

BAB 5

FAKTOR PENENTU RISIKO DALAM LINGKUNGAN ZAT BERBAHAYA

Kompetensi Dasar:

1. Menjelaskan faktor penentu risiko pada fase eksposisi
2. Menjelaskan faktor penentu risiko pada fase toksokinetik
3. Menjelaskan faktor penentu risiko pada fase toksodinamik

Hampir tidak ada zat yang per se merupakan racun, akan tetapi praktis tiap zat pada dosis tertentu dapat bekerja sebagai racun. Seringkali keadaanlah yang menentukan apakah suatu zat bekerja toksik atau tidak. Kerja toksik yang dilandasi oleh *interaksi kimia* antara suatu zat atau metabolitnya dengan substrat biologi dalam pengertian pembentukan suatu ikatan kimia kovalen yang *tak bolak-balik* (ireversibel) atau berasaskan suatu perubahan kimia dari substrat biologi sebagai akibat dari suatu perubahan kimia zat, misalnya karena pembentukan peroksida (dikenal sebagai *luka kimia*).

Efek toksik terjadi karena interaksi yang bolak-balik (reversibel) antara zat asing dengan substrat biologi. Hal ini mengakibatkan suatu perubahan fungsional, yang lazimnya hilang, bila zat tersebut dieliminasi dari plasma. Lepas dari apakah kerja yang terlihat merupakan kerja yang tak bolak-balik atau bolak-balik, pada umumnya kerja ini dilandasi oleh rantai *reaksi* yang dapat dibagi menjadi tiga *fase*:

- 1) Fase eksposisi (pada obat fase farmaseutika)
- 2) Fase farmakokinetik (toksokinetik)
- 3) Fase farmakodinamik (toksodinamik)

Zat berbahaya adalah zat yang resikonya besar. Karena itu pengetahuan yang mendasar tentang sifat toksikologi zat kimia merupakan suatu keharusan. Untuk mendapatkan data risiko zat berbahaya ini ada beberapa faktor yang harus dipertimbangkan, dalam hubungannya dengan ketiga fase toksik yaitu fase eksposisi, fase toksokinetik dan fase toksodinamik.

A. FAKTOR PENENTU RISIKO PADA FASE EKSPOSISI

1. Dosis

Dosis ditentukan oleh konsentrasi dan lamanya eksposisi zat yang diberikan pada seseorang. Dosis juga dipengaruhi oleh jumlah jam kerja (termasuk lembur) dan waktu kerja, ventilasi ditempat kerja, jenis pekerjaan dan alat pelindung debu pada mesin yang menimbulkan debu. Konsentrasi zat berbahaya yang ada di lingkungan seringkali lebih tinggi pada sore hari daripada pagi hari, pada saat pekerjaan baru dimulai. Untuk membatasi eksposisi, sebaiknya istirahat kerja dilakukan di tempat yang tidak tercemari (terkontaminasi) dan melakukan pergantian kerja untuk mempersingkat jangka waktu eksposisi.

2. Higiene Kerja Umum

Pakaian kerja yang tercemari (terkontaminasi) setelah bekerja tidak dibawa pulang dan secara teratur dibersihkan. Hal yang penting juga untuk higiene kerja yaitu menyimpan zat berbahaya secara terpisah, dengan benar dan aman. Ini juga berlaku untuk zat kimia yang digunakan dalam rumah tangga seperti detergen, pelarut, kosmetika dan obat. Bahan-bahan ini harus disimpan sedemikian rupa sehingga tak mudah dicapai anak-anak. Terutama anak balita yang secara alamiah akan memasukkan benda yang dipegangnya kedalam mulutnya. Kecerobohan yang tak bertanggung jawab yang kadang-kadang menjurus pada perbuatan kriminal seringkali merupakan penyebab keracunan anak-anak.

3. Higiene Kerja Perorangan

Higiene perorangan di tempat kerja dapat dicapai antara lain: bagaimana membatasi pembentukan debu, menghindari kontak antara bahan berbahaya dengan kulit. Pemakaian alat-alat kerja, sarung tangan dan lain-lain secara benar. Peraturan saja tidak cukup, tetapi harus dilaksanakan. Haruslah diperhatikan, bahwa pekerja dapat mengerti peraturan yang ada. Kurangnya tanggung jawab sosial dan intelegensia pemberi kerjalah yang menyebabkan timbulnya bahaya kerja karena cara yang salah.

