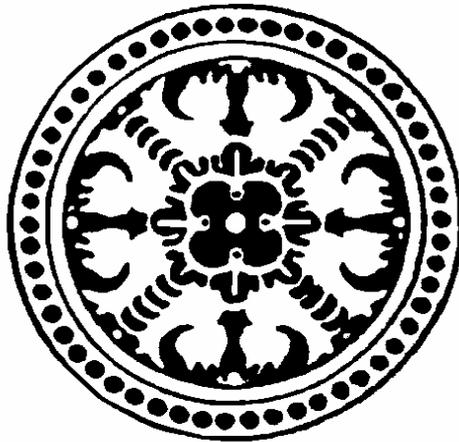


TOKSIKOLOGI UMUM

FA 324620

Buku Ajar



Dibiayai oleh Dana POM Jurusan Farmasi 2006

disusun oleh

Dr.rer.nat. I Made Agus Gelgel Wirasuta, M.Si., Apt.

Rasmaya Niruri, S.Si., Apt.

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS UDAYANA**

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan syukur "Om Awighnam Astu Nahma Sidham" semoga tiada aral yang melintang dan memperoleh wara nugraha *Ida Sang Hyang Widhi Wasa*.. Bahan Ajar TOKSIKOLOGI UMUM ini disusun guna membantu mahasiswa dalam mempercepat proses belajar mengajar "transfer ilmu" khususnya mata kuliah Toksikologi. Mata kuliah ini merupakan mata ajaran bagi mahasiswa Jurusan Farmasi – FMIPA- UNUD di semester 3. Bahan ajar ini berisikan tentang pengantar ilmu toksikologi, fase kerja dan efek toksik, proses reaksi biotransformasi, pemodelan farmakokinetik, hubungan dosis-respon, dosis-kerja dan kerja-waktu, faktor-faktor yang mempengaruhi toksisitas, cabang ilmu toksikologi, metode uji toksisitas, dan tindakan penanganan pada kasus keracunan. Bahan ajar ini merupakan rangkuman dari berbagai sumber bacaan.

Sangat disadari tulisan ini masih jauh dari sempurna, namun langkah/usaha sekecil apapun akan sangat berarti sebagai daya awal untuk langkah yang lebih besar. Menyadari hal tersebut penulis sangat mengharapkan masukan dan saran, dari berbagai pihak guna menyempurnakan materi ini. Saran dan masukan dapat dialamatkan ke penulis melalui Lab. Kimia Forensik, Jurusan Kimia-FMIPA-Unud, Kampus Bukit Jimbaran, Bali.

Januari 2007

Hormat kami

ttd

Penulis

BAB

I	PENDAHULUAN ILMU TOKSIKOLOGI	
1.1.	Perkembangan Awal Toksikologi	1
1.2.	Pengertian Toksikologi dan Racun	2
1.3.	Cakupan dan Subdisiplin Toksikologi	4
1.4.	Perkembangan Mutakhir Toksikologi	5
1.5.	Prospek Masa Depan	7
II	KERJA DAN EFEK TOKSIK	
2.1.	Pendahuluan	8
2.2.	Fase Eksposisi	10
2.2.1.	Eksposisi melalui kulit	11
2.2.2.	Eksposisi melalui jalur inhalasi	11
2.2.3.	Eksposisi melalui jalur saluran cerna	12
2.3.	Fase Toksokinetik	13
2.2.1.	Absorpsi	13
2.2.2.	Distribusi	19
2.2.3.	Eliminasi	22
2.3.4.	Konsentrasi plasma	23
2.4.	Fase Toksodinamik	24
2.4.1.	Reseptor	24
2.4.2.	Interaksi obat-reseptor	26
2.4.3.	Mekanisme kerja efek toksik	28
III	BIOTRANSFORMASI	39
3.1.	Pendahuluan	39
3.2.	Reaksi Metabolisme Fase I	41
3.3.	Reaksi Metabolisme Fase II	43
3.4.	Faktor-Faktor yang Berpengaruh pada Reaksi Biotransformasi	45
IV	PEMODELAN FARMAKOKINETIK	47
4.1.	Pendahuluan	47
4.2.	Prinsip-prinsip dasar matematika	48
4.3.	Berbagai pendekatan dari farmakokinetik	49
4.4.	Sistem kompartemen: pemodelan	50
V	KIMIA TOKSIKOLOGI	59
5.1.	Pendahuluan	59
5.2.	Hubungan dosis-respon	60
5.3.	Hubungan dosis-kerja	62
5.4.	Hubungan waktu-kerja	64
5.5.	Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap toksisitas	66
VI	PENGANTAR TOKSIKOLOGI FORENSIK	69
6.1.	Pendahuluan	69
6.2.	Bidang kerja Toksikologi Forensik	69

6.3.	Bilamana pemeriksaan toksikologik diperlukan	70
6.4.	Keracunan	71
6.5.	Langkah-langkah analisis toksikologi forensik	73
6.6.	Peranan toksikologi forensik dalam penyelesaian kasus kejahatan	73
6.7.	Keberadaan analisis toksikologi forensik di Indonesia	75
VII	PENGANTAR TOKSIKOLOGI KLINIK	77
7.1.	Pendahuluan	77
7.2.	Prevalensi dan penegakan diagnose pada kasus instoksikasi di IRD Rumah Sakit Sanglah pada tahun 2005	78
7.3.	Makna analisis toksikologi dalam diagnose instoksikasi	78
7.4.	Tugas analisis toksikologi klinik dalam penegakan diagnose keracunan	79
7.5.	Sistematika analisis toksikologi klinik	79
7.6.	Evaluasi dan pengkajian hasil analisis toksikologi klinik	80
7.7.	Kompetensi yang dibutuhkan dalam penyelenggaraan analisis toksikologi klinik	80
VIII	PENGANTAR TOKSIKOLOGI LINGKUNGAN	82
8.1.	Pendahuluan	82
8.2.	Pencemaran Lingkungan	83
8.3.	Sifat Alaminya Lingkungan	84
8.4.	Persistensi Zat Kimia di Lingkungan	85
8.5.	Proses Bioakumulasi	87
8.6.	Pencemar Udara	88
8.7.	Pestisida	89
IX	EVALUASI TOKSIKOLOGI: METODE PENGUJIAN TOKSISITAS	92
9.1.	Pendahuluan	92
9.2.	Asas uji biologi bagi toksisitas	92
9.3.	Summary uji toksikologik	93
9.4.	Lima pedoman uji toksisitas (Weil, 1972)	94
X	TINDAKAN UMUM PADA KERACUNAN	96
10.1.	Pendahuluan	96
10.2.	Penanganan Keracunan Akut	97
LAMPIRAN		
I	ANALISIS INSTRUKSIONAL (A I)	103
II	GARIS-GARIS BESAR PROGRAM PENGAJARAN (GBPP)	104
III	JADWAL PERKULIAHAN TOKSIKOLOGI UMUM SEMESTER GANJIL 2006/2007 ..	106
IV	MATRIK PENYUSUNAN MATERI KULIAH BERBASISKAN KOMPETENSI	107
V	SATUAN ACARA PENGAJARAN (SAP)	109
VI	RENCANA EVALUASI PROSES BELAJAR MENGAJAR	118
VII	KONTRAK KULIAH	119

BAB I

PENDAHULUAN DAN RUANG LINGKUP

Tujuan Instruksional Umum (TIU) (C2):

Setelah mengikuti materi ini peserta didik dapat menjelaskan sejarah, ruang lingkup ilmu toksikologi, dan istilah-istilah dalam toksikologi.

Tujuan Instruksional Khusus (TIK) (C2):

Setelah mendiskusikan materi ini peserta didik diharapkan:

- Dapat memahami definisi ilmu toksikologi dan beberapa istilah dalam toksikologi dengan benar,
- Dapat menjelaskan sejarah ilmu toksikologi dengan baik,
- Dapat memahami ruang lingkup dan ilmu yang menunjang ilmu toksikologi dengan benar.

1.1. Perkembangan Awal Toksikologi

Sejak perkembangan peradaban manusia dalam mencari makanan, tentu telah mencoba beragam bahan baik botani, nabati, maupun dari mineral. Melalui pengalamannya ini ia mengenal makanan, yang aman dan berbaya. Dalam konteks ini kata **makanan** dikonotasikan ke dalam bahan yang aman bagi tubuhnya jika disantap, bermanfaat serta diperlukan oleh tubuh agar dapat hidup atau menjalankan fungsinya. Sedangkan kata **racun** merupakan istilah yang digunakan untuk menjelaskan dan menggambarkan berbagai bahan "zat kimia" yang dengan jelas berbahaya bagi badan.

Kata racun "*toxic*" adalah bersasal dari bahasa Yunani, yaitu dari akar kata *tox*, dimana dalam bahasa Yunani berarti panah. Dimana panah pada saat itu digunakan sebagai senjata dalam peperangan, yang selalu pada anak panahnya terdapat racun. Di dalam "*Papyrus Ebers (1552 B.C.)*" orang Mesir kuno memuat informasi lengkap tentang pengobatan dan obat. Di *Papyrus* ini juga memuat ramuan untuk racun, seperti antimon (Sb), tembaga, timbal, hiosiamus, opium, terpineol, dan verdigris (kerak hijau pada permukaan tembaga). Sedangkan di India (500 - 600 B.C.) di dalam *Charaka Samhita* disebutkan, bahwa tembaga, besi, emas, timbal, perak, seng, bersifat sebagai racun, dan di dalam *Susrata Samhita* banyak menulis racun dari makanan, tanaman, hewan, dan penangkal racun gigitan ular.

Hippocrates (460-370 B.C.), dikenal sebagai bapak kedokteran, disamping itu dia juga dikenal sebagai toksikolog di zamannya. Dia banyak menulis racun bisa ular dan di dalam bukunya juga menggambarkan, bahwa orang Mesir kuno telah memiliki pengetahuan penangkal racun,

yaitu dengan menghambat laju penyerapan racun dari saluran pencernaan. Disamping banyak lagi nama besar toksikolog pada jaman ini, terdapat satu nama yang perlu mendapat catatan disini, yaitu besar pada jaman Mesir dan Romawi kuno adalah Pendacious Dioscorides (A.D. 50), dikenal sebagai bapak Materia Medika, adalah seorang dokter tentara. Di dalam bukunya dia mengelompokkan racun dari tanaman, hewan, dan mineral.

Hal ini membuktikan, bahwa efek berbahaya (toksik) yang ditimbulkan oleh zat racun (tokson) telah dikenal oleh manusia sejak awal perkembangan peradaban manusia. Oleh manusia efek toksik ini banyak dimanfaatkan untuk tujuan seperti membunuh atau bunuh diri. Untuk mencegah keracunan, orang senantiasa berusaha menemukan dan mengembangkan upaya pencegahan atau menawarkan racun. Usaha ini seiring dengan perkembangan toksikologi itu sendiri. Namun, evaluasi yang lebih kritis terhadap usaha ini baru dimulai oleh Maimonides (1135 - 1204) dalam bukunya yang terkenal *Racun dan Andotumnya*.

Sumbangan yang lebih penting bagi kemajuan toksikologi terjadi dalam abad ke-16 dan sesudahnya. Paracelsus adalah nama samaran dari Philippus Aureolus Theophrastus Bombast von Hohenheim (1493-1541), toksikolog besar, yang pertama kali meletakkan konsep dasar dari toksikologi. Dalam postulatnya menyatakan: "*Semua zat adalah racun dan tidak ada zat yang tidak beracun, hanya dosis yang membuatnya menjadi tidak beracun*". Pernyataan ini menjadi dasar bagi konsep hubungan dosis reseptor dan indeks terapi yang berkembang dikemudian hari.

Matthieu Joseph Bonaventura Orfila dikenal sebagai bapak toksikologi modern. Ia adalah orang Spanyol yang terlahir di pulau Minorca, yang hidup antara tahun 1787 sampai tahun 1853. Pada awal karirnya ia mempelajari kimia dan matematika, dan selanjutnya mempelajari ilmu kedokteran di Paris. Dalam tulisannya (1814-1815) mengembangkan hubungan sistematis antara suatu informasi kimia dan biologi tentang racun. Dia adalah orang pertama, yang menjelaskan nilai pentingnya analisis kimia guna membuktikan bahwa simptomatologi yang ada berkaitan dengan adanya zat kimia tertentu di dalam badan. Orfila juga merancang berbagai metode untuk mendeteksi racun dan menunjukkan pentingnya analisis kimia sebagai bukti hukum pada kasus kematian akibat keracunan. Orfila bekerja sebagai ahli medikolegal di Sorbonne di Paris. Orfila memainkan peranan penting pada kasus *LaFarge* (kasus pembunuhan dengan arsen) di Paris, dengan metode analisis arsen, ia membuktikan kematian diakibatkan oleh keracunan arsen. M.J.B. Orfila dikenal sebagai bapak toksikologi modern karena minatnya terpusat pada efek toksik, selain itu karena ia memperkenalkan metodologi kuantitatif ke dalam studi aksi toksik pada hewan, pendekatan ini melahirkan suatu bidang toksikologi modern, yaitu toksikologi forensik. Dalam bukunya *Traite des poisons*, terbit pada tahun 1814, dia membagi racun menjadi enam kelompok, yaitu: *corrosives, astringents, acrids, stupefying or narcotic, narcoticacid, dan septica atau putreficants*.

1.2. Pengertian Toksikologi dan Racun

Secara sederhana dan ringkas, toksikologi dapat didefinisikan sebagai kajian tentang hakikat dan mekanisme efek berbahaya (efek toksik) berbagai bahan kimia terhadap makhluk hidup dan sistem biologik lainnya. Ia dapat juga membahas penilaian kuantitatif tentang berat dan kekerapan efek tersebut sehubungan dengan terpejanya (*exposed*) makhluk tadi.

Apabila zat kimia dikatakan beracun (*toksik*), maka kebanyakan diartikan sebagai zat yang berpotensi memberikan efek berbahaya terhadap mekanisme biologi tertentu pada suatu organisme. Sifat toksik dari suatu senyawa ditentukan oleh: dosis, konsentrasi racun di reseptor "tempat kerja", sifat zat tersebut, kondisi bioorganisme atau sistem bioorganisme, paparan terhadap organisme dan bentuk efek yang

ditimbulkan. Sehingga apabila menggunakan istilah *toksik* atau *toksisitas*, maka perlu untuk mengidentifikasi mekanisme biologi di mana efek berbahaya itu timbul. Sedangkan toksisitas merupakan sifat relatif dari suatu zat kimia, dalam kemampuannya menimbulkan efek berbahaya atau penyimpangan mekanisme biologi pada suatu organisme.

Toksisitas merupakan istilah relatif yang biasa dipergunakan dalam membandingkan satu zat kimia dengan lainnya. Adalah biasa untuk mengatakan bahwa satu zat kimia lebih toksik daripada zat kimia lain. Perbandingan sangat kurang informatif, kecuali jika pernyataan tersebut melibatkan informasi tentang mekanisme biologi yang sedang dipermasalahkan dan juga dalam kondisi bagaimana zat kimia tersebut berbahaya. Oleh sebab itu, pendekatan toksikologi seharusnya dari sudut telaah tentang berbagai efek zat kimia atas berbagai sistem biologi, dengan penekanan pada mekanisme efek berbahaya zat kimia itu dan berbagai kondisi di mana efek berbahaya itu terjadi.

Pada umumnya efek berbahaya / efek farmakologik timbul apabila terjadi interaksi antara zat kimia (toksik atau zat aktif biologis) dengan reseptor. Terdapat dua aspek yang harus diperhatikan dalam mempelajari interaksi antara zat kimia dengan organisme hidup, yaitu kerja farmakon pada suatu organisme (aspek farmakodinamik / toksodinamik) dan pengaruh organisme terhadap zat aktif (aspek farmakokinetik / toksokinetik) aspek ini akan lebih detail dibahas pada sub bahasan kerja toksik.

Telah dipostulatkan oleh Paracelcius, bahwa sifat toksik suatu toksik sangat ditentukan oleh dosis (konsentrasi toksik pada reseptornya). Artinya kehadiran suatu zat yang berpotensi toksik di dalam suatu organisme belum tentu menghasilkan juga keracunan. Misal insektisida rumah tangga (DDT) dalam dosis tertentu tidak akan menimbulkan efek yang berbahaya bagi manusia, namun pada dosis tersebut memberikan efek yang mematikan bagi serangga. Hal ini disebabkan karena konsentrasi tersebut berada jauh dibawah konsentrasi minimal efek pada manusia. Namun sebaliknya apabila kita terpejan oleh DDT dalam waktu yang relatif lama, dimana telah diketahui bahwa sifat DDT yang sangat sukar terurai dilingkungan dan sangat lipofil, akan terjadi penyerapan DDT dari lingkungan ke dalam tubuh dalam waktu relatif lama. Karena sifat fisiko

kimia dari DDT, mengakibatkan DDT akan terakumulasi (tertimbun) dalam waktu yang lama di jaringan lemak. Sehingga apabila batas konsentrasi toksiknya terlampaui, barulah akan muncul efek toksik. Efek atau kerja toksik seperti ini lebih dikenal dengan efek toksik yang bersifat kronis.

Toksin *Clostridium botulinum*, adalah salah satu contoh toksin, dimana dalam konsentrasi yang sangat rendah (10^{-9} mg/kg berat badan), sudah dapat mengakibatkan efek kematian. Berbeda dengan metanol, baru bekerja toksik pada dosis yang melebihi 10 g. Pengobatan parasetamol yang direkomendasikan dalam satu periode 24 jam adalah 4 g untuk orang dewasa dan 90 mg/kg untuk anak-anak. Namun pada penggunaan lebih dari 7 g pada orang dewasa dan 150 mg/kg pada anak-anak akan menimbulkan efek toksik.

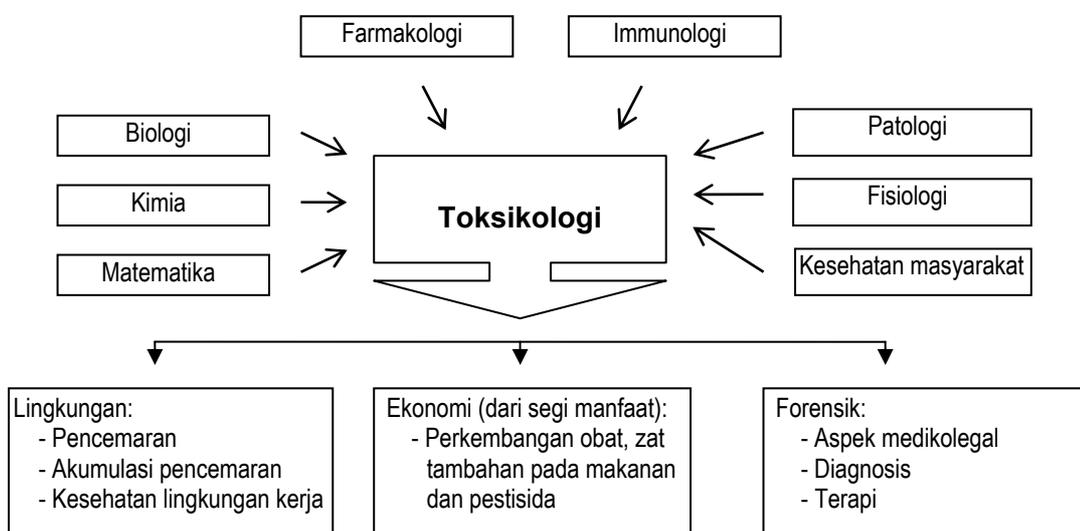
Dengan demikian, resiko keracunan tidak hanya tergantung pada sifat zatnya sendiri, tetapi juga pada kemungkinan untuk berkontak dengannya dan pada jumlah yang masuk dan diabsorpsi. Dengan lain kata tergantung dengan cara kerja, frekuensi kerja dan waktu kerja. Antara kerja (atau mekanisme kerja) sesuatu obat dan sesuatu toksin tidak terdapat perbedaan yang prinsipil, ia hanya relatif. Semua kerja dari suatu obat yang tidak mempunyai sangkut paut dengan indikasi obat yang sebenarnya, dapat dinyatakan sebagai kerja toksik.

Kerja mediatik (pelebaran pupil), dari sudut pandangan ahli mata merupakan efek terapi yang diinginkan, namun kerja hambatan sekresi, dilihat sebagai kerja samping yang tidak diinginkan. Bila

seorang ahli penyakit dalam menggunakan zat yang sama untuk terapi, lazimnya keadaan ini menjadi terbalik. Pada seorang anak yang tanpa menyadarinya telah memakan buah *Atropa belladonna*, maka medieris maupun mulut kering harus dilihat sebagai gejala keracunan. Oleh sebab itu ungkapan kerja terapi maupun kerja toksik tidak pernah dinilai secara mutlak. Hanya tujuan penggunaan suatu zat yang mempunyai kerja farmakologi dan dengan demikian sekaligus berpotensi toksik, memungkinkan untuk membedakan apakah kerjanya sebagai obat atau sebagai zat racun.

Tidak jarang dari hasil penelitian toksikologi, justru diperoleh senyawa obat baru. Seperti penelitian racun (glikosida digitalis) dari tanaman *Digitalis purpurea* dan *lanata*, yaitu diperoleh antikoagulan yang bekerja tidak langsung, yang diturunkan dari zat racun yang terdapat di dalam semanggi yang busuk. Inhibitor asetilkolinesterase jenis ester fosfat, pada mulanya dikembangkan sebagai zat kimia untuk perang, kemudian digunakan sebagai insektisida dan kini juga dipakai untuk menangani glaukoma.

Toksikologi modern merupakan bidang yang didasari oleh multi disiplin ilmu, ia dengan dapat dengan bebas meminjam beberapa ilmu dasar, guna mempelajari interaksi antara toksin dan mekanisme biologi yang ditimbulkan (lihat gambar 1.1). Ilmu toksikologi ditunjang oleh berbagai ilmu dasar, seperti kimia, biologi, fisika, matematika. Kimia analisis dibutuhkan untuk mengetahui jumlah toksin yang melakukan ikatan dengan reseptor sehingga dapat memberikan efek toksik.



Gambar 1.1: Hubungan ilmu dasar dan terapan dengan cabang toksikologi (dimodifikasi dari LOOMIS 1979).

