

TOPIK 6

TARGET ORGAN

I. Pendahuluan

Toksisitas tidak mempengaruhi organ secara merata karena setiap zat toksik memiliki targetnya sendiri yang mana paling tinggi afinitasnya. Misalnya suatu zat toksik mempengaruhi enzim X, maka organ yang menjadi sasaran adalah organ yang memiliki enzim X tersebut. Misalnya ada suatu zat toksik yang mempengaruhi enzim sitokrom P450 yang mana terdapat dalam sel hati, maka organ hati tersebutlah yang terpengaruh.

Untuk mengerahkan efek toksik, agen harus dapat mencapai jaringan rentan, organ, sel, atau kompartemen selular sub atau struktur dalam konsentrasi yang cukup pada waktu yang memadai pula. Artinya, suatu paparan atau dosis yang tepat diperlukan. Dosis kecil alkohol tidak akan ada pengaruhnya, tetapi dosis besar selama waktu yang lama dapat mempengaruhi organ rentan seperti hati dan akhirnya menyebabkan sirosis. Dosis optimal dari parasetamol akan menghilangkan rasa sakit, tetapi dosis yang melebihi jumlah ini dapat menyebabkan kerusakan hati. Di sisi lain, jumlah yang jauh lebih rendah daripada dosis yang optimal tidak akan memberikan berpengaruh sama sekali. Gangguan toksik (keracunan) dari bahan kimia terhadap tubuh berbeda-beda. Misalnya CCL4 dan benzene dapat menimbulkan kerusakan pada hati ; metal isosianat dapat menyebabkan kebutaan dan kematian ; senyawa merkuri dapat menimbulkan kelainan genetic atau keturunan ; dan banyak senyawa organik yang mengandung cincin benzene, senyawa nikel dan krom dapat bersifat karsinogenik atau penyebab kanker. Gangguan-gangguan tersebut diatas sangat tergantung pada kondisi kesehatan orang yang terpaparnya. Kondisi badan yang sehat dan makan yang bergizi akan mudah mengganti kerusakan sel-sel akibat keracunan. Sebaliknya kondisi badan yang kurang gizi akan sangat rawan terhadap keracunan.

Efek toksik sangat bervariasi dalam sifat, organ, maupun mekanisme kerjanya. Semua efek toksik terjadi karena interaksi biokimiawi antara toksikan (dan/atau metabolitnya) dengan struktur reseptor tertentu dalam tubuh. Struktur itu dapat bersifat nonspesifik, seperti jaringan yang berkontak langsung dengan bahan korosif. Tetapi seringkali strukturnya itu spesifik, misalnya struktur subseluler tertentu. Beberapa bahan kimia dapat menyebabkan lesi 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 nafas. Sedangkan efek sistemik terjadi hanya setelah toksikan diserap dan tersebar ke bagian lain tubuh. Umumnya toksikan hanya mempengaruhi satu atau beberapa organ saja. Organ seperti itu disebut sebagai target organ (Gad and Chengelis 1988). Efek toksik disebut reversibel jika efek itu dapat hilang

dengan sendirinya. Sebaliknya, efek ireversibel akan menetap atau justru bertambah parah setelah pajanan toksikan dihentikan. Efek ireversibel ini di antaranya adalah karsinoma, mutasi, kerusakan saraf, dan sirosis hati. Efek toksikan dapat reversibel bila tubuh terpajan pada kadar yang rendah atau untuk waktu yang singkat. Sementara, efek ireversibel dapat dihasilkan pada pajanan dengan kadar yang lebih tinggi atau waktu yang lebih lama. Efek morfologis berkaitan dengan perubahan bentuk luar dan mikroskopis pada morfologi jaringan. Berbagai efek jenis ini, misalnya nekrosis dan neoplasia, bersifat ireversibel dan berbahaya. Efek fungsional biasanya berupa perubahan reversibel pada fungsi organ sasaran. Karenanya, pada penelitian toksikologi fungsi hati dan ginjal selalu diperiksa. Uji fungsional sangat berharga untuk memantau lanjutnya efek toksik pada organ sasaran dalam penelitian jangka panjang pada hewan dan manusia (Lu 1995).

Efek merugikan/ toksik pada sistem biologis dapat disebabkan oleh bahan kimia yang mengalami biotransformasi dan dosis serta susunannya cocok untuk menimbulkan keadaan toksik.

Respon terhadap bahan toksik tersebut antara lain tergantung kepada sifat fisik dan kimia, situasi paparan, kerentanan sistem biologis, sehingga bila ingin mengklasifikasikan toksisitas suatu bahan harus mengetahui macam efek yang timbul dan dosis yang dibutuhkan serta keterangan mengenai paparan dan sasarnya.