4. Pelaksanaan Pengawasan

Pengawasan yang penting yaitu memeriksa ulang batas harga MAC. Sangatlah penting untuk menentukan konsentrasi zat berbahaya sewaktu-waktu secara teratur di tempat kerja, untuk memastikan bahwa nilai MAC tidak terlampaui. Dengan suatu sistem perlindungan lingkungan, pengotoran udara harus secara teratur dijaga dan kemudian diikuti dengan peringatan jika harga toleransi sudah terlampaui.

Harga MAC dapat dibandingkan dengan harga ADI (ADI = *Acceptable Daily Intake*). Harga ini penting untuk menentukan jumlah yang diizinkan dari bahan tambahan pada makanan dan residu (termasuk pestisida). Harga ADI ialah dosis (mg/kg) atau konsentrasi zat (dalam ppm) yang tidak menunjukkan kerja biologi (*no effect level*), dibagi dengan suatu faktor keamanan. Faktor keamanan ini tergantung pada jumlah data yang ada tentang toksisitas senyawa tersebut. Pada DDT misalnya yang jumlah data toksikologinya sangat banyak dan sejumlah uji toksisitasnya menunjukkan hasil negatif, maka faktor keamanannya masih mempunyai harga 10, sedangkan dieldrin diharuskan memiliki faktor 200 karena pada mencit menunjukkan kerja karsinogenik.

5. Peraturan Perundang-undangan

Sampai batas tertentu, pejabat yang berwenang dapat memberikan pedoman berdasarkan perundang-undangan tentang pengembangan zat yang kurang berbahaya. Kadang-kadang dapat dihindari secara menyeluruh pemakaian zat berbahaya, contoh:

- Penggantian fosfor kuning pada kepala korek api dengan fosfor merah
- Penukaran bahan anti letup timbal tetraetil dengan timbal tetrametil yang kurang toksik, yang kemungkinan besar akan segera digantikan dengan bahan anti letup yang bebas timbal, karena sudah meningkatnya pencemaran lingkungan oleh timbal.
- Penggantian detergen yang mencemari lingkungan dengan detergen lain,
- Pembatasan pemakaian DDT.

Pada umumnya pejabat yang berwenang tidak dapat melarang pemakaian zat tertentu secara mutlak (absolut), akan tetapi mereka dapat membuat peraturan yang lebih ketat sehingga dengan demikian pihak industri misalnya akan diminta untuk mengembangkan alternatif lain.

6. Keadaan Fungsi Organ yang Berkontak

Keadaan fungsi organ yang berkontak dengan suatu zat toksik, akan mempengaruhi kerja eksposisi. Ini terutama berlaku untuk sistem respirasi dan kulit. Pada respirasi dapat dibedakan antara jumlah zat yang terdapat dalam udara yang dihirup dan jumlah zat yang tertinggal dalam paru-paru. Hal yang terakhir ini bukan ukuran jumlah zat yang diabsorpsi. Jumlah yang tertinggal dalam paru-paru sebanding dengan volume pernapasan tiap menit dan perbedaan konsentrasi udara yang dihirup dan udara yang dikeluarkan. Karena itu, ini tergantung pada, antara lain, frekuensi pernapasan, beban kerja dan usia yang bersangkutan, juga pada suhu dan kelembaban udara relatif.

Absorpsi melalui kulit dipengaruhi oleh kandungan kelembaban, peredaran darah kulit dan keadaan masing-masing lapisan kulit (sawar/barier kulit). Jika permukaan lapisan lemak kulit rusak, maka tidak hanya zat lipofil yang diabsorpsi, tetapi (melainkan) juga zat hidrofil.

