

BAB 3

EFEK BIOLOGIS

Kompetensi Dasar:

1. Menjelaskan prinsip terjadinya efek
2. Menjelaskan efek pada elemen sel
3. Menjelaskan efek pada enzim
4. Menjelaskan efek pada DNA, RNA
5. Menjelaskan efek atas dasar organ target
6. Menjelaskan efek berdasarkan gejala

A. PRINSIP TERJADINYA EFEK

Efek biologis merupakan resultante akhir dari sejumlah proses yang sangat kompleks, yakni interaksi antara fungsi homeostasisnya dengan xenobiotik. Apabila usaha homeostasis ini tidak dapat mengatasi toksisitas xenobiotik yang masuk, karena berbagai hal, seperti dosis yang terlalu tinggi, atau paparan konsentrasi yang pekat, dan kontinu, keadaan gizi kurang baik, dstnya, maka akan terjadi efek yang bermacam-macam dilihat dari:

- 1) **Segi biologis efek: sangat ringan, sedang, ataupun parah.** Efek ringan misalnya, dapat berupa perubahan nafsu makan, atau perubahan berat badan, perubahan aktivitas enzim, dan perubahan fungsi organ tubuh. Efek parah misalnya adalah perubahan struktur dan fungsi organ yang parah, perubahan homeostasis yang ireversibel, sampai pada kematian.
- 2) **Segi waktu dan dosis yang masuk:** efek akut, subakut, maupun kronis;
- 3) **Pulih tidaknya:** efek reversibel dan ireversibel;
- 4) **Lokasi:** bersifat lokal maupun sistemik;
- 5) **Hipersensitiviti:** hipersensitif/alergis atau tidak. Alergi ini dapat merupakan reaksi langsung ataupun diperlambat/*delayed*. Reaksi jenis ini disebabkan oleh reaksi dari sistem imunitas ataupun suatu kelainan keturunan yang membuat orang mempunyai bakat untuk menjadi alergis.

Lebih rinci lagi, efek ini terjadi akibat kontaknya xenobiotik dengan organ target. Organ target ini mempunyai sensitivitas terhadap agent tadi, dan mempunyai reseptor bagi agent. Reseptor adalah tempat yang sensitif terhadap agent di mana agent “menempel” dan berinteraksi.

Bila sebagai resultante dari interaksi tadi, terdapat efek, maka efeknya disebut **respons spesifik** (*receptor mediated respons*), sebaliknya, apabila respons tidak terjadi karena adanya interaksi dengan reseptor (misalnya zat yang korosif), tetapi terjadi reaksi umum terhadap sel, maka respons tadi disebut **tidak spesifik**. Ada tiga jenis reseptor, yakni:

- Tipe I, reseptor yang ada di permukaan sel,
- Tipe II, yang berada di dalam sitoplasma, dan
- Tipe III, yang berada di dalam inti/nukleus.

Reseptor untuk obat telah diketahui merupakan makromolekul, biasanya protein, termasuk protein pengatur seperti enzim, protein transpor, dan struktur protein. Jumlah reseptor dalam organ menentukan afinitas agent terhadap organ. Demikian juga konsentrasi xenobiotik, dan lamanya interaksi. Respons sendiri merupakan fungsi dari jumlah kompleks yang terbentuk antara reseptor dengan xenobiotik.

Bila suatu reseptor berinteraksi dengan xenobiotik, dan membentuk kompleks, lalu reseptor tadi teraktivasi secara penuh, maka akan terjadi respons. Apabila hal ini terjadi, maka dikatakan bahwa xenobiotik tadi merupakan suatu **agonist**, yaitu agonis terikat pada reseptor dan secara lengkap mengaktivasi reseptor. Sebaliknya apabila xenobiotik terikat pada reseptor dan tidak mengaktivasinya, maka zat tadi disebut **antagonist**. Bila aktivasi yang terjadi hanya parsial, maka zat disebut **agonist parsial**. Kapasitas suatu kompleks reseptor kimia untuk membentuk respons disebut **aktivitas intrinsik** atau efisiensi, apabila itu suatu obat. Selain itu, suatu antagonis dapat diklasifikasikan sebagai kompetitif dan tidak kompetitif, tergantung pada reseptor mana saja xenobiotik itu dapat terikat. Antagonis itu kompetitif apabila hanya dapat terikat pada satu jenis reseptor, sehingga ia berkompetisi dengan zat yang biasanya terikat dengan reseptor tadi. Dapat dimengerti, bahwa besar/kecilnya respons merupakan fungsi dari jumlah reseptor yang terikat sebagai kompleks dengan xenobiotik.

Ikatan kimiawi antara xenobiotik dengan reseptor dapat berupa ikatan kovalen, ionik, hidrogen, atau ikatan van der Waals. Durasi respons ditentukan

oleh ikatan ini. Ikatan kovalen biasanya relatif tidak reversibel. Secara ringkas terjadinya respons dapat digambarkan sbb:



Gambar 3.1 Skema Mekanisme Terjadinya Respon

Mekanisme terjadinya efek hanya dapat dimengerti apabila proses kimia yang melandasinya dapat diteliti atau sudah diketahui. Pada hakekatnya xenobiotik dapat berpengaruh terhadap: elemen sel sendiri, pada sistem enzim, pada transpor oksigen, dan/atau pada RNA/DNA.

Hasil daripada mekanisme itu, yaitu efek biologis, dapat digolongkan ke dalam dua golongan besar, yakni, yang bersifat reversibel dan ireversibel. Efek yang ireversibel terjadi, karena adanya ikatan kovalen antara xenobiotik atau metabolitnya dengan substrat organisme yang bersifat kovalen, sehingga terjadi perubahan substrat yang ireversibel. Contoh perubahan yang agak persisten, dan bekerja pada enzim adalah inhibisi insektisida organofosfat terhadap asetilkolinesterase, yang berikatan kovalen dengan organofosfat. Oleh karena itu, asetilkolin tidak dapat dihidrolisis, sehingga impuls saraf dari satu sel ke sel yang lain atau ke efektor, terganggu. Asetilkolin berfungsi menghantar impuls, dan setelah impuls dihantarkan, maka ia harus dihidrolisis, oleh asetilkolinesterase, agar impuls berhenti, dan setelah ini baru impuls yang lain dapat diteruskan oleh asetilkolin yang telah dibentuk kembali.

Efek terhadap enzim dapat terjadi karena logam berat seperti air raksa (Hg), arsen (As) dan timah hitam (Pb), di mana terjadi ikatan kovalen antara logam tadi dengan gugus -SH pada enzim, sehingga enzim tidak dapat berfungsi. Tetapi, ikatan ini bersifat reversibel.

B. EFEK PADA ELEMEN SEL

Efek pada elemen sel dapat terjadi mulai pada portal entri atau tempat kontak seperti kulit, selaput lendir hidung, tenggorokan, trakea, bronkus, mulut, esofagus, mata dan kulit. Kontak sedemikian dapat langsung atau tidak langsung

menimbulkan efek yang sangat ringan seperti iritasi, kemudian sensitasi, sampai pada kerusakan yang hebat seperti kematian sel serta jaringannya.

Iritasi disebabkan karena terjadi reaksi antara zat racun dengan jaringan tubuh. Contoh iritan adalah SO₂ terhadap mata dan kulit, fenol, natrium/kalium hidroksida, asam salisilat, berbagai gas air mata (klorpikrin, bromaseton, bromasetofenon, klorasetofenon), berbagai debu yang dapat memasuki paru-paru (penyakitnya disebut Pneumoconiosis) dan tertimbun di dalamnya seperti silika, besi, asbest, intrasit, Cobalt, bagasse, Barium, dll., akan menyebabkan terbentuknya fibrosis atau jaringan ikat karena rusaknya sel paru-paru. Proses terjadinya Pneumoconiosis adalah karena terjadinya fagositosis debu tadi oleh makrofag, diikuti oleh lisis makrofag serta keluarnya enzim, dan terjadilah Pneumoconiosis. Secara klinis penderita akan sesak napas, napas pendek, kapasitas kerja turun, tetapi tidak disertai demam. Pemeriksaan sinar-X akan menunjukkan nodulasi yang difus. Pneumoconiosis ini banyak ditemukan dalam industri, setelah bekerja 2-30 tahun, tergantung pada jumlah paparan.

Pada kasus silika, penyakitnya disebut silikosis, terjadi proses fibrosis yang progresif, sekalipun paparan terhadap silika telah berhenti. Asbestos selain menimbulkan asbestosis juga dapat merangsang terjadinya kanker paru-paru ataupun kanker selaput paru-paru. Selain itu pneumoconiosis di Indonesia sering disertai dengan komplikasi TBC, karena banyaknya insidensi TBC.