Bidang ilmu biokimia diperlukan guna mengetahui informasi penyimpangan reaksi kimia pada organisme yang diakibatkan oleh xenobiotika. Perubahan biologis yang diakibatkan oleh xenobiotika dapat diungkap melalui bantuan ilmu patologi, imunologi, dan fisiologi. Untuk mengetahui efek berbahaya dari suatu zat kimia pada suatu sel, jaringan atau organisme memerlukan dukungan ilmu patologi, yaitu dalam menunjukkan wujud perubahan / penyimpangan kasar, mikroskopi, atau penyimpangan submikroskopi dari normalnya. Perubahan biologi akibat paparan toksin dapat termanifestasi dalam bentuk perubahan sistem kekebalan (imun) tubuh, untuk itu diperlukan bidang ilmu imunologi guna lebih dalam mengungkap efek toksik pada sistem kekebalan organisme.

Mengadopsi konsep dasar yang dikemukakan oleh Paracelsus, manusia menggolongkan efek yang ditimbulkan oleh toksin menjadi konsentrasi batas minimum memberikan efek, daerah konsentrasi dimana memberikan efek yang menguntungkan (efek terapeutik, lebih dikenal dengan efek farmakologi), batas konsentrasi dimana sudah memberikan efek berbahaya (konsentrasi toksik), dan konsentrasi tertinggi yang dapat menimbulkan efek kematian. Agar dapat menetapkan batasan konsentrasi ini toksikologi memerlukan dukungan ilmu kimia analisis, biokimia, maupun kimia instrumentasi, serta hubungannya dengan biologi. Ilmu statistik sangat diperlukan oleh toksikologi dalam mengolah baik data kualitatif maupun data kuantitatif yang nantinya dapat dijadikan sebagai besaran ekspresi parameter-parameter angka yang mewakili populasi.

Bidang yang paling berkaitan dengan toksikologi adalah farmakologi, karena ahli farmakologi harus memahami tidak hanya efek bermanfaat zat kimia, tetapi juga efek berbahayanya yang mungkin diterapkan pada penggunaan terapi. Farmakologi pada umumnya menelaah efek toksik, mekanisme kerja toksik, hubungan dosis respon, dari suatu toksin.

1.3. Cakupan dan Subdisiplin Toksikologi

Toksikologi sangat luas cakupannya. Ia menangani studi efek toksik "toksisitas" di berbagai bidang, LU (1995) mengelompokkan ke dalam empat bidang, yaitu:

- bidang kedokteran untuk tujuan diagnostik, pencegahan, dan terapeutik,

- dalam industri makanan sebagai zat tambahan baik langsung maupun tidak langsung,
- dalam pertanian sebagai pestisida zat pengatur pertumbuhan, peyerbuk bantuan, dan zat tambahan pada makanan hewan,
- dalam bidang industri kimia sebagai pelarut, komponen, dan bahan antara bagi plastik serta banyak jenis bahan kimia lainnya.

Di dalam industri kimia juga dipelajari pengaruh logam (misal dalam pertambangan dan tempat peleburan), produk minyak bumi, kertas dan pulpa, tumbuhan beracun, dan racun hewan terhadap kesehatan.

LOOMIS (1979) berdasarkan aplikasinya toksikologi dikelompokkan dalam tiga kelompok besar, yakni: toksikologi lingkungan, toksikologi ekonomi dan toksikologi forensik. Toksikologi lingkungan lebih memfokuskan telaah racun pada lingkungan, seperti pencemaran lingkungan, dampak negatif dari akumulasi residu senyawa kimia pada lingkungan, kesehatan lingkungan kerja. Toksikologi ekonomi membahas segi manfaat dan nilai ekonomis dari xenobiotika. Toksikologi forensik menekankan diri pada aplikasi ilmu toksikologi untuk kepentingan peradilan. Kerja utama dari toksikologi forensik adalah analisis racun baik kualitatif maupun kuantitatif sebagai bukti dalam tindak kriminal (forensik) di pengadilan.

Masih dijumpai subdisiplin toksikologi lainnya selain tiga golongan besar diatas, seperti toksikologi analisis, toksikologi klinik, toksikologi kerja, toksikologi hukum, dan toksikologi mekanistik.

Untuk menegakan terapi keracunan yang spesifik dan terarah, diperlukan kerjasama antara dokter dan toksikolog klinik. Hasil analisis toksikologi dapat memastikan diagnose klinis, dimana diagnose ini dapat dijadikan dasar dalam melakukan terapi yang cepat dan tepat, serta lebih terarah, sehingga ancaman kegagalan pengobatan (kematian) dapat dihindarkan. Analisis toksikologi klinik dapat berupa analisis kualitatif maupun kuantitatif. Dari hasil analisis kualitatif dapat dipastikan bahwa kasus keracunan adalah memang benar diakibatkan oleh intoksikasi. Sedangkan dari hasil analisis kuantitatif dapat diperoleh informasi tingkat toksisitas pasien. Dalam hal ini diperlukan interpretasi konsentrasi toksin, baik di darah maupun di urin, yang lebih seksama. Untuk mengetahui tepatnya tingkat toksisitas pasien,

biasanya diperlukan analisis toksin yang berulang baik dari darah maupun urin. Dari perubahan konsentrasi di darah akan diperoleh gambaran apakah toksisitas pada fase eksposisi atau sudah dalam fase eliminasi.

Keracunan mungkin terjadi akibat pejanan toksin di tempat kerja. Hal ini mungkin dapat mengakibatkan efek buruk yang akut maupun kronik. Efek toksik yang ditimbulkan oleh kesehatan dan keselamatan kerja merupakan masalah bidang toksikologi kerja. Toksikologi kerja merupakan subbagian dari toksikologi lingkungan.

Toksikologi hukum mencoba melindungi masyarakat umum dari efek berbahaya toksin dengan membuat undang-undang, peraturan, dan standar yang membatasi atau melarang penggunaan zat kimia yang sangat beracun, juga dengan menentukan syarat penggunaan zat kimia lainnya. Gambaran lengkap tentang efek toksik sangat diperlukan untuk menetapkan peraturan dan standar yang baik. Profil semacam itu hanya dapat ditentukan lewat berbagai jenis penelitian toksikologi yang relevan, dan ini membentuk dasar bagi toksikologi hukum.

1.4. Perkembangan Mutakhir Toksikologi

Dalam perkembangan peradaban modern, masyarakat menuntut perbaikan kondisi kesehatan dan kehidupan, diantaranya makanan bergizi, mutu kesehatan yang tinggi, pakaian, dan sportasi. Untuk memenuhi tujuan ini, berbagai jenis bahan kimia harus diproduksi dan digunakan, banyak diantaranya dalam jumlah besar. Diperkirakan beribu-ribu bahan kimia telah diproduksi secara komersial baik di negara-negara industri maupun di negara berkembang. Melalui berbagai cara bahan kimia ini kontak dengan penduduk, dari terlibatnya manusia pada proses produksi, distribusi ke konsumen, hingga terakhir pada tingkat pemakai.

Meningkatnya jumlah penduduk dunia menuntut, salah satunya meningkatnya jumlah produksi pangan. Dalam hal ini diperlukan bahan kimia, seperti pupuk, pestisida, dan rebisida. Tidak jarang pemakaian pestisida yang tidak sesuai dengan aturan, atau berlebih justru memberi beban pencemaran terhadap lingkungan, perubahan ekosistem, karena pembasmian pada salah satu invertebrata akan berefek pada rantai makanan dari organisme tersebut, sehingga dapat juga mengakibatkan berkurangnya atau

bahkan musnahnya predator insek tersebut. Pemakaian pestisida, telah ditengarai mengakibatkan mutasi genetika dari insektisida tersebut, sehingga pada akhirnya melahirkan mutan insek yang justru resisten terhadap pestisida jenis tertentu. Pemakaian pestisida yang tidak benar juga merupakan salah satu penginduksi toksisitas kronik (menahun). Petani berkeinginan mendapatkan keuntungan yang tinggi dari hasil pertaniannya, tidak jarang penyemprotan pestisida berlebih justru dilakukan pada produk pertanian satu-dua hari sebelum panen, dengan tujuan buah atau daun sayuran tidak termakan insek sebelum panen, dengan jalan demikian akan diperoleh buah atau sayuran yang ranun, tidak termakan oleh insek. Namun tindakan ini justru membahayakan konsumen, karena pestisida kemungkinan dapat terakumulasi secara perlahan di dalam tubuh konsumen, melalui konsumsi buah atau sayuran yang sebelumnya diberikan pestisida sebelum panen.

Banyaknya kasus keracunan masif akut dan keracunan kronis, yang diakibatkan oleh pencemaran lingkungan akibat proses produksi. Seperti pada tahun 1930 di Detroit, Mich. kontaminasi *ginger jake* oleh Tri-o-kresil, mengakibatkan neurotoksis, telah mengakibatkan keracunan syaraf pada 16 ribu penduduk.

Di London, pada tahun 1952, terjadi peningkatan jumlah kematian penduduk akibat penyakit jantung dan paru-paru. Hal ini disebabkan oleh kontaminasi udara oleh belerang dioksida dan partikel tersuspensi, yang merupakan limbah buangan pabrik di Inggris pada saat itu.

Penyakit *Minamata* di Jepang pada tahun 1950-an diakibatkan karena pembuangan limbah industri yang mengandung metil merkuri ke teluk Minamata, yang mengakibatkan ikan di teluk tersebut terkontaminasi oleh metil merkuri. Ikan terkontaminasi ini dikonsumsi oleh penduduk disekitar teluk, mengakibatkan deposisi (pengendapan) metil merkuri di dalam tubuh. Metil merkuri adalah senyawa toksik yang mengakibatkan penyakit neurologik berat, salah satunya mengakibatkan kebutaan.

Pada akhir 1950-an sampai awal tahun 1960-an, di Eropa Barat terjadi kasus keracunan yang dikenal dengan kasus Talidomid. Talidomid adalah senyawa kimia yang pertama disintesa untuk obat menekan rasa mual dan muntah. Karena efeknya tersebut pada waktu itu banyak diresepkan pada ibu-ibu hamil, dengan tujuan

menekan mual-muntah yang sering muncul masa trimester pertama pada kehamilan. Efek samping yang muncul dari pemakaian ini adalah terlahir janin dengan pertumbuhan organ tubuh yang tidak lengkap, belakangan diketahui bahwa salah satu dari bentuk rasemat Thalidomid ini memberikan efek menghambat pertumbuhan organ tubuh pada janin di masa kandungan.

Salah satu contoh, kasus pencemaran lingkungan di Indonesia akibat proses produksi adalah kasus teluk Buyat. Sampai saat ini masih kontroversial didiskusikan.

Kejadian-kejadian di atas dan peristiwa tragis keracunan masif lainnya telah menghasilkan program pengujian yang lebih intensif, yang telah mengungkapkan beragamnya sifat dan sasaran efek toksik. Pada gilirannya ini menuntut lebih banyak penelitian pada hewan, lebih banyak indikator toksisitas, persyaratan yang lebih ketat sebelum suatu bahan kimia baru dapat dilepas pemakaiannya ke masyarakat, serta melakukan evaluasi dan pemantauan efek toksik senyawa kimia yang telah beredar dan dimanfaatkan oleh masyarakat. Oleh karena itu, ada kebutuhan untuk mempermudah tugas penilaian toksikologi atas begitu banyak bahan kimia, dimana prosedur pengujian toksisitasnya menjadi semakin kompleks. Untuk memenuhi kebutuhan ini, beberapa kriteria telah diajukan dan dipakai untuk memilih menurut prioritasnya bahan kimia yang akan diuji. Disamping itu, "sistem penilaian berlapis" memungkinkan keputusan dibuat pada berbagai tahap pengujian toksikologi, sehingga dapat dihindarkan penelitian yang tidak perlu. Prosedur ini sangat berguna dalam pengujian karsinogenisitas, mutagenisitas, dan imunotoksitas karena besarnya biaya yang terlibat dan banyaknya sistem uji yang tersedia.

Karena banyaknya orang yang terpejan dengan bahan-bahan kimia ini, maka kita harus berupaya mencari pengendalian yang tepat sebelum terjadi kerusakan yang hebat. Karena itu, bila mungkin, ahli toksikologi modern harus mencoba mengidentifikasi berbagai indikator pejanan dan tanda efeknya terhadap kesehatan yang dini dan reversibel. Hal ini penting untuk menentukan ketentuan keputusan, pada saat yang tepat untuk melindungi kesehatan masyarakat baik sebagai individu yang bekerja maupun masyarakat yang terpejan. Pencapaian di bidang ini telah terbukti dapat membantu para pembuat keputusan (pemerintah) yang bertanggungjawab dalam

menjalankan surveilans medik yang sesuai pada pekerja atau masyarakat yang terpejan. Contoh yang menonjol adalah penggunaan *penghambat kolinesterase* sebagai indikator pejanan pestisida organofosfat dan berbagai parameter biokimia untuk memantau pejanan timbal. Menggunakan indikator biologi seperti jenis ikan tertentu untuk memantau tingkat cemaran limbah cair industri sebelum dinyatakan aman untuk dilepaskan ke lingkungan. "Petanda biologik" semacam itu dimaksudkan untuk mengukur pejanan terhadap toksin atau efeknya di samping untuk mendeteksi kelompok masyarakat yang rentan.

Kemajuan yang dicapai dalam bidang biokimia dan toksikokinetik, toksikologi genetika, imunotoksikologi, morfologi pada tingkat subsel, serta perkembangan ilmu biologimolekular berperan dalam memberikan pengertian yang lebih baik tentang sifat, tempat, dan cara kerja berbagai toksin. Misalnya perkembangan bidang ilmu tersebut dapat memberikan berbagai metode uji toksikologi secara invitro, dimana target uji langsung pada tingkat sel, seperti uji senyawa yang mengakibatkan kerusakan sel hati "hepatotoksik" dapat dilakukan langsung pada kultur sel hati secara invitro, atau uji toksin yang mempunyai sifat sebagai karsinogen juga dapat dilakukan pada kultur sel normal, disini dilihat tingkat pertumbuhan sel dan perubahan DNA "asam dioksiribonukleat" yang dialami oleh sel akibat pejanan toksin uji. Banyak lagi metode uji invitro yang sangat bermanfaat dalam menunjang perkembangan ilmu toksikologi itu sendiri.

Salah satu wujud perlindungan kesehatan masyarakat, ahli toksikologi akan selalu terlibat dalam menentukan batas pejanan yang aman atau penilaian resiko dari pejanan. Batas pejanan yang aman mencakup "asupan (*intake*) harian yang diperbolehkan, dan "nilai ambang batas" dari toksin yang masih dapat ditolerir, sedangkan penilaian resiko digunakan dalam hubungan dengan efek bahan yang diketahui tidak berrambang batas atau ambang batasnya tak dapat ditentukan. Penentuan ini merupakan penelitian menyeluruh tentang sifat toksik, pembuktian dosis yang aman, penentuan hubungan dosis-efek dan dosis-respon, serta penelitian toksokinetik, dan biotransformasi.

Meluasnya bidang cakupan dan makin banyaknya subdisiplin toksikologi seperti digambarkan di atas

memberikan gambaran tersendiri tentang kemajuan akhir dalam toksikologi.

1.5. Prospek Masa Depan

Kemajuan di bidang bioteknologi pertanian, telah terbukti memberikan berbagai kemajuan jika dibandingkan pertanian konvensional. Melalui rekayasa genetika pada tanaman pertanian telah terbukti diperoleh bibit unggul, yang dibandingkan dengan pertanian konvensional sangat sedikit membutuhkan tanah, merupakan andalan dalam meningkatkan pasokan makanan kita. Keamanan makanan semacam ini membutuhkan evaluasi keamanan yang memadai.

Bersama dengan ilmu-ilmu lain, toksikologi dapat menyediakan bahan kimia alternatif yang lebih aman untuk pertanian, industri, dan kebutuhan konsumen melalui penentuan hubungan struktur-toksitas. Pengurangan sifat toksik mungkin dapat dicapai dengan mengubah toksitas sasaran atau dengan mengubah sifat toksokinetiknya. Toksikologi juga berperan dalam pengembangan obat baru, sudah menjadi prasyarat dalam pengembangan obat baru harus dibarengi baik uji toksitas akut maupun toksitas kronis, dengan persyaratan uji yang ketat. Penilaian tentang keamanannya merupakan tantangan dan tanggung jawab toksikologi.

Karena imbauan masyarakat untuk mengurangi penggunaan hewan coba dengan alasan prikemusiaan, maka lebih sering digunakan organ terisolasi, jaringan biakan, sel, dan bentuk-bentuk kehidupan yang lebih rendah. Sistem ini

memiliki banyak keuntungan, seperti pengujian yang lebih cepat dan lebih murah, meningkatkan keragaman penelitian terutamanya yang berkaitan dengan mekanisme keracunan. Dengan meningkatnya tuntutan ini akan mendorong perbaikan prosedur pengujian yang lebih sederhana dan handal, seperti misal pengujian *karsinogen* "uji kanker", uji mutagenesis, menggunakan "petanda biologik" (*biomarker*) yaitu kultur sel kanker.

Mingkatnya kebutuhan akan uji toksikologik, namun pada kenyataannya terdapat keterbatasan akan fasilitas dan sumber daya manusia yang memenuhi syarat, oleh sebab itu maka data toksitas yang dihasilkan dimana saja sebaiknya dapat diterima secara internasional. Agar data-data tersebut dapat diterima secara umum, maka data tersebut harus memenuhi standar tertentu. Untuk itu lembaga terkemuka dunia mengeluarkan standar seperti yang dikeluarkan oleh Lembaga pengawas obat dan makanan Amerika (FDA) mengeluarkan "*Good Laboratory Practice*", dimana standar ini dapat diterima secara internasional.

Pada akhirnya, ahli toksikologi harus terus memperbaiki prosedur uji untuk mengurangi hasil positif palsu dan negatif palsu, dan terus melakukan penelitian yang dirancang untuk meningkatkan pemahaman yang lebih baik akan pentingnya efek toksik sehingga penilaian keamanan / resiko berbagai toksin dapat dilakukan dengan hasil lebih memuaskan.

Pertanyaan:

1. *Buatlah uraian singkat perkembangan ilmu toksikologi sampai menjadi suatu ilmu modern.*
2. *Siapa yang pertama kali meletakkan konsep dasar pada bidang toksikologi, dimana konsep tersebut sampai saat ini masih relapan dan mendasari teori hubungan toksin dan reseptor, jelaskan hubungan konsep tersebut dengan hubungan dosis, reseptor dan efek?*
3. *Siapa yang meletakkan nilai penting analisis kimia dalam ilmu toksikologi?*
4. *Sebutkan tantangan masa depan ahli toksikologi!*

Bahan Bacaan:

1. Ariens, E.J., Mutschler, E., Simonis, A.M., 1985, **Toksikologi Umum, Pengantar**, Wattimena, Y.R. (terj.), Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
2. Hardman J.G., Goodman Gilman, A., Limbird, L.E., 1996, **Goodman & Gilman's, The pharmacological Basis of Therapeutics**, 9th edn, Mc Graw-Hill, New York
3. Ling, L.J., 2000, **Toxicology Secrets**, Hanley & Belfus, Inc. Philadelphia
4. Loomis, T.A., 1978, **Toksikologi Dasar**, Donatus, A. (terj.) IKIP Semarang Press, Semarang
5. Lu, F.C., 1995, **Toksikologi Dasar, Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Resiko**, Nugroho, E. (terj.), UI Press, Jakarta

BAB II

KERJA DAN EFEK TOKSIK

Tujuan Instruksional Umum (TIU) (C2):

Setelah mengikuti kuliah ini mahasiswa dapat menjelaskan fase kerja suatu toksin hingga menimbulkan efek toksik serta faktor-faktor yang berpengaruh.

Tujuan Instruksional Khusus (TIK) (C2):

Setelah mendiskusikan materi ini peserta didik diharapkan:

- dapat menjelaskan tahapan-tahapan proses yang terjadi pada fase kerja toksik dengan benar,
- dapat menggambarkan jalur eksposisi toksin pada organisme dan proses eksposisi dengan benar,
- dapat memahami proses absorpsi, transpor, distribusi dan eliminasi toksin dengan benar,
- dapat menggambarkan proses interaksi toksin dan reseptor dengan benar
- dapat menggambarkan dengan benar faktor-faktor farmasetika, biologis, serta lingkungan yang berpengaruh pada kerja toksik.

2.1. PENDAHULUAN

Suatu kerja toksik pada umumnya merupakan hasil dari sederetan proses fisika, biokimia, dan biologik yang sangat rumit dan kompleks. Proses ini umumnya dikelompokkan ke dalam tiga fase yaitu: fase eksposisi toksokinik dan fase toksodinamik. Dalam menelaah interaksi xenobiotika/toksin dengan organisme hidup terdapat dua aspek yang perlu diperhatikan, yaitu: kerja xenobiotika pada organisme dan pengaruh organisme terhadap xenobiotika. Yang dimaksud dengan kerja toksin pada organisme adalah sebagai suatu senyawa kimia yang aktif secara biologik pada organisme tersebut (aspek toksodinamik). Sedangkan reaksi organisme terhadap xenobiotika/toksin umumnya dikenal dengan fase toksokinik.

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

Fase toksikinik disebut juga dengan fase farmakokinik. Setelah xenobiotika berada dalam ketersediaan farmasetika, pada mana keadaan xenobiotika siap untuk diabsorpsi menuju aliran darah atau pembuluh limfe, maka xenobiotika tersebut akan bersama aliran darah atau limfe didistribusikan ke seluruh tubuh dan ke tempat kerja toksik (reseptor). Pada saat yang bersamaan sebagian molekul xenobiotika akan termetabolisme, atau tereksresi bersama urin melalui ginjal, melalui empedu menuju saluran cerna, atau sistem eksresi lainnya.

Fase toksodinamik adalah interaksi antara toksin dengan reseptor (tempat kerja toksik) dan juga proses-proses yang terkait dimana pada akhirnya muncul efek toksik/farmakologik. Interaksi toksin-reseptor umumnya merupakan interaksi yang bolak-balik (reversibel). Hal ini mengakibatkan perubahan fungsional, yang lazim hilang, bila xenobiotika tereliminasi dari tempat kerjanya (reseptor).