Perbandingan dosis lethal suatu bahan polutan dan perbedaan jalan masuk dari paparan sangat bermanfaat berkaitan dengan absorpsinya. Suatu bahan polutan dapat diberikan dalam dosis yang sama tetapi cara masuknya berbeda. Misalnya bahan polutan pertama melalui intravena, sedangkan bahan lainnya melalui oral, maka dapat diperkirakan bahwa bahan polutan yang masuk melalui intravena memberi reaksi cepat dan segera. Sebaliknya bila dosis yang diberikan berbeda maka dapat diperkirakan absorpsinya berbeda pula, misalnya suatu bahan masuk kulit dengan dosis lebih tinggi sedangkan lainnya melalui mulut dengan dosis yang lebih rendah maka, dapat diperkirakan kulit lebih tahan terhadap racun sehingga suatu bahan polutan untuk dapat diserap melalui kulit diperlukan dosis tinggi.

Efek toksik didalam tubuh tergantung pada :

1. Reaksi alergi

Alergi adalah reaksi yang merugikan yang disebabkan oleh bahan kimia atau toksikan karena peka terhadap bahan tersebut. Kondisi alergi sering disebut sebagai “hipersensitif”, sedangkan reaksi alergi atau reaksi kepekaannya dapat dipakai untuk menjelaskan paparan bahan polutan yang menghasilkan efek toksik. Reaksi alergi timbul pada dosis yang rendah sehingga kurve dosis responnya jarang ditemukan.

2. Reaksi ideosinkrasi

Merupakan reaksi abnormal secara genetis akibat adanya bahan kimia atau bahan polutan.

3. Toksisitas cepat dan lambat

Toksisitas cepat merupakan manifestasi yang segera timbul setelah pemberian bahan kimia atau polutan. Sedangkan toksisitas lambat merupakan manifestasi yang timbul akibat bahan kimia atau toksikan selang beberapa waktu dari waktu timbul pemberian.

4. Toksisitas setempat dan sistemik

Perbedaan efek toksik dapat didasarkan pada lokasi manifestasinya. Efek setempat didasarkan pada tempat terjadinya yaitu pada lokasi kontak yang pertama kali antara sistem biologi dan bahan toksikan. Efek sistemik terjadi pada jalan masuk toksikan kemudian bahan toksikan diserap, dan didistribusi hingga tiba pada beberapa tempat. Target utama efek toksisitas sistemik adalah sistem syaraf pusat kemudian sistem sirkulasi dan sistem hematopoietik, organ viseral dan kulit, sedangkan otot dan tulang merupakan target yang paling belakangan.

Respon toksik tergantung pada :

1. Sifat kimia dan fisik dari bahan tersebut
2. Situasi pemaparan
3. Kerentanan sistem biologis dari subyek

Faktor utama yang mempengaruhi toksisitas adalah :

1. Jalur masuk ke dalam tubuh

Jalur masuk ke dalam tubuh suatu polutan yang toksik, umumnya melalui saluran pencernaan makanan, saluran pernafasan, kulit, dan jalur lainnya. Jalur lain tersebut diantaranya adalah intra muskuler, intra dermal, dan sub kutan. Jalan masuk yang berbeda ini akan mempengaruhi toksisitas bahan polutan. Bahan paparan yang berasal dari industri biasanya masuk ke dalam tubuh melalui kulit dan terhirup, sedangkan kejadian “keracunan” biasanya melalui proses tertelan.

2. Jangka waktu dan frekuensi paparan

- Akut : pemaparan bahan kimia selama kurang dari 24 jam
- Sub akut : pemaparan berulang terhadap suatu bahan kimia untuk jangka waktu 1 bulan atau kurang
- Subkronik : pemaparan berulang terhadap suatu bahan kimia untuk jangka waktu 3 bulan
- Kronik : pemaparan berulang terhadap bahan kimia untuk jangka waktu lebih dari 3 bulan

Pada beberapa bahan polutan, efek toksik yang timbul dari paparan pertama sangat berbeda bila dibandingkan dengan efek toksik yang dihasilkan oleh paparan ulangnya. Bahan polutan benzena pada peran pertama akan merusak sistem syaraf pusat sedangkan paparan ulangnya akan dapat menyebabkan leukemia.