C. EFEK PADA ENZIM

Enzim adalah zat yang di dalam organisme bertindak sebagai pereaksi biokimia. Tanpa enzim, tidak dapat terjadi reaksi di dalam tubuh organisme. Banyak racun yang mengganggu kerja enzim baik langsung ataupun tidak langsung. Contoh yang terkenal adalah terganggunya enzim asetilkolinesterase oleh insektisida golongan organofosfat.

Efek pada tanaman dapat terjadi oleh herbisida yang mengganggu fotosintesa. Ada racun yang mengganggu klorofil melakukan fotosintesa tahap I, yakni mengubah air menjadi oksigen dan hidrogen. Herbisida demikian tergolong mononuron. Ada pula herbisida yang mengganggu ion H berikatan dengan enzim NADP. Secara normal hidrogen dari fotosintesa tahap satu akan berikatan dengan enzim NADP menjadi NADPH yang selanjutnya dengan bantuan berbagai enzim lainnya berikatan dengan CO₂ membentuk glukosa (Ariens, 1993). Herbisida demikian tentunya akan mematikan tanaman.

D. EFEK PADA DNA, RNA

Asam deoksiribonukleat (DNA) merupakan bagian terpenting yang ada pada inti sel, karena merupakan bagian dari kromosom. Dua buah DNA akan membentuk satu kromosom, berbentuk heliks ganda (*double helix*). Ia berupa sepasang benang panjang yang terlilit atau berbentuk spiral. Setiap nukleotida terdiri atas satu basa, suatu gula (deoksiribose) dan satu asam fosfat. Karena hanya ada empat basa yang berbeda, maka hanya ada empat macam nukleotida. Ke-empat basa tersebut adalah guanin (G), adenin (A), sitosin (C) dan timin (T). Basa tadi akan berpasangan dengan basa yang ada pada pasangan nukleotida. Misalnya, G dengan C atau A dengan T.

Suatu rangkaian yang terdiri atas tiga basa merupakan suatu kode atau kodon bagi asam amino atau protein. Pada pembelahan sel, pasangan ini akan berpisah untuk membentuk komplemennya masing-masing, sehingga terbentuk dua pasang kromosom, yang akan dibagikan pada setiap sel yang baru DNA ini merupakan informasi genetik yang ada dalam inti sel dan berfungsi sebagai cetakan dalam produksi protein atau pembelahan sel, sehingga protein yang baru akan sama dengan cetakannya.

Sintesa protein ini dapat terganggu apabila ada racun sewaktu terjadi proses pembelahan atau sintesa protein. Sintesa protein terlaksana dalam ribosom, sedangkan DNA tidak dapat keluar dari inti sel. Karena itu dibuat bayangan cerminnya yang disebut m-RNA (m-asam ribo nukleat) atau *messenger-RNA*. m-RNA yang dapat keluar dari nukleus akan berpindah ke ribosom dan membentuk t-RNA yang sama dengan DNA untuk selanjutnya digunakan sebagai cetakan dalam sintesa protein (polipeptida) baru. Bahan yang diperlukan untuk sintesa adalah asam amino yang ada di dalam plasma (ada 20 macam), energi yang diperlukan adalah ATP, dan reaksi terjadi karena bantuan enzim.

Jadi, ada dua fase dalam sintesa protein, yakni fase translasi dan fase transkripsi. Fase transkripsi adalah fase di mana terjadi pembentukan m-RNA, dan fase translasi adalah fase di mana terjadi sintesa protein dengan t-RNA sebagai matriks (cetakan) di dalam ribosom. Kedua fase itu dapat terganggu oleh aktivitas racun. **Bila terjadi gangguan dalam transfer informasi genetik ini pada saat terjadi sintesa protein, maka akan terbentuk protein yang tidak sama dengan induknya (cetakannya). Dengan demikian terjadi perubahan pada gen.**

Perubahan itu dapat berupa jumlah yang bertambah/lebih sedikit; bentuk yang berubah, atau kelainan susunan basa. Perubahan genetik seperti itu disebut mutasi.

Kelainan yang terjadi akibat mutasi ini ada tiga, tergantung gen daripada jenis sel yang terkena. Bila mutasi terjadi pada sel genetik, maka akan terjadi mutan. Bila terjadi pada sel tubuh (somatik) maka akan terjadi kanker, dan bila sel yang terganggu adalah sel embrio dalam perkembangan, maka akan terjadi teratogenesis, atau cacat bawaan pada embrio/janin.

Mutasi gen dapat berakibat terjadinya dua kelainan sbb.: (i) kelainan makro (*macrolesion*), yaitu, apabila susunan gen dan jumlah gen berubah. (ii) kelainan *microlesion*, apabila jumlah gen tetap, tetapi terjadi perubahan pada pasangan basa. Mutan yang terbentuk saat ini masih tidak dapat bertahan hidup. Kebanyakan akan terlahir sebagai keguguran, lahir mati, lahir dengan berat badan rendah ataupun lahir dengan kelainan seperti keterbelakangan mental, misalnya kasus mongolism. Mutasi ini sebetulnya secara spontan terjadi sebanyak 10% pada bayi yang diabortuskan atau lahir mati. Apabila dari pemantauan ternyata mutasi terjadi berlebih, maka di dalam lingkungan sudah terdapat racun mutagenik yang berlebih pula.

Dalam hal karsinogenesis, proses dasarnya adalah mutasi pada sel badan (somatik). Sel ini secara genetik sudah berbeda dari induknya, oleh karena itu pertumbuhannya tidak dapat lagi dikendalikan oleh badan. Dengan demikian terjadi pertumbuhan sel yang terus menerus dengan memanfaatkan energi tubuh. Oleh karena itu pulalah, terjadi penurunan berat badan penderita. Kanker ini didapatkan banyak akibat bahan yang digunakan dalam proses industri ataupun yang terdapat di dalam buangan industri.

Untuk dapat mencegah terjadinya mutasi ini semua bahan yang akan digunakan dalam industri wajib diperiksa mutagenisitasnya beberapa kali. Namun demikian, uji mutagenisitas jangka pendek (STT), tidak dapat mengesampingkan mutagenisitas jangka panjang (Hallenbeck, 1993).

E. EFEK ATAS DASAR ORGAN TARGET

Setiap xenobiotik, bila memasuki tubuh organisme akan terdistribusi sesuai dengan afinitasnya. Ada yang menyerang organ tertentu secara spesifik, misalnya lodium terhadap kelenjar gondok, ada pula yang menyerang organ lain, ataupun menyerang seluruh organ tubuh. Beberapa organ tubuh yang diserang

oleh xenobiotik, serta respons badan terhadapnya, dan contoh-contoh xenobiotik (X) yang terkait telah banyak yang diketahui, namun demikian, masih banyak sekali yang belum diketahui. Setiap tahun daftar efek X terhadap organ target menjadi semakin panjang (Williams and Burson, 1985; Ruchirawat, 1996).

Klasifikasi X berdasarkan efeknya terhadap organ target sbb.:

- X yang toksik terhadap hati mempunyai hepatotoksisiti (Kelp 1)
- X yang toksik terhadap sistem saraf mempunyai neurotoksisiti (2), agil, donardo
- X yang toksik terhadap paru-paru mempunyai pneumotoksisiti (3)
- X yang toksik terhadap ginjal atau sistem urogenital mempunyai nefrotoksisiti (4)
- X yang toksik terhadap kulit mempunyai dermatotoksisiti (5)
- X yang toksik terhadap sistem darah mempunyai hematotoksisiti (6)
- X yang toksik terhadap sistem reproduktif mempunyai reproduktif-toksisiti (7)
- X yang toksik terhadap mata, mempunyai oftalmotoksisiti, dst. (8)

1. Hepatotoksisiti

Hepatotoksisiti adalah keadaan di mana suatu X mempunyai daya racun terhadap hepar atau hati. Ke dalam kelompok ini terdapat banyak zat racun, seperti DDT, aflatoksin-B, Alilalkohol, acrolein, CCl₄, As, Be, Mn, Fe, dll. (Williams and Burson, 1985).