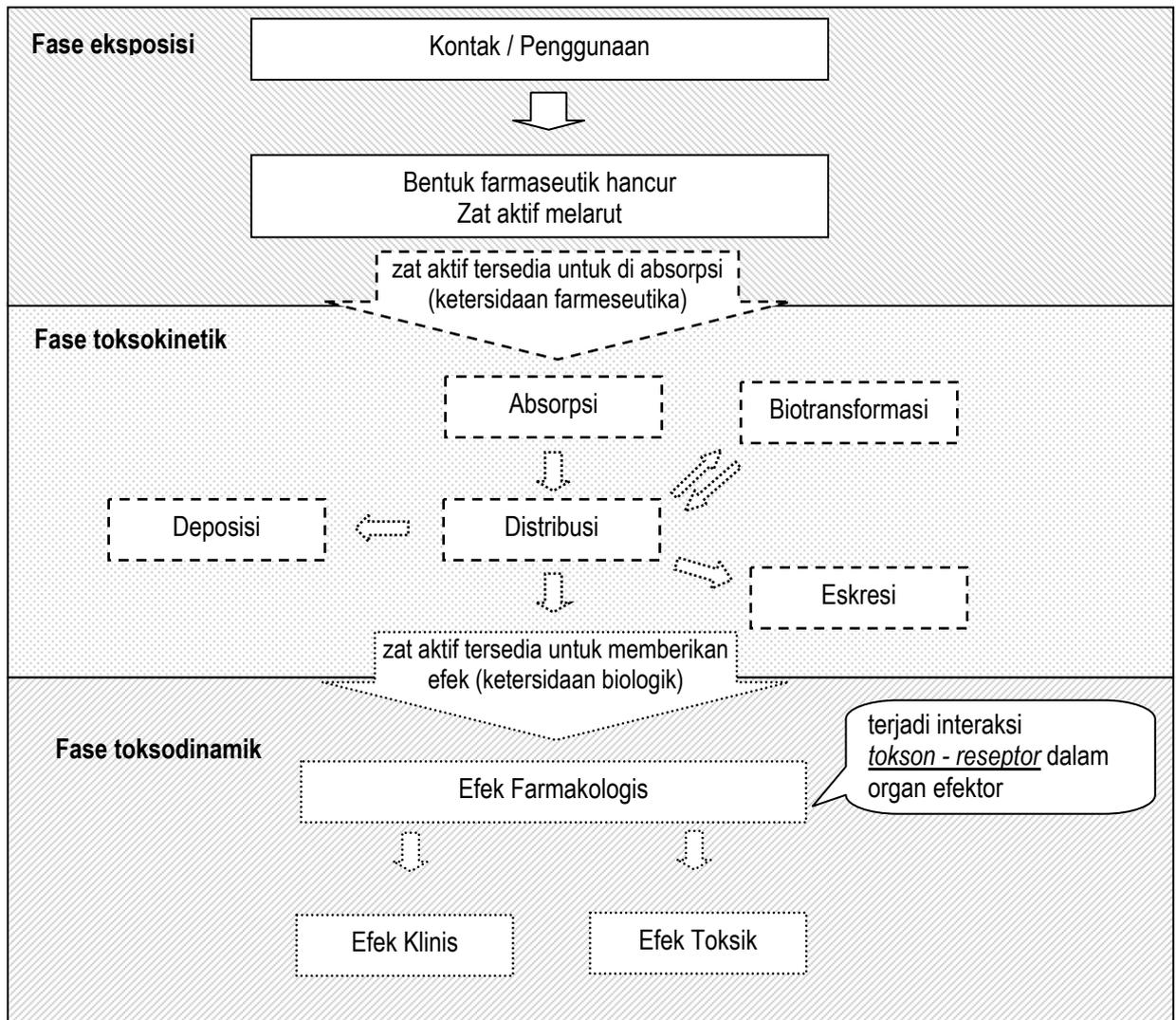
Selain interaksi reversibel, terkadang terjadi pula interaksi tak bolak-balik (irreversibel) antara xenobiotika dengan substrat biologik. Interaksi ini didasari oleh interaksi kimia antara xenobiotika dengan substrat biologi dimana terjadi ikatan kimia kovalen yang bersifat irreversibel atau berdasarkan perubahan kimia dari substrat biologi akibat dari suatu perubahan kimia dari xenobiotika, seperti pembentukan peroksida. Terbentuknya peroksida ini mengakibatkan luka kimia pada substrat biologi.

Secara keseluruhan deretan proses sampai terjadinya efek toksik / farmakologi dapat digambarkan dalam suatu diagram seperti pada gambar 2.1.

Dari gambaran singkat di atas dapat digambarkan dengan jelas bahwa efek toksik / farmakologik suatu xenobiotika tidak hanya ditentukan oleh sifat toksokinetik xenobiotika, tetapi juga tergantung kepada faktor yang lain seperti:

- bentuk farmasetika dan bahan tambahan yang digunakan,

- jenis dan tempat eksposisi,
- keterabsorpsian dan kecepatan absorpsi,
- distribusi xenobiotika dalam organisme,
- ikatan dan lokalisasi dalam jaringan,
- biotransformasi (proses metabolisme), dan
- keterekskresian dan kecepatan ekskresi, dimana semua faktor di atas dapat dirangkum ke dalam parameter farmasetika dan toksokinetika (farmakokinetika).



Gambar 2.1.: Deretan rantai proses pada fase kerja toksik dalam organisme secara biologik dikelompokkan menjadi: fase eksposisi, toksokinetik "farmakokinetik", dan fase toksodinamik "farmakodinamik" (disadur dari **Mutschler**, (1999), *Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie*. Unter mitarb. von Schäfer-Korting. -7völlig neu bearb. und erw. Aufl., Wiss. Verl.-Ges, Stuttgart, hal. 6, dengan modifikasi)

2.2. FASE EKSPOSISI

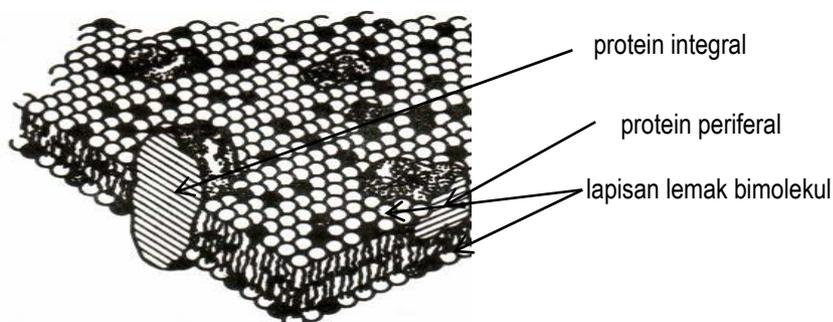
Dalam fase ini terjadi kontak antara xenobiotika dengan organisme atau dengan lain kata, terjadi paparan xenobiotika pada organisme. Paparan ini dapat terjadi melalui kulit, oral, saluran pernafasan (inhalasi) atau penyampaian xenobiotika langsung ke dalam tubuh organisme (injeksi).

Jika suatu objek biologik terpapar oleh sesuatu xenobiotika, maka, kecuali senyawa radioaktif, efek biologik atau toksik akan muncul, jika xenobiotika tersebut telah terabsorpsi menuju sistem sistemik. Umumnya hanya xenobiotika yang terlarut, terdistribusi molekular, yang dapat diabsorpsi. Dalam hal ini akan terjadi pelepasan xenobiotika dari bentuk farmaseutikanya. Misalnya paparan xenobiotika melalui oral (misal sediaan dalam bentuk padat: tablet, kapsul, atau serbuk), maka terlebih dahulu kapsul/tablet akan terdistegrasi (hancur), sehingga xenobiotika akan terlarut di dalam cairan saluran pencernaan. Xenobiotika yang terlarut akan siap terabsorpsi secara normal dalam duodenal dari usus halus dan ditranspor melalui pembuluh kapiler mesenterika menuju vena porta hepatica menuju hati sebelum ke sirkulasi sistemik.

Penyerapan xenobiotika sangat tergantung pada konsentrasi dan lamanya kontak antara xenobiotika dengan permukaan organisme yang berkemampuan untuk mengabsorpsi xenobiotika tersebut. Dalam hal ini laju absorpsi dan jumlah xenobiotika yang terabsorpsi akan menentukan potensi efek biologik/toksik. Pada pemakaian obat, fase ini dikenal dengan fase farmaseutika, yaitu semua proses yang berkaitan dengan pelepasan senyawa obat dari bentuk farmasetikanya (tablet,

kapsul, salep, dll). Bagian dosis dari senyawa obat, yang tersedia untuk diabsorpsi dikenal dengan *ketersediaan farmaseutika*. Pada kenyataannya sering dijumpai, bahwa sediaan tablet dengan kandungan zat aktif yang sama dan dibuat oleh pabrik farmasi yang berbeda, dapat memberikan potensi efek farmakologik yang berbeda. Hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan ketersediaan farmaseutikanya. Perbedaan ketersediaan farmaseutika suatu sediaan ditentukan oleh sifat fisiko-kimia, umpamanya ukuran dan bentuk kristal, demikian pula jenis zat pembantu (tambahan pada tablet) dan metode fabrikasi. Disamping bentuk farmaseutika yang berpengaruh jelas terhadap absorpsi dan demikian pula tingkat toksisitas, sifat fisiko-kimia dari xenobiotika (seperti bentuk dan ukuran kristal, kelarutan dalam air atau lemak, konstanta disosiasi) tidak boleh diabaikan dalam hal ini. Laju absorpsi suatu xenobiotika ditentukan juga oleh sifat membran biologi dan aliran kapiler darah tempat kontak. Suatu xenobiotika, agar dapat diserap/diabsorpsi di tempat kontak, maka harus melewati membran sel di tempat kontak. Suatu membran sel biasanya terdiri atas lapisan biomolekular yang dibentuk oleh molekul lipid dengan molekul protein yang tersebar diseluruh membran (lihat gambar 2.2.).

Jalur utama bagi penyerapan xenobiotika adalah saluran cerna, paru-paru, dan kulit. Namun pada keracunan aksidental, atau penelitian toksikologi, paparan xenobiotika dapat terjadi melalui jalur injeksi, seperti injeksi intravena, intramuskular, subkutan, intraperitoneal, dan jalur injeksi lainnya.



Gambar 2.2.: Diagram sistematis membran biologi.

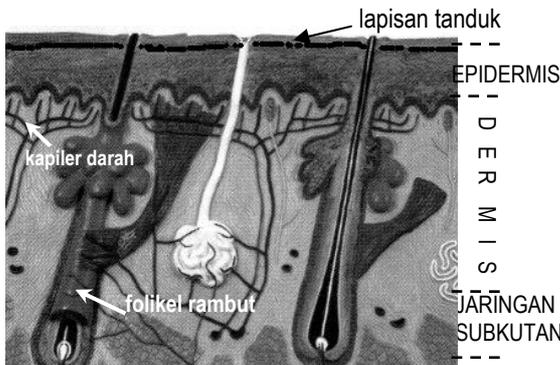
Bulatan menggambarkan kelompok kepala lipid (fosfatidilkolin), dan baris zig-zag menunjukkan bagian ekornya. Bulatan hitam, putih, dan berbintil menunjukkan jenis lipid yang berbeda. Benda-benda besar menggambarkan protein, yang sebagian terletak di permukaan, dan sebagian lain di dalam membran. (Disadur dari **Siger** dan **Nicholson** (1972), *Science*, 175, 720, dalam **LU, Toksikologi Dasar; Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Risiko**, Jakarta, UI-Press, 1995, hal. 14, dengan modifikasi).

2.2.1. Eksposisi melalui kulit.

Eksposisi (pemejanan) yang paling mudah dan paling lazim terhadap manusia atau hewan dengan segala xenobiotika, seperti misalnya kosmetik, produk rumah tangga, obat topikal, cemaran lingkungan, atau cemaran industri di tempat kerja, ialah pemejanan sengaja atau tidak sengaja pada kulit.

Kulit terdiri atas epidermis (bagian paling luar) dan dermis, yang terletak di atas jaringan subkutan. Tebal lapisan epidermis adalah relatif tipis, yaitu rata-rata sekitar 0,1-0,2 mm, sedangkan dermis sekitar 2 mm. Dua lapisan ini dipisahkan oleh suatu membran basal (lihat gambar 2.3).

Lapisan epidermis terdiri atas lapisan sel basal (*stratum germinativum*), yang memberikan sel baru bagi lapisan yang lebih luar. Sel baru ini menjadi sel duri (*stratum spinosum*) dan, nantinya menjadi sel granuler (*stratum granulosum*). Selain itu sel ini juga menghasilkan keratohidrin yang nantinya menjadi keratin dalam *stratum corneum* terluar, yakni lapisan tanduk. Epidermis juga mengandung melanosit yang mengasilkan pigmen dan juga sel langerhans yang bertindak sebagai makrofag dan limfosit. Dua sel ini belakangan diketahui yang terlibat dalam berbagai respon imun.



Gambar 2.3.: Potongan lintang kulit yang menunjukkan dua lapisan utama epidermis dan dermis.

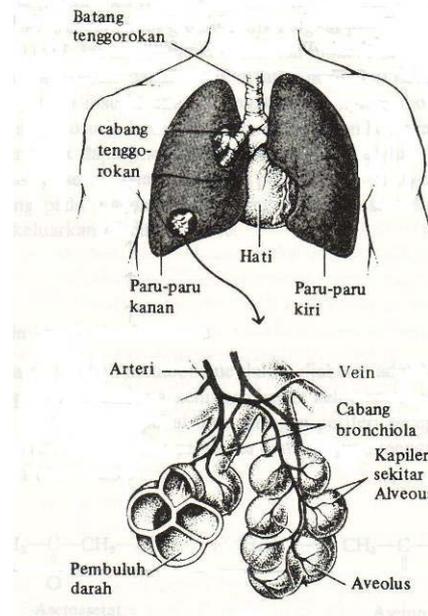
Dermis terutama terdiri atas kolagen dan elastin yang merupakan struktur penting untuk mengokong kulit. Dalam lapisan ini ada beberapa jenis sel, yang paling banyak adalah fibroblast, yang terlibat dalam biosintesis protein berserat, dan zat-zat dasar, misalnya asam hialuronat, kondroitin sulfat, dan mukopolisakarida. Disamping sel-sel tersebut, terdapat juga sel lainnya antara lain sel lemak, makrofag, histosit,

dan mastosit. Di bawah dermis terdapat jaringan subkutan. Selain itu, ada beberapa struktur lain misalnya folikel rambut, kelenjar keringan, kelenjar sebacea, kapiler pembuluh darah dan unsur syaraf.

Pejanan kulit terhadap toksion sering mengakibatkan berbagai lesi (luka), namun tidak jarang toksion dapat juga terabsorpsi dari permukaan kulit menuju sistem sistemik.

2.2.2. Eksposisi melalui jalur inhalasi.

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



Gambar 2.4.: Skema saluran pernafasan manusia. terdiri atas nasofaring, saluran trakea dan bronkus, serta acini paru-paru, yang terdiri atas bronkiol pernafasan, saluran alveolar, dan alveoli.

Saluran pernafasan terdiri atas nasofaring, saluran trakea dan bronkus, serta acini paru-paru, yang terdiri atas bronkiol pernafasan, saluran alveolar, dan alveoli (lihat gambar 2.4). Nasofaring berfungsi membuang partikel besar dari udara yang dihirup, menambahkan uap air, dan mengatur suhu. Umumnya partikel besar (>

10 μm) tidak memasuki saluran napas, kalau masuk akan diendapkan di hidung dan dienyahkan dengan diusap, dihembuskan dan terbangkis. Saluran trakea dan bronkus berfungsi sebagai saluran udara yang menuju alveoli. Trakea dan bronki dibatasi oleh epitel bersilia dan dilapisi oleh lapisan tipis lendir yang disekresi dari sel tertentu dalam lapisan epitel. Dengan silia dan lendirnya, lapisan ini dapat mendorong naik partikel yang mengendap pada permukaan menuju mulut. Partikel yang mengandung lendir tersebut kemudian dibuang dari saluran pernafasan dengan diludahkan atau ditelan. Namun, butiran cairan dan partikel padat yang kecil juga dapat diserap lewat difusi dan fagositosis. Fagosit yang berisi partikel-partikel akan diserap ke dalam sistem limfatik. Beberapa partikel bebas dapat juga masuk ke saluran limfatik. Partikel-partikel yang dapat terlarut mungkin diserap lewat epitel ke dalam darah.

Alveoli merupakan tempat utama terjadinya absorpsi xenobiotika yang berbentuk gas, seperti carbon monoksida, oksida nitrogen, belerang dioksida atau uap cairan, seperti bensen dan karbontetraklorida. Kemudahan absorpsi ini berkaitan dengan luasnya permukaan alveoli, cepatnya aliran darah, dan dekatnya darah dengan udara alveoli. Laju absorpsi bergantung pada daya larut gas dalam darah. Semakin mudah larut akan semakin cepat diabsorpsi.

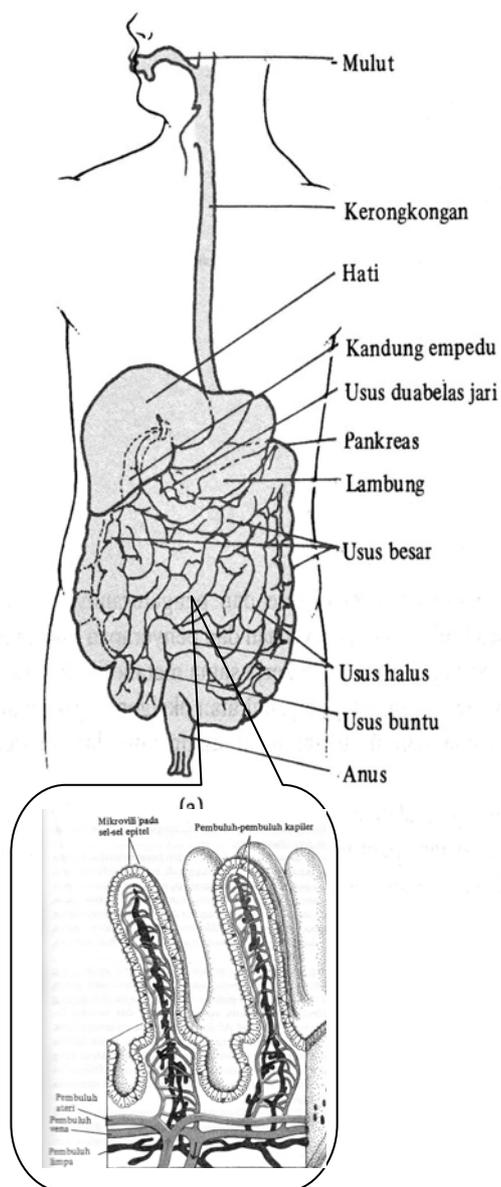
2.2.3. Eksposisi melalui jalur saluran cerna.

Pemejanaan toksion melalui saluran cerna dapat terjadi bersama makanan, minuman, atau secara sendiri baik sebagai obat maupun zat kimia murni. Pada jalur ini mungkin toksion terserap dari rongga mulut (sub lingual), dari lambung sampai usus halus, atau eksposisi toksion dengan sengaja melalui jalur rektal. Kecuali zat yang bersifat basa atau asam kuat, atau zat yang dapat merangsang mukosa, pada umumnya tidak akan memberikan efek toksik kalau tidak diserap.

Cairan getah lambung bersifat sangat asam, sehingga senyawa asam-asam lemah akan berada dalam bentuk non-ion yang lebih mudah larut dalam lipid dan mudah terdifusi, sehingga senyawa-senyawa tersebut akan mudah terserap di dalam lambung. Berbeda dengan senyawa basa lemah, pada cairan getah lambung akan terionkan oleh sebab itu akan lebih mudah larut dalam cairan lambung. Senyawa basa lemah,

karena cairan usus yang bersifat basa, akan berada dalam bentuk non-ioniknya, sehingga senyawa basa lemah akan lebih mudah terserap melalui usus ketimbang lambung.

Pada umumnya toksion melintasi membran saluran pencernaan menuju sistem sistemik dengan difusi pasif, yaitu transpor dengan perbedaan konsentrasi sebagai daya dorongnya. Namun disamping difusi pasif, juga dalam usus, terdapat juga transpor aktif, seperti tranpor yang tervasilitasi dengan zat pembawa (*carrier*), atau pinositosis.



Gambar 2.5. Skema saluran pencernaan manusia

2.3. FASE TOKSOKINETIK

Proses biologik yang terjadi pada fase toksokinetik umumnya dikelompokkan ke dalam proses *invasi* dan *evesi*. Proses *invasi* terdiri dari absorpsi, transpor, dan distribusi, sedangkan *evesi* juga dikenal dengan eliminasi. Absorpsi suatu xenobiotika adalah pengambilan xenobiotika dari permukaan tubuh (disini termasuk juga mukosa saluran cerna) atau dari tempat-tempat tertentu dalam organ dalaman ke aliran darah atau sistem pembuluh limfe. Apabila xenobiotika mencapai sistem sirkulasi sistemik, xenobiotika akan ditranspor bersama aliran darah dalam sistem sirkulasi. WEISS (1990) membagi distribusi ke dalam konveksi (transpor xenobiotika bersama peredaran darah) dan difusi (difusi xenobiotika di dalam sel atau jaringan). Sedangkan eliminasi (*evesi*) adalah semua proses yang dapat menyebabkan penurunan kadar xenobiotika dalam sistem biologi / tubuh organisme, proses tersebut reaksi biotransformasi dan ekskresi.

Sederetan proses tersebut sering disingkat dengan **ADME**, yaitu: adsorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi. Proses absorpsi akan menentukan jumlah xenobiotika (dalam bentuk aktifnya) yang dapat masuk ke sistem sistemik atau mencapai tempat kerjanya. Jumlah xenobiotika yang dapat masuk ke sistem sistemik dikenal sebagai *ketersediaan biologi / hayati*. Keseluruhan proses pada fase toksokinetik ini akan menentukan menentukan *efficacy* (kemampuan xenobiotika mengasilkan efek), efektifitas dari xenobiotika, konsentrasi xenobiotika di reseptor, dan durasi dari efek farmakodinamikanya.

