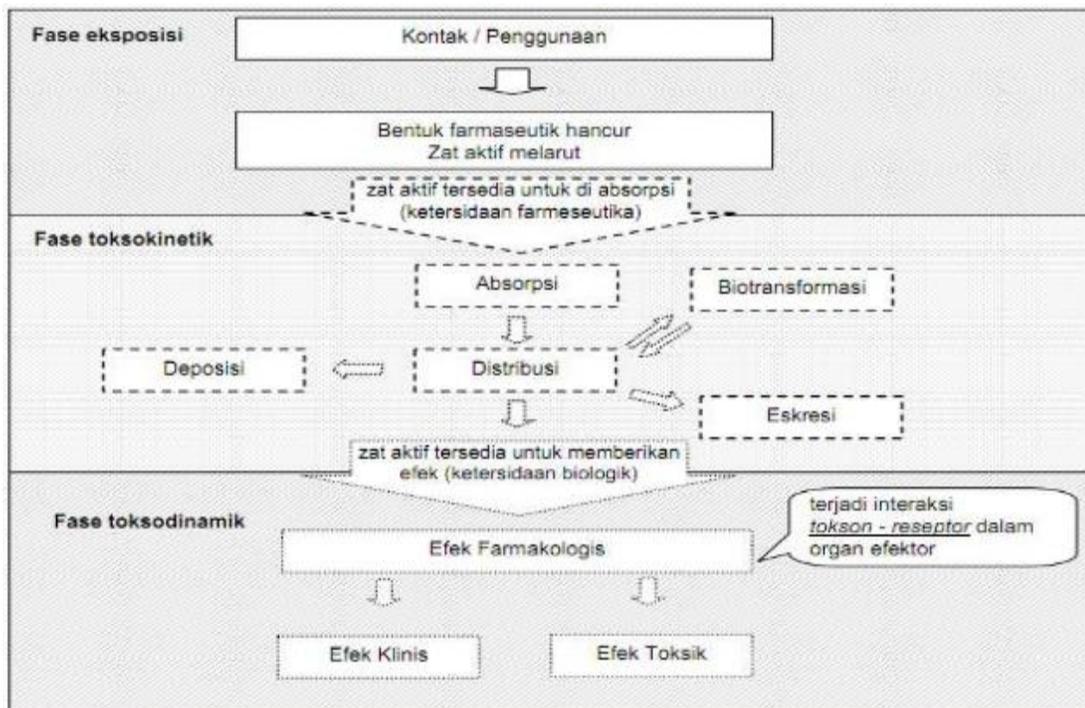


MODUL 5

FASE KERJA TOKSIKAN DAN EFEK TOKSIK

I. Fase Kerja Toksik

Suatu kerja toksik pada umumnya adalah hasil dari sejumlah besar proses, sebagiannya sangat kompleks. Pada berbagai kerja toksik, mekanisme kerjanya dapat dibedakan atas dua jenis, yaitu: Kerja toksik yang dilandasi oleh interaksi kimia antara suatu zat atau metabolitnya dengan substrat biologi dalam pengertian pembentukan suatu ikatan kimia kovalen atau berasaskan suatu perubahan kimia dari substrat biologi sebagai akibat dari suatu perubahan kimia zat. Mekanisme ini jarang terjadi untuk zat yang digunakan sebagai terapeutika. Efek toksik didefinisikan sebagai berbagai keadaan atau faktor yang mempengaruhi efektivitas absorpsi dan distribusi suatu zat dalam tubuh. Efek toksik mempengaruhi atau menentukan keberadaan zat kimia atau metabolitnya dalam sel sasaran atau tempat kerjanya.



Gambar 1. Fase Kerja Zat Toksik

Suatu kerja toksik pada umumnya merupakan hasil dari sederetan proses mulai dari proses biokimia, fisika dan biologi yang begitu kompleks. Proses ini umumnya dikelompokkan dalam tiga fase yaitu Fase Eksposisi meliputi paparan bahan kimia di ambien pada gas/uap, debu, kabut dan fume; Fase Toksokinetik meliputi absorpsi, distribusi penyimpanan, metabolisme, dan ekskresi; Fase Toksodinamika meliputi interaksi antara toksin dengan reseptor dalam organ

a. Fase Eksposisi

Fase eksposisi merupakan fase dimana terjadi kontak suatu organisme dengan xenobiotika, pada umumnya, kecuali radioaktif, hanya dapat terjadi efek toksik/ farmakologi setelah xenobiotika terabsorpsi. Umumnya hanya toksin yang berada dalam bentuk terlarut, terdispersi molekular dapat terabsorpsi menuju sistem sistemik. Dalam konteks pembahasan efek obat, fase ini umumnya dikenal dengan fase farmasetika. Fase farmasetika meliputi hancurnya bentuk sediaan obat, kemudian zat aktif melarut, terdispersi molekular di tempat kontakannya. Sehingga zat aktif berada dalam keadaan siap terabsorpsi menuju sistem sistemik. Fase ini sangat ditentukan oleh faktor-faktor farmasetika dari sediaan farmasi.