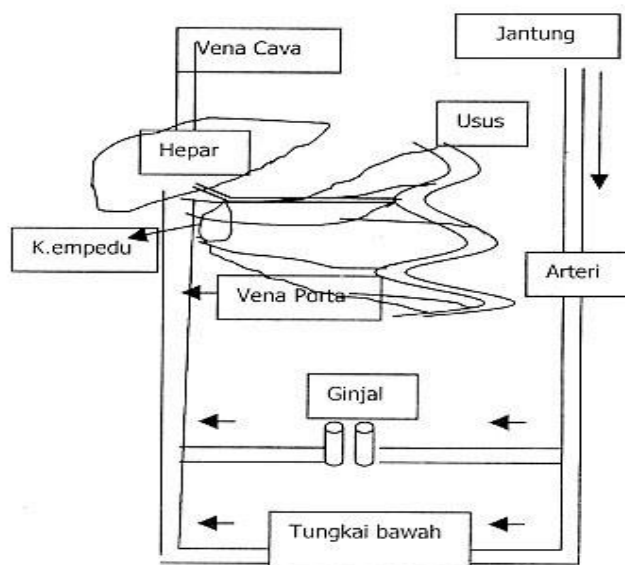
Mekanisme Hepatotoksisiti

Mekanisme toksisiti berbagai racun terhadap hepar sangat variatif, tetapi ada beberapa faktor anatomi dan faali yang menyebabkan hati menjadi peka terhadap toksikan.

- Hati atau hepar secara normal terletak di bagian kanan atas rongga perut di bawah diafragma. Hati merupakan organ terbesar di dalam tubuh manusia, dan menerima semua hasil absorpsi usus lewat pembuluh darah balik (vena) dari usus yang akhirnya terkumpul dalam satu vena besar disebut Vena porta. Dapat dimengerti bahwa Vena porta ini berisi banyak nutrien, di samping semua xenobiotik berasal dari usus. Selain darah dari usus, hati juga menerima darah balik dari ginjal dan tungkai bawah. Darah yang memasuki hepar 70% berasal dari Vena porta, sedangkan 30%-nya lagi datang dari aorta sebagai arteri terbesar di dalam tubuh untuk vaskularisasi hati. Akibat dari keadaan

anatomi dan faali hati, dapat difahami, bahwa hepato-toksikan akan lebih toksik bagi hepar bila masuk per oral dibandingkan apabila masuk melalui inhalasi atau dermal.

- Karena tugas detoksikasi terutama dilakukan oleh hati, maka apabila terjadi metabolit yang lebih toksik atau lebih reaktif, maka hepar ini pula yang pertama-tama menderita efek toksiknya. Efek ini dapat mempengaruhi berbagai fungsi hepar seperti gangguan pada:
 - 1) metabolisme dan penyimpanan hidrat karbon
 - 2) metabolisme hormon, zat buangan, dan xenobiotik
 - 3) sintesa protein darah
 - 4) formasi urea
 - 5) metabolisme lemak
 - 6) formasi empedu



Gambar 3.2 Skema hati terhadap organ lain

Seperti halnya xenobiotik, semua nutrien akan dimetabolisme, atau disimpan, atau transformasi, dan/atau dikonyugasi lalu disalurkan ke organ ekskresi. Akan tetapi apabila xenobiotik yang masuk melebihi kemampuan konyugasi, maka yang terjadi hanya fase I, sehingga metabolit intermediet (bersifat reaktif) yang terbentuk, dan tidak dapat dikonyugasi, dan bereaksi dengan sel hati dan menyebabkan kerusakan dan/atau kematian sel. Apabila reaksi terjadi dengan

DNA, maka mungkin sekali akan terjadi kanker. Efek terhadap hati/hepar ini tergantung pada sifat kimia-fisika xenobiotik, dosis yang diterima dan lamanya paparan, selain bahwa ada pula pengaruh dari kondisi fisik hepar yang terpapar (Echobion, 1996).

2. Neurotoksisiti

Sistem saraf terdiri dari susunan saraf pusat (SSP), yakni otak dan sumsum tulang belakang; dan susunan saraf periferi, yakni, semua di luar SSP yang terletak di periferi. Sistem saraf ini fungsinya sangat kompleks, dan bersama dengan sistem endokrin mengelola semua fungsi tubuh. Neurotoksin juga sangat beragam, sehingga efek dapat timbul pada bagian-bagian tertentu saja atau pada sel-sel yang spesifik saja.

Untuk dapat memahami kerusakan saraf perlu diketahui, bahwa fungsi saraf utama adalah men-transmisikan impuls lewat sel-sel saraf. Sel saraf yang satu tersambung dengan yang lain atau tersambung dengan sel organ seperti otot melalui suatu sinap/junction. Stimulus dapat melalui sinap ini dengan menggunakan transmitter yang didapat pada sinap, Dengan demikian ada dua mekanisme racun saraf, yakni, (i) gangguan pada transmitter, dan (ii) gangguan pada aktivitas keluar-masuknya ion Na dan K sepanjang akson saraf, sehingga impuls elektrik terganggu. Gambar 5.3. dan Gambar 5.4. berikut menunjukkan cara saraf menghantarkan listrik atau impuls pada sepanjang sel saraf dan melalui sinap (Williams and Burson, 1985 dan Hard, 1996).

Penyebab dan Mekanisme Neurotoksisiti

Xenobiotik yang meracuni saraf disebut neurotoksik, dapat dikelompokkan menjadi tiga, yaitu:

- racun yang mengganggu neuro-transmisi,
- racun yang menyebabkan saraf kekurangan oksigen atau hipoksia sampai anoksia, dan
- racun yang merusak sistem saraf secara fisik.

Gangguan Neurotransmisi

Zat yang dapat mengganggu transmisi impuls pada saraf dapat dikelompokkan ke dalam banyak kategori sebagai berikut;

- **Agent yang menghentikan transmisi a.l. seperti:**
 - 1) toksin botulinum yang menghambat dikeluarkannya asetilkolin, sehingga transmisi sistem saraf pada sambungan (*junctions*) dan pada saraf parasimpatik tidak dapat berjalan, dan
 - 2) tetrodotoksin dari ikan dan saksitoksin dari dinoflagelata yang memblokir masuknya ion Na ke dalam sel, yang merupakan fase awal impuls transmisi.
- **Agent yang menyebabkan depolarisasi.** Sel-sel terpolarisasi sehingga gradien elektro-kimia yang biasanya ada menjadi hilang. Racun sedemikian a.l.
 - 1) Batrakhotoxin dari katak yang meningkatkan permeabilitas terhadap ion Na, merusak gradien Na dan potensial elektrik,
 - 2) DDT yang mendepolarisasi ujung saraf presinaptik berulang-ulang dengan meningkatkan permeabilitas terhadap Na. Setiap impuls yang datang menjadi diperbesar dan impuls awal terjadi berulang-ulang sehingga tampak penderita kejang-kejang.
 - 3) piretrin yang mempunyai mekanisme yang sama dengan DDT.
- **Agent yang tergolong stimulan.** Stimulan akan meningkatkan eksitabilitas neuron atau sel saraf. Zat sedemikian a.l adalah:
 - 1) trikinine yang meningkatkan eksitabilitas SSP dengan mencegah terjadinya aktivitas sel-sel inhibitor. Striknin ini berfungsi sebagai kompetitor antagonis dari inhibitor transmisi (glisin) pada ujung post sinaptik saraf.
 - 2) picrotoksin dari biji *Anamarita cocculus*, yang memblokir ujung saraf neuron inhibitor pada bagian presinaptik dan postsinaptik dengan berfungsi sebagai antagonis terhadap inhibitor transmittor, yakni asam Y-aminobutirik atau terkenal sebagai inhibitor transmitter GABA.
 - 3) xantine, seperti kafein, teofilin, dan teobromin, yang mencegah cAMP (adenosine 3':5'-siklik fosfat). Siklik AMP bertindak sebagai kurir (*messenger*) dalam sel saraf untuk mengubah sistem transpor aktif yang memelihara diferensial konsentrasi Na/K.

- **Agent yang tergolong depresan (sebaliknya dari stimulan),** yakni, a.l.
 - 1) zat organik yang mudah menguap seperti halotan, metil klorida, karbon tetraklorida, butan, dll. Mekanisme kerjanya belum jelas, mungkin berhubungan dengan koefisien partisi, lipofilisitas, dan mengurangi influks dari ion Na, K, dan Ca.
 - 2) alkohol memblokir konduksi impuls dengan mengurangi konduktivitas Na, dan K.
 - 3) barbiturat yang mendepresi metabolisme, respirasi, dan konsumsi oksigen, mengurangi keluarnya neurotransmitter pada sinap.
- **Agent yang tergolong antagonis reseptor** mengikat reseptor postsinaptik tanpa menimbulkan aktivitas, sehingga mencegah neurotransmitter untuk mengaktifasi reseptor dan memulai impuls. Di dalam kelompok a.l.:
 - 1) zat antikolinergik seperti atropin, skopolamin, dan lain-lain alkaloid belladona. Zat ini secara kompetitif mengikat reseptor saraf kolinergik, yakni saraf yang mempunyai asetilkolin sebagai neurotransmitter.
 - 2) senyawa antiadrenergik seperti fenoksibenzamin, fentolamin, tolazolin, propranolol, dll. Zat-zat ini mengikat reseptor saraf adrenergik dan mencegah kerja neurotransmitter epinefrin/adrenalin, dan norepinefrin.
- **Agent antikolinesterase.** Zat ini secara spesifik bekerja menghambat saraf kolinergik, sehingga stimulasi terhadap saraf menjadi semakin besar karena enzim asetilkolinesterase tidak dapat menghentikan asetilkolin dengan menghidrolisanya menjadi zat yang tidak aktif.

