi reaksi ini berbeda dengan efek toksik biasa. Pertama, karena dibutuhkan pajanan awal, dan kedua, karena kurva dosis-respons yang khas, yang berbentuk sigmoid, tidak muncul pada reaksi alergi (Loomis, 1978). Walaupun demikian, pada sensitisasi kulit, dapat diperlihatkan adanya dosis ambang untuk induksi (pajanan awal) maupun untuk pajanan kedua (Koschier dkk., 1983).

Umumnya, reaksi idiosinkrasi didasari oleh faktor keturunan yang menyebabkan reaktivitas abnormal terhadap bahan kimia tertentu. Beberapa pasien menunjukkan reaksi otot yang berkepanjangan dan apnea setelah diberi suksinilkolin dosis lazim. Pasien-pasien seperti ini kekurangan kolinesterase dalam serum yang normalnya segera merusak pelepasan otot itu. Hal serupa terjadi pada orang yang kekurangan NADH methemoglobinemia reduksi yang sangat peka terhadap nitrit dan bahan kimia lain sehingga terjadi methemoglobinemia.

3.4.13 Respons Bertingkat dan Respons Kuantal

Pengaruh terhadap berat badan, konsumsi makanan, dan penghambatan enzim merupakan contoh respons bertingkat. Di sisi lain, mortalitas dan pembentukan tumor adalah contoh respons kuantal (ada atau tidak sama sekali). Dengan kata lain, jika dosisnya naik, begitu pula responnya, baik dari segi proporsi populasi yang bereaksi, maupun dari keparahan respons bertingkat tadi. Lebih jauh lagi, efek toksik akan timbul kalau dosisnya meningkat. Sebagai contoh, metilmerkuri merangsang timbulnya parestesia pada dosis rendah, tetapi zat ini juga menimbulkan ataksia, disartria, ketulian, dan kematian pada dosis tinggi.

Bab 4

Agen Toksikan

4.1 Pendahuluan

Agen toksik diklasifikasikan dalam beberapa cara. Tidak ada klasifikasi tunggal yang berlaku untuk seluruh spektrum bahan toksik; oleh karena itu, kombinasi sistem klasifikasi berdasarkan beberapa faktor dapat memberikan sistem peringkat terbaik. Klasifikasi racun dapat mempertimbangkan sifat kimiawi dan biologis dari agen tersebut; namun, karakteristik paparan juga berguna dalam toksikologi. Klasifikasi berdasarkan sumber racun (racun tanaman, racun hewan, racun mineral, racun sintetik), keadaan fisik racun (racun gas, racun cair, racun padat, racun debu), organ/sistem target (neurotoksikan, hepatotoksikan, nefrotoksikan, pulmotoksikan, hematotoksikan, dermatotoksikan), sifat/struktur kimiawi racun (logam, bukan logam, asam, dan alkali), racun organik (senyawa karbon selain oksida karbon, karbonat, dan karbida logam dan sianida), perilaku analitik racun (mudah menguap racun, racun ekstraktif, logam, dan metaloid), jenis toksisitas (akut, subakut, kronis, dll.), efek racun (karsinogen, mutagen, teratogen, klastogen), penggunaan (insektisida, fungisida, herbisida, rodentisida, bahan tambahan makanan, dll.), mekanisme tindakan, dan pertimbangan kesehatan lingkungan dan masyarakat.

4.2 Klasifikasi Racun

Menurut gejala utama yang dihasilkan, racun pada dasarnya diklasifikasikan menjadi empat kelompok, yaitu:

4.2.1 Racun Korosif

Salah satu sifat bahan kimia berbahaya adalah korosif. Bahan kimia korosif adalah bahan yang dapat merangsang terjadinya karat pada bahan-bahan logam. Terbagi atas:

1. Asam Kuat
 - a. Asam Inorganik (Inorganic Acid)
 - Sulphuric Acid
 - Nitric Acid
 - b. Asam Organik (Organic Acid)
 - Carboic Acid
 - Oxalic Acid
 - Hydrochloric acid
2. Alkali Kuat
 - a. Berasal dari Hydrate: Sodium
 - b. Berasal dari Carbonate: Potassium

4.2.2 Racun Iritant (Irritant Poisons)

1. Inorganik
 - a. Nonmetallic: phosphorus, halogens
 - b. Metallic: arsenik, merkuri, tembaga, dan lain-lain
2. Organik
 - a. Tanaman: Abrus, castor, croton, calatropia, ergot, dan lain-lain
 - b. Hewan: gigitan ular atau serangga
 - c. dan sengatan
3. Mekanik: Debu berlian, kaca bubuk, rambut, kuku, pin, dan lain-lain

4.2.3 Racun Sistemik

1. Sistem Saraf Pusat (Neurotoxin)
 - a. Central Soniferous
 - Opium
 - Pethidine
 - b. Minuman Keras
 - Alkohol
 - Anestesi
 - Hipnotik Sedatif
 - Insektisida (hidrokarbon)
 - Benzodiazepin
 - c. Narkotika
 - Ganja
 - Kokain
2. Kardiovaskuler
 - a. Oleander
 - b. Aconite
 - c. Nikotin
3. Paru-paru ((Asphyxiants)
 - a. Karbonmonoksida
 - b. Karbondioksida
 - c. Gas tak terhirup
 - d. Gas sianogen

4.2.4 Racun Lainnya

1. Racun Domestik
 - a. Insektisida (aluminium phosphide, racun tikus),
 - b. Minyak tanah
 - c. Solar, bensin
 - d. Bahan pembersih
 - e. Sabun, deterjen
 - f. Desinfektan

- g. Kosmetik
- 2. Bahan Terapi
 - a. Salisilat
 - b. Parasetamol
 - c. Antidepresan
 - d. Obat penenang,
 - e. Antipsikotik
 - f. Insulin
- 3. Racun Makanan
 - a. Bacterial
 - b. Virus
 - c. Jamur
- 4. Ketergantungan Obat
 - a. Alkohol
 - b. Tembakau
 - c. Hipnotik
 - d. Halusinogen
 - e. Pelarut organik

4.3 Derajat Toksisitas

Untuk membantu para dokter, racun memiliki sifat berbahaya dan dibagi berdasarkan tingkat toksisitas. Semakin tinggi peringkat toksisitas untuk zat tertentu (di atas kisaran 1-6), semakin besar potensinya. Peringkat toksisitas berdasarkan potensi toksik zat dirangkum dalam.

Tabel 4.1: Drajat Toksisitas

Derajat Toksisitas	Kemungkinan Dosis Lethal (Manusia)	
	Dosis Umum (mg/kg)	Untuk laki-laki dengan berat badan 70 kg
6 (amat sangat beracun)	< 5 mg/kg	Beberapa tetes

5 (sangat beracun)	5-50 mg/kg	1 sendok teh
4 (beracun)	51-500 mg/kg	1-2 sendok teh
3 (cukup beracun)	501 mg/kg-5 g/kg	1 ons-1 pon
2 (sedikit beracun)	5.1 g/kg-15 g/kg	1-2 pon
1 (hampir beracun)	>15 g/kg	Lebih dari 2 pon

Bab 5

Organ Target Toksikan

5.1 Respon Organ Hati Terhadap Toksikan (Hepatotoksisitas)

Organ hati memainkan banyak fungsi penting dalam tubuh seperti penyimpanan glikogen, penyimpanan vitamin yang larut dalam lemak, metabolisme asam lemak, sintesis protein fungsional (enzim dan protein plasma), serta sintesis enzim untuk metabolisme xenobiotik (zat asing yang masuk ke dalam tubuh manusia). Struktur dan fungsi yang unik dari organ hati dengan berbagai fungsi penting dalam fisiologis menyebabkan hati rentan terhadap toksisitas kimia (Hodgson, 2011).

Kerentanan hati terhadap toksisitas zat kimia dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu:

1. Sebagian besar xenobiotik masuk ke dalam tubuh melalui saluran pencernaan. Setelah terjadi absorpsi oleh usus, zat xenobiotik diangkut oleh vena porta hepatica ke hati. Hal ini menunjukkan bahwa hati adalah organ pertama yang terkena konsentrasi xenobiotik tertinggi pada tubuh.

2. Reaksi oksidatif pada hati menghasilkan metabolit reaktif yang dapat menyebabkan lesi di dalam organ hati. Konsentrasi enzim sitokrom P450 (CYP) yang dimiliki oleh hepatosit di wilayah sentrilobular cukup tinggi, sehingga produksi metabolit reaktif juga tinggi. Kondisi ini mendorong tingginya tingkat kerusakan hati di wilayah sentrilobular.
3. Zat xenobiotik dapat terkonsentrasi pada proses pembentukan empedu dan pergerakan empedu ke saluran pencernaan. Xenobiotik dan sebagian besar cairan empedu yang dilepaskan ke usus akan diserap kembali. Setelah itu diangkut kembali ke hati melalui saluran porta hepatica, sehingga meningkatkan konsentrasi xenobiotik kembali ke dalam hepatosit (Hodgson, 2011).

5.1.1 Jenis-Jenis Hepatotoksisitas

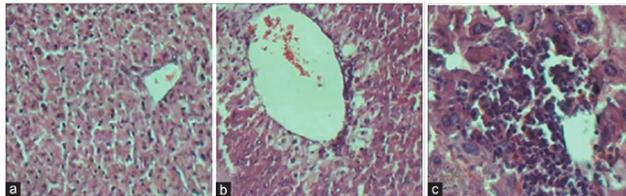
Menurut Hodgson (2011) disfungsi organ hati akibat senyawa toksik (hepatotoksisitas) dicirikan oleh gangguan fungsi dan viabilitas hepatosit yang diamati secara histopatologis. Hepatotoksisitas dikelompokkan berdasarkan pada pola kejadian dan morfologi dari histopatologi organ hati, yaitu sebagai berikut:

1. Steatosis (perlemakan hati), terjadi akibat adanya akumulasi lipid di dalam hepatosit secara abnormal, terutama jenis trigliserida. Steatosis disebabkan karena adanya ketidakseimbangan antara penyerapan trigliserida ekstrahepatika, sekresi trigliserida yang mengandung lipoprotein dan katabolisme asam lemak pada organ hati.
2. Nekrosis, merupakan kondisi hilangnya viabilitas sel yang bersifat irreversible. Nekrosis umumnya merupakan cedera akut, dapat terlokalisir terjadi pada beberapa sel hepatosit (disebut nekrosis fokal), atau terjadi pada seluruh lobus hepar (disebut nekrosis masif). Sel hati yang rusak melepaskan enzim spesifik seperti alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), dan alkaline phosphatase ke dalam darah. Enzim-enzim ini biasanya dipantau secara klinis dan dalam penelitian pada hewan untuk mendeteksi hepatotoksisitas.

3. Kolestasis, merupakan kondisi berhentinya aliran empedu yang mungkin disebabkan oleh faktor intrahepatik maupun ekstrahepatik. Peradangan atau penyumbatan saluran empedu mengakibatkan retensi garam empedu serta akumulasi bilirubin, sehingga menyebabkan penyakit kuning.
4. Hepatitis, merupakan kondisi peradangan organ hati dengan peningkatan sel-sel imun, yang disebabkan infeksi virus maupun paparan bahan kimia tertentu (umumnya jenis obat-obatan).
5. Kanker hati yang paling umum yaitu karsinoma hepatoseluler, sementara jenis lainnya seperti cholangiocarcinoma, biliary cystadenocarcinoma, dan undifferentiated liver cell carcinoma. Berbagai macam bahan kimia diketahui dapat menginduksi terjadinya kanker hati pada hewan laboratorium. Pada manusia, kasus kanker hati terkait pekerjaan yang terpapar vinil klorida tingkat tinggi di kawasan pabrik.

5.1.2 Contoh Kasus Hepatotoksisitas

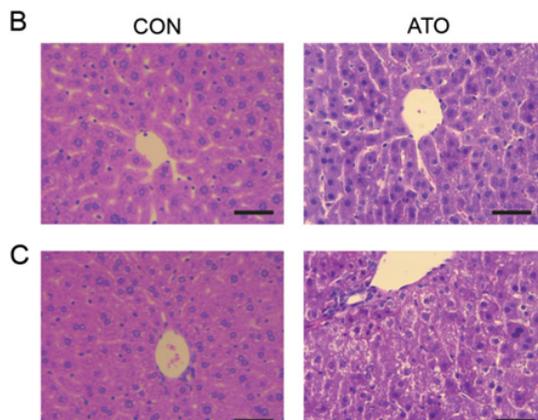
Penelitian yang dilakukan oleh Mazraati dan Minaiyan (2018) melaporkan bahwa pemberian Acetaminophen dosis tinggi (650 mg/kgBB) mengakibatkan kerusakan pada organ hati mencit. Acetaminophen adalah obat analgesik dan antipiretik yang dijual bebas tanpa resep, sebagai pereda nyeri dan demam. Obat ini aman dan ditoleransi dengan baik pada dosis yang dianjurkan, namun dalam dosis tinggi dapat menyebabkan kerusakan hati, mulai dari gagal hati ringan hingga berat, dan bahkan kematian (Reza et al., 2011).



Gambar 5.1: Histologi Hati Mencit (a) Kelompok Normal Yang Menunjukkan Bentuk Hati Normal. (b) dan (c) Kelompok Mencit Yang Diinduksi Dengan Acetaminophen; Hati Menunjukkan Nekrosis Hati Sentrilobular Yang Parah, Perubahan Lemak, Degenerasi Balon, Dan Infiltrasi Sel Radang (Mazraati and Minaiyan, 2018).

Hati mencit yang diintoksikasi acetaminophen menunjukkan perubahan histopatologi yang parah, seperti nekrosis hepatik sentrilobular, perubahan lemak, kongesti sinusoidal, degenerasi balon, dan infiltrasi sel radang seperti yang terlihat pada Gambar 5.1 (Mazraati dan Minaiyan, 2018).

Penelitian mengenai hepatotoksitas lainnya yaitu pengujian efek toksik arsenik trioksida (ATO) terhadap hati mencit. ATO dosis tinggi dijadikan sebagai pengobatan kemoterapi yang efektif untuk mengatasi penyakit *acute promyelocytic leukemia* (APL) dan jenis kanker tertentu. Namun, ATO yang berlebihan dapat menyebabkan hepatotoksitas, nefrotoksitas, dan kardiotoxsisitas (Gore et al., 2010). ATO dengan dosis 5 mg/kgBB/hari yang diinjeksikan secara intraperitoneal selama 7 hari terlihat dapat merusak organ hati mencit dengan beberapa bentuk kerusakan seperti inflamasi, vakuolasi hepatosit dan nekrosis/disorganisasi parenkim hati, dapat dilihat pada Gambar 5.2 (Liu et al., 2021).



Gambar 5.2: Histologi Hati Mencit, (B) Merupakan Bagian Vena Sentral Hepatika dan (C) Merupakan Bagian Duktus Hepatika. CON (Kontrol) Menunjukkan Bentuk Sel Hepatosit Normal; ATO (Kelompok yang Diinduksi Arsenik Trioksida) Menunjukkan Inflamasi, Vakuolasi Hepatosit Dan Nekrosis/Disorganisasi Parenkim Hati (Liu et al., 2021).

5.2 Respon Organ Ginjal Terhadap Toksikan (Nefrotoksisitas)

Ginjal merupakan organ yang mengekskresikan urin, di mana sebagian besar zat toksikan juga ikut dikeluarkan oleh tubuh melalui pengeluaran urin. Hal ini menunjukkan bahwa ginjal merupakan salah satu organ yang menjadi target utama paparan zat toksik. Zat toksik yang terbawa oleh aliran darah akan terkonsentrasi pada ginjal dalam filtrat glomerulus dan terangkut melintasi sel-sel tubulus hingga akhir proses terbentuknya urin, sehingga semua bagian dari nefron berpotensi terkena efek merugikan dari toksikan. Organ ginjal juga melakukan bioaktivasi atau detoksifikasi pada jenis toksikan tertentu (Lu dan Kacew, 2002).

Kerusakan ginjal (nefrotoksisitas) disebabkan oleh zat toksik (nefrotoksikan). Kelompok utama nefrotoksikan adalah logam berat, antibiotik, analgesik, dan hidrokarbon terhalogenasi. Mekanisme kerja nefrotoksikan meliputi interaksi dengan reseptor, penghambatan fosforilasi oksidatif, gangguan homeostasis ion kalsium (Ca^{2+}), dan efek samping pada plasma dan membran subselular (Lu dan Kacew, 2002).

5.2.1 Jenis-Jenis Nefrotoksisitas

1. Kerusakan pada Glomerulus

Paparan antibiotik aminoglikosida, seperti gentamisin dan kanamisin dapat mengganggu kerja dari glomerulus sehingga berdampak pada penurunan filtrat glomerulus (urin primer). Selain itu, toksisitas logam berat seperti emas, merkuri, dan penisilamin, dapat menyebabkan glomerulonefritis membranosa (kondisi kerusakan pada glomerulus secara difus akibat adanya penebalan membran basal dikarenakan adanya pengendapan konjugat antibodi-antigen) (Lu dan Kacew, 2002).

2. Kerusakan Tubulus Proksimal

Tubulus Proksimal memainkan peran penting dalam aktivitas absorpsi, sekresi, dan detoksifikasi zat toksikan oleh enzim sitokrom P-450, sehingga umumnya konsentrasi zat toksikan ditemukan lebih tinggi pada bagian ini. Paparan logam berat, seperti merkuri,

kromium, kadmium, dan timbal, dapat mengubah fungsi tubulus proksimal, sehingga menyebabkan terjadinya glikosuria (urin mengandung glukosa), aminoasiduria (urin mengandung asam amino dalam jumlah yang tidak normal), dan poliuria (produksi urin meningkat secara berlebihan). Selain itu, berbagai antibiotik aminoglikosida (streptomisin, neomisin, kanamisin, gentamisin, dan amfoterisin-B) dilaporkan dapat memengaruhi kerja tubulus proksimal, dengan mengubah komposisi fosfolipid membran, permeabilitas membran, aktivitas $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, aktivitas adenilat siklase, serta transportasi ion K^+ , Ca^{2+} , dan Mg^{2+} . Toksikan jenis hidrokarbon terhalogenasi seperti karbon tetraklorida dan kloroform yang bersifat hepatotoksik, dilaporkan memberikan efek toksik juga pada ginjal hewan (spesies tertentu), berupa perubahan fungsional tubulus proksimal, dan perubahan morfologis nefron pada paparan dosis yang lebih tinggi (Lu dan Kacew, 2002).

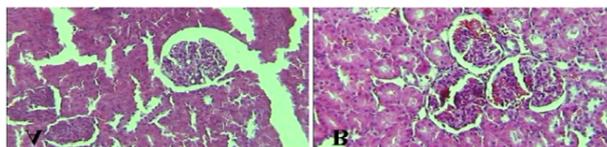
3. Kerusakan Ginjal pada bagian yang lain

Jenis anestesi metoksifluran bersifat nefrotoksik dengan mengganggu kerja nefron dalam proses penyerapan kembali air (reabsorpsi air). Pertama, metoksifluran mengganggu kemampuan tubulus proksimal untuk reabsorpsi air. Kedua, menghambat enzim-enzim yang terlibat dalam pengangkutan ion-ion pada lengkung Henle ascending, sehingga terjadi penurunan osmolaritas interstisial yang berdampak pada penurunan reabsorpsi air. Ketiga, merusak tubulus pengumpul sehingga tidak sensitif terhadap hormon antidiuretik (ADH). Kondisi ini menyebabkan terjadinya gagal ginjal (Lu dan Kacew, 2002).

5.2.2 Contoh Kasus Nefrotoksisitas

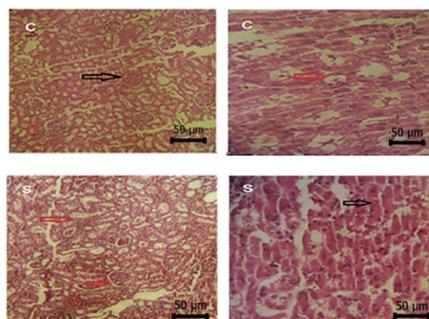
Salah satu contoh kasus nefrotoksisitas dilaporkan Kohnepoushi et al., (2020) terjadi akibat paparan logam berat kadmium yang terdapat pada air minum tikus dengan jumlah 100 mg/L/hari. Kadmium mengakibatkan peningkatan yang signifikan dari kadar nitrogen urea (ureum) pada serum darah dan tingkat peroksidasi lipid pada jaringan ginjal. Selain itu dapat terlihat kerusakan histologi ginjal berupa pembengkakan hidropik dan hipertrofi sel tubular

proksimal, kongesti vaskular yang parah, dan akumulasi sel radang yang jelas teramati apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol (lihat Gambar 5.3).



Gambar 5.3: Perubahan Histopatologis Ginjal Tikus, A: Kelompok Kontrol Menunjukkan Gambaran Ginjal Normal dan B: Kelompok Kadmium Menunjukkan Kongesti Vaskular Dan Akumulasi Sel Radang Dengan Tingkat Keparahan Sangat Berat (Kohnepoushi et al., 2020).

Logam berat lainnya yang memiliki efek nefrotoksitas adalah merkuri. Merkuri merupakan polutan lingkungan yang dapat menginduksi toksisitas melalui bioakumulasi dan kerusakan oksidatif. Paparan merkuri klorida pada tikus sebanyak 2 mg/kgBB/hari secara oral selama satu bulan menunjukkan adanya gangguan ginjal yang terlihat dari peningkatan malondialdehid (MDA) dan penurunan aktivitas glutathion peroksidase (GPx), katalase (CAT), total kapasitas antioksidan (TAC), dan superoksida dismutase (SOD). Selain itu, ginjal tikus menunjukkan kondisi nefritis interstitial (lihat Gambar 5.4) (Raeeszadeh et al., 2021).



Gambar 5.4: Perubahan Histopatologi Pada Ginjal Tikus. Huruf C (kontrol) Menunjukkan Struktur Glomerulus Normal (panah hitam), Tidak Ada Perdarahan atau Hiperemia di Glomerulus. Tubulus Ginjal Normal (panah merah). Sel Tubular Aktif, Dan Inti Sel Tubular Tidak Mengalami Degenerasi. Huruf S (Diinduksi Merkuri Klorida) Memperlihatkan Kerusakan Tubulus Akut, Asidofilisasi Sitoplasma (Panah Hitam), Penghancuran Dinding Sel Tubulus Dan Disintegrasi Sel Epitel Tubulus Ginjal, Serta Nefritis Interstitial (Panah Merah) (Raeeszadeh et al., 2021).

5.3 Respon Sistem Saraf Terhadap Toksikan (Neurotoksisitas)

Sistem saraf sebagai bagian yang mengatur koordinasi tubuh memiliki kerentanan terhadap berbagai racun. Zat toksik yang menyebabkan kerusakan pada sistem saraf disebut neurotoksin. Dampak yang ditimbulkan oleh neurotoksin terhadap sistem saraf dapat diklasifikasikan berdasarkan bagian-bagian saraf seperti neuron, akson, sel glial, dan sistem vaskular. Umumnya setiap toksikan dapat memengaruhi lebih dari satu situs pada sistem saraf (Lu dan Kacew, 2002).

5.3.1 Jenis-Jenis Neurotoksisitas

1. Neuronopati, merupakan kondisi kerusakan primer yang terjadi pada badan sel saraf. Umumnya neurotoksin memberikan efek berupa kematian sel saraf. Contoh neuronopati yaitu kerusakan sel saraf pada bagian neuron sensorik dan kerusakan neuron di ganglion akar dorsal. Contoh neurotoksin yaitu glutamat dan asam domoat (Hodgson, 2011).
2. Aksonopati
Aksonopati merupakan jenis kerusakan sel saraf yang bersifat khusus, di mana terjadi degenerasi selektif pada akson, namun badan sel tetap utuh. Pada banyak kasus, bagian paling bawah (distal) akson yang berukuran panjang dengan diameter besar, merupakan bagian yang paling rentan terhadap jenis toksisitas, sehingga area ini mengalami degenerasi terlebih dahulu. Apabila paparan zat toksikan terjadi secara terus-menerus, maka degenerasi akan meluas hingga memengaruhi seluruh bagian sel saraf. Saat akson mengalami degenerasi selubung mielin akan rusak, tetapi sel Schwann dapat bertahan untuk menginisiasi regenerasi akson. Jika paparan zat toksikan dihentikan sebelum kematian seluruh akson proksimal dan badan sel, maka akson di Sistem Saraf Tepi akan beregenerasi, namun regenerasi aksonal tidak terjadi di dalam Sistem Saraf Pusat. Contoh neurotoksikan yaitu heksana yang dapat membentuk ikatan

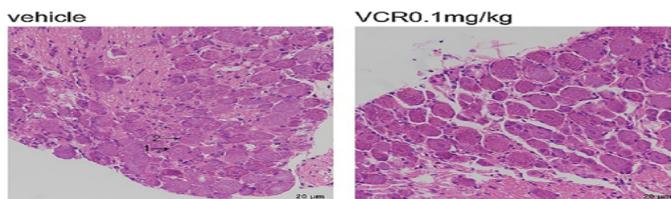
silang dengan sel saraf, mengakibatkan pembengkakan pada akson yang berisi banyak neurofilamen. Pembengkakan pada akson dapat memblokir transportasi ke daerah akson distal sehingga bagian akson distal akan mengalami kematian akibat kurangnya komunikasi dengan badan sel saraf, kondisi ini dikenal dengan istilah degenerasi Wallerian (Hodgson, 2011).

3. Mielinopati

Gangguan saraf yang terkait dengan hilangnya mielin dari saraf perifer disebut mielinopati. Contoh zat neurotoksikan pada selubung mielin seperti heksaklorofen, isoniazid, dan organotin, yang dapat menyebabkan edema (penumpukan cairan) antara lapisan mielin. Namun kondisi ini bersifat reversible. Telurium metaloid juga merupakan neurotoksikan yang dapat merusak mielin dengan mekanisme penghambatan pada enzim yang terlibat dalam sintesis kolesterol sebagai komponen utama mielin. Dalam banyak kasus, kondisi kerusakan pada mielin dapat pulih kembali jika sumber paparan dihentikan. Selain itu, timbal anorganik juga menyebabkan kerusakan langsung pada sel-sel mielin. Paparan zat toksik lain seperti sianida dan karbon monoksida diketahui dapat menyebabkan kerusakan pada badan sel Schwann. Sel Schwann diketahui sebagai produsen mielin di Sistem Saraf Tepi dan produsen oligodendrosit di Sistem Saraf Pusat (Hodgson, 2011).

5.3.2 Contoh Kasus Neurotoksisitas

Beberapa jenis obat-obatan dilaporkan berdampak buruk bagi sistem saraf jika dikonsumsi jangka panjang. Vincristine (VCR) merupakan salah satu obat untuk menangani berbagai keganasan tumor pada pasien anak maupun dewasa. Namun, efek samping penggunaan VCR membuat beberapa pasien mengalami kecacatan fungsional dan nyeri jangka panjang yang diakibatkan oleh neuropati perifer (kerusakan pada saraf tepi). Neurotoksisitas VCR terlihat pada Gambar 5.5 (Zhu et al., 2021).



Gambar 5.5: Hasil Potongan Neuron Ganglion Akar Dorsal (DRG) Kelompok Vehicle (kontrol) dan VCR0.1mg/kg (diinduksi VCR), Menunjukkan Bahwa Vcr Menurunkan Fungsi Neuron. Kerusakan yang Diinduksi VCR pada Sistem Saraf Tepi Pada Tikus, Berbentuk Kerusakan Struktural Dan Hiperalgnesia Mekanis (angka 1: sel saraf; 2: sel satelit) (Zhu et al., 2021).

5.4 Respon Kulit Terhadap Toksikan

Dua jenis respon kulit terhadap zat toksik yaitu fototoksitas dan fotoalergi. Mekanisme kedua reaksi ini serupa yaitu respon kulit ketika diinduksi oleh cahaya yang diikuti dengan pemberian bahan kimia secara sistemik atau aplikasi topikal pada kulit. Respon fotoalergi pada kulit melibatkan reaksi sistem imun, sementara respon fototoksitas pada kulit tidak melibatkan sistem imun (Lu dan Kacew, 2002).

Bahan kimia yang menyebabkan respon fototoksik pada kulit manusia, adalah turunan asam amino benzoat, pewarna antrakuinon, klorpromazin, klorotiazid, fenotiazin, sulfanilamida, dan turunan coal tar (antrasena, piridin, akridin, dan fenantrena). Reaksi kulit sebagai bentuk respon fototoksik terdiri dari eritema (munculnya bercak kemerahan pada kulit akibat pelebaran pembuluh darah), diikuti oleh hiperpigmentasi (kondisi ketika area kulit tertentu menjadi lebih gelap daripada warna kulit di sekitarnya) dan deskuamasi (pengelupasan kulit). Disisi lain respon fotoalergi umumnya disebabkan oleh zat kimia seperti asam aminobenzoat, klorpromazin, klorpropamida, 2,2-thiobis (4-klorofenol), salisilanilida terhalogenasi, prometazin, sulfanilamid, dan tiazid. Respon fotoalergi kulit biasanya bermanifestasi dalam bentuk papula (nodul atau tonjolan pada kulit) dan eczema (dermatitis atopik) sebagai bentuk reaksi jangka panjang, maupun muncul urtikaria (peradangan pada bagian atas lapisan dermis, dikenal sebagai istilah “biduran”) sebagai bentuk reaksi jangka pendek (Lu dan Kacew, 2002).

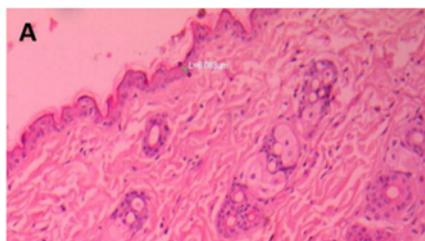
5.4.1 Contoh Kasus Toksisitas pada Kulit

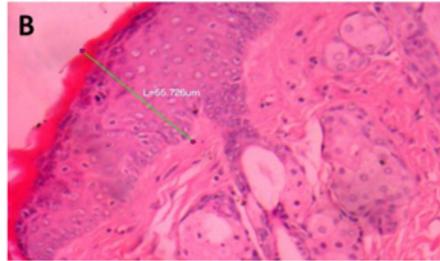
Salah satu contoh zat toksik yang dapat mengakibatkan toksisitas pada kulit yaitu *xylene*. *Xylene* adalah hidrokarbon aromatik yang banyak digunakan dalam pembuatan insektisida, obat-obatan, sebagai komponen deterjen, pelarut untuk cat, tinta, dan perekat. Di laboratorium histologi, *xylene* digunakan untuk proses deparafinisasi, pewarnaan dan penutupan preparat. Paparan *xylene* dengan penyemprotan sebanyak 1 ml pada kulit mencit galur BALB/c, dengan durasi empat kali seminggu selama enam minggu mengakibatkan perubahan pada kulit mencit. Beberapa lesi yang teramati pada bagian kulit mencit seperti kemerahan pada daerah punggung kulit karena pelebaran pembuluh darah, alopesia di beberapa daerah dengan kulit bersisik kering yang terkelupas, kemerahan dan kerontokan rambut, seperti yang terlihat pada Gambar 5.6 (Hassan et al., 2015).



Gambar 5.6: (A) Gambaran Kulit Normal Pada Mencit Kelompok Kontrol, (B) Gambaran Kulit Bersisik, Kemerahan Dengan Kerontokan Rambut (Hanya Sebagian Kecil Rambut Yang Tersisa) Pada Kelompok Yang Disemprotkan Xylene (Hassan et al., 2015).

Selain itu, ketebalan epidermal histologi kulit mencit meningkat sebagai respons terhadap paparan kronis terhadap semprotan *xylene*. Kelompok kontrol menunjukkan ketebalan epidermal normal sedangkan pada kelompok yang disemprotkan *xylene* menunjukkan adanya penambahan ketebalan epidermal (lihat Gambar 5.7) (Hassan et al., 2015).





Gambar 5.7: (A) Histologi Epidermal Normal Dengan Ketebalan $7,035\mu\text{m}$, dan (B) Histologi Epidermal Kelompok xylene dengan Peningkatan Ketebalan Epidermis $37,064\mu\text{m}$ (Hassan et al., 2015).

5.5 Respon Sistem Respirasi Terhadap Toksikan

Berbagai toksikan diketahui dapat menyebabkan gangguan pada sistem respirasi. Zat toksik dapat memberikan efek lokal pada saluran pernapasan, maupun memberikan efek sistemik apabila terserap di saluran pernapasan dan terdistribusi ke jaringan lain. Sistem respirasi juga dapat terpapar toksikan dari rute lain di dalam tubuh (Lu dan Kacew, 2002).

Zat-zat toksik yang dapat menyebabkan kerusakan pada sistem respirasi dijelaskan pada Tabel 5.1.

Tabel 5.1: Toksikan yang Berkaitan dengan Kerusakan Sistem Respirasi (Lu dan Kacew, 2002).

Toksikan	Efek Kronis
Aluminium abrasif	Fibrosis interstisial paru-paru (terbentuk jaringan parut) dan emfisema (kerusakan pada alveolus)
Amonia	Cedera paru-paru akut dan bronkitis kronis
Arsenik	Laringitis, bronkitis dan kanker paru-paru
<i>Aspergillus</i> (Kapang)	Alveolitis alergi ekstrinsik (pneumonitis hipersensitivitas)
Berilium	Granulomatosa interstisial, dispnea, kor pulmonal, fibrosis, dan kanker paru-paru
Cadmium	Emfisema dan kor pulmonal
Mangan	Pneumonia berulang
Nikel	Cedera paru-paru akut, bronkitis kronis, kanker paru-paru,

	dan kanker hidung
Nitrogen oksida	Bronkiolitis obliterans dan emfisema
Silika	Fibrosis dan silicotuberculosis
Sulfur dioksida	Bronkitis kronis
Vanadium	Bronkitis kronis

5.6 Respon Sel Darah Terhadap Toksikan

Darah merupakan jaringan ikat khusus dengan komposisi penyusun berupa sel darah merah (eritrosit), sel darah putih (leukosit), dan keping darah (trombosit) yang tersuspensi di dalam cairan ekstraseluler (plasma darah) (Mescher, 2013).

Darah memainkan fungsi vital dalam sistem sirkulasi dan rentan terhadap paparan zat toksikan. Paparan zat asing (xenobiotik) dan zat toksikan diketahui dapat memengaruhi produksi, fungsi, maupun kelangsungan hidup sel darah merah (eritrosit). Produksi eritrosit adalah proses berkelanjutan yang bergantung pada pembelahan sel dan laju sintesis hemoglobin. Xenobiotik dapat memengaruhi sintesis rantai globin dan mengubah komposisi hemoglobin dalam eritrosit. Efek zat toksik terhadap eritrosit yang paling umum dijumpai yaitu penurunan massa eritrosit pada sistem sirkulasi (anemia). Kondisi ini berakibat pada penurunan kemampuan eritrosit untuk memenuhi kebutuhan oksigen pada jaringan (Klaassen, 2018).

Sintesis heme membutuhkan penggabungan besi ke dalam cincin porfirin. Kerusakan dalam sintesis cincin porfirin heme dapat menyebabkan anemia sideroblastik, dengan karakteristik akumulasi besi dalam eritroblas sumsum tulang. Sejumlah xenobiotik pada tabel di atas dapat mengganggu satu atau lebih langkah dalam sintesis heme eritroblas dan mengakibatkan anemia sideroblastik (Fiske et al., 1994; Alcindor dan Bridges, 2002; Beutler, 2006). Anemia sideroblastik merupakan anemia yang timbul karena berkurangnya besi untuk eritropoiesis karena gangguan mitokondria. Hal ini mengakibatkan terganggunya inkorporasi besi ke dalam heme (Klaassen, 2018).

Tabel 5.2: Xenobiotik yang Menyebabkan Anemia Sideroblastik (Klaassen, 2018).

No.	Nama Zat Xenobiotik
1	Etanol
2	Isoniazid
3	Pirazinamid
4	Sikloserin
5	Kloramfenikol
6	Defisiensi Cu (Tembaga)
7	Intoksikasi Zn (Seng)
8	Intoksikasi Pb (Timbal)

Bab 6

Karsinogenesis

6.1 Pendahuluan

Kanker merupakan penyakit mematikan di dunia, terjadi karena adanya pertumbuhan yang tidak normal dan menginvasi jaringan sekitarnya atau bermetastasis ke organ lain. Kanker sering disebut sebagai tumor ganas, atau neoplastic ganas. Sel kanker dapat bemetabolisme dan memicu terjadinya proliferasi dengan cara yang berlebihan dan tidak tepat waktu. Perubahan ini muncul melalui mekanisme modifikasi yang mengontrol sel untuk berproliferasi, masa hidup sel dan interaksi dengan sel lain disekitarnya, serta kemampuan melawan sistem imun tubuh.

Modifikasi yang menyebabkan kanker termasuk perubahan genetik yang memodifikasi urutan DNA. Cara lain untuk mengubah program sel adalah dengan memodifikasi konformasi kromatin, struktur yang membungkus DNA dan pengaturan pembacaan DNA, DNA copy dan DNA repair (Hainaut and Plymoth, 2013).