Dalam fase ini terjadi kontak antara xenobiotika dengan organisme atau dengan lain kata, terjadi paparan xenobiotika pada organisme. Paparan ini dapat terjadi melalui kulit, oral, saluran pernafasan (inhalasi) atau penyampaian xenobiotika langsung ke dalam tubuh organisme (injeksi). Jika suatu objek biologik terpapar oleh sesuatu xenobiotika, maka, kecuali senyawa radioaktif, efek biologik atau toksik akan muncul, jika xenobiotika tersebut telah terabsorpsi menuju sistem sistemik. Umumnya hanya xenobiotika yang terlarut, terdistribusi molekular, yang dapat diabsorpsi. Dalam hal ini akan terjadi pelepasan xenobiotika dari bentuk farmasetiknya. Misalnya paparan xenobiotika melalui oral (misal sediaan dalam bentuk padat: tablet, kapsul, atau serbuk), maka terlebih dahulu kapsul/tablet akan terdistegrasi (hancur), sehingga xenobiotika akan terlarut di dalam cairan saluran pencernaan. Xenobiotika yang terlarut akan siap terabsorpsi secara normal dalam duodenum dari usus halus dan ditranspor melalui pembuluh kapiler mesenterika menuju vena porta hepatica menuju hati sebelum ke sirkulasi sistemik. Penyerapan xenobiotika sangat tergantung pada konsentrasi dan lamanya kontak antara xenobiotika dengan permukaan organisme yang berkemampuan untuk mengabsorpsi xenobiotika tersebut.

Dalam hal ini laju absorpsi dan jumlah xenobiotika yang terabsorpsi akan menentukan potensi efek biologik/toksik. Pada pemakaian obat, fase ini dikenal dengan fase farmasetika, yaitu semua proses yang berkaitan dengan pelepasan senyawa obat dari bentuk farmasetiknya (tablet, kapsul, salep, dll). Bagian dosis dari senyawa obat, yang tersedia untuk diabsorpsi dikenal dengan ketersediaan farmasetika. Pada kenyataannya sering dijumpai, bahwa sediaan tablet dengan kandungan zat aktif yang sama dan dibuat oleh pabrik farmasi yang berbeda, dapat memberikan potensi efek farmakologik yang berbeda. Hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan ketersediaan farmasetiknya. Perbedaan ketersediaan farmasetika suatu sediaan ditentukan oleh sifat fisiko-kimia,

umpamanya ukuran dan bentuk kristal, demikian pula jenis zat pembantu (tambahan pada tablet) dan metode fabrikasi. Disamping bentuk farmasetika yang berpengaruh jelas terhadap absorpsi dan demikian pula tingkat toksisitas, sifat fisiko-kimia dari xenobiotika (seperti bentuk dan ukuran kristal, kelarutan dalam air atau lemak, konstanta disosiasi) tidak boleh diabaikan dalam hal ini.

Laju absorpsi suatu xenobiotika ditentukan juga oleh sifat membran biologi dan aliran kapiler darah tempat kontak. Suatu xenobiotika, agar dapat diserap/diabsorpsi di tempat kontak, maka harus melewati membran sel di tempat kontak. Suatu membran sel biasanya terdiri atas lapisan biomolekular yang dibentuk oleh molekul lipid dengan molekul protein yang tersebar diseluruh membran. Jalur utama bagi penyerapan xenobiotika adalah saluran cerna, paru-paru, dan kulit. Namun pada keracunan aksidental, atau penelitian toksikologi, paparan xenobiotika dapat terjadi melalui jalur injeksi, seperti injeksi intravena, intramuskular, subkutan, intraperitoneal, dan jalur injeksi lainnya.

- Eksposisi Melalui Kulit

Eksposisi (pemejanan) yang paling mudah dan paling lazim terhadap manusia atau hewan dengan segala xenobiotika, seperti misalnya kosmetik, produk rumah tangga, obat topikal, cemaran lingkungan, atau cemaran industri di tempat kerja, ialah pemejanan sengaja atau tidak sengaja pada kulit. Kulit terdiri atas epidermis (bagian paling luar) dan dermis, yang terletak di atas jaringan subkutan. Tebal lapisan epidermis adalah relatif tipis, yaitu rata-rata sekitar 0,1-0,2 mm, sedangkan dermis sekitar 2 mm. Dua lapisan ini dipisahkan oleh suatu membran basal. Lapisan epidermis terdiri atas lapisan sel basal (*stratum germinativum*), yang memberikan sel baru bagi lapisan yang lebih luar. Sel baru ini menjadi sel duri (*stratum spinosum*) dan, nantinya menjadi sel granuler (*stratum granulosum*). Selain itu sel ini juga menghasilkan keratohidrin yang nantinya menjadi keratin dalam *stratum corneum* terluar, yakni lapisan tanduk. Epidermis juga mengandung melanosit yang mengasilkan pigmen dan juga sel langerhans yang bertindak sebagai makrofag dan limfosit. Dua sel ini belakangan diketahui yang terlibat dalam berbagai respon imun. Dermis terutama terdiri atas kolagen dan elastin yang merupakan struktur penting untuk mengokong kulit. Dalam lapisan ini ada beberapa jenis sel, yang paling banyak adalah fibroblast, yang terlibat dalam biosintesis protein berserat, dan zat-zat dasar, misalnya asam hialuronat, kondroitin sulfat, dan mukopolisakarida. Disamping sel-sel tersebut, terdapat juga sel lainnya antara lain sel lemak, makrofag, histosit, dan mastosit. Di bawah dermis terdapat jaringan subkutan. Selain itu, ada beberapa struktur lain misalnya folikel rambut, kelenjar keringan, kelenjar sebacea, kapiler pembuluh darah dan unsur syaraf. Pejanan kulit terhadap toksion sering mengakibatkan berbagai lesi (luka), namun tidak jarang toksion dapat juga terabsorpsi dari permukaan kulit menuju sistem sistemik.

- Eksposisi Melalui jalur Inhalasi

Pemejanaan xenobiotika yang berada di udara dapat terjadi melalui penghirupan xenobiotika tersebut. Tokson yang terdapat di udara berada dalam bentuk gas, uap, butiran cair, dan partikel padat dengan ukuran yang berbeda-beda. Disamping itu perlu diingat, bahwa saluran pernafasan merupakan sistem yang kompleks, yang secara alami dapat menseleksi partikel berdasarkan ukurannya. Oleh sebab itu ambilan dan efek toksik dari tokson yang dihirup tidak saja tergantung pada sifat toksisitasnya tetapi juga pada sifat fisiknya.