Agent Perusak Sel Saraf

Ada tiga kelompok zat perusak sel saraf, yakni, yang merusak lapisan mielin (*myelin sheaf*), saraf motorik perifer, dan merusak otak.

- **Perusak lapisan mielin.** Mielin adalah lapisan yang menutupi neuron sebagai insulator pada bagian saraf tertentu, sehingga konduksi impuls dapat berjalan cepat. Perusak lapisan myelin a.l. adalah sianat, toksin diphtheri, Pb, dan CN (kronis), heksaklorofen, isoniazid (obat terhadap TBC), lyolecitin, pyritamin, salisilanilinda, tellurium, tallium, trietitin, dll. Kerusakan mielin di otak akan menimbulkan gejala seperti rasa lamban, rasa tidak tenang, tremor, kejang, hilang memori, bodoh (idiot), gejala epilepsi, dan kerusakan pada saraf perifer akan menimbulkan neuritis, kelumpuhan atau kelemahan otot, rambut rontok,

dan kelainan rasa.

- **Agen perusak saraf motorik perifer.** Zat perusak saraf perifer terdapat banyak sekali dan termasuk yang merusak penglihatan dan pendengaran. Yang telah dipastikan adalah acrylamida, arsen, azida, bromofenilasetiluria, karbondisulfida, klorodinitrobenzena, sianasetat, diisopropilfluorofosfat, dinitrobenzena, disulfiram, dinotrotoluena, etambutol, etilenglikol, heksan dan 2,5-hexanedione, iodoform, metanol, metil-merkuri, fosfor, tetraetil lead (TEL), triortokresilfosfat, vincristin.
- **Neurotoksin penyebab kerusakan otak yang permanen, a.l.** DDT, Hg, Mn, asetilpiridin dengan memberikan gejala menyerupai penyakit Parkinson.

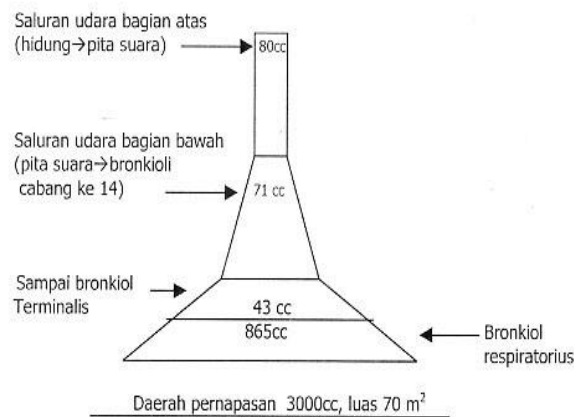
3. Pneumotoksisiti (Taufik, Rosita, Nurul, Yuanika)

Bella: selain rokok yang menyebabkan penumotoksisiti?

Agil: Bahaya rokok elektrik? Rokok Herbal?

Efek terhadap sistem pernapasan dipengaruhi oleh anatomi serta fungsi sistem tadi. Sistem pernapasan merupakan organ yang pompa udara yang berfungsi mensuplai semua sel tubuh dengan oksigen, dan mengeluarkan semua buangan yang berbentuk gas, terutama terdiri atas karbondioksida. Pada keadaan istirahat, manusia dewasa akan menghirup 250 ml oksigen per menit dan memproduksi sekitar 200 ml karbondioksida. Dengan meningkatnya kerja, tentu kebutuhan ini akan meningkat pula. Untuk itu diperlukan kerja yang lebih keras dari paru-paru dan jantung.

Sistem pernapasan sebetulnya sangat sederhana, terdiri atas dua struktur, yakni, saluran udara yang disebut pipa bronkial dan kantung udara atau alveoli. Bronki yang ada merupakan sistem yang bercabang-cabang, terdiri atas dua bagian, bagian atas dan bagian bawah; dan berakhir pada 300 juta buah alveoli di mana pertukaran udara terjadi antara udara dan darah di dalam sistem kapiler.



Gambar 3.3 Skema Sistem Pernapasan

Penyebab Pneumotoksisiti

Zat yang pneumotoksik sudah banyak diketahui. Gas seperti gas klorin, ammonia, Irogensuifida, Nitrogen oksida, Sulfur oksida, dapat menimbulkan kerusakan jaringan secara langsung. Tergantung dari konsentrasi, lamanya paparan, dan solubilitas gas dalam cairan tubuh, efek yang terjadi sangat bervariasi, mulai dari yang ringan seperti iritasi sampai kematian. Uap logam Cd, Ni, Hg, Cr, dan banyak lagi juga bisa merusak jaringan tergantung konsentrasinya, ukuran partikel, lamanya paparan, dan sifat kimia-fisika logam tadi. Asap rokok mengandung banyak racun seperti CO, nikotin, toluidin, naftilamin, piren, lenzacridin, cadmium, benzapiren, vinil klorida, amonia, aseton, HCN, As, Pb, F, fenol, Ionium, CO, dll lagi. Dapat difahami bahayanya merokok, karena CO-nya saja dapat 4-400 kali konsentrasi buangan kendaraan bermotor. Dari pengalaman di industri ada beberapa pencemar udara yang dapat menimbulkan kerusakan sel alveoli dan bronkus, dan diikuti oleh timbulnya jaringan ikat. Penyakit sedemikian disebut sebagai paru-paru berdebu atau pneumoconiosis. Debu sedemikian adalah silika oksida, atau SiO₂, asbest, bagasse (sisa tebu), talcum, dan karbon.

Efek lain yang sering didapat adalah kelainan paru yang menyerupai radang disebabkan oleh debu Be, dan beberapa fungi sehingga terbentuk jaringan radang atau granuloma. Ada pula penyakit yang disebabkan terbentuk allergen dari pencemar dan timbullah alergi.

Tabel 3.1. Beberapa Toksikan Paru-paru, Sumber, dan Efeknya

Toksikan	Sumber Industri/Pabrik	Efek
Debu Aluminium	Keramik, cat, elektrik, api	Fibrosis

Ammonia	Pupuk, ammonia, peledak	Iritasi
Arsen	Pestisida, gelas, pigmen, logam	Kanker paru, bronkitis
Asbestos	Tambang, konstruksi, perkapalan	Asbestosis, kanker paru
Berylium	Tambang, keramik, logam	Granuloma, kanker
Cadmium oksida	Welding, Smelting, logam, pigmen	Emfisema
Klorin kromium	Kertas, plastik, halogen	Iritasi
Debu	Senyawa kromium, pigmen cat	Kanker paru-paru
Arang/batubara	Tambang	Fibrosis/Pneumoconiosis
HF	Plastik, film, pelarut, senyawa kimia	Iritasi, edema
Fe-oksida	Tambang, pengecoran logam, pabrik baja	Fibrosis/Pneumoconiosis
Nikel	Elektroplating, smelting, pertambangan	Kanker hidung & paru, edema
Nitrogen oksida	Welding, peledak	Emfisema
Ozon	Welding, bleaching, deodorizing	Emfisema
Fosgene	Pestisida, plastik	Edema
Silika	Tambang, quarry, pertanian, konstruksi	Silikosis
Sulfur oksida	Pembakaran, bleaching, fumigasi, refrigerasi	Iritasi
Talcum	Pabrik karet, kosmetik	Fibrosis
Tetrakloroetilen	Cuci kering, degreasing	Edema

4. Nefrotoksisiti

Efek terhadap ginjal sangat dipengaruhi oleh faal ginjal sebagai organ ekskresi. Semua buangan yang berbentuk cairan atau larutan akan dikeluarkan dari ginjal. Tetapi ginjal juga mempunyai tugas untuk menjaga homeostasis tubuh. Misalnya cairan dan beberapa jenis gula akan diserap kembali. Ginjal juga meregulasi tekanan darah, metabolisme vitamin D, dll. (Hard, 1985).