Penurunan dosis akan mengurangi efek yang timbul. Suatu bahan polutan apabila diberikan beberapa jam atau beberapa hari dengan dosis penuh akan menghasilkan beberapa efek. Apabila dosis yang diberikan hanya separohnya maka efek yang terjadi juga akan menurun setengahnya, terlebih lagi apabila dosis yang diberikan hanya sepersepuluhnya maka tidak akan menimbulkan efek. Efek toksik yang timbul tidak hanya tergantung pada frekuensi pemberian dengan dosis berbeda saja tetapi mungkin juga tergantung pada durasi paparannya. Efek kronis dapat terjadi apabila bahan kimia terakumulasi dalam sistem biologi. Efek toksik pada kondisi kronis bersifat irreversibel. Hal tersebut terjadi karena sistem biologi tidak mempunyai cukup waktu untuk pulih akibat paparan terus-menerus dari bahan toksik.

II. Efek Toksik Pada Organ Sasaran

1. Efek Toksik Pada Hati

Hati adalah organ terbesar dan secara metabolisme paling kompleks di dalam tubuh. Organ ini terlibat dalam metabolisme zat makanan serta sebagian besar obat dan toksikan. Toksikan biasanya dapat mengalami detoksifikasi, tetapi banyak toksikan dapat dibioaktifkan dan menjadi lebih toksik. Sebagian besar toksikan memasuki tubuh melalui sistem gastrointestinal, dan setelah diserap, toksikan dibawa oleh vena porta hati ke hati. Hati mempunyai banyak tempat pengikatan. Kadar enzim yang memetabolisme xenobiotik dalam hati juga tinggi; ini membuat sebagian besar toksikan menjadi kurang toksik dan lebih mudah larut air, dan karenanya lebih mudah diekskresikan. Tetapi dalam beberapa kasus, toksikan diaktifkan sehingga dapat menginduksi lesi. Beberapa enzim serum digunakan sebagai indikator kerusakan hati. Bila terjadi kerusakan hati, enzim ini dilepaskan ke dalam darah dari sitosol dan organel subsel, seperti mitokondria, lisosom, dan nukleus. Alanin aminotransferase serum (SGPT) dan glutamat oksaloasetat transaminase serum (SGOT) meningkat nyata sekali pada keadaan nekrosis hati akut (Guyton 1999). Kerusakan hati dapat terjadi sebagai akibat dari paparan sejumlah bahan kimia atau obat-obatan, melalui inhalasi, ingesti, atau parenteral. Bahan yang bersifat hepatotoksik dapat menyebabkan kerusakan hati secara langsung, misalnya sebagai radikal bebas atau metabolit antara yang menyebabkan peroksidasi membran lipid yang pada akhirnya mengakibatkan kerusakan hepatosit. Cara lainnya, obat atau metabolitnya dapat merusak membran sel atau molekul seluler lainnya, atau mengganggu jalur biokimiawi dan integritas sel. Secara umum, ada dua tipe hepatotoksitas yang telah banyak dikenal, yaitu toksik langsung kepada hati, dan tipe idiosinkrasi. Hepatitis toksik terjadi pada semua individu yang terpapar pada toksikan, dan sifatnya tergantung pada dosis. Periode laten antara paparan dengan kerusakan hati umumnya singkat, antara

24 hingga 48 jam. Bahan penyebabnya bersifat sistemik, atau dirubah menjadi metabolitnya di dalam hati. Sedangkan reaksi idiosinkrasi jarang terjadi, tidak dapat diramalkan, dan dapat terjadi segera setelah individu terpapar toksikan. Manifestasi ekstrahepatik yang terjadi berupa hipersensitivitas, timbul pada seperempat penderita hepatotoksik idiosinkrasi (Dienstag and Isselbacher 2001).

Secara mikroskopis, pada kerusakan hati setelah paparan toksikan dalam dosis tinggi dan waktu yang singkat atau akut tampak akumulasi lemak pada hepatosit, sel-sel yang nekrotik, atau disfungsi hepatobilier. Paparan toksikan pada hati dalam jangka panjang atau kronis tampak sebagai sirosis hepatis atau perubahan ke arah neoplasia dalam gambaran mikroskopisnya. Seringkali ditemukan beberapa kerusakan dalam sediaan hati yang sama, yang menunjukkan bahwa toksikan mempengaruhi beberapa fungsi hati (Plaa 1986). Karimi dan Hayatghabi (2006) serta Kandasamy et al. (2010) menyebutkan bahwa cemaran bahan herbal oleh karbon tetraklorida akan menurunkan kemampuan sintesa protein oleh hati. Bahan herbal yang bebas dari cemaran karbon tetraklorida justru mampu memodulasi kemampuan sintesa protein oleh hati. Dalam hal ini, perhatian akan kualitas bahan herbal yang bebas cemaran perlu mendapat perhatian, untuk mendapatkan efek terapi yang maksimal dari bahan herbal.