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

2.3.1. Absorpsi

Absorpsi ditandai oleh masuknya xenobiotika/tokson dari tempat kontak (paparan) menuju sirkulasi sistemik tubuh atau pembuluh limfe. Absorpsi didefinisikan sebagai jumlah

xenobiotika yang mencapai sistem sirkulasi sistemik dalam bentuk tidak berubah. Tokson dapat terabsorpsi umumnya apabila berada dalam bentuk terlarut atau terdispersi molekular. Absorpsi sistemik tokson dari tempat extravaskular dipengaruhi oleh sifat-sifat anatomik dan fisiologik tempat absorpsi (sifat membran biologis dan aliran kapiler darah tempat kontak), serta sifat-sifat fisiko-kimia tokson dan bentuk farmseutik tokson (tablet, salep, sirup, aerosol, suspensi atau larutan). Jalur utama absorpsi tokson adalah saluran cerna, paru-paru, dan kulit. Pada pemasukan tokson langsung ke sistem sirkulasi sistemik (pemakaian secara injeksi), dapat dikatakan bahwa tokson tidak mengalami proses absorpsi.

Absorpsi suatu xenobiotika tidak akan terjadi tanpa suatu transpor melalui membran sel, demikian halnya juga pada distribusi dan ekskresi. Oleh sebab itu membran sel (membran biologi) dalam absorpsi merupakan sawar „*barier*“ yaitu batas pemisah antara lingkungan dalam dan luar. Pada awalnya membran biologi dipandang sebagai susunan sel, yang tersusun dengan cara yang sama. Namun hasil penelitian menunjukkan, bahwa terdapat perbedaan yang jelas dalam struktur membran pada berbagai jaringan. Pandangan ini pertama kali dikemukakan oleh LEONARD dan SINGER dengan model Fluid-Mosaik-nya (gambar 2.2). Menurut model ini membran terdiri atas lapisan rangkap lipid dan protein, seperti pulau, terikat di dalamnya atau di atasnya dan dengan demikian membentuk mosaik. Seluruh protein yang mencapai membran membentuk pori dalam lapisan rangkap lipid. Dengan demikian telah digambarkan bahwa membran biologik tidak statik melainkan dinamik, yang diartikan berubah secara terus menerus.

Transpor xenobiotika lewat membran sel.

Penetrasi xenobiotika melewati membran dapat berlangsung melalui: (a) difusi pasif, (b) filtrasi lewat pori-pori membran „*poren*“, (c) transpor dengan perantara molekul pengemban „*carrier*“, (d) pencaplokan oleh sel „*pinositosis*“

(a) Difusi pasif. Difusi pasif merupakan bagian terbesar dari proses transmembran bagi umumnya xenobiotika. Tenaga pendorong untuk difusi ini adalah perbedaan konsentrasi xenobiotika pada kedua sisi membran sel dan daya larutnya dalam lipid. Menurut *hukum difusi Fick*, molekul xenobiotika berdifusi dari daerah

dengan konsentrasi tinggi ke daerah konsentrasi yang lebih rendah:

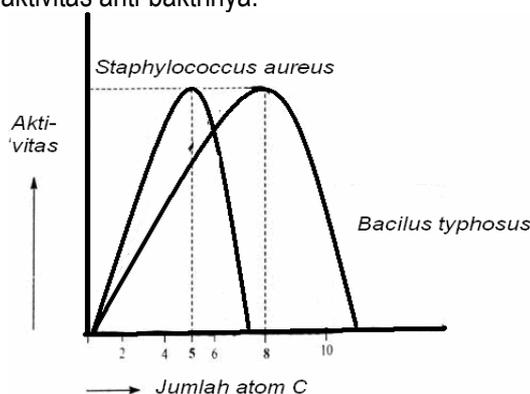
$$\frac{dQ}{dt} = \frac{DAK}{h}(\Delta C) \quad 2.1$$

Jadi berdasarkan hukum Fick, transpor suatu xenobiotika berbanding langsung dengan perbedaan konsentrasi (ΔC), luas permukaan membran "A", koefisien distribusi (partisi) xenobiotika bersangkutan "K", serta koefisien difusinya "D", dan berbanding terbalik dengan tebal membran "h".

Oleh karena xenobiotika akan didistribusikan secara cepat ke dalam suatu volume yang besar sesudah masuk ke sistem sirkulasi sistemik, maka konsentrasi xenobiotika di dalam sistem sirkulasi akan menjadi sangat rendah dibandingkan terhadap konsentrasi xenobiotika di tempat eksposisi. Sebagai contoh, dosis obat biasanya dalam miligram, sedangkan konsentrasi dalam plasma seringkali menjadi mikrogram per mililiter atau nanogram per mililiter. Apabila obat diberikan per-oral, maka konsentrasi obat di saluran cerna akan jauh lebih besar dibandingkan dalam plasma, perbedaan konsentrasi yang besar ini yang berperan sebagai "daya penggerak" selama absorpsi.

Bila D , A , K , dan h tetap di bawah keadaan yang umum untuk absorpsi, diperoleh suatu tetapan gabungan P atau koefisien *permeabilitas* ($P = DAK/h$). Jadi secara umum koefisien permeabilitas membran sel ditentukan oleh: sifat fisiologi membran (luas permukaan membran, tebal membran, koefisien difusi membran), dan sifat fisiko-kimia xenobiotika (koefisien partisi/distribusi dari xenobiotika). Koefisien partisi "K" menyatakan partisi xenobiotika dalam minyak/air. Peningkatan kelarutan dalam lemak (lipofilitas) suatu xenobiotika akan diikuti dengan peningkatan harga K -nya, dan dengan demikian juga terjadi meningkatkan laju difusi xenobiotika tersebut melalui membran sel. Jika harga K dari suatu xenobiotika sangat tinggi, maka pada awalnya xenobiotika tersebut akan sangat cepat terlarut dalam lapisan lipid bagian luar membran. Namun karena membran biologi tersusun atas lapisan ganda lemak, yang disisipi oleh lapisan berair, maka xenobiotika tersebut akan terakumulasi pada lapisan luar lipid membran sel dan sangat kecil akan melewati lapisan berair dari membran sel, sehingga sangat kecil kemungkinan xenobiotika ini akan menembus membran sel.

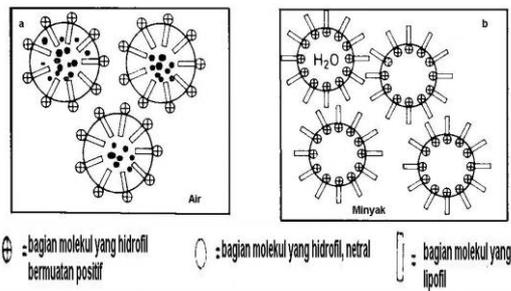
Oleh karena itu laju absorpsi akan meningkat sebanding dengan peningkatan lipofilitas xenobiotika sampai batas maksimum, dan kemudian laju absorpsi akan kembali menurun. Hal itu dapat terlihat dari hubungan jumlah atom C dengan aktivitas anti-bakteri seri homolog n-alifatis alkohol (R-OH). Pada gambar 2.6 menggambarkan peningkatan aktivitas anti-bakteri sebanding dengan bertambahnya jumlah atom C pada homolog n-alifatis alkohol, namun sampai pada jumlah atom C tertentu tercapai aktivitas maksimum dan dengan perpanjangan jumlah atom C selanjutnya justru menurunkan aktivitas anti-bakterinya.



Gambar 2.6.: Hubungan jumlah atom C dengan aktivitas anti-bakteri seri homolog n-alifatis alkohol (R-OH)

(Disadur dari **Siswandono**, (2006), *Peran Kimia Medisinal bagi apoteker sebagai drugs informer*, Seminar sehari HUT ISFI ke 51, 17 Juni 2006, dengan modifikasi)

Namun dengan demikian bukan berarti senyawa yang sangat lipofil tidak akan terserap ke dalam tubuh. Senyawa seperti ini, misal Vitamin A atau insektisida DDT yang praktis tidak larut dalam air, terlebih dahulu harus diperlarutkan atau *disolubilisasikan*. Solubilisasi senyawa seperti ini dapat berlangsung di usus halus, terutama dengan bantuan garam empedu. Xenobiotika yang luar biasa lipofil dapat diabsorpsi bersama lemak (seperti kolesterol) sebagai kilomikron ke dalam sistem limfe. Dalam hal ini juga ikut mengambil bagian garam asam empedu yang bersifat aktif permukaan. Bagian lipofil dari asam empedu akan berikatan dengan xenobiotika lipofil dan membungkusnya selanjutnya membentuk misel (lihat Gambar 2.7) Permukaan ion dari garam empedu akan mengarah ke larutan hidrofili "air". Dengan demikian xenobiotika ini dapat tersolubilisasi dalam lapisan air, sehingga absorpsi pun dapat berlangsung.



Gambar 2.7. Pembentukan emulsi oleh senyawa aktif permukaan "surfaktan" (a) emulsi minyak dalam air dengan perantara surfaktan, zat lipofil (misal Vit A / lingkaran hitam) larut dalam bagian lipofil dari surfaktan, dengan cara ini zat yang mudah disolubilisasi di dalam air; (b) Emulsi air-minyak tetesan air terperangkap dalam emulgator surfaktan dan terdispersikan di dalam minyak (dikutip dari Ariens et al., 1985, hal 41, dengan modifikasi)

Disamping lipofilitas dari xenobiotika, menurut hukum Ficks, konstanta permeabilitas juga ditentukan oleh koefisien difusi dan tebal membran difusi. Pada umumnya koefisien difusi dari xenobiotika melalui membran biologi sangat kecil pengaruhnya pada laju absorpsi. Ketebalan membran sel umumnya sangat bervariasi, bergantung pada tempat absorpsi. Namun pada umumnya tebal membran biologi berkisar hanya beberapa mikron saja, sehingga ketebalan membran sel dapat diabaikan.

Kebanyakan obat bersifat asam atau basa lemah, dimana umumnya dalam larutan berair akan berada dalam bentuk ion dan non-ionnya. Bentuk ion sering tidak dapat menembus membran sel karena daya larut dalam lipidnya yang rendah. Sebaliknya, bentuk non-ion cukup larut dalam lipid sehingga dapat menembus membran dengan laju penetrasi yang bergantung pada lipofililitasnya. Tingkat ionisasi asam dan basa organik lemah bergantung pada pH medium, dan konstanta disosiasi asam-basanya (pK_a). Perbandingan bentuk ion dan non-ion digambarkan oleh persamaan Henderson-Hasselbalch:

untuk asam (HA) berlaku:

$$HA \xrightleftharpoons{K_a} H^+ + A^-$$

$$\text{rasio} = \frac{[HA]}{[A^-]} = 10^{(pK_a - pH)} \quad (2.2)$$

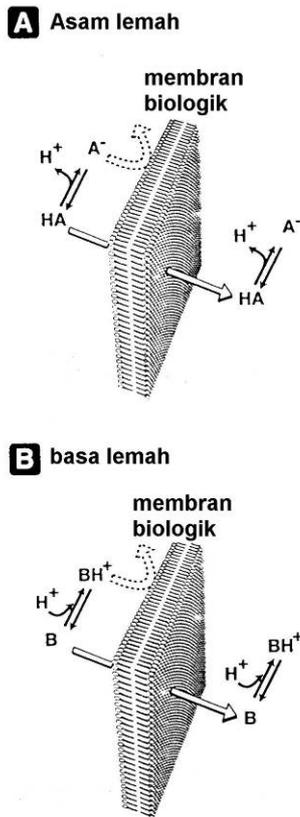
untuk basa (BH^+) berlaku

$$BH^+ \longleftrightarrow B + H^+$$

$$\text{rasio} = \frac{[B]}{[BH^+]} = 10^{(pK_a - pH)} \quad (2.3)$$

Sebagai contoh senyawa obat warfarin adalah asam lemah dengan $pK_a = 4.8$, pada pH cairan biologis yang sama dengan pK_a , maka 50% warfarin akan berada dalam bentuk ionnya. Jika pH lingkungan meningkat satu tingkat menjadi 5,8, maka hanya sekitar 10% dari warfarin yang berada dalam bentuk non-ionnya. Apabila warfarin diberikan melalui jalur oral, maka dapat diperkirakan warfarin akan lebih mudah diserap di lambung ketimbang di usus halus, karena pH lambung umumnya bersifat asam berkisar 1,5 - 7,0. Pada pH 3,8 hampir sekitar 90 % warfarin berada dalam bentuk tidak terionkan, dalam hal ini warfarin berada dalam keadaan siap untuk diabsorpsi. Akan belawanannya, jika warfarin berada di usus halus, dimana pH usus halus lebih bersifat basa ketimbang lambung berkisar antara 7-8. Dalam pH ini hampir lebih dari 99% warfarin berada dalam bentuk ionnya, sehingga dapat dipastikan warfarin akan susah terabsorpsi melalui usus halus. Hal yang sebaliknya akan terjadi pada senyawa obat yang bersifat basa lemah.

Pada gambar 2.8 menggambarkan ilustrasi difusi senyawa asam dan basa melintasi membran dipengaruhi oleh ionisasi di kedua daerah membran. Disamping faktor-faktor diatas, laju aliran darah di pembuluh-pembuluh kapiler di tempat absorpsi juga merupakan salah satu faktor berpengaruh pada laju absorpsi suatu xenobiotika. Laju aliran darah akan berpengaruh pada perbedaan konsentrasi xenobiotika di kedua sisi membran. Pada awal absorpsi umumnya konsentrasi xenobiotika di tempat absorpsi jauh lebih tinggi ketimbang di sisi dalam membran (sebut saja dalam kapiler darah perifer). Apabila laju aliran pada pembuluh darah kapiler tersebut relatif cepat, maka xenobiotika akan dengan cepat terbawa menuju seluruh tubuh, sehingga pada tempat absorpsi, sehingga kesetimbangan konsentrasi antara tempat absorpsi dan kapiler darah akan lebih lama tercapai dan terdapat perbedaan konsentrasi antar dua sisi yang relatif besar. Difusi akan tetap berlangsung selama terdapat perbedaan konsentrasi antara kedua sisi membran.



Gambar 2.8. Difusi bentuk non-ion senyawa asam dan basa melalui membran biologik

(b) Filtrasi lewat pori-pori membran "poren".

Membran sel umumnya memiliki lubang dengan ukuran yang bervariasi tergantung pada sifat dari membran selnya. Umumnya kebanyakan sel mempunyai pori dengan diameter sekitar 4 Å (amstom). Saluran pori ini umumnya penuh terisi air, sehingga hanya memungkinkan dilewati oleh tokson yang relatif larut air dengan berat molekul kurang dari 200 Da (Dalton). Oleh karena itu, kemungkinan laju aliran air melewati pori ini yang bertindak sebagai daya dorong molekul-molekul tokson melintasi pori ini. Terdapat asumsi, bahwa pemberian suatu obat dengan derajat hipotonik yang tinggi akan mempercepat laju absorpsi obat melalui pori. Namun anggapan ini akan bertentangan dengan kecepatan difusi suatu tokson. Umumnya senyawa dengan ukuran molekul kecil, (seperti urea, air, gula dan ion Ca, Na, K) memanfaatkan lubang pori ini untuk melintasi membran sel. Laju absorpsi lewat sistem ini Disamping itu terdapat juga membran sel yang memiliki ukuran pori yang relatif besar (sekitar 70 Å), seperti membran kapiler dan glomerulus ginjal. Pori ini dimungkinkan dilewati oleh molekul-molekul dengan ukuran lebih kecil dari albumin (sekitar 50.000 Da). Aliran air lewat

pori-pori terjadi karena tekanan hidrostatik dan/atau osmotik dan dapat bertindak sebagai pembawa tokson.

(c) transpor dengan perantara molekul pengemban "carrier"

Transpor dengan perantara molekul pengemban lebih dikenal dengan transpor aaktif, yaitu proses melintasi membran sel diperantarai oleh pembawa "carrier". Transpor aktif merupakan proses khusus yang memerlukan pembawa untuk mengikat tokson membentuk kompleks tokson-pembawa yang membawa tokson lewat membran dan kemudian melepas tokson di sisi lain dari membran. Sesuai dengan sifat dari transpor ini, umumnya transpor ini ditandai dengan pewatakannya adanya fakta bahwa tokson dipindahkan melawan perbedaan konsentrasi, misal dari daerah konsentrasi tokson rendah ke daerah konsentrasi tinggi. Oleh sebab itu pada sistem transpor ini umumnya memerlukan masukan energi untuk dapat terjadi transpor.

Jalu transpor ini akan bergantung pada jumlah molekul pembawa, atau dengan lain kata, jumlah molekul tokson yang dapat diangkut (ditranspor) oleh sistem per satuan waktu, tergantung pada kapasitas sistem (jumlah tempat ikatan dan angka pertukaran tiap ikatan). Bila konsentrasi tokson pada sistem meningkat secara terus menerus, sehingga pada awalnya laju transpor akan meningkat, dan akhirnya tercapai suatu keadaan yang menunjukkan sistem menjadi jenuh. Dengan demikian laju transpor akan mencapai laju maksimumnya, dimana pada keadaan ini telah terjadi kejenuhan kompleks tokson-pembawa.

Molekul pembawa bisa sangat selektif terhadap molekul tokson. Bila struktur tokson menyerupai substrat alami yang ditranspor aktif, maka tokson itu sesuai untuk ditranspor aktif dengan mekanisme pembawa yang sama. Oleh karena itu tokson-tokson yang mempunyai struktur serupa dapat berkompetisi untuk membentuk kompleks tokson-pembawa pada tempat absorpsi, sehingga dapat terjadi antagonisme kompetitif untuk menduduki molekul pengemban. Oleh karena ini transpor suatu zat dapat diinhibisi oleh zat lain yang menggunakan sistem transpor yang sama. Namun berdasarkan sifat stereokimia molekul pengemban, maka sistem transpor demikian, paling sedikit mempunyai kekhasan untuk zat yang akan diangkut.

Difusi yang dipermudah (facilitated diffusion) kadang dikelompokkan juga ke dalam sistem transpor aktif, dimana difusi ini diperantarai oleh pembawa. Namun terdapat sedikit perbedaan antara transpor aktif yaitu toksin bergerak melintasi membran karena perbedaan konsentrasi (yaitu dari daerah dengan konsentrasi tinggi ke daerah yang konsentrasinya lebih rendah), oleh karena itu difusi ini tidak memerlukan masukan energi. Namun karena difusi ini diperantarai oleh molekul pembawa, sistem ini dapat jenuh dan secara struktur selektif bagi toksin tertentu dan memperlihatkan kinetika persaingan bagi toksin-toksin dengan struktur serupa. Dalam arti absorpsi toksin, difusi dipermudah ini tampaknya memainkan peranan yang sangat kecil.

(d) Pencaplokan oleh sel "pinositosis".

Pinositosis merupakan proses fagositosis ("pencaplokan") terhadap makromolekul besar, dimana membran sel menyelubungi sekeliling bahan makromolekular dan kemudian mencaplok bahan tersebut ke dalam sel. Makromolekul tetap tinggal dalam sel sebagai suatu gelembung atau vakuola. Pinositosis merupakan proses yang diusulkan untuk absorpsi dari vaksin sabin polio yang diberikan secara oral dan berbagai molekul protein besar lainnya.

Absorpsi toksin melalui saluran pencernaan.

Kebanyakan studi toksisitas suatu xenobiotika dilakukan melalui rute oral, oleh sebab itu dalam bahasan ini absorpsi melalui saluran pencernaan didahulukan, dan diikuti oleh rute eksposisi yang lain.

Pada umumnya produk farmaseutik mengalami absorpsi sistemik melalui suatu rangkaian proses. Proses tersebut meliputi: (1) disintegrasi bentuk farmaseutik yang diikuti oleh pelepasan xenobiotika, (2) pelarutan xenobiotika dalam media "aqueous", (3) absorpsi melalui membran sel menuju sirkulasi sistemik. Dalam suatu proses kinetik, laju keseluruhan proses ditentukan oleh tahap yang paling lambat (*rate limiting step*). Pada umumnya bentuk sediaan padat, kecuali sediaan "sustained release" atau "prolonged-action", waktu hancur sediaan akan lebih cepat daripada pelarutan dan absorpsi obat. Untuk xenobiotika yang mempunyai kelarutan kecil dalam air, laju pelarutan seringkali merupakan tahap yang paling lambat, oleh sebab itu akan menjadi faktor penentu kecepatan ketersediaan hayati obat. Tetapi sebaliknya, untuk xenobiotika yang mempunyai kelarutan besar dalam air, laju

pelarutannya cepat sedangkan laju lintas xenobiotika melewati membran sel merupakan tahap paling lambat atau merupakan tahap penentu kecepatan.

Pada pemakaian oral (misal sediaan dalam bentuk padat), maka terlebih dahulu kapsul/tablet akan terdisintegrasi, sehingga xenobiotika akan terdisolusi/terlarut di dalam cairan saluran pencernaan (lumen). Toksin yang terlarut ini akan terabsorpsi secara normal dalam duodenal dari usus halus dan ditranspor melalui pembuluh kapiler mesenterika menuju vena porta hepatica menuju hati sebelum ke sirkulasi sistemik.

Umumnya absorpsi ditentukan oleh pH cairan lumen serta pKa dan laju pelarutan dari suatu xenobiotika. Variabel biologi lainnya, seperti ada tidaknya makanan, waktu pengosongan lambung, waktu transit di saluran cerna, dan mikro-flora usus, mungkin juga dapat mempengaruhi laju absorpsi dan jumlah xenobiotika yang akan terabsorpsi. Telah dilaporkan bahwa, selama di dalam saluran cerna mungkin terjadi penguraian kimia baik yang terjadi akibat proses kimia (misalnya hidrolisis ester) atau akibat penguraian oleh mikro flora usus, seperti reduksi senyawa azo menjadi amina aromatik yang lebih bersifat toksik dari senyawa induknya.