Perubahan tersebut disebut "epigenetik" Di antara 23.000 atau lebih gen yang merupakan genom manusia, beberapa ratus biasanya menjadi sasaran perubahan genetik dan epigenetik. Gen ini adalah bagian dari jaringan gen yang mengatur pembelahan sel, diferensiasi dan masa hidup

Munculnya teknologi untuk analisis genome-wide genetik dan perubahan epigenetik mendorong kemampuan kita untuk memetakan pola perubahan spesifik untuk setiap kanker tertentu, membuka jalan menuju pengobatan pribadi berdasarkan diagnosis molekuler. Kemajuan dalam biologi molekuler kanker juga mengidentifikasi cara-cara baru untuk menghambat pertumbuhan kanker, menemukan pengobatan baru, menemukan terapi yang lebih selektif dan kurang toksik dari kemoterapi kanker (Weiss, 1982).

Karsinogenesis merupakan proses terjadinya kanker pada sel atau jaringan makhluk hidup. Kanker tidak terjadi begitu saja, memerlukan waktu untuk berkembang. Deteksi dini penting dilakukan sehingga jika ditemukan di awal proses pertumbuhannya, diharapkan terapi pengobatan masih bisa dilakukan dengan angka harapan hidup setelah selesai pengobatan makin tinggi (Berniyanti, 2018).

Karsinogen dikaitkan dengan zat penyebab terjadinya kanker pada manusia dan hewan. Benzena, vinil klorida, formaldehid, dioksan dan akrilamida merupakan contoh zat karsinogenik. Mutagen adalah zat yang mengubah informasi genetik (DNA) suatu organisme. Mutagen juga karsinogen karena mutasi sering menyebabkan kanker. Etidium bromida, formaldehid, dioksan dan nikotin merupakan contoh zat bersifat mutagen. Perubahan yang terjadi pada bahan genetik DNA maupun RNA disebut dengan mutasi. Mutasi pada DNA menyebabkan proses regulasi homeostasis sel terganggu. Pembelahan sel yang tidak terkontrol dan terbentuknya tumor atau neoplasma dipicu oleh karsinogenesis karena mutasi (Pathology, 2009).

6.2 Mekanisme Karsinogenesis

Proses pembentukan kanker merupakan proses sel-sel normal bertransformasi menjadi sel kanker akibat adanya abnormalitas genetik. Keadaan abnormalitas gen ini dapat menimbulkan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol dan terus menerus sehingga menjadi sel kanker

Proses karsinogenesis dikelompokkan menjadi tiga tahap yaitu: tahap inisiasi, tahap promosi dan tahap progresif.

1. Tahap inisiasi

Tahap ini terjadi karena perubahan DNA yang ireversibel, adanya reaksi antara DNA dengan zat karsinogen. Sel akan bergerak menuju tahap selanjutnya atau mengalami kehancuran. Kehancuran sel biasanya disebabkan kematian sel yang terprogram (apoptosis). Pada tahap ini karsinogen kimia melalui mekanisme genotoksik akan langsung merusak DNA, tetapi bisa juga DNA tidak dirusak secara langsung. Sinyal jalur transduksi akan diubah, sehingga fenotipe akan berubah.

2. Tahap promosi

Kerja proses xenobiotic pada seluruh jaringan akan mengaktifkan gen pada tahap ini. Promosi tidak diperlukan untuk semua karsinogen, dan tahap ini bersifat reversibel. Agen promosi contohnya adalah hormon estrogen. Hormon ini akan mengaktifkan jalur ekspresi gen pada organ target seperti payudara dan mampu meningkatkan pertumbuhan tumor. Berbagai bahan kimia yang dapat menghambat kematian sel dan menghentikan aktivitas sel penginisiasi merupakan contoh promotor lain.

3. Tahap progresif

Terjadi perkembangan sel kanker dari pre-malignan berubah menjadi malignan. Kondisi perubahan ini juga diikuti dengan peningkatan pada kestabilan genetik, metastasis, pertumbuhan dan invasi. Tahap ini bersifat ireversibel, menyebabkan perubahan morfologi dalam struktur genom dan terjadinya pertumbuhan/replikasi pada sel yang telah mengalami perubahan.

Gen terkait kanker terbagi menjadi dua kelas:

1. Proto-onkogen

Proto-onkogen berperan dalam apoptois, differensiasi sel dalam bentuk normal dan regulasi proliferasi. Proto-onkogen dapat mengalami mutasi menjadi onkogen. Mutasi ini mengakibatkan perubahan protein yang diekspresikan, hal ini mengubah aktivitas atau fungsi dari protein. Perubahan tersebut menginduksi sel normal

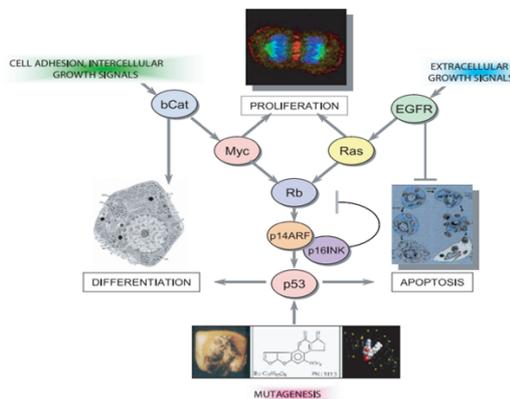
menjadi sel kanker (Baan, Stewart and Straif, 2019; Chandrasoma, P; Taylor, 2001).

Mekanisme aktivasi proto-onkogen menjadi onkogen melalui beberapa jalur di antaranya:

Jalur sinyaling proliferasi sel, Inhibisi apoptosis, translokasi kromosom. inhibisi diferensiasi sel, mutasi titik (point mutation).

2. Tumor suppressor gene (TSG)

Merupakan kelompok gen yang berperan dalam aktivasi jalur terkait proses DNA damage repair, supresi metastasis, inhibisi pembelahan sel, dan induksi apoptosis,. Inaktivasi TSG akan berpengaruh pada meningkatnya onset dan progresivitas kanker. Mekanisme inaktivasi TSG terjadi melalui mikrodelesi untai DNA pada kromosom, degradasi proteosome, dan deregulasi faktor transkripsi. Mutasi pada TSG tidak ditemukan pada sebagian kasus kanker, namun mutasi terjadi pada gen lain di mana hal ini mengganggu fungsi atau ekspresi dari gen-gen krusial untuk menghambat tumorigenesis. Hal ini dapat dilihat dari metilasi pada promotor gen yang akan menghambat proses transkripsi gen, peningkatan laju degradasi proteasomal, kelainan pada protein-protein lain yang mengakibatkan aktivasi gen tertentu yang memicu keganasan (Rahmawati, 2021).



Gambar 6.1: The Box Cancer (Hainaut&Plymoth,2012)

Gambar 6.1. mengilustrasikan bagaimana beberapa gen dapat bekerja sama dalam perkembangan kanker. Terdapat 3 fase kehidupan sel yaitu pembelahan, diferensiasi, dan kematian sel terprogram. Gen-gen penting ditunjukkan oleh panah, sinyal adhesi sel ditransmisikan melalui betaCatenin menuju komponen pembelahan sel mesin, yang menyatu pada gen RB1 (pengatur siklus sel). Sinyal pertumbuhan juga menyatu menuju kontrol yang sama poin melalui gen seperti reseptor permukaan sel dengan aktivitas tirosin kinase (RTK) dan pemancar intraseluler (RAS). Di bagian bawah gambar terdapat kontrol pembelahan sel: protein p53. TP53, gen penyandi p53, sering menjadi sasaran mutagen lingkungan, misalnya aflatoxin, kontaminan makanan yang menghasilkan basa berubah menjadi DNA. Mutasi ini menghilangkan efek kontrol dan memungkinkan proliferasi yang tidak terkendali (Hainaut and Plymoth, 2013).

Proliferasi sel merupakan upaya untuk pertumbuhan tubuh atau untuk mengganti sel-sel lama yang butuh regenerasi. Mekanisme kontrol yang ketat oleh serangkaian gen terjadi pada sel normal. Bila tubuh tidak memerlukan sel baru, maka akan ada sinyal yang mengarahkan untuk proses berhentinya proliferasi atau induksi apoptosis. Mekanisme kontrol yang terjadi pada sel kanker tidak berjalan sebagaimana mestinya, sehingga proliferasi sel terus terjadi atau berlaku inhibisi apoptosis yang dapat mengganggu jaringan disekitarnya. Abnormalitas genetik yang bervariasi dari sel kanker, beberapa bersifat heterogenous di mana pada satu klaster tumor dapat ditemukan berbagai macam abnormalitas genetik yang berbeda, abnormalitas genetik yang terjadi antara satu individu dengan individu lainnya. Secara umum abnormalitas genetik dominan pada beberapa jenis kanker tertentu kemudian dapat digunakan sebagai target terapi ataupun penanda biologis (marker) dari suatu kanker (Pathology, 2009).

6.3 Neoplasma

Neoplasma merupakan sel abnormal yang memiliki ciri-ciri di antaranya: tumbuh secara tidak terkendali dan tanpa henti, koordinasi dengan jaringan disekitarnya tidak ada, tetap tumbuh meskipun faktor pemicunya telah berhenti. Proliferasi neoplastik mempunyai sifat progresif, tanpa tujuan, jaringan sekitar diabaikan, dan tidak berhubungan dengan kebutuhan tubuh serta bersifat parastik. Neoplasma memiliki ukuran yang terus bertambah

sehingga disebut bersifat otonom. Massa neoplasma mengalami pembengkakan/ benjolan pada jaringan tubuh sehingga membentuk tumor.

Komponen dasar tumor jinak dan tumor ganas adalah parenkim dan stroma. Parenkim merupakan sel tumor yang proliferasif, pertumbuhan dan fungsi bersifat variatif menyerupai fungsi sel asalnya. Stroma tersusun atas jaringan ikat dan pembuluh darah, serta mendukung parenkim tumor (Baan, Stewart and Straif, 2019).

1. Klasifikasi neoplasma

- a. Tumor Jinak (Benigna), tumbuhnya lambat dan memiliki kapsul, tidak infiltrat, tidak merusak jaringan sekitarnya dan tidak menimbulkan anak sebar pada tempat yang jauh.
- b. Tumor Ganas (Maligna), umumnya tumbuh cepat, infiltrat, merusak jaringan sekitarnya, dapat menyebar keseluruh tubuh melalui aliran limfe atau aliran darah dan sering menimbulkan kematian.

Sel neoplasma berasal dari satu sel yang mengalami mutasi karsinogenik. Sel tersebut mengalami proses evolusi klonal yang akan menambah risiko terjadinya mutasi ekstra pada sel desendens mutan. Sel-sel yang hanya memerlukan sedikit mutasi untuk menjadi ganas diperkirakan bersumber dari tumor jinak. Ketika mutasi terakumulasi maka sel dari tumor jinak itu akan menjadi tumor ganas.

Penyakit kanker pada dasarnya merupakan penyimpangan gen yang menimbulkan proliferasi berlebihan, progresif dan irreversible (Chandrasoma, P; Taylor, 2001).

Tumor jinak maupun tumor ganas mempunyai (dua) 2 komponen dasar: parenkim dan jaringan penunjang. Parenkim tersusun atas sel-sel yang mengalami transformasi atau sel neoplastik. Jaringan penunjang berasal dari pejamu, berupa stroma non-neoplastik yang tersusun atas jaringan ikat, pembuluh darah, dan sel radang dari pejamu. Parenkim neoplasma menentukan sifat biologik tumor dan asal tata nama tumor. Stroma berperan penting dalam pertumbuhan neoplasma karena membawa sokongan suplai darah yang diperlukan untuk pertumbuhan sel parenkim (Kumar; Abbas; Aster, 2018).

2. Metabolisme sel neoplasma

Sel neoplasma memperoleh energi dari glikolisis anaerob. Hal ini disebabkan kurangnya kemampuan sel untuk oksidasi. Enzim tersedia lengkap dengan susunan di semua sel neoplasma lebih kurang sama (uniform). Pembiakan lebih penting daripada melakukan fungsinya sebagai sel sehingga susunan enzim untuk proses katabolisme menjadi tidak penting. Pasien kanker kebanyakan menderita anemia, cachexia (tubuh terasa sangat lemah), kehilangan lemak tubuh dan massa tubuh yang progresif. Hal ini disebabkan sel neoplasma diberikan prioritas mendapatkan asam-asam amino sehingga sel tubuh lain kekurangan, serta penggunaan kalori dan BMR yang tetap tinggi.

3. Penyebaran tumor ganas

Tumor ganas dapat bernetastasis ke jaringan sehat di sekitarnya dan jaringan sehat yang jauh darinya. Metastase merupakan proses pelepasan sel-sel tumor dari tumor induk dan dibawa oleh darah atau kelenjar limfe atau transplantasi langsung ke tempat yang jauh.

Karsinoma awalnya menyebar melewati membran basal lalu masuk ke interstisial jaringan ikat sehingga memperoleh akses ke sirkulasi darah. Sel tumor harus berinteraksi dengan matriks ekstraselular yang terdiri dari kolagen, glikoprotein dan proteoglikans pada kaskade metastatik. Invasi diawali dengan melonggarkan ikatan sel-sel tumor satu dari yang lain, kemudian diikuti pelekatan sel tumor pada komponen matriks, dilanjutkan degradasi matriks ekstraselular dan akhirnya migrasi sel tumor (Pathology, 2009).

6.4 Karsinogen

Senyawa karsinogen merupakan penyebab utama timbulnya penyakit kanker, kematian yang disebabkan oleh kanker terus meningkat. Toksisitas zat karsinogen dipengaruhi beberapa faktor seperti rute paparan, dosis zat, usia, jenis kelamin, jenis bahan kimia, status nutrisi dari individu yang terpapar dan

genetik. Zat karsinogen memiliki efek toksik yang mampu menghambat kerja enzim sehingga metabolisme tubuh terganggu, bersifat teratogen, mutagen atau karsinogen bagi manusia atau hewan, menyebabkan alergi (Fasoulakis et al., 2019).

Sifat zat karsinogen sangat khas, cenderung terakumulasi dalam rantai makanan melalui proses biomagnifikasi dan tidak dapat dihancurkan secara alami. Paparan radiasi atau obat-obatan kemoterapeutik, pembentukan ROS intraseluler, dan mutasi genetik yang didapat bisa menginduksi kerusakan DNA dan memicu apoptosis.

6.4.1 Efek Karsinogenik

Peningkatan risiko kanker telah banyak dilaporkan. Penelitian pada pekerja yang bekerja lebih dari 1 tahun di industri bahan kromat menunjukkan bahwa sebanyak 18,2% pekerja menderita kanker paru. Studi lain pada pekerja di industri pelapisan kromium, pigmen kromium dan campuran ferokrom diperoleh adanya hubungan secara signifikan antara kanker paru-paru dengan pekerja yang terpapar kromium. Kanker paru timbul 20 tahun setelah terpapar kromium dengan jangka waktu pemaparan sekitar 2 tahun. Efek epidemiologi secara kohort jelas menunjukkan adanya daya karsinogen. (Berniyanti, 2018).

Penelitian pada hewan coba merupakan pendekatan yang bisa untuk mempelajari efek bahaya karsinogenik pada kehidupan. Untuk menggeneralisasi diperlukan beberapa data yang secara empiric menunjukkan efek karsinogen terhadap manusia dan dukungan ekstrapolasi interspesies. Percobaan terhadap hewan sangat berbeda dan tidak secara langsung dapat diterapkan terhadap kehidupan manusia. Percobaan dengan bahan karsinogen terbatas pada dosis maksimum yang diberikan kepada hewan coba yang sensitif. Pemberian dosis suatu bahan karsinogen kepada hewan coba biasanya lebih tinggi dibandingkan dosis yang mengenai manusia. Pola masuk dan perjalanan bahan karsinogen kadang tidak realistic dan sangat berbeda. Pola metabolic, immunologic dan sifat fisiologik akan berbeda pada masing-masing spesies termasuk pola sistem pembelahan DNA. Tetapi badan dunia International Agency for Research on Cancer (IARC), memberi rekomendasi perihal percobaan bahan karsinogenik terhadap hewan. Percobaan hewan tersebut masih banyak kekurangannya perihal efek karsinogenik dari bahan kimia dan kemungkinan belum mempunyai bukti bersifat karsinogenik terhadap manusia, namun pada prakteknya bahan karsinogenik tersebut akan memberi risiko terhadap manusia untuk menderita kanker (Mukono, H, 2002)

6.4.2 Agen Karsinogen

Agen karsinogen adalah senyawa yang tidak bersifat karsinogenik secara mandiri, tetapi kalau ada senyawa lain yang tertentu dia akan bersifat karsinogenik. Agen karsinogen seperti halnya senyawa lain dalam tubuh akan dimetabolisme. Metabolisme adalah proses perubahan secara kimia maupun fisika yang terjadi dalam sel, jaringan atau organ suatu organisme.

Faktor-faktor yang memengaruhi metabolisme di antaranya fisiologik, farmakodinamik, genetik dan lingkungan. zat yang dimetabolisme secara kualitatif diubah menjadi bentuk yang lebih sederhana, sedangkan secara kuantitatif terdapat perbedaan laju metabolisme dan waktu paruh.

1. Karsinogen Kimia

Bahan kimia bersifat karsinogen harus diaktivasi dahulu oleh ko-karsinogen untuk menimbulkan neoplasia. Bahan kimia ini dapat berupa bahan alami maupun sintetik/semisintetik. Bahan alami seperti pestisida alami, aflatoksin, mikotoksin, fumonisin. Bahan sintetik/semi sintetik vinilklorida merupakan bahan antara. vinilklorida penyebab angiosarcoma atau karsinoma hepatoseluler, tumor otak dan paru. Pencemar lingkungan seperti Benzo(a)piren, dibentuk akibat pembakaran tak sempurna pada mesin kendaraan. Hidrokarbon aromatik polisiklik (PAH) terdapat dalam makanan yang dibakar menggunakan arang memicu rusaknya DNA sehingga menyebabkan neoplasma prostat, dusus, dan payudara. Senyawa N-nitroso dan akrilid diperoleh dari ikan asap dan ikan asin. Zat karsinogenik lain seperti aflatoksin penyebab kanker hati, arsen penyebab kanker kulit, dan nikel penyebab kanker paru.

2. Karsinogen Fisik

Keganasan hematologis, payudara dan tiroid dipicu oleh pancaran radiasi gelombang radioaktif. Radiasi bersumber dari radiasi sinar UV meningkatkan beberapa jenis keganasan tertentu, terutama kulit, hilangnya lapisan ozon pada hemisfer bumi bagian selatan menyebabkan paparan ultraviolet yang bertambah besar. Radiasi bisa mengakibatkan adanya ikatan kovalen antara T (timin) pada untai DNA yang sama, sehingga akan terbentuk timin dimer.

3. Karsinogen Viral

Terdapat virus DNA dan virus RNA yang dapat menyebabkan kanker. Virus ini dibedakan berdasarkan asam ribonukleatnya. Virus DNA penyebab kanker human papilloma virus (HPV), virus hepatitis B dan C (HBV dan HCV), epistein-Barr virus (EBV). Karsinoma genital (penis dan serviks) disebabkan oleh HPV tipe 16, HPV tipe 18, dan HPV tipe 31. Karsinoma hepatoselular disebabkan HBV dan HCV. Adenokarsinoma nasofaring yang terjadi pada orang dewasa dan limfoma Burkitt pada anak-anak disebabkan oleh EBV.

Human T-cell leukemia virus I (HTLV-I) merupakan virus RNA karsinogen. Virus ini menginfeksi limfosit T dan menyebabkan leukemia sel T akibat rangsangan untuk berproliferasi.

4. Parasit

Parasit *Schistosoma hematobium* merupakan penyebab keganasan bulu-buli non-transisional.

5. Inflamasi Kronik

Terjadinya Inflammatory bowel disease) berupa kolitis ulseratif atau akan memicu terjadinya karsinoma kolorektal. Karsinoma atau sel skuamosa sering didapatkan pada pasien xeroderma pigmentosum, suatu kelainan gen perbaikan DNA merupakan bentuk keganasan kulit.

6. Faktor Genetik

Bahan-bahan karsinogenik pada prinsipnya memicu kerusakan DNA sel, seperti insersi, delesi, amplifikasi dan translokasi. Kanker ovarium dan kanker payudara merupakan contoh keganasan dipengaruhi faktor genetik. Faktor lingkungan (kimia dan fisika) dan gaya hidup juga memengaruhi keganasan kanker dalam keluarga. Keadaan ini akan menghasilkan sel baru yang berubah apabila tidak diperbaiki.

7. Peranan Hormon

Promotor keganasan eksperimental maupun klinis. Karsinoma uterus lebih mudah ditimbulkan jika tikus sebagai hewan coba diberi sediaan estrogen pada penelitian eksperimental yang dilakukan.

Pemberian sediaan estrogen pada Wanita yang diberi sediaan estrogen, dapat dilihat pengaruhnya terhadap perkembangan karsinoma korpus uteri. pasca menopause. Dietilstilbestrol (DES) diberikan sebagai upaya mencegah abortus pada beberapa dasawarsa yang lalu sangat lazim dilakukan. Hal ini menyebabkan terjadinya wabah karsinoma clear carcinoma pada vulva dan vagina anak perempuan lebih dari 15 tahun (Sjamsuhidajat, Karnadihardja & Rudiman, 2010).

Bab 7

Toksikologi Genetik

7.1 Pendahuluan

Dalam menjalani kehidupan, manusia melakukan interaksi dengan lingkungan, baik yang bersifat biotik maupun abiotik. Di lingkungan mungkin terkandung toksin yang dapat menyebabkan penyakit, merusak organ, jaringan dan sel. Bahkan efek toksin tersebut dapat menyerang bagian yang lebih kecil lagi, yaitu DNA yang di dalamnya terdapat gen-gen penyandi sifat yang diturunkan atau diwariskan. Toksikologi genetik merupakan cabang ilmu toksikologi yang mempelajari pengaruh toksikan, berupa agen fisika maupun kimiawi pada materi genetik (DNA) dan proses genetik sel hidup (Preston dan Hoffman, 2013). Kerusakan gen dapat terjadi pada tingkat yang kecil, misalnya perubahan DNA atau melibatkan tingkat yang lebih tinggi, misalnya kerusakan pada kromosom. Adanya kerusakan pada gen yang tidak dapat diperbaiki secara cepat dan tepat dapat mengubah sekuens (urutan) DNA dan menyebabkan mutasi. Hasil akhir mutasi berupa kehilangan atau perubahan fungsi gen dan jika mutasi tidak bersifat lethal (menyebabkan kematian), maka dapat diwariskan pada keturunannya. Kelainan genetik, cacat kongenital dan kanker merupakan contoh akibat mutasi gen yang diwariskan. Kerusakan DNA dapat terjadi pada sel-sel somatik (penyakit dapat terjadi pada individu yang terpapar), sel nutfah atau sel-sel germinal (kelainan berpotensi

diturunkan) serta pada mitokondria yang memberikan efek pada individu terpapar dan diturunkan melalui jalur ibu (Parry dan Parry, 2011).

Genotoksisitas merupakan kemampuan suatu toksikan untuk merusak atau mengubah sekuens basa nitrogen yang berada pada untai DNA. Perubahan sekuens DNA dapat berupa perubahan satu basa nitrogen yang disebut dengan mutasi titik (point mutation) dan perubahan nukleotida multipel yang berdampak pada aberasi kromosom. Efek mutasi yang merugikan tergantung pada gen dan jaringan yang terpengaruh. Pengaruh yang paling merugikan jika mutasi terjadi pada sel-sel soma (sel penyusun tubuh) yaitu neoplasma dan germ cells (Patel dan Preedy, 2021).

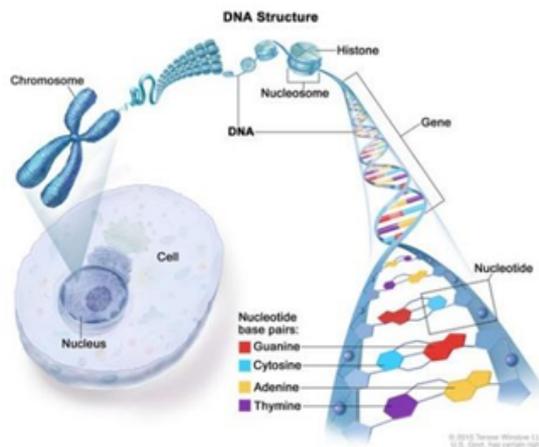
7.2 Konsep Dasar Materi Genetik

Materi genetik pada manusia tersimpan di dalam sel, yaitu nukleus. Materi genetik ini merupakan cetak biru untuk setiap sel dan menjadi faktor penentu karakteristik organisme yang diwariskan kepada keturunannya. Materi genetik utama adalah asam nukleat yang menyusun DNA (Deoxyribonucleid acid) dan RNA (Ribonucleid acid). DNA tersimpan di dalam sel, pada organ mitokondria yang disebut DNA mitokondria, namun sebagian besar tersimpan di nukleus yang disebut dengan nuklear DNA. Pada saat pembelahan sel, DNA akan bergelung, memampat membentuk struktur kromosom.

7.2.1 Asam Nukleat, DNA, RNA dan Kromosom

Asam nukleat adalah makromolekul biokimia polimer nukleotida. Asam nukleat ini merupakan unit dasar penyusun DNA (building block). Satu nukleotida tersusun dari tiga bagian utama, yaitu basa nitrogen (basa N), gula pentosa (gula dengan lima atom C) dan gugus fosfat. Gugus fosfat dan gula membentuk kerangka utama (backbone) pada untai DNA dan RNA. Basa N terikat pada gugus gula pada bagian luarnya. Basa nitrogennya sendiri terdiri dari dua kelompok besar, yaitu purin dan pirimidin. Kelompok purin terdiri dari basa nitrogen adenin (A) dan guanin (G), sedangkan kelompok pirimidin terdiri dari basa nitrogen cytosin (C) dan timin (T). Basa nitrogen dari kelompok purin akan berpasangan dengan kelompok pirimidin dengan aturan adenin akan selalu berpasangan dengan timin, sedangkan guanin berpasangan dengan cytosin (Pollard dkk., 2017).

Secara struktural, DNA merupakan polimer nukleotida yang membentuk struktur double heliks. Kedua heliks yang saling berhadapan (disebut antipararel) disatukan oleh ikatan hidrogen yang terjadi antara basa-basa yang ada. Ada empat macam basa yang terdapat di dalam DNA, yaitu Adenin, Sitosin, Guanin, dan Timin. Adenin akan membentuk dua ikatan hidrogen dengan Timin, sedangkan Guanin akan membentuk tiga ikatan hidrogen dengan Sitosin. Setiap rantai tunggal pada DNA ini nantinya akan berperan sebagai cetakan dalam sintesis untaian baru (Effendi, 2020). Sebaliknya, RNA memiliki struktur untaian tunggal dengan unit penyusun yang terdiri dari gugus fosfat, gula ribosa dan basa nitrogen. Berbeda dengan DNA, basa nitrogen yang dimiliki oleh RNA adalah adenin, guanin, sitosin dan urasil. Berdasarkan perannya, RNA dibagi menjadi tiga jenis yaitu (1) messenger RNA (mRNA) yang berperan membawa kode genetik pada proses sintesis asam amino, (2) transfer RNA (tRNA) berperan dalam identifikasi dan transfer asam amino spesifik ke ribosom sewaktu proses translasi berlangsung, dan (3) ribosomal RNA (rRNA) yang merupakan bagian dari ribosom dan berperan dalam pembentukan protein (Adrianto, 2017).



Gambar 7.1: Hubungan gen, DNA dan Kromosom (Winslow, 2015)

Untai double heliks DNA akan melilit protein histon dan protein non histon membentuk struktur seperti manik-manik yang disebut nukleosom. Protein histon adalah protein yang bersifat basa yang banyak mengandung asam amino arginin dan lisin. Terdapat lima macam protein histon yaitu H1, H2A, H2B, H3 dan H4. Protein non histon adalah protein yang bersifat asam.

Sepuluh dari protein ini merupakan enzim-enzim dan faktor-faktor yang berperan dalam replikasi DNA, transkripsi dan pengaturannya. Berbeda dengan protein histon, protein non histon kurang berfungsi dalam menjaga integritas fungsi dan struktur kromatin. Selanjutnya nukleosom-nukleosom akan tersusun sepanjang rantai DNA membentuk bentuk yang dikenal dengan kromosom. Dalam keadaan sel sedang giat melakukan metabolisme, kromosom tidak nampak, yang nampak adalah benang-benang kromatin. Kromosom baru nampak apabila sel sedang membelah diri (Yuwono, 2012). Gen merupakan urutan nukleotida tertentu dari DNA yang mengekspresikan sifat tertentu yang mengkode pembentukan suatu polipeptida, yang mengkode pembentukan suatu RNA atau yang dibutuhkan untuk transkripsi gen lain. Oleh karena itu sifat makhluk hidup ditentukan oleh gen. Gen menumbuhkan dan mengatur karakter individu melalui proses sintesa protein dalam sel.

7.2.2 Mekanisme Pewarisan Sifat (Ekspresi Gen)

Materi genetik (DNA) yang terdapat pada suatu sel selalu dalam keadaan aktif karena senantiasa melakukan replikasi, transkripsi, translasi, reparasi (perbaikan) dan rekombinasi. Ekspresi gen terjadi mengikuti dogma sentral yang terdiri dari tiga tahap yaitu replikasi, transkripsi dan translasi. Replikasi dilakukan untuk memasok DNA pada setiap organisme, sedangkan tahap transkripsi bertujuan untuk menulis ulang DNA dalam bentuk mRNA (messenger RNA). Selama proses replikasi keseluruhan kromosom di-copy, namun transkripsi bersifat lebih selektif. Hanya gen tertentu atau sekumpulan gen tertentu yang ditranskripsi pada suatu waktu tertentu, dan beberapa bagian DNA genom tidak pernah ditranskripsi. Sel membatasi ekspresi informasi genetik untuk membentuk produk gen yang dibutuhkan pada waktu tertentu. Terdapat urutan regulator spesifik yaitu promotor pada awal gen dan terminator pada akhir gen, yang menandakan bagian DNA mana yang akan digunakan sebagai templat. Promotor merupakan urutan pada awal gen yang dikenali oleh RNA polimerase untuk memulai transkripsi, dan terminator merupakan urutan yang memberikan sinyal penghentian transkripsi. Tahap translasi untuk menerjemahkan mRNA tersebut menjadi asam nukleat yang merupakan unit pembentuk protein. Replikasi DNA menyediakan salinan gen yang akan diwariskan orang tua kepada keturunannya melalui gamet. Akan tetapi gen tidak saja harus disalin ataupun ditransmisikan, gen juga harus diekspresikan, bagaimana sel menerjemahkan informasi genetik yang dikode dalam DNA. Gen memberi perintah untuk membuat protein tertentu, tetapi

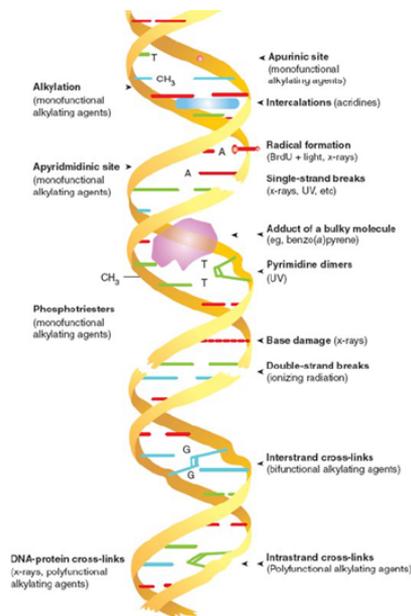
gen tidak membangun protein secara langsung. Jembatan antara DNA dan sintesis protein adalah mRNA (Yuwono, 2012; Effendi, 2020).

7.3 Mekanisme Induksi Mutasi Genetik

Proses endogen dan agen eksogen dapat menyebabkan kerusakan pada DNA, tetapi mutasi diakibatkan oleh kesalahan pada mekanisme perbaikan DNA saat proses replikasi. Mekanisme induksi perubahan genetik meliputi kerusakan pada DNA dan kegagalan mekanisme DNA repair.

7.3.1 Kerusakan pada DNA

Kerusakan pada DNA dapat diakibatkan oleh radiasi ion, radiasi non ion, dan bahan-bahan kimia. Kerusakan pada DNA meliputi kerusakan pada untai tunggal atau ganda DNA, cross link antara basa DNA atau antara basa DNA dan protein, serta penambahan bahan kimia pada basa DNA.



Gambar 7.2: Macam kerusakan yang terjadi pada Struktur DNA (Preston dan Hoffmann, 2023)

1. Radiasi Ion

Paparan radiasi dapat menginduksi kerusakan sel dan subseluler pada organisme. Radiasi terutama sinar gamma dapat diserap langsung oleh asam deoksiribonukleat (DNA), akan mengionisasi dua nukleobasa dan gula sehingga menyebabkan kerusakan pada untai tunggal dan ganda DNA. Radiasi ion seperti sinar X, sinar γ dan partikel α menyebabkan putusannya ikatan tunggal atau ganda DNA dan menyebabkan kerusakan yang lebih luas diakibatkan proses oksidatif (Zhang dkk., 2014).

Kerusakan DNA akibat paparan radiasi pengion adalah terjadinya perubahan struktur molekul gula atau basa, pembentukan dimer, putusannya ikatan hidrogen antar basa, hilangnya gula atau basa dan lain sebagainya. Kerusakan yang lebih parah adalah putusannya salah satu untai DNA yang disebut single strand break (SSB) dan putusannya kedua untai DNA pada posisi yang berhadapan, yang disebut double strand breaks (DSB). Radiasi gamma merusak struktur DNA secara langsung, menyebabkan putusannya untai DNA, atau secara tidak langsung menyebabkan pembelahan molekul air menghasilkan spesi oksigen reaktif (ROS). Spesi ROS akan merusak molekul DNA atau putusannya untai DNA secara oksidatif. Kerusakan oksidatif pada DNA menyebabkan kematian sel lebih lanjut dalam bentuk apoptosis atau nekrosis (Cardis dan Howe, 2011).

Radiasi sinar tersebut akan menyebabkan perpindahan elektron-elektron ke tingkat energi yang lebih tinggi. Atom-atom yang memiliki elektron-elektron sedemikian dinyatakan tereksitasi. Molekul-molekul yang mengandung atom yang berada dalam keadaan tereksitasi maupun terionisasi secara kimiawi lebih reaktif daripada molekul yang memiliki atom-atom yang berada dalam kondisi stabil. Aktivitas yang meningkat tersebut mengundang terjadinya sejumlah reaksi kimia, terutama mutasi. Radiasi pengion dapat menyebabkan terjadinya mutasi gen dan pemutusan kromosom yang berakibat delesi, duplikasi, insersi, translokasi serta fragmentasi kromosom umumnya (Nusbaum, 2016). Darlina (2018) membuktikan

bahwa besar dosis radiasi berhubungan positif dengan tingkat kerusakan DNA yang dilihat dengan uji Komet. Semakin besar dosis paparan semakin besar nilai parameter kerusakan DNA dengan uji komet.

2. Sinar Ultraviolet

Radiasi sinar ultraviolet (radiasi non ionik) menginduksi terjadinya dua kerusakan utama, yaitu cyclobutane pyrimidine dimers dan 6,4 photoproducts. Basa nitrogen Timin (T) dan Adenin (A) sangat terpengaruh oleh radiasi sinar UV sehingga akan mengubah sifatnya. Sinar UV akan mengubah basa pirimidin menjadi ikatan kovalen dimer pirimidin. Radiasi sinar UV terutama yang mempunyai gelombang panjang juga dapat merusak oksidasi terhadap DNA. Radiasi pengion mampu menembus jaringan atau tubuh makhluk hidup karena berenergi tinggi. Sementara radiasi bukan pengion hanya dapat menembus lapisan sel-sel permukaan karena berenergi rendah (Darmono, 2012).

3. Bahan Kimia

Bahan kimia yang bersifat toksik dan dikonsumsi oleh manusia berpotensi menyebabkan gangguan genetik, terutama jika terjadi secara kronis. Bahan kimia mutagen dapat dibagi menjadi dua kelas yaitu: (1) mutagen kelas I yaitu bahan kimia yang menyebabkan mutasi pada replikasi DNA dan replikasi non DNA, dan (2) mutagen kelas II jika bahan kimia tersebut memengaruhi mutasi asam nukleat. Senyawa yang tergolong agen pengubah basa adalah mutagen yang secara langsung mengubah struktur maupun sifat kimia dari basa, yang termasuk kelompok ini adalah agen deaminasi, agen hidrosilasi serta agen alkilasi. Perlakuan dengan asam nitrit, misalnya, terhadap sitosin akan menghasilkan urasil yang berpasangan dengan adenin sehingga terjadi mutasi dari pasangan basa S-G menjadi T-A. Agen hidrosilasi adalah mutagen hydroxammin yang bereaksi khusus dengan sitosin dan mengubahnya sehingga sitosin hanya dapat berpasangan dengan adenin. Sebagai akibatnya terjadi mutasi dari SG menjadi TA. Agen alkilasi

mengintroduksi gugus alkil ke dalam basa pada sejumlah posisi sehingga menyebabkan perubahan basa yang akibatnya akan terbentuk pasangan basa yang tidak lazim (Darmono, 2012).

Kelompok mutagenik utama dari kelas II adalah basa analog dan bahan pewarna (dye). Basa mutagenik adalah basa yang memiliki struktur mirip dengan basa normal sehingga mereka dimetabolisme dan dimasukkan dalam DNA selama replikasi, tetapi strukturnya berbeda sehingga mereka dapat meningkatkan frekuensi pasangan basa yang salah berujung pada terjadinya mutasi. Dua basa yang paling sering terlibat dalam hal ini adalah 5'-bromouracil (5-BU) yang merupakan analog timin dan 2'-aminopurine. Dalam hubungan ini posisi karbon ke-5 ditempati oleh gugus brom padahal posisi itu sebelumnya ditempati oleh gugus metil. Keberadaan gugus brom mengubah distribusi muatan serta meningkatkan peluang terjadinya tautomeric. Sedangkan bahan pewarna berperan sebagai agen interkalasi akan melakukan insersi antara basa-basa yang berdekatan pada satu atau kedua untai DNA. Contoh agen interkalasi adalah proflavin, aeridine, ethidium bromide, dioxin dan ICR-70 (Darmono, 2012).