2. Efek Toksik Pada Ginjal

Ginjal mamalia adalah sebuah organ yang sangat kompleks, baik secara anatomis maupun fisiologis. Selain fungsi utamanya yaitu ekskretorik, ginjal berperan besar dalam mempertahankan homeostasis tubuh, dengan mengatur volumen cairan ekstraseluler dan komposisi elektrolit tubuh. Ginjal juga merupakan tempat pembentukan beberapa hormon yang mempengaruhi metabolisme tubuh, seperti eritropoietin, renin, dan aldosteron. Bahan-bahan yang bersifat nefrotoksik, juga dapat mengganggu fungsi lain dari ginjal tersebut, selain fungsi ekskretoriknya (Hook and Hewitt 1986). Urin adalah jalur utama ekskresi sebagian besar toksikan. Akibatnya, ginjal mempunyai volume aliran darah yang tinggi, mengkonsentrasi toksikan pada filtrat, membawa toksikan melalui sel tubulus, dan mengaktifkan toksikan tertentu. Karenanya, ginjal adalah target organ utama dari efek toksik. Beratnya beberapa efek yang diakibatkan oleh toksikan beragam dari satu perubahan biokimia atau lebih sampai kematian sel, dan efek ini dapat muncul sebagai perubahan kecil pada fungsi ginjal atau gagal ginjal total (Lu 1995). Suatu bahan yang bersifat nefrotoksik dapat mengakibatkan gagal ginjal akut, apabila diberikan dalam dosis tertentu pada jangka waktu yang singkat. Keadaan ini disebut sebagai nephrotoxic acute renal failure. Kerusakan yang ditimbulkan terjadi pada nefron, unit terkecil dari ginjal. Nefrotoksin menyebabkan iskemia dan nekrosis fokal pada epitel tubulus, sehingga tubulus ginjal terlepas dari membrana basalis. Nekrosis paling parah terjadi pada tubulus proksimal, dan kemudian menyebabkan kerusakan ansa Henle (Brady and Brenner 2001).



Gambar Bagian-bagian Ginjal

Pemeriksaan fungsional ginjal secara rutin dilakukan sebagai bagian integral dari penelitian toksisitas jangka pendek dan jangka panjang. Parameter fungsi ginjal dapat diamati dari analisis darah seperti kadar nitrogen urea darah (Blood Urea Nitrogen, BUN) atau ureum dan kreatinin. Nitrogen urea darah diperoleh dari metabolisme protein normal dan diekskresi melalui urin. Biasanya ureum yang meningkat menunjukkan kerusakan glomerulus. Kadar ureum juga dapat dipengaruhi oleh kurangnya zat makanan dan hepatotoksitas yang merupakan efek umum beberapa toksikan. Sedangkan kreatinin adalah

suatu metabolit kreatin dan diekskresi seluruhnya dalam urin melalui filtrasi glomerulus. Dengan demikian, meningkatnya kadar kreatinin dalam darah merupakan indikasi rusaknya fungsi ginjal, yang seringkali digunakan secara klinis (Hook and Hewitt 1986).

3. Efek zat kimia pada susunan saraf pusat

Efek toksik pada susunan saraf pusat bisa disebut dengan neurotoksisitas. Neurotoksisitas adalah kapasitas agen kimia, biologis, atau agen fisik yang dapat menimbulkan efek merugikan bagi sistem saraf. Beberapa senyawa yang spesifik bagi neuron (neurotoksikan) atau bagi beberapa bagian neuron dapat mengakibatkan cedera atau kematian neuron (nekrosis), dan neuron yang hilang itu tidak dapat diganti. Banyaknya fungsi yang hilang akibat kerusakan sistem saraf bergantung pada jumlah neuron yang rusak dan lokasi menetapnya. Beberapa neuron mungkin agak rusak tetapi kerusakannya tidak permanen, dan dapat kembali menjalankan fungsi normalnya (Frank, 1995). Kerusakan permanen dapat menyebabkan hilangnya sensasi dan kelumpuhan. Hal itu juga dapat menimbulkan efek seperti disorientasi karena sistem saraf mengendalikan banyak fungsi dalam tubuh, maka hampir semua fungsi seperti wicara, penglihatan, ingatan, kekuatan otot, dan koordinasi dapat dihambat oleh neurotoksikan (Akhyar, 2008). Beberapa zat kimia yang dapat merusak saraf antara lain :

- a. Metyl Mercury (CH_3Hg)
- b. Karbon Disulfida (CS_2)
- c. Carbon Monoksida (CO)
- d. Sianida
- e. Kanamisin
- f. Methanol
- g. Mangan (Darmono, 1995).