Saluran pernafasan terdiri atas nasofaring, saluran trakea dan bronkus, serta acini paru-paru, yang terdiri atas bronkiol pernafasan, saluran alveolar, dan alveoli. Nasofaring berfungsi membuang partikel besar dari udara yang dihirup, menambahkan uap air, dan mengatur suhu. Umumnya partikel besar ($> 10 \mu\text{m}$) tidak memasuki saluran napas, kalau masuk akan diendapkan di hidung dan dienyahkan dengan diusap, dihembuskan dan terbangkis. Saluran trakea dan bronkus berfungsi sebagai saluran udara yang menuju alveoli. Trakea dan bronki dibatasi oleh epitel bersilia dan dilapisi oleh lapisan tipis lendir yang disekresi dari sel tertentu dalam lapisan epitel. Dengan silia dan lendirnya, lapisan ini dapat mendorong naik partikel yang mengendap pada permukaan menuju mulut. Partikel yang mengandung lendir tersebut kemudian dibuang dari saluran pernafasan dengan diludahkan atau ditelan. Namun, butiran cairan dan partikel padat yang kecil juga dapat diserap lewat difusi dan fagositosis. Fagosit yang berisi partikel-partikel akan diserap ke dalam sistem limfatik. Beberapa partikel bebas dapat juga masuk ke saluran limfatik. Partikel-partikel yang dapat terlarut mungkin diserap lewat epitel ke dalam darah. Alveoli merupakan tempat utama terjadinya absorpsi xenobiotika yang berbentuk gas, seperti carbon monoksida, oksida nitrogen, belerang dioksida atau uap cairan, seperti bensen dan karbontetraklorida. Kemudahan absorpsi ini berkaitan dengan luasnya permukaan alveoli, cepatnya aliran darah, dan dekatnya darah dengan udara alveoli. Laju absorpsi bergantung pada daya larut gas dalam darah. Semakin mudah larut akan semakin cepat diabsorpsi.

- Eksposisi melalui jalur saluran cerna

Pemejanaan tokson melalui saluran cerna dapat terjadi bersama makanan, minuman, atau secara sendiri baik sebagai obat maupun zat kimia murni. Pada jalur ini mungkin tokson terserap dari rongga mulut (sub lingual), dari lambung sampai usus halus, atau eksposisi tokson dengan sengaja melalui jalur rektal. Kecuali zat yang bersifat basa atau asam kuat, atau zat yang dapat merangsang mukosa, pada umumnya tidak akan memberikan efek toksik kalau tidak diserap. Cairan getah lambung bersifat sangat asam, sehingga senyawa asam-asam lemah akan berada dalam bentuk non-ion yang lebih mudah larut dalam lipid dan mudah terdifusi,

sehingga senyawa-senyawa tersebut akan mudah terserap di dalam lambung. Berbeda dengan senyawa basa lemah, pada cairan getah lambung akan terionkan oleh sebab itu akan lebih mudah larut dalam cairan lambung. Senyawa basa lemah, karena cairan usus yang bersifat basa, akan berada dalam bentuk non-ioniknya, sehingga senyawa basa lemah akan lebih mudah terserap melalui usus ketimbang lambung. Pada umumnya toksin melintasi membran saluran pencernaan menuju sistem sistemik dengan difusi pasif, yaitu transpor dengan perbedaan konsentrasi sebagai daya dorongnya. Namun disamping difusi pasif, juga dalam usus, terdapat juga transpor aktif, seperti transpor yang terfasilitasi dengan zat pembawa (carrier), atau pinositosis.

b. Interaksi Selama Fase Toksikokinetik

Proses biologik yang terjadi pada fase toksikokinetik umumnya dikelompokkan ke dalam proses invasi dan evisi. Proses invasi terdiri dari absorpsi, transpor, dan distribusi, sedangkan evisi juga dikenal dengan eliminasi. Absorpsi suatu xenobiotika adalah pengambilan xenobiotika dari permukaan tubuh (disini termasuk juga mukosa saluran cerna) atau dari tempat-tempat tertentu dalam organ dalaman ke aliran darah atau sistem pembuluh limfe. Apabila xenobiotika mencapai sistem sirkulasi sistemik, xenobiotika akan ditranspor bersama aliran darah dalam sistem sirkulasi. WEISS (1990) membagi distribusi ke dalam konveksi (transpor xenobiotika bersama peredaran darah) dan difusi (difusi xenobiotika di dalam sel atau jaringan).

Sedangkan eliminasi (evisi) adalah semua proses yang dapat menyebabkan penurunan kadar xenobiotika dalam sistem biologi / tubuh organisme, proses tersebut reaksi biotransformasi dan ekskresi. Sederetan proses tersebut sering disingkat dengan ADME, yaitu: adsorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi. Proses absorpsi akan menentukan jumlah xenobiotika (dalam bentuk aktifnya) yang dapat masuk ke sistem sistemik atau mencapai tempat kerjanya. Jumlah xenobiotika yang dapat masuk ke sistem sistemik dikenal sebagai ketersediaan biologi / hayati. Keseluruhan proses pada fase toksikokinetik ini akan menentukan efficacy (kemampuan xenobiotika menghasilkan efek), efektifitas dari xenobiotika, konsentrasi xenobiotika di reseptor, dan durasi dari efek farmakodinamiknya.