Bahan kimia dapat merusak DNA secara langsung melalui pembentukan adisi maupun secara tidak langsung dengan cara interkalasi bahan kimia dengan basa nitrogen. Interkalasi senyawa akridine, misalnya 9-aminoacridine diasosiasikan terjadinya induksi mutasi frameshit dengan kehilangan atau penambahan satu atau dua pasangan basa. Beberapa senyawa kimia yang bersifat elektrofilik bereaksi dengan DNA membentuk produk tambahan kovalen (adducts). Beberapa basa teralkilasi dapat mengalami mispair sehingga menyebabkan mutasi ketika DNA bereplikasi. Basa teralkilasi juga dapat menyebabkan perubahan sekunder pada DNA, misalnya alkil grup dari adisi N7alkilguanin yang merupakan adisi utama yang terbentuk oleh beberapa agen yang mengalami alkilasi membuat ikatan basa dan gula tidak stabil sehingga menstimulasi

kehilangan basa pada situs AP. Inseri basa yang salah pada situs AP dapat menyebabkan mutasi (Preston dan Hoffman, 2023).

4. Agen-agen Endogen

Darmono (2012) menyatakan bahwa agen endogen dapat menyebabkan terjadinya mutasi secara spontan. Terdapat empat mekanisme terjadinya mutasi spontan, yaitu:

a. Tautomerisme

tautomerisme merupakan terjadinya perubahan pada salah satu susunan basa karena terjadi reposisi dari atom hidrogen sehingga merusak pola ikatan hidrogen. Sebagai akibatnya, terjadi kesalahan pada pasangan basa saat terjadi replikasi.

b. Depurinasi

Depurinasi merupakan hilangnya basa purin (adenin atau guanin) pada untai DNA sehingga terbentuk daerah tanpa purin (situs AP). Jika situs AP ini disisipi oleh basa nitrogen lainnya, maka dapat menyebabkan kesalahan pada saat replikasi sehingga menyebabkan mutasi.

c. Deaminasi

Pada proses deaminasi, terjadi hidrolisis dari basa normal menjadi basa lain yang mengandung kelompok keto pada lokasi amina (normal). Misalnya C menjadi U dan A menjadi HX (hypoxantin). Hal ini dapat diperbaiki dengan mekanisme DNA repair, di mana 5meC (5-methylcytosine) menjadi timin (T). Hal ini menjadi kurang dapat terdeteksi karena timin merupakan basa DNA normal.

d. Pergeseran pita DNA (slipped strand mispairing)

Pada proses denaturasi pita yang baru yang diikuti renaturasi terjadi pergeseran sehingga untai basa nukleotida tidak tepat pada pasangannya (slipping) sehingga kecenderungan terjadinya inseri (penyisipan basa nitrogen) maupun delesi (hilangnya basa nitrogen) juga sangat besar.

7.3.2 Kegagalan Mekanisme Perbaikan DNA

DNA repair merupakan suatu mekanisme perbaikan DNA yang mengalami kerusakan / kesalahan yang diakibatkan oleh proses metabolisme yang tidak normal, radiasi dengan sinar UV, radiasi ion, radiasi dengan bahan kimia, atau karena adanya kesalahan dalam replikasi DNA. Mekanisme perbaikan yang terdapat di tingkat seluler secara garis besar disesuaikan dengan jenis kerusakan yang terkait erat dengan jenis faktor penyebabnya. Sel-sel menggunakan mekanisme-mekanisme perbaikan DNA untuk memperbaiki kesalahan-kesalahan pada sekuens basa molekul DNA. Kesalahan dapat terjadi saat aktivitas seluler normal, ataupun diinduksi. DNA merupakan sasaran untuk berbagai kerusakan, baik oleh agen eksternal maupun secara spontan. Jika terjadi kesalahan / kerusakan DNA, sel mempunyai dua pilihan, yaitu memperbaiki dengan cara mengaktifkan DNA repair dan jika mekanisme ini dirasa tidak mampu mengembalikan fungsi sel menjadi normal, maka sel akan melakukan apoptosis. Jika mekanisme DNA repair yang dilakukan oleh sel berhasil, maka sel dengan DNA yang normal akan meneruskan perjalanan untuk melengkapi siklus yang tersisa yaitu S (sintesis) G2 (Gap 2) dan M (Mitosis) (Jorde dkk., 2010).

Proses perbaikan DNA melibatkan berbagai macam komponen, utamanya enzim sesuai dengan mekanisme repair yang dikembangkan. Jika perbaikan berupa eksisi basa, maka enzim yang terlibat adalah DNA glikosilase, AP endonuclease, DNA polymerase I dan DNA ligase. Jika perbaikan berupa eksisi nukleotida, maka komponen UVrA, UVrB dan UVrC, DNA polymerase I dan DNA ligase yang akan terlibat. Sedangkan jika perbaikan yang dilakukan adalah mismatch repair, maka akan melibatkan lebih banyak komponen, antara lain Dam metilase, MutS, MutL, MutH, eksonuklease, DNA Helikase II, SSB protein, DNA polymerase III dan DNA ligase (Nusbaum, 2016).

Clancy (2008) menerangkan pada dasarnya, mekanisme perbaikan DNA dapat dikelompokkan menjadi tiga mekanisme utama, yaitu:

1. Damage reversal (fotoreaktivasi) yaitu cara perbaikan DNA dengan melibatkan pembuangan atau pembalikan DNA yang rusak oleh sebuah enzim tunggal yang tergantung oleh cahaya. Adanya kerusakan pada suatu segmen pirimidin (timin dan sitosin) yang telah berpasangan (dimer) pada suatu struktur DNA, akan mengaktifkan suatu proses perbaikan di mana suatu kompleks protein enzim

fotoreaktif akan memutuskan ikatan hydrogen tetapi tanpa memutuskan ikatan fosfodiester antar nukleotida. Perubahan urutan akan diperbaiki dengan pergantian sesama nukleotida dengan basa pirimidin, dan akan diikuti proses penangkapan kembali celah yang semula tercipta.

2. Damage removal yaitu proses perbaikan yang lebih kompleks karena melibatkan replacing atau penggantian dengan dipotong-potong. Pada excision repair diawali dengan proses pengidentifikasian ketidaksesuaian sekuen / urutan DNA dalam suatu proses pengawasan yang dilakukan oleh endonuklease perbaikan DNA. Kompleks enzim tersebut akan menginisiasi proses pemisahan DNA heliks utas ganda menjadi suatu segmen utas tunggal. Proses ini akan diakhiri dengan pertautan kembali antara dua utas tunggal tersebut untuk kembali menjadi bagian dari heliks utas ganda, dengan perantaraan enzim DNA ligase. Terdapat tiga mekanisme perbaikan DNA yang termasuk dalam kelompok ini, yaitu base excision repair, nucleotide excision repair dan mismatch repair.
 - a. Base excision repair, hanya 1 basa yang rusak dan digantikan dengan yang lain. Basa-basa DNA dapat dirusak melalui deaminasi. Tempat kerusakan basa tersebut dinamakan dengan "abasic site" atau "AP site". Enzim DNA glycosilase dapat mengenal AP site dan membuang bayinya. Kemudian AP endonuklease membuang AP site dan Nukleotida sekitarnya. Kekosongan akan diisi dengan bantuan DNA Polymerase I dan DNA Ligase. DNA polymerase I berperan di dalam mensintesis atau menambahkan pasangan basa yang sesuai dengan pasangannya, sedangkan DNA Ligase berperan dalam menyambungkan pasangan basa yang telah disintesis oleh DNA polymerase I.
 - b. Nucleotide excision repair, adalah memotong pada bagian / salah satu segmen DNA, dari DNA yang mengalami kerusakan. Kerusakan nukleotida yang disebabkan oleh sinar UV, sehingga terjadi kesalahan pirimidin dimer (kesalahan dua basa tetangga).

Protein yang terlibat dalam proses pembuangan atau pemotongan DNA yang mengalami kerusakan adalah UVrA, UVrB, UVrC, setelah protein tersebut mengenali kesalahan, maka nukleotida yang rusak tersebut dihilangkan (dipotong) sehingga terjadi kekosongan pada segmen untaian nukleotida tersebut. Selanjutnya untuk mengisi kekosongan maka RNA polimerase I mensintesis nukleotida yang baru untuk dipasangkan pada segmen DNA yang mengalami kekosongan tadi, tentu saja dengan bekerja sama dengan DNA ligase dalam proses penyambungan segmen DNA tersebut.

- c. Mismatch repair. Pada tahap ini yaitu memperbaiki kesalahan-kesalahan yang terjadi ketika DNA disalin. Selama replikasi DNA, DNA polimerase sendirilah yang melakukan perbaikan salah pasang. Polimerase ini mengoreksi setiap nukleotida terhadap cetaknya begitu nukleotida ditambahkan pada untaian. Dalam rangka mencari nukleotida yang pasangannya tidak benar, polimerase memindahkan nukleotida tersebut kemudian melanjutkan kembali sintesis, (tindakan ini mirip dengan mengoreksi kesalahan pada pengolah kata dengan menggunakan tombol “delete” dan kemudian menuliskan kata yang benar). Protein-protein lain selain DNA polimerase juga melakukan perbaikan salah pasang. Para peneliti mempertegas 10 pentingnya protein-protein tersebut ketika mereka menemukan bahwa suatu cacat hereditas pada salah satu dari protein-protein ini terkait dengan salah satu bentuk dari kanker usus besar. Rupanya cacat ini mengakibatkan kesalahan penyebab kanker yang berakumulasi di dalam DNA. Pada intinya mekanisme perbaikan mismatch ini mendeteksi terlebih dahulu pasangan basa yang tidak “cocok (matched)” atau tidak berpasangan dengan benar. Kesalahan berpasangan basa atau mismatch dapat terjadi saat replikasi ataupun rekombinasi DNA, di mana untuk memperbaiki bahasa yang tidak berpasangan, terlebih dahulu harus diketahui pasangan basa mana yang mengalami kesalahan

basa pada untai DNA. Caranya segmen DNA yang membawa basa yang salah dibuang, sehingga terdapat celah (gap) di dalam untai DNA. Selanjutnya dengan bantuan enzim polimerase celah ini akan diisi oleh segmen baru yang membawa basa yang telah diperbaiki, yang kemudian dilekatkan dengan bantuan enzim ligase.

3. Damage tolerance yaitu mentoleransi kesalahan. Hal ini dilakukan bila kesalahan tidak dapat diperbaiki sehingga kesalahan terpaksa ditoleransi dan yang terpotong adalah kedua strand. Mekanisme ini adalah sebuah bentuk replikasi rawan kesalahan (error-prone) yang memperbaiki kerusakan-kerusakan pada DNA tanpa mengembalikan sekuens basa awal. Tipe perbaikan ini bisa dipicu oleh kerusakan DNA dalam tingkat tinggi. Sel yang mengembangkan mekanisme ini kemungkinan mengandung satu atau lebih mutasi.

7.4 Macam Mutasi Genetik

7.4.1 Berdasarkan Jenis Sel yang Bermutasi

Berdasarkan jenis sel yang bermutasi, mutasi dapat terjadi pada sel-sel soma dan sel-sel germinal (germ cells). Mutasi somatik adalah mutasi yang terjadi pada sel-sel somatik. Mutasi somatik dapat diturunkan dan dapat pula tidak diturunkan. Mutasi somatik dapat dialami oleh embrio/janin yang menyebabkan cacat bawaan maupun orang dewasa yang berasosiasi dengan timbulnya kanker. Mutasi gametik (germinal) adalah mutasi yang terjadi pada sel gamet. Karena terjadinya di sel gamet, maka akan diwariskan oleh keturunannya. Bila mutasi tersebut menghasilkan sifat dominan, akan terekspresi pada keturunannya. Bila resesif maka ekspresinya akan tersembunyi karena kelainan dapat dikompensasi oleh sifat dominan yang muncul (Hartwell, 2017).

7.4.2 Berdasarkan Tingkat Mutasi

Mutasi dapat terjadi pada skala besar, yaitu kromosom dan pada skala yang lebih kecil yang terjadi pada tingkat DNA dan pada gen. Mutasi pada tingkat gen disebut juga mutasi titik (point mutation).

1. Mutasi pada tingkat Gen dan DNA

Mutasi pada tingkat gen meliputi mutasi titik dan mutasi pergeseran kerangka baca (frameshit mutation).

a. Mutasi titik

Mutasi titik merupakan perubahan kimiawi pada satu atau beberapa pasangan basa dalam satu gen tunggal. Perubahan yang terjadi pada mutasi gen adalah perubahan urutan DNA. Mutasi titik sering disebabkan oleh bahan kimia atau malfungsi dari replikasi DNA. Terdapat tiga penyebab terjadinya mutasi titik, yaitu insersi, delesi dan substitusi.

Insersi terjadi jika ada penyisipan satu atau lebih nukleotida dalam untai DNA, disebabkan oleh elemen transpor atau kesalahan pada saat replikasi atau pengulangan elemen (A-T repetition). Penyisipan dalam daerah yang terkode dari gen dapat memotong mRNA (splice site mutation) atau dapat menyebabkan pergeseran pembacaan kerangka protein (frameshit) yang berakibat pada terjadinya kerusakan produk gen. Insersi dapat berbalik kembali dengan penambahan transpor elemen (Darmono, 2012).

Delesi yaitu hilangnya satu atau lebih nukleotida dari untai DNA. Seperti halnya insersi, mutasi ini dapat menimbulkan kerusakan pembacaan kerangka dari gen, tetapi biasanya perubahan ini bersifat irreversible (tidak dapat balik kembali). Substitusi yaitu pergantian satu atau lebih basa nitrogen. Pertukaran basa N ini terbagi menjadi dua bentuk, yaitu transisi dan transversi. Transisi terjadi jika basa N yang mengalami pertukaran berasal dari kelompok yang sama, yaitu purin dengan purin (A↔G) atau pirimidin dengan pirimidin (C↔T). Sedangkan transversi terjadi

pertukaran basa purin dengan pirimidin, yaitu C/T↔A/G (Jorde dkk., 2010).

Nusbaum (2016) menyatakan bahwa kejadian insersi, delesi dan substitusi pada mutasi titik dapat menyebabkan terjadinya tiga jenis mutasi lainnya berdasarkan adanya ada tidaknya perubahan pada asam amino yang disintesis. Ketiga mutasi tersebut adalah: (1) mutasi diam (silent mutation), (2) mutasi salah arti (missense mutation) dan (3) mutasi tanpa arti (nonsense mutation).

- Mutasi diam (silent mutation)

Mutasi diam (silent mutation), yaitu perubahan suatu pasangan basa dalam gen (pada posisi 3 kodon) yang menimbulkan perubahan satu kode genetik tetapi tidak mengakibatkan perubahan atau pergantian asam amino yang dikode sehingga tidak memengaruhi protein secara fungsional.

- Mutasi salah arti (missense mutation)

Mutasi salah arti (missense mutation), yaitu perubahan suatu kode genetik (umumnya pada posisi 1 dan 2 pada kodon) sehingga menyebabkan asam amino yang terkait pada rantai polipeptida berubah. Perubahan pada asam amino dapat menghasilkan fenotip mutan apabila asam amino yang berubah merupakan asam amino esensial bagi protein tersebut.

- Mutasi tanpa arti (nonsense mutation)

Mutasi tanpa arti (nonsense mutation), yaitu perubahan kodon asam amino tertentu menjadi kodon stop (UAG, UGA dan UAA), yang mengakhiri sintesis asam amino pada saat translasi. Hal ini mengakibatkan berakhirnya pembentukan protein sebelum waktunya selama translasi. Hasilnya adalah suatu polipeptida tak lengkap yang tidak berfungsi. Hampir semua mutasi tanpa arti mengarah pada inaktifnya suatu protein sehingga menghasilkan fenotip mutan. Mutasi ini

dapat terjadi baik oleh transversi, transisi, delesi, maupun insersi.

b. Frameshit mutation (mutasi pergeseran kerangka baca)

Mutasi ini terjadi akibat penambahan atau kehilangan satu atau lebih nukleotida di dalam suatu gen sehingga mengakibatkan kerangka pembacaan. Selama berlangsungnya sintesis protein, pembacaan sandi genetik dimulai dari satu ujung acuan protein yaitu mRNA, dan dibaca sebagai satuan tiga basa secara berurutan (kodon). Oleh karena itu mutasi pergeseran kerangka pada umumnya menyebabkan terbentuknya protein yang tidak berfungsi sebagai akibat disintesisnya rangkaian asam amino yang sama sekali baru dari pembacaan rangkaian nukleotida mRNA yang telah bergeser kerangkanya (Yuwono, 2012).

2. Mutasi pada tingkat Kromosom

Meskipun istilah mutasi biasanya spesifik untuk menerangkan perubahan pada gen, namun perubahan susunan basa nukleotida juga dapat meliputi daerah yang luas. Mutasi pada tingkat kromosom termasuk jenis mutasi besar (gross mutation) atau aberasi kromosom. Mutasi ini meliputi perubahan pada jumlah kromosom (penambahan atau pengurangan jumlah) dan perubahan struktur kromosom. Kelainan ini sering terjadi karena adanya kesalahan saat pembelahan sel, baik mitosis maupun meiosis. Mutasi kromosom yang ditandai dengan perubahan jumlah kromosom (ploid), terjadi karena kehilangan atau penambahan perangkat kromosom (genom), atau yang disebut dengan istilah euploid. Sedangkan mutasi yang hanya terjadi pada salah satu kromosom dari genom disebut aneuploid. Euploid (eu = benar; ploid = unit) yaitu jenis mutasi di mana terjadi perubahan pada jumlah n . Makhluk hidup yang terjadi dari perkembangbiakan secara kawin, pada umumnya bersifat diploid, memiliki 2 perangkat kromosom atau 2 genom pada sel somatisnya ($2n$ kromosom). Organisme yang kehilangan satu set kromosomnya sehingga memiliki satu genom atau satu perangkat kromosom (n kromosom) dalam sel somatisnya disebut monoploid. Sedang

organisme yang memiliki lebih dari dua genom disebut poliploid. Mutasi jenis ini jarang terjadi pada manusia karena bersifat lethal (Yuwono, 2012).

Aneuploid yaitu jenis mutasi di mana terjadi perubahan jumlah kromosom. Mutasi kromosom ini tidak melibatkan seluruh genom yang berubah, melainkan hanya terjadi pada salah satu kromosom dari genom. Mutasi ini disebut juga dengan istilah aneusomik. Penyebab mutasi ini adalah anafase lag (peristiwa tidak melekatnya benang-benang spindel ke sentromer) dan nondisjunction (gagal berpisah) yang terjadi saat pembelahan sel. Aneuploid dapat terjadi pada kromosom seks dan autosom (kromosom penyusun sel somatik). Contoh kelainan yang terjadi pada kromosom seks adalah Sindrom Turner dan Sindrom Klinefelter. Pada Sindrom Turner, penderita kehilangan satu kromosom seks sehingga total jumlah kromosom yang dimiliki adalah 45 buah (45,X0). Sedangkan pada Sindrom Klinefelter, penderitanya memiliki ekstra kromosom kelamin sehingga jumlah kromosom total yang dimiliki berjumlah 47 (47, XXY). Sindrom Down, Sindrom Patau dan Sindrom Edward merupakan contoh kelainan kromosom somatik. Pada Sindrom Down, terjadi penambahan satu kromosom pada kromosom 21 (trisomi 21) sehingga penderitanya memiliki 47 kromosom (47, XY +21 atau 47, XX +21). Penderita Sindrom Patau memiliki ekstra kromosom nomor 13 (47, XX +13 atau 47, XY + 13) sedangkan pada Sindrom Edward, kromosom nomor 18 mengalami tambahan satu kromosom (47, XX + 18 atau 47, XY +18). Penambahan dan pengurangan jumlah kromosom seks menyebabkan penderitanya tidak memiliki ciri-ciri sekunder yang jelas sehingga sulit mengidentifikasi jenis kelaminnya. Sedangkan jika penambahan kromosom terjadi pada kromosom somatik, penderitanya memiliki jenis kelamin yang jelas (Nusbaum, 2016).

Mutasi karena perubahan struktur kromosom atau kerusakan bentuk kromosom disebut juga dengan istilah aberasi kromosom. Macam aberasi kromosom antara lain delesi, duplikasi, transversasi (inversi) dan translokasi.

1. 1. Delesi

Delesi adalah hilangnya sebagian segmen kromosom yang terjadi pada salah satu lengan kromosom atau kedua lengan kromosom. Jika delesi terjadi pada salah satu atau kedua ujung lengan disebut delesi terminal, sedangkan delesi yang terjadi pada segmen kromosom bagian tengah disebut delesi intersitial/interkalar. Jika delesi terminal terjadi pada kedua ujung lengan kromosom, maka kromosom membentuk struktur cincin (ring). Delesi interkalar yang terjadi pada salah satu lengan kromosom, membuat struktur loop. Cri du chat sindrom pada manusia merupakan salah satu penyakit akibat terjadinya delesi interkalar pada lengan pendek kromosom nomor lima. Kelainan ini menyebabkan anomali pada langit mulut sehingga memiliki suara tangisan mirip kucing (Nusbaum, 2016).

2. Duplikasi

Duplikasi adalah kelebihan atau tambahan kromosom akibat pengulangan segmen kromosom. Duplikasi ini biasanya disebabkan adanya abnormalitas pada saat rekombinasi saat sel membelah secara meiosis. Duplikasi dapat terjadi melalui beberapa cara seperti pematangan kromosom yang kemudian diikuti dengan transposisi segmen yang patah, penyimpangan dari mekanisme crossing-over pada meiosis (fase pembelahan sel), rekombinasi kromosom saat terjadi translokasi, sebagai konsekuensi dari inversi heterozigot, dan sebagai konsekuensi dari perlakuan bahan mutagen.

3. Transversi (inversi)

Inversi adalah mutasi yang mengalami perubahan letak gen-gen, karena selama meiosis kromosom terpilin. Inversi terjadi karena kromosom patah dua kali secara simultan setelah terkena energi radiasi dan segmen yang patah tersebut berotasi 180° dan menyatu kembali. Kejadian bila sentromer berada pada bagian kromosom yang terinversi disebut perisentrik, sedangkan bila sentromer berada di luar kromosom yang terinversi disebut parametik inversi perisentrik berhubungan dengan duplikasi atau penghapusan kromatid yang dapat menyebabkan aborsi gamet atau pengurangan

frekuensi rekombinasi gamet. Hemofilia merupakan salah satu kontoh kelainan genetik akibat peristiwa inversi yang terjadi pada lengan panjang kromosom X (Nusbaum, 2016).

4. Translokasi

Translokasi adalah pemindahan sebagian dari segmen kromosom ke kromosom lainnya yang bukan kromosom homolognya atau mutasi yang mengalami pertukaran segmen kromosom ke kromosom non homolog. Translokasi tunggal terjadi jika kromosom yang patah pada satu tempat, kemudian bagian yang patah tersebut bersambungan dengan kromosom lain yang bukan homolognya. Translokasi perpindahan terjadi jika kromosom patah di dua tempat dan patahannya bersambungan dengan kromosom lain yang bukan homolognya. Translokasi resiprok terjadi jika dua buah kromosom yang bukan homolognya patah pada tempat tertentu, kemudian patahan tersebut saling tertukar. Translokasi resoprok terbagi menjadi tiga jenis, yaitu: (1) translokasi homozigot jika yang mengalami pertukaran segmen dua kromosom homolog dengan segmen dua kromosom non homolog, (2) translokasi heterozigot jika hanya mengalami pertukaran satu segmen kromosom ke satu segmen kromosom nonhomolognya, dan (3) translokasi Robertsonian yang terjadi karena penggabungan dua kromosom akrosentrik menjadi satu kromosom metasentrik. Kelainan genetic Sindrom Down (trisomy 21) dapat terjadi melalui mekanisme translokasi tipe Robertsonian ini (Jorde dkk., 2010).

7.5 Mutasi Genetik dan Karsinogenesis

Kanker merupakan penyakit yang diakibatkan oleh abnormalitas sel yang melakukan pembelahan tidak terkendali, mengakibatkan kerusakan jaringan dan menyebar ke jaringan sekitarnya melalui darah dan pembuluh limfe. Abnormalitas sel disebabkan oleh kerusakan materi genetik yang dapat dipicu oleh bahan mutagen yang bersifat karsinogenik, misalnya asap rokok, radiasi, bahan kimia dan agen-agen infeksi lainnya. Dari dalam sel sendiri,

abnormalitas sel disebabkan oleh kesalahan pada saat replikasi DNA atau kegagalan DNA memperbaiki kesalahan yang terjadi (kegagalan pada saat DNA repair). Gen yang abnormal dalam DNA penyebab kanker mungkin juga didapatkan dari orang tua (Darmono, 2012). Meskipun seorang individu pembawa gen abnormal yang mengarah pada kanker, namun munculnya penyakit ini juga dipengaruhi oleh interaksi yang kompleks antara genom penderita dan paparan bahan karsinogenik.

Mutasi gen yang ditemukan pada sel kanker sangat bervariasi. Bahkan bukan tidak mungkin, satu massa tumor sejenis memiliki berbagai macam mutasi gen yang berbeda (heterogenous). Umumnya, mutasi-mutasi gen tersebut terjadi pada gen yang berperan dalam jalur sinyaling terkait proliferasi, apoptosis, dan atau diferensiasi sel. Secara umum, kelompok gen yang terkait dengan karsinogenesis atau proses pembentukan kanker terbagi menjadi dua kelompok, yaitu onkogen dan tumor suppressor gene (TSG) (Haeno dkk., 2007). Proto-onkogen merupakan kelompok gen yang berperan dalam jalur terkait aktivasi proses atau jalur sinyaling yang mengarah pada pertumbuhan selular. Dalam bentuk normal, proto-onkogen berperan dalam regulasi proliferasi, apoptosis dan diferensiasi sel. Protoonkogen dapat mengalami mutasi menjadi onkogen. Mutasi tersebut dapat menyebabkan perubahan pada protein yang diekspresikan atau perubahan sehingga akan mengubah fungsi atau aktivitas dari protein tersebut, Hal ini yang akan menginduksi perubahan sel normal menjadi sel kanker. Aktivasi onkogen dapat terjadi melalui beberapa mekanisme. Salah satunya adalah melalui amplifikasi gen. Adanya amplifikasi atau penggandaan dari gen yang telah mengalami mutasi memungkinkan lebih banyak protein yang dikodekan oleh gen tersebut. Protein hasil ekspresi dari gen yang mengalami mutasi adalah protein yang kehilangan fungsi normalnya. Sebagai contoh dari onkogen yang mengalami jenis aktivasi ini adalah aktivasi onkogen seperti itu adalah HER-2, yang terlihat pada sekitar 20% kasus kanker payudara (Rahmawati, 2021).

Kelompok gen kedua yang berperan dalam proses karsinogenesis adalah suppressor gene (TSG). TSG merupakan kelompok gen yang pada kondisi normal banyak berperan dalam aktivasi jalur terkait proses perbaikan DNA (DNA damage repair), inhibisi pembelahan sel, induksi apoptosis, dan supresi metastasis. Oleh karena itu, hilangnya fungsi TSG biasanya akan berpengaruh pada meningkatnya onset dan progresivitas kanker. Tumor suppressor gene (TSG) mengacu pada kelompok gen yang ketika kehilangan fungsinya maka akan menginduksi terjadinya keganasan. Dalam beberapa kasus kanker,

terdapat kemungkinan tidak ditemukannya mutasi pada TSG. Namun, umumnya terjadi mutasi pada gen lain yang akan mengganggu ekspresi atau fungsi dari gen-gen krusial untuk menghambat tumorigenesis. Misalnya adalah adanya metilasi pada promotor gen yang akan menghambat proses transkripsi gen, adanya peningkatan laju degradasi proteasomal, atau adanya kelainan pada protein-protein lain yang mengakibatkan aktivasi gen tertentu yang memicu keganasan. Salah satu TSG yang paling populer dan banyak ditemukan pada berbagai jenis kanker adalah P53. P53 sendiri dapat ditemukan termutasi di hampir setengah dari total kasus kanker. P53 banyak berperan pada fungsi seluler terkait kontrol siklus sel, perbaikan DNA, diferensiasi sel, kestabilan genomik, dan apoptosis (Rahmawati, 2021).

7.6 Uji Genotoksitas

Substansi genotoksik menginduksi kerusakan materi genetik dalam sel melalui interaksi dengan sekuens dan struktur DNA. Semua bahan kimia mutagenik bersifat genotoksik, namun tidak semua senyawa genotoksik bersifat mutagenik. Efek genotoksik terdiri dari titik mutasi sepanjang untai DNA, kerusakan struktur keseluruhan DNA, atau kerusakan pada struktur kromosom (yang mengandung DNA). Berbagai tes telah dikembangkan untuk menentukan apakah kerusakan telah terjadi pada tingkat genetik.

Beberapa di antaranya adalah tes komet dan *micronucleus assay*.

1. Uji Komet

Kerusakan DNA akibat paparan radiasi pengion dapat dideteksi dengan menggunakan uji komet (Comet Assay). Prinsip analisis tes komet berdasarkan besarnya fragmen DNA terdenaturasi yang bermigrasi keluar dari inti sel selama proses elektroforesis. Elektroforesis DNA merupakan teknik yang digunakan untuk memisahkan sampel DNA berdasarkan ukuran (berat molekul) dan struktur fisik molekulnya. Molekul DNA bermuatan negatif (katoda) sehingga akan bermigrasi melalui matriks gel menuju kutub positif (anoda). Makin besar ukuran molekulnya, makin rendah laju migrasinya. Konsep utama dari uji komet adalah DNA yang sehat merupakan rangkaian yang terikat kuat dengan matriks protein inti.

Ketika DNA rusak, rangkaian ini menjadi lemah. Rantai DNA kehilangan kekuatan strukturnya dan ketika berada di bawah pengaruh medan elektrik, fragmen DNA yang bermuatan negatif akan menuju anoda yang bermuatan positif. DNA yang tidak rusak, tetap utuh dengan kekuatan struktur DNA, dan terlalu berat untuk bergerak mengikuti pengaruh medan elektrik, sedangkan fragmen DNA yang rusak, semakin kecil fragmen, semakin cepat dan jauh bergerak menuju anoda. Komet yang terbentuk diwarnai dengan menggunakan pewarna fluorescent atau pewarna perak. Pewarna yang banyak digunakan adalah ethidium bromide, propidium iodide dan 4,6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) (Collins, 2022).

Citra hasil uji komet dapat dianalisis secara manual atau menggunakan perangkat lunak pengolahan citra digital. Jumlah minimal yang harus diamati pada suatu penelitian dengan menggunakan tes komet adalah sebanyak 50 komet dari tiap preparat. Tes komet dapat digunakan untuk mengukur tingkat kerusakan DNA pada sel limfosit darah tepi. Penelitian uji komet pada sel limfosit dilakukan sebagai evaluasi awal untuk mengetahui efek radiasi terhadap kerusakan DNA sel. Percobaan terhadap sel limfosit manusia dilakukan secara *in vitro*. Sel limfosit darah tepi merupakan sel yang paling sensitif terhadap radiasi sehingga mudah mengalami kerusakan pada DNA. Sel limfosit darah tepi merupakan sel yang paling umum digunakan sebagai biosimetri. Biosimetri adalah proses prediksi dosis radiasi pengion yang diterima seseorang berdasarkan perubahan materi biologis dalam tubuh (Ramadhani dkk., 2016).

Teknik uji komet yang cepat dan sederhana ini terbukti dapat dipergunakan untuk berbagai tujuan seperti mengetahui mutagenitas agensia lingkungan termasuk radiasi pengion meliputi DNA DSBs, crosslink, kerusakan basa dan apoptosis. Genotoksisitas radiasi untuk tujuan radioterapi juga dapat diuji dengan teknik yang memiliki prinsip bahwa sel dengan bertambahnya frekuensi DSB dari DNA akan menunjukkan bertambahnya laju migrasi DNA ke arah anoda

dalam suatu sistem elektroforesis. Molekul DNA mengandung gugus fosfat bermuatan listrik negatif (katoda) saat berada pada larutan alkali, sehingga daerah pada untai ganda DNA yang mengalami pengenduran dan mengandung DSB akan bermigrasi menuju kutub positif (anoda) saat elektroforesis. Migrasi tersebut akan membentuk ekor komet, sedangkan daerah yang tidak mengalami pengenduran akan membentuk kepala komet. Beberapa penelitian menggunakan tes komet untuk mengetahui kerusakan DNA pada sel limfosit darah tepi manusia akibat paparan radiasi pengion. Tes komet dapat digunakan untuk mendeteksi kerusakan DNA pada pekerja medis di rumah sakit yang terpapar radiasi pengion dosis rendah secara terus menerus selama bekerja (Kisnanto dkk., 2018).

2. Micronucleus assay

Selain itu ada micronucleus assay yang mendeteksi kerusakan genom, karena misrepair, mengakibatkan perubahan yang parah pada struktur kromosom yang berakibat pada pembentukan fragmen acentrik atau tetap tidak diperbaiki dalam bentuk kromosom yang terpecah. Uji ini bahkan mendeteksi kerusakan pada spindle mitosis yang menghasilkan lagging kromosom selama anafase dan akhirnya hilang oleh proses mikronukleus. Kehadiran micronuclei menunjukkan ketidakstabilan genom. Pecahnya double strand merupakan titik awal dalam fiksasi kerusakan DNA dalam bentuk penyimpangan kromosom. Pada fase selanjutnya dari pembelahan sel, terjadi beberapa jenis penyimpangan, seperti kromosom terpecah dan terbentuk fragmen acentrik, muncul sebagai mikronuklei. Agar mikronukleus dapat dihitung, harus memenuhi kondisi berikut: (a) harus terdiri dari nuclear material, (b) itu harus benar-benar dipisahkan dari nukleus orang tua; (c) diameternya harus kurang dari 1/3 dari inti yang terkait; (d) halus, berbentuk oval atau bulat; (e) harus berada pada bidang fokus yang sama dan (f) harus memiliki warna, tekstur, dan refraksi yang sama dengan nukleus utama (Septiwidyati & Auerkari, 2019).

Bab 8

Toksikologi Reproduksi dan Perkembangan

8.1 Pengantar

Reproduksi adalah salah satu persyaratan terpenting dari semua organisme di mana menghasilkan transkrip, membantu kelangsungan hidup dan pelestarian spesies (Nerli, R.B, et all 2022). Menjadi orang tua adalah salah satu prioritas umat manusia yang paling komprehensif dan yang terjadi dengan nyaman, ketika pasangan menikah dan normal. Menurut studi kuno sebelumnya dari antropolog dan ahli biologi evolusi, Homo sapiens menunjukkan perkembangan kognitif yang lebih baik sekitar 200.000 tahun yang lalu dan karenanya, memiliki "kesadaran reproduksi" (Nerli, R.B, et all 2022., Behjati, et all 2016), . Mitologi dan peradaban kuno menghormati dan menyembah Dewa dan Dewi kesuburan seperti dewi Mesir Maat, Mesopotamia Erua, Babilonia Istar, Persia Anaitis, Yunani Aktemia, dan juga mereka memiliki keinginan yang mendalam untuk pembuahan, dan persepsi yang kuat tentang kesuburan, yang dapat dikorelasikan dengan keberlanjutan dan keberadaan manusia (Nerli, R.B, et all 2022.,Sattari, J., 2004).

Siklus reproduksi individu mamalia melibatkan urutan beberapa fase dan peristiwa terpadu. Menurut pedoman ICH: (Nerli, R.B, et all 2022.)

1. Pre-kawin hingga lahir (kemampuan konsepsi pria dan wanita dewasa, pertumbuhan dan pematangan gamet, sifat reproduksi, dan konsepsi).
2. Konsepsi hingga implantasi (kemampuan konsepsi wanita dewasa, perkembangan pra-implantasi, pembelahan, morula, blastula, dan implantasi).
3. Implantasi dan organogenesis (kemampuan konsepsi wanita dewasa, perkembangan embrio, dan perkembangan organ terpenting).
4. Perkembangan janin (hingga akhir masa kehamilan, kemampuan konsepsi wanita dewasa, perkembangan dan pertumbuhan janin, serta pertumbuhan dan perkembangan organ tubuh).
5. Kelahiran dan perkembangan pra-sapuh (kemampuan konsepsi wanita dewasa, nifas, laktasi, adaptasi neonatus terhadap kehidupan ekstrauterin, perkembangan pra-sapuh, dan pertumbuhan).
6. Perkembangan pasca sapuh hingga kematangan seksual (pertumbuhan, kedewasaan, adaptasi terhadap kehidupan mandiri, dan pencapaian fungsi seksual penuh).