⊕ Gangguan Neurologis akibat kerja lazim dan sebab-sebabnya :

Gangguan	Sebab-sebab utama
Neuropati Perifer :	
<ul style="list-style-type: none"> • Polineuropati 	Sejumlah bahan kimia seperti Timbal, Arsen, Trikloroetilen, metil n-butil keton, karbon disulfida, n-heksana, akrilamida, 0-kresil fosfat, dll.
Mononeuropati :	Getaran
<ul style="list-style-type: none"> • Penyakit psiko-organik (sindrom otak organik) 	Berbagai hidrokarbon alifatik dan aromatik, karbon disulfida, air raksa, timbal.
Ensefalopati	Karbon disulfida, timbal
Gangguan ekstrapiramidal	Mangan, karbon disulfida, merkuri
Gangguan serebelum	Merkuri

(WHO, 1993).

4. Efek Toksik Pada Sistem Kardio Vaskuler

Bahan Berbahaya dan Beracun atau B3 adalah semua bahan/ senyawa baik padat, cair, ataupun gas yang mempunyai potensi merusak terhadap kesehatan manusia serta lingkungan akibat sifat-sifat yang dimiliki senyawa tersebut. Limbah dari industri kimia pada umumnya mengandung berbagai macam unsur logam berat yang mempunyai sifat akumulatif dan beracun (toxic) sehingga berbahaya bagi kesehatan manusia.

Para pekerja industri rentan terhadap paparan bahan toksik yang ada di sekitar tempat kerja. Sistem kardiovaskuler (jantung, pembuluh darah) merupakan salah satu organ-organ sasaran bahan toksik. Seperti yang kita ketahui fungsi sistem kardiovaskuler sangat penting bagi tubuh manusia, sehingga jika terjadi gangguan pada sistem kardiovaskuler maka akan berefek pada organ-organ tubuh yang lainnya.

Sistem kardiovaskuler (jantung, pembuluh darah) merupakan salah satu organ-organ sasaran bahan toksik. Bahan-bahan toksik tersebut antara lain karbon monoksida, timbal, toluene, arsen trikloroetilen, nitrat dan kobalt. Efek yang dapat timbul pada sistem kardiovaskuler akibat paparan bahan toksik antara lain Kardiomiopati, Gangguan Pada Sintesis Asam Nukleat, Aritmia, Depresi

Miokardium, Penyakit jantung koroner, Kor pulmonale kronik. Bahan toksik yang dapat menimbulkan kerusakan pada pembuluh darah antara lain meningkatnya permeabilitas kapiler, vasokonstriksi, perubahan degenerasi, fibrosis, reaksi hipersensitivitas, tumor, fenomena raynaud sekunder. Menurut evaluasi WHO, kelompok penduduk yang peka (penderita penyakit jantung atau paru-paru) tidak boleh terpajan oleh CO dengan kadar yang dapat membentuk COHb di atas 2,5%. Kondisi ini ekuivalen dengan pajanan oleh CO dengan kadar sebesar 35 mg/m³ selama 1 jam, dan 20 mg/mg selama 8 jam. Oleh karena itu, untuk menghindari tercapainya kadar COHb 2,5-3,0 % WHO menyarankan pajanan CO tidak boleh melampaui 25 ppm (29 mg/m³) untuk waktu 1 jam dan 10 ppm (11,5 mg/mg³) untuk waktu 8 jam.

Pada keracunan akut, kerusakan jantung dapat terjadi dengan dua cara:

- Kerja langsung pada otot jantung atau system hantaran jantung (misal: efek hidrokarbon halogen pada jantung)
- Akibat hipoksia jaringan (karbon monoksida, hidrogen disulfida, hidrogen sianida).

Walaupun efek serupa dapat timbul pada paparan kadar rendah jangka panjang, keprihatinan utama adalah perkembangan aterosklerosis yang meningkat, diikuti perubahan-perubahan iskemik pada organ-organ vital (otak, jantung). Patofisiologi perubahan vascular yang diinduksi getaran belum jelas sama sekali. Diduga terdapat efek merusak langsung pada dinding vascular ataupun mekanisme reflex vasospatik yang tercetus melalui reseptor saraf (WHO, 1993).

Dampak dari paparan zat toksik terhadap system kerja jantung adalah sebagai berikut:

- Kardiomiopati

Biasanya efek toksik cobalt berupa polisitemia, gondok, dan tanda-tanda iritasi gastrointestinal misalnya muntah-muntah dan diare. Tetapi, adanya cobalt dalam bir sebagai suatu stabilisator busa pernah menyebabkan beberapa kasus kardiomiopati yang berbahaya dan fatal. Toksisitas cobalt pada jantung sangat meningkat bila terdapat malnutrisi, Terutama kekurangan asam amino tertentu juga perlu dicatat bahwa ion Cobalt menekan pengambilan oksigen dan mengganggu metabolisme energi jantung dalam siklus asam trikarboksilat seperti yang terjadi pada defisiensi tiamin (Frank, 1995).