Beberapa faktor yang mungkin berpengaruh pada jumlah xenobiotika yang mampu mencapai sistem sirkulasi sistemik dalam bentuk bebasnya setelah pemberian oral (*ketersediaan hayati*) adalah:

- a. *pH yang ekstrim*, dimana mungkin berpengaruh pada stabilitas xenobiotika. Seperti telah diketahui pH lambung adalah sangat asam dan pH lambung bervariasi untuk spesies yang berbeda, seperti pada tikus pH lambungnya berkisar 3,8 - 5,0, dan pada kelinci berkisar 3,9. Sedangkan pH lambung manusia berkisar 1 - 2. Telah dilaporkan terdapat beberapa senyawa obat yang stabilitasnya menurun dalam pH asam. Sebagai contoh, obat eritromisin memiliki sifat kestabilan yang bergantung pada pH. Dalam suatu media yang bersifat asam, seperti cairan lambung, peruraian terjadi secara cepat, sedangkan pada pH netral atau alkali eritromisin relatif stabil. Sehingga obat-obat seperti itu tidak diharapkan mengalami kontak dengan cairan asam lambung. Oleh sebab itu pada perencanaan formulasi sediaan farmaseutika kebanyakan obat seperti ini dibuat misal dalam bentuk tablet salut enterik, sehingga

tablet tersebut tidak akan pecah di dalam cairan lambung melainkan di dalam usus halus.

- b. *Enzim-enzim hidrolisis*, saluran cerna kaya terhadap berbagai enzim hidrolisis non spesifik, seperti: enzim lipase, protease, amilase. Enzim-enzim ini mungkin juga dapat menguraikan xenobiotika selama berada di saluran cerna.
- c. *Mikroflora usus*, telah dilaporkan bahwa mikroflora usus dapat menguraikan molekul xenobiotika menjadi produk metabolik yang mungkin tidak mempunyai aktifitas farmakologik dibandingkan dengan senyawa induknya atau bahkan justru membentuk produk metabolik dengan toksisitas yang lebih tinggi. Umumnya mikroflora usus hidup di saluran pencernaan bagian bawah dan di saluran cerna bagian atas umumnya steril karena pH lambung yang relatif asam. Namun belakangan telah ditemukan juga bahwa terdapat mikroba yang sanggup hidup di dalam cairan lambung, yaitu *heriobakter vilori*.
- d. *Metabolisme di dinding usus*, dinding usus dengan bantuan enzim-enzim katalisis mempunyai kemampuan untuk melakukan metabolisme (reaksi biokimia) bagi senyawa tertentu sebelum mencapai pembuluh darah *vena hepatica*. Enzim-enzim yang banyak dijumpai pada dinding saluran cerna seperti umumnya enzim yang mengkatalisis reaksi hidrolisis dan konjugasi (seperti reaksi konjugasi glukuronat), reaksi monoamin oksidase, dan beberapa enzim yang mengkatalisis reaksi oksidatif lainnya seperti CYP3A4/5 (sitokrom3A4/5).
- e. *Metabolisme di hati*. Setelah xenobiotika diabsorpsi dari saluran cerna maka dari pembuluh-pembuluh kapiler darah di mikrovili usus melalui pembuluh vena hepatica menuju hati. Hati adalah tempat utama terjadinya reaksi metabolisme. Telah banyak dilaporkan, bahwa sebagian dari xenobiotika telah mengalami reaksi metabolisme di hati sebelum menuju tempat kerjanya atau sebelum didistribusikan ke seluruh tubuh. Reaksi metabolisme ini dikenal dengan *first-pass-effect*.
- f. Makanan yang terdapat di lumen saluran cerna, mungkin juga memberikan pengaruh pada absorpsi xenobiotika dari saluran cerna, karena jenis makanan juga mempengaruhi gerakan peristaltik usus, pH lambung, dan

waktu pengosongan lambung. Kadang kala jenis makanan tertentu akan berinteraksi dengan xenobiotika tertentu yang mengakibatkan gagalnya absorpsi xenobiotika tersebut. Seperti pada pengobatan antibiotika turunan tetrasiklin dianjurkan pada saat mengkonsumsi obat tidak bersamaan dengan makanan yang banyak mengandung logam-logam kalsium, (seperti susu, pisang), karena tetrasiklin dengan logam kalsium akan membentuk kompleks yang mengendap, kompleks ini sangat susah diabsorpsi dari saluran cerna.

- g. P-Glykoprotein, terdapat banyak pada permukaan lumen epitelium saluran cerna. Protein ini dapat bertindak sebagai pompa pendorong bagi beberapa xenobiotika untuk memasuki sistem sistemik.

Absorpsi xenobiotika melalui saluran napas.

Tempat utama bagi absorpsi di saluran napas adalah alveoli paru-paru, terutama berlaku untuk gas (seperti karbon monoksida "CO", oksida nitrogen, dan belerang oksida) dan juga uap cairan (seperti benzen dan karbon tetraklorida). Sistem pernapasan mempunyai kapasitas absorpsi yang tinggi. Kemudahan absorpsi ini berkaitan dengan luasnya permukaan alveoli, laju aliran darah yang cepat, dan dekatnya darah dengan udara alveoli.

Oleh sebab itu jalur eksposisi ini merupakan hal yang menarik bagi farmasis untuk mengembangkan produk sediaan farmasetika untuk mendapatkan efek farmakologi yang akut, guna menghindari pemakaian secara injeksi. Absorpsi pada jalur ini dapat terjadi melalui membran "*nasal cavity*" atau absorpsi melalui alveoli paru-paru. Kedua membran ini relatif mempunyai permeabilitas yang tinggi terhadap xenobiotika. Sebagai contoh senyawa amonium quaterner, dimana sangat susah diserap jika diberikan melalui jalur oral, namun pada pemberian melalui "*nasal cavity*" menunjukkan tingkat konsentrasi di darah yang hampir sama dibandingkan dengan pemakaian secara intravena. Luas permukaan alveoli yang sangat luas, ketebalan dinding membran yang relatif tipis, permeabilitas yang tinggi, laju aliran darah yang tinggi, dan tidak terdapat reaksi "*first-pass-effect*" merupakan faktor yang menguntungkan proses absorpsi xenobiotika dari paru-paru. Namun pada kenyataannya jalur eksposisi ini sedikit dipilih dalam uji toksisitas dari suatu xenobiotika, karena; (1) kesulitan mengkuantisasikan dosis

yang terserap, (2) partikel dengan ukuran tertentu akan terperangkap oleh rambut silia atau lendir dimana selanjutnya dibuang melalui saluran cerna, sehingga absorpsi justru terjadi melalui saluran cerna, (3) senyawa volatil (mudah menguap) pada umumnya melalui jalur ini terabsorpsi sebagian, bagian yang tidak terabsorpsi akan dihembuskan menuju udara bebas, hal ini tidak seperti jalur eksposisi saluran cerna.

Absorpsi xenobiotika perkutan. Seperti telah dibahas sebelumnya, bahwa eksposisi melalui kulit merupakan pemindahan xenobiotika yang paling mudah dan umum terjadi. Agar dapat terabsorpsi ke dalam kulit, xenobiotika harus melintasi membran epidermis dan dermis, diserap melalui folikel, lewat melalui sel-sel keringan, atau kelenjar sebacea. Jalur melintasi membran epidermis dan dermis merupakan jalan utama penetrasi xenobiotika dari permukaan kulit menuju sistem sistemik, karena jaringan tersebut merupakan bagian terbesar dari permukaan kulit.

Fase pertama absorpsi perkutan adalah difusi toksin lewat epidermis melalui sawar (*barrier*) lapisan tanduk (*stratum corneum*). Lapisan tanduk terdiri atas beberapa lapis sel mati yang tipis dan rapat, yang berisi bahan (protein filamen) yang resisten secara kimia. Sejumlah kecil zat-zat polar tampaknya dapat berdifusi lewat filamen luar filamen proteinstratum korneum yang terhidrasi, sedangkan zat-zat nonpolar melarut dan berdifusi lewat matrik lipid diantara filamen protein. Sifat permeabilitas terhadap zat kimia dari stratum korneum manusia adalah berbeda di beberapa bagian permukaan kulit, misal stratum korneum kulit perut mudah dilewati toksin, namun sebaliknya stratum korneum pada telapak kaki dan tangan sangat sulit dilewati.

Fase kedua absorpsi perkutan adalah difusi toksin lewat dermis yang mengandung medium difusi yang berpori, nonselektif, dan cair. Oleh karena itu, sebagai sawar, dermis jauh kurang efektif dibandingkan stratum korneum. Oleh sebab itu abrasi atau kerusakan lapisan stratum korneum dapat mengakibatkan sangat meningkatnya absorpsi perkutan. Beberapa zat-zat yang dapat mengakibatkan abrasi stratum korneum seperti asam-basa kuat, gas mustard. Beberapa pelarut seperti dimetil silfoksida (DMSO), juga dapat meningkatkan permeabilitas kulit.

2.3.2. Distribusi

Setelah xenobiotika mencapai sistem peredaran darah, ia bersama darah akan diedarkan/didistribusikan ke seluruh tubuh. Dari sistem sirkulasi sistemik ia akan terdistribusi lebih jauh melewati membran sel menuju sistem organ atau ke jaringan-jaringan tubuh. Distribusi suatu xenobiotika di dalam tubuh dapat dipandang sebagai suatu proses transpor reversibel suatu xenobiotika dari satu lokasi ke tempat lain di dalam tubuh. Di beberapa buku referensi juga menjelaskan, bahwa distribusi adalah proses dimana xenobiotika secara reversibel meninggalkan aliran darah dan masuk menuju interstitium (cairan ekstraselular) dan/atau masuk ke dalam sel dari jaringan atau organ.

Guna mempermudah pengertian tentang proses distribusi, para ahli farmakokinetik menggambarkan tubuh terdiri dari beberapa ruang distribusi, yang didukung oleh model sederhana. Model yang paling sederhana untuk itu adalah model kompartimen tunggal. Dimana pada model ini tubuh dipandang sebagai satu ruang yang homogen (seperti satu ember besar), dalam hal ini distribusi xenobiotika hanya ditentukan oleh daya konveksi di dalam ember. Namun pada kenyataannya, agar xenobiotika dapat ditransportasi dari saluran kapiler pembuluh darah menuju sel-sel pada jaringan tubuh, haruslah melewati membran biologis, yaitu membran yang menyeliputi sel-sel di dalam tubuh. Fakta menyatakan, bahwa suatu transpor transmembran dapat terjadi apabila minimal terdapat dua ruang yang dibatasi oleh membran. Sehingga lebih lanjut tubuh minimal dibagi menjadi dua ruang sebut saja kompartimen intraselular dan ekstraselular. Sekitar 75% dari bobot tubuh manusia merupakan ruang intrasel, sedangkan sisanya sekitar 22% merupakan ruang ekstrasel. Ruang intrasel termasuk cairan intrasel dan komponen sel yang padat. Ruang ekstrasel dibagi atas: air plasma, ruang usus, dan cairan transsel (seperti cairan serebrospinalia, air humor, perilymfe, dan endolimfe serta cairan dalam rongga tubuh dan organel berrongga).

Perlu diingat disini, bahwa pembagian kompartimen ini hanya merupakan langkah abstraksi guna memudahkan pemahaman ruang distribusi xenobiotika di dalam tubuh. Lebih lanjut dasar pengertian dan pemanfaatan tentang pembagian ruang distribusi "kompartimen" akan

dibahas lebih dalam dalam bahasan pemodelan farmakokinetik.

Distribusi xenobiotika di dalam tubuh umumnya melalui proses transpor, yang pada mana dapat dikelompokkan ke dalam dua proses utama, yaitu konveksi (transpor xenobiotika bersama aliran darah) dan transmembran (transpor xenobiotika melewati membran biologis). Distribusi suatu xenobiotika di dalam tubuh dipengaruhi oleh: tercampurnya xenobiotika di dalam darah, laju aliran darah, dan laju transpor transmembran. Umumnya faktor tercampurnya xenobiotika di darah dan laju aliran darah ditentukan oleh faktor psikologi, sedangkan laju transpor transmembran umumnya ditentukan oleh faktor sifat fisiko-kimia xenobiotika. Transpor transmembran dapat berlangsung melalui proses difusi pasif, difusi terfasilitasi, difusi aktif, filtrasi melalui *poren*, atau proses fagositosis.

Secara keseluruhan pelepasan xenobiotika dari cairan plasma menuju cairan intraselular ditentukan berbagai faktor, dimana faktor-faktor tersebut dapat dikelompokkan ke dalam dua kelompok yaitu:

- a) faktor biologis:
 - laju aliran darah di organ dan jaringan,
 - sifat membran biologis
 - perbedaan pH antara plasma dan jaringan
- b) faktor sifat molekul xenobiotika
 - ukuran molekul
 - ikatan antara protein plasma dan protein jaringan
 - kelarutan
 - sifat kimia

Laju aliran darah di organ dan jaringan. Sirkulasi sistemik sangat memegang peranan penting dalam transpor xenobiotika antar organ dan jaringan di dalam tubuh. Sebelum mencapai kesetimbangan distribusi, distribusi sebagian besar ditentukan oleh pasokan darah dari organ dan jaringan. Pada tabel 2.1. menggambarkan perbedaan laju aliran darah di berbagai organ tubuh. Organ tubuh seperti ginjal, hati, otak, paru-paru, jantung, lambung dan usus, adalah organ-organ yang memiliki laju aliran darah (perfusi) yang baik. Akibat aliran darah yang cepat dan dengan demikian jangka waktu kontak yang sangat singkat dalam kapiler (sekitar 2 detik) maka mula-mula xenobiotika akan terdistribusi dengan cepat pada organ atau jaringan dengan perfusi yang baik. Ini berarti organ atau jaringan yang mempunyai banyak kapiler darah pada awal

proses distribusi (sebelum kesetimbangan distribusi tercapai) akan mengambil jumlah xenobiotika yang lebih besar dibandingkan daerah yang pasokan darahnya kurang. Pada akhirnya setelah kesetimbangan distribusi tercapai, laju distribusi tidak lagi dipengaruhi oleh perfusi di organ atau jaringan.

Tabel 2.1: Laju aliran darah pada berbagai organ pada orang dewasa

Organ	Prosen (%) dari berat badan	Prosen (%) dari volum jantung per menit	Laju aliran darah (ml/min/100g organ)
Aliran darahnya bagus:			
Ginjal	0,5	20	400
Hati	2,8	28	85
Otak	2,0	12	54
Paru-paru	1,5	100	400
Jantung	0,5	4	84
Lambung dan usus saluran pencernaan	2,8	24	70
Aliran darahnya kurang bagus:			
Kulit	10	6	5
Otot-otot	40	23	5
Aliran darahnya jelek:			
Jaringan Lemak	18	5	2,1

Sifat membran biologis. Telah dibahas sebelumnya, bahwa difusi berperan penting dalam transpor suatu xenobiotika diantara ekstra-dan intra selular. Xenobiotika agar dapat ditransportasi dari saluran kapiler pembuluh darah menuju sel-sel pada jaringan tubuh, haruslah melewati membran biologis, yaitu membran yang menyeliputi sel-sel di dalam tubuh. Secara keseluruhan luas permukaan kapiler tubuh (orang dewasa) diperkirakan berkisar antara 6000-8000 m², dengan panjang keseluruhan diduga sekitar 95000 km. Di bagian luar kapiler-endotel ini diseliputi oleh membran basal yang sangat halus dan elastis. Struktur membran basal dapat dibedakan menjadi:

- kapiler yang sangat tertutup (contoh: barier sawar darah otak)
- kapiler yang berjendela, pada jendela ini terjadi pertukaran cairan yang sangat intensif, jarak jendela dalam kapiler ini adalah tidak beraturan (contoh: tubulus ginjal),
- kapiler yang terbuka, tidak terdapat hubungan antar sel-sel endotel, sehingga pada kapiler ini terdapat lubang-lubang yang besar, yang dapat dilewati oleh plasma darah (contoh: hati).

Laju penetrasi xenobiotika melewati membran biologis akan ditentukan oleh struktur membran basal dan juga sifat lipofilitasnya. Senyawa-senyawa lipofil akan dapat menembus membran biologis dengan baik, sedangkan senyawa yang polar (larut air) haruslah melewati lubang-lubang di membran biologis, yang dikenal dengan „poren“. Jumlah poren dalam membran biologis adalah terbatas, oleh sebab itu dapatlah dimengerti, bahwa senyawa lipofil akan terdistribusi lebih cepat dibandingkan senyawa hidrofil (lihat tabel 2.2).

Tabel 2.2: Permeabilitas beberapa membran biologis (H Nau, 1994)

Membran lipid	
- barrier sawar darah otak darah → liquor darah → otak	hanya xenobiotika lipofil, tidak terionisasi; xenobiotika polar akan terperfusi sangat lambat atau sama sekali tidak
- lapisan lendir penanjang saluran pencernaan	
- lapisan lendir di mulut	
- tubulus ginjal	
- kulit	
Membran lipid dengan „Poren“	xenobiotika lipofil dan hidrofil dapat lewat
- darah → hati	
- hati → empedu	
- paru-paru	
- plasenta	
- darah → kelenjar mamai	
- kapilar-kapiler di kulit dan otot	
- lapisan lendir (mata, hidung, kantung kemih)	
- glomerulus ginjal (filtrasi)	

Perbedaan pH antar plasma dan jaringan.

Ikatan Protein. Faktor penting lain yang berpengaruh pada distribusi ialah ikatan pada protein terutama protein plasma, protein jaringan dan sel darah merah. Ikatan xenobiotika pada protein umumnya relatif tidak khas. Sesuai dengan struktur kimia protein, ikatan xenobiotika pada protein terlibat ikatan ion, ikatan jembatan hidrogen dan ikatan dipol-dipol serta interaksi hidrofob. Beragamnya kemungkinan ikatan yang terlibat memungkinkan berbagai xenobiotika yang dapat terikat pada protein, oleh sebab itu ikatan xenobiotika pada protein dikatakan tidak khas. Ikatan protein adalah bolak-balik „reversibel“. Ikatan tak bolak-balik "irreversibel" (misal ikatan

kovalen), misal ikatan reaksi sitostatika yang mengalkilasi protein, tidak termasuk ke dalam ikatan protein.

Albumin adalah protein plasma yang paling banyak terlibat pada pembentukan ikatan pada protein plasma. Xenobiotika yang relatif lipofil, sedikit atau sedang kelarutannya dalam air, beredar di dalam plasma terutama terikat pada protein.

Kekuatan ikatan pada protein ditentukan oleh tetapan afinitas xenobiotika pada protein. Sejauh tetapan afinitas ini berbeda terhadap berbagai protein tubuh (protein plasma, protein jaringan, dll), maka akan mempengaruhi kesetimbangan distribusi dari xenobiotika tersebut. Umumnya xenobiotika akan terikat lebih kuat pada protein dengan tetapan afinitas yang lebih besar, sehingga kesetimbangan akan bergeser ke protein dengan tetapan afinitas yang lebih besar. Sebagai ilustrasi, apabila suatu xenobiotika mempunyai tetapan afinitas yang besar dengan protein plasma dibandingkan dengan protein jaringan, maka xenobiotika tersebut akan lebih banyak berada dalam cairan plasma dibandingkan di jaringan. Sebagai contoh, karbonmonoksida tertikat hampir seluruhnya pada hemoglobin dan mioglobin oleh karena afinitas yang tinggi terhadap heme, sehingga pola distribusi dari karbonmonoksida sesuai dengan protein-protein tersebut. Beberapa turunan akrudin terakumulasi dalam struktur jaringan basofil, terutama ke dalam inti sel. Arsen trioksida mempunyai afinitas yang tinggi terhadap jaringan yang menandung keratin (kulit, kuku, rambut), karena banyak mempunyai gugus SH.

Ikatan protein berpengaruh juga pada intensitas kerja, lama kerja toksik dan eliminasi xenobiotika dari dalam tubuh. Umumnya xenobiotika yang terikat pada protein akan susah melewati membran sel, sehingga xenobiotika tersebut akan susah dieliminasi (biotransformasi dan ekstresi) karena xenobiotika yang terikat tidak mampu menuju tempat metabolisme (umumnya di dalam sel hati) atau tidak dapat melewati filtrasi glomerulus di ginjal. Xenobiotika tersebut akan berada di dalam cairan plasma dalam waktu yang lebih lama. Hal ini akan berpengaruh pada lama kerja toksiknya.

Jumlah xenobiotika yang terikat pada protein juga ditentukan oleh konsentrasi protein plasma. Seperti pada kelainan hati atau ginjal sering diketemukan terjadi penurunan kadar protein

plasma, akibat penurunan sintesa protein. Pemakaian dosis yang sama, pada penderita hati atau ginjal, akan meningkatkan konsentrasi obat bebas di dalam darah, sehingga dengan sendirinya akan meningkatkan potensi toksik.

Karena ketidak khasan ikatan xenobiotika pada protein, sering dijumpai kompetisi tempat ikatan baik antar xenobiotika maupun dengan senyawa endogen. Seperti pada bayi prematur apabila ditangani dengan kemoterapi tertentu, misal sulfonamida, muncullah situasi kompetisi antara obat dan bilirubin, yang akan mengakibatkan *icterus neonatorum*. Penelitian menyatakan bahwa terjadi kematian yang tinggi pada bayi prematur yang ditangani dengan senyawa sulfonamida (umpamanya sulfisozazol). Disamping itu presentase kernikterus di dalam kelompok ini mencolok tinggi sebagai akibat akumulasi bilirubin di dalam sel otak.

Disamping faktor di atas ikatan pada protein juga dipengaruhi oleh faktor lain, seperti sifat fisikokimia xenobiotika, pH cairan plasma, dan umur. Sebagai contoh pada pH plasma bersifat sangat asam "asidosis" bagian barbiturat yang terikat pada protein menurun. Pada bayi yang baru lahir mempunyai kemampuan ikatan protein yang lebih rendah daripada ikatan protein pada manusia dewasa.

Faktor besar molekul, kelarutan, dan sifat kimia lainnya juga berpengaruh pada laju transpor suatu melintasi membran, hal ini sudah banyak dibahas pada bahasan sebelumnya.

2.3.3 Eliminasi

Metabolisme dan ekskresi dapat dirangkum ke dalam eliminasi. Yang dimaksud proses eliminasi adalah proses hilangnya xenobiotika dari dalam tubuh organisme. Eliminasi suatu xenobiotika dapat melalui reaksi biotransformasi (metabolisme) atau ekskresi xenobiotika melalui ginjal, empedu, saluran pencernaan, dan jalur ekskresi lainnya (kelenjar keringan, kelenjar mamai, kelenjar ludah, dan paru-paru). Jalur eliminasi yang paling penting adalah eliminasi melalui hati (reaksi metabolisme) dan ekskresi melalui ginjal.