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), saat ini secara global 50-80 juta orang menghadapi infertilitas. (Kumar, N, et all, 2015) penelitian yang bermakna telah melaporkan bahwa infertilitas wanita terjadi 50%, infertilitas karena faktor laki-laki adalah 20-30%, dan sisanya dimiliki oleh kedua jenis kelamin. Temuan ini jauh lebih luas dari yang dilaporkan sebelumnya. (Masoumi, S.Z., Parsa, et all, 2015)

8.2 Toksisitas Reproduksi

Sejak satu dekade, gangguan reproduksi manusia oleh berbagai faktor termasuk xenobiotik seperti obat-obatan, paparan pekerjaan, dan lingkungan menyebabkan toksisitas reproduksi yang semakin memprihatinkan Toksisitas reproduksi didefinisikan sebagai: “efek antagonis suatu zat pada setiap karakteristik siklus reproduksi seksual pria atau wanita, bersamaan dengan

gangguan fungsi reproduksi, dan induksi efek merugikan pada embrio, seperti retardasi pertumbuhan, malformasi, dan kematian yang akan mengganggu produksi dan perkembangan keturunan normal yang dapat dipelihara hingga dewasa secara seksual, yang pada gilirannya mampu mereproduksi spesies tersebut” (Nerli, R.B, et all 2022, Bremer, S. et all, 2005)).

Toksisitas reproduksi telah didefinisikan sebagai "efek bahan kimia apa pun yang akan mengganggu kemampuan atau potensi reproduksi." Ini termasuk, variasi dalam sistem reproduksi pria dan wanita, dampak buruk pada awal masa remaja, siklus reproduksi normal, produksi dan pengangkutan gamet yang sehat, aktivitas seksual, kesuburan, proses kelahiran, penebaran dini reproduksi dan perubahan dalam aktivitas lain yang bergantung pada integritas sistem reproduksi (Nerli, R.B, et all 2022, Green DJ. et all, 2021).

8.3 Toksisitas Perkembangan

Toksisitas perkembangan didefinisikan sebagai, "efek samping yang diinduksi selama kehamilan, atau sebagai akibat dari paparan orang tua," yang "dapat dimanifestasikan pada setiap titik dalam rentang hidup organisme". Paparan zat eksogen tertentu sebelum konsepsi pada salah satu dari orang tua, paparan selama kehamilan, atau paparan selama perkembangan prenatal atau postnatal dari lahir hingga pematangan seksual dapat mengakibatkan toksisitas perkembangan.(Grandiean, et all, 2019) Toksisitas perkembangan memiliki titik akhir yang bervariasi seperti aborsi impulsif, lahir mati, kelainan bentuk, dan kematian pasca kelahiran dini, penurunan berat badan lahir yang menyebabkan anomali struktural, perubahan pertumbuhan, defisit fungsional, dan kematian organisme yang sedang berkembang.

Kelas toksisitas perkembangan meliputi (Nerli, R.B, et all 2022, Dugershaw, B.B, et all 2020):

1. Kematian
2. Dismorfogenesis (kelainan struktural)
3. Perubahan pertumbuhan
4. Gangguan fungsional.

Anatomi dan mekanisme biologis reproduksi pria dan wanita berbeda, mereka memiliki hasil berbintik-bintik untuk racun reproduksi. oleh karena itu penting

untuk mengenali zat toksik pada sistem reproduksi dan mekanismenya untuk mempelajari tentang kerentanan spesies (terutama manusia) terhadapnya. repro toksikan adalah bahan kimia, biohazardous (misalnya virus), atau fisik (misalnya radiasi), yang dapat merusak kemampuan reproduksi pada pria dan/atau wanita. Toksikan perkembangan mengganggu pertumbuhan atau kesehatan yang tepat dari anak yang bertindak pada titik mana pun dari konsepsi hingga pubertas. Agen kimia yang meningkatkan terjadinya mutasi di atas tingkat alami dengan merusak materi genetik seseorang dikenal sebagai mutagen. Insiden sel cacat atau sel kanker ditemukan saat mutasi ini diwariskan. Seperti namanya, embriotoksin mematikan embrio, di mana mereka dapat memusnahkan, merusak, menghambat pertumbuhan dan perkembangan embrio, dan dapat menyebabkan masalah pasca melahirkan. Senyawa tersebut seperti, merkuri, timbal, logam berat lainnya, dan senyawa organik yaitu, formamida adalah beberapa contoh embriotoksin yang terkenal. Selain itu, agen yang dapat mengganggu atau menyebabkan kelainan bentuk pada perkembangan embrio atau janin disebut sebagai teratogen, yang berpotensi menyebabkan keguguran atau menyebabkan bayi lahir cacat (Nerli, R.B, et all 2022).

Mekanisme biologis mendasar dari toksisitas reproduktif memiliki banyak segi dan melibatkan penyerapan, distribusi, metabolisme (toksikifikasi, dan/atau detoksifikasi), ekskresi, dan perbaikan. Mekanisme toksikologi reproduksi mengganggu aliran materi, energi, atau informasi yang diperlukan untuk fungsi normal sel, organ, atau organisme. Toksikan akan didistribusikan ke organ target (gonad, hipotalamus, hipofisis, rahim, epididimis, hati, dll.) Di mana ia menggunakan efek antagonisnya sebelum dimetabolisme. Tindakan racun reproduktif baik secara langsung berdasarkan kemiripan struktur dengan endogen senyawa (yaitu, hormon, vitamin, atau gizi) atau karena reaktivitas kimia, alkylating agent, denaturant, dan chelator) atau tidak langsung (memerlukan metabolisme sebelum menimbulkan efek toksik) pada sistem reproduksi (Levine,H., et all, 2017).

Penurunan kesuburan pria yang dulunya diperdebatkan tidak lagi kontroversial. Beberapa laporan yang menguatkan telah mengkonfirmasi penurunan jumlah sperma dan kualitas air mani pada pria selama beberapa dekade terakhir secara global. Faktor penyebabnya tidak hanya obesitas, penggunaan zat terlarang, tingkat merokok, dan penyalahgunaan alkohol, tetapi juga karena paparan racun reproduksi kronis di zaman modern. Spermatozoa dengan materi genetik abnormal, yang mendukung

spermatogenesis tidak teratur, aborsi, progeneri dengan cacat genetik dan penyakit, dll, adalah beberapa efek buruk dari faktor penyebab kesuburan pria. Penyelidikan fungsi reproduksi pria dimulai dengan pengukuran ukuran testis, analisis semen, fungsi kelenjar aksesori, perkiraan hormon reproduksi, impotensi atau penurunan libido, dan kesuburan (Leung, M.C, et all, 2016).

Banyak penelitian telah melaporkan melemahnya kapasitas reproduksi wanita selama setengah abad terakhir, yang mungkin disebabkan oleh perubahan budaya (misalnya penundaan melahirkan anak dan peningkatan kontrasepsi pada wanita), tetapi paparan lingkungan terhadap janin, ibu, atau ayah juga dapat berkontribusi. Praktisi kesehatan wanita, dokter kandungan, dan ginekolog telah disarankan untuk meningkatkan komunikasi dengan pasien mereka tentang potensi efek merugikan dari racun reproduksi pada kesehatan reproduksi. Di antara wanita AS dan Denmark tingkat konsepsi telah menurun menjadi 44% sejak tahun 1960 dan penyakit terkait hormon seperti gangguan perkembangan pubertas, sindrom ovarium polikistik (PCOS), endometriosis, dan fibroid rahim telah menjadi umum.(Crain, D.A, et all, 2008)

Adapun kategori toksikologi reproduksi dan perkembangan dibagi menjadi 4 kategori yaitu (Nerli, R.B, et all 2022):

1. Kategori I:

Toksikan yang ditemukan sebagai bahaya reproduksi dan/atau perkembangan manusia, telah dilakukan konfirmasi epidemiologi atau penelitian yang melibatkan manusia bersama dengan penelitian hewan. Zat toksik kategori 1 yang dapat membahayakan reproduksi seperti terlampir pada table berikut.

Tabel. 8.1: Zat Toksikologi Reproduksi Kategori 1.

Bahan Kimia	Efek Merugikan yang Dilaporkan
Anilin	Subfertilitas wanita, aborsi alami, impedansi pertumbuhan, dan gangguan perkembangan
Bulsulfan, metotreksat, siklofosfamid	Infertilitas pria dan wanita, aborsi alami, cacat genetik, dan retardasi pertumbuhan

Bahan Kimia	Efek Merugikan yang Dilaporkan
Karbon disulfida	Libido seks laki-laki rendah, kemandulan, aborsi, pertumbuhan abnormal, gangguan menstruasi, dan kontaminasi ASI
Karbon monoksida	Infertilitas wanita, aborsi spontan, retardasi pertumbuhan, dan defisit fungsional
Dibromochloropropane (DBCP)	Infertilitas pada pria, def genetik dll, dan mengubah rasio jenis kelamin
Dinitrotoluena (DNT)	Aborsi spontan, infertilitas pria, retardasi pertumbuhan, dan gangguan perkembangan
Etil alkohol	Infertilitas pria, gangguan perkembangan, cacat lahir, berat lahir rendah, atau kelahiran prematur A
Memimpin	Infertilitas, keguguran, retardasi pertumbuhan, defisit fungsional, dan kontaminasi ASI
Air raksa	Infertilitas pria, cacat lahir, retardasi pertumbuhan, dan kontaminasi ASI
Fenol	Perubahan rasio jenis kelamin, aborsi spontan, dan impotensi
Bifenil poliklorinasi (PCB)	Infertilitas, aborsi spontan, retardasi pertumbuhan, dan kontaminasi ASI.
Warfarin	Cacat lahir, gangguan perkembangan, dan aborsi spontan

Bahan Kimia	Efek Merugikan yang Dilaporkan
Toluena (metil benzena)	Berat badan lahir rendah, gangguan perkembangan, cacat lahir, gangguan menstruasi, dan infertilitas pria dan wanita
Bahan bio-berbahaya	
Sitomegalovirus	Aborsi spontan, cacat lahir, retardasi pertumbuhan, dan gangguan perkembangan
Virus hepatitis B	Retardasi pertumbuhan, penyakit hati pada keturunan yang terinfeksi, dan kontaminasi ASI
HIV	Defisit fungsional dan kanker anak
Virus Rubella (campak jerman)	Cacat lahir, retardasi pertumbuhan, dan gangguan perkembangan
Varicella-zoster virus (cacar air dan herpes zoster)	Cacat lahir dan keterlambatan pertumbuhan
<i>Physical hazard</i>	
<i>Excessive Heat</i>	Infertilitas pada pria
Aktivitas fisik yang berat	Abortus spontan dan retardasi
<i>Ionizing radiation</i>	Infertilitas pria dan wanita, aborsi spontan, cacat lahir, retardasi pertumbuhan, gangguan perkembangan, dan kanker anak

2. Kategori II:

Toksikan yang kemungkinan membahayakan reproduksi manusia Untuk mendukung kategori ini, studi yang menyertakan hewan percobaan dan/atau laporan kasus pada manusia yang masih terbatas. Zat toksik reproduksi yang dibuktikan dengan penelitian pada hewan coba dan laporan kasus pada manusia, seperti:

- a. Bahan kimia: asteroldehide, aseton, aluminium, ammonia, agen anestesi, antimon, arsenic, kloroform, formaldehyde, bensin, litium, dsb.
- b. Physical hazard: hypobaric dan hyperbaric.

3. Kategori III:

Kategori ini terdiri dari agen dengan kemungkinan bahaya reproduksi. Meskipun mereka memiliki efek buruk pada kesehatan reproduksi tetapi datanya tidak memadai. Zat toksik reproduksi yang dibuktikan dengan penelitian hewan coba dan tanpa laporan kasus pada manusia seperti Bahan kimia: akrilamida, karbon dioksida, karbon tetraklorida, kromium, halotan, metilalkohol, nikel, dsb

8.4 Manifestasi Klinis Toksikologi Reproduksi

Manifestasi utama dari toksisitas perkembangan adalah kematian embrio/janin, malformasi (cacat lahir), retardasi pertumbuhan, dan keterlambatan perkembangan. Hal lain yang merugikan mencakup kelahiran prematur, dan kanker anak. Bahan kimia adalah elemen yang ada di mana-mana dengan efek positif dan negatif ditemukan di tempat kerja di seluruh dunia. Beberapa bahan kimia lingkungan bersama dengan agen lain (misalnya, radiasi dan bakteri), bahan kimia juga dapat merusak sistem reproduksi pekerja laki-laki dan perempuan (Nerli, R.B, et all 2022).

Paparan zat toksik sebelum dan sesudah pembuahan dapat memengaruhi orang tua, janin, dan bayi baru lahir. Di sebagian besar lingkungan kerja, sejumlah besar pekerja terpapar zat yang berpotensi beracun bagi kesehatan reproduksi bahkan setelah mengetahuinya. Paparan bahan kimia industri dapat mengubah

fungsi reproduksi pada wanita. Ovarium wanita rentan pada sebagian besar kasus, oleh karena itu memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kesuburan, siklus menstruasi, dan waktu pubertas dan menopause (Rim K.T, 2017) Banyak agen kimia beracun, metabolit aktif dari ibu dapat mencapai rahim melalui rute mekanisme yang berbeda yang menyebabkan lingkungan yang tidak menguntungkan untuk perkembangannya. Toksisitas ini bisa mencapai titik terdalam, di mana itu mungkin tidak hanya menghalangi pengangkutan gamet jantan dan betina ke tempat pembuahan tetapi juga menghentikan sel telur yang telah dibuahi bergerak ke tempat implantasi dan perkembangan di dalam rahim (Nerli, R.B, et al 2022., Rim K.T, 2017).

8.4.1 Logam Berat

Logam mengerahkan beragam efek berbahaya pada reproduksi dan perkembangan termasuk pengaruh pada kesuburan, retardasi pertumbuhan intrauterin, aborsi, malformasi, cacat lahir, dan efek perkembangan, terutama pada sistem saraf. paparan sebagian bahan kimia tertentu akan menurunkan pubertas, menyebabkan kualitas dan kuantitas semen tidak normal, terjadinya hipospadia, kanker testis, infertilitas, keguguran, dan cacat genetik (Nerli, R.B, et al 2022).

Sebuah *vitro* studi, konsentrasi lebih dari 1 mol tembaga secara signifikan mengurangi motilitas sperma manusia, di mana motilitas sperma dianggap sebagai salah satu atribut utama dari gamet jantan untuk mencapai oosit. Kadmium, misalnya, dapat memengaruhi steroidogenesis dengan meniru atau menghambat kerja estrogen endogen. Beberapa logam seperti, besi, tembaga, kobalt, dan timbal akan menyebabkan stres oksidatif dengan meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif, menurunkan kadar glutathione dan antioksidan lainnya. Kadmium adalah logam lain yang dilaporkan menyebabkan nekrosis testis pada tikus dan aktivitas libido dan kesuburan yang terkenal (Nerli, R.B, et al 2022., Chalupka, S. et al, 2010).

Timbal mengganggu hipotalamus-hipofisis dan telah dilaporkan mengubah kadar hormon, mengubah permulaan pubertas, dan menurunkan kesuburan secara keseluruhan. Pelepasan dan emisi industri, baterai dan sebagian besar termometer adalah sumber utama merkuri. Saat ini, konsentrasi merkuri dapat ditemukan dalam rantai makanan terutama pada makanan laut tercemar, menyebabkan bioakumulasi di antara manusia yang merupakan konsumen makanan tersebut yang menyebabkan toksisitas reproduksi dengan

mengganggu spermatogenesis normal dan perkembangan janin (Nerli, R.B, et all 2022., Sikka,S.C., et all, 2008).

8.4.2 Insektisida

Insektisida digambarkan sebagai "bahan kimia yang digunakan untuk mengendalikan serangga dengan membunuh mereka atau mencegah mereka terlibat dalam perilaku yang tidak diinginkan atau merusak" oleh Badan Perlindungan Lingkungan Amerika Serikat. Mengingat struktur kimianya, insektisida dapat dibagi menjadi lima kelompok: (i) organoklorin, (ii) organofosfat, (iii) karbamat, (iv) piretrin/piretroid, dan (v) nikotin/ neikotinoid. Insektisida dapat dicirikan sebagai "pengganggu endokrin" karena efek buruknya pada jalur hormon reproduksi (Kara, M. and Öztaş, E., 2020).

Paparan terhadap permetrin, fenvalerat, dan sipermetrin menunjukkan penurunan drastis kadar testosteron serum dan peningkatan kadar hormon perangsang folikel (FSH) dan hormon luteinizing (LH). Dapat dimengerti bahwa, penurunan kadar testosteron memberikan umpan balik negatif terhadap sumbu HPG, membantu FS dan LH naik. Gangguan spermatogenesis, efek anti-androgenik, dan perubahan jalur enzim reproduksi, penurunan kualitas dan motilitas sperma adalah elemen kunci dalam infertilitas pria yang diinduksi insektisida (Nerli, R.B, et all 2022).

Organofosfat dapat mengubah struktur kromatin spermatozoon, DNA, akrosom, motilitas dan, memiliki efek toksik pada aksis HPG termasuk penurunan kadar testosteron. Organoklorin seperti *dichlorodiphenyltrichloroethane* (DDT), *methoxychlor*, *chlordane*, *heptachlor*, *aldrin*, *endrin*, dan *lindane* dilaporkan menyebabkan stres oksidatif dalam epididimis dengan menurunkan pertahanan antioksidan. Endosulfan menyebabkan pematangan sperma yang tidak teratur di antara para petani yang menggunakan bahan kimia ini di ladang mereka (Nerli, R.B, et all 2022., Mitra., A et all, 2008).

Insektisida ini tidak hanya berbahaya bagi laki-laki tetapi juga sistem reproduksi perempuan, Mereka mengganggu sistem endokrin dan fisiologi ovarium pada wanita menyebabkan anomali pematangan folikel, siklus ovarium yang tidak teratur, kehamilan yang berkepanjangan, lahir mati, dan subfertilitas serta kerusakan DNA dan apoptosis di antara sel. Endosulfan, suatu organoklorin, memicu apoptosis melalui induksi stres oksidatif pada sel folikel. Selain itu, itu menginduksi ekspresi protein pengatur akut

steroidogenik (StAR), CYP19A1a dan aromatase, sehingga menyebabkan pematangan ovarium yang tidak tepat (Nerli, R.B, et all 2022).

8.4.3 Infeksi Saluran Kelamin

Infeksi kelenjar aksesori pria dan infeksi saluran genital, oleh berbagai bakteri, virus, dan jamur memiliki efek buruk pada bakat kesuburan pria dengan menginfeksi semen, menginduksi stres oksidatif, yang merusak testis, menjajah saluran genital yang menyebabkan obstruksi, dan secara langsung mengganggu fungsi sperma, morfologi. (Ma.W, et all, 2016)

Patogen yang ditularkan secara seksual dan uro-patogen seperti, *Chlamydia trachomatis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella spp.*, *Proteusspp.*, *Ureaplasma urealyticum*, mykoplasma, *Trichomonas vaginalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Neisseria gonorrhoeae*, dan penularan sperma virus kronis yaitu virus imunodefisiensi manusia, hepatitis B, Dan virus hepatitis C adalah beberapa patogen yang menonjol yang menginfeksi kelenjar aksesori laki-laki dan juga saluran kelamin menyebabkan infertilitas pria sebanyak 15-20% dari total infertilitas. (Nerli, R.B, et all 2022, Weidner, et all 2013)

Infeksi mikroba memicu mekanisme inflamasi imun, di mana sel darah putih dan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8, makrofag, dan neutrofil polimorfonuklear akan dilepaskan ke dalam di situs, yang telah ditemukan menunjukkan efek negatif pada fungsi sperma. Pada wanita, infeksi saluran kelamin dapat menyebabkan kemandulan, kehamilan ektopik dan peningkatan kerentanan terhadap penularan virus *human immunodeficiency* (Weidner, et all 2013).

Vaginitis dan servisititis adalah infeksi saluran kelamin bagian bawah yang umum terjadi pada wanita yang menyebabkan keputihan yang tidak seperti biasanya, ketidaknyamanan genital, gatal, dan sensasi terbakar saat buang air kecil. Umumnya infeksi terjadi pada jaringan lunak dan perineum saluran kelamin wanita. Infeksi yang umum yaitu, vaginosis bakteri, abses kelenjar Bartholin, endometritis, pyometra, salpingitis, penyakit radang panggul, infeksi terkait alat kontrasepsi intrauterin, kebidanan pasca operasi, dan infeksi ginekologi (Nerli, R.B, et all 2022).

8.4.4 Obesitas

akumulasi jaringan adiposa yang berlebihan di dalam tubuh dapat mengganggu Kesehatan. seseorang dengan BMI 25–30 kg/m² bisa kelebihan berat badan, sedangkan BMI ≥ 30 kg/m² dikatakan obesitas. Bukti saat ini telah menunjukkan dampak destruktif dari obesitas pada kemampuan reproduksi pria pada spermatogenesis, menyebabkan morfologi sperma abnormal, fragmentasi DNA sperma, disfungsi ereksi, dan penurunan libido. Peningkatan penumpukan lemak di paha atas, skrotum, dan daerah suprapubik menyebabkan peningkatan suhu skrotum dan stres oksidatif, yang merusak spermatogenesis normal, motilitas sperma, dan juga mengganggu interaksi sperma-oosit. (Durairajanayagam, D., , et al, 2015) Prevalensi disfungsi menstruasi, subfertilitas, tingkat aborsi, halangan kehamilan, dan anovulasi adalah sering terlihat pada wanita yang kelebihan berat badan dan mereka berisiko tinggi terhadap kesehatan reproduksi. Pada wanita obesitas, sekresi gonadotropin dipengaruhi oleh peningkatan aromatisasi androgen menjadi estrogen di perifer. aktivitas ovulasi abnormal dapat dilihat, yang umumnya karena penurunan globulin pengikat hormon seks (SHBG), hormon pertumbuhan (GH), dan protein pengikat faktor pertumbuhan seperti insulin (IGFBP) yang menyebabkan peningkatan kadar leptin (Dağ, Z.Ö, et al, 2015)

8.4.5 Konsumsi Tembakau dan Merokok

Mengunyah tembakau dan merokok adalah kecanduan yang merugikan, yang mengandung lebih dari 30 zat mutagenik, banyak bahan kimia beracun bersama dengan nikotin dan karsinogen yang dikenal, telah dilaporkan berdampak buruk pada kualitas air mani dan akhirnya infertilitas pria Efek sitotoksik dari mengunyah tembakau dan/atau merokok menurunkan jumlah sperma, motilitas, viabilitas, dan mutasi morfologi bersamaan dengan kerusakan testis, kelenjar/saluran aksesori yang menyebabkan volume semen rendah, leukosit mani, kadar hormon abnormal, gangguan spermatogenesis, kerusakan DNA sperma, oksidatif stres, kelainan sitogenetik, aborsi spontan, dan anomali kongenital (Dupont, C, et al, 2019). Bagi wanita, merokok dapat menyebabkan gangguan reproduksi kerusakan, penurunan kesuburan, dan kesulitan hamil. Penelitian menunjukkan merokok dapat memengaruhi produksi hormon, sehingga sulit untuk hamil. Beberapa penelitian telah menunjukkan efek buruk dari ibu yang merokok selama kehamilan pada perkembangan janin yang tidak normal, kematian bayi baru lahir, dan masalah

yang terkait dengan kehamilan yang mengakibatkan konsepsi prematur (Nerli, R.B, et all 2022).

8.4.6 Konsumsi Alkohol

Konsumsi alkohol kronis dan berlebihan menghasilkan sekresi abnormal hormon pelepas gonadotropin GnRH), FSH, LH, dan testosteron yang mengubah fungsi sel sertoli, dan merusak spermatogenesis. Selanjutnya, kecanduan alkohol yang berkepanjangan menyebabkan kerusakan dan penyusutan kualitas semen berupa volume semen yang lebih rendah. Selain dari pada itu penurunan kadar hormon seks menyebabkan hilangnya kekhasan seksual sekunder, impotensi, penurunan libido, disfungsi ereksi, dan masalah ejakulasi. Penggunaan alkohol berat dapat mengurangi cadangan ovarium pada wanita. Efek merugikan dari konsumsi alkohol dapat mengganggu siklus menstruasi normal, mengganggu pubertas, merusak kapasitas reproduksi, dan menyebabkan kelainan hormonal pada wanita (Ricci,E., et all, 2017., Sansone, A., et all, 2018).

8.4.7 Obat-obatan

Obat-obatan yang disalahgunakan dan obat-obatan kronis dapat memiliki efek buruk pada potensi kesuburan pria dengan mengganggu aktivitas gonadotoksik, atau mengganggu kinerja seksual (ejakulasi, ereksi, dan libido). Pengobatan jangka panjang dengan obat immunosupresif (sirolimus dan siklosporin), kortikosteroid, immunomodulator (penghambat mAbs dan TNF α), penghambat tirosin kinase, opiat (morfin dan kokain), agen hormonal (steroid anabolik dan testosteron), obat antiandrogenik (cyproterone acetate dan flutamide), antibiotik (eritromisin dan tetrasiklin), obat antimikroba (metronidazol dan klorokuin), antidepresan (imipramin dan buspirone), antipsikotik (fenotiazin dan utyrophenones), dll., akan menyebabkan penurunan drastis jumlah sperma, motilitas dan morfologi, penghambatan atau rendahnya tingkat testosteron, dan penyusutan potensi kesuburan spermatozoa, efek toksik pada gonad, penurunan ukuran testis, berat dan volume, menghambat sintesis dopamin sehingga menyebabkan disfungsi ereksi, penurunan libido, sedasi dan ejakulasi tertunda ejakulasi/ejakulasi retrograde yang akan mengakibatkan impotensi atau infertilitas pria (Leroy, C., et all, 2015., Sansone, A., et all, 2018).

8.4.8 Hipertermia Testis

Spermatogenesis normal pada manusia dan sebagian besar mamalia membutuhkan suhu testis 2-4°C di bawah suhu tubuh. Kenaikan suhu skrotum dan durasinya mengganggu kualitas semen, menghasilkan sperma yang abnormal secara morfologis, mengurangi pergerakan sperma, penghancuran mitokondria dan DNA, penurunan konsentrasi sperma, dan kematian sel germinal, cepat atau lambat menjadi infertilitas pria. Paparan tanpa henti terhadap beberapa faktor eksternal seperti sikap/postur, pakaian/pakaian, gaya hidup, dan musim dapat merubah kemampuan skrotum untuk mengatur suhu yang menyebabkan efek buruk pada kesuburan pria. Terlepas dari faktor-faktor ini, paparan kerja untuk suhu ekstrim, misalnya, pekerja di pabrik las, perusahaan keramik, pekerja tungku, mekanik, dan pengemudi adalah korban utama dari faktor risiko menghadapi masalah kesuburan (Paul, C., et al,2008).

Bab 9

Toksikologi Industri

9.1 Pendahuluan

Toksikologi industri adalah cabang ilmu toksikologi yang mempelajari toksik di tempat kerja dan efeknya terhadap pekerja yang terpapar toksik di tempat kerja. Toksikologi industri berkaitan dengan durasi paparan bahan kimia beracun yang dihasilkan selama kegiatan industri, terutama pada pekerja selama beraktivitas di berbagai tahapan proses. Dalam prosesnya, industri kimia mengambil bahan mentah berupa minyak bumi, batu bara, kayu, udara, garam, dan sebagainya, kemudian memurnikan campuran kasar ini menjadi bahan kimia tertentu yang merupakan bahan penyusun berbagai produk teknis dan komersial. Bahan kimia ini termasuk bahan kimia sederhana seperti etilena, propilena, toluena, stirena, formaldehida, metanol, asam mineral, amonia, dan klorin, yang digunakan sebagai bahan awal dalam sintesis kimia untuk menghasilkan pelarut, monomer, serat, cat, perekat, detergen, obat-obatan, elektronik, dan bahan peledak. Sebagian besar keracunan industri disebabkan oleh penghirupan racun beracun yang biasanya bersifat kronis dalam jangka waktu yang lama (Griffith, Baig, & Seiber, 2015).

Toksikologi industri diperlukan dalam hal ini, karena setiap manusia (terutama pekerja) dipaksa untuk hidup berdampingan dengan bahan kimia beracun, seperti bahan kimia dasar, bahan kimia antara, produk akhir, pupuk, pestisida, cat, sabun, parfum, obat-obatan, kosmetika, dan lain sebagainya. Toksikologi

industri diperlukan untuk menilai dan menaksir probabilitas keberadaan bahan kimia di lingkungan kerja dan besarnya risiko yang ditimbulkan oleh bahan kimia tersebut (Kurniawidjaja, Lestari, Tejamaya, & Ramdhan, 2021).

9.2 Kontaminan Industri

Kegiatan industri dapat menyebabkan sejumlah bahan kimia yang asing bagi tubuh atau zat xenobiotik, seperti obat-obatan kimia, bahan tambahan makanan, pestisida, bahan kimia industri, dan polutan lingkungan. Zat-zat ini masuk ke dalam tubuh melalui berbagai jalur, termasuk paru-paru, kulit, dan saluran pencernaan. Karakteristik fisikokimia, seperti lipofilisitas dan pengikatan protein plasma, dapat memainkan peran penting dalam menentukan nasib akhir bahan kimia di dalam tubuh. Zat toksikan industri dapat berupa bahan kimia alami yang dimobilisasi melalui proses antropogenik atau bahan kimia yang dihasilkan dalam kegiatan antropogenik yang dilepaskan ke lingkungan, mencemari saluran air dan akuifer (yaitu lapisan batuan di bawah permukaan tanah yang mengandung air dan dapat mengalirkan air), tanah, udara, dan organisme. Kontaminan toksik industri dapat berupa pelarut organik, logam, pestisida, materi partikulat, gas, bahan radioaktif (radionuklida), dan campuran senyawa kimia yang kompleks (Griffith, Baig, & Seiber, 2015). Salah satu contoh kontaminan industri yaitu, ester ftalat yang dihasilkan dari proses pembuatan polimer dan plastik yang terdapat pada berbagai produk plastik seperti mainan anak-anak dan wadah makanan, diketahui berpotensi menyebabkan gangguan endokrin, dengan dampak yang cukup serius seperti tumor, cacat lahir, dan gangguan perkembangan (Fasano, Bono-Blay, Cirillo, Montuori, & Lacorte, 2012).

9.3 Klasifikasi Kontaminan Industri

9.3.1 Kontaminan Industri Berupa Pelarut Organik

Pelarut organik merupakan bahan kimia yang umum digunakan di berbagai industri. Hal ini dikarenakan pelarut organik memiliki beberapa keunggulan, yaitu membutuhkan biaya yang lebih rendah, ketersediaan yang siap sedia, dan memiliki sifat yang beragam. Pelarut organik biasanya digunakan dalam

tangki celup sederhana, sistem degreaser fase uap, dry cleaning pakaian, operasi kilang, manufaktur dan perbaikan elektronik, perekatan barang, pengelupasan cat dan pelapis lainnya, pembersihan permukaan atau noda, dan memfasilitasi bahan terlarut (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008).

Paparan terhadap pelarut organik dapat menjadi hal yang umum terjadi pada pekerja industri dan paparan tersebut berpotensi menyebabkan bahaya atau efek kesehatan yang merugikan. Kontaminan pelarut organik yang terbawa melalui udara dapat berupa aerosol, gas, dan uap. Sifat fisik pelarut dalam bentuk uap dapat berperan penting dalam memfasilitasi distribusi ke kulit dan saluran pencernaan. Pelarut organik juga memiliki sifat lipofilik dan mampu merusak komponen lemak pada kulit sehingga dapat menimbulkan respons biologis seperti iritasi kulit dan penghilangan lemak. Paparan pelarut pada kulit dapat menyebabkan eritema, melepuh, dan reaksi terbakar bahkan dermatitis. Ketika sebagian besar senyawa pelarut terserap ke dalam tubuh, ia dapat menghasilkan efek sistemik akut seperti gangguan pada sistem saraf yang terparap. Respons toksisitas dari paparan senyawa ini mulai dari pusing ringan, pusing berat, gangguan sensorik, sakit kepala, mengantuk, mual, narkosis, atau bahkan kematian akibat paparan tinggi. Hal ini dapat disebabkan oleh sifat lipofilik pelarut yang memudahkan interaksi molekul pelarut secara langsung pada saraf terutama pada sel-sel pendukung sistem saraf yang memiliki kandungan lipid yang tinggi sehingga mengganggu fungsi normalnya (Xiao & S.M., 2000) (Dick, 2006). Respon kronis dari paparan pelarut termasuk leukemia myelogenous akut, aterosklerosis dan neuropati aksonal.

Beberapa pelarut yang diketahui memiliki efek toksik dan seringkali menjadi kontaminan di lingkungan kerja antara lain sebagai berikut:

1. Benzena

Benzena adalah anggota paling sederhana dari serangkaian hidrokarbon aromatik siklik dan merupakan satu-satunya anggota seri yang merupakan pelarut cair pada suhu dan tekanan standar. Benzena umumnya ditemukan di laboratorium kimia dan merupakan komponen alami bensin. Benzena telah dihilangkan dari sejumlah produk konsumen dan industri di negara-negara maju dan diharapkan dapat digunakan di laboratorium, manufaktur, kilang, dan pekerja transportasi minyak bumi. Peran pasti metabolit benzena dalam pembentukan leukemia dan efek darah lainnya masih belum jelas,

tetapi mekanisme yang mungkin terjadi secara umum adalah mengganggu pembentukan sel darah dan proses terkait yang biasanya terjadi di sumsum tulang. Hal ini mungkin disebabkan oleh lebih dari satu mekanisme, meskipun hubungan yang masuk akal dapat didasarkan pada kemampuan benzena yang diketahui dapat mengikat DNA dan makromolekul penting lainnya, menginduksi transformasi leukogenik melalui kerusakan DNA atau perbaikan yang tidak tepat sehingga menghasilkan sel-sel induk dari klon sel leukemia yang berkembang (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008).

2. n-Heksana dan metil n-butyl keton

n-Heksana dan metil-n-butyl keton adalah dua senyawa pelarut keton yang banyak digunakan dalam industri. n-Heksana sebelumnya dianggap sebagai senyawa yang relatif tidak berbahaya, tetapi pertama kali ditemukan memiliki efek kesehatan serius oleh para peneliti Jepang yang mengamati neuropati aksonal akibat paparan senyawa tersebut di antara para pekerja di ruangan yang berventilasi buruk. Senyawa metabolit turunan kedua senyawa ini, yaitu 2,5-heksadion juga diketahui dapat diserap secara luas melalui kulit, yang mengakibatkan efek neuropati seperti atrofi pada otot yang terpapar langsung, kelemahan pada ekstremitas, parastesia distal (persepsi kesemutan), dan mati rasa. Mekanisme kerusakan jaringan saraf dipahami melibatkan pembentukan adisi n-heksana yang terikat secara kovalen dengan gugus amino, seperti yang dapat ditemukan pada rantai samping atau "gugus-R" dari asam amino lisin atau pembentukan senyawa pirol siklik setelah pengikatan senyawa heksanedion dengan residu lisin, selanjutnya mengalami reaksi tambahan yang mengarah pada ikatan silang protein dalam akson, menghasilkan pembengkakan aksonal yang dapat diamati secara mikroskopis, dengan akumulasi neurofilamen khusus pada saraf perifer pekerja yang terkena paparan (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008).

3. Karbon disulfida

Karbon disulfida (CS₂) adalah cairan bening dengan bau yang unik dan efek toksikologi. Cairan ini digunakan untuk melarutkan analit untuk analisis kromatografi gas dan deteksi ionisasi nyala, dan memiliki potensi terbesar untuk paparan di tempat kerja karena proses pembuatannya. Benzena telah dikaitkan dengan berbagai efek neurologis, termasuk efek neuropsikis, penyakit jantung koroner, dan peningkatan kolesterol lipoprotein densitas rendah. Benzena adalah leukemogen dan racun dari elemen pembentuk darah yang membutuhkan metabolisme untuk memberikan efek selektif pada sistem hematopoietik. Benzena dapat melakukan ikatan silang pada protein yang sangat spesifik yang berhubungan dengan aksonopati. Karbon disulfida juga telah terbukti mampu menimbulkan jenis aksonopati yang sama dengan dua senyawa heksakarbon (n-heksana dan metil n-butyl keton) (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008).

9.3.2 Kontaminan Industri Berupa Logam (Metal)

Logam industri dapat tersimpan di dalam tulang, diekskresikan melalui ginjal atau berinteraksi dengan tubuh dan menimbulkan masalah kesehatan yang signifikan setelah terhirup melalui proses pernapasan. Pemanasan logam dapat menghasilkan asap oksida, sedangkan penanganan mekanis menghasilkan partikulat logam yang dapat terhirup oleh pekerja. Di tempat kerja, paparan logam ini dapat terhirup dan masuk ke dalam pori-pori kulit, selanjutnya memicu berbagai dampak buruk bagi kesehatan.

Adapun beberapa kontaminan berupa logam yang memiliki efek toksik terhadap kesehatan di lingkungan kerja sebagai berikut:

1. Arsenik

Arsenik digunakan dalam pertanian sebagai pestisida dan herbisida. Arsenik juga ditambahkan ke logam lain, amunisi timbal, solder bodi otomotif, dan kuningan untuk meningkatkan ketahanan terhadap korosi. Kulit dapat menjadi salah satu jalur paparan dan toksisitas sistemik, dengan 95% arsenik diangkut dan dikonsumsi sebagai debu arsenik trioksida (As₂O₃). Masuknya arsenik dosis tinggi di dalam

tubuh dapat menyebabkan mual, muntah dan diare, penurunan produksi sel darah merah dan putih (anemia), irama jantung yang tidak normal, kerusakan pada pembuluh darah dan kerusakan pada sistem saraf tepi. Paparan arsenik tingkat tinggi dapat bermanifestasi sebagai garis-garis pucat pada kuku (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008). Paparan arsenik juga dikaitkan dengan penurunan proliferasi dan aktivasi sel-T, termasuk sel-T regulatorik, meskipun tidak terjadi perubahan pada limfosit-T sitotoksik, sel-B, atau sel pembunuh alami (natural killer) (Gallucci, Luckett-Chastain, & Yucesoy, 2020).