Beberapa agonis reseptor adrenergik β , terutama isoproterenol, dan antihipertensi penyebab vasodilatasi, misalnya hidralazin dan diakzoksit, mampu menginduksi nekrosis miokardium. Zat kimia yang pertama mempunyai efek adrenergik langsung, sedangkan antihipertensi

menunjukkan efek adrenergik lewat hipotensi yang di induksinya. Efek ini menyebabkan meningkatnya pemasukan kalsium transmembran yang akhirnya menyebabkan peningkatan dalam laju dan kekuatan kontraksi. Efek ini, serta hipotensi yang diakibatkannya, menyebabkan hipoksia jantung. Hipoksia dan endapan kalsium dalam mitokondria menyebabkan disintegrasi organel dan sarkolema (Frank, 1995).

- Gangguan pada Sintesis Asam Nukleat

Antibiotik antrasiklin doksorubisin dan daunorubisin adalah antineoplastik yang efektif. tetapi, obat-obatan itu menyebabkan hipotensi, takikardia, dan atrofi sel otot jantung serta edema interstisial dan fibrosis. Cara kerjanya adalah dengan pengikatan antibiotic ini pada DNA dan mitokondria inti yang akhirnya mengganggu system RNA dan protein. Efek obat ini pada jantung penting karena pendeknya waktu paruh protein kontraktil (1-2 minggu). Kemungkinan cara kerja lain mencakup penghambatan enzim Q, peroksidasi lipid membrane, dan hipotensi akibat pelepasan histamine (Frank, 1995).

- Aritmia

Beberapa fluorocarbon mampu menghasilkan aritmia jantung. Efek ini diperantarai sensitivisasi jantung terhadap epinefrin, depresinkontatilitas, penurunan aliran darah koroner, dan peningkatan reflex dalam implus simpatis dan vagus dalam jantung setelah iritasi mukosa pada saluran napas. Antidepresi trisiklik juga dapat menyebabkan aritmia jantung. Efek ini mungkin merupakan akibat ketidakseimbangan dalam system pengaturan autonom jantung. Propilen glikol suatu pelarut biasa, dapat mengubah takikardia ventrikuler yang di induksi oleh deslanosid menjadi fibrilasi ventrikel (Frank, 1995). Bahan toksik lainnya adalah Chloronited hydrocarbon (Djojodibroto, 1999).

- Depresi Miokardium

Beberapa senyawa organic yang larut lipid, misalnya anesthetic umum, menekan kontraktilitas jantung. mungkin cara kerjanya berupa pemuaian non specific pada berbagai membrane sel akibat penyisipan molekul yang tidak terpengaruh secara kimia dalam daerah hidrofob protein utuh fosfolipid membrane. Antibiotic aminoglicosid, misalnya neomisin dan streptomisin, menyebabkan hipotensi melalui depresi kontraktilitas jantung. Meskipun demikian, cara kerjanya tampaknya berhubungan dengan penghambatan sebagian dari Ca^{2+} yang terikat pada permukaan membrane (Frank, 1995).

5. Penyakit jantung koroner

Morbiditas dan mortalitas akibat penyakit jantung iskemik yang tinggi telah dipastikan pada para pekerja yang terpapar karbon disulfida pada industri bubuk rayon. Di samping penyakit jantung iskemik, berbagai sindrom kardiovaskuler akibat keracunan karbon disulfida kronik antara lain, tekanan darah tinggi, gangguan mikrosirkulasi retina, dan gangguan fungsi system saraf pusat akibat efek toksik langsung maupun efek vaskuler. Karena karbon disulfida tidak menyebabkan gejala kardiovaskuler yang patognomonik, konfirmasi etiologi penyakit kardiovaskular biasanya tidak dimungkinkan secara individual, dan kemungkinan bahwa temuan-temuan tersebut berhubungan dengan kerja harus didasarkan pada riwayat paparan serta manifestasi keracunan karbon disulfida yang beragam (WHO, 1993).

Adanya karboksihemoglobin dalam darah (pada paparan terhadap karbon monoksida atau metilen, yang metabolitnya adalah karbon monoksida) atau methemoglobin (pada paparan terhadap derivat amino dan aterosklerosis koroner yang sebelumnya sudah ada, dapat timbul tanda-tanda akut iskemia miokardium (angina pectoris, infark miokard). Demikian pula disfungsi organ-organ lain yang terkena aterosklerosis (misal kelainan serebrovaskular, klaudikasio intrmiten pada tungkai) (WHO, 1993). Bahan toksik lainnya adalah metilin klorida, debu fibrogenik, nitrat dan arsen (Djojodibroto, 1999).