Penyebab Nefrotoksisiti

Xenobiotik yang toksik bagi ginjal disebut nefrotoksik, misalnya logam seperti As, Cd, Bi, Cr, Pb, Hg, dll., antibiotika, analgetika, pelarut organik, dan mikotoksin.

Zat yang nefrotoksik dibagi menjadi dua golongan, yakni, nefrotoksikan primer dan sekunder. Nefrotoksikan primer merusak ginjal tanpa terjadi bioaktivasi atau biotransformasi di dalam tubuh, misalnya garam merkuri. Nefrotoksikan sekunder merusak ginjal setelah mengalami biotransformasi sehingga menjadi spesies yang toksik, misalnya trikloroetilen (Hard, 1996).

Ginjal sangat peka terhadap logam, karena membentuk kompleks atau khelat dengan logam organik. Misalnya, merkuri membentuk kompleks dengan grup sulfidril. Logam dapat juga mensubstitusi metal lain: misalnya, timah hitam organik mensubstitusi kalsium, arsenat untuk fosfat. Logam juga menggunakan sistem transpor yang ada, misalnya sistem sulfat digunakan oleh kromat, dan cadmium terikat pada metalotionin.

Mekanisme Nefrotoksisiti

Ginjal merupakan organ ekskresi utama bagi cairan yang tidak digunakan oleh tubuh, dan disalurkan lewat pembuluh darah. Ginjal manusia setiap harinya akan menyaring 1700 liter darah menjadi 1 liter urin. Ginjal menerima 25% dari output kardial per menit. Selain itu ginjal juga mempunyai fungsi penting seperti: regulasi komposisi dan volume cairan ekstra seluler, mengendalikan elektrolit dan keseimbangan asam basa, memelihara adanya protein berat molekul rendah di dalam sirkulasi, terkait dalam homeostatis sistim kardiovaskuler, mensintesa/memproses berbagai hormon.

Unit fungsional ginjal disebut nefron, yang terdiri atas tiga elemen utama, yakni glomerulus yang berhubungan dengan pembuluh darah sekitar tubules, peredaran darah untuk vaskularisasi, dan elemen tubule. Di dalam glomerulus terjadi filtrasi, filtrat akan memasuki tubule, dan akan terjadi reabsorpsi dan eliminasi selektif dari air dan elektrolit. Vaskularisasi adalah pembuluh darah yang membawa nutrien bagi ginjal dan mengambil kembali buangan dari organ tersebut. Ginjal merupakan organ yang sangat aktif dalam proses metabolisme, sehingga memerlukan laju suplai oksigen yang sangat besar dan nutrien yang banyak agar tetap normal. Struktur ginjal yang terdiri atas lapisan endotel yang luas, sehingga cenderung terjadi deposisi kompleks antigen-antibodi. Sebagai organ ekskresi, ginjal juga terpapar zat kimia asing, yang mungkin saja merusak jaringannya. Untuk mencegah kerusakan, ginjal mempunyai mekanisme sistim enzim sitokrom P-450, sistim oksidasi, reduksi, hidrolisis dan konjugasi.

Racun dapat menyebabkan kerusakan pada ketiga elemen dari nefron, dan dapat menyebabkan anuri (tidak terbentuk urin), seperti pada keracunan jengkol, karena filtrasi glomerulus terhenti, atau urin yang terbentuk sangat sedikit, atau sebaliknya urin menjadi sangat banyak akibat permeabilitas berubah (misal pada itai-itai/keracunan Cd), juga dapat terbawa keluar berbagai protein dan enzim. Kerusakan fungsi ginjal akhirnya dapat menyebabkan gagal ginjal, dan kematian, baik secara akut maupun kronik. Karena paparan yang diterima, di dalam ginjal beserta saluran dan kandung kemihnya dapat terjadi kristalisasi dan terjadi batu, atau tumbuh menjadi tumor, termasuk kanker.

5. Dermatotoksiti

Kulit merupakan organ terbesar, beratnya pada orang dewasa 10% dari berat badan orang. Ia juga memisahkan tubuh dan lingkungan eksternal. Merupakan membran semipermeabel, dan mempunyai banyak fungsi seperti memelihara

homeostasis, regulasi termal, melindungi tubuh terhadap berbagai zat kimia, mikroorganisme, dan juga zat fisis seperti sinar UV, IM, dll. Ia mempunyai banyak ujung saraf sensoris, mempunyai kelenjar keringat untuk ekskresi cairan atau penguapan, mempunyai kelenjar sebacea dan bulu rambut, semua bersifat proteksi. Ia juga dapat melakukan metabolisme karena terdapat enzim P450, bahkan mensintesa P450 ini, juga melakukan oksidasi dan reduksi diikuti konyugasi; jadi melakukan metabolisme. Kulit juga merupakan tempat menyimpan sementara bagi vitamin D yang disintesisnya. Kulit juga merupakan portal entri beberapa zat dan obat (Borzelleca, 1996; Williams and Burson, 1985).

Kulit berbeda dari organ lain, karena secara fisik merupakan organ yang sangat tidak homogen. Kulit kepala akan sangat berbeda dari kulit telapak kaki, perut, dll. Oleh karena itu efek yang timbul juga dapat sangat berbeda. Selain itu kelainan yang didapat pada kulit dapat disebabkan oleh kelainan baik dari luar maupun dalam tubuh.

Penyebab Dermatotoksisiti

Kelainan kulit tidak saja dipengaruhi oleh anatomi dan faalnya, tetapi juga oleh beberapa faktor seperti ketebalan kulit, warna kulit, usia, jenis kelamin, kulit basah/kering, punya bakat alergi. Faktor eksternal juga berpengaruh, seperti cuaca yang lembab atau kering, suhu, banyaknya debu, dll.

Beberapa penyakit kulit yang dapat terjadi akibat kualitas lingkungan adalah;

- Dermatitis kontak, kontak dengan penyebab seperti air, pembersih seperti sabun, basa, asam, oli, pelarut organik, oksidan, reduktan, tanaman, dan bagian dari hewan.
- Kelainan warna kulit, menjadi lebih gelap karena tar, petroleum, matahari, dan luka; sedangkan yang menjadi lebih pucat karena luka bakar, dermatitis kronis, hidroquinon, butil katekol tersier, dll.
- Luka/ulcer karena semen, kromium.
- Tumor akibat UV, produk petroleum.
- Kelainan seperti jerawat/acne akibat *polychlorinated* biphenyls (PCB) dan sejenisnya (*polyhalogenatedbiphenyls*, *polyhalogenated dibenzofurans*, dll); tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD), herbisida, dll. (Williams and Burson, 1985).

6. Teratogenesis dan Reprodiktiftoksisiti (Donardo, Ektiar, Fanesa, Adi Peni)

Sadida: Wanita Hamil, bisa keguguran bagaimana prosesnya? Kadar Timbal?

Rica: Bagaimna mengurangi dan mengendalikan Pb?

Teratogenesis atau toksisitas terhadap perkembangan janin diartikan sebagai kelainan struktur maupun fungsi tubuh yang reversibel/ireversibel disebabkan oleh faktor lingkungan yang mengganggu perkembangan normal dan/atau perilaku. Targetnya adalah ovum yang telah dibuahi, embryo sewaktu organogenesis, dan/atau bayi sewaktu penyempurnaan tubuhnya, sampai menjadi dewasa secara seksual. Jadi kelainan prenatal tampak seperti teratogenesis atau kelainan pada kerangka maupun jaringan lunak; dan pada **postnatal tampak** pada perilaku dan organ seksual (Borzelleca, 1996).

Berbeda dari teratogenisiti, **reproduktiftoksisiti diartikan sebagai disfungsi dari sistem reproduktif, termasuk proses, mulai dari konsepsi sampai dewasa** (Hodgson dan Levi, 1997). Zat kimia dari lingkungan terhadap sistem reproduksi saat ini menjadi perhatian para ahli, karena terjadi pemunahan spesies pada hewan, sekalipun efek pada manusia belum dapat dibuktikan (Colborn, 1997).

Penyebab Teratogenisiti

Target teratogenisiti dimulai dari ovum, yang setelah konsepsi sampai menjadi janin, sangat peka terhadap racun, karena belum dapat melakukan detoksikasi ataupun perbaikan sel. Kelainan sangat dipengaruhi oleh usia janin, sesuai dengan perkembangan bagian tubuh. Skema pada Gambar 3.3. memperlihatkan fase perkembangan organ pada janin, sehingga apabila senyawa teratogen masuk, maka kelainan yang terjadi sesuai saat organ sedang berkembang.