2. Berilium

Berilium adalah logam alkali tanah langka yang bukan merupakan logam berat, tetapi cukup beracun. Logam ini enam kali lebih kuat dari baja dan memiliki salah satu titik leleh tertinggi dari semua logam, membuatnya berharga untuk berbagai penggunaan industri. Ketika terhirup, setengahnya akan hilang dalam dua minggu, tetapi beberapa tidak pernah hilang dan menjadi granulomata fibrotik dalam jaringan. Berilium dapat diserap melalui perut dan memiliki waktu paruh yang pendek dalam jaringan, kecuali paru-paru. Berilium mengandung senyawa yang sangat beracun bagi paru-paru dan dapat menyebabkan gangguan pada kulit, gangguan kesehatan ini dapat disebabkan oleh beriliosis, yaitu penyakit berilium akut dan kronis.

Penyakit berilium akut dapat menyebabkan kematian, tetapi karena praktik kebersihan industri yang baik, penyakit ini relatif jarang terjadi. Penyakit berilium kronis menyebabkan granuloma di paru-paru, yang mengganggu fungsi paru-paru normal, dan sekitar 20% kasus berakibat fatal (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008).

3. Kadmium

Kadmium adalah unsur yang sangat penting yang digunakan dalam produksi logam seperti seng, timbal, dan tembaga, serta pelapis logam dan paduan khusus. Kadmium terutama masuk melalui saluran pencernaan seperti mulut, lalu diserap melalui paru-paru dan dikeluarkan melalui urin. Hal ini dapat menyebabkan akumulasi progresif dalam jaringan lunak, seperti ginjal, yang dapat

menyebabkan pembentukan batu ginjal. Konsumsi kadmium dalam jumlah besar melalui makanan atau minuman dapat menyebabkan iritasi parah pada epitel saluran cerna dan gejala-gejala lain seperti mual, muntah, sakit perut, kram, dan diare. Studi kasus paling terkenal dari dampak paparan kadmium adalah terjadinya penyakit yang dikenal sebagai "Itai Itai" (aduh aduh), disebabkan kegiatan penambangan di sepanjang Sungai Jinzu Jepang untuk menambang seng, tembaga, dan timah dari tahun 1910-1945. Paparan bahan kimia tersebut menyebabkan pelunakan tulang, peningkatan patah tulang, nyeri parah pada sendi dan punggung, dan kerusakan ginjal yang tidak dapat dipulihkan (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008).

4. Kromium

Kromium umum digunakan dalam industri penyamakan kulit (leather tanning industry), terutama Cr^{3+} . Garam kromat (dengan penambahan kromium Cr^{6+}) biasanya ditambahkan dalam cat primer dan dimanfaatkan sebagai penghambat korosi. Cr^{6+} juga ditemukan dalam semen dan berbagai produk yang mengandung semen seperti mortar, nat, dan perekat ubin. Berbagai masalah kesehatan yang timbul akibat paparan kromium antara lain, gangguan pernapasan, hilangnya fungsi paru-paru, septum hidung berlubang, dan kanker paru-paru. Sebagian besar penelitian menyimpulkan bahwa pada pekerja yang terpapar kromium berupa Cr^{6+} , memiliki risiko tinggi terkena kanker paru-paru (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008).

5. Kobalt

Kobalt dihasilkan sebagai produk sampingan dari pertambangan tembaga, nikel, dan timbal dan merupakan sumber daya yang berharga dalam industri. Kobalt digunakan dalam pelapisan listrik dan sebagai pigmen pada porselen, kaca, tembikar, ubin, dan enamel. Timbal diserap dengan baik di saluran pencernaan dan dikeluarkan melalui urin. Paparan inhalasi kobalt tingkat tinggi dapat menyebabkan asma, pneumonia, dan mengi (wheezing). Kobalt juga telah dikaitkan dengan fibrosis usus, pneumonitis interstitial,

gangguan jantung, gangguan tiroid, dan sensitisasi saluran pernapasan (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008).

6. Timbal

Timbal adalah teratogen yang digunakan dalam aki mobil, pelindung radiasi, dan keramik. Timbal terutama diekskresikan oleh ginjal dan cairan tubuh lainnya, dan dapat menyebabkan gejala gastrointestinal seperti kram, mual, muntah, penurunan berat badan, dan sembelit. Timbal bersifat hematotoksik dan mungkin terkait dengan efek reproduksi pada laki-laki dan perempuan, tetapi penelitian mengenai kesuburan dan aborsi spontan masih saling bertentangan. Pengangkutan timbal dapat terjadi secara transplasental ke janin yang sedang berkembang, dan paparan timbal yang parah memiliki efek toksisitas, halusinasi, dan hiperaktif, yang semuanya meningkatkan risiko kanker otak dan kanker paru-paru (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008).

Timbal dapat meningkatkan stres oksidatif dan memengaruhi ketebalan tubuh, yang memicu peningkatan insiden infeksi influenza, penurunan fungsi neutrofil dan makrofag, penurunan jumlah sel-T, dan memengaruhi sirkulasi imunoglobulin. Atopi/alergi merupakan predisposisi bagi orang-orang tertentu yang rentan mengalami efek imunotoksik terkait timbal (Gallucci, Luckett-Chastain, & Yucesoy, 2020).

7. Mangan

Mangan adalah mikronutrien esensial yang dibutuhkan untuk mineralisasi tulang serta metabolisme protein dan energi. Manusia pada umumnya memperoleh mangan esensial melalui makanan dan air. Mangan juga digunakan sebagai fungisida dan pestisida. Beberapa pabrik pengolahan air dan limbah menggunakan kalium permanganat sebagai fungisida. Mangan ditemukan dalam baterai sel kering, korek api, dan ikatan kaca. Mangan juga dapat digunakan sebagai aditif dalam bahan bakar untuk meningkatkan oktan. Mangan didistribusikan ke seluruh tubuh setelah diserap melalui usus kecil dan dari menghirup debu. Mangan dengan mudah melewati sawar

darah-otak. Mangan disekresikan dalam empedu dan dibuang dari tubuh melalui tinja (Goyer & Clarkson, 2001).

Para penambang mangan yang terpapar debu mangan dalam kadar tinggi di udara dapat mengalami gangguan neurologis permanen, termasuk koordinasi motorik yang buruk dan mengalami tremor. Efek neurologis ini disebut sebagai "penyakit mirip parkinsonisme". Pada pria, gejalanya juga dapat berupa impotensi dan hilangnya libido (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008).

8. Merkuri

Merkuri umumnya digunakan untuk berbagai keperluan industri, produksi baterai, sakelar, termostat, dan amalgam gigi. Merkuri digunakan untuk operasi pelapisan, penyamakan kulit (leather tanning), produksi klorin dan soda api, serta sebagai katalisator dalam reaksi polimer.

Senyawa metil merkuri termasuk salah satu bentuk turunan senyawa merkuri yang beracun dan lebih mudah diserap tubuh karena kelarutannya yang tinggi. Kasus keracunan metil merkuri yang paling menonjol terjadi di Minamata Jepang pada tahun 1953-1961. Paparan senyawa metil merkuri ini mengakibatkan ribuan orang terkena dampak toksisitas seperti disfungsi sistem saraf pusat, cacat lahir bahkan kematian. Keracunan pada petani Irak dan keluarganya juga terjadi setelah mengkonsumsi roti buatan sendiri yang terbuat dari biji-bijian yang diberi fungisida mengandung metil merkuri (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008).

9. Nikel

Nikel merupakan salah satu bahan yang bernilai komersial disebabkan kekuatannya, ketahanan terhadap korosi, konduktivitas termal dan listrik yang baik, karakteristik magnetik, dan sifat katalitiknya. Partikel senyawa nikel dapat terhirup melalui paru-paru. Meskipun, sebagian nikel dapat diekskresikan melalui urin, namun nikel dapat didistribusikan dengan cepat ke seluruh tubuh setelah diserap dan memicu reaksi kulit lokal. Paparan kronis akibat pengerjaan dengan senyawa-senyawa nikel tertentu dapat

menyebabkan bronkitis, penurunan fungsi paru-paru, kanker paru-paru, dan kanker sinus hidung. Nikel karbonil (nikel yang dikombinasikan dengan karbon monoksida) adalah bentuk nikel yang sangat beracun. Paparan dapat terjadi dalam proses pelapisan nikel, pelapisan kaca, dan sebagai katalis dalam reaksi kimia (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008).

10. Timah

Timah anorganik, dalam bentuk oksidasi Sn^{2+} dan Sn^{4+} digunakan dalam industri keramik, kaca, dan pelapisan logam. Pelat timah digunakan dalam produksi kaleng untuk penyimpanan makanan dan untuk menjaga penampilan dan rasa makanan. Sekitar 90% timah yang tertelan ditemukan dalam tinja. Sejumlah kecil yang diserap melalui saluran pencernaan akan terkonsentrasi di hati dan ginjal. Ini akan diekskresikan oleh ginjal terutama dengan jumlah yang lebih kecil di empedu. Jika terhirup, timah dapat terkonsentrasi di paru-paru (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008).

Timah organik diserap lebih baik daripada jenis timah anorganik dengan konsentrasi tinggi di dalam darah dan hati. Masalah kesehatan seperti mual, muntah, diare, kram perut, kelelahan, dan sakit kepala dapat terjadi akibat mengonsumsi makanan yang terkontaminasi timah. Iritasi ringan pada mata, kulit dan selaput lendir dapat disebabkan oleh paparan timah oksida. Penyakit stannosis paru-paru berupa pneumokoniosis jinak non-fibroid, merupakan salah satu penyakit paru-paru yang disebabkan dari paparan debu timah (Goyer & Clarkson, 2001) (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008).

9.3.3 Kontaminan Industri Berupa Pestisida

Pestisida adalah zat beracun yang dilepaskan dengan sengaja ke lingkungan untuk membunuh organisme hidup (Matthews, 2006). Pestisida dimobilisasi melalui rantai makanan, udara, air, tanah, flora, dan fauna, dan terdistribusi ke dalam tubuh manusia ketika mengonsumsi makanan yang terkontaminasi dan terkena paparan melalui kulit dan terhirup, namun dapat diekskresikan melalui urin, kulit, dan udara yang dihembuskan (Anderson & Meade, 2014) (Damalas & Eleftherohorinos, 2011). Paparan melalui kulit merupakan bentuk paparan

pestisida yang paling umum, tetapi paparan melalui mulut juga dapat terjadi ketika pekerja menangani pestisida yang pekat (Gilden, Huffling, & Sattler, 2010). Paparan pestisida berbentuk butiran (granula) pada jaringan mata dapat berpotensi membahayakan mata, sehingga pelindung wajah atau kacamata pelindung harus dipakai ketika bekerja dengan pestisida (Gilden, Huffling, & Sattler, 2010) (Jaga & Dharmani, 2006).

Pestisida dapat diklasifikasikan berdasarkan berbagai kriteria meliputi kelas kimia, gugus fungsi, cara kerja, jenis hama target, dan toksisitas (Tabel 9.1) (Garcia, 2012). Beberapa pestisida mampu berpindah ke jaringan tubuh yang tidak terkena paparan setelah diserap oleh tanaman atau hewan, sementara pestisida yang lain dapat memengaruhi sistem saraf, sistem endokrin atau hormon pada hama yang dikendalikan (Mnif, 2011) (Kim, Kabir, & Jahan, 2016).

Tabel 9.1: Klasifikasi Pestisida

(a) Berdasarkan kriteria toksisitas			
Tipe	Tingkat toksisitas	LD50- untuk tikus (mg/kg berat badan)	
		Oral	Dermal
Ia	Super toksik	<5	<50
Ib	Amat sangat toksik	5–50	50–200
II	Toksik sedang	50–2000	200–2000
U	Praktik tidak menimbulkan efek toksik akut	5000 atau lebih tinggi	
(b) Berdasarkan komposisi kimia			
Tipe Pestisida	Komposisi Kimia		
Pestisida organoklorin	Organoklorin (misalnya, DDT dan analognya, heksaklorosikloheksana (HCH), siklodiena, toksafena, mireks, dan klordekana)		
Pestisida organofosfat	Fosfor organik; Beberapa ester yang berasal dari asam fosfat		
Pestisida karbamat	Karbamat (Beberapa senyawa ester organik yang berasal dari dimetil N-metil asam karbamat, misalnya, tiobenkarb, propoksur, molinat, disulfur (antabuse), piridostigmin, metiokarb, dan karbaril)		
Pestisida piretroid	Piretrin dan piretroid		
(c) Berdasarkan hama target			
Tipe Pestisida	Hama		
Algisida	Alga		
Avisida	Burung		
Bakterisida	Bakteri		

Fungisida	Jamur
Herbisida	Gulma
Insektisida	Serangga
Mitisida	Tungau
Molluskisida	Siput
Nematisida	Nematoda
Piscisida	Ikan
Rodentisida	Hewan pengerat, tikus
(d) Berdasarkan mode formulasi	
Kondisi fisik	Karakteristik
<i>Emulsifiable concentrate</i>	Tidak perlu diaduk secara konstan sebelum digunakan
<i>Wettable powder</i>	Perlu diaduk secara konstan terlebih dahulu sebelum digunakan
Butiran (<i>Granule</i>)	Diperoleh dengan mencampurkan bahan aktif dengan tanah liat
Umpan (<i>Bait</i>)	Diperoleh dengan mencampurkan bahan aktif dengan makanan
Debu (<i>Dust</i>)	Debu tidak dapat bercampur dengan air dan harus dioleskan dalam keadaan kering

a LD₅₀ adalah jumlah zat yang diperlukan untuk membunuh 50% dari populasi uji (Kim, Kabir, & Jahan, 2016).

Hassaan & El Nemr, (2020) mengemukakan bahwa berdasarkan komposisi kimianya, pestisida dapat diklasifikasikan ke dalam empat kategori utama, antara lain sebagai berikut:

1. Pestisida organoklorin

Organoklorin merupakan bahan kimia stabil yang sangat persisten di lingkungan. Bahan kimia ini dapat terakumulasi dalam jaringan tubuh seperti jaringan adiposa, dan mampu memengaruhi sistem saraf pusat dengan memicu gangguan proses enzimatik dan elektrofisiologis pada membran saraf sehingga menyebabkan perubahan kinetika aliran K⁺ dan Na⁺ yang melalui membran sel saraf. Hal ini pada akhirnya dapat mengakibatkan kematian akibat keracunan dan kejang-kejang akibat apnea (henti napas).

Secara struktural, pestisida organoklorin dapat dikelompokkan dalam lima kelas, yaitu DDT dan analognya, heksaklorosikloheksana, siklodiena, toksafena, mireks, dan klordekon. Toksisitas akut sebagian besar pestisida organoklorin ini umumnya terjadi pada konsentrasi yang lebih tinggi dan kematian dalam kondisi alamiah mungkin terjadi secara perlahan-lahan akibat penyakit kronis yang

dialami setelah terkena paparan pestisida dalam jangka waktu yang lama dengan konsentrasi rendah. DDT dapat bertahan di dalam tubuh manusia selama 50 tahun atau lebih (Mrema, 2013).

2. Pestisida organofosfat

Beberapa ester yang berasal dari asam fosfat dikenal sebagai pestisida organofosfat. Bentuk ester ini bekerja pada manusia terutama pada sistem saraf pusat dengan cara memblokir enzim asetilkolin. Enzim ini mengatur jumlah dan kadar neurotransmitter asetil kolinesterase, yang mengganggu impuls saraf melalui fosforilasi gugus OH di situs aktif enzim. Gejala toksisitasnya adalah koma, pusing, mual, sakit kepala, kram, kejang-kejang, kehilangan reaksi, dan bahkan kematian (Hassaan & El Nemr, 2020).

3. Pestisida karbamat

Insektisida karbamat terdiri dari beberapa senyawa ester organik yang berasal dari dimetil N-metil asam karbamat, digunakan sebagai herbisida, insektisida, nematisida, dan fungisida, dan memiliki durasi yang lebih pendek daripada organofosfat dan organoklorin. Efek toksisitas akut dapat terjadi pada organ-organ tubuh yang berbeda misalnya mengganggu fungsi bronkial, stimulasi kelenjar, disfungsi kardiovaskular, gangguan mata, disfungsi kandung kemih, manifestasi gastrointestinal, stimulasi reseptor nikotik, aktivitas motorik terganggu, disfungsi simpatis, memengaruhi sistem saraf pusat, menimbulkan efek gelisah, emosi yang tidak stabil, kebingungan, kantuk, pernapasan Cheyne-Stokes, bicara cadel, tremor, ataksia, kelemahan umum, koma, arefleksia, kejang, dan hipotermia (Reigart & Roberts, 2013).

4. Pestisida piretroid

Piretroid adalah insektisida alami yang berasal dari ekstrak piretrum bunga krisan yang dikenal sebagai piretrin yang ditemukan di Kenya. Pestisida piretroid ini bekerja pada sistem saraf pusat, menyebabkan fluktuasi dinamika saluran kation natrium dalam membran sel saraf dan mengakibatkan hipereksitasi saraf. Kelompok pestisida ini memiliki toksisitas rendah terhadap burung dan mamalia, toksisitas

tinggi terhadap arthropoda, sangat beracun bagi ikan, dan bekerja cepat terutama terhadap serangga pengunyah. Piretroid juga digunakan sebagai bahan aktif dalam berbagai jenis produk komersial seperti sampo hewan peliharaan, perawatan kutu rambut manusia, semprotan hewan peliharaan, pengusir nyamuk topikal, dan semprotan insektisida untuk bisnis, rumah, dan pertanian (Hassaan & El Nembr, 2020).

Paparan pestisida dapat menimbulkan berbagai gangguan pada kesehatan, misalnya gangguan pada sistem saraf seperti penyakit parkinson dan alzheimer. Paparan pestisida dalam dosis rendah secara kronis contohnya paraquat, dieldrin, organoklorin, dan organofosfat telah terbukti mampu meningkatkan stres oksidatif dan menghasilkan neurotoksisitas dalam saraf otak yang mengakibatkan pengendapan abnormal protein amiloid β ($A\beta$) yang secara positif terlibat dalam perkembangan penyakit Alzheimer (Yan, 2016) (Huang, Zhang, & Chen, 2016). Rotenon dan benomil dalam pestisida, dapat menyebabkan degenerasi neuron dopaminergik, yang berhubungan dengan hilangnya sebagian atau seluruh gerakan otot akibat gangguan pada ganglia basal dan meningkatkan patogenesis penyakit parkinson (Sabarwal, Kumar, & Singh, 2018).

9.3.4 Kontaminan Industri Berupa Materi Partikulat

Partikel dengan diameter 2,5 - 10 mikron dapat terkonsentrasi di daerah trakeobronkial dan bagian alveolar paru-paru. Bentuk kontaminan dari bahan partikulat ini meliputi bola, agregat, tidak beraturan (fraktal), dan serat. Kontak langsung partikel dapat menimbulkan gangguan pada kulit, mata, dan area permukaan lainnya dan dapat diaerosolkan kembali melintasi penghalang fisiologis.

Kemampuan untuk menangkap partikulat yang teraerosolisasi dan menariknya ke dalam sistem pernapasan dicirikan oleh proses yang kompleks seperti mekanika fluida, mekanisme pengendapan, dan proses lainnya. Partikel dapat disimpan dalam sistem pernapasan melalui proses impaksi, sedimentasi, difusi, intersepsi, dan tarikan elektrostatis. Impaksi terjadi ketika massa dan kecepatan partikel terlalu besar untuk mencapai permukaan. Sedimentasi

terjadi ketika massanya cukup untuk mengatasi gaya apung di saluran udara. Intersepsi terjadi ketika partikel atau serat tidak menyimpang dari jalur aliran udara.

Tarikan elektrostatis didasarkan pada daya tarik yang berasal dari muatan partikel dan permukaan (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008).

1. Nanopartikel

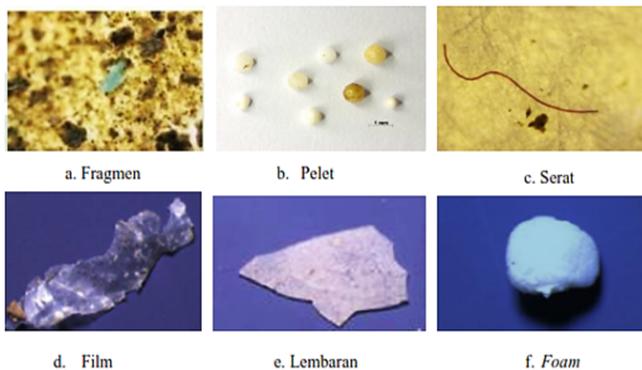
Nanopartikel dapat ditemukan dalam bentuk bola, tabung, kawat, batang, titik, tidak beraturan, aglomerasi, dan agregat. Nanopartikel dihasilkan dari sejumlah proses yang berbeda termasuk pirolisis, pembakaran, penguapan, koloid, dan gesekan. Materi partikulat ini meningkatkan penyerapan secara potensial melalui penghirupan, kontak kulit, dan konsumsi. Nanopartikel mengandung inti dan mungkin memiliki pelapis dan bahan lain yang dapat memengaruhi bentuk diameter dan meningkatkan efek toksisitasnya. Sebagai contoh, partikel politetrafluoroetilena (PTFE) memiliki massa yang sangat kecil ($<50 \mu\text{g}/\text{m}^3$), cenderung lembam (tidak reaktif) dan tidak larut, namun dapat terakumulasi dan tersimpan dalam paru-paru tikus bahkan menyebabkan kematian (Johnston, 2000). Efek toksisitas materi partikulat ini dapat dipengaruhi oleh kemampuannya untuk lolos dari mekanisme pertahanan utama tubuh, yang melibatkan makrofag dan penghalang seluler meliputi sejumlah sitokin, kemokin, dan agen terkait antibodi (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008).

2. Endotoksin

Endotoksin adalah bagian dari membran luar dinding sel pada bakteri Gram negatif. Aktivitas biologis endotoksin berkaitan dengan susunan lipopolisakarida (LPS). Lipopolisakarida ini dapat menimbulkan respons inflamasi dan mungkin merupakan bagian dari keseluruhan patologi infeksi bakteri Gram negatif. Dalam sebuah penyelidikan, (Wang, 2007) mengevaluasi distribusi ukuran kabut udara dan bahan-bahan yang mengandung endotoksin dalam cairan pengerjaan logam. Mereka melaporkan konsentrasi massa endotoksin tertinggi terdapat pada fraksi partikel berukuran kurang dari $0,39 \mu\text{m}$.

3. Mikroplastik

Mikroplastik adalah partikel plastik kecil berukuran kurang dari 5 mm yang dapat terdegradasi menjadi partikel yang lebih kecil karena radiasi ultraviolet (UV) dan arus air. Mikroplastik dapat ditemukan di wilayah perairan dalam bentuk serat, pelet, fragmen, busa (foam), atau film (Gambar 9.1) (Permatasari & Radityaningrum, 2020). Materi partikulat ini dapat menyebabkan efek toksik ketika masuk ke dalam tubuh, seperti kerusakan pada saluran pencernaan, memperlambat laju pertumbuhan, menghambat produksi enzim, menurunkan kadar hormon steroid, memengaruhi reproduksi, dan menyebabkan paparan yang lebih besar terhadap zat-zat aditif plastik yang bersifat toksik pada biota perairan (Wright, Thompson, & Galloway, 2013). Jenis polimer mikroplastik yang sering ditemukan di perairan permukaan adalah polietilena (PE) yang berasal dari produk kemasan minuman plastik. Fragmentasi plastik menjadi ukuran yang lebih kecil disebabkan oleh radiasi ultraviolet, gaya mekanik dari gelombang arus air, bahan oksidatif dari plastik, dan sifat hidrolitik air (Hiwari, 2019). Fragmen mikroplastik diperkirakan berasal dari fragmentasi produk plastik yang lebih besar, seperti botol plastik dan kantong plastik (Permatasari & Radityaningrum, 2020).



Gambar 9.1: Bentuk Mikroplastik (Permatasari & Radityaningrum, 2020)

9.3.5 Kontaminan Industri Berupa Gas

Sistem pernapasan terdiri dari tiga wilayah meliputi saluran hidung, saluran penghantaran udara, dan wilayah pertukaran gas. Zat xenobiotik yang masuk melalui saluran hidung ini akan dimetabolisme oleh sistem enzim fase I yang melibatkan enzim oksidatif monooksigenase tergantung sitokrom p-450 dan sistem enzim fase II atau konjugatif yang melibatkan enzim protease dan peptidase. Saluran penghantaran udara mengeluarkan lendir untuk menangkap partikel, dan mengangkut partikel yang terperangkap dalam lendir ke faring sehingga dapat ditelan atau dikeluarkan. Lendir yang disekresikan oleh sel-sel di trakea dan bronkus dapat juga memiliki sifat anti-oksidan, penetral asam, dan pembersih radikal bebas. Selanjutnya udara yang dihirup akan diarahkan melewati dua cabang bronkus (bronkiolus) menuju alveolus sebagai wilayah pertukaran gas yang memfasilitasi pertukaran gas antara kapiler suplai darah paru dan ruang udara di dalam paru-paru (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008).

Dalam prosesnya, udara yang terhirup dapat mengandung beberapa gas kontaminan yang terpapar di lingkungan kerja. Adapun gas-gas kontaminan ini antara lain sebagai berikut:

1. Karbon monoksida

Karbon monoksida merupakan komponen penting dalam pembentukan metanol, etilena, aldehida, isosianat, akrilat, asam asetat, dan fosgen. Karbon monoksida digunakan dalam tanur sembur untuk mengekstraksi logam dari bijih dan jika digabungkan dengan hidrogen dapat menjadi sumber energi yang penting dalam industri kimia. Karbon monoksida berdifusi dengan cepat setelah dihirup melintasi wilayah pertukaran gas pada saluran pernapasan dan diserap ke dalam sirkulasi paru-paru. Karbon monoksida berikatan dengan hemoglobin di dalam sel darah merah dan menginduksi hipoksia melalui dua mekanisme, yaitu perpindahan oksigen dari hemoglobin dan mengganggu pelepasan oksigen dari hemoglobin ke jaringan. Gejala toksisitas karbon monoksida muncul pertama kali di sistem saraf pusat seperti sakit kepala, pusing, dan pening, dan dapat berkembang menjadi kelelahan, kejang, dan koma (Kao & Nañagas, 2004).

Paparan karbon monoksida dalam level tinggi dapat menyebabkan infark miokard pada orang normal, sedangkan paparan level sedang dapat menyebabkan infark miokard pada pasien dengan penyakit arteri koroner. Hal ini juga mampu memperburuk gangguan kardiovaskular yang sudah ada sebelumnya bahkan menyebabkan aritmia yang terkadang fatal. Efek toksisitas parah akibat paparan gas kontaminan ini terhadap sistem saraf pusat meliputi masalah kepribadian dan ingatan, neuropati perifer, gangguan kejiwaan, kebutaan, dan ketulian (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008).

2. Nitrogen oksida

Beberapa jenis gas nitrogen oksida telah dimanfaatkan untuk berbagai keperluan industri, misalnya pemanfaatan nitrogen monoksida (NO) dalam proses produksi asam nitrat, pemutihan rayon, dan sebagai penstabil kimiawi untuk propilena, metil eter, dan senyawa lainnya. Nitrogen dioksida (NO₂) juga merupakan perantara kimiawi dalam produksi asam nitrat, digunakan sebagai katalisator untuk produksi asam sulfat, dan sebagai zat pengoksidasi untuk bahan bakar roket. Sementara itu, nitrous oksida (N₂O), umumnya dikenal sebagai "gas tertawa", ditemukan pada tahun 1772 dan telah digunakan sejak saat itu sebagai analgesik dan anestesi untuk prosedur pembedahan. Paparan akut nitrogen oksida dalam level tinggi dapat memicu kejang pada saluran napas atau laring dan menyebabkan kematian. Sindrom gangguan pernapasan akut dapat disebabkan oleh berbagai faktor, salah satunya ialah gas NO₂. Paparan gas NO dalam level tinggi juga dapat menimbulkan efek toksik seperti sianosis, yaitu kondisi bibir, jari tangan dan kuku membiru karena kekurangan oksigen (hipoksia) dan bahkan dapat menyebabkan kematian pada hewan (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008).

Toksisitas N₂O menghasilkan efek neurologis yang mirip dengan kekurangan vitamin B₁₂, seperti mati rasa, kesemutan, kelemahan anggota tubuh, gangguan keseimbangan, hilangnya ketangkasan jari, impotensi, tanda Lhermitte (sensasi tersetrum atau terkena sengatan

listrik melalui punggung dan kaki ketika meregangkan leher), kelumpuhan kejang pada kandung kemih dan usus, perubahan kepribadian, depresi, dan kehilangan ingatan. Selain itu, gas ini juga dapat meningkatkan aborsi spontan pada wanita yang terpapar di lingkungan kerja (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008).

3. Sulfur dioksida

Sulfur dioksida diproduksi untuk berbagai keperluan industri, misalnya digunakan dalam pendinginan, pemutihan, pengasapan, pengawetan makanan dan minuman, dan sebagai perantara dalam pembuatan banyak bahan kimia. Ini banyak digunakan dalam industri makanan karena sifat antimikroba dan sifat disinfektannya. Dalam industri manufaktur kimia, digunakan dalam produksi klorin dioksida, asetil klorida, dan bahan kimia lainnya, sebagai agen pereduksi dalam pemrosesan mineral, sebagai pemulung oksigen dalam penyulingan minyak, dan sebagai pelarut, zat pemutih, dan agen pembersih. Sulfur oksida mudah terserap dalam jaringan mukosa di saluran pernapasan bagian atas, lalu terdistribusi ke dalam sirkulasi sistemik dan seluruh tubuh. Salah satu efek toksik yang ditimbulkan dari paparan gas ini adalah iritasi yang memicu bronkokonstriksi dan sekresi lendir saat terhirup. Bronkokonstriksi disebabkan oleh mekanisme kolinergik dan non-kolinergik, dan dimediasi oleh pembentukan bisulfit yang terjadi ketika sulfur dioksida larut dalam mukosa saluran napas yang lembab (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008).

4. Ozon

Ozon (O₃) merupakan gas yang terbentuk secara alami dari reaksi sinar ultraviolet matahari dan molekul oksigen di stratosfer dan secara sekunder terbentuk dari reaksi petir. Salah satu sumber antropogenik yang memengaruhi pembentukan gas ini berasal dari aktivitas industri meliputi penggunaan mesin fotokopi, lampu uap merkuri, pembersih udara elektrostatik, peralatan listrik tegangan tinggi dan saluran transmisi, dan pengelasan busur listrik.

Paparan ozon dapat menimbulkan efek toksik berupa gangguan pernapasan seperti batuk, nyeri di bagian bawah perut, sesak napas, sesak dada, tenggorokan kering, mengi, dan sesak napas. Selain itu, gangguan non-pernafasan yang dapat ditimbulkan dari paparan ozon berupa mengantuk dan kelelahan, pusing, insomnia, berkurangnya kemampuan untuk berkonsentrasi, sianosis, edema paru, dan iritasi mata. Perubahan imunologis akibat paparan ozon meliputi penurunan daya tahan tubuh terhadap infeksi bakteri dan disfungsi makrofag serta sel-sel lain yang terlibat dalam respon imun. Asma okupasional juga dapat terjadi disebabkan oleh paparan ozon di tempat kerja pada tingkat serendah 0,04 ppm (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008).

5. Etilen oksida

Etilen oksida (C_2H_4O) biasanya digunakan dalam berbagai keperluan industri, misalnya untuk menghasilkan bahan kimia antibeku otomotif, tekstil, deterjen, pelarut, busa poliuretan, berbagai obat, dan perekat. Gejala awal dari paparan inhalasi gas ini adalah gangguan pernapasan dan iritasi mata. Pada manusia, paparan etilen oksida dalam konsentrasi tinggi dapat menyebabkan nistagmus, ataksia, inkoordinasi, kelemahan, dan bicara cadel. Gas ini juga dapat menyebabkan neuropati sensorimotor (peningkatan toleransi terhadap rasa sakit dan gangguan koordinasi motorik), iritasi, edema, luka bakar, dan nekrosis, gangguan reproduksi, dan cacat janin pada tikus dan marmut. Mutagenisitas juga dapat terjadi pada kultur sel mamalia, menghasilkan perubahan genetik yang merusak bahkan menyebabkan kematian janin (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008).

9.3.6 Kontaminan Industri Berupa Bahan Material Radioaktif

Pemanfaatan radiasi menggunakan bahan material radioaktif telah umum digunakan, misalnya dalam pengobatan berupa radiasi diagnostik dan terapeutik, radiofarmasi, dan radionuklida. Terapi radiasi menggunakan radionuklida seperti kobalt-60, yodium-131 dan cesium-137 secara khusus dimanfaatkan untuk membunuh sel-sel kanker. Di dunia industri, terutama

terkait dengan radiografi industri juga menggunakan foton untuk mendeteksi kesalahan pada barang-barang industri.

Paparan radiasi pengion dapat berasal dari radiasi langsung, paparan bahan radioaktif yang dilepaskan ke udara, atau dari bahan radioaktif yang terdeposit di tanah. Paparan radiasi dapat memicu kerusakan DNA yang memengaruhi fungsi biologis mulai dari kematian sel hingga mutasi yang mengarah pada pembentukan kanker. Selain itu, kerusakan sel menyebabkan kerusakan pada organ tertentu, seperti sumsum tulang, yang dapat berdampak terhadap ketidakmampuan tubuh untuk melawan infeksi.

Luttrell, Jederberg, & Still, (2008) mengemukakan beberapa bahan material radioaktif yang diketahui memiliki efek toksik bagi kesehatan adalah sebagai berikut.

1. Radium

Radium adalah logam yang terbentuk secara alami dari peluruhan radioaktif uranium dan thorium. Radium telah digunakan secara luas dalam berbagai produk medis dan industri. Pemanfaatan radioaktif terutama sebagai agen terapeutik untuk melawan kanker, sebagai sumber untuk pemeriksaan radiografi logam, dan sebagai komponen dalam cat bercahaya (luminous paint) pada pelat jam dan instrumen lain yang digunakan dalam kegelapan. Paparan radium dapat menyebabkan tumor pada paru-paru, tulang, saluran hidung, dan sel mastoid.

2. Radon

Radon adalah radionuklida gas tidak berwarna, tidak berbau, dan tidak bergerak yang dihasilkan dari peluruhan alami uranium. Radon ditemukan secara alami di dalam tanah, dan penelitian klasik mengenai toksisitas Radon dilakukan pada penambang uranium, yang menunjukkan adanya peningkatan level kanker paru-paru.

3. Uranium

Uranium alami merupakan logam padat, reaktif, berwarna perak yang cukup radioaktif dan hampir dua kali lebih padat dari timbal. Uranium ditemukan secara alami di seluruh lingkungan. Uranium alami dapat ditemukan di udara yang dihirup dan dalam makanan dan air yang dicerna. Penyakit ginjal, terutama terkait dengan toksisitas

kimiawi (logam berat) uranium, telah didiagnosis pada penambang uranium yang terpapar uranium dalam kadar yang relatif tinggi dalam waktu yang lama.

4. Plutonium

Plutonium termasuk logam yang ditemukan dalam jumlah kecil di alam, tetapi diproduksi dalam jumlah besar sebagai reaktor nuklir. Kasus terkenal terkait toksisitas material radioaktif ini adalah kasus kecelakaan nuklir di Chernobyl pada tahun 1986 yang mengakibatkan 30 kematian, termasuk 2 kematian langsung akibat luka bakar dan 28 kematian yang disebabkan oleh sindrom radiasi akut. Kecelakaan nuklir Chernobyl ini menimbulkan ribuan kasus kanker, terutama leukemia, namun hal ini belum dapat dipastikan secara langsung disebabkan oleh paparan radiasi. Peningkatan insiden leukemia ditemukan pada korban selamat yang dimulai 2 tahun setelah pengeboman, dengan puncak insiden terjadi 6 hingga 7 tahun setelah kejadian (Luttrell, Jederberg, & Still, 2008).

9.3.7 Kontaminan Industri Berupa Campuran Senyawa Kompleks

Sebagian besar paparan kontaminan melibatkan beberapa bahan kimia yang terjadi dalam campuran dengan komposisi yang berbeda-beda, yang sering kali melibatkan beberapa rute dan media pemaparan. Contoh umum dari campuran tersebut termasuk polusi udara ambien, asap rokok bekas, bensin cair dan uapnya, dan asap las. Campuran yang kompleks terdiri dari banyak bahan kimia, terkadang ratusan atau ribuan, dan komposisinya jarang diketahui secara pasti. Komposisi campuran dapat bervariasi dari satu sampel ke sampel lainnya, seperti ketika campuran dibuat oleh berbagai sumber atau untuk berbagai tujuan dan aplikasi.

Luttrell, Jederberg, & Still, (2008) mengklasifikasikan jenis interaksi antara komponen campuran ke dalam empat kategori, meliputi:

1. Aditivitas, dapat terjadi ketika campuran dari komponen-komponen kimia memiliki efek gabungan yang sama dengan jumlah efek individualnya atau tingkat dosis individualnya.