Farmakokinetik dapat juga dipandang suatu bidang ilmu, yang mengkaji perubahan konsentrasi (kinetika) dari xenobiotika di dalam tubuh organisme sebagai fungsi waktu. Secara umum toksikokinetik menelaah tentang laju absorpsi xenobiotika dari tempat paparan ke sistem peredaran darah, distribusi di dalam tubuh, bagaimana enzim tubuh memetabolismenya, dari mana dan bagaimana toksin atau metabolitnya dieliminasi dari dalam tubuh.

✓ Absorpsi

Absorpsi ditandai oleh masuknya xenobiotika/toksin dari tempat kontak (paparan) menuju sirkulasi sistemik tubuh atau pembuluh limfe. Absorpsi didefinisikan sebagai jumlah xenobiotika yang mencapai sistem sirkulasi sistemik dalam bentuk tidak berubah. Toksin dapat

terabsorpsi umumnya apabila berada dalam bentuk terlarut atau terdispersi molekular. Absorpsi sistemik toksion dari tempat extravaskular dipengaruhi oleh sifat-sifat anatomik dan fisiologik tempat absorpsi (sifat membran biologis dan aliran kapiler darah tempat kontak), serta sifat-sifat fisiko-kimia toksion dan bentuk farmaseutik toksion (tablet, salep, sirup, aerosol, suspensi atau larutan). Jalur utama absorpsi toksion adalah saluran cerna, paru-paru, dan kulit. Pada pemasukan toksion langsung ke sistem sirkulasi sistemik (pemakaian secara injeksi), dapat dikatakan bahwa toksion tidak mengalami proses absorpsi. Absorpsi suatu xenobiotika 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 „barier“ yaitu batas pemisah antara lingkungan dalam dan luar. Pada awalnya membran biologi dipandang sebagai susunan sel, yang tersusun dengan cara yang sama. Namun hasil penelitian menunjukkan, bahwa terdapat perbedaan yang jelas dalam struktur membran pada berbagai jaringan. Pandangan ini pertama kali dikemukakan oleh LEONARD dan SINGER dengan model FluidMosaik-nya. Menurut model ini membran terdiri atas lapisan rangkap lipid dan protein, seperti pulau, terikat di dalamnya atau di atasnya dan dengan demikian membentuk mosaik. Seluruh protein yang mencapai membran membentuk pori dalam lapisan rangkap lipid. Dengan demikian telah digambarkan bahwa membran biologik tidak statik melainkan dinamik, yang diartikan berubah secara terus menerus. Transpor xenobiotika lewat membran sel. Penetrasi xenobiotika 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” (a) Difusi pasif. Difusi pasif merupakan bagian terbesar dari proses transmembran bagi umumnya xenobiotika. Tenaga pendorong untuk difusi ini adalah perbedaan konsentrasi xenobiotika pada kedua sisi membran sel dan daya larutnya dalam lipid.

✓ Distribusi

Setelah xenobiotika mencapai sistem peredaran darah, ia bersama darah akan diedarkan/ didistribusikan ke seluruh tubuh. Dari sistem sirkulasi sistemik ia akan terdistribusi lebih jauh melewati membran sel menuju sistem organ atau ke jaringan-jaringan tubuh. Distribusi suatu xenobiotika di dalam tubuh dapat dipandang sebagai suatu proses transpor reversibel suatu xenobiotika dari satu lokasi ke tempat lain di dalam tubuh. Di beberapa buku referensi juga menjelaskan, bahwa distribusi adalah proses dimana xenobiotika secara reversibel meninggalkan aliran darah dan masuk menuju interstitium (cairan ekstraselular) dan/atau masuk ke dalam sel dari jaringan atau organ. Guna mempermudah 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 kompartimen tunggal. Dimana pada model ini tubuh dipandang sebagai satu ruang yang homogen (seperti satu ember besar), dalam hal ini distribusi xenobiotika hanya ditentukan oleh daya konveksi di dalam ember. Namun pada kenyataannya, agar xenobiotika dapat ditransportasi dari saluran kapiler pembuluh darah menuju sel-sel pada jaringan tubuh, haruslah melewati membran biologis, yaitu membran yang menyelimuti sel-sel di dalam tubuh. Fakta menyatakan, bahwa suatu transpor transmembran dapat terjadi apabila minimal terdapat dua ruang yang dibatasi oleh membran. Sehingga lebih lanjut tubuh minimal dibagi menjadi dua ruang sebut saja kompartimen intraselular dan ekstraselular. Sekitar 75% dari bobot tubuh manusia merupakan ruang intrasel, sedangkan sisanya sekitar 22% 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, air humor, perilymfe, dan endolimfe serta cairan dalam rongga tubuh dan organ berrongga). Distribusi xenobiotika di dalam tubuh umumnya melalui proses transpor, yang pada mana dapat dikelompokkan ke dalam dua proses utama, yaitu konveksi (transpor xenobiotika bersama aliran darah) dan transmembran (transpor xenobiotika melewati membran biologis). Distribusi suatu xenobiotika di dalam tubuh dipengaruhi oleh: tercampurnya xenobiotika di dalam darah, laju aliran darah, dan 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. Transpor transmembran dapat berlangsung melalui proses difusi pasif, difusi terfasilitasi, difusi aktif, filtrasi melalui poren, atau proses fagositosis.