Ekskresi

Setelah diabsorpsi dan didistribusikan di dalam tubuh, xenobiotika/tokson dapat dikeluarkan dengan cepat atau perlahan. Xenobiotika dikeluarkan baik dalam bentuk asalnya maupun sebagai metabolitnya. Jalur ekskresi utama

adalah melalui ginjal bersama urin, tetapi hati dan paru-paru juga merupakan alat ekskresi penting bagi tokson tertentu. Disamping itu ada juga jalur ekskresi lain yang kurang penting seperti, kelenjar keringan, kelenjar ludah, dan kelenjar mamai.

Ekskresi urin. Ginjal sangat memegang peranan penting dalam mengekskresi baik senyawa eksogen (xenobiotika) maupun senyawa endogen, yang pada umumnya tidak diperlukan lagi oleh tubuh. Proses utama ekskresi renal dari xenobiotika adalah: filtrasi glumerula, sekresi aktif tubular, dan resorpsi pasif tubular. Pada filtrasi glumerular, ukuran molekul memegang peranan penting. Molekul-molekul dengan diameter yang lebih besar dari 70 Å atau dengan berat lebih besar dari 50 kilo Dalton (k Da) tidak dapat melewati filtrasi glumerular. Oleh sebab itu hanya senyawa dengan ukuran dan berat lebih kecil akan dapat terekskresi. Xenobiotika yang terikat dengan protein plasma tentunya tidak dapat terekskresi melalui ginjal. Resorpsi pasif tubular ditentukan oleh gradien konsentrasi xenobiotika antara urin dan plasma di dalam pembuluh tubuli. Berbeda dengan resorpsi tubular, sekresi tubular melibatkan proses transpor aktif. Suatu tokson dapat juga dikeluarkan lewat tubulus ke dalam urin dengan difusi pasif.

Ekskresi empedu. Hati juga merupakan alat tubuh yang penting untuk ekskresi xenobiotika, terutama untuk senyawa-senyawa dengan polaritas yang tinggi (anion dan kation), kojugat yang terikat pada protein plasma, dan senyawa dengan berat molekul lebih besar dari 300. Umumnya, begitu senyawa tersebut terdapat dalam empedu, mereka tidak akan diserap kembali ke dalam darah dan dikeluarkan lewat feses. Namun terdapat pengecualian kojugat glukuronida, dimana kojugat ini oleh mikroflora usus dapat dipecah menjadi bentuk bebasnya dan selanjutnya akan diserap kembali menuju sistem sirkulasi sistemik. Peran pentingnya ekskresi empedu telah ditunjukkan oleh beberapa percobaan, dimana toksisitas dietilstibestrol meningkat 130 kali pada tikus percobaan yang saluran empedunya diikat.

Ekskresi paru-paru. Zat yang pada suhu badan berbentuk gas terutama diekskresikan lewat paru-paru. Cairan yang mudah menguap juga mudah keluar lewat udara ekspirasi. Cairan yang sangat mudah larut lemak seperti kloroform dan halotan mungkin diekskresikan sangat lambat, karena mereka tertimbun dalam jaringan lemak dan

karena keterbatasan volume ventilasi. Ekskresi xenobiotika melalui paru-paru terjadi secara difusi sederhana lewat membran sel.

Jalur lain. Jalur ekskresi ini umumnya mempunyai peranan yang sangat kecil dibandingkan jalur utama di atas, jalur-jalur ekskresi ini seperti, ekskresi cairan bersama feses, ekskresi tokson melalui kelenjar mamai (*air susu ibu, ASI*), keringan, dan air liur. Jalur ekskresi lewat kelenjar mamai menjadi sangat penting ketika kehadiran zat-zat racun dalam ASI akan terbawa oleh ibu kepada bayinya atau dari susu sapi ke manusia. Karena air susu bersifat agak asam, maka senyawa basa akan mencapai kadar yang lebih tinggi dalam susu daripada dalam plasma, dan sebaliknya untuk senyawa yang bersifat asam. Senyawa lipofilik, misalnya DDT dan PCB juga mencapai kadar yang lebih tinggi dalam susu karena kandungan lemaknya dalam susu yang relatif tinggi.

Metabolisme

Xenobiotika yang masuk ke dalam tubuh akan diperlakukan oleh sistem enzim tubuh, sehingga senyawa tersebut akan mengalami perubahan struktur kimia dan pada akhirnya dapat diekskresi dari dalam tubuh. Proses biokimia yang dialami oleh "xenobiotika" dikenal dengan reaksi biotransformasi yang juga dikenal dengan reaksi metabolisme. Biotransformasi atau metabolisme pada umumnya berlangsung di hati dan sebagian kecil di organ-organ lain seperti: ginjal, paru-paru, saluran pencernaan, kelenjar susu, otot, kulit atau di darah.

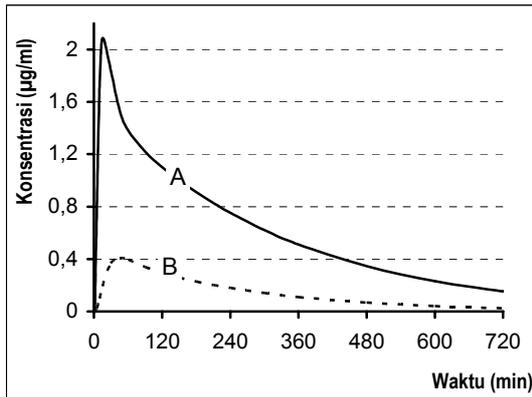
Secara umum proses biotransformasi dapat dibagi menjadi dua fase, yaitu fase I (reaksi fungsionalisasi) dan fase II (reaksi konjugasi). Dalam fase pertama ini tokson akan mengalami pemasukan gugus fungsi baru, pengubahan gugus fungsi yang ada atau reaksi penguraian melalui reaksi oksidasi (dehalogenasi, dealkilasi, deaminasi, desulfurisasi, pembentukan oksida, hidrosilasi, oksidasi alkohol dan oksidasi aldehida); reaksi reduksi (reduksi azo, reduksi nitro reduksi aldehid atau keton) dan hidrolisis (hidrolisis dari ester amida). Pada fase II ini tokson yang telah siap atau termetabolisme melalui fase I akan terkopel (membentuk konjugat) atau melalui proses sintesis dengan senyawa endogen tubuh, seperti: Konjugasi dengan asam glukuronida asam amino, asam sulfat, metilasi, alkilasi, dan pembentukan asam merkaptofurat.

Enzim-enzim yang terlibat dalam biotransformasi pada umumnya tidak spesifik terhadap substrat. Enzim ini (seperti monooksigenase, glukuronidase) umumnya terikat pada membran dari retikulum endoplasmik dan sebagian terlokalisasi juga pada mitokondria, disamping itu ada bentuk terikat sebagai enzim terlarut (seperti esterase, amidase, sulfoterase). Sistem enzim yang terlibat pada reaksi fase I umumnya terdapat di dalam retikulum endoplasmik halus, sedangkan sistem enzim yang terlibat pada reaksi fase II sebagian besar ditemukan di sitosol. Disamping memetabolisme xenobiotika, sistem enzim ini juga terlibat dalam reaksi biotransformasi senyawa endogen (seperti: hormon steroid, bilirubin, asam urat, dll). Selain organ-organ tubuh, bakteri flora usus juga dapat melakukan reaksi metabolisme, khususnya reaksi reduksi dan hidrolisis. Uraian tentang reaksi biotransformasi yang terjadi atau yang dialami oleh suatu xenobiotika di dalam tubuh berikutnya akan dibahas di dalam bahasan tersendiri (BAB Biotransformasi).

2.3.4. Konsentrasi plasma

Sifat dan intensitas efek suatu tokson di dalam tubuh bergantung pada kadar tokson di tempat kerjanya. Umumnya konsentrasi tokson di tempat organ sasaran merupakan fungsi kadar tokson di dalam darah (plasma). Namun, sering dijumpai kadar tokson di organ sasaran tidak selalu sama dengan kadarnya di darah. Apabila terjadi ikatan yang kuat antara jaringan dengan tokson, maka konsentrasi tokson pada jaringan tersebut umumnya lebih tinggi jika dibandingkan dengan di darah. DDT adalah salah satu tokson yang bersifat sangat lipofil, dia akan terikat kuat "terdeposisi", sehingga jaringan lemak merupakan depo. Ini berarti konsentrasi di jaringan akan lebih tinggi dari pada di darah, selanjutnya dia akan terlepas secara perlahan-lahan. Penetapan konsentrasi tokson di darah umumnya lebih mudah diukur dibandingkan di jaringan, terutama pada jangka waktu tertentu, oleh sebab itu konsentrasi di darah "plasma" yang sering digunakan dalam penelitian toksokinetik.

Pada pengembangan obat baru, penilaian suatu obat secara klinis (penetapan dosis dan skema penakarannya yang tepat), perlu adanya sejumlah keterangan farmakokinetika. Khususnya kadar obat di organ sasaran dan darah, serta perubahan kadarnya dalam waktu tertentu.



Gambar 2.9.: Kurve konsentrasi-waktu dua toksin di dalam darah.

Pada dosis yang sama toksin A lebih cepat terabsorpsi dibandingkan dengan B. Jika toksin A

lebih polar ketimbang B hal ini menggambarkan, bahwa toksin A lebih suka terdistribusi di kompartimen sentral, dan sedikit terdistribusi ke jaringan lebih dalam. Lebih jelasnya bagaimana gambaran konsentrasi suatu xenobiotika di dalam tubuh dan model matematisnya selanjutnya akan dibahas lebih detail dalam bab pemodelan farmakokinetik.

Kadar toksin di darah umumnya dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti, laju absorpsi dari tempat paparan, sifat fisiko-kimia toksin akan menentukan laju transpornya di dalam tubuh, distribusi toksin di dalam tubuh (jaringan, organ), laju eliminasinya meliputi kecepatan biotransformasi dan ekskresi dari dalam tubuh.

2.4. FASE TOKSODINAMIK

Dalam fase toksodinamik atau farmakodinamik akan membahas interaksi antara molekul toksin atau obat pada tempat kerja spesifik, yaitu *reseptor* dan juga proses-proses yang terkait dimana pada akhirnya timbul efek toksik atau terapeutik. Kerja sebagian besar toksin umumnya melalui penggabungan dengan makromolekul khusus di dalam tubuh dengan cara mengubah aktivitas biokimia dan biofisika dari makromolekul tersebut. Makromolekul ini sejak seabad dikenal dengan istilah *reseptor*, yaitu merupakan komponen sel atau organisme yang berinteraksi dengan toksin dan yang mengawali mata rantai peristiwa biokimia menuju terjadinya suatu efek toksik dari toksin yang diamati.

Interaksi toksin - reseptor umumnya merupakan interaksi yang bolak-balik (reversibel). Hal ini mengakibatkan perubahan fungsional, yang lazim hilang, bila xenobiotika tereliminasi dari tempat kerjanya (reseptor). Selain interaksi reversibel, terkadang terjadi pula interaksi tak bolak-balik (irreversibel) antara xenobiotika dengan substrat biologik. Interaksi ini didasari oleh interaksi kimia antara xenobiotika dengan substrat biologi dimana terjadi ikatan kimia kovalen yang bersifat irreversibel atau berdasarkan perubahan kimia dari substrat biologi akibat dari suatu perubahan kimia dari xenobiotika, seperti pembentukan peroksida. Terbentuknya peroksida ini mengakibatkan luka kimia pada substrat biologi.

Efek irreversibel diantaranya dapat mengakibatkan kerusakan sistem biologi, seperti: kerusakan saraf, dan kerusakan sel hati (serosis hati), atau juga pertumbuhan sel yang tidak normal, seperti karsinoma, mutasi gen. Umumnya efek irreversibel "nirpulihan" akan menetap atau justru bertambah parah setelah pejanan toksin dihentikan.

Pada umumnya semakin tinggi konsentrasi akan meningkatkan potensi efek dari obat tersebut, untuk lebih jelasnya akan dibahas pada bahasan hubungan dosis dan respon. Jika konsentrasi suatu obat pada jaringan tertentu tinggi, maka berarti dengan sendirinya berlaku sebagai tempat sasaran yang sebenarnya, tempat zat tersebut bekerja. Jadi konsentrasi suatu toksin/obat pada tempat kerja "tempat sasaran" umumnya menentukan kekuatan efek biologi yang dihasilkan.

2.4.1. Reseptor

Sejak lama telah diamati bahwa sejumlah racun menimbulkan efek biologik yang khas. Untuk menerangkan kekhasan ini *Paul Ehrlich*, pada tahun 1897 menduga bahwa netralisasi toksin bakteri oleh antibodi disebabkan oleh adanya "rantai samping" pada antibodi itu. Rantai-rantai samping itu akan berinteraksi dengan racun tertentu, ia mencatat bahwa agen organ sintetik tertentu memiliki efek antiparasitik yang karakteristik sementara agen yang lain tidak,

meskipun struktur kimia mereka hanya sedikit berbeda.

Konsep *reseptor* sebagai tempat kerja zat kimia, pertama kali dikemukakan oleh John N. Langley (1905). Dia mengamati bahwa efek nikotin dan kurare pada otot rangka tidak berubah setelah saraf yang mensarafi otot tersebut mengalami degenerasi, ini menunjukkan tidak terlibatnya ujung saraf seperti yang diyakini sebelumnya. Kurare tidak mencegah kontraksi otot akibat rangsangan listrik, tetapi benar-benar memblokir kontraksi yang disebabkan oleh nikotin. Melalui penelitian ini ia menyimpulkan bahwa "racun" tidak berpengaruh pada protein kontraktil dalam otot, melainkan pada zat-zat lain di otot yang dapat disebut "zat-reseptor". Dari awal yang sederhana ini kini reseptor menjadi fokus utama penyelidikan efek obat dan mekanisme kerjanya (farmakodinamik).

Pada tahun 1970-an penelitian tentang reseptor semakin banyak dilakukan pada tingkat molekul untuk memperoleh pengertian yang lebih mendalam mengenai interaksi biokimiawi antara zat-zat endogen dan sel-sel tubuh. Ternyata reaksi demikian hampir selalu berlangsung di tempat spesifik, yaitu *reseptor* atau *enzim*.

Penelitian juga telah mengungkap, bahwa semua proses fisiologi dalam tubuh diregulasi oleh zat-zat pengatur kimiawi "*regulator endogen*", yang masing-masing mempunyai titik kerja spesifik di satu atau lebih organ. Meskipun terdapat ratusan regulator terutama hormon dan neurotransmitter (noradrenalin, serotonin, dopamin, dan lain-lain), namun setiap zat mengetahui dengan tepat di mana letak sel dan organ tujuannya. Hal ini dapat dijelaskan, oleh terdapatnya sejenis informasi biologi di setiap zat dalam bentuk konfigurasi khusus, struktur ruang, dan sifat-sifat kimiawinya, yang dengan eksak mencocoki sel-sel reseptor di organ-tujuan. Sistem ini dapat disamakan dengan prinsip *kunci-anak kunci*. Selain neuro(hormon) tersebut, terdapat juga reseptor untuk zat-zat lain, seperti endorfin (*morfin endogen*).

Reseptor obat dapat didefinisikan sebagai suatu makromolekul (biopolimer) jaringan sel hidup, mengandung gugus fungsional atau atom-atom terorganisasi, reaktif secara kimia dan bersifat khas, dan dapat berinteraksi secara terpuhlikkan (*reversibel*) dengan molekul obat yang mengandung gugus fungsional khas, menghasilkan respons biologis tertentu.

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

- 1) Pada dasarnya reseptor menentukan hubungan kuantitatif antara dosis atau konsentrasi obat dan efek farmakologis: Afinitas reseptor untuk mengikat obat menentukan konsentrasi obat yang diperlukan untuk membentuk kompleks obat-reseptor dalam jumlah yang berarti, dan jumlah reseptor secara keseluruhan dapat membatasi efek maksimal yang ditimbulkan oleh obat.
- 2) Reseptor bertanggung jawab pada selektivitas kerja obat: Ukuran bentuk, dan muatan ion elektronik molekul obat menentukan, apakah molekul itu akan terikat pada reseptor tertentu di antara bermacam-macam tempat ikatan yang secara kimiawi berbeda. Oleh karena itu perubahan struktur kimia obat secara drastis/ mencolok dapat menaikkan atau menurunkan afinitas obat-obat baru terhadap golongan reseptor, yang mengakibatkan perubahan-perubahan dalam efek terapi dan toksiknya.
- 3) Reseptor-reseptor menjembatani kerja antagonis farmakologi: Banyak obat dan sinyal kimia endogen (seperti hormon) mengatur fungsi makromolekul reseptor sebagai *agonis*. Obat dan sinyal kimia ini mengubah fungsi makromolekul, yang kurang lebih seperti efek langsung, sebagai akibat ikatan tersebut. Namun, *antagonis* farmakologi murni berikatan dengan reseptor tanpa secara langsung mengubah fungsinya. Jadi efek *antagonis* murni pada sel atau di dalam tubuh bergantung pada pencegahan pengikatan molekul agonis dan penyekat kerja biologisnya.

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

Na⁺/K⁺ ATPase, reseptor membran untuk *digitalis glikosida* yang aktif pada jantung) dan *protein struktural* (misalnya, tubulin, reseptor untuk *colchicine*, agen antiradang/"antiinflamasi")

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

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

Konsep reseptor, yang diperluas pada endokrinologi, imunologi, dan biologi molekuler, terbukti penting untuk menerangkan banyak aspek pengaturan biologis. Semakin pesatnya perkembangan ilmu biologi molekuler, sekarang ini reseptor dapat diisolasi dan dicatat cirinya sebagai makromolekul, selanjutnya membuka jalan menuju pemahaman akurat tentang kerja obat berdasarkan peristiwa molekuler. Konsep ini membantu sekali perkembangan farmakologi, terutama membentuk dasar dalam pemahaman kerja dan penggunaan obat di klinik.

2.4.2. Interaksi obat-reseptor

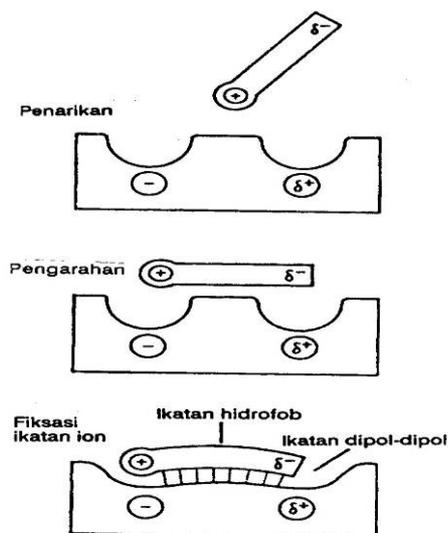
Interaksi obat-reseptor umumnya dapat disamakan dengan *prinsip kunci-anak kunci*. Letak reseptor neuro(hormon) umumnya di membran-sel dan terdiri dari suatu protein yang dapat merupakan komplemen "kunci" daripada struktur ruang dan muatan-ionnya dari hormon bersangkutan "anak-kunci". Setelah hormon

ditangkap dan terikat oleh reseptor, terjadilah interaksi yang mengubah rumus dan pembagian muatannya. Akibatnya adalah suatu *reaksi* dengan perubahan aktivitas sel yang sudah ditentukan (*prefixed*) dan suatu *efek fisiologik*.

Konsep interaksi *kunci-anak kunci* telah lama digunakan untuk menjelaskan interaksi enzim dengan substratnya. Beberapa efek toksik suatu toksion muncul melalui mekanisme interaksi toksion dengan enzim, baik dia menghambat atau memfasilitasi interaksi tersebut, yang pada akhirnya akan menimbulkan efek yang merugikan bagi organisme.

Persyaratan untuk interaksi obat-reseptor adalah pembentukan *kompleks obat-reseptor*. Apakah kompleks ini terbentuk dan seberapa besar terbentuknya bergantung pada *afinitas* obat terhadap reseptor. Kemampuan suatu obat untuk menimbulkan suatu rangsang dan demikian efek, setelah pembentukan kompleks dengan reseptor disebut *afinitas intrinsik*. Afinitas intrinsik menentukan besarnya efek maksimum yang dicapai oleh masing-masing senyawa.

Afinitas obat terhadap reseptornya dapat dibandingkan dengan tetapan afinitas pada interaksi antara enzim dan substratnya. Aktivitas intrinsiknya dapat dibandingkan dengan harga "V_{maks}" kecepatan maksimum pada reaksi enzimatis untuk perubahan substrat oleh enzim. Apabila enzim jenuh dengan substrat maka kecepatan perubahan terbesar tercapai.



Gambar 2.10. Fase utama pada pembentukan suatu kompleks obat-reseptor (dari Mutschler, hal, dengan modifikasi)

Umumnya semua jenis ikatan, (seperti ikatan ion, ikatan jembatan hidrogen, ikatan hidrofob melalui gaya van der Waals), terlibat dalam ikatan reseptor dengan obat. Pada ikatan kompleks obat-reseptor hampir selalu terjadi jenis ikatan yang berbeda-beda secara bersamaan. Gambar 2.10 menggambarkan secara bagan fase utama pada pembentukan kompleks obat-reseptor

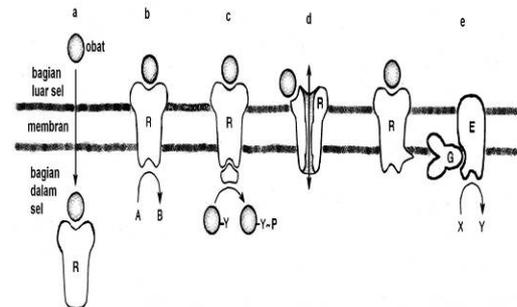
Hasil interaksi obat-reseptor ini umumnya merupakan efek yang dapat diamati atau dirasakan. Hasil penelitian 20 tahun terakhir, telah menunjukkan dengan sangat detail, bagaimana interaksi ini menimbulkan sinyal yang menjadi pesan interselular dalam mengontrol fungsi sel.