Beberapa zat penyebab teratogenesis adalah: kelainan genetik, aberasi kromosom, radiasi pengion, infeksi: Rubella (virus), Syphilis (bakteri), Toksoplasmosis (protozoa), Herpes simpleks virus (HSV), dan Cytomegalovirus (CMV), metabolisme ibu tidak seimbang (kreatinisme, diabetes, hypertermia, dan fenilketonuria), obat (alkohol, hormon androgen, trimetadion, siklofosfamide, dietilstilbestrol, asam folat, tetrasiklin, dll).

Penyebab reproduktiftoksitas adalah semua zat beracun yang berpengaruh terhadap fungsi alat reproduksi baik pada wanita maupun pria. Pengaruh dapat terjadi terhadap sistem hormonal, sampai pada organ reproduksi sendiri.

7. Hematotoksitas

Sistem hematopoetik, adalah sistem yang membentuk sel-sel darah dan berfungsi dalam respirasi seluler. Racun dapat mengganggu pembentukan sel maupun fungsi dari sistem ini. Sistem hematopoetik terdiri atas sel darah merah (eritrosit), sel darah putih (leukosit), dan trombosit. Eritrosit yang mengandung hemoglobin (Hb) berfungsi mentranspor oksigen dari paru-paru ke jaringan, dan membawa kembali CO₂ ke paru-paru untuk ekskresi. Leukosit melindungi tubuh dari segala infeksi dan benda asing. Trombosit berfungsi dalam pembekuan darah. Berbagai racun dapat mengganggu fungsi-fungsi tersebut dan terjadi keadaan tidak normal,

Penyebab Hematotoksitas

Penyebab hematotoksitas dapat digolongkan ke dalam dua golongan besar, yakni, kelainan yang didasarkan atas kelainan kuantitas dan kualitas sel darah, dan dilihat dari sistem transpor gas dalam sel darah.

Kelainan Sel-sel Darah

Dilihat dari segi kualitas dan kuantitas sel darah, penyakit/gejala keracunan dapat digolongkan atas dasar beberapa racun lingkungan, seperti berkurangnya trombosit / trombositopenia, hilangnya sel darah putih yang polimorfonuklear / agranulocytosis, tidak dibentuknya sel darah/aplastik anemia dan pansitopenia, hemolitik anemia atau hemolisis sel-sel darah, dan leukemia atau kanker darah.

Racun penyebab trombositopenia a.l. adalah: tilenol, aminopirin, aspirin, benzena, bismut, klordane, kloramfenikol, kortikosteroid, valium, DES, digitoksin, dimercaprol, insulin, lindane, Hg, fenobarbital, fenijbutazone, KI, Quinidine, Tetracycline, TDI, dan Trinitrotoluene.

Racun penyebab agranulositosis a.l. adalah: acetazolamide, amidopirin, ampicilline, arsfenamine, barbiturat, benzena, busulfan, kloramfenikol, suklofosamide, diazepam, DDT, dinitrofenol, hidroxyquinolin, indometacin, Hg, nitrofurantoin, paracetamol, fenilbutazon, procainamida, propiltiourasil, quinine, salisilata, sulfa, tiourea, trinitrotoluena.

Racun penyebab aplastik anemia dan pancytopenia a.l. adalah: alkylating agents, ampisilin, arsfenamid, aspirin, benzena, CC14, Kloramfenicol, Klordane, kloroquine, kolchicine, diazepam, Au, hidrokloroquin, insektisida, isoniazida, lindane, meprobramat, metimazol, fenibutazon, K-perklorat, propiltiourasil, quinidin, salisilata, sulfa, streptomisin, tetrasikline, dan trinitrotoluena.

Zat kimia terkait dengan anemia hemolitik adalah: amidopyrine, antazoline, cefalosporin, insektisida, insulin, isoniazide, penicillin, fenacetin, quinidin, quinin, rifampicin, salisilata, dan sulfa.

Beberapa penyebab leukemia adalah radiasi pengion, benzena, dan zat yang sering menyebabkan anemia aplastik (William and Burson, 1985).

Kelainan Transpor Gas

Dilihat dari sistem transpor gas, ada tiga kelainan utama, yakni, berkurangnya suplai oksigen, sel/jaringan tidak dapat memanfaatkan suplai oksigen karena sel keracunan, dan lain-lain gangguan darah.

Keadaan di mana sel/jaringan kekurangan oksigen disebut keadaan hipoksia. Hipoksia dapat disebabkan oleh dua faktor, yakni, tersumbatnya atau kelumpuhan saluran pernapasan, sehingga oksigen tidak dapat memasuki peredaran darah, dan suplai oksigen berkurang akibat transpor oksigen oleh hemoglobin (Hb) terganggu. Racun dapat melumpuhkan saluran pernapasan, sehingga terjadi hipoksia. Selanjutnya akan dibahas dua kondisi di mana Hb tidak dapat berfungsi normal, yakni akibat terikat dengan CO, dan Nitrat-Nitrit.

Hb yang terikat dengan CO disebut *carboxyhemoglobin*. Keadaan ini merupakan contoh yang paling dikenal. Mekanisme terjadinya karboksihemoglobin didasarkan afinitas CO yang lebih besar terhadap Hb dibanding oksigen.

Afinitas CO terhadap Hb pada manusia berkisar antara 210-245. Dengan afinitas CO terhadap Hb 200x lebih besar daripada oksigen, maka seluruh Hb dapat terikat pada CO, dan orang dapat meninggal karena lemas.

Hb yang terikat pada nitrit, dan aromatik amin, senyawa nitroso, dan klorat disebut *methemoglobin*. Mekanismenya adalah karena terjadi oksidasi Fe dalam Hb dari Ferro menjadi Ferri. Oksidasi ini mengubah warna Hb menjadi coklat kehijauan sampai ke hitam. MetHb tidak dapat mengikat baik oksigen maupun karbon dioksida. Dengan demikian terjadi hypoksia. Kadar normal metHb dalam darah adalah 4% (WHO, 1977). Apabila kadar metHb meningkat sampai 15%,

maka akan timbul gejala kekurangan oksigen, yakni kulit menjadi kebiruan (sianosis). Methemoglobinemia sering dijumpai pada bayi, karena sistem enzimnya (NADH-NADPH) masih belum sempurna, maka penyakit sedemikian disebut penyakit '*Blue Babies*'. Korelasi antara kadar metHb dengan gejala hypoksia sangat jelas, karena selain membentuk metHb, xenobiotik tadi juga menyebabkan terjadinya pelebaran pembuluh darah (vasodilatasi), sehingga aliran darah menjadi stagnan, dan hypoksia menjadi diperparah, karena volume darah yang mengalir berkurang. Di Desa Kertawangi, Kecamatan Cisarua, Lembang, Jawa Barat, ditemukan penyakit Bayi biru pada bayi berusia 3-6 bulan. Penyebabnya adalah karena penyediaan air minumnya terkontaminasi kotoran sapi yang dibuang ke sungai, sehingga mengandung Nitrit dan Nitrat. MetHb yang ditemukan pada bayi berkisar antara 11% terendah sampai 41 % tertinggi. Namun demikian, perkembangan bayi tidak terlalu jelas terganggu, mungkin karena jumlah sel darah mereka relatif tinggi sebagai adaptasi terhadap elevasi tempat tinggal yang tinggi (Rosa Ardiana, 1989).

Lain-lain hipoksia dapat terjadi akibat sel tidak dapat memanfaatkan oksigen dalam proses metabolismenya. Dalam keadaan ini, kadar oksigen dalam sel/jaringan adalah normal, atau bahkan berlebihan. Keadaan ini seringkali terjadi akibat keracunan sianida (CN) dan sulfida (HS).

CN di dalam sel akan menghambat kerja enzim sitokrom oksidase, sehingga menghambat transpor elektron, fosforilase oksidatif, metabolisme glukosa yang aerobik, dan mengakibatkan kadar HbO yang sangat tinggi dan juga terdapat di pembuluh darah balik (vena). Dengan demikian kulit tampak merah menyerupai keadaan HbCO. Kematian dapat terjadi apabila dosis oral CN mencapai 100 mg, Kematian disebabkan karena berhentinya fungsi sistem pernapasan pusat, biasanya terjadi dalam waktu tidak lebih dari satu jam.

Keracunan hidrogen sulfida (H₂S), suatu inhibitor sitokrom oksidase yang kuat. Keracunan seperti ini seringkali terjadi karena semburan gas di daerah pemboran minyak dan gas bumi. Gejala keracunan dan akibatnya sama saja dengan halnya CN, hanya dalam hal sulfida ini terjadi iritasi pada mata dan paru-paru, sehingga terjadi edema paru-paru (Williams and Burson, 1985).