✓ **Ekskresi**

Setelah diabsorpsi dan didistribusikan di dalam tubuh, xenobiotika/tokson dapat dikeluarkan dengan cepat atau perlahan. Xenobiotika dikeluarkan baik dalam bentuk asalnya maupun sebagai metabolitnya. Jalur ekskresi utama adalah melalui ginjal bersama urin, tetapi hati dan paru-paru juga merupakan alat ekskresi penting bagi tokson tertentu. Disamping itu ada juga jalur ekskresi lain yang kurang penting seperti, kelenjar keringan, kelenjar ludah, dan kelenjar mamai. Ekskresi urin. Ginjal sangat memegang peranan penting dalam mengekskresi baik senyawa eksogen (xenobiotika) maupun senyawa endogen, yang pada umumnya tidak diperlukan lagi oleh tubuh. Proses utama ekskresi renal dari xenobiotika adalah: filtrasi glomerular, sekresi aktif tubular, dan resorpsi pasif tubular. Pada filtrasi glomerular, ukuran molekul memegang peranan penting. Molekul-molekul dengan diameter

yang lebih besar dari 70 Å atau dengan berat lebih besar dari 50 kilo Dalton (k Da) tidak dapat melewati filtrasi glomerular. Oleh sebab itu hanya senyawa dengan ukuran dan berat lebih kecil akan dapat terekskresi. Xenobiotika yang terikat dengan protein plasma tentunya tidak dapat terekskresi melalui ginjal. Resorpsi pasif tubular ditentukan oleh gradien konsentrasi xenobiotika antara urin dan plasma di dalam pembuluh tubuli. Berbeda dengan resorpsi tubular, sekresi tubular melibatkan proses transpor aktif. Suatu toksin dapat juga dikeluarkan lewat tubulus ke dalam urin dengan difusi pasif. Ekskresi empedu. Hati juga merupakan alat tubuh yang penting untuk ekskresi xenobiotika, terutama untuk senyawa-senyawa dengan polaritas yang tinggi (anion dan kation), kojugat yang terikat pada protein plasma, dan senyawa dengan berat molekul lebih besar dari 300. Umumnya, begitu senyawa tersebut terdapat dalam empedu, mereka tidak akan diserap kembali ke dalam darah dan dikeluarkan lewat feses. Namun terdapat pengecualian kojugat glukuronida, dimana kojugat ini oleh mikroflora usus dapat dipecah menjadi bentuk bebasnya dan selanjutnya akan diserap kembali menuju sistem sirkulasi sistemik. Peran pentingnya ekskresi empedu telah ditunjukkan oleh beberapa percobaan, dimana toksisitas dietilstibestrol meningkat 130 kali pada tikus percobaan yang saluran empedunya diikat. 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. Jalur lain. Jalur ekskresi ini umumnya mempunyai peranan yang sangat kecil dibandingkan jalur utama di atas, jalur-jalur ekskresi ini seperti, ekskresi cairan bersama feses, ekskresi toksin melalui kelenjar mammai (air susu ibu, ASI), keringan, dan air liur. Jalur ekskresi lewat kelenjar mammai menjadi sangat penting ketika kehadiran zat-zat racun dalam ASI akan terbawa oleh ibu kepada bayinya atau dari susu sapi ke manusia. Karena air susu bersifat agak asam, maka senyawa basa akan mencapai kadar yang lebih tinggi dalam susu daripada dalam plasma, dan sebaliknya untuk senyawa yang bersifat asam. Senyawa lipofilik, misalnya DDT dan PCB juga mencapai kadar yang lebih tinggi dalam susu karena kandungan lemaknya dalam susu yang relatif tinggi.

✓ **Metabolisme**

Xenobiotika yang masuk ke dalam tubuh akan diperlakukan oleh sistem enzim tubuh, sehingga senyawa tersebut akan mengalami perubahan struktur kimia dan pada akhirnya dapat diekskresi dari dalam tubuh. Proses biokimia yang dialami oleh "xenobiotika" dikenal dengan reaksi biotransformasi yang juga dikenal dengan reaksi metabolisme.

Biotransformasi atau metabolisme pada umumnya berlangsung di hati dan sebagian kecil di organ-organ lain seperti: ginjal, paru-paru, saluran pencernaan, kelenjar susu, otot, kulit atau di darah. Secara umum proses biotransformasi dapat dibagi menjadi dua fase, yaitu fase I (reaksi fungsionalisasi) dan fase II (reaksi konjugasi). Dalam fase pertama ini toksin akan mengalami pemasukan gugus fungsi baru, perubahan gugus fungsi yang ada atau reaksi penguraian melalui reaksi oksidasi (dehalogenasi, dealkilasi, deaminasi, desulfurisasi, pembentukan oksida, hidrosilasi, oksidasi alkohol dan oksidasi aldehida); reaksi reduksi (reduksi azo, reduksi nitro reduksi aldehid atau keton) dan hidrolisis (hidrolisis dari ester amida). Pada fase II ini toksin yang telah siap atau termetabolisme melalui fase I akan terkopel (membentuk konjugat) atau melalui proses sintesis dengan senyawa endogen tubuh, seperti: Konjugasi dengan asam glukuronida asam amino, asam sulfat, metilasi, alkilasi, dan pembentukan asam merkaptofurat. Enzim-enzim yang terlibat dalam biotransformasi pada umumnya tidak spesifik terhadap substrat. Enzim ini (seperti monooksigenase, glukuronidase) umumnya terikat pada membran dari retikulum endoplasmik dan sebagian terlokalisasi juga pada mitokondria, disamping itu ada bentuk terikat sebagai enzim terlarut (seperti 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 (seperti: hormon steroid, bilirubin, asam urat, dll). Selain organ-organ tubuh, bakteri flora usus juga dapat melakukan reaksi metabolisme, khususnya reaksi reduksi dan hidrolisis.