Absorpsi zat asing bagi tubuh dari saluran pencernaan umumnya berlangsung melalui transpor pasif yaitu melalui difusi pasif (zat terlarut) melintasi membran dinding lambung atau usus. Pada absorpsi melalui saluran pencernaan pH lokal sangat berperan. Zat dengan sifat lipofil yang sedang dan sekaligus sampai batas tertentu hidrofil, umumnya mudah diabsorpsi setelah pemakaian oral. Untuk asam dan basa lemah, derajat disosiasinya dan karenanya, kehidrofilannya berperan agar dapat diabsorpsi. Bila antasida digunakan, yang menghasilkan penetralan di lambung, absorpsi basa lemah dari lambung meningkat, karena derajat ionisasinya berkurang, sebaliknya absorpsi asam lemah berkurang, sebab derajat ionisasinya meningkat. Asam yang terionisasi intensif dalam lingkungan basa lemah, dengan demikian buruk absorpsinya dari usus halus. Hal ini mempunyai akibat yang berat. Amina aromatik, seperti benzydina, adalah basa yang relatif lemah dengan kerja toksik, sering justru karsinogenik, mereka dapat dibentuk di usus dari zat warna azo oleh flora usus.

Pemakaian zat warna azo dalam makanan telah berakibat negatif. Pemakaian kuning mentega, untuk mewarnai mentega musim dingin sehingga warnanya seperti warna mentega musim panas, telah menimbulkan karsinoma hati. Untuk maksud ini, kini digunakan karotenoid larut lemak yang praktis tidak toksik. Adanya gugus yang hidrofil kuat, misalnya gugus asam sulfonat yang terionisasi kuat, sebaliknya menghasilkan senyawa yang hampir tidak, kalau pun ada, diabsorpsi dari saluran cerna. Kalau pun terjadi sedikit absorpsi dari

senyawa ini maka ia hanya terdistribusi dalam cairan ekstrasel dan di samping itu cepat dan mudah diekskresi oleh ginjal. Bila gugus hidrofil ini dimasukkan ke dalam kedua bagian zat warna azo, maka meskipun molekul demikian mengalami pemutusan, hanya diperoleh senyawa yang hampir tidak diabsorpsi karena bersifat hidrofil kuat. Agar dapat diabsorpsi, sesuatu zat harus berada dalam bentuk terlarut.

Zat yang sangat lipofil, umpamanya vitamin A atau DDT yang praktis tidak larut dalam air, terlebih dahulu harus dilarutkan. Pelarutan ini dapat berlangsung di usus halus, terutama dengan bantuan garam asam empedu. Zat yang luar biasa lipofil dapat diabsorpsi bersama lemak (seperti misalnya kolesterol) sebagai kilomikron ke dalam sistem limfe. Dalam hal ini juga ikut mengambil bagian garam asam empedu yang bersifat aktif permukaan yang sama seperti pada absorpsi tentu terjadi nelintasi sawar lipofil lain di dalam organisme, dan distribusi selanjutnya terutama dipengaruhi oleh parameter kelarutan. Dalam cairan kompartemen ekstrasel, umpamanya di cerna atau di dalam urin, pH dapat sangat beragam. Dalam cairan intrasel dan ekstrasel pH sebaliknya kurang lebih tetap.

Pada keadaan di mana terjadi bioinaktivasi atau bioaktivasi dalam hati, maka cara masuknya zat ke dalam organisme memegang peranan penting. Zat yang diinaktivasi dengan cepat di hati, akan lebih toksik jika masuk melalui pernapasan atau melalui kulit dibandingkan dengan pemasukan secara oral. Sebaliknya zat yang menjadi toksik di hati, maka pemberian secara oral akan lebih toksik daripada cara pemberian lain. Sebagai contoh di sini yaitu *paration*, yang dalam bentuk aslinya tidak toksik, tetapi dalam hati diubah mejadi *paraokson* yang merupakan racun sesungguhnya dan merupakan inhibitor tak bolak-balik yang sangat kuat dari asetilkolinesterase.

B. FAKTOR PENENTU RISIKO PADA FASE TOKSOKINETIK

1. Keadaan Fungsi Organ yang Berperan pada Ekskresi dan Detoksifikasi

Untuk biotransformasi dan ekskresi, keadaan fungsi hati dan ginjal sangat penting. Seperti telah dikemukakan dalam bagian biotransformasi, perubahan metabolisme *xenobiotika* di hati, biasanya dengan membentuk produk yang mudah diekskresi oleh ginjal. Karena itu untuk eliminasi, hubungan kedua sistem organ ini sangat erat. Pada pasien yang berpenyakit hati dan *insufisiensi* ginjal, terjadi perlambatan detoksifikasi dan ekskresi zat toksik, sehingga jika terjadi

kontak dengan zat toksik ini maka pasien tersebut lebih peka dibandingkan dengan orang normal.