8. Oftalmotoksisiti (Bella, risha, hamam, nisa, erlina)

Agirilinda: ciri-ciri terkena keracunan mata dan berapa lama paparan terjadi?

Rizki: Proses zat kimia masuk ke dalam mata sehingga menyebabkan katarak?

Oftalmotoksisiti adalah toksisitas terhadap mata. Mata mempunyai fungsi untuk melihat, dan terdiri atas benda optik (kornea dan lensa); fotoreseptor (sel-sel cones rods yang ada di dalam retina, menjadi saraf mata); serta struktur lainnya (kelopak mata, kelenjar air mata, sklera, jaringan ikat dan jaringan vaskuler). Efek keracunan ditentukan oleh struktur yang terkena racun beserta fungsinya. Tentunya juga tergantung pada konsentrasi racun, lamanya paparan, dan kepekaan organ (Borzelleca, 1996).

Efek keracunan dapat sangat ringan, seperti iritasi, korosi, dan yang berat sampai kepada kebutaan. Mata dilindungi oleh aktivitas kelopak mata, sistem air mata, dan respons somatosensoris dari kornea. Iritasi biasanya masih reversibel, sedangkan korosi sudah ireversibel.

Penyebab Oftalmotoksisiti

Kerusakan mata dapat berbentuk kekeringan, infeksi, trauma, dll. Kerusakan itu dapat disebabkan oleh masuknya debu, mikroorganisme, terjadi trauma fisik, radiasi, dan zat kimia lainnya. Zat kimia ada yang mengenai kornea, kelopak mata dan kelenjar air mata, iris, isi bola mata (aqueous humor), lensa, retina, dan saraf mata (Borzelleca, 1996). Racun Kornea dapat disebabkan paparan lokal terhadap asam dan basa, larutan organik, deterjen, gas perang luka bakar, lakrimator (gas air mata, alfakloroasetofenon atau MACE yang sering dipakai untuk perlindungan diri terhadap penjahat, metal dan garam metal seperti Hg dan Ag, dll. Paparan sistemik dapat juga berpengaruh terhadap kornea, seperti obat anti malaria, dan penenang klorpromazin (CPZ).

Racun terhadap kelopak mata dan sistem air mata dimulai dengan akumulasi pada kelopak dan selanjutnya mengenai sistem air mata. Racun sedemikian contohnya adalah logam berat, furmetida yang dapat menyumbat saluran air mata.

Iris merupakan jaringan yang penuh dengan pembuluh darah, sehingga sangat sensitif terhadap zat kimia maupun fisika. Pembuluh darah yang terkena racun akan melebar, mengeluarkan sel-sel darah putih, dan cairan, sehingga terdapat berbagai protein yang dapat berkoagulasi, menyebabkan kelainan refraksi. Zat sedemikian a.l. adalah ammonia, piridine, asam, yang bersifat

korosif dan terakumulasi, dll.

Isi bola mata (humor vitreus) berfungsi memelihara tekanan intraocular, memberi suplai nutrisi pada kornea dan lensa. Terdiri atas cairan seperti halnya yang didapat dalam dan sekitar SSP (*cerebrospinal fluid*). Racun yang dapat merusak isi bola mata a.l. ialah asam, basa, midriatika (melebarkan pupil), atropin, dan fenotiazine. Racun sedemikian dapat menyebabkan kelainan di sini. Tetapi zat yang khusus merusak isi bola mata ini belum diketahui.

Fungsi akomodasi lensa dilakukan oleh otot-otot kecil disebut 'ciliary body'; yang merusak fungsi mengakomodasi, adalah inhibitor kolinesterase, atropin dan zat seperti atropin, fenotiazin.

Racun lensa mata dapat mengubah transparansi lensa, seperti 2,4-dinitrofenol, suatu obat anti gemuk yang menyebabkan katarak mata. Demikian juga dengan sianida, dan amital yang sepertinya mempunyai mekanisme aksi yang sama, yakni meningkatkan rasio Na/K, sehingga terjadi pembengkakan dan serat menjadi opaque/tidak jernih. Juga tallium asetat dan sulfat yang sering ada pada insektisida dapat menyebabkan efek yang sama dengan mekanisme yang mungkin juga sama. Steroid, kolinesterase inhibitor klorpromazine, busulfan, naftalene, dan gula dapat menyebabkan katarak lensa.

Racun merusak retina a.l. adalah obat antimalaria, fenotiazin, indometazin, oksigen dan retinoids yang sering digunakan sebagai pengobatan kulit. Racun yang merusak sel saraf dan serabut saraf mata sudah terkenal sekali yaitu metanol yang menyebabkan kebutaan, etambutol, karbondisulfida, tallium, As pentavalen, kina, Hg organik (Borzelleca, 1996).

F. EFEK BERDASARKAN GEJALA

Tidak ada satu nama penyakit yang disebabkan oleh satu racun saja. Atau sebaliknya banyak gejala dan kumpulan gejala yang sama dapat disebabkan oleh banyak racun. Hal ini sangat berbeda dengan penyakit yang disebabkan mikroorganisme yang kita kenal. Misalnya, Tifus abdominales hanya disebabkan *Salmonella typhi* atau TBC hanya disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Tetapi tidak menimbulkan penyakit yang spesifik seperti pada penyakit infeksi, dimana ditemukannya mikroorganisme penyebab merupakan diagnostik yang paling ampuh. Tetapi dalam hal keracunan, gejala yang sama

dapat disebabkan oleh zat yang berbeda. Misal yang dikenal sebagai Pneumokoniosis dapat disebabkan oleh silika, asbest, dll. Jadi dapat disebut Pneumoconiosis akibat silika sehingga disebut Silikosis. Tentu saja seorang dokter ahli paru akan dapat memperkirakan fibrosis yang ditemukan di paru-paru disebabkan oleh zat apa. Misal lain adalah bahwa Cadmium dapat menyebabkan kelainan ginjal dengan gejala yang sama dengan penyakit ginjal akibat mikroorganisme. Juga Cobalt dapat menyebabkan hipertensi, CO dapat menyebabkan karboksi-hemoglobin, tetapi dapat juga meningkatkan kolesterol darah. Maksud dari uraian ini adalah untuk menyatakan bahwa racun itu tidak menyebabkan penyakit yang spesifik, tetapi bahwa suatu kelainan ditimbulkan oleh suatu logam misalnya, maka logam tersebut harus dapat ditemukan kelainan organ tersebut. Oleh karena itu dalam mencari penyebab keracunan, sering orang mencari gejala-gejala, untuk dapat melakukan analisis kualitatif, karena orang saat ini menyatakan, bahwa gejala yang sama cenderung disebabkan oleh zat kimia sejenis.

1. Fibrosis

Fibrosis adalah pertumbuhan jaringan ikat yang berlebih dan pada tempat tidak normal. Pada hakekatnya semua sel yang rusak akan diganti oleh jaringan ikat, apabila tidak dapat lagi terjadi regenerasi. Fibrosis, yang sering ditemukan dalam paru-paru di Pneumokoniosis atau paru-paru berdebu disebabkan oleh berbagai zat seperti misalnya Fe, Asbest, CO, Co, C, dll.

2. Granuloma

Granuloma adalah kelainan jaringan yang berbentuk jaringan radang kronis, sehingga tampak merah dan berbonjol-bonjol. Granuloma dapat terjadi akibat berbagai peradangan atau infeksi oleh mikroorganisme, tetapi juga oleh zat kimia seperti Beryllium, kloro difluoro metan, karbid, Zn, Mn, bagasse, kapas, tricalcium fosfat, tungsten, dll. Oleh karena itu perlu diwaspadai, bahwa kelainan granuloma bukan akibat bakteri, atau fungi, sehingga tidak perlu terapi antimikroba.

3. Demam

Demam merupakan gejala kenaikan suhu badan melebihi 38-39°C atau disebut pyreksia. Demam seringkali dikaitkan dengan penyakit infeksi, tetapi dari pengalaman di industri, terjadi demam akibat terhirupnya uap logam seperti Mn,

Zn, Sn, As, Cd, Co, Cu, Fe, Pb, Hg, dan Ni. Para pekerja yang terpapar uap logam, selama 4-12 jam sering menderita demam, dan apabila diistirahatkan di rumah (berarti paparan dihentikan), maka demam hilang sendiri. Tetapi begitu ia masuk kerja lagi, maka demam akan terjadi lagi, sehingga dahulu orang mengira demam ini akibat kemalasan pekerja.