c. Interaksi Selama Fase Toksikodinami

Fase Toksodinamik adalah interaksi antara toksin dengan reseptor (tempat kerja toksik) dan juga proses-proses yang terkait dimana pada akhirnya muncul efek toksik/farmakologik. Interaksi toksin-reseptor umumnya merupakan interaksi yang bolak-balik (reversibel). Hal ini mengakibatkan perubahan fungsional, yang lazim hilang, bila xenobiotika tereliminasi dari tempat kerjanya (reseptor). Selain interaksi reversibel, terkadang terjadi pula interaksi tak bolak-balik (irreversibel) antara xenobiotika dengan substrat biologik. Interaksi ini didasari oleh interaksi kimia antara xenobiotika dengan substrat biologi dimana terjadi ikatan kimia kovalen yang bersifat irreversibel atau berdasarkan perubahan kimia dari substrat biologi akibat dari suatu perubahan kimia dari xenobiotika, seperti pembentukan peroksida. Terbentuknya peroksida ini mengakibatkan luka kimia pada substrat biologi. Masuknya beberapa racun bersama-sama, yang cara kerjanya sangat berbeda satu dari yang lainnya, seringkali mempertinggi risiko karena dengan kerja zat yang satu tidak jarang kemampuan pertahanan tubuh berkurang hingga daya tahan tubuh terhadap racun

lainnya juga berkurang. Dalam hal ini terutama pada kerja karsinogenik dan mutagenik, karena biasanya jika dua karsinogen atau dua mutagen bekerja, akan terjadi sumasi (penjumlahan) dari kerja kedua zat tersebut. Juga kontak sebelumnya dengan zat karsinogen atau mutagen patut diperhitungkan. Sumasi kerja dapat pula terjadi pada kerusakan kronis yang terjadi sebelumnya. Contohnya, perokok berat terutama rokok putih seringkali menderita bronkhitis kronis, dan patut dipertanyakan apakah orang ini harus ditempatkan pada kedudukan dimana terjadi rangsangan tambahan lagi bagi saluran napasnya. Pada umumnya setiap orang yang bekerja pada suatu tempat yang mengharuskannya berkontak dengan zat yang dengan cara apapun dapat menimbulkan kerusakan kronis, sebaiknya waktu kerja dibatasi. Misalnya, setelah waktu eksposisi tertentu, diadakan pertukaran atau mutasi kerja. Risiko keracunan di tempat pekerjaan akan lebih tinggi pada orang yang selalu minum obat atau yang selalu merokok. Penggolongan interaksi toksikodinamik dari zat aktif biologi dapat digunakan untuk mengenal dan mengatasi persoalan yang timbul akibat pemakaian kombinasi beberapa zat. Pada kombinasi dua zat dapat terjadi kemungkinan berikut: (1) kombinasi suatu zat aktif A dengan zat B yang tak aktif akan tetapi dapat mengubah kerja zat A, dan (2) kombinasi dua zat, yang keduanya aktif.

- Antagonisme

Antagonisme Persaingan (Kompetitif). Pada jenis antagonisme ini, agonis dan antagonis bekerja pada pusat aktif yang sama, reseptor yang sama. Antagonis mendesak agonis dari tempat kerjanya. Jenis antagonisme semacam ini terjadi antara metabolit dan antimetabolit, vitamin dan antivitamin, histamin dan antihistamin, kolinergika dan antikolinergika, dll. Antagonis persaingan (kompetitif) dapat mengambil tempat agonis tetapi tak dapat mengambil alih fungsi agonis tersebut. Antagonisme persaingan penting dalam bidang toksikologi, karena banyak antidot mendasarkan kerjanya pada antagonisme ini.

Antagonisme Kimia. Antagonisme kimia atau antagonisme dengan penetralan (netralisasi) adalah suatu bentuk antagonisme, yang dalam peristiwa ini antagonis bereaksi secara kimia dengan agonis dan kemudian menginaktifkannya. Jenis antagonisme ini juga sering berguna pada penanganan keracunan. Antagonisme kimia terjadi pada fase toksokinetik.

Antagonisme non-kompetitif. Pada antagonisme non kompetitif, antagonis mengganggu timbulnya efek oleh agonis. Tanpa bereaksi sendiri dengan agonis ataupun reseptor spesifiknya. Hal ini berarti bahwa suatu antagonis non kompetitif bekerja pada salah satu tingkat reaksi biokimia atau biofisika, yang ada setelah interaksi agonis-reseptor menuju efek sesungguhnya. Beberapa antagonis non kompetitif dengan cara kerja

yang berbeda dapat saja mengantagonisasi agonis yang sama, sedangkan satu antagonis non kompetitif dapat pula mengantagonis (melawan) berbagai agonis dengan tempat kerja yang berbeda. Sejumlah antidot terutama yang digunakan untuk penanganan simptomatik keracunan, bekerja sebagai antagonis non kompetitif.

Antagonisme fungsi. Yang dimaksud dengan antagonisme fungsi adalah jika efek suatu agonis diperlemah oleh efek berlawanan dari agonis lain yang bekerja pada sistem sel yang sama tetapi pada reseptor yang berlainan.

Antagonisme fisiologi mirip dengan antagonisme fungsi. Disini juga terjadi antagonisme antara dua agonis, tetapi agonis bekerja pada sistem sel yang berbeda dan menimbulkan efek berlawanan pada sistem sel ini sehingga efek yang diukur merupakan resultante kedua efek tersebut.

- Sinergisme

Berbagai jenis sinergisme terjadi pada interaksi selama fase eksposis dan toksokinetik. Misalnya, sinergisme antara suatu toksin dengan zat, yang meninggikan absorpsinya atau yang menghambat inaktivasi biokimia atau ekskresinya. Sinergisme lain yang juga terjadi pada fase toksikokinetik, ialah naiknya pembentukan metabolit toksik oleh senyawa yang menaikkan kapasitas sistem enzim di hati dengan induksi. Sedangkan sinergisme pada fase toksikodinamik terutama sinergisme zat karsinogenik dan mutagenik.