2. Sinergisme, terjadi ketika suatu campuran memiliki efek gabungan yang lebih besar daripada jumlah efek individualnya. Misalnya, gabungan antara obat analgesik opiat (misalnya, kodein) dengan analgesik non-opiat (misalnya, asetaminofen) dapat menghasilkan efek pereda nyeri yang lebih besar daripada yang diharapkan dari aktivitas masing-masing obat.
3. Potensiasi, terjadi ketika bahan kimia yang tidak memiliki toksisitas spesifik meningkatkan toksisitas spesifik dari bahan kimia yang lain ketika diberikan bersama-sama. Hal ini dapat terlihat pada campuran bahan kimia yang mengandung keton seperti aseton, yaitu pelarut industri dengan toksisitas yang umumnya rendah dan tidak menyebabkan neuropati perifer. Potensiasi aseton dalam berbagai paparan di tempat kerja, terutama dapat mempotensiasi efek neuropati dari n-heksana, melalui reaksi oksidasi oleh sitokrom P450 membentuk 2,5-heksadion, sebagai metabolit neurotoksik yang menyebabkan polineuropati perifer. Selain itu, kombinasi aseton dan berbagai bahan kimia industri lainnya, seperti karbon tetraklorida, dapat menimbulkan kerusakan hati yang lebih besar dibandingkan dengan efek paparan dari karbon tetraklorida saja.
4. Antagonisme, terjadi ketika campuran komponen dengan efek toksik yang sama atau serupa, tetapi mekanisme kerjanya berbeda. Sebagai contoh, amonium perklorat, yaitu oksidator yang ditemukan dalam bahan bakar roket dan amunisi, dapat bersaing dengan yodium dalam pengikatan pada transporter natrium iodide (yaitu reseptor protein membran yang memfasilitasi penyerapan yodium) sehingga dapat menghambat penyerapan yodium ke dalam tiroid.

9.4 Efek Toksisitas dari Paparan Kontaminan Industri

9.4.1 Mekanisme Toksisitas dari Paparan Kontaminan Industri

Berbagai mekanisme yang dilakukan dalam tingkatan seluler untuk merespons dan mengatasi sinyal lingkungan melibatkan jalur komunikasi dan transduksi sinyal. Dalam hal ini, sensor atau reseptor mendeteksi adanya senyawa asing di sekitar sel dan menginduksi serangkaian proses untuk menetralkan dan mengeluarkan senyawa asing ini. Namun demikian, proses metabolisme senyawa-senyawa ini dapat menghasilkan lebih banyak metabolit beracun misalnya spesies oksigen reaktif yang bahkan lebih berbahaya bagi sel dan mengganggu proses-proses fisiologis lainnya, selanjutnya memicu gangguan kesehatan secara keseluruhan (Sabarwal, Kumar, & Singh, 2018).

1. Gangguan endokrin

Bahan kimia pengganggu endokrin (endocrine disruptor) merupakan zat eksogen yang dapat menyebabkan perubahan fungsi endokrin dan memiliki efek buruk bagi kesehatan. Bahan kimia pengganggu endokrin ini dapat mengganggu proses pensinyalan hormonal dari reseptor hormon nuklir dan menyebabkan proses metabolisme senyawa asing (xenobiotik) terganggu. Sebagai contoh, pestisida yang mengganggu endokrin seperti mancozeb, maneb, zineb, ziram, thiazopyr, pyrimethanil, amitrol, cyhalothrin, prodiamin, dan fipronil ditemukan mengganggu proses sintesis, metabolisme, transportasi, dan eliminasi hormon yang berakibat pada penurunan kesuburan, kelainan pada saluran kelamin pria dan wanita, kelainan pada kelenjar tiroid, gangguan pada fungsi kekebalan tubuh, dan berbagai jenis kanker. Selain itu, paparan pestisida organofosfat selama periode pra-penyemprotan dan penyemprotan diketahui dapat meningkatkan kadar kortisol dan alanine aminotransferase secara signifikan, yang mengindikasikan adanya hepatotoksisitas subklinis terhadap hati (Cecchi, 2012).

2. Kerusakan genetik

Kerusakan genetik yang disebabkan oleh bahan kimia industri dapat dibagi menjadi tiga kelas utama, yaitu kerusakan pra-mutagenik, mutasi gen, dan kelainan kromosom. Pembentukan spesies oksigen reaktif dapat menjadi salah satu pemicu kerusakan DNA, peroksidasi lipid, dan perubahan potensial membran mitokondria. Enzim yang terlibat dalam detoksifikasi zat-zat toksikan menghasilkan senyawa elektrofilik yang merupakan epoksida karsinogenik. Ketidakseimbangan senyawa oksigen radikal bebas ini juga dapat menyebabkan ketidakseimbangan jalur pensinyalan dan meningkatkan reaksi mutagenik kanker (Claxton & Woodall Jr, 2007).

3. Stres oksidatif

Stres oksidatif adalah suatu kondisi ketika terjadi ketidakseimbangan antara senyawa pro-oksidan dan antioksidan yang mengakibatkan terbentuknya spesies oksigen reaktif bersifat toksik. Senyawa oksigen radikal bebas ini dapat menyebabkan kerusakan pada lipid, protein, dan DNA, dan dikaitkan dengan risiko kanker. Bahan kimia industri yang terbukti dapat memicu stres oksidatif ini adalah paraquat, sebuah herbisida yang umum dimanfaatkan untuk mengendalikan gulma. Paraquat diketahui dapat terakumulasi di dalam paru-paru manusia dan memicu timbulnya fibrosis paru. Hal ini disebabkan oleh peningkatan stres oksidatif yang dapat mendorong pembentukan faktor inflamasi dan profibrogenik sehingga menimbulkan fibrosis pada paru-paru (Sabarwal, Kumar, & Singh, 2018).

4. Efek epigenetik

Epigenetik meliputi perubahan dalam pembentukan protein yang disebabkan adanya modifikasi-modifikasi seperti perubahan pola metilasi DNA, modifikasi protein histon yang mengemas DNA, dan ekspresi diferensial dari RNA non-penyandi, sehingga menyebabkan variasi ekspresi gen. Perubahan epigenetik dapat menjadi salah satu faktor pemicu perkembangan beberapa penyakit termasuk kanker. Salah satu bahan kimia industri yang diketahui dapat menyebabkan

modifikasi epigenetik adalah DDT. DDT terbukti dapat memodifikasi pola metilasi DNA pada hipotalamus di otak (Shutoh, 2009) (Sabarwal, Kumar, & Singh, 2018).

9.4.2 Efek Toksisitas dari Paparan Kontaminan Industri Terhadap Fungsi Fisiologis Tubuh

Paparan kontaminan industri baik berupa pelarut organik, logam, pestisida, materi partikulat (partikel kecil), gas, bahan material radioaktif atau campuran senyawa kompleks, dapat memengaruhi fungsi fisiologis tubuh melalui berbagai mekanisme termasuk di antaranya dengan memengaruhi fungsi endokrin, meningkatkan level stres oksidatif bahkan menimbulkan perubahan epigenetik yang melibatkan faktor gen dan kromosom serta komponen-komponen seluler-molekuler lainnya.

Adapun efek toksisitas ini antara lain, sebagai berikut.

1. Toksisitas pada kulit

Paparan bahan kimia melalui kulit adalah salah satu dari tiga jalur masuk utama xenobiotik. Penyerapan sistemik terjadi setelah bahan kimia mencapai lapisan dermis kulit. Dermatitis iritan dapat timbul setelah kulit mengalami sitotoksitas langsung berupa cedera kulit sebagai respons inflamasi terhadap kontak langsung zat asing xenobiotik. Gejalanya meliputi sensasi terbakar, gatal-gatal, dan nyeri. Dermatitis alergi lebih sering terjadi setelah terkena paparan berbagai toksikan seperti poison ivy, nikel, neomisin, dan beberapa wewangian. Selain itu, urtikaria juga dapat dikatakan sebagai bentuk dermatitis alergi kontak yang disebabkan oleh pelepasan histamin dan mediator inflamasi lainnya dari sel mast dan basofil dalam dermis. Paparan sinar ultraviolet (UV) pada bilik penyamakan kulit (leather tanning) merupakan faktor risiko utama untuk lesi kulit yang disebut keratosis aktinik, karsinoma sel skuamosa, dan melanoma. Mutasi pada gen penekan tumor yang diakibatkan oleh paparan sinar UV-B dianggap penting dalam perkembangan karsinoma ini (Hughes, 2020).

2. Toksisitas pada sistem pernapasan

Sistem pernapasan adalah organ target untuk gas dan partikulat di udara, dan efek toksik yang diberikan dapat terjadi secara langsung, tertunda, atau jangka panjang dan kumulatif. Area sistem pernapasan menawarkan banyak mekanisme pertahanan terhadap zat toksikan, tetapi juga memiliki struktur dan sifat unik yang membuat area tertentu rentan terhadap serangan zat toksikan tersebut. Sistem kekebalan tubuh memainkan peran utama dalam reaksi alergi dan peradangan kronis. Banyak gas yang dapat memicu atau memperburuk penyakit paru yang sudah ada. Cedera paru setelah paparan akut meliputi bronkitis, kongesti paru, edema, dan pneumonia. Sebagai contoh, paparan amonia dapat menyebabkan penyempitan bronkus disertai dengan edema bronkiolar dan alveolar yang mengakibatkan gagal nafas. Paparan kronis terhadap kontaminan udara tingkat rendah dapat menimbulkan perubahan permanen pada fungsi pernapasan, seperti pneumonitis hipersensitif, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), asma, atau kanker paru-paru (Baer, 2020).

3. Toksisitas pada sistem saraf

Kompleksitas sistem saraf dapat membuatnya rentan terhadap xenobiotik, tetapi juga dapat memberikan perlawanan terhadap serangan zat toksikan. Beberapa zat toksikan lingkungan diketahui mampu mengganggu komponen sistem saraf dan memicu timbulnya neurotoksisitas, yang dapat mencakup kerusakan pada sistem saraf pusat, sistem saraf tepi, atau keduanya. Terdapat empat pola dasar neurotoksisitas antara lain:

- a. Aksonopati. Toksikan menargetkan akson dan menyebabkan degenerasi aksonal, diikuti oleh disorganisasi sekunder, kerusakan, dan degenerasi selubung mielin. Setelah degenerasi, badan sel neuron akan mengalami perubahan kompensasi berupa reaksi aksonal atau kromatolisis, yang membantu pertumbuhan dan penyambungan kembali akson.

- b. Neuronopati. Zat toksikan menargetkan badan sel neuron sehingga menyebabkan hilangnya seluruh bagian neuron termasuk badan sel, akson, dan selubung mielin. Neuronopati adalah bagian dari neuropati, disebabkan dari kerusakan pada sekumpulan neuron tertentu yang mengakibatkan neuronopati sensorik, motorik, atau otonom.
 - c. Mielinopati, yaitu kerusakan akibat paparan toksikan langsung pada selubung mielin atau sel yang menghasilkan mielin (sel schwann atau oligodendrosit) menimbulkan demielinasi segmental. Hal ini biasanya menyebabkan penurunan konduksi impuls pada akson yang terpapar bahkan dapat pula memicu kehilangan akson secara total.
 - d. Toksisitas terkait sinapsis. Neurotoksin bekerja dengan memodifikasi tingkat neurotransmitter, memblokir efek pemancar endogen pada reseptor, atau mekanisme lain yang mengganggu atau meningkatkan transmisi saraf antar sinapsis. Hal ini dapat menyebabkan degenerasi neuron melalui perubahan fungsi seluler, transpor aksonal, atau pemrosesan protein normal. Peradangan saraf sering kali terlibat dalam neurotoksisitas sejumlah toksikan dan gangguan neurologis (Wallace & Djordjevic, 2020).
4. Toksisitas pada ginjal
- Ginjal memiliki kemampuan yang luar biasa untuk pulih setelah mengalami gangguan toksik, dengan meningkatkan laju filtrasi glomerulus dari 40% hingga 60% untuk menormalkan kembali fungsi ginjal. Beberapa bentuk kompensasi dari perubahan seluler dan molekuler pada ginjal setelah terpapar zat toksikan, adalah hipertrofi, adaptasi dan proliferasi sel. Sel-sel epitel tubular dapat berkontribusi pada proses kompensasi ini dengan mengganti sel-sel yang mati atau terlepas melalui dediferensiasi, proliferasi, migrasi, dan rediferensiasi. Protein stres berperan dalam pelipatan protein, translokasi protein, pencegahan agregasi protein yang rusak, dan perbaikan serta degradasi protein yang rusak. Pengangkutan dan

akumulasi xenobiotik dalam ginjal dapat berperan penting terhadap kerentanan atau ketahanannya pada toksisitas kimiawi, dengan melibatkan peran vasokonstriktor yang bersirkulasi (angiotensin II atau ADH) (Kim H. , 2020).

5. toksisitas pada hati

Toksikitas hepatoseluler dapat ditimbulkan dari cedera hati (hepar) terinduksi obat (DILI) yang umumnya terdiri dari nekrosis hepatosit, tetapi juga dapat mencakup steatosis atau akumulasi lipid intraseluler. Paparan xenobiotik dan obat-obatan di hati, dapat memicu peningkatan produksi radikal bebas pada hepatosit, yang menyebabkan gangguan pada membran sel hati melalui reaksi peroksidasi lipid, modifikasi oksidatif protein, gangguan DNA, dan kematian sel. Kolestasis dapat muncul karena penghambatan aktivitas transporter empedu yang mengakibatkan peningkatan akumulasi komponen empedu intraseluler di dalam hepatosit. Respon penyembuhan luka yang berlebihan akan mendorong akumulasi protein matriks ekstraseluler di parenkim hati sehingga menimbulkan fibrosis hati (Banerjee & Ramaiah, 2020).

6. Toksikitas pada sistem reproduksi dan perkembangan

Toksikan reproduksi dapat mengubah dan memengaruhi fungsi normal dari hipotalamus, hipofisis anterior dan kelenjar reproduksi yang terlibat dalam regulasi hormonal dalam proses reproduksi. Paparan prenatal terhadap hormon estrogen sintesis dietilstilbestrol, dapat menimbulkan efek toksik terhadap saluran reproduksi pada anak perempuan yang sedang berkembang. Toksikan juga dapat menyebabkan disfungsi ovarium berupa kerusakan folikel yang tidak dapat dipulihkan sehingga menurunkan jumlah populasi folikel dan mengganggu fungsi folikel aktif (secara steroidogenik) untuk menghasilkan hormon-hormon steroid (misalnya progesteron, testosteron dan estrogen) serta mengubah fungsi korpus luteum (Woldemeskel, 2022).

Paparan toksikan seperti 2-bromopropana atau 1,2-dibromo-3-kloropropana diketahui dapat menimbulkan efek toksisitas akut

berupa penurunan viabilitas sel-sel germinal yang berkaitan dengan kesuburan pria. Selain itu, paparan zat xenobiotik selama kehamilan diketahui dapat meningkatkan risiko timbulnya teratogenesis atau lebih dikenal dengan cacat lahir. Hal ini berkaitan dengan peningkatan senyawa oksigen radikal bebas yang memicu kerusakan oksidatif dan bertindak sebagai teratogen. Salah satu kasus terkenal terkait hal ini adalah kasus tragedi thalidomide, yang digunakan untuk mengobati mual pagi hari bagi ibu hamil pada tahun 1950-an. Pengonsumsi obat thalidomide selama kehamilan ternyata dapat terdistribusikan pula melalui plasenta pada janin yang berada di dalam rahim, dan mengganggu perkembangan hampir seluruh organ internal janin bahkan dapat menyebabkan berbagai kecacatan seperti kerusakan wajah, cacat tungkai (fokomelia), kerusakan saraf dan sistem saraf pusat, cacat pada tulang belakang, mata, telinga, alat kelamin, dan persendian (sendi bahu dan pinggul) (Vargesson, 2015) (Woldemeskel, 2022).

7. Toksisitas pada sistem kekebalan tubuh

Paparan zat-zat toksikan tertentu dapat menjadi faktor penting dalam memicu penurunan respons imun di dalam tubuh melalui reaksi immunosupresi atau bahkan menginduksi hipersensitivitas melalui reaksi imunostimulasi. Adapun empat jenis reaksi hipersensitivitas yang dapat terjadi ialah: 1) Reaksi tipe I (hipersensitivitas tipe segera) dimediasi oleh antibodi IgE; 2) Reaksi tipe II (hipersensitivitas yang dimediasi antibodi atau hipersensitivitas sitotoksik) disebabkan oleh antibodi IgM atau IgG sitotoksik; 3) Reaksi tipe III (hipersensitivitas kompleks imun) diakibatkan oleh pembentukan kompleks imun yang terdiri dari imunoglobulin dan antigen; dan 4) Reaksi tipe IV (hipersensitivitas yang diperantarai sel imun spesifik) diperantarai oleh sel T-helper dan limfosit T sitotoksik, reaksi ini berperan dalam mekanisme dermatitis kontak terhadap berbagai zat seperti poison ivy, nikel, kosmetik, berbagai obat, dan dalam pembentukan penyakit autoimun seperti multiple sclerosis, diabetes tipe 1 dan lain sebagainya (Gallucci, Luckett-Chastain, & Yucesoy, 2020).

8. Toksisitas pada sistem indra

- a. Toksisitas pada indra penglihatan, yaitu mata, dapat berupa penglihatan kabur (*blurred vision*), penyempitan atau pelebaran pupil, penglihatan ganda, penglihatan seperti terowongan atau penurunan lapang pandang penglihatan (*tunnel vision*), gangguan penglihatan di malam hari, gangguan persepsi warna, dan berkurangnya kepekaan kontras visual.
- b. Toksisitas pada indra pendengaran, yaitu telinga, dapat terjadi ketika zat xenobiotik terdistribusi melalui aliran darah dan masuk ke dalam rumah siput atau koklea di dalam telinga. Zat xenobiotik ini dapat menyebabkan disfungsi pendengaran mulai dari tinnitus sementara hingga tuli permanen. Pekerja yang sering terpapar campuran bahan kimia (seperti pelarut toluena, stirena, dan etilbenzena) dan suara keras, dapat menimbulkan efek buruk sinergis pada fungsi pendengaran.
- c. Toksisitas pada sistem vestibular, sebagai indra keseimbangan dan gerakan, yang bekerja dengan mendeteksi informasi dari cairan di telinga bagian dalam. Zat-zat toksikan dapat merusak sel-sel rambut sensorik dalam koklea dan vestibular sehingga menyebabkan terputusnya atau hilangnya sinyal vestibular yang dikirim ke otak dan selanjutnya menimbulkan gangguan keseimbangan.
- d. Toksisitas pada sistem somatosensori dapat berupa parestesia, gangguan sensasi nyeri, neuropati parah, cedera neurotoksik, mielinopati, dan cedera ganglion akar dorsal. Disfungsi somatosensori dapat menyebabkan perubahan sensasi sensorik seperti parestesia akibat adanya kerusakan pada sistem saraf pusat atau perifer setelah terkena paparan zat neurotoksik. Pada kondisi lain, bahan kimia toksik dapat memengaruhi serabut saraf nosiseptif yang bertindak dalam penyampaian sensasi nyeri, mengganggu fungsi nosiseptor sehingga reseptor ini cenderung menjadi hiperaktif, dan menimbulkan sensasi rasa nyeri yang berlebihan, dikenal juga dengan nyeri neuropatik.

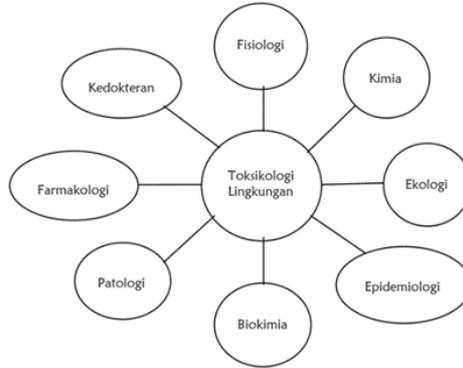
- e. Toksisitas pada indra penciuman, dapat meliputi anosmia, iritasi, disfungsi penciuman, yang selanjutnya dapat memengaruhi kualitas hidup. Anosmia dapat disebabkan oleh kerusakan epitel nasal olfaktori akibat paparan atau kontak langsung dengan zat-zat toksikan yang sangat reaktif dan toksik, seperti amina atau aldehida. Selain itu, zat toksikan juga dapat memicu iritasi pada mata, hidung, tenggorokan, sistem trakeabronkial, dan paru-paru. Kondisi ini terjadi karena adanya deteksi kimiawi dan transmisi sinyal dari informasi iritasi yang dikirimkan ke sistem somatosensori.

Bab 10

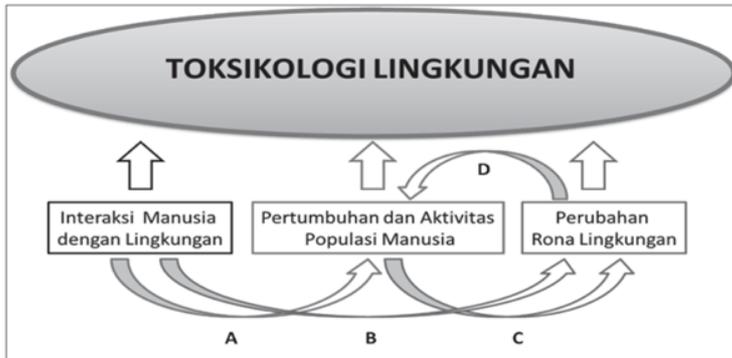
Toksikologi Lingkungan

10.1 Pendahuluan

Toksikologi lingkungan merupakan cabang kajian toksikologi yang membahas efek toksikan atau racun terhadap kesehatan makhluk hidup dan lingkungan. Pendekatan dari berbagai bidang ilmu diperlukan untuk mengkaji toksikologi lingkungan, seperti fisiologi, kimia, biokimia, epidemiologi, patologi, kedokteran, farmakologi, dan ekologi (Keman, 2020) (Gambar 10.1). Perkembangan toksikologi lingkungan didorong oleh beberapa faktor, yaitu interaksi manusia dan lingkungan, pertumbuhan populasi dan aktivitas manusia, serta perubahan rona lingkungan. Interaksi manusia dengan lingkungan dapat menimbulkan dampak negatif. Populasi manusia terus bertambah dan di tahun 2022 jumlahnya mencapai 7,7 milyar. Jumlah manusia yang terus bertambah berbanding lurus dengan peningkatan aktivitas yang mencakup kegiatan di bidang industri. Hal ini berkaitan dengan jumlah limbah yang dibuang dan berpotensi mencemari lingkungan. Rona lingkungan dapat berubah karena pengaruh dari aktivitas manusia yang melakukan rekayasa untuk memenuhi kebutuhan, seperti perubahan lahan terbuka hijau menjadi wilayah pemukiman. Perubahan rona lingkungan seringkali menyebabkan kerusakan lingkungan yang mengurangi daya dukung lingkungan (Dewata dan Danhas, 2021) (Gambar 10.2).



Gambar 10.1: Berbagai Disiplin Ilmu Yang Diperlukan Dalam Toksikologi Lingkungan Untuk Menjelaskan Efek Merugikan Bahan Kimia Terhadap Sistem Biologi (Keman, 2020)



Gambar 10.2: Prinsip Toksikologi Lingkungan Yang Saling Berkaitan (Dewata dan Danhas, 2021)

10.2 Polusi Udara

Polusi udara adalah fenomena di mana konsentrasi beberapa substansi di atmosfer melebihi ambang batas konsentrasi tertentu dan berbahaya bagi sistem ekologi dan keberadaan serta perkembangan manusia (Bai et al., 2018). Polusi udara telah lama menjadi permasalahan lingkungan yang berkaitan dengan kemacetan domestik. Peningkatan urbanisasi, pertumbuhan penduduk,

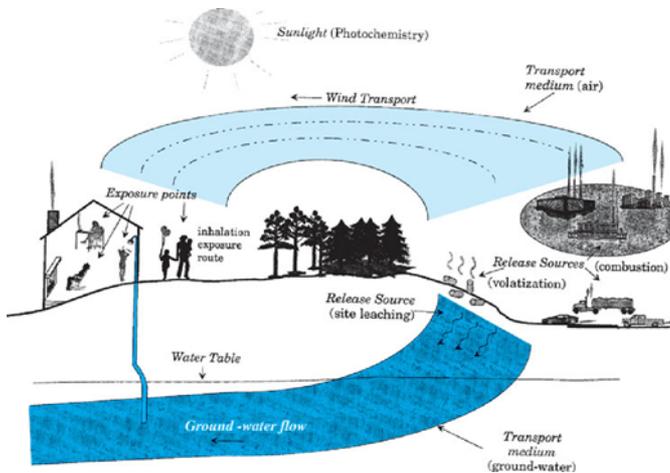
industrialisasi, dan penggunaan kendaraan bermotor menjadi faktor penyebab peningkatan polusi udara. Lima polutan udara penyumbang polusi udara terbesar hingga mencapai 98% adalah karbon monoksida (CO), sulfur dioksida (SO₂), senyawa organik yang mudah menguap (volatile organic compounds - VOC), partikulat (particulate matter - PM), dan NO_x. Selain itu, timbal (Pb) dan beberapa senyawa yang termasuk ke dalam kelompok polutan udara berbahaya (hazardous air pollutants – HAPs) juga menjadi penyebab polusi udara (Costa, 2015).

Polusi udara dapat menimbulkan gangguan pada kesehatan, seperti iritasi mata, sakit kepala, asma, bronkitis, emfisema, dan kanker paru-paru. Efek polusi udara dapat dibagi menjadi empat kelompok, yaitu

1. Efek jangka pendek atau akut terhadap saluran pernafasan, seperti serangan asthmatic, saluran napas yang hiperreaktif, infeksi saluran pernapasan, dan perubahan fungsi paru yang reversible,
2. Efek jangka panjang atau kronik terhadap saluran pernapasan, penyakit paru obstruktif kronis, perubahan dalam perkembangan dan proses penuaan paru-paru,
3. Kanker paru-paru, yang dapat disebabkan oleh hasil samping pembakaran benzo(a)pirene dan dioksin, serat-serat (asbestos), dan logam (arsenik dan kadmium),
4. Efek terhadap bukan saluran pernapasan.

Polusi udara dapat terjadi baik di luar ruangan (outdoor) maupun di dalam ruangan (indoor). Orang dewasa cenderung menghabiskan lebih banyak waktu untuk mengerjakan aktivitas di dalam ruangan pada siang hari, di mana konsentrasi polutan di luar ruangan berada pada tingkat tertinggi. Anak-anak dan pekerja luar ruangan lebih sering terpapar polutan udara sehingga paru-parunya mengandung polutan pada dosis yang cukup tinggi dibandingkan dengan orang yang lebih sering beraktivitas di dalam ruangan. Akan tetapi, polusi udara di dalam ruangan sebaiknya perlu diperhatikan karena juga memiliki potensi menjadi penyebab gangguan kesehatan. Partikel dan gas dari asap rokok tembakau, pemanas ruangan tanpa ventilasi, kompor kayu, cat yang baru diaplikasikan, serta bahan pembersih dapat menjadi sumber polusi di dalam ruangan. Beberapa bahan

kimia ini dapat berinteraksi satu sama lain sehingga penting untuk memahami sifat dan efeknya terhadap kesehatan manusia (Costa, 2015) (Gambar 10.3).



Gambar 10.3: Ilustrasi Interaksi Antara Sumber Polutan Yang Ada Di Luar Dan Dalam Ruangan (Costa, 2015)

10.3 Partikulat

Materi partikulat (particulate matter) atau partikulat merupakan bagian dari polusi udara yang terdiri dari partikel berukuran sangat kecil dan tetesan cairan yang mengandung asam, bahan kimia organik, logam, dan partikel tanah atau debu (Anderson et al., 2012). Karena ukurannya yang sangat kecil, partikulat dapat terhirup dan menyebabkan masalah kesehatan yang serius. Partikulat juga sering disebut sebagai jelaga (soot). Partikulat utamanya terdiri dari bahan karbon yang terbakar tidak sempurna, asam sulfat, berbagai sulfat, dan silika yang berkaitan dengan sifat alami padatan pada bahan bakar. Karbon dalam bahan bakar yang tidak teroksidasi sempurna menjadi CO₂ tetapi bertahan dalam bentuk unsur atau sebagai karbon organik. Sulfur yang teroksidasi menjadi sulfat dan ada juga yang muncul sebagai oksida (Costa, 2015).

Materi partikulat berada di atmosfer dalam beberapa bentuk, yaitu padat, cair atau kombinasi keduanya dengan campuran senyawa organik, anorganik atau

biologis. Komposisi matriks partikulat bervariasi bergantung pada sumber emisi dan transformasi sekunder, di antaranya melibatkan konversi dari gas menjadi partikel. Pencemaran partikel dihasilkan oleh sumber primer dan sekunder. Partikulat primer berasal langsung dari lokasi konstruksi, kebakaran hutan, pembakaran kayu, kegiatan pertanian, dan jalanan yang berdebu. Partikulat sekunder terbentuk di atmosfer melalui reaksi kimia yang kompleks, seperti sulfur dioksida dan nitrogen oksida yang merupakan polutan dari pembangkit listrik, industri, dan kendaraan bermotor.

Partikulat dibagi menjadi 2 kategori berdasarkan ukurannya (Costa, 2015), yaitu:

1. PM10: partikel yang dapat terhirup, dengan diameter $10 \mu\text{m}$ atau lebih kecil, dan
2. PM2.5: partikel halus yang dapat terhirup, dengan diameter $2,5 \mu\text{m}$ atau lebih kecil.

Paparan PM10 dan PM2.5 dapat menyebabkan masalah kesehatan. Kedua polutan tersebut berpotensi menyebabkan gangguan pada organ pernapasan dan jantung. Partikulat PM2.5 dengan ukuran lebih kecil memiliki risiko terbesar karena dapat menjangkau paru-paru dan menyebabkan peradangan serta kerusakan jaringan paru-paru.

Efek kesehatan dari partikulat di antaranya:

1. Iritasi paru-paru, batuk, atau sesak napas
2. Gejala asma memburuk dan serangan yang meningkat
3. Lebih rentan terhadap infeksi pernapasan
4. Serangan jantung nonfatal dan aritmia
5. Fungsi paru-paru berkurang
6. Kematian dini pada orang dengan penyakit paru-paru atau jantung

Penelitian yang dilakukan di Bekasi, Indonesia pada tahun 2014 melaporkan bahwa kadar rata-rata PM2.5 di rumah balita melebihi nilai baku mutu hingga mencapai 2 kali lipat, yaitu $70 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Rumah yang memiliki ventilasi kurang baik, dapur di dalam rumah yang bergabung dengan ruangan lain, dan lokasi rumah yang berada di kawasan padat lalu lintas dapat menjadi faktor yang memengaruhi kadar PM2.5 yang tinggi. Para balita yang tinggal di rumah-

rumah tersebut juga memiliki risiko yang lebih tinggi terserang infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) (Azhar et al., 2016).

10.4 Hujan Asam

Hujan asam atau pengendapan asam merupakan istilah yang digunakan secara luas untuk semua bentuk presipitasi dengan komponen asam, seperti asam sulfat atau asam nitrat yang jatuh ke tanah dari atmosfer dalam bentuk basah atau kering. Bentuknya bisa berupa hujan, salju, kabut, hujan es, atau bahkan debu yang bersifat asam. Hujan asam terjadi ketika sulfur dioksida (SO₂) dan nitrogen oksida (NO_x) dilepaskan ke atmosfer dan diangkut oleh angin serta arus udara. Kemudian SO₂ dan NO_x bereaksi dengan air, oksigen dan bahan kimia lainnya untuk membentuk asam sulfat dan nitrat. Asam sulfat dan nitrat ini kemudian bercampur dengan air dan bahan lainnya sebelum jatuh ke tanah atau masuk ke perairan (Chen et al., 2021) (Gambar 10.4).

SO₂ dan NO_x yang menjadi penyebab hujan asam sebagian kecil berasal dari sumber alami yang ada di alam, seperti gunung berapi dan sebagian besar berasal dari aktivitas manusia.

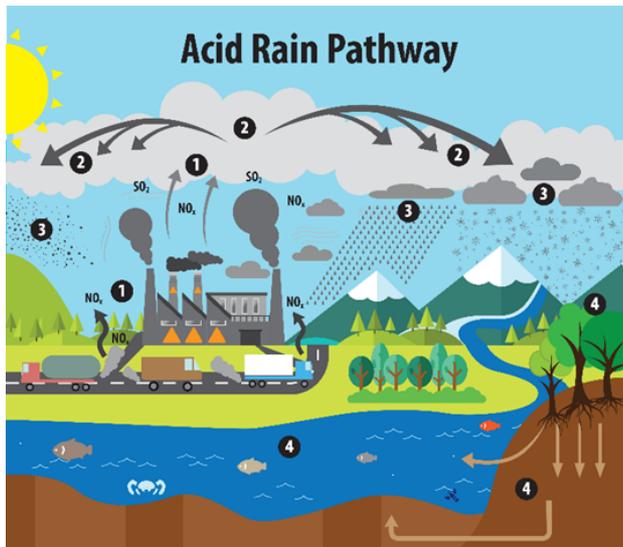
Sumber utama SO₂ dan NO_x di atmosfer, yaitu

1. pembakaran bahan bakar fosil untuk menghasilkan listrik pada pembangkit listrik,
2. kendaraan dan alat berat
3. manufaktur, kilang minyak, dan industri lainnya.

Angin dapat meniup SO₂ dan NO_x dari jarak jauh dan melintasi perbatasan wilayah sehingga membuat hujan asam menjadi masalah bagi semua orang dan bukan hanya mereka yang tinggal dekat dengan sumber-sumber ini. Hujan asam tidak hanya berbahaya untuk kesehatan manusia, tetapi juga untuk organisme lain dan lingkungan secara umum. Hujan asam yang masuk ke dalam tanah dapat melarutkan unsur hara, seperti magnesium dan kalsium. Selain itu, hujan asam dapat menyebabkan aluminium menjadi bebas dan masuk ke dalam tanah sehingga tumbuhan sulit untuk menyerap air. Tumbuhan yang habitatnya di daerah dataran tinggi seperti pohon pinus atau cemara memiliki risiko lebih besar karena terdampak awan dan kabut asam. Awan dan kabut asam memiliki konsentrasi asam yang lebih tinggi daripada

hujan atau salju. Oleh karena itu, tumbuhan menjadi lebih rentan terhadap kehilangan nutrisi, infeksi, dan cuaca dingin.

Danau dan sungai pada kondisi tidak tercemar memiliki pH mendekati 6,5. Hujan asam menyebabkan perairan memiliki pH yang lebih asam. Saat hujan masuk terserap oleh tanah, aluminium dilepaskan dari tanah dan masuk ke badan air. Saat pH semakin rendah, kadar aluminium akan menjadi semakin tinggi. Kondisi ini bersifat toksik untuk ikan dan organisme lain yang ada di perairan. Selain itu, pH yang rendah dan kadar aluminium tinggi menyebabkan stres kronis yang tidak langsung membunuh ikan, tetapi menyebabkan penurunan berat dan ukuran tubuh ikan. Hal ini mengurangi kemampuan bersaing untuk mendapatkan sumber makanan dan habitat.



Gambar 10.4: Ilustrasi Jalur Hujan Asam di Lingkungan

(1) Emisi SO₂ dan NO_x dilepaskan ke udara, di mana (2) polutan diubah menjadi partikel asam yang dapat berpindah dalam jarak yang jauh. (3) Partikel asam kemudian jatuh ke Bumi sebagai pengendapan basah dan kering (hujan, salju, debu, dan lain-lain) dan (4) dapat menyebabkan efek buruk dan berbahaya pada tanah, hutan, sungai, dan danau

10.5 Polusi Logam Berat

Logam adalah zat dengan konduktivitas listrik yang tinggi, kelenturan, dan kilau, yang menyumbangkan elektronnya untuk membentuk kation. Logam ditemukan secara alami di kerak bumi dan komposisinya bervariasi pada lokasi yang berbeda. Distribusi logam di atmosfer dipengaruhi oleh sifat-sifat logam tertentu dan berbagai faktor lingkungan. Logam berat umumnya disebut sebagai logam yang memiliki berat jenis lebih dari 5 g/cm³ dan berdampak buruk bagi lingkungan serta organisme (Jaishankar et al., 2014).

Logam berat berasal dari kegiatan pertambangan, produksi industri (contohnya kilang minyak, produksi pestisida, dan industri kimia), lumpur limbah yang tidak diolah dan sumber yang dapat menyebar seperti pipa logam, polutan lalu lintas, dan produk sampingan pembakaran dari pembangkit listrik berbahan bakar batubara. Selain sumber-sumber tersebut, pembuangan komputer dan ponsel bekas juga bisa menjadi sumber pencemaran logam berat. Pengelolaan limbah elektronik (e-waste) ini menjadi permasalahan global yang semakin serius. Logam berat yang sering menjadi pencemar dan efeknya pada manusia dan lingkungan sudah banyak dipelajari adalah merkuri, timbal, dan kadmium.

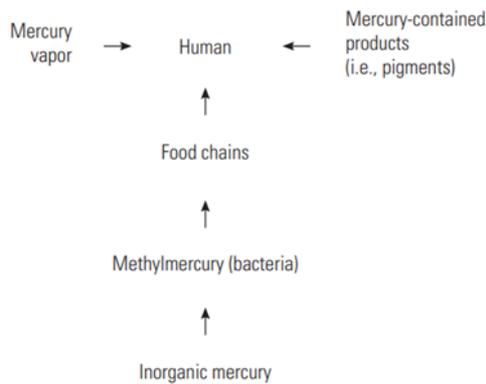
10.5.1 Merkuri

Merkuri adalah logam alami yang berbentuk cairan putih perak mengkilap, tidak berbau dan menjadi gas tidak berwarna ketika dipanaskan. Merkuri sangat beracun dan bersifat bioakumulatif. Merkuri sangat merugikan karena memberi dampak buruk pada perairan. Sumber utama polusi merkuri berasal dari kegiatan antropogenik seperti pertanian, pembuangan air limbah, pertambangan, dan pembakaran (Chen et al., 2012).