4. Asfiksia

Yang dimaksud dengan asfiksia adalah keadaan di mana darah dan jaringan tubuh kekurangan oksigen dan tidak dapat membuang karbondioksida (misalnya anestesia umum yang terlalu dalam). Konsekuensinya ialah bahwa organ vital tidak mendapat oksigen, sehingga banyak sel yang mati, dan organ tidak dapat berfungsi. Asfiksia juga dapat diartikan sebagai tubuh yang tidak dapat memanfaatkan oksigen sekalipun tersedia banyak oksigen. Kedua kondisi ini bila tidak lekas ditolong, akan menyebabkan kematian.

Asfiksia disebabkan oleh segala macam penyumbatan saluran pernapasan, dan adanya racun yang menyebabkan hemoglobin tidak dapat berfungsi. Zat sedemikian adalah konsentrasi tinggi karbon dioksida (CO_2), yang sering didapat di dalam sumur kering, dan hidrogen sulfida (H_2S) dari sumur minyak (pemboran BBM), NH_3 , CH_4 di pertambangan, dan yang sangat terkenal dan mematikan cepat adalah karbon oksida atau CO, dan CN. Penyakit yang sering disebut *Blue Babies*, menyerang bayi akibat adanya nitrit dalam air minumannya, sehingga terbentuk metHb dan bayi akan kekurangan oksigen. Bayi nampak biru terutama apabila sedang menangis.

5. Alergi

Alergi adalah kondisi badan yang bereaksi berlebih terhadap materi tertentu yang disebut allergen. Mekanisme terjadinya alergi seperti reaksi antara antigen dan antibodi namun pada kasus alergi akan terbentuk histamin dan menimbulkan gejala alergi. Hipersensitivitas terhadap suatu zat memang memerlukan bakat, (constitutional atau atopik) akan tetapi zat sintesis saat ini seperti dinitro-kloro-benzena, hampir semua orang akan alergis terhadapnya. Allergen di lingkungan banyak sekali, termasuk debu organik, dan anorganik, gigitan insekta, berbagai zat kimia sintesis dan juga zat fisis seperti cahaya matahari.

6. Mutan, Kanker dan Teratoma

Ketiga efek atau gejala ini dibahas bersama, karena proses terjadinya sama, yakni didasarkan terjadinya mutasi pada sel, hanya jenis sel yang berbeda. Apabila mutasi terjadi pada sel genetik, maka akan terjadi mutan. Bila mutasi pada sel somatik, maka akan terjadi kanker, dan bila terjadi pada sel embrio, maka akan terjadi teratoma. Selain perbedaan sel ketiga proses/mekanisme ini mempunyai persamaan lain selain proses mutasi, yakni permulaan/onset yang tidak jelas, ireversibel/dan perlu waktu inkubasi lama atau paparan yang kronis. Seperti halnya yang lain, maka sel yang lebih muda akan lebih peka terhadap mutagen.

Mutagenesis terjadi saat pembentukan protein di dalam sel, yang terdiri atas dua tahap, yakni proses translasi dan transkripsi. Bila terjadi gangguan pada salah satu proses tadi, sehingga protein yang terbentuk akan beda dari asalnya, maka terjadilah mutasi.

Sintesa protein memerlukan bahan yang terdiri atas asam-asam amino yang di dalam plasma terdapat 20 jenis. Lokasi sintesa terjadi di dalam ribosom. Energi yang diperlukan disediakan sebagai Adenosin trifosfat atau ATP. Dan tahapannya adalah dimulai dengan transkripsi dan berakhir dengan translasi. Di dalam inti sel (nukleus terdapat kromatin yang dalam pembelahan sel akan menjadi kromosom, yakni kromatin yang berpilin, kromatin inilah yang terdiri atas molekul asam desoksi-ribo-nukleat (DNA) atau disebut juga gen. Satu kromatin dapat mengandung puluhan sampai ratusan ribu gen. Gen ini berpilin-pilin atau berpasangan membentuk yang dikenal sebagai *double helix*, dan terdiri atas basa nukleotida. Basa tersebut adalah A= adenin, G = guanin, T= timin, C= cytosin, dan U = urasil. Salah satu dari pilin tadi berfungsi sebagai template atau cetakan.

Karena DNA tidak dapat keluar dari nukleus, sedangkan sintesa terjadi di ribosom maka perlu dilakukan transkripsi, yakni membentuk (cetakan) m-RNA (messenger Ribo nucleic-acid) yang setangkup dengan DNA dan dapat keluar dari inti sel. m-RNA akan pergi ke ribosom, dan membentuk t-RNA yang setangkup pula dengan m-RNA, sehingga terbentuk cetakan protein yang sama dengan DNA. Proses terbentuknya t-RNA yang dilanjutkan dengan pembentukan polipeptida/protein, disebut proses translasi.

Mutasi dapat mengakibatkan kelainan mayor dan minor. **Kelainan mayor** adalah perubahan dalam jumlah kromosom (lebih atau berkurang) dan perubahan dalam struktur kromosom (terpotong/putus/breaks, tatanan yang berubah/rearrangement) atau bentuk kromosom yang berubah. Jumlah kromosom

bisa berkurang ataupun bertambah. **Kelainan minor** adalah insersi/delisi satu pasang basa, sehingga terjadi shift dalam kodon (satu kodon terdiri atas tiga pasangan basa), maka disebut '*frameshift mutation*', dan perubahan pasangan basa, sehingga jumlah tidak berubah tetapi urutannya berubah (Williams and Burson, 1985; Hodgson and Levi, 1997).

Kelainan mayor mempunyai konsekuensi yang cukup serius, karena bila terjadi pada sel keturunan/genetik, maka karakteristik/sifat tadi akan diturunkan pada anaknya. Kelainan sedemikian dapat berupa efek yang cukup parah seperti kematian embrio, teratogenesis, perkembangan yang terbelakang, kelainan perilaku, dan infertilitas. Secara alamiah kelainan struktur kromosom dan/atau jumlah dapat dilihat pada Tabel 3.2. Apabila jumlah mutagen di dalam lingkungan bertambah, maka frekuensi mutasi yang natural ini pasti akan bertambah banyak. Penyebab mutasi atau zat yang mutagenik terdapat secara alamiah dan antropogenik. Genotip akan berubah, tetapi fenotip sampai saat ini belum. Efek masih berupa kematian/aborsi, lahir mati, rendah berat badan, atau pertumbuhan yang terbelakang. Zat sedemikian a.l. adalah radiasi pengion, benzena, dan metil-Hg.

Penyebab kanker atau karsinogen digolongkan ke dalam dua-tiga golongan, yakni sebagai *primary* karsinogen atau inisiator biasanya berupa metabolit yang aktif atau elektrofilik, dapat bereaksi dengan DNA secara ireversibel. Contohnya adalah dimetil-benz(a)antrasena (DMBA), metilnitrosourea, polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH), nitrosamin, asbest, benzidin, vinilklorida. Perubahan yang terjadi pada DNA tidak selalu berkembang menjadi kanker, karena memerlukan promoter, yakni kelompok kedua, yang harus ada untuk memulai terjadinya pertumbuhan. Promotor biasanya organ-spesifik. Misalnya 12-o-tetradekanoniforbol-13-asetat (TPA) khas untuk kulit; DDT, klordane, fenobarbital, dan TCDD adalah spesifik untuk hati; asam empedu khas untuk usus besar; sakarin dan siklamat untuk kandung kencing; dstnya. Zat promotor belum diketahui apakah ia harus elektrofil. Selanjutnya diikuti oleh progresor yang mengembang biakkan sel secara cepat dan berlebih sehingga terbentuk kanker (Hodgson dan Levi, 1997).

Contoh kelainan genetik pada manusia:

- a) **Abnormalitas kromosom:** down's Syndrome atau Mongolism (triplikasi kromosom nomor 21), klinefelter syndrome (XXY sex kromosom; 47 buah), Turner's syndrome (XO seks kromosom; 45 buah)

- b) **Mutasi yang dominan:** retinablastoma, hepato porfiria, huntington's chorea.
- c) **Mutasi resesif:** albinism, cystic fibrosis, diabetes mellitus dan hemofilia.
- d) **Bentuk yang diturunkan:** anencefali, club foot, Spina bifida, dll

7. Keracunan sistemik

Adalah keracunan yang mengenai seluruh badan, jadi tidak organ spesifik. Penyebabnya banyak a.l. adalah Pb, Cd, Hg, F, Va, P, Bo, Ti, TEL. Keracunan sistemik dapat menyertai keracunan organ spesifik, seperti logam Pb dan Hg. Oleh karena itu gejala seperti ini saja akan menyulitkan diagnosa. Racun yang sengaja dibuat untuk meningkatkan ekonomi, yakni pestisida disebut racun ekonomik.