II. Pengaruh Zat Toksik

Masuknya racun ke dalam tubuh makhluk hidup dapat melalui berbagai cara seperti melalui absorpsi, tertelan melalui mulut, terhirup dan lain-lain. Jalur utama bahan toksik untuk dapat masuk ke dalam tubuh manusia adalah melalui absorpsi, distribusi dan ekskresi pada paru-paru (pernapasan/inhalasi), kulit (topikal), pencernaan (ingesti) dan injeksi.

1. Absorpsi

Bahan toksik akan diserap oleh tubuh melalui paru-paru, kulit dan saluran pencernaan kemudian masuk ke dalam aliran darah dan sistem kelenjar getah bening. Bahan toksik tersebut kemudian diangkut ke seluruh tubuh. Selain berbahaya tanpa diabsorpsi, bahan toksik tersebut tajam dan menyebabkan karat (korosif) yang bereaksi pada titik singgunghnya.

a. Via paru-paru

Faktor yang berpengaruh pada absorpsi bahan toksik dalam sistem pernapasan adalah bentuk bahan misalnya gas dan uap; aerosol; dan ukuran partikel; zat yang terlarut dalam lemak dan air. Paru-paru dapat mengabsorpsi bahan toksik dalam jumlah besar karena area permukaan yang luas dan aliran darah yang cepat.

b. Via kulit

Kulit terdiri dari tiga lapisan yaitu epidermis (lapisan terluar), dermis (lapisan tengah) dan hypodermis (lapisan paling dalam). Epidermis dan dermis berisi keringat, kantung minyak dan akar rambut. Bahan toksik paling banyak terabsorpsi melalui lapisan epidermis. Absorpsi bahan toksik melalui epidermis tergantung pada kondisi kulit, ketipisan kulit, kelarutannya dalam air dan aliran darah pada titik singgung. Akibat bahan toksik antara lain pengikisan atau pertukaran lemak pada kulit yang terekspos dengan bahan alkali atau asam dan pengurangan pertahanan epidermis.

c. Via saluran pencernaan

Absorpsi bahan toksik dapat terjadi di sepanjang saluran pencernaan (gastro-intestinal tract). Faktor yang mempengaruhi terjadinya absorpsi adalah sifat kimia dan fisik bahan tersebut serta karakteristiknya seperti tingkat keasaman atau kebasahan.

2. Distribusi

Setelah absorpsi bahan toksik terjadi, maka bahan tersebut didistribusikan ke seluruh tubuh melalui darah, kelenjar getah bening atau cairan tubuh yang lain oleh darah. Distribusi bahan beracun tersebut :

- a. Disimpan dalam tubuh pada hati, tulang dan lemak
- b. Dikeluarkan melalui feses, urine atau pernapasan Mengalami biotransformasi
- c. Metabolisme dimana bentuk akhirnya lebih siap dikeluarkan

3. Ekskresi

Ekskresi bahan toksik dapat terjadi melalui hembusan udara atau pernapasan, dan dari sekresi melalui keringat, air susu, feses dan urine. Toksikogen dikeluarkan dalam bentuk asal, sebagai metabolit dan atau konjugat.

a. Ekskresi urin

Ginjal membuang toksikan dari tubuh dengan mekanisme yang serupa dengan mekanisme yang digunakan untuk membuang hasil akhir metabolisme faali, yaitu dengan filtrasi glomerulus, difusi tubuler dan sekresi tubuler.

b. Ekskresi empedu

Hati juga merupakan alat tubuh yang penting untuk ekskresi toksikan, terutama untuk senyawa yang polaritasnya tinggi (anion dan kation), konjugat yang terikat pada protein plasma, dan senyawa yang BM-nya lebih besar dari 300. Pada umumnya begitu senyawa ini berada dalam emped, senyawa ini tidak akan diserap kembali ke dalam darah dan dikeluarkan lewat feses. Tetapi ada pengecualian, misalnya konjugat glukuronoid yang dapat dihidrolisis oleh flora usus menjadi toksikan bebas yang diserap kembali.

c. Via Paru-paru

Zat yang berbentuk gas pada suhu badan terutama diekskresikan lewat paru-paru. Cairan yang mudah menguap juga dengan mudah keluar lewat udara ekspirasi. Cairan yang mudah larut misalnya kloroform dan halotan mungkin diekskresikan sangat lambat karena ditimbun dalam jaringan lemak dan karena terbatasnya volume ventilasi. Ekskresi toksikan melalui paru-paru terjadi karena difusi sederhana lewat membran sel.

d. Via Jalur lain

Saluran cerna bukan jalur utama ekskresi toksikan. Oleh karena lambung dan usus manusia masing-masing mensekresi kurang lebih tiga liter cairan setiap hari, maka beberapa toksikan dikeluarkan bersama cairan tersebut. Hal ini terjadi terutama lewat difusi sehingga lajunya bergantung pada pKa toksikan dan pH lambung dan usus. Ekskresi toksikan lewat air susu ibu (ASI), ditinjau dari sudut toksikologi amat penting karena lewat air susu ibu ini racun terbawa dari ibu kepada bayi yang disusunya. Ekskresi ini terjadi melalui difusi sederhana. Oleh karena itu seorang ibu yang sedang menyusui harus berhati-hati dalam hal makanan terutama kalau sedang mengonsumsi obat.

Racun yang berasal dari zat kimia umumnya mempunyai pengaruh local dan sistematik. Pengaruh *local* adalah pengaruh zat kimia secara local (daerah tertentu) yang diakibatkan oleh adanya kontak langsung zat kimia dengan objek (bagian tubuh makhluk

hidup), misalnya kebakaran kulit oleh kehadiran asam kuat atau basa kuat. Sedangkan pengaruh *sistematik* adalah pengaruh yang diakibatkan oleh zat kimia yang menyebar ke berbagai bagian tubuh makhluk hidup yang disebabkan oleh absorpsi zat kimia ke dalam bagian tubuh, misalnya pengaruh keracunan yang disebabkan oleh masuknya merkuri atau timbale ke dalam tubuh yang dapat mempengaruhi berbagai jenis target di dalam tubuh makhluk hidup dan manusia.