Yang harus dipertimbangkan tidak hanya keadaan fungsi organ yang bertanggung jawab pada ekskresi, yaitu ginjal, tetapi juga keadaan fungsi *saluran urin*. Ini terutama berlaku untuk hidrolisis konjugat (misalnya glukuronida) zat toksik terutama karsinogen.

2. Eksposisi Sebelumnya

Eksposisi dengan suatu zat yang terjadi sebelumnya, yang terakumulasi di dalam tubuh (misalnya, timbal, insektisida tertentu) tentu saja akan mempertinggi risiko pada kontak berikutnya dengan zat tersebut. Makin besar jumlah yang tersimpan dalam tubuh, bahaya yang diakibatkan mobilisasi dari jaringan lemak atau tulang akan makin tinggi. Jika bahaya semacam ini ada, maka tugas yang bersangkutan harus diubah atau bahkan berganti profesi.

3. Perbedaan pada Pra-disposisi Genetik

Perbedaan genetik dapat merupakan penyebab perbedaan kemampuan tubuh untuk menawarkan racun, misalnya terjadinya perpanjangan kerja suksinilkolin pada pasien dengan kelainan genetik dari kolinesterase plasma, atau perbedaan laju asetilasi obat. Perbedaan semacam ini tentu saja juga penting secara toksikologi. Suatu sistem enzim yang kurang mampu menawarkan racun, dapat menyebabkan kadar *xenobiotika* lebih tinggi dari biasanya.

4. Pelaksanaan Uji Eksposisi Secara Berkala

Uji yang dilaksanakan secara berkala pada orang yang tereksposisi racun yang potensial dapat merupakan tindakan pencegahan (preventif) untuk menemukan secara dini hal tersebut. Uji ini biasanya dilakukan pada urin, karena konsentrasi zat asing atau metabolitnya pada umumnya dalam urin lebih tinggi daripada dalam darah, sehingga identifikasi dalam urin akan lebih mudah. Walaupun demikian metode untuk penentuan dalam urin harus cukup peka, untuk dapat mengukur juga kadar dibawah kadar maksimum yang masih diizinkan. Walaupun sudah ada sejumlah metode demikian, akan tetapi pengembangan metode pemeriksaan terutama yang dapat digunakan pada pencemaran udara masih dibutuhkan.

C. FAKTOR PENENTU RISIKO PADA FASE TOKSODINAMIK

1. Perbedaan Kepekaan Perorangan

Perbedaan kepekaan perorangan dapat mempengaruhi baik faktor toksokinetik maupun faktor toksodinamik. Sebagai contoh usia, jenis kelamin, kehamilan, gizi makanan dan keadaan kesehatan menyeluruh dari individu bersangkutan. Pada kehamilan terutama pada tiga bulan pertama, di samping diperhatikan pengaruh obat-obatan juga harus diperhatikan agar menghindarkan pengaruh zat toksik. Pasien yang cenderung kena reaksi alergi, juga akan berbahaya jika berkontak dengan zat kimia. Pasien yang berpenyakit saluran napas, misalnya asma dan bronkhitis, akan cepat bereaksi terhadap pengotoran udara.

2. Perbedaan Karena Faktor Genetik

Pada fase toksodinamik juga dapat terjadi perbedaan karena faktor genetik. Sebagai contoh adalah tingginya pembentukan methemoglobin (misalnya karena anilida) pada pasien yang menderita kekurangan glukose-6-fosfat dehidrogenase dalam eritrositnya.

3. Eksposisi Sebelumnya

Kontak yang terjadi sebelumnya juga berperan pada fase toksodinamik, terutama pada racun yang menunjukkan adanya kumulasi kerja (misalnya karsinogen, mutagen). Dalam hal ini risiko akan dipertinggi karena kerusakan kromosom yang terjadi pada waktu lampau dan yang terjadi sekarang akan dijumlahkan (beradisi). Karena itu eksposisi dengan zat yang menyebabkan kerusakan genetik harus dicegah sebelum dan selama masa pubertas. Ini juga berlaku untuk sinar radioaktif dan senyawa karsinogen potensial selama usia pertumbuhan. Kemungkinan besar perokok berat, yang risikonya untuk menderita penyakit saluran napas dan kanker paru-paru tinggi, akan lebih peka terhadap zat kimia yang juga merusak seperti rokok.