Metilmerkuri merupakan senyawa neurotoksik yang bertanggung jawab dalam kerusakan mikrotubulus dan mitokondria, peroksidasi lipid dan akumulasi molekul neurotoksik seperti serotonin, aspartat, dan glutamat. Pada dasarnya, otak merupakan organ target dari merkuri, tetapi organ lain juga dapat mengalami kerusakan, seperti saraf, ginjal, dan otot. Merkuri dapat menyebabkan gangguan pada potensial membran dan keseimbangan kalsium di dalam sel (Genchi et al., 2017).

Rute utama paparan metilmerkuri (MeHg) pada manusia adalah melalui konsumsi ikan, seafood, dan hewan liar yang sudah terpapar merkuri melalui rantai makanan (Gambar 10.5). Toksisitas dari MeHg dilaporkan berkaitan

dengan kerusakan sistem saraf pada individu dewasa, sedangkan perkembangan saraf anak-anak akan terganggu. Selain itu, merkuri yang sudah tertelan dan masuk ke dalam tubuh akan terakumulasi dan meningkatkan body burden secara progresif (Rice et al., 2014). Body burden merupakan konsentrasi atau jumlah senyawa kimia yang ada di dalam tubuh pada waktu tertentu.



Gambar 10.5: Rute Paparan Merkuri Pada Manusia (Rice et al., 2014)

10.5.2 Timbal

Timbal adalah logam keperakan yang cerah dan berwarna kebiruan pada keadaan atmosfer yang kering. Sumber paparan utama timbal berasal dari proses industri, seperti industri makanan dan air minum. Selain itu, bahan bakar bensin dan cat yang biasa digunakan di rumah juga menjadi sumber paparan timbal (Gambar 10.6). Tumbuhan yang terkontaminasi timbal dalam konsentrasi tinggi dapat mempercepat produksi spesies oksigen reaktif (reactive oxygen species – ROS). Hal ini akan menyebabkan kerusakan membran lipid yang akan mengarah pada kerusakan klorofil sehingga proses fotosintesis dan pertumbuhan terganggu (Najeeb et al., 2017).

Timbal menyebabkan toksisitas pada sel melalui mekanisme ionik dan stres oksidatif. Stres oksidatif disebabkan oleh ketidakseimbangan produksi radikal bebas dengan regenerasi antioksidan untuk mendetoksifikasi perantara reaktif atau untuk memperbaiki kerusakan yang sudah terjadi. Mekanisme ionik dari toksisitas timbal utamanya terjadi karena kemampuan ion timbal dalam menggantikan kation bivalen seperti Ca^{2+} , Mg^{2+} , dan Fe^{2+} serta kation

monovalen seperti Na^+ yang pada akhirnya mengganggu metabolisme sel. Keracunan timbal disebabkan oleh perubahan signifikan dalam berbagai proses biologis, seperti persinyalan inter- dan intrasel, pelipatan protein, apoptosis, transportasi ion, regulasi enzim, dan pelepasan neurotransmitter.



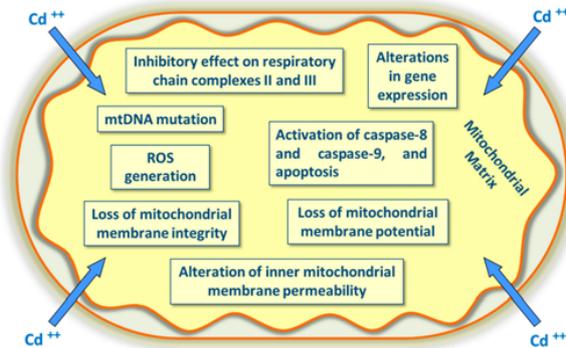
Gambar 10.6: Berbagai Sumber Polusi Timbal Di Lingkungan (Jaishankar et al., 2014)

10.5.3 Kadmium

Kadmium adalah salah satu logam berat yang paling beracun berdasarkan peringkat dari Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Kadmium merupakan produk sampingan dari produksi sehingga pekerja industry terkait sangat mungkin terpapar. Jika terhirup, logam ini akan terakumulasi sepanjang hidup di dalam tubuh manusia. Kadmium pertama kali digunakan pada Perang Dunia I sebagai pengganti timah dan dalam industri cat sebagai pigmen. Saat ini, kadmium digunakan dalam baterai isi ulang, produksi alloy khusus, dan ada pada asap tembakau. Sekitar tiga per empat kadmium digunakan dalam baterai alkalin sebagai komponen elektroda, sedangkan sisanya digunakan sebagai pelapis dan penstabil plastik (Jaishankar et al., 2014).

Kadmium masuk ke dalam tubuh manusia melalui inhalasi dan ingesti yang dapat menyebabkan keracunan akut dan kronis. Mekanisme toksisitas kadmium masih terus dipelajari, tetap akibatnya pada sel sudah diketahui. (Genchi et al., 2020) mendeskripsikan bahwa kadmium bekerja pada mitokondria dengan menginduksi stres oksidatif dan menghasilkan spesies

oksigen reaktif (reactive oxygen species – ROS), mengaktifkan apoptosis, menyebabkan terjadi mutasi pada mtDNA, mengubah ekspresi gen, mengurangi sintesis ATP, dan mengubah permeabilitas bagian dalam mitokondria (Gambar 10.7). Konsentrasi kadmium dapat meningkat sampai 3.000 kali lipat jika berikatan dengan protein kaya sistein, seperti metalotionin. Di organ hati, kompleks sistein-metalotionin menyebabkan hepatotoksitas dan kemudian beredar ke ginjal hingga terakumulasi dalam jaringan ginjal yang menyebabkan nefrotoksitas (Genchi et al., 2020).



Gambar 10.7: Target Utama Kadmium Dalam Menyebabkan Kerusakan Pada Mitokondria (Genchi et al., 2020)

Bab 11

Aplikasi Toksikologi

11.1 Pendahuluan

Manusia tidak bisa terlepas dari senyawa kimia karena semua aspek dalam kehidupannya mengandung senyawa kimia. Makanan dan minuman baik yang dari alam maupun buatan manusia semuanya tersusun atas senyawa kimia. Senyawa tersebut dapat memberikan efek positif dan negatif bagi tubuh. Jika pada takaran yang sesuai serta didukung oleh tingkat fisiologis yang mendukung maka senyawa tersebut akan berperan sebagai obat. Di sisi lain, jika dosis yang salah disertai dengan kondisi fisik yang tidak sesuai maka senyawa tersebut akan berperan sebagai racun dalam tubuh manusia. Dalam tubuh manusia semua senyawa yang masuk juga mengalami proses metabolisme atau penguraian dan penyusunan ke berbagai bentuk. Hasil reaksi tersebut juga dapat memberikan dampak positif atau negatif bagi tubuh. Senyawa kimia tidak hanya hadir dalam kebutuhan pangan manusia namun hadir pula pada berbagai aspek kehidupan. Lingkungan kerja, peralatan rumah tangga, hingga di udara, air dan tanah juga berpotensi memiliki kandungan senyawa kimia yang berbahaya. Oleh karena itu, ilmu toksikologi sangat diperlukan dalam kehidupan sehari-hari. Melalui ilmu toksikologi akan dievaluasi mengenai kemungkinan efek samping akibat terpapar bahan kimia tertentu/risk assessment.

Secara umum terdapat 4 titik fungsi uji toksikologi yaitu mengidentifikasi senyawa berbahaya baik pada agen biologi, kimia dan fisika. Kedua, tahap karakterisasi senyawa berbahaya (tahapan evaluasi efek bagi tubuh). Ketiga, tahap analisis dampak setelah dikonsumsi dalam jangka waktu tertentu. Keempat, tahap analisis dampak secara menyeluruh melalui serangkaian tes. Aplikasi ilmu ini tidak hanya sekedar mengetahui senyawa dan bahaya akan tetapi dapat dijadikan acuan untuk mengantisipasi dan menghindari senyawa tersebut/tahapan pengobatan.

Penerapan ilmu toksikologi dalam kehidupan sehari-hari sangat beragam mulai dari menjamin keamanan produk, mengembangkan metode diagnostik serta pengobatan akibat keracunan bahan kimia, dan menginterpretasikan efek akibat terpapar senyawa kimia. Penerapannya juga untuk mengembangkan jenis pengobatan atau langkah untuk menyembuhkan pasien yang terpapar senyawa kimia berbahaya. Aplikasinya juga untuk menjamin keamanan makanan dan minuman (food safety) baik pada bahan baku, produk hingga distribusinya. Penentuan masa penyimpanan juga dijadikan titik penerapan dari ilmu toksikologi. Bahkan, aplikasi ilmu ini digunakan untuk pengembangan standar dan kebijakan/hukum untuk melindungi lingkungan dan kesehatan manusia.

Kehadiran ilmu toksikologi pada semua bidang tersebut telah mengurangi risiko kematian akibat zat berbahaya/beracun. Selain itu, ilmu ini juga telah meningkatkan prosedur standarisasi proses pembuatan produk baik pangan maupun non pangan. Misalnya, terbitnya aturan mengenai standar bahan baku untuk produksi plastik serta jumlah pemakaian berulang yang diperbolehkan. Panduan mekanisme penyimpanan makanan yang berpeluang besar terkontaminasi pun ikut diterbitkan. Metode pengobatan pun akhirnya lebih efektif karena adanya informasi mengenai zat penyebab penyakit serta mekanisme kerjanya. Pengoptimalan pemanfaatan kekayaan sumber daya alam Indonesia juga sangat potensial untuk dilakukan. Secara keseluruhan aplikasi toksikologi pada kehidupan terbagi atas aplikasi pada bidang forensik, industri, lingkungan, keamanan produk makanan dan minuman, kesehatan dan pestisida.

Aplikasi lainnya yaitu menghasilkan produk dengan pendekatan menerapkan mekanisme pertahanan alami dari tanaman dan hewan. Tumbuhan dan hewan umumnya memiliki mekanisme untuk melindungi diri. Mereka menghasilkan senyawa sekunder berupa zat racun atau senyawa bioaktif lainnya. Racun/senyawa tersebut memiliki efek melemahkan/mematikan bagi patogen

maupun hewan predator. Kemudian, racun dikembangkan dalam bentuk berbagai produk yang ekonomis dan menguntungkan. Produk yang dihasilkan misalnya pestisida atau insektisida, dan antibiotik serta produk lainnya. Beragam aplikasi yang telah diterapkan dan menguntungkan manusia serta makhluk hidup lainnya. Berbagai aplikasi dari ilmu toksikologi hadir karena ilmu ini merupakan bidang multidisiplin. Mengkaji berbagai aspek dan mengkombinasikan berbagai ilmu mulai dari biologi, kimia, fisika hingga komputasi.

11.2 Toksikologi Forensik

Toksikologi forensik merupakan penerapan ilmu toksikologi untuk bidang hukum dan berfungsi sebagai media atau petunjuk dalam proses penyidikan suatu kasus kriminal. Bidang ini memadukan berbagai bidang ilmu seperti kimia analitik, farmakologi, dan kimia analisis. Ilmu ini berkontribusi pada investigasi medico-legal pada berbagai kasus yang berkaitan dengan akibat efek samping suatu senyawa, misalnya kematian, keracunan, dampak negatif tak terduga dari reaksi obat serta penyalahgunaan obat.

Berdasarkan *society of forensic toxicologist* bahwa toksikologi forensik memiliki bidang kerja yaitu:

1. Mendeteksi, menganalisis dan menginterpretasikan penyebab kematian seseorang;
2. Mendeteksi keberadaan alkohol, obat terlarang pada nafas hingga cairan tubuh manusia;
3. Menganalisis keberadaan obat terlarang pada darah dan urin manusia.

Ilmu ini berperan untuk memudahkan penyidik dalam mengusut suatu kasus yang berhubungan dengan penggunaan senyawa/zat racun/berbahaya. Bidang ini akan menetapkan keberadaan serta identifikasi racun kemudian menentukan/menetapkan sebuah kesimpulan mengenai informasi kebenaran dari zat yang diuji. Kebenaran jika zat tersebut berkontribusi atau tidak pada kasus tersebut. Adapun data yang akan diambil yaitu mulai dari identifikasi jenis zat kimia, kinerjanya hingga dosis dan dampak yang dihasilkan. Hasil analisis pengukuran kualitatif dan kuantitatif dari kegiatan tersebut akan

dijadikan sebuah bukti fisik pengadilan. Data bukti fisik forensik ini kemudian disebut sebagai surat keterangan ahli untuk suatu kasus.

Secara umum, rangkaian tahapan analisis toksikologi forensik terdiri atas 3 tahapan yaitu tahapan penyiapan sampel; tahapan screening atau general unknown test dan uji konfirmasi; serta interpretasi temuan analisis dan penulisan laporan hasil analisis. Uji konfirmasi terdiri atas dua langkah yaitu uji identifikasi dan kualifikasi. Adapun jenis sampel yang digunakan adalah lambung, usus, darah, urin, otak, hati, empedu, jaringan otot, lemak bahkan rambut dan kuku. Titik pengambilan sampel akan ditentukan berdasarkan hasil analisis tanda klinis, dan anamnesa. Prinsipnya yaitu mengidentifikasi keberadaan obat atau bahan kimia apapun di dalam tubuh.

Pengambilan dan preparasi sampel merupakan titik krusial hal ini karena sifat sampel yang kompleks. Dalam tubuh manusia terdapat berbagai jenis senyawa oleh karena itu, sangat diperlukan sebuah metode hidrolisis, ekstraksi, dan purnian analit yang memiliki tingkat selektivitas yang tinggi. Perbedaan karakter sampel dapat berdampak pada penambahan prosedur pemisahan setiap senyawa. Metode untuk tahapan screening test meliputi Kromatografi Lapis Tipis (KLT), dan immunoassay. Di sisi lain, metode konfirmasi yang umumnya digunakan yaitu teknik Kromatografi Gas-Spektrofotometri Massa (GC-MS), kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC) dan kromatografi cair-spektrofotometri massa (LC-MS) (Wirasuta, 2008). Interpretasi hasil harus dengan kajian yang detail dan komprehensif.

Kadar senyawa toksik dalam jumlah besar dalam tubuh dapat dijadikan bukti yang kuat sebagai penyebab kematian. Seorang toksikolog forensik dituntut juga dapat menerangkan absorpsi toksikan dan transportasi/distribusi melalui sirkulasi sistemik menuju organ-jaringan sampai dapat menimbulkan efek yang fatal. Interpretasi ini diturunkan dari data konsentrasi toksikan baik di darah maupun di jaringan-jaringan. Hasil dari kegiatan penyidikan ini sangat sensitif sehingga semua faktor bias harus diperhatikan. Peralatan, kapasitas khusus dan pengalaman ahli harus dengan kualitas terbaik. Ahli forensik juga wajib memahami teknik inovatif dan teknologi desain yang digunakan dalam menganalisis dan menginterpretasikan hasil sampel yang dikumpulkan.

Salah satu contoh kasus yang menerapkan ilmu ini yaitu kasus pembunuhan menggunakan racun sianida pada kopi. Gejala awal yang dimunculkan setelah meminum kopi tersebut yaitu kejang dan kehilangan kesadaran. Selanjutnya, beberapa menit kemudian secara bertahap korban mengalami kemunduran

fungsi organ hingga meninggal. Tim forensik mengambil sampel korban yaitu empedu, hati dan lambung. Setelah rangkaian pengujian diketahui bahwa di dalam tubuh korban terdapat zat korosif jenis sianida. Jumlah sianida pada lambung yaitu 0,2 miligram per liter, jumlah pada kopi korban yaitu 297,6 miligram per liter. Dosis yang dapat menyebabkan kematian yaitu maksimal dengan dosis 171,42 miligram per liter. Jumlah dosis yang digunakan pelaku adalah dua kali lipat dari jumlah dosis maksimal yang mematikan. Selain itu, didapatkan pula tanda fisik pada bagian organ korban seperti adanya bercak hitam pada lambung, hal ini dijadikan data penguat (Pratiwi, 2016).

Data data yang diperoleh kemudian dianalisis dan diinterpretasikan kemudian dilaporkan. Hasil analisis mengenai ketidaksesuaian jumlah sianida pada lambung dan kopi, mengungkap lama waktu racun tersebut berada dalam tubuh. Pemeriksaan dilakukan setelah 3 hari kejadian. Melalui kasus ini terlihat bahwa keberadaan ilmu ini memudahkan proses hukum untuk mengetahui penyebab kematian/penyelesaian suatu kasus. Pada bidang ini juga dapat dipaparkan rangkaian kejadian peristiwa/rekaan rekonstruksi suatu peristiwa, sejauh mana sebuah zat dapat mengakibatkan perubahan tingkah laku hingga penyebab kematian.

Ilmu ini juga dimanfaatkan untuk mengetahui pengguna narkoba dan alkohol. Pengguna alkohol dapat diidentifikasi melalui pengujian mikro difusi dengan indikator terjadinya reaksi oksidasi antara etanol dan kalium karbonat pada kondisi asam yang ditandai dengan perubahan (warna hijau). Penerapan toksikologi ini telah merambat ke seleksi masuk dunia kerja. Setiap instansi akan mewajibkan pelamar untuk melampirkan hasil tes narkoba. Aplikasi toksikologi pada bidang ini telah membantu mengungkap berbagai kasus baik pembunuhan maupun pelanggaran penggunaan barang terlarang. Melalui tes ini telah tercapai pemeriksaan yang cepat dan tepat. Kasus kecelakaan dan perubahan perilaku juga dijadikan indikator untuk dilaksanakan pemeriksaan urine dan darah. Pemeriksaan tersebut dilaksanakan untuk mengetahui adanya dugaan penggunaan barang terlarang.

11.3 Toksikologi Keamanan Pangan

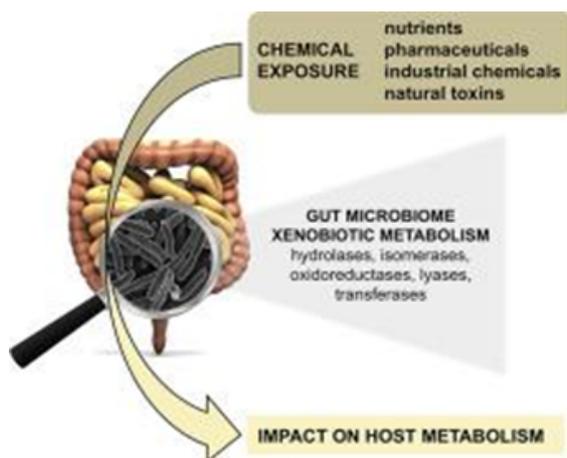
Bentuk konkret dari aplikasi ilmu toksikologi pada bidang ini yaitu dihasilkannya berbagai kebijakan terkait standar dan pedoman dalam pelaksanaan produksi dan distribusi makanan dan minuman. Buku tersebut dihasilkan dari kegiatan pengujian biokimia hingga analisis molekuler. Berbagai pengujian dilaksanakan karena terdapat senyawa dalam makanan yang menimbulkan berbagai penyakit seperti penyakit kanker, gangguan sel, bahkan cacat. Pengujian keamanan makanan sangat krusial, oleh karena itu untuk menjamin keabsahan hasil pengujian maka diterbitkan buku pedoman untuk uji toksisitas dari *World Health Organization (WHO)*, *Organisation for Economic Co operation and Development (OECD)*, *Internasional Organization for Standardization (ISO)* serta buku panduan resmi dari berbagai negara serta Indonesia. Umumnya jenis zat beracun yang terdapat pada makanan dapat berasal dari 4 sumber yaitu tumbuhan beracun, keracunan mikroba, intoksikasi kimia dan jaringan hewan beracun. Keracunan mikroba terbagi menjadi 3 bagian yaitu mikro toksin, alga toksin dan toksin bakteri.

Aplikasi langsung pada bidang ini yaitu dilakukan berbagai riset untuk mengusut kasus kematian akibat keracunan makanan dan minuman yang terjadi. Beberapa hasil riset menyebutkan bahwa terdapat racun yang disebut mikotoksin dan aflatoksin. Racun ini berasal dari kapang *Aspergillus* yang tumbuh pada kondisi tertentu pada produk olahan pertanian. Kedua racun tersebut dapat memicu terjadinya kerusakan hati, kanker hati, mutagenik, teratogenik dan immunosupresif. Sehingga, sebagai upaya menjaga keamanan konsumen maka Kepala Badan POM RI telah mengatur regulasi mengenai kedua zat ini. Ambang batas maksimum untuk cemaran aflatoksin B19AFB1 dan jumlah total aflatoksin pada produk pangan berbahan dasar kacang tanah dan jagung adalah 20 ppb dan 35 ppb. Selain itu, diterbitkan pula buku panduan mengenai metode penyimpanan, masa penyimpanan, tindakan yang harus dilakukan bahkan gejala yang ditimbulkan. Hal ini karena racun ini dapat terakumulasi pada suatu makanan jika prosedur penyimpanan dan pengelolaan tidak tepat. Hasil penelitian dari kajian toksikologi telah mencegah/mengurangi terjadinya keracunan massal.

Aplikasi toksikologi pada bidang keamanan pangan juga mengatur jenis dan jumlah zat yang boleh terkandung dalam makanan dan minuman. Selain itu, BPOM juga aktif melakukan pemeriksaan untuk menjamin kesehatan konsumen, contohnya pemeriksaan Rhodamin b. Rhodamin b adalah zat

pewarna buatan yang umumnya digunakan pada industri tekstil. Pewarna ini digunakan oleh beberapa produsen untuk memperindah warna makanan. Zat ini sangat berbahaya jika terakumulasi dalam tubuh dalam jangka waktu lama. Zat ini dapat menimbulkan penyakit berbahaya seperti kanker hati, gangguan pernafasan, dan lain-lain. BPOM telah melakukan pemeriksaan pada berbagai jenis makanan baik untuk makanan jajanan anak sekolah hingga orang dewasa. Hal ini untuk mencegah pedagang menggunakan Rhodamin b sebagai pewarna makanan.

Salah satu metode pengujian untuk deteksi Rhodamin B adalah metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Penggunaan bahan eluen berupa n-butanol, etil asetat dan ammonia dengan perbandingan yang sesuai standar. Indikator positif dari keberadaan Rhodamin B adalah warna noda serta kesamaan harga R_f antara sampel, baku pembanding dan standar yang digunakan (Oktaviani, 2021). Selain Rhodamin b, terdapat pula 26 jenis zat adiktif (zat tambahan) yang tidak diperbolehkan di antaranya boraks, asam borat, asam salsilat, dietilpirokarbonat, dulsin, kalium klorat, kloramfenikol, nitrofurazonon, formalin dan minyak nabati yang dibrominasi. Riset terbaru menunjukkan penggunaan micin (MSG) dalam jumlah banyak dan rutin terindikasi dapat mengganggu saraf dan kerja otak. Dampak jangka pendek dapat memicu gejala *Chinese restaurant syndrome* yaitu mual, dan sakit kepala (Uswah, 2022).



Gambar 11.1: Analisis Paparan Senyawa Kimia Melalui Analisis Metabolism Mikroba Usus

Kemajuan teknologi telah mempercepat proses deteksi senyawa berbahaya. Salah satunya alat yang dikembangkan yaitu alat deteksi senyawa formalin yang disebut ‘digital formaldehyde meter’. Alat ini memanfaatkan teknologi berbasis instrument electronic nose (Sa’diyah dkk.,2013). Alat ini akan mendeteksi keberadaan formalin dalam makanan/minuman. Selain itu, saat ini telah hadir berbagai aplikasi untuk mendeteksi senyawa spesifik. Penggunaan teknologi berbasis *internet of things* (IOT) dengan sistem aplikasi android marak digunakan. Kekurangan dari teknologi tersebut yaitu hanya dapat mendeteksi keberadaan senyawa yang telah diketahui sifat kimia dan fisiknya. Senyawa yang masih dalam tahap identifikasi tidak dapat dideteksi oleh alat ini. Penggunaan prosedur ekstraksi, pemisahan senyawa dan identifikasi senyawa hingga analisis *in silico* dan *in vitro/in vivo* tetap diperlukan. Bukan hanya tahapan identifikasi, penerapan ilmu toksikologi juga pada proses kinerja zat dalam tubuh untuk membantu proses penyembuhan. Salah satu metode yang banyak yang dimanfaatkan yaitu teknologi omic. Contohnya, analisis metagenomik mikroba pada usus untuk mengetahui zat yang terdapat dalam tubuh.

11.4 Toksikologi Industri

Dunia industri sangat identik dengan penggunaan zat kimia pada berbagai kegiatan produksi. Senyawa yang berbahaya sangat mudah untuk dihirup, ditelan bahkan melekat di makanan, minuman dan seluruh tubuh pekerja. Oleh karena itu, pengetahuan mengenai sifat senyawa kimia dan dampaknya sangat penting untuk diketahui. Pengetahuan ini akan melahirkan sebuah metode preventif untuk melindungi tubuh dari senyawa tersebut. Metode preventif tersebut hadir dalam bentuk buku pedoman K3 (Keselamatan dan Kesehatan Kerja) (American Conference of Governmental and Industrial Hygienist) telah menentukan Threshold Limit Value (TLV) atau Nilai Ambang Batas (NAB). NAB ini menentukan kadar wajar yang dapat diterima oleh manusia tanpa mengganggu kesehatannya. Selain itu, untuk menjamin K3 dapat menerapkan prinsip Higiene Perusahaan Kesehatan dan Keselamatan Kerja (Hierarchy of Control). Adapun pembagiannya yaitu eliminasi, substitusi, pengendalian teknis, pengendalian administratif dan alat pelindung diri.



Gambar 11.2: Simbol Bahan Kimia Berbahaya

Kehadiran ilmu toksikologi telah mengurangi risiko kecelakaan kerja akibat bahan kimia berbahaya. Melalui kajian toksikologi kini hadir penggolongan bahan kimia berdasarkan tingkat efek karsinogenik yang ditimbulkan yaitu:

1. A-1: Teruji dapat menyebabkan kanker pada manusia
2. A-1: Belum teruji secara spesifik, terindikasi dapat menyebabkan kanker pada manusia
3. A-3: Teruji dapat menimbulkan kanker pada hewan uji
4. A-4: Termasuk zat yang tidak menimbulkan kanker pada manusia
5. A-5: Tidak diperkirakan penyebab karsinogenik pada manusia

Penggunaan logam berat pada berbagai industri menjadikan tingkat paparan senyawa berbahaya bagi pekerja semakin tinggi. Nikel, kobalt dan kromium adalah zat yang terbukti berpotensi menyebabkan karsinogenik pada hewan uji dan manusia. Kontak dengan senyawa ini melalui sistem pernafasan dapat menimbulkan tumor pada hewan uji dan manusia. Logam berat yang terakumulasi dalam tubuh sangat berbahaya sehingga diperlukan sebuah metode spesifik untuk mengetahui jenis dan jumlah logam pada tubuh pekerja.

Biomarker adalah sebuah metode untuk mengetahui jumlah dan jenis dari senyawa xenobiotik dalam tubuh makhluk hidup, dan menganalisis potensi efek yang ditimbulkan baik bagi manusia maupun organisme lainnya. Metode ini dapat digunakan untuk monitoring dan mengevaluasi paparan zat berbahaya bagi tubuh. Biomarker banyak digunakan dalam pengembangan

metode pengobatan, hal ini karena setiap individu memiliki daya serap, bioavailabilitas dan tingkat imunitas yang berbeda-beda. Misalnya, hasil penelitian menunjukkan bahwa logam berat berkaitan dengan proses pembentukan radikal bebas (ROS) dalam tubuh dan hal ini pada gilirannya akan menghasilkan efek racun dalam bentuk hepatotoksisitas dan neurotoksisitas serta nefrotoksisitas pada hewan dan manusia (Berniyanti, 2020). Oleh karena itu, metode pengobatan dapat dikembangkan dengan menganalisis skema reaksi pembentukan ROS dalam tubuh.

11.5 Toksikologi Kesehatan

Penerapan toksikologi pada bidang kesehatan digunakan untuk mengembangkan obat melalui serangkaian pengujian untuk menjamin keamanan kandungan dan efek obat tersebut bagi manusia baik jangka pendek maupun jangka panjang. Pengujian melalui metode *in silico*, *in vitro* dan *in vivo* dilaksanakan untuk menguji suatu bahan yang baru/belum teruji, misalnya obat herbal. Misalnya, kapulaga merupakan salah jenis bahan herbal yang diketahui memiliki senyawa yang berfungsi sebagai antibakteri, antijamur, serta menurunkan kadar gula darah. Akan tetapi, penggunaan obat ini untuk konsumsi sehari-hari harus melewati tahapan uji klinik. Tahapan uji klinik terdiri atas dua yaitu pra klinik dan klinik. Pra klinik merupakan tahapan pengujian pada hewan percobaan sedangkan uji klinik pada manusia. Hasil dari serangkaian pengujian yang telah dilakukan, membuat Indonesia mampu meningkatkan kualitas dan penjualan jamu dan obat herbal. Sehingga, Indonesia dikenal sebagai pusat fitofarmaka. Ada 24 jenis obat yang telah terstandarisasi baik bahan baku hingga masa penyimpanannya. Standarisasi ini untuk mencegah dampak negatif dari penggunaan obat herbal oleh masyarakat. Masyarakat memformulasikan bahan-bahan tanpa mengetahui kadar dan perbandingan yang dibutuhkan.

Seiring berkembangnya zaman telah berkembang teknologi untuk menguji manfaat dan dampak senyawa secara *in silico*. Metode yang digunakan disebut *in silico* molecular docking, teknik pengujian dengan memanfaatkan program tertentu di komputer. Metode ini menggunakan teknik komputasi untuk menguji ligan atau obat terhadap protein target. Metode ini banyak diterapkan dalam mendesain obat covid 19 oleh berbagai negara. Sebagai contoh pengembangan obat covid dari *Zingiber officinale*, dengan menarget struktur

SARS-CoV-2 protease. Pada jahe diketahui mengandung senyawa bioaktif yang mampu menghambat proses pembentukan badan virus. Melalui metode ini berbagai jenis obat tradisional dapat diuji secara *in silico* untuk mempercepat proses penemuan kandidat obat terbaik. Akan tetapi, metode ini hanya digunakan untuk pengujian awal. Pengujian secara *in vitro* dan *in vivo* tetap harus dilakukan sebelum secara sah dinyatakan sebagai obat.

Inovasi lain pada bidang kesehatan yaitu pemanfaatan teknologi nanopartikel. Nanopartikel tergolong dalam kelompok solid colloidal drug delivery system serta merupakan mekanisme dasar untuk proses distribusi obat dan bersifat dapat diuraikan. Teknologi ini sangat dianjurkan untuk obat herbal karena obat herbal memiliki kekurangan pada tingkat efisiensi mencapai target serta memiliki beberapa efek negatif. Melalui teknologi ini maka obat herbal akan diuraikan ke bentuk dengan ukuran 10 nm-1000 nm. Perubahan struktur bentuk pada tingkat skala atom dan molecular menyebabkan terjadinya perubahan sifat kimia, biologi dan aktivitas katalitik (Ansari, et al., 2012). Keuntungan menggunakan teknologi ini yaitu dapat memodifikasi karakteristik permukaan serta ukuran obat sehingga akan meningkatkan selektivitas dan efektivitas dan keamanan juga sangat baik. Distribusi zat pada obat dapat dikontrol sehingga mengurangi dampak negatif yang dapat ditimbulkan. Salah satu contoh obat dengan teknologi nanopartikel adalah propolis.

Aplikasi lain dari bidang kesehatan yaitu sidak kandungan zat berbahaya pada obat yang ada pada pasar. Kasus baru ini telah ditemukan etilen glikol dalam beberapa obat sirup. Etilen glikol merupakan senyawa yang berbahaya dan dapat menyebabkan gagal ginjal akut pada anak. Senyawa ini juga dapat mengganggu fungsi hati, paru-paru dan otak. Bagi ibu hamil sangat berpotensi untuk melahirkan bayi cacat. Senyawa ini berfungsi sebagai pelarut organik dengan karakter rasa manis yang kemudian disalahgunakan. Senyawa ini ketika masuk ke tubuh maka akan mengalami reaksi oksidasi oleh enzim glikol aldehid. Selanjutnya, senyawa ini akan teroksidasi lagi menjadi asam glikol oksalat. Asam glikol oksalat ini kemudian menjadi bahan untuk mensintesis senyawa asam oksalat. Asam oksalat inilah yang akan memicu terjadi batu ginjal dan akhirnya gagal ginjal.

Penggunaan senyawa ini dalam obat sangat dilarang bahkan sejak tahun 1983 oleh Food and Drugs Administration (FDA). Namun, larangan ini tidak dihiraukan sehingga sidak identifikasi senyawa berbahaya harus terus dilakukan. BPOM juga telah mengeluarkan surat edaran larangan penggunaan

senyawa berbahaya serta telah mengatur dosis yang tepat sesuai dengan usia masing-masing. Toksikologi modern melaksanakan penyelidikan efek samping melalui agen beracun sebagai alat dalam studi molekuler untuk mengeksplorasi peristiwa yang terjadi pada level molekuler dan sel gen.

11.6 Toksikologi Lingkungan

Berbagai Industri kini semakin tersebar luas di berbagai wilayah Indonesia. Industri merupakan salah satu pusat penghasil polusi dan pencemaran lingkungan. Sebagai contoh nyata, adanya kejadian kasus dampak limbah industri bagi masyarakat adalah peristiwa Minamata. Awalnya peristiwa ini diduga akibat adanya penyakit menular. Akan tetapi, setelah diselidiki ditemukan bahwa terdapat racun dalam ikan atau kerang yang dikonsumsi masyarakat. Racun tersebut teridentifikasi sebagai zat methylmercury atau komponen merkuri yang berasal dari industri plastik Chisso. Tidak hanya itu, di Indonesia juga terdapat peristiwa keracunan merkuri di Teluk Buyat. Akibatnya terjadi akumulasi merkuri dalam tubuh masyarakat akibat konsumsi ikan tercemar merkuri pada wilayah itu. Keracunan merkuri menjadi pusat perhatian karena dampaknya sangat besar bahkan dapat menyebabkan kematian. Keracunan merkuri dapat menimbulkan berbagai penyakit seperti bronchitis, pneumonia, batuk, kerusakan ginjal, gejala neurologi, ketidakstabilan emosi bahkan kematian. Oleh karena itu, pemerintah telah meregulasi aturan bahkan menutup industri yang telah menyebabkan kasus keracunan merkuri tersebut.

Melalui peraturan menteri telah diatur berbagai aturan mulai dari jenis zat yang dibolehkan, takaran yang digunakan, prosedur kerja dalam industri tersebut hingga pada proses pengelolaan limbah industri. Sebelum diizinkan mendirikan bangunan industri, prasyarat yang harus dipenuhi yaitu melakukan analisis mengenai dampak lingkungan hidup (AMDAL). AMDAL merupakan instrumen untuk melindungi dan mengelola lingkungan yang dituangkan dalam Undang-Undang Nomor 32 Tahun 2009. Selain itu, terdapat pula aturan mengenai pengelolaan limbah berbahaya dan beracun yaitu Peraturan Pemerintah No 18 Tahun 1999.

Adapun pengelolaan limbah baik berbahaya maupun tidak berbahaya dibagi atas tiga cara yaitu:

1. Secara Fisika

Kekurangan metode ini adalah tetap mempertahankan komponen kimia limbah sehingga masih memiliki dampak negatif bagi lingkungan. Jenis jenis pengelolaan limbah secara kimia yaitu: penyerapan karbon, penyulingan (distilasi), penyaringan (filtrasi), penguapan (volatilisasi), penggilingan (grinding), dan pemadatan (compacting).

2. Secara kimia

Kekurangan metode ini yaitu mahal dan potensi munculnya senyawa baru dari hasil reaksi yang terjadi cukup besar. Adapun jenis-jenis pengelolaan secara kimia yaitu: penetralan, oksidasi dan reduksi, pengendapan, pencucian asam, menukar ion, insinasi dan desorpsi thermal

3. Secara biologi

Kekurangan metode ini, dampak jangka panjang masih belum dianalisis dengan baik. Adapun jenis metode penanganan dengan langkah ini yaitu: bioremediasi, biotransformasi dan biodegradasi.