Sebagian besar sinyalisasi transmembran diperoleh melalui beberapa perbedaan mekanisme molekular. Masing-masing jenis mekanisme telah disesuaikan melalui evolusi kelompok protein khusus/tersendiri untuk mentransduksi berbagai macam sinyal. Kelompok protein ini termasuk reseptor pada permukaan sel dan di dalam sel, seperti halnya enzim dan komponen lainnya yang menyebabkan, meningkatkan, mengkoordinir, dan menghentikan sinyalisasi pasca-reseptor dengan pembawa pesan kimia kedua di dalam sitoplasma.

Secara garis besar, terdapat lima strategi pendekatan mekanisme dasar sinyalisasi transmembran, yang sampai saat ini sudah cukup jelas diungkap dari hasil penelitian (Gambar 2.11), pendekatan tersebut adalah:

- a) ligan (xenobiotika) larut dalam lapisan ganda lemak membran dan melintasi membran dan bekerja (berinteraksi) dengan reseptor intraselular,
- b) protein reseptor transmembran yang aktivitas enzimatis intraselulernya diatur secara *allosterical* oleh ligan (xenobiotika) yang terikat pada tempat di domain entraseluler protein,
- c) reseptor trasmembran yang mengikat dan menstimulasi *protein kinase tirosin*,
- d) kanal ion transmembran yang *ligand-gated*, yaitu kanal ion yang pembukaan/penutupannya dapat diinduksi oleh ligan yang terikat pada reseptor kanal ion tersebut, dan
- e) protein reseptor transmembran yang menstimulasi transduktor yang memberikan sinyal setelah berikatan dengan GTP (protein G) yang kemudian menimbulkan pembawa pesan kedua.

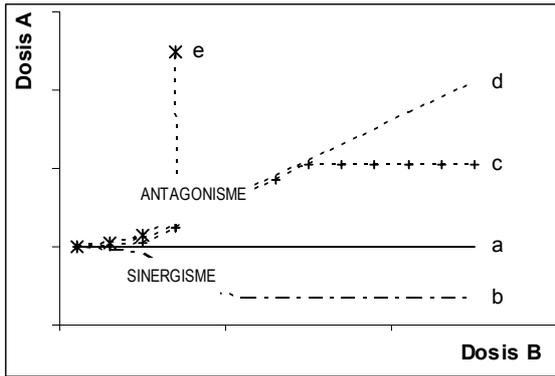
Kelima mekanisme yang sudah dikenal ini tidak menguraikan semua sinyal yang dikirim untuk melintasi membran sel, tetapi kelima mekanisme ini benar-benar mentransduksi banyak sinyal yang sangat penting yang dimanfaatkan dalam farmakoterapi.



Gambar 2.11 Mekanisme sinyalisasi transmembran yang diketahui (dari Katzung, *Farmakologi dasar dan klinik*, 2001, hal. 33, dengan modifikasi).

- a) sinyal kimia larut lemak melintasi membran biologis dan bekerja pada reseptor intraseluler (yang mungkin adalah enzim atau pengatur transkripsi gen), b) sinyal tersebut terikat pada domain ekstraseluler protein transmembran, sehingga mengaktifkan aktivitas domain sitoplasmiknya, c) sinyal tersebut terikat pada domain ekstraseluler reseptor transmembran yang terikat pada protein kinase tirosin, yang diaktifkannya, d) sinyal tersebut terikat dan langsung mengatur pembukaan saluran ion, e) sinyal tersebut terikat pada reseptor permukaan sel yang dihubungkan pad enzim efektor oleh protein G. (R = reseptor, G = protein G, E= efektor [enzim atau saluran ion].)

Berdasarkan mekanisme munculnya efek akibat interaksi obat-reseptor, interaksi ini secara umum dapat dikelompokkan ke dalam dua kelompok, yaitu interaksi *agonis* (menimbul efek yang searah) dan interaksi *antagonis* (menimbulkan efek yang berlawanan). Istilah-istilah ini juga digunakan untuk membahas interaksi farmakologis dari suatu xenobiotika. Istilah *antagonisme* digunakan pada keadaan yang menunjukkan kombinasi efek lebih kecil daripada jumlah efek zat masing-masing. Sedangkan *agonis (sinergisme)* berarti bahwa kombinasi dua zat, minimal merupakan penjumlahan efek masing-masing (*sinergisme aditif*) atau lebih besar dari penjumlahan efek masing-masing (*sinergisme supraaditif*).



Gambar 2.12.: Isobola untuk kombinasi zat A yang aktif dan zat B yang pada pemberian sendiri tidak aktif, akan tetapi mempengaruhi efek A (dari Ariens, *Toksikologi umum pengantar*, 1986, hal. 182, dengan modifikasi).

Dapat dibedakan antara sinergisme (kurve b: kepekaan terhadap A akan ditingkatkan oleh B) dan antagonisme (kurve c, d, dan e; kepekaan terhadap A akan diturunkan oleh B). Berbagai jenis antagonisme juga diberikan. Kurve c umumnya diberikan oleh interaksi antagonisme fungsional, kurve d menunjukkan antagonisme kompetitif, dan kurve e menggambarkan antagonisme non-kompetitif.

2.4.3. Mekanisme kerja efek toksik

Fase toksodinamik adalah interaksi antara toksin dengan reseptor (tempat kerja toksik) dan juga proses-proses yang terkait dimana pada akhirnya muncul efek toksik / farmakologik.

Farmakolog menggolongkan efek yang muncul berdasarkan manfaat dari efek tersebut, seperti:

- i) efek terapeutik, efek hasil interaksi xenobiotika dan reseptor yang diinginkan untuk tujuan terapeutik (keperluan pengobatan),
- ii) efek obat yang tidak diinginkan, yaitu semua efek / khasiat obat yang tidak diinginkan untuk tujuan terapi yang dimaksudkan pada dosis yang dianjurkan, dan
- iii) efek toksik, pengertian efek toksik sangatlah bervariasi, namun pada umumnya dapat dimengerti sebagai suatu efek yang membahayakan atau merugikan organisme itu sendiri.

Bila memperhatikan kerumitan sistem biologi, baik kerumitan kimia maupun fisika, maka jumlah mekanisme kerja yang mungkin, praktis tidak terbatas, terutama sejauh ditimbulkan efek toksik. Dalam sub bahasan ini akan dibicarakan beberapa mekanisme utama yang penting.

a) Interaksi dengan sistem enzim

Pada kenyataannya kebanyakan proses biokimiawi di dalam tubuh organisme berlangsung melalui peranata enzim atau kebanyakan kerja biologi disebabkan oleh interaksi dengan enzim. Seperti pada reaksi biotransformasi umumnya tidak akan berlangsung tanpa pertolongan sistem enzim, disamping itu beberapa transpor sinyal divasilitasi oleh sistem enzim. Interaksi xenobiotika terhadap enzim yang mungkin dapat mengakibatkan menghambat atau justru mengaktifkan kerja enzim. Tidak jarang interaksi xenobiotika dengan sistem enzim dapat menimbulkan efek toksik.

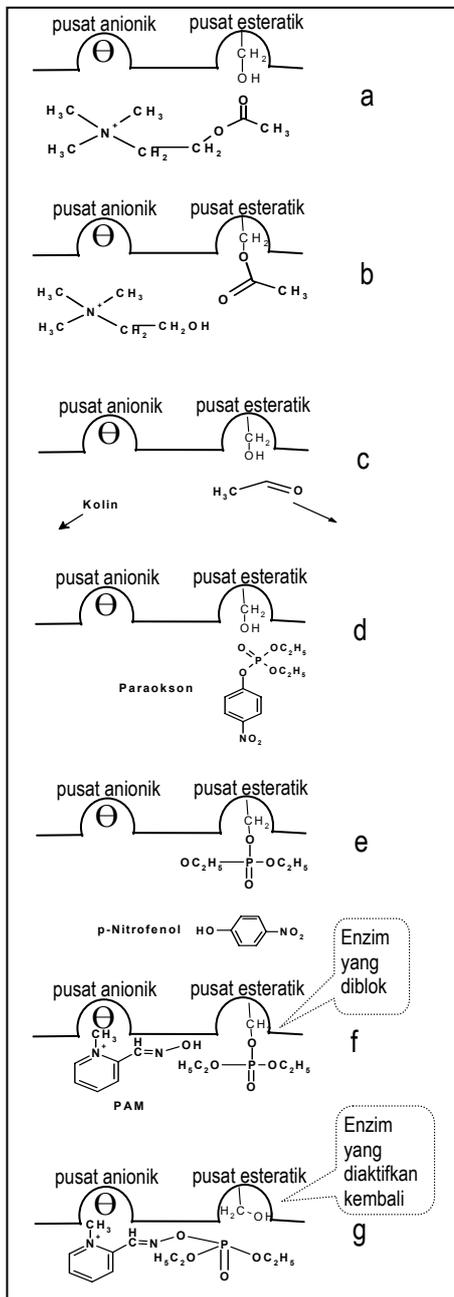
Inhibisi (hambatan) enzim tak bolak-balik

Contoh klasik interaksi yang tak bolak-balik adalah inhibisi asetilkolinaesterase oleh organofosfat, contohnya paration (lihat gambar 2.13.). Golongan asam fosfat membentuk ikatan kovalen dengan asetilkolinaesterase dan tempat pada tempat umumnya asetilkolina dihidrolisis pada permukaan enzim, artinya pada pusat aktif enzim. Sebagai akibat inhibisi enzim asetilkolinaesterase, asetilkolina yang biasanya cepat dimetabolisme meningkat jumlahnya di sinaps kolinergik, penghubung antara ujung saraf dan sel saraf. Suatu inhibisi enzim ini dapat menimbulkan blokade fungsi saraf.

Eliminasi yang cepat dari asetilkolina yang dibebaskan selama penghantaran impuls saraf adalah penting agar sistem saraf berfungsi normal. Pada setiap impuls, asetilkolina harus dieliminasi sebelum suatu impuls berikutnya dihantarkan. Maka untuk itu diperlukan setilkolin esterase yang berperan pada membran postsinaptik dan bertugas memutuskan ikatan asetil dan kolinanya.

Senyawa fosfat organik umumnya larut baik dalam lemak, sehingga akan dengan mudah diabsorpsi melalui kulit dan relatif mudah ditranspor melewati sawar darah otak menuju reseptornya di otak. Akibatnya ialah muncul gangguan sistem saraf pusat dan perifer. Sampai batas tertentu, kerja blokade fungsi saraf ini dapat dilawan oleh antagonis asetilkolina dengan nitrogen tersier, umpamanya oleh atropina, yang juga bekerja pada sistem saraf pusat. Atidot lain yang dapat digunakan untuk menangani keracunan dengan senyawa organofosfat ialah reaktivasi dengan oksim tertentu asetilkolinaesterase yang terinhibisi, contoh PAM (pralidoksim) (lihat gambar 2.13). Namun PAM adalah senyawa amonium kuarterner dan karena

sifat lipofilitasnya tidak cocok sebagai antidot terhadap efek sentral. Oksim yang lipofil kuat tanpa gugus kuarterner, yang dapat melintasi sawar darah-otak dan karena itu juga cocok untuk reaktivasi asetilkolinaesterase di sistem saraf pusat, dewasa ini sedang dikembangkan.



Gambar 2.13.: Bagan reaksi asetilkolina-esterase dengan asetilkolina (a, b, c) dan pemblok tak bolak-balik asetilkolina-esterase (d, e) serta pengaktifan kembali enzim yang diblok dengan penggunaan oksim PAM (f, g), (dari Ariens, Toksikologi umum pengantar, 1986, hal. 29, dengan modifikasi).

Pada semua mahluk hidup yang memiliki saraf, asetilkolina mempunyai fungsi sebagai zat penghantar "neurotransmitter", yang menghantar impuls saraf dari sel yang satu ke sel yang lain dan dari sel saraf ke organ efektor. Karena asetilkolina terdapat pada semua jenis hewan tinggi, maka inhibitor asetilkolinaesterase yang tak bolak-balik merupakan racun, baik untuk semua hewan menyusui, ikan, serangga, cacing dan sebagainya.

Berbada dengan golongan asam fosfat, logam-logam berat seperti raksa "Hg", arsen "As", dan timbal "Pb" merupakan inhibitor enzim yang kurang selektif dan bekerja sebaliknya. Mereka menginhibisi sejumlah enzim secara bolak-balik. Dan kerjanya didasarkan pada reaksi dengan gugus SH, yang diperlukan berbagai enzim agar berfungsi secara normal.

Inhibisi enzim secara reversibel

Senyawa yang disebut dengan antimetabolit umumnya menyebabkan inhibisi enzim secara bolak-balik. Senyawa ini secara kimia mirip dengan substrat normal enzim, sehingga dapat berikatan dengan enzim meskipun bukan tempat yang sebenarnya. Untuk berikatan dengan pusat enzim terjadi persaingan (kompetisi) antara antimetabolit dengan substrat normal. Suatu contoh yang baik dikenal sebagai zat penghambat enzim adalah antagonis asam folat (contohnya metotreksat), yang digunakan sebagai sitostatika pada pengobatan penyakit kanker. Anti metabolit asam folat menghambat sistem enzim yang penting untuk sintesis asam amino dan turunan purin serta pirimidin. Perbanyakkan sel dihambat melalui kerja ini. Penggunaan antagonis asam folat untuk tujuan lain selain pengobatan, yaitu contohnya pada pemberantasan serangga berdasarkan kerja mensterilkan.

Pemutusan reaksi biokimia

Pada proses oksidasi secara biokimia, energi yang dibebaskan umumnya disimpan dalam bentuk fosfat berenergi tinggi, salah satu contohnya ialah ATP (adenosintrifosfat). Energi yang tersimpan dalam senyawa ini selanjutnya dapat digunakan untuk semua proses biokimia yang memerlukan energi, contohnya untuk berbagai proses sintesis atau proses kimia-mekanik pada kontraksi otot.

Pada oksidasi asam asetat dalam siklus sitrat dan pada rantai pernapasan, digunakan energi yang

dibebaskan untuk mengubah fosfat anorganik menjadi fosfat organik berenergi tinggi.

Xenobiotika "tokson" yang sesuai untuk reaksi pemutusan dan mengganggu sintesis asam fosfat berenergi tinggi, akan mengakibatkan terbuangnya energi sebagai panas dan tidak dapat tersimpan. Dengan jalan demikian tokson ini dapat menimbulkan demam. Dalam hal ini intensitas proses oksidasi dalam organisme akan naik sesuai dengan transformasi tokson untuk proses ini, bersamaan dengan proses tersebut kebutuhan oksigen akan meningkat.

Senyawa dinitrofenol memiliki kerja seperti ini, sesuai dengan efeknya pada waktu lampau dinitrofenol digunakan untuk pengobatan penyakit penimbunan lemak, tetapi segera kemudian terbukti bersifat toksis. Senyawa lain tipe ini adalah dinitrokresol yang digunakan sebagai zat pembasmi tanaman pengganggu.

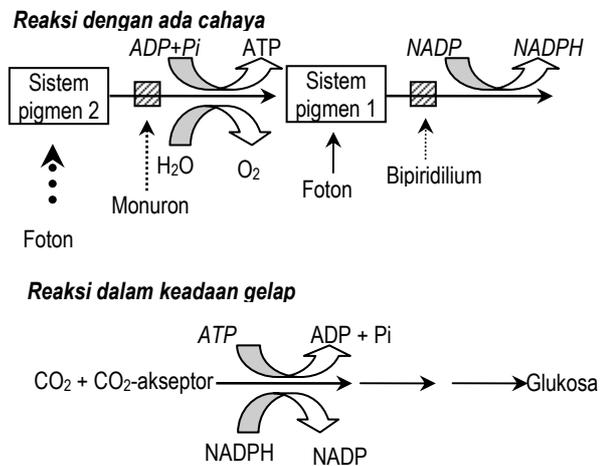
Karena prinsip pembentukan fosfat berenergi tinggi adalah umum pada semua sistem kehidupan, oleh karena itu zat pemutus proses ini tidak hanya toksik untuk tanaman pengganggu saja tetapi juga untuk makhluk umumnya sangat toksik. Tingkat dan selektivitas toksisitas senyawa seperti ini, tentunya ditentukan oleh perbedaan kekuatan absorpsi pada berbagai organisme.

Inhibisi fotosintesis pada tanaman

Senyawa yang menghambat fotosintesis menunjukkan toksisitas untuk organisme, dengan demikian pada prinsipnya toksis untuk tanaman. Kerja herbisida tertentu didasarkan atas prinsip ini dan dibedakan berdasarkan berbagai mekanisme kerja. Pada gambar 2.14 diuraikan secara skematis proses fotosintesis pada tanaman dan kerja berbagai herbisida dalam menghambat proses tersebut. Pada fase cahaya digunakan energi cahaya foton untuk pembentukan fosfat berenergi (ATP) dan donor hidrogen (NADPH), pada saat yang sama dihasilkan oksigen (O_2). Sedangkan pada fase gelap ATP dan NADPH diperlukan untuk mengikatkan CO_2 pada akseptor CO_2 (Ribulose-5-fosfat). Akhir dari proses fotosintesis ini terbentuk glukosa.

Suatu golongan herbisida, seperti monuron mengganggu langkah pertama fotosintesis, dimana dalam butir klorofil dengan bantuan energi cahaya, air diuraikan menjadi oksigen dan hidrogen. Herbisida tipe lain termasuk parakuat dan dikuat, seperti bipiridilium, mengganggu pengantaran hidrogen kepada NADP. Herbisida

ini berpengaruh pada reaksi oksidasi reduksi I dan pada proses ini memutuskan pemindahan hidrogen. Toksisitas zat ini pada hewan mungkin sama, disebabkan oleh kerjanya sebagai pemutus katalisator redoks.



Gambar 2.14.: Fotosintesis meliputi fase cahaya dan fase gelap yang tidak tergantung pada energi cahaya dari Ariens, Toksikologi umum pengantar, 1986, hal. 105, dengan modifikasi).

Herbisida tipe monuron atau bipiridilium menghambat pengantaran selama fase cahaya pada fotosintesis.

Sintesa zat mematikan

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

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

Toksisitas asam ω -fluoralkilkarboksilat organik yang terbentuk akibat terlibatnya asam fluoroasetat pada siklus asetat, tergantung pada tipe oksidasinya (apakah asam fluoroasetat terbentuk

melalui β -oksidasi atau tidak), dan jumlah atom karbon yang terdapat pada rantai alkil. Jika jumlah atom karbon genap maka terbentuk asam fluorasetat yang lebih toksik sebagai produk akhir dan dapat diartikan akibat sintesis zat mematikan.

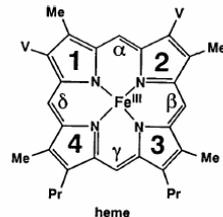
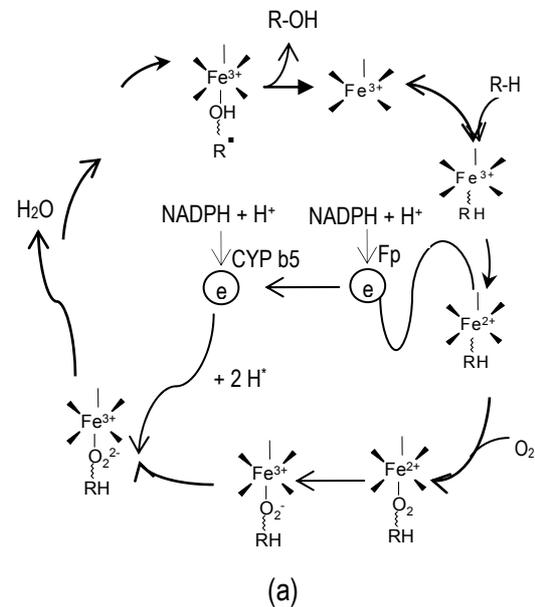
Pengambilan ion logam yang penting untuk kerja enzim

Ion logam tertentu bekerja sebagai kofaktor dan merupakan bagian penting dari enzim. Molekul logam dari porfirin, seperti Fe-protoporfirin IX (lihat gambar 2.15) adalah suatu molekul multi fungsi pada sistem biologi, jika berikatan dengan protein. Molekul porfirin dapat membentuk kompleks khelat dengan logam Fe, Mg, Cu, Zn, Sn, Cd, Co, dan Ag. Khelat porfirin dengan Fe atau Mg, terdapat paling banyak di alam. Kompleks Fe-protoporfirin merupakan inti dari sitokrom dan hemoglobin, kompleks logam protein ini memiliki peran yang sangat penting bagi organisme hidup, yaitu pembawa oksigen menuju sel (fungsi dari hemoglobin) dan pengkatalis reaksi oksidasi-reduksi dan pada proses transfer elektron (fungsi dari sitokrom) dalam berbagai reaksi metabolisme xenobiotika.

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

Ditiokarbamat digunakan sebagai aktivator pada vulkanisasi dan sebagai anti oksidan pada industri karet. Pada pekerja yang terpejan dengan ditiokarbamat, akan mengalami efek toksik apabila mereka mengkonsumsi alkohol. Ditiokarbamat mengikat ion Cu, dimana ion Cu merupakan aktivator enzim asetaldehid dehidrogenase, yang mengkatalisis perubahan asetaldehid menjadi asam asetat, serta asetaldehid yang terbentuk dari alkohol. Akibat pengikatan ion Cu oleh ditiokarbamat, maka reaksi metabolisme alkohol di dalam tubuh akan diperlambat. Sehingga alkohol akan berada dalam waktu yang lebih lama yang akan menginduksi efek toksik alkohol. Efek toksik alkohol yang terasa, seperti mual, muntah, dan sakit kepala yang berat, pada keadaan berat dapat sampai koma.

Suatu turunan ditiokarbamat, yaitu disulfiram, digunakan pada pengobatan alkoholisme. Seseorang akan menghentikan penggunaan alkohol karena efek yang tidak enak yang mengejutkan, pada penggunaan alkohol dan disulfiram secara bersamaan.



Gambar 2.15.: (a) Sitokrom P-450, dengan inti Fe pada reaksi oksidasi-reduksi pada proses metabolisme xenobiotika; (b) Struktur Fe-protoporfirin IX (heme b).