4. Pemeriksaan Kesehatan yang Teratur

Pada toksikologi kerja, pemeriksaan kesehatan yang teratur para pekerja yang berkontak dengan zat toksik harus merupakan bagian upaya pencegahan (*preventif*). Di samping itu, adanya bukti yang kuat tentang bahaya keracunan akan menyebabkan ketidak-tenangan dan rasa takut. Dengan analisis yang teliti

tentang. penyebab kegagalan kerja karena penyakit dan keluhan keadaan penyakit pada berbagai cabang industri dan kelompok kerja akan dapat dideteksi bahaya, yang dapat dicegah dengan menggunakan mekanisme pelindung yang tepat.

5. Pemeriksaan Epidemiologi Umum

Pengetahuan toksikologi yang penting dapat diberikan jika dilakukan pemeriksaan epidemiologik kelompok penduduk yang lebih besar. Untuk mendapatkan petunjuk tentang faktor penyebab penyakit di tempat kerja, dapat dianalisis data yang didapat dengan daftar isian tentang sejarah kerja seseorang. Penyebaran geografis penyakit yang timbul di daerah tertentu (misalnya jenis karakter tertentu) merupakan kemungkinan lain untuk mendeteksi penyebab kerusakan semacam itu. Biasanya cara hidup dan kebiasaan makan berpengaruh pada kerja zat toksik. Sebagai contoh, yaitu penyakit itai-itai yang ada di beberapa daerah tertentu di Jepang. Penyakit ini disebabkan oleh konsentrasi *kadmium* yang tinggi di dalam sungai di daerah tersebut yg berasal dari tambang seng. Hasil analisis menunjukkan bahwa dalam makanan dan air minum kadar kadmium mencapai 1 ppm, sehingga tiap orang menerima 2 mg kadmium tiap hari.

Contoh lain adalah penyakit Minamata, yang timbul disekitar teluk Minamata di Jepang. Di sini penyakit disebabkan oleh konsentrasi senyawa raksa yang tinggi (50-80 mg/kg) dalam ikan yang yang berasal dari teluk tersebut. Industri disana menggunakan raksa sebagai katalisator dalam jumlah besar, dan sisa buangan, antara lain, metil raksa, dialirkan ke teluk sehingga dengan cara ini terjadi pencemaran air. Senyawa raksa yang larut dalam lemak akan tertimbun dengan cepat dalam organ biologis.

Di samping pemeriksaan penduduk secara teratur, informasi tentang bahaya lingkungan dapat di peroleh pula dari pemeriksaan fauna dan flora, sehingga risiko yang timbul dari penggunaan racun dapat di tekan. Sebagai contoh misalnya musnahnya lumut; tumbuhan epifit ini sangat peka terhadap SO_2 . segera setelah konsentrasi SO_2 dalam udara lebih besar dari 0,035 ppm.

6. Keadaan Gawat Darurat

Disamping MAC, pada keadaan tertentu juga digunakan harga-harga lain, misalnya pada pembersihan ruangan. Harga ini (ETL= *emergency tolerance limit*, batas toleransi darurat) lebih tinggi, tetapi hanya diizinkan untuk waktu yang singkat. Pada keadaan gawat darurat digunakan harga EEL (*emergency exposure limit*, batas eksposisi darurat). Harga ini memberikan waktu eksposisi maksimum untuk konsentrasi zat toksik tertentu.

Harga MAC merupakan konsentrasi batas rata-rata yang diizinkan dari suatu zat selama jangka waktu eksposisi (biasanya 8 jam) di lingkungan. Harga rata-rata ini dapat menyimpang sedikit karena perbedaan tempat atau waktu. Harga MAC yang tinggi (100-1000 ppm dan > 1000 ppm) dapat menyimpang sampai 1,25 kali, harga MAC yang rendah (0-1 ppm) sampai 3 kalinya.