Pengaruh sistematik dapat berupa pengaruh akut dan pengaruh kronik. *Pengaruh akut* adalah keracunan yang berlangsung sangat cepat oleh kehadiran zat kimia di dalam tubuh makhluk hidup, sedangkan *pengaruh kronik* adalah keracunan yang berlangsung sangat lambat oleh kehadiran zat kimia di dalam tubuh makhluk hidup dan pengaruh ini baru diketahui setelah dalam jangka waktu yang cukup lama. Pengaruh akut sangat mudah mudah dikenali karena kehadiran zat kimia ke dalam tubuh akan langsung memberikan dampak negative berupa luka, terbakar, sakit, atau gejala lainnya yang berlangsung sangat cepat. Akan tetapi pengaruh kronik sangat sulit untuk dikenali karena berlangsungnya lambat, yaitu membutuhkan waktu yang lamamulai dari masuknya zat ke dalam tubuh sampai terjadinya gejala penyakit dan sakit yang diakibatkan oleh racun tersebut.

Sebagai contoh, pengaruh sistematik akut dapat dilihat melalui perbandingan pengaruh beberapa zat kimia yang masuk ke dalam tubuh manusia, yaitu masuknya sianida ke dalam tubuh dapat mengakibatkan kematian hanya beberapa detik saja, masuknya gas CO pada konsentrasi tertentu akan dapat mengakibatkan kematian dalam beberapa menit. Sedangkan kehadiran zat kimia lain seperti parathion ke dalam tubuh akan dapat mengakibatkan kematian setelah beberapa jam, sementara konsumsi thalium akan mengakibatkan kematian setelah beberapa hari. Keracunan sistematik yang akut dapat juga tidak diprnsruhi fatal terhadap makhluk hidup karena hanya memberikan luka pada bagian organ tubuh. Selain jenis zat kimia, pengaruh akut zat kimia ini juga sangat berhubungan dengan konsentrasi zat kimia yang masuk ke dalam tubuh sehingga pada dosis yang aman maka makhluk hidup akan terhindar dari keracunan, sementara pada dosis diluar ambang batas akan mengakibatkan efek racun.

III. Pengaruh Toksisitas Sistemik Kronik

Pengaruh toksisitas sistematik kronik adalah pengaruh racun yang diakibatkan oleh kehadiran zat kimia dalam jumlah kecil dalam jangka waktu yang

cukup lama. Gejala yang ditimbulkan dari racun yang bersifat kronik ini baru timbul setelah berlangsung dalam jangka waktu yang relative lama. Misalnya beberapa tahun setelah kontak atau mengkonsumsi zat kimia tersebut, sehingga sering kali dalam diagnosis nya nama zat kimia yang menjadi penyebabnya sulit ditelusuri. Beberapa senyawa yang mempunyai efek kronik digolongkan sebagai senyawa karsinogenik, mutagenic, teratogenik dan sensitizers.

1. Karsinogenik

Karsinogenik adalah senyawa kimia yang dapat mengakibatkan penyakit kanker. Senyawa karsinogenik diklasifikasikan sebagai berikut :

a. Karsinogenik Tipe I

Yaitu senyawa kimia yang sudah pasti diketahui menyebabkan kanker pada manusia, misalnya asbestos, senyawa aromatis.

b. Karsinogenik Tipe II,

Yaitu senyawa kimia yang diketahui sudah pasti menyebabkan kanker kepada hewan dan diduga akan mengakibatkan kanker pada manusia, misalnya formaldehida.

c. Karsinogenik Tipe III

Yaitu senyawa kimia yang perlu dipertimbangkan dan diduga memiliki potensi akan mengakibatkan kanker akan tetapi belum cukup data untuk meyakinkannya, misalnya kloroform.

2. Mutagenic

Mutagenic adalah senyawa kimia yang dapat mengakibatkan perubahan kimia bahan genetik (DNA) di dalam inti sel (nucleus). Efek mutagenic mungkin tidak atau belum nyata terlihat kepada individu yang terkena senyawa mutagenic tersebut, akan tetapi perubahan DNA (mutasi) akan dapat mengakibatkan pengaruh terhadap generasi berikutnya, misalnya terjadinya cacat lahir atau penyakit genetik lainnya pada keturunan pertama atau generasi berikutnya.

3. Teratogenik

Teratogenik adalah senyawa kimia yang dapat merusak janin yang mengakibatkan kelainan (cacat lahir). Beberapa senyawa yang diduga memiliki efek teratogenik di dalam lingkungan diantaranya adalah senyawa dioksin yang dihasilkan dari pembakaran sampah, senyawa

organic merkuri yang terbentuk dari limbah merkuri, dan karbon monoksida yang dihasilkan dari mesin industry dan kendaraan bermotor.

4. Sensitizer

Sensitizer adalah senyawa kimia yang dapat mengakibatkan alergi terhadap individu tertentu namun keberadaan senyawa itu ditoleransi oleh sebagian besar populasi di dalam lingkungannya. Contoh dari efek sensitizer adalah terjadinya gejala berupa gatal-gatal, asma, sakit kepala, atau bahkan ada yang pingsan oleh kehadiran senyawa penisilin atau racun di dalam tubuh. Beberapa senyawa lain yang dapat dikategorikan sebagai senyawa sensitizer adalah formaldehida (HCHO) yang terdapat di dalam plastic, kertas dan lem. Senyawa lain seperti isosianat yang terdapat di dalam cat, pelinglut dan produk busa plastic juga dikategorikan sebagai senyawa sensitizer.