- Kor pulmonale kronik

Bentuk kronik kor pulmonale (dengan atau tanpa gagal jantung) ditandai dengan hipertrofi dan dilatasi ventrikel kanan karena meningkatnya tekanan dalam sirkulasi pulmonal. Hal ini disebabkan oleh gangguan vascular paru-paru dalam perjalanan reaksi fibrotic terhadap debu seperti silika, asbestos, batubara, dan bahan-bahan organik. Selain itu juga dapat disebabkan hipoventilasi pada penderita bronchitis kronik atau emfisema dengan atau tanpa kelainan paru akibat kerja lainnya (biasanya muncul lambat dalam perjalanan penyakitnya) (WHO, 1993).

Table 3.14 Workplace exposures implicated in cardiovascular disease

<i>Disease</i>	<i>Causation</i>	
	<i>Definite</i>	<i>Probable</i>
Atherosclerotic ischaemic heart disease	Carbon disulfide	Tobacco smoke
Nonatheromatous ischaemic heart disease	Organic nitrates	
Myocardial asphyxiant	Carbon monoxide, cyanide, hydrogen sulfide	
Direct myocardial injury	Arsenic, arsine	Antimony
Arrhythmias	Halogenated hydrocarbons, organophosphates, arsine	Antimony, arsenic, lead
Hypertension	Carbon disulfide	
Peripheral arterial occlusive disease	Arsenic, lead, carbon disulfide, vinyl chloride	

Source: Adapted from Benowitz (1992).

5. Efek Toksik Pada Paru-paru

Dalam membahas tanggapan beracun dari sistem pernapasan adalah penting untuk membuat perbedaan antara sistem pernapasan sebagai pintu masuk untuk zat beracun, disebut sebagai inhalasi toksikologi dan sistem pernapasan dipengaruhi oleh toxicants, disebut sebagai pernafasan saluran toksikologi. Istilah paru mengacu pada paru-paru. Umumnya, toxicants yang mempengaruhi sistem pernapasan adalah mereka yang telah hirup, termasuk seperti zat dikenal sebagai asbes, kromat dan silika. Namun adalah mungkin untuk racun sistemik diangkut dari tempat lain dalam tubuh untuk bertindak sebagai toxicants system pernapasan. Salah satu kemungkinan menarik yang memiliki disarankan adalah kanker paru-paru yang disebabkan oleh epoksidadiol dari benzo (a) pyrene, yang dibentuk oleh inhalasi benzo (a) pyrene, dikonversi ke karsinogen utama dalam hati dan diangkut kembali ke paru-paru, dimana kanker berkembang.

Sebuah garis yang sangat sederhana dari system pernapasan ditunjukkan pada Gambar 6.4. Fungsi system pernapasan adalah untuk bertukar gas dengan udara ambient mengambil oksigen dari udara terhirup ke darah dan melepaskan karbondioksida dari respirasi kembali ke udara yang dihembuskan . udara masuk melalui hidung dan perjalanan melalui faring, trakea dan bronkus, mencapai kantung kecil di paru-paru yang disebut alveoli, dimana pertukaran gas dengan darah terjadi. Itu alveoli memiliki dinding yang setipis sel tunggal dan sangat rentan terhadap

kerusakan, mereka merupakan penghalang alveolar-kapiler dimana gas dipertukarkan . Berbagai besar berpotensi beracun zat masuk dengan udara yang masuk, termasuk partikel polutan udara dan gas , penyebab penyakit bakteri dan virus dan udara alergen seperti serbuk sari. Zat volatile dikeluarkan dengan dihembuskan udara dan saluran pernapasan memiliki mekanisme untuk menghilangkan partikel padat dan cair dan residu dari infeksi saluran pernapasan .

Saluran pernapasan mungkin menderita berbagai penyakit yang dapat hasil dari paparan toxicants. Sebuah umum salah satunya adalah akut atau kronis bronchitis Diwujudkan dengan peradangan lapisan membrane saluran bronkial, yang dapat disebabkan oleh racun atau infeksi empiric. Kutukan dari penebaran perokok berat adalah hasil dari pembesaran abnormal dan hilangnya elastisitas ruang udara paru, mengakibatkan kesulitan bernapas. Gangguan interstitial, terutama fibrosis paru. Dimana kelebihan jaringan ikat fibrosa berkembang di paru-paru dapat hasil dari paparan toxicants . Seringkali indikasi cedera paru-paru akut ,edema paru adalah akumulasi cairan di paru-paru, dalam kasus yang parah, subjek benar-benar tenggelam dari cairan tersebut. Dan tentu saja, kanker paru-paru merupakan perhatian utama dengan paparan beberapa jenis toxicants .