Toksikologi lingkungan tidak hanya mengeluarkan kebijakan terkait pengelolaan limbah dari industri akan tetapi juga menghasilkan berbagai hasil riset. Misalnya, riset mengenai dampak polusi di udara terhadap kesehatan manusia. Kelompok peneliti dari Washington telah membuat proyek 5 tahun yang dilaksanakan dari tahun 2017 hingga 2021. Mereka akan memonitoring dan menganalisis hubungan polusi udara terhadap penyakit demensia dan penuaan otak. Jenis senyawa polusi udara yang menjadi objek analisis yaitu PM_{2.5}, O₃, NO_x, NO₂ dan CO). Data yang diuji yaitu fisiologi hingga molekuler. Hasil proyek tersebut masih dalam tahap pengembangan metode yang tepat. Terdapat korelasi penyakit tersebut dengan zat pencemar udara akan tetapi belum dapat dibuktikan secara komprehensif (

Daftar Pustaka

- ACC. (2019). The economic benefits of ethylene oxide and the potential cost of deselection. American Chemistry Council. <https://www.americanchemistry.com/EO/Ethylene-Oxide-and-the-Potential-Cost-of-Deselection.pdf>. February 27, 2020.
- Adrianto, H. (2017). "Buku Ajar Biologi Sel dan Molekuler", Yogyakarta: Deepublish
- Alsuhendra dan Ridawati. (2013). Bahan Toksik dalam Makanan. Bandung: PT. Remaja Rosdakarya.
- Anderson, J.O., Thundiyil, J.G. and Stolbach, A. (2012) 'Clearing the Air: A Review of the Effects of Particulate Matter Air Pollution on Human Health', *Journal of Medical Toxicology*, 8(2), pp. 166–175. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13181-011-0203-1>.
- Anderson, S., & Meade, B. (2014). Potential health effects associated with dermal exposure. *Health Insights*, 8, 51–62.
- Ariens. E. J, Mutschler, E. R, dan A.M Simonis. (1986). Toksikologi Umum: Pengantar. (Penerjemah: Wattimena, Y.R., Widiyanto, M.B., Sukandar, E.Y. Editor: Kosasih Padmawinata) Gajagmada University Press. Yogyakarta.
- ATSDR, (2022). Toxicological Profile for Ethylene Oxide. Available at: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp137.pdf>
- Azhar, K., Dharmayanti, I. and Mufida, I. (2016) 'Kadar Debu Partikulat (PM_{2,5}) dalam Rumah dan Kejadian ISPA pada Balita di Kelurahan Kayuringin Jaya, Kota Bekasi Tahun 2014', *Media Litbangkes*, 26(1).

- Azzahra, S.F., (2022). Rancang bangun alat pendeteksi bahan kimia pada makanan berbasis internet of things (IOT) (skripsi, program studi telekomunikasi, jurusan teknik elektro, Politeknik Negeri Jakarta).
- Baan, R.A., Stewart, B.W. and Straif, K. (2019) Tumour Site Concordance and Mechanisms of Carcinogenesis, Iarc.
- Baer, K. (2020). Respiratory. In *An Introduction to Interdisciplinary Toxicology* (pp. 179-190). Academic Press.
- Bai, L. et al. (2018) 'Air pollution forecasts: An overview', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(4). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijerph15040780>.
- Banerjee, A., & Ramaiah, S. (2020). Hepatic toxicology. In *An Introduction to Interdisciplinary Toxicology* (pp. 153-162). Academic Press.
- Behjati-Ardakani, Z., Akhondi, M.M., Mahmoodzadeh, H. and Hosseini, S.H., (2016). An evaluation of the historical importance of fertility and its reflection in ancient mythology. *Journal of reproduction & infertility*, 17(1), p.2.
- Berniyanti, T. (2018) *Biomarker Toksisitas Paparan Logam Tingkat Molekuler*, Airlangga University Press.
- Berniyanti, T., (2020). *Biomarker toksisitas: paparan logam tingkat molekuler*. Airlangga University Press.
- BPOM RI. (2022) *Pedoman Mitigasi Risiko Kesehatan Senyawa Etilen Oksida (Ethylene Oxide), 2,6-Diisopropilnaftalena (2,6-Diisopropilnaphthalene), Dan 9,10-Antrakinaon (9,10-Anthraquinone)*, No.229 Tahun 2022, Jakarta.
- Bremer, S., Cortvrindt, R., Daston, G., Eletti, B., Mantovani, A., Maranghi, F., Pelkonen, O., Ruhdel, I. and Spielmann, H., (2005). 3.11. Reproductive and Developmental Toxicity. *Alternatives to Laboratory Animals*, 33(1_suppl), pp.183-209.
- Cardis, E., dan Howe, E. (2011). "Health Effects Due to Radiation from the Chernobyl Accident". *J Radiol Prot.*, 31, hal. 275–7.
- Cecchi, A. R. (2012). Environmental exposure to organophosphate pesticides: assessment of endocrine disruption and hepatotoxicity in pregnant women. *Ecotoxicology and environmental safety*, 80, 280-287.

- Chalupka, S. and Chalupka, A.N., (2010). The impact of environmental and occupational exposures on reproductive health. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 39(1), pp.84-102.
- Chandrasoma, P; Taylor, C. (2001) *Neoplasia In :Basic Pathology*. Singapore: McGraw Hill.
- Chen, C.-W., Chen, C.-F. and Dong, C.-D. (2012) ‘Distribution and Accumulation of Mercury in Sediments of Kaohsiung River Mouth, Taiwan’, *APCBEE Procedia*, 1, pp. 153–158. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.apcbee.2012.03.025>.
- Chen, X. et al. (2021) ‘Analysis of the Spatio-temporal Changes in Acid Rain and Their Causes in China (1998-2018)’, *Journal of Resources and Ecology*, 12(5), pp. 593–599. Available at: <https://doi.org/10.5814/j.issn.1674-764x.2021.05.002>.
- Clancy, S. (2008), ”DNA Damage and Repair: Mechanisms for Maintaining DNA Integrity”, *Nature Education*, 1(1), hal. 103
- Claxton, L., & Woodall Jr, G. (2007). A review of the mutagenicity and rodent carcinogenicity of ambient air. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 636(1-3), 36-94.
- Collins, A.R. (2002). ”The Comet Assay: Principles, Application, and Limitation”. *Methods in Molecular Biology*, 203, hal.163-177.
- Collins, S.,L. and Andrew, D.,P. (2019). The gut microbiome : an orchestrator of xenobiotic metabolism. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31998605/>. Diakses tanggal 15 Maret 2023.
- Costa, D.L. (2015) ‘Air Pollution’, in Casarett & Doull’s *Essentials of Toxicology*, Third Edition. McGraw-Hill Education. Available at: <https://books.google.co.id/books?id=V-TgjwEACAAJ>.
- Crain, D.A., Janssen, S.J., Edwards, T.M., Heindel, J., Ho, S.M., Hunt, P., Iguchi, T., Juul, A., McLachlan, J.A., Schwartz, J. and Skakkebaek, N., (2008). Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertility and sterility*, 90(4), pp.911-940.
- Dağ, Z.Ö. and Dilbaz, B., (2015). Impact of obesity on infertility in women. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 16(2), p.111.

- Damalas, C., & Eleftherohorinos, G. (2011). Pesticide exposure, safety issues, and risk assessment indicators. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 8 (5), 1402–1419.
- Darmono. (2012). "Toksikologi Genetik: Pengaruh, Penyebab dan Akibat Terjadinya Penyakit Gangguan Keturunan", Jakarta: UI-Press.
- Dewata, I. and Danhas, Y.H. (2021) *Toksikologi Lingkungan: Konsep dan Aplikatif*. Depok: Rajawali Press.
- Dick, F. (2006). Solvent neurotoxicity. *Occup. Environ. Med.*, 63:221–226.
- Dugershaw, B.B., Aengenheister, L., Hansen, S.S.K., Hougaard, K.S. and Buerki-Thurnherr, T., (2020). Recent insights on indirect mechanisms in developmental toxicity of nanomaterials. *Particle and fibre toxicology*, 17, pp.1-22.
- Dupont, C., Faure, C., Daoud, F., Gautier, B., Czernichow, S. and Lévy, R., (2019). Metabolic syndrome and smoking are independent risk factors of male idiopathic infertility. *Basic and clinical andrology*, 29(1), pp.1-7.
- Durairajanayagam, D., Agarwal, A. and Ong, C., (2015). Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress. *Reproductive biomedicine online*, 30(1), pp.14-27.
- Effendi, Y. (2020). "Buku Ajar Genetika Dasar", Magelang:Pustaka Rumah Cinta.
- Fasano, E., Bono-Blay, F., Cirillo, T., Montuori, P., & Lacorte, S. (2012). Migration of phthalates, alkylphenols, bisphenol A and di(2-ethylhexyl)adipate from food packaging. *Food Control*, 132-138.
- Fasoulakis, Z. et al. (2019) 'MicroRNAs Determining Carcinogenesis by Regulating Oncogenes and Tumor Suppressor Genes During Cell Cycle', *MicroRNA*, 9(2), pp. 82–92. doi:10.2174/2211536608666190919161849.
- Fitriana, A.N., (2015). Forensic toxicology. *Jurnal majority*, 4(4).
- Frank C. Lu. (2010). *Toksikologi Dasar Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Risiko*. Penerjemah : Edi Nugrogo. Penerbit Universitas Indonesia. Edisi Kedua. Jakarta. Halaman 46 – 65.

- Gallucci, R., Luckett-Chastain, L., & Yucesoy, B. (2020). Immunotoxicology 18. In *An Introduction to Interdisciplinary Toxicology* (p. 233). Elsevier Inc. .
- Garcia, F. A. (2012). Pesticides: classification, uses and toxicity. Measures of exposure and genotoxic risks. *J. Res. Environ. Sci. Toxicol.* , 1 (11), 279–293.
- Genchi, G. et al. (2017) ‘Mercury exposure and heart diseases’, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(1). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijerph14010074>.
- Genchi, G. et al. (2020) ‘The effects of cadmium toxicity’, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI AG. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijerph17113782>.
- Gilden, R., Huffling, K., & Sattler, B. (2010). Pesticides and health risks. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs.*, 39 (1), 103–110.
- Gore, S.D., dkk (2010). Single Cycle of Arsenic Trioxide–Based Consolidation Chemotherapy Spares Anthracycline Exposure in the Primary Management of Acute Promyelocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 28, 1047–1053. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.5158>
- Goyer, R., & Clarkson, T. (2001). Toxic effects of metals. In Casarett and Doull’s *Toxicology — The Basic Science of Poisons* (pp. 811–867). New York: McGraw-Hill.
- Grandjean, P., dkk (2019). Timescales of developmental toxicity impacting on research and needs for intervention. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 125, pp.70-80.
- Green, D.J., Park, K., Bhatt-Mehta, V., Snyder, D. and Burckart, G.J., (2021). Regulatory considerations for the mother, fetus and neonate in fetal pharmacology modeling. *Frontiers in Pediatrics*, 9, p.698611.
- Griffith, C. M., Baig, N., & Seiber, J. N. (2015). Contamination from Industrial Toxicants 22. In *Handbook of Food Chemistry* (p. 719).
- Haeno, H., Iwasa, Y. dan Michor, F. (2017). “The Evolution of Two Mutations during Clonal Expansion”. *Genetics*, 177(4), hal. 2209–21

- Hainaut, P. and Plymoth, A. (2013) 'Targeting the hallmarks of cancer: Towards a rational approach to next-generation cancer therapy', *Current Opinion in Oncology*, 25(1), pp. 50–51. doi:10.1097/CCO.0b013e32835b651e.
- Hartwell, L. (2017). "From Genes to Genomes, sixth edition", United States: McGraw-Hill Education.
- Hassaan, M., & El Nemr, A. (2020). Pesticides pollution: Classifications, human health impact, extraction and treatment techniques. *Egyptian Journal of Aquatic Research*, 46(3), 207–220.
- Hassan, S.M.A., Saeed, A.K., Mehdi, A.H., (2015). Histopathologic effect of Xylene and Ultraviolet Type B exposure on mouse skin.
- Hiwari, H. P. (2019). Condition of microplastic garbage in sea surface water at around Kupang and Rote, East Nusa Tenggara Province. *Prosiding Seminar Nasional Masyarakat Biodiversitas Indonesia* (Vol. 5, No. 2, pp. 165-171).
- Hodgson, E., (2011). *A Textbook of Modern Toxicology*. Wiley.
- Huang, W., Zhang, X., & Chen, W. (2016). Role of oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biomedical reports*, 4(5), 519-522.
- Hughes, M. (2020). Dermal toxicity. In *An Introduction to Interdisciplinary Toxicology* (pp. 141-151). Academic Press.
- Iqbal. (2020). Simbol senyawa kimia. <https://synergysolusi.com/artikel-surabaya/7-simbol-bahan-kimia-berbahaya>. Diakses tanggal 15 Maret 2023.
- Jaga, K., & Dharmani, C. (2006). Ocular toxicity from pesticide exposure: a recent review. *Environ. Health Prev. Med.* , 11 (3), 102–107.
- Jaishankar, M. et al. (2014) 'Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals', *Interdisciplinary Toxicology*, 7(2), pp. 60–72. Available at: <https://doi.org/10.2478/intox-2014-0009>.
- Johnston, C. F. (2000). Pulmonary effects induced by ultrafine PTFE particles. *Toxicology and applied pharmacology*, 168(3), 208-215.
- Jorde, L.B., Carey, J.C dan Bamshad, M.J. (2010). "Medical Genetic fourth edition", Philadelphia: Mosby Elsevier

- Kao, L., & Nañagas, K. (2004). Carbon monoxide poisoning. *Emergency Medicine Clinics*, 22(4), 985-1018.
- Kara, M. and Öztaş, E., (2020). Reproductive toxicity of insecticides. *Animal Reproduction in Veterinary Medicine*, pp.237-245.
- Keman, S. (2020) Pengantar Toksikologi Lingkungan. Airlangga University Press. Available at: <https://books.google.co.id/books?id=gvkIEAAAQBAJ>.
- Kim, H. (2020). Renal toxicology. In *An Introduction to Interdisciplinary Toxicology* (pp. 163-178). Academic Press.
- Kim, K. H., Kabir, E., & Jahan, S. A. (2016). Exposure to pesticides and the associated human health effects : a review. *Science of the Total Environment*, 1-11.
- Kisnanto, T., Darlina, dan Rahardjo, T. (2018). "Pengaruh Radiasi Pengion terhadap Kerusakan DNA pada Sel Limfosit Pekerja Medis Menggunakan Uji Komet", *Jurnal Ilmiah Aplikasi Isotop dan Radiasi*, 14 (2), hal. 125-131
- Klaassen Curtis D. (2019) "Toxicology: The Basic Science of Poisons Ninth Edition," Kansas: Mc Graw Hill Education.
- Klaassen, C. and Watkins III, J. B. (2015) *Casarett & Doull's Essential of Toxicology*. 3rd edn. McGraw-Hill Companies, Inc.
- Klaassen, C.D., (2018). *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*, 9th Edition. McGraw-Hill Education.
- Klaassen, Curtis. D. (2019) *Casarett & Doull's Toxicology; The Basic Science of Poisons*. 9rd edn. McGraw-Hill Companies, Inc.
- Kohnepoushi, S.S., Dastan, D., Nili-Ahmadabadi, A., (2020). Effects of *Pistacia atlantica* Subsp. *Kurdica* on Cadmium-Induced Oxidative Damage in Rat Kidney. *Avicenna Journal of Pharmaceutical Research* 1, 10–14. <https://doi.org/10.34172/ajpr.2020.03>
- Kumar, N. and Singh, A.K., (2015). Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *Journal of human reproductive sciences*, 8(4), p.191.
- Kumar;Abbas;Aster (2018) *Buku Ajar Patofisiologi Dasar Robbins*. 10th edn. Edited by M. Ham, Francisca, Maria;Saraswati. Singapore: Elsevier.

- Kurniawidjaja, M., dkk. (2021). *Kosep Dasar Toksikologi Industri*. Edisi I. Fakultas Kesehatan Masyarakat. Universitas Indonesia. Jakarta. Halaman 54 – 74.
- Leroy, C., dkk (2015). Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet journal of rare diseases*, 10, pp.1-15.
- Leung, M.C., dkk (2016). Systems toxicology of male reproductive development: profiling 774 chemicals for molecular targets and adverse outcomes. *Environmental health perspectives*, 124(7), pp.1050-1061.
- Levine, H., dkk (2017). Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Human reproduction update*, 23(6), pp.646-659.
- Liu, M., dkk (2021). Exploration of the hepatoprotective effect and mechanism of magnesium isoglycyrrhizinate in mice with arsenic trioxide induced acute liver injury. *Mol Med Rep* 23, 438. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12077>
- Lu Frank C. and Sam Kacew (2002) “Basic Toxicology,” New York: Taylor and Francis.
- Lu, F.C., Kacew, S., (2002). *Lu’s Basic Toxicology: Fundamentals, Target Organs and Risk Assessment, Fourth Edition*. Taylor & Francis.
- Luttrell, W. E., Jederberg, W. W., & Still, K. R. (2008). *Toxicology Principles for the Industrial Hygienist*. United States of America: American Industrial Hygiene Association.
- Ma, W., dkk (2016). Zika virus causes testis damage and leads to male infertility in mice. *Cell*, 167(6), pp.1511-1524.
- Manahan, E.S. (2003). *Toxicological Chemistry and Biochemistry*. 3 rd ed. Lewis Publisher.London.
- Masoumi, S.Z., dkk (2015). An epidemiologic survey on the causes of infertility in patients referred to infertility center in Fatemieh Hospital in Hamadan. *Iranian journal of reproductive medicine*, 13(8), p.513.
- Matthews, G. (2006). *Pesticides: Health, Safety and the Environment*. . Oxford: Blackwell Publishing.

- Mazraati, P., Minaiyan, M., (2018). Hepatoprotective Effect of Metadoxine on Acetaminophen-induced Liver Toxicity in Mice. *Adv Biomed Res* 7, 67. https://doi.org/10.4103/abr.abr_142_17
- Mescher, A., (2013). Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, Thirteenth Edition: Text and Atlas, Thirteenth Edition. McGraw-Hill Education.
- Mitra, A. and Maitra, S.K., (2018). Reproductive toxicity of organophosphate pesticides. *Ann Clin Toxicol.* 2018; 1 (1), 1004.
- Mnif, W. H. (2011). Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 8, 2265–2303.
- Moffat, C.A., Osselton M. D., Widdop, B. (2004). Clark's Analysis of Drugs and Poison: in Pharmaceutical, Body Fluid and post mortem material, 4th ed. Pharmacy Press. Chicago.
- Mrema, E. R. (2013). Persistent organochlorinated pesticides and mechanisms of their toxicity. *Toxicology*, 307, 74–88.
- Mukono, H, J. (2002) *Epedemiologi Lingkungan*. 1st edn. Airlangga University Press.
- Musfirah, S.S., (2022). Toksikologi lingkungan. *Kesehatan Masyarakat dan Kesehatan Lingkungan*, p.363.
- Najeeb, U. et al. (2017) 'Enhancing the lead phytostabilization in wetland plant *Juncus effusus* L. through somaclonal manipulation and EDTA enrichment', *Arabian Journal of Chemistry*, 10, pp. S3310–S3317. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.01.009>.
- Nerli, R.B. and Hiremath, M.B., (2022). *Makhadumsab Toragall, Shridhar C. Ghagane. Male Reproductive Anatomy*, p.93.
- NIH. (2018). Types of Systemic Toxic Effects. Available at: <https://Toxtutor.nlm.nih.gov/03-003.html>.(Accessed: 20 November 2020).
- Nusbaum, R.L. (2016). "Thompson and Thompson Genetic of Medicine, Eight edition", Philadelphia: Elsevier.
- Oktaviani, D., (2021). Identifikasi rhodamin b pada saos penjual bakso di pasar tawangmangu kota malang (doctoral dissertation, akademi analis farmasi dan makanan putra Indonesia Malang).

- Palar H. (2008) Pencemaran dan Toksikologi Logam Berat. Jakarta: Rineka Cipta;
- Parry, J.M dan Parry, E.M. (2011). "Genetic Toxicology: Principles and Methods", New Jersey: Humana Press
- Patel, V.B. dan Preedy, V.R. (2021). "Toxicology Oxidative Stress and Dietary Antioxidants", USA: Elsevier Inc.
- Pathology, B. (2009) 'Chronic And Granulomatous Inflammation, Healing and Repair', Basic Pathology, pp. 115–38.
- Paul, C., Murray, A.A., Spears, N. and Saunders, P.T., (2008). A single, mild, transient scrotal heat stress causes DNA damage, subfertility and impairs formation of blastocysts in mice. *Reproduction*, 136(1), pp.73-84.
- Permatasari, D., & Radityaningrum, A. (2020). Kajian Keberadaan Mikroplastik Di Wilayah Perairan. *Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknologi Terapan* (Vol. 1, No. 1, pp. 499-506).
- Pollard, T.D., Earnshaw, W.C., Schwartz, J.L., dan Johnson, G.T. (2017). "Cell Biology: Third Edition", USA: Elsevier Inc
- Pratiwi, P.,S. dan Martahan, S. (2016). Menyidik Pembunuhan Mirna Tanpa Autopsi. <https://www.cnnindonesia.com/nasional/20161025142349-12-167803/menyidik-pembunuhan-mirna-tanpa-autopsi>. Diakses pada tanggal 10 Maret 2023.
- Preston, R.J. dan Hoffmann, G.R. (2023). "Essentials of Toxicology, third edition". New York: McGraw Hill
- Raeaszadeh, M., Moradi, M., Ayar, P., Akbari, A., (2021). The Antioxidant Effect of Medicago sativa L. (Alfalfa) Ethanolic Extract against Mercury Chloride (HgCl₂) Toxicity in Rat Liver and Kidney: An In Vitro and In Vivo Study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2021, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2021/8388002>
- Rahaman Md. Shiblur, Md. Mostafizur Rahman, Nathan Mise, Md. Tajuddin Sikder, Gaku Ichihara, Md. Khabir Uddin, Masaaki Kurasaki, Sahoko Ichihara. (2021) "Environmental Arsenic Exposure and Its Contribution to Human Diseases, Toxicity Mecanism and Management ," *Environmental Pollution*, 289(2021), hal. 1–17.

- Rahayu, M., & Solihat, M. F. (2018). Toksikologi Klinik. Bahan Ajar Toksikologi Laboratorium Medik (TLM). Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Halaman 72 – 87.
- Rahmawati, S. (2021) ‘Peran Onkogen dan Tumor Suppressor Gene pada Karsinogenesis’, JK Unila, 5(1), pp. 61–68.
- Ramadhani D, Tetriana D, Sufivan VA. (2016). “Optimalisasi Tes Komet untuk Penentuan Tingkat Kerusakan DNA Akibat Paparan Radiasi Pengion”. J Sains dan Teknologi Nukleus Indonesia, 1(7), hal. 37 – 48.
- Ramos, K.,S. (2010). Introduction to molecular toxicology. Elsevier, page 1-8, ISBN 9780080468846.
- Reigart, J., & Roberts, J. (2013). Recognition and Management of Pesticide (6th ed.) . United States Environmental Protection Agency. Publication EPA-735K-13001.
- Reza, E.N.A., Shima, M., Bagher, M., Omid, S., (2011). HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF PHLORETIN AND HYDROXYCHALCONES AGAINST ACETAMINOPHEN INDUCED HEPATOTOXICITY IN MICE. Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences 7, 89–97.
- Ricci, E., dkk (2017). Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. Reproductive biomedicine online, 34(1), pp.38-47.
- Rice, K.M. et al. (2014) ‘Environmental mercury and its toxic effects’, Journal of Preventive Medicine and Public Health, 47(2), pp. 74–83. Available at: <https://doi.org/10.3961/jpmph.2014.47.2.74>.
- Rim, K.T., (2017). Reproductive Toxic chemicals at work and efforts to protect workers' health: a literature review. Safety and health at work, 8(2), pp.143-150.
- Sa'diyah, H., Regeista, F., Syahwal, A.J. and Yatmo, A.H., (2013). “Digital formaldehyde meter” inovasi pendeteksi kandungan formalin cepat dan akurat dengan teknologi berbasis instrumen electronic nose. In pekan ilmiah mahasiswa nasional program kreativitas mahasiswa-karsa cipta 2013. Indonesian ministry of research, technology and higher education.

- Sabarwal, A., Kumar, K., & Singh, R. (2018). Hazardous effects of chemical pesticides on human health—Cancer and other. *Environmental toxicology and pharmacology*, 63, 103-114.
- Sansone, A., dkk (2018). Smoke, alcohol and drug addiction and male fertility. *Reproductive biology and endocrinology*, 16(1), pp.1-11.
- Sattari, J., (2004). *Myth in Today's World*. Tehran: Markaz Publication.
- Septiwidyati, T.R. dan Auerkari, E.I. (2019). "Genotoxin Effect of Composite Resin". *Indonesian Journal of Legal and Forensic Sciences*, 1(1), hal. 8-18.
- Shaffer, R.M., Li, G., Adar, S.D., Keene, C.D., Latimer, C.S., Crane, P.K., Larson, E.B., Kaufman, J.D., Carone, M., Sheppard, L. (2021). Fine particulate matter and markers of Alzheimer's Disease Neuropathology at Autopsy in a Community-Based Cohort. *Journal of Alzheimer's Disease*.79(4):1761-1773
- Shutoh, Y. T. (2009). Low dose effects of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) on gene transcription and DNA methylation in the hypothalamus of young male rats: implication of hormesis-like effects. *The Journal of toxicological sciences*, 34(5), 469-482.
- Sikka, S.C. and Wang, R., (2008). Endocrine disruptors and estrogenic effects on male reproductive axis. *Asian journal of andrology*, 10(1), pp.134-145.
- Syarifudin, H. And SH, M. (2015). Penilaian dokumen analisis mengenai dampak lingkungan (amdal) terhadap usaha/kegiatan yang berdampak bagi lingkungan hidup. 15(1).
- Uswah. (2022). Pakar kesehatan UM Surabaya beberkan ciri makanan kemasan yang mengandung kimia berbahaya. https://www.um-surabaya.ac.id/homepage/news_article?slug=pakar-kesehatan-um-surabaya-beberkan-ciri-makanan-kemasan-yang-mengandung-kimia-berbahaya. Diakses tanggal 13 maret 2023.
- Vargesson, N. (2015). Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 105(2), 140-156.
- Wallace, D., & Djordjevic, A. (2020). Nervous system. In *An Introduction to Interdisciplinary Toxicology* (pp. 261-282). Academic Press.

- Wang, H. R. (2007). Size distribution of airborne mist and endotoxin-containing particles in metalworking fluid environments. *Journal of occupational and environmental hygiene*, 4(3),157-165.
- Waugh, A., & Grant, A. (2014). *Ross and Wilson: Anatomy and physiology in health and illness*. (12th edition). International edition. Elsevier-Churchill Livingstone.
- Weidner, W., Pilatz, A., Diemer, T., Schuppe, H.C., Ruzs, A. and Wagenlehner, F., (2013). Male urogenital infections: impact of infection and inflammation on ejaculate parameters. *World journal of urology*, 31, pp.717-723.
- Weiss, R.A. (1982) 'Viral mechanisms of carcinogenesis.', IARC scientific publications, (39), pp. 307–316.
- Winslow, T. (2015). "Medical and Scientific Illustration". USA: Terese Winslow LLC.
- Wirasuta, I M A., & Niruri, R. (2006). *Toksikologi Umum*. Buku ajar. Jurusan Farmasi. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Udayana. Halaman 24 – 38.
- Wirasuta, M.A.G., (2008). Analisis toksikologi forensik dan interpretasi temuan analisis. *Indonesian journal of legal and forensic sciences*, 1, p.282233.
- Woldemeskel, M. (2022). Toxicologic pathology of the reproductive system. In *Reproductive and developmental toxicology* (pp. 1289-1321). Academic Press.
- World Health Organization. (2000) *Air Quality Guidelines For Europe Second Edition*. Copenhagen..
- Wright, S., Thompson, R., & Galloway, T. (2013). The physical impacts of microplastics on marine organisms: a review. *Environmental pollution*, 178, 483-492.
- Xiao, J., & S.M., L. (2000). The diagnosis and management. *Am. J. Ind. Med.*, 37: 44–61.
- Yadav, M., Tiwari, A. (2017). Forensic toxicology and its relevance with criminal justice delivery system in india. *Forensic res criminol int j*. 4(4): 122-128.

- Yan, D. Z. (2016). Pesticide exposure and risk of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 6(1),1-9.
- Yuwono, T. (2012). "Biologi Molekuler". Jakarta: Erlangga
- Zhang Y, Guo J, Qi Y, Shao Q, Liang J. (2014). "The Prevention of Radiation-Induced DNA Damage and Apoptosis in Human Intestinal Epithelial Cells by Salvianic Acid." *J Radiat Res Appl*, 7, hal. 274-85.
- Zhang Yong (2018) "Cell Toxicity Mechanism and Biomarker," *Clinical and Translational Medicine*, 7(34), hal. 1-6.
- Zhu, J., Li, Y., Liang, J., Li, Jingxin, Huang, K., Li, Jing, Liu, C., (2021). The neuroprotective effect of oxytocin on vincristine-induced neurotoxicity in mice. *Toxicol Lett* 340, 67-76.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2021.01.008>

Biodata Penulis



Elisa Nurma Riana lahir di Banyuwangi pada tanggal 07 Agustus 1992 merupakan anak pertama dari pasangan Bapak Mariyono dan Ibu Ifta Khurofiah. Studi S-1 diselesaikan pada tahun 2014 di jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember dengan topik skripsi analisis proteomik kelenjar saliva vektor penyakit malaria. Dan studi S-2 diselesaikan pada tahun 2018 di program studi Biologi, Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati (SITH) Institut Teknologi Bandung dengan topik penelitian toksikologi reproduksi dan perkembangan. Sejak tahun 2020 sampai saat ini, penulis masih aktif mengajar di program studi Biologi, Jurusan Sains, Institut Teknologi Sumatera (ITERA), Lampung dengan alamat koresponden elisa.riana@bi.itera.ac.id. Mata kuliah yang diajar diantaranya meliputi dasar sains hewan, fisiologi manusia, genetika umum, biologi molekuler, endokrinologi, teknik laboratorium dan instrumentasi, biokimia, toksikologi dasar, bioteknologi reproduksi, imunologi dan virologi, bioetika, dan biologi hewan ternak.



Netty Ino Ischak lahir di Gorontalo, pada 23 Pebruari 1968. Menempuh pendidikan sarjana SI di bidang Kimia pada Universitas Samratulangi Manado, Pascasarjana S2 Biokimia Kesehatan UNPAD Bandung, dan menyelesaikan studi S3 bidang Ilmu Kesehatan di UNAIR pada tahun 2013. Saat ini aktif menulis tentang biokimia, kimia makanan dan herbal medicine. Sejak tahun 1993 sampai sekarang tercatat sebagai dosen aktif di Jurusan Kimia FMIPA Universitas Negeri Gorontalo.



Cory Linda Putri Harahap, Adalah putri pertama dari Bapak Muhammad Abidin Harahap dan Ibu Masdewi Hasibuan. Sebelumnya mengikuti Pendidikan Program Sarjana Farmasi (S1) dan Magister Farmasi (S2) di Universitas Sumatera Utara (USU) Medan. Saat ini adalah Dosen Tetap Program Studi Farmasi Universitas Aufa Royhan Kota Padangsidempuan. Mengampu mata kuliah Farmakologi, Toksikologi, Farmasetika. Selama ini terlibat aktif sebagai pengurus di Ikatan Apoteker Indonesia Pengurus Cabang Tapanuli Selatan.

E-mail: cory.hrp20@gmail.com

Esa Indah Ayudia lahir di Jakarta, pada 6 Januari 1986. Pada tahun 2009 menyelesaikan pendidikan dokter di Universitas Sriwijaya dan pada tahun 2018 menyelesaikan pendidikan Magister Biomedik di Universitas Sriwijaya. Ia tercatat sebagai dosen di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi. Wanita yang kerap disapa Esa ini adalah istri dari Askar Veto Tremudya SE, MM dan anak dari pasangan Prof. Dr. H. Syamsurijal Tan, SE, MA (ayah) dan Hj. Dewi Koriati (ibu).



Iffa Afiqa Khairani lahir di Bandar Lampung, pada 18 November 1995. Wanita yang kerap disapa Iffa ini adalah anak ketiga dari pasangan Agus Muhammad Hariri (ayah) dan Indriyati (ibu). Iffa menempuh pendidikan sarjana di Jurusan Biologi Universitas Lampung pada tahun 2013-2017. Kemudian Iffa melanjutkan pendidikan magister pada universitas yang sama tahun 2018-2019, dan mendapatkan predikat Wisudawan Terbaik ke-I Program Magister Tingkat Universitas periode September 2019. Saat ini Iffa tercatat sebagai dosen tetap di Program Studi

Biologi Institut Teknologi Sumatera (ITERA), dengan alamat korespondensi iffa.khairani@bi.itera.ac.id.



Nita Andriani Lubis lahir di Padangsidempuan, pada 24 Desember 1980. Ia tercatat sebagai lulusan Sarjana Biologi dan Magister Biomedik di Universitas Sumatera Utara. Dosen di Politeknik Kesehatan Kemenkes Medan.



Anggraeni Sih Prabandari, atau biasa disapa Anggi lahir di kota gablek, Wonogiri pada 11 Juni 1985. Saat ini, penulis tercatat sebagai dosen tetap pada Program Studi Teknologi Laboratorium Medis Politeknik Santo Paulus Surakarta. Latar belakang pendidikannya adalah S1 Biologi di Universitas Gadjah Mada dan S2 Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Keperawatan dan Kesehatan Masyarakat Universitas Gadjah Mada Yogyakarta dengan konsentrasi utama biokimia dan biologi molekuler. Selain sebagai pengajar, ibu dari Keenan dan Ellie juga aktif melakukan kegiatan penelitian dengan fokus utama pada bidang mikrobiologi dan biologi molekuler.

Miftahurrahmah lahir di Jambi pada 27 Desember 1986. Ia tercatat sebagai lulusan Ilmu Bedah Anak, Universitas Padjadjaran. Wanita yang kerap disapa Mifta ini adalah anak pertama dari pasangan A. Khalik (ayah) dan Siti Asiah (ibu). Sejak tahun 2010 berkiprah sebagai seorang dosen di fakultas kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi



Mulia Safrida Sari, lahir di Meulaboh, Aceh Barat, 17 September 1990. Meraih gelar Sarjana Pendidikan di Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Samudra pada tahun 2013. Kemudian, melanjutkan studi Magister Biologi di Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati (SITH) Institut Teknologi Bandung dan lulus pada tahun 2017. Pada tahun 2019, ia kembali ke Universitas Samudra dan bertugas sebagai staf pengajar di Program Studi Biologi Fakultas Teknik Universitas Samudra hingga saat ini.

Mengampu mata kuliah biologi dasar, fisiologi hewan, embriologi hewan, toksikologi reproduksi dan perkembangan, bioteknologi tumbuhan, bioproses, dan beberapa mata kuliah yang terkonsentrasi di bidang zoologi. Ia juga aktif membimbing mahasiswa dalam kegiatan akademik dan melakukan penelitian di bidang Fisiologi Hewan dan Bioteknologi Tumbuhan. Karya-karyanya berupa artikel ilmiah telah dipublikasikan dalam beberapa jurnal nasional dan jurnal internasional.



Jeane Siswitasari Mulyana lahir di Bogor, 10 Januari 1993. Jeane merupakan anak pertama dari pasangan Abdi Mulyana (ayah) dan Yanti Puspita Sari (ibu). Ia menempuh pendidikan Sarjana (S1) di Departemen Biologi, IPB University (Institut Pertanian Bogor) pada tahun 2011-2015. Kemudian Jeane meneruskan pendidikan ke program Magister (S2) di Program Studi Biosains Hewan, IPB University. Selama menempuh studi S2, Jeane pernah mengikuti program Six-University Initiative Japan

Indonesia - Joint Degree Master Program (SUIJI-JDP-Ms) di Ehime University, Jepang selama 1 tahun. Saat ini, ia bekerja sebagai dosen tetap di Program Studi Biologi, Jurusan Sains, Institut Teknologi Sumatera (ITERA), dengan alamat korespondensi jeane.mulyana@bi.itera.ac.id.



Isdaryanti adalah anak pertama dari Bapak H. Iskandar dan Ibu Hj. Subaedah, lahir di desa Lamurukung, Kabupaten Bone, Sulawesi Selatan. Penulis merupakan lulusan sarjana Biologi Universitas Hasanuddin. Kemudian, mengambil program magister di Institut Teknologi Bandung pada bidang yang sama. Saat ini penulis menjalani aktivitas sebagai seorang dosen di program studi pendidikan biologi, fakultas keguruan dan ilmu pendidikan, Universitas Sulawesi Barat.

TOKSIKOLOGI DASAR

Peningkatan jumlah populasi manusia secara langsung akan menimbulkan permasalahan dalam bidang kesehatan yang berhubungan dengan gizi, pakaian, tempat tinggal, transportasi dan industri yang dapat meningkatkan polusi dan konsentrasi zat toksik di lingkungan. Zat toksik banyak ditemukan di lingkungan dan dapat terpapar ke dalam sistem biologis secara langsung maupun tidak langsung. Efek negatif dari paparan zat racun tersebut dapat dimulai dari ringan, sedang hingga dapat menyebabkan kematian. Saat ini, konsentrasi para ilmuwan dan akademisi adalah meningkatkan penelitian dan pengujian serta mengidentifikasi dan mencegah efek yang merugikan. Dengan demikian maka resiko gangguan terhadap kesehatan akibat paparan zat toksik juga akan menurun.

Buku "Toksikologi Dasar" dapat membantu memberikan informasi terkait dengan penyebab, mekanisme dan penelitian terbaru tentang toksikologi.

Buku "Toksikologi Dasar" memuat:

Bab 1 Prinsip Dasar Toksikologi

Bab 2 Disposisi Toksikan

Bab 3 Toksikodinamik

Bab 4 Agen Toksikan

Bab 5 Organ Target Toksikan

Bab 6 Karsinogenesis

Bab 7 Toksikologi Genetik

Bab 8 Toksikologi Reproduksi Dan Perkembangan

Bab 9 Toksikologi Industri

Bab 10 Toksikologi Lingkungan

Bab 11 Aplikasi Toksikologi



YAYASAN KITA MENULIS
press@kitamenulis.id
www.kitamenulis.id