Sebuah efek toksik umum untuk paru-paru merupakan hasil dari beban oksidatif. Beban oksidatif terjadi sebagai hasil dari oksida aktif, terutama radikal bebas yang dihasilkan oleh berbagai beracun agen dan tindakan sel pertahanan paru-paru .Ozon, O₃, Polutan udara yang paling sering dikaitkan dengan asap fotokimia, adalah oksidan sangat aktif di udara tercemar , dan asap mengandung lainnya oksidan juga. NO₂, Juga terkait dengan kabut asap fotokimia dan polusi udara ,memberikan kontribusi untuk beban oksidatif . Sebagian besar kerusakan oksidatif pada paru-paru mungkin dilakukan oleh radikal bebas ,seperti radikal hidroksil dan ion superoksida , Yang memulai dan memediasi rantai oksidatif reaksi . Paru-paru hewan terpapar roksi dan telah menunjukkan peningkatan kadar enzim yang mengikat radikal bebas ,memberikan bukti untuk peran mereka dalam kerusakan oksidatif . Ada bukti untuk menunjukkan bahwa sel-sel paru-paru yang rusak akibat racun melepaskan spesies yang mengkonversi O₂ paru-paru untuk reaktif anion superoksida.

Paru-paru tunduk pada kedua cedera akut dan kronis dari toxicants. Manifestasi umum dari cedera akut adalah edema paru, dimana cairan memancarkan ke alveoli paru-paru dan rongga paru-paru lainnya, meningkatkan penghalang alveolar – kapiler dan membuat bernapas lebih sulit. Diantara toxicants yang menyebabkan edema paru adalah ozon, fosgen (COCl₂) dan perkloroetilena (C₂Cl₄) .

Ada beberapa jenis utama dari gangguan paru-paru kronis yang dapat disebabkan oleh paparan toxicants .Gejala umum dari kerusakan paru-paru kronis adalah bronchitis kronis . Di antara toxicants. Penyebab kondisi ini adalah amonia, arsenik, debu kapas(penyakit paru-paru coklat), dan oksida besi dari paparan asap las .

Fibrosis paru-paru terjadi dengan penumpukan bahan berserat dalam rongga paru-paru. Serat kaya kolagen, tangguh, protein berserat yang memberikan kekuatan untuk tulang dan jaringan ikat. Kronis fibrosis dapat terjadi karena terpapar debu aluminium, abrasif aluminium, kromium (VI), debu batu bara, debu tanah liat kaolin, ozon, fosgen, silika, dan halus dibagi bedak mineral.

Snider et al. telah menetapkan emfisema sebagai "suatu kondisi paru-paru ditandai dengan normal pembesaran ruang udara distal ke bronchiole terminal, disertai kerusakan dinding tanpa fibrosis yang jelas". Emfisema ditandai dengan paru-paru membesar yang tidak mengusi udara memadai dan tidak bertukar gas dengan baik. Asap rokok adalah penyebab besar dari emfisema. Menghirup abrasif aluminium dan kadmium oksida asap juga dapat menyebabkan emfisema.

Kanker paru-paru adalah contoh dari kanker yang disebabkan oleh paparan terhadap racun, dalam hal ini asap rokok. Sebanyak 90% dari kanker paru-paru adalah hasil dari paparan asap tembakau. Itu masa laten bagi perkembangan kanker paru-paru dari sumber ini biasanya setidaknya 20 tahun dan bisa berkisar hingga 40 tahun atau lebih. Menghirup agen lainnya dapat menyebabkan kanker paru-paru, meskipun mereka biasanya berhubungan dengan efek sinergis dari asap rokok. Yang paling mapan ini adalah asbes dan gas radon, radioaktif emitor partikel alpha.

Berikut adalah beberapa zat kimia dari logam berat beserta target organ sasarannya:

logam	Sis. syaraf	Hati	Sal. GI	Sal. Respirasi	Sis. Hématop	Tulang	Sis. Endo	Kulit	Sis. Cardio
Al	V			V					
As	V	V	V	V	V		V		
Be				V				V	
Cd	V		V	V		V			V
Cr	V	V		V				V	
Co	V		V	V			V	V	V
Cu			V		V				
Fe	V	V	V	V	V		V		
Pb	V		V		V		V		
Mn	V			V					
Hg	V		V	V					
Ni	V			V				V	
Se			V					V	
Sn. org	V		V						
Zn			V		V	V			