Turunan ditiokarbamat di dunia pertanian juga digunakan sebagai fungisida. Kerja fungisida ditiokarbamat dipotensiasi dengan adanya ion logam (Cu, Co, atau Mn), hal ini mungkin akibat suatu kenaikan transpor logam ke dalam sel melalui membran sel lipofil dalam bentuk khelat. Dalam bentuk ionisasi transpor logam membran akan diperlambat. Bagian sel tertentu rupanya mempunyai afinitas yang tinggi terhadap ion logam ini. Akibatnya dia mengambil logam yang terikat pada ditiokarbamat, dan karena itu proses biokimia dalam sel akan dirusak.

Inhibisi penghantaran elektron dalam rantai pernafasan

Ion besi sebagai inti dari sitokrom, merupakan enzim yang berperan penting dalam rantai

pernafasan. Transpor elektron dalam siklus pernafasan melalui perubahan muatan dari ion besi. Inhibisi oleh asam sianida "HCN" pada enzim akan menghilangkan fungsi redoknya. Dengan demikian racun HCN menghambat pernafasan aerob, yaitu proses pertukaran elektron yang melibatkan oksigen. Pada organisme lebih tinggi keracunan seperti ini dapat membahayakan jiwa. Hidrogen sulfida (H₂S), mempunyai mekanisme kerja yang sangat mirip dengan HCN dan merupakan gas yang toksik.

b. Inhibisi pada transpor oksigen karena gangguan hemoglobin

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

- keracunan karbon monoksida "CO". Karbon monoksida mempunyai tempat ikatan yang sama dengan oksigen pada heme. Kompleks hemoglobin dengan karbon monoksida disebut *karboksi hemoglobin*. Kompleks ini menunjukkan kenendungan ikatan yang lebih kuat dari pada ikatan oksigen pada heme. Pendudukan CO pada heme berarti dapat menurunkan bahkan meniadakan kemampuan eritrosit untuk mentranspor oksigen. Keracunan CO dapat mengakibatkan dari efek perasaan pusing, gelisah sampai kematian.
- pembentukan methemoglobin dan sulfhemoglobin. Methemoglobin adalah suatu hasil oksidasi hemoglobin yang tidak mempunyai kemampuan lagi untuk mengangkut oksigen. Banyak zat, seperti amina aromatik atau senyawa nitro aromatik yang dalam organisme direduksi menjadi amina aromatik, sulfonamida, asetanilid, asam aminosalisilat, nitrofurantion, primakuina, kinina atau nitrit, menyebabkan pembentukan methemoglobin dari hemoglobin. Jika methemoglobin terbentuk dalam jumlah sedikit maka di dalam eritrosit dapat direduksi kembali menjadi hemoglobin. Tetapi jika jumlah methemoglobin naik sampai jumlah

tertentu, kemampuan regenerasi eritrosit tidak akan cukup dan dengan demikian kemampuan darah untuk mentranspor oksigen akan berkurang dengan nyata.

Disamping methemoglobin, juga ada yang disebut sulfhemoglobin, yang dengan methemoglobin menunjukkan kesamaan tertentu dan tidak mempunyai kemampuan untuk mengangkut oksigen. Pembentukan sulfhemoglobin terjadi jika senyawa yang mengandung sulfur (contoh sulfonamida) dan zat pembentuk methemoglobin (contoh asetanilid atau turunannya) bersama-sama digunakan.

c. Interaksi dengan fungsi sel umum

Kerja narkose.

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

Zat anestetika umum yang digunakan secara klinik dalam konsentrasi rendah sudah menekan fungsi kesadaran. Sebaliknya fungsi pusat yang penting untuk kehidupan yang mengatur pernafasan dan kerja jantung, baru dihambat pada konsentrasi tinggi. Maka anestetika umum dianggap nisbi aman. Pada penggunaan non klinis hidrokarbon dan pelarut organik lainnya, jarak antara konsentrasi nisbi sangat kecil. Karena itu kerja zat seperti ini terhadap saraf pusat nisbi (relati) berbahaya.

Pengaruh pengantaran rangsang neurohormonal

Kerja sebagian besar obat mempengaruhi sinaps pada penghantaran rangsang dari sel saraf yang satu ke sel saraf yang lainnya atau mempengaruhi ujung saraf sel efektor. Senyawa alkaloid tanaman yang mempunyai efek seperti di atas adalah alkaloid kurare, nikotin, dan atropin.

Alkaloid kurare menginhibisi reseptor kolinergik pada plat akhir (*end plate*) motoris dan kemudian dapat digunakan sebagai pengendor otot

(relaksan otot). Atropin memblok reseptor kolinergik pada postganglion parasimpatika. Sedangkan nikotina bekerja pada hantaran kolinergik pada sinaps ganglion.

Banyak senyawa yang mempengaruhi penghantar-an neurohormonal tidak hanya bekerja pada sistem saraf otonom seperti obat adrenergik, anti adrenergik obat kolinergik dan antikolinergik melainkan juga berbagai jenis psikofarmaka. Anti dipresan trisiklik (imipramina dan sebagainya) mempengaruhi penghantaran rangsang pada sinaps adrenergik, senyawa ini menghambat pengambilan kembali penghantar (transfer) pada ujung saraf prasinaptik. Disamping obat ini, banyak toksin yang bekerja mempengaruhi penghantaran rangsang seperti, salah satunya toksin *botulinum* bekerja menghambat pembebasan asetilkolina pada pelat akhir (*end plate*) motorik dan dengan demikian menyebabkan paralisis.

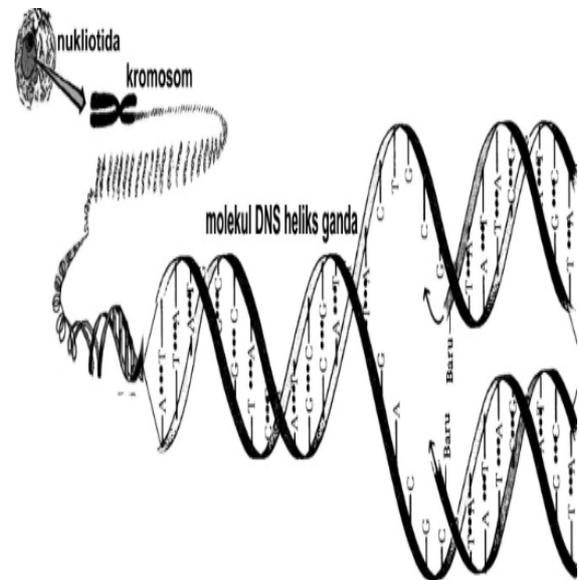
Keracunan ikan kembung "*puffer fish*" sebagai akibat termakannya telur ikan yang mengandung *tetrodotoksin* yang bekerja neurotoksik berupa gangguan penghantaran rangsan kolinergik pada berbagai sinaps kolinergik sistem perifer otomon dan somatik. Berbagai jenis keracunan kerang adalah sama menyebabkan hambatan penghantaran rangsang pada sistem saraf prifer.

Berbagai *halusinogen*, contohnya meskalin, yang diisolasi dari berbagai jenis kaktus Meksiko, dan LSD yaitu suatu turunan alkaloid *secale cornutum*, mengganggu penghantaran rangsang pada bagian tertentu sistem saraf pusat. Beberapa stimulan lemah seperti *arekolina*, alkaloid dari buah pinang, atau *norpseudoefedrina* dari *Catha edulis* mempengaruhi juga hantaran impuls sentral.

d. Gangguan pada sintesis DNA dan RNA

Asam deoksiribonukleat (DNA) merupakan molekul yang sangat panjang, mengandung urutan spesifik keempat basa utamanya, dengan dua basa Purin, yaitu: guanina (G) dan adenina (A) dan dua basa pirimidin, yaitu: sitisina (C), dan timina (T) (lihat gambar 2.16). Urutan keempat basa utama ini merupakan lambang untuk menyandi informasi genetik. Secara umum telah dikenal, bahwa informasi genetik tersimpan di dalam kromosom, yang berada di dalam inti sel "nukleoid". Kromosom terdiri dari 2 molekul DNA, yang bergabung menjadi heliks ganda. Model struktur heliks ganda ini tertama kali dikemukakan oleh *Watson* dan *Crick* pada tahun 1953. Kedua

rantai spiral ganda ini selalu terdapat pasangan basa tertentu, misalnya G dan C atau A dan T berseberangan, yang dihubungkan oleh jembatan fosfodiester. (lihat gambar 2.16).



Gambar 2.16.: Molekul DNA terpilin berbentuk heliks ganda, yang menyusun untai kromosom di dalam inti sel, serta skema pembelahan DNA.

Watson-Crick berhipotesa, dan oleh penelitian berikutnya telah dibuktikan, bahwa tiap untai ganda DNA digunakan sebagai suatu cetakan bagi replika DNA keturunan/anak yang bersifat komplementer. Dengan cara ini, dua dupleks turunan molekul-molekul DNA yang sama dengan DNA induk akan terbentuk, masing-masing mengandung satu untai utuh dari DNA induk.

Sintesa protein terjadi pada ribosom, yang merupakan organel pada sitoplasme. Pada proses sintesa ini terdiri dari tiga tahap, yaitu pertama dimulai dengan "*replikasi*" DNA, yaitu pemisahan dari masing-masing rantai membuat DNA induk menjadi molekul DNA anak yang memiliki deret sama persis dengan deret nukleotida DNA induk. Tahap kedua adalah *transkripsi*, yaitu proses, dimana sebagian pesan genetik pada DNA dituliskan kembali dalam bentuk asam ribonukleat (RNA). Proses *transkripsi* dikatalisis oleh polimerase RNA, yang diarahkan oleh DNA, yaitu enzim kompleks membuat RNA yang bersifat komplementer dengan salah satu untai DNA dupleks, kecuali urasil (U) menggantikan timina (T), berpasangan dengan adenina (A). Tahap ketiga adalah *translasi*, dimana pesan genetik yang disandi oleh

RNA ditranslasikan oleh ribosom menjadi 20 huruf alfabet pada struktur protein.

Asam ribonukleat terdiri dari benang panjang *ribonukleotida*, yang lebih pendek dari untai DNA. Pada sel prokaryotik dan eukaryotik, terdapat tiga golongan RNA, yaitu *RNA-data* (mRNA = *massenger RNA*), *RNA ribosom* (rRNA), dan *RNA pemindah* (tRNA = *transfer RNA*), dimana masing-masing terdiri dari satu untai ribonukleotida, dan masing-masing mempunyai molekul urutan asam nukleotida, dan fungsi biologis yang khas.

Kromosom bukanlah struktur yang stabil atau inert. Kromosom terus menerus mengalami perubahan. Perubahan ini mungkin diakibatkan oleh kesalahan replikasi dan bermacam-macam bentuk kerusakan DNA yang disebabkan oleh hidrolisa atau senyawa mutagenik eksternal, seperti ultraviolet dan ion, atau yang menyebabkan senyawa-senyawa deaminasi dan alkilasi. Beberapa kerusakan oleh sistem internal dapat diperbaiki sendiri, namun kerusakan yang tidak dapat diperbaiki atau terkoreksi oleh mekanisme-mekanisme internal tubuh mungkin akan menghasilkan mutasi turun-temurun yang mungkin bersifat letal, terhilang, diam, atau bahkan menguntungkan, yang tergantung pada letak dan sifat kerusakannya.

Kerja toksik racun dapat disebabkan oleh gangguan pada pengaturan proses sintesis DNA dan RNA. Gangguan ini dapat terjadi pada:

- penggandaan DNA selama pembelahan sel,
- transkripsi informasi DNA kepada RNA,
- penyampaian informasi melalui RNA pada sintesis protein,
- sintesis bangunan dasar protein dan asam nukleat, biasanya melalui penghambatan pada sintesis enzim yang berperan serta atau melalui sintesa zat mematikan,
- proses pengaturan yang menentukan pola aktivitas pada sel.

Radiasi ultraviolet (panjang gelombang 200 s/d 400 nm) dapat mengakibatkan perubahan kimiawi pada DNA bakteri dan kulit manusia. Absorpsi sinar ultraviolet ini dapat meningkatkan energi basa purin atau pirimidin (ke keadaan tereksitasi), sehingga menyebabkan perubahan kovalen pada strukturnya. Bentuk lain energi radiasi adalah radiasi pengion, yang dapat mengeluarkan satu atau lebih elektron dari biomeleku, dan membentuk ion atau radikal bebas yang sangat tidak stabil. Senyawa ini dapat mengakibatkan

perubahan kimiawi DNA. Umumnya kerusakan DNA akibat radiasi sinar ultraviolet dapat diperbaiki oleh sistem enzim tubuh. Namun seseorang yang memiliki penyakit *xeroderma pigmentosum*, dimana pada orang tersebut memiliki cacat genetik, sehingga tidak dapat memperbaiki kerusakan DNA, khususnya pada kulit, akibat radiasi ini.

Senyawa kimia eksternal yang dapat menginduksi kerusakan DNA adalah:

- 1) *Senyawa-senyawa penyebab deaminasi*, terutama asam nitrat (HNO_2) atau senyawa yang dapat mengalami metabolisme menjadi asam nitrit atau turunan nitrit lainnya. Asam nitrit yang terbentuk dari prekursor organik, seperti nitrosamin dan dari garam nitrit dan nitrat, merupakan pereaksi yang ampuh dalam menguraikan gugus amino dari basa sitosin, adenin dan guanin. Sitosin oleh asam nitrit dirubah menjadi urasil, deaminasi adenin menghasilkan hipoksantin, dan guanin menjadi ksantin. Residu hipoksantin dan ksantin dapat dikenali dan diuraikan oleh enzim spesifik, yang diikuti oleh proses auto imun perbaikan DNA tubuh. Namun penggunaan nitrat dan nitrit untuk pengawetan daging, masih menjadi perdebatan bagi para ahli, karena ketakutan akan terjadi kerusakan DNA yang dapat mengakibatkan efek merugikan.
- 2) *Penyebab alkilasi*. Dimetilsulfat yang sangat reaktif dapat menyebabkan metilasi residu guanin menghasilkan O-metilguanin, hal ini dapat menghilangkan kemampuan guanin untuk berikatan dengan sitosin.
- 3) Senyawa kimia lainnya yang dapat merangsang atau berlaku seperti basa yang biasanya terdapat pada DNA.

Meskipun terdapat sistem autoimun oleh tubuh untuk memperbaiki kerusakan-kerusakan DNA, namun banyak dari kerusakan tersebut tidak dapat diperbaiki yang mengakibatkan kerusakan permanen. Kerusakan permanen pada DNA ini disebut dengan *mutasi*. Terdapat beberapa jenis mutasi yang telah dipelajari, seperti *mutasi substitusi*, yaitu penggantian satu basa dengan basa yang salah. Beberapa contoh substitusi tunggal dan akibatnya seperti:

- mutasi diam: a) substitusi satu basa tidak menyebabkan perubahan urutan asam amino, dan b) mutasi satu basa dapat menyebabkan perubahan asam amino yang mungkin tidak mengubah aktivitas biologik protein, karena

penggantian asam amino ini tidak terjadi pada posisi kritis dan menyerupai asam amino normal,

- mutasi satu basa yang mematikan, disini residu serin yang bersifat esensial, yang disandi oleh gen yang telah mengalami mutasi, digantikan oleh fenilalanin, sehingga produk enzimatisnya menjadi tidak aktif,
- mutasi kebobolan, disini penggantian asam amino kebobolan mengakibatkan protein yang sebagian aktivitasnya masih dapat dipertahankan,
- mutasi secara hifotesis bersifat menguntungkan, penggantian asam amino menghasilkan protein dengan aktivitas biologik yang dapat diperbaiki dan menguntungkan organisme yang termutasi.

Substitusi satu basa, hanya merupakan sebagian kecil mutasi permanen yang terjadi pada bakteri. Mutasi yang lebih sering terjadi dan membahayakan adalah *mutasi insersi (mutasi penyisipan)* dan *mutasi delesi (mutasi penghapusan)*. Mutasi ini umumnya menyebabkan pergeseran kerangka DNA, yang pada akhirnya menghasilkan kerusakan genetik yang lebih ekstensif.

Mutasi adalah peristiwa acak yang jarang terjadi. Penghitungan kemungkinan mutasi sel manusia adalah 1 diantara 10^5 , perkiraan ini didasarkan atas kejadian alamiah penyakit *hemofili*, yaitu penyakit gangguan genetik dalam mekanisme pembekuan darah. Namun beberapa mutasi pada DNA manusia bersifat diam, tidak berbahaya atau diinginkan, dan tidak menimbulkan masalah, banyak mengakibatkan gangguan genetik yang mungkin menghambat aktivitas atau fungsi normal tubuh manusia dan akhirnya mematikan.

Banyak senyawa penyebab mutasi (mutagenik) yang bersifat karsinogenik. Statistik menunjukkan, bahwa belakangan ini terjadi peningkatan kematian akibat penyakit kanker. Hal ini mungkin disebabkan, karena pada kenyataannya di era industri ini, hampir tidak dapat dihindari, manusia akan selalu terpapar oleh jutaan bahan kimia, yang mungkin diantaranya bersifat karsinogenik. Senyawa-senyawa yang telah diketahui bersifat karsinogenik umumnya berasal dari, bahan pengawet makanan, pestisida, senyawa penyedap rasa, polimer dan monomer sintesis, dan bahan-bahan kosmetik (hampir 90% pewarna

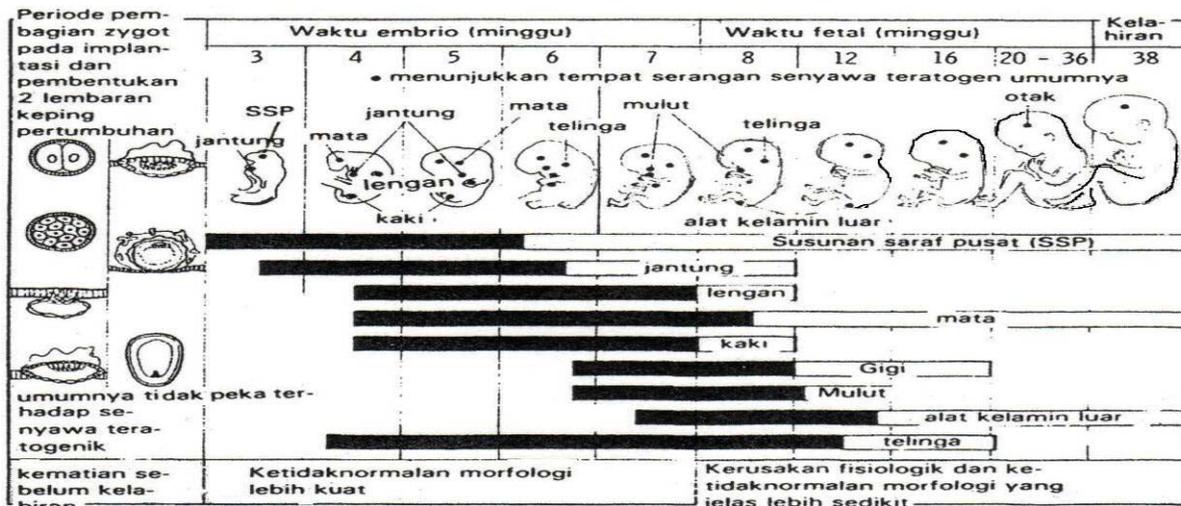
rambut yang pernah digunakan di Amerika bersifat mutagenik).

Perubahan kromosom dapat juga diakibatkan oleh perubahan alamiah di dalam sel, seperti melalui *rekombinasi genetik*, yaitu penggantian atau penambahan gen dari berbagai sumber untuk pembentukan kromosom yang berbeda dari semula, yang kemudian dapat direplikasi, ditranskripsi dan ditranslasi. Rekombinasi genetik ini diantaranya: *transformasi* bakteri oleh DNA-asing, yaitu perubahan galur non-virulen menjadi virulen akibat donor DNA dari galur virulen. Proses *lisogeni* dikenal pada rekombinasi genetik pada infeksi manusia dengan virus *simpleks herpes*, yang menyebabkan luka-luka selama influenza, selain itu juga luka-luka bernanah pada alat genital. DNA virus simpleks herpes dapat bergabung ke dalam genom sel manusia dan diam dalam keadaan tidur (dorman) sampai terjadi peristiwa yang memicu translasi menjadi partikel virus penginfeksi.

Selain terjadi secara alamiah, rekombinasi genetik dapat juga dilakukan secara buatan. Teknologi rekombinasi genetik ini, belakangan telah banyak dimanfaatkan oleh manusia, seperti pada dunia pertanian, yaitu pencitaan bibit unggul melalui teknologi rekombinasi DNA. Demikian juga pada bidang kesehatan, dengan teknologi ini dihasilkan bakteri atau spesies baru yang dimanfaatkan untuk memproduksi hormon manusia, seperti insulin. Ketakutan juga muncul dari keberhasilan ini, yaitu rekombinasi genetik pada tanaman transgen, atau pada bakteri mungkin akan terus berlanjut merekombinasi genetik sel manusia, sehingga mungkin dapat menimbulkan penyakit atau perubahan genetik yang merugikan pada manusia.

e. Kerja Teratogenik

Adalah suatu keabnormalan yang terjadi pada janin yang timbul selama fase perkembangan embrio (*fetus*) atau bisa diartikan dengan pembentukan cacat bawaan. Hal ini mulai menarik dunia setelah terjadi bencana talidomid yang terjadi pada akhir 1950-an sampai awal tahun 1960-an,. Seperti yang telah disampaikan pada bab 1, efek yang terjadi adalah terlahir janin dengan pertumbuhan organ tubuh yang tidak lengkap.



Gambar 2.17: Gambar skematik periode perkembangan, pada periode ini senyawa teratogen berbahaya pada embrio manusia atau fetus. Kotak hitam menunjukkan periode berbahaya yang tinggi, kotak putih adalah periode kepekaan yang lebih rendah

Jenis kerusakan tidak hanya tergantung dari zat penyebab tapi juga tergantung pada fase perkembangan embrio, yaitu fetus, tempat zat teratogenik bekerja. (lihat gambar 2.17)

Contoh kasus: Alkohol yang di konsumsi oleh wanita hamil, dapat menyebabkan kelainan jantung; terjadi craniofacial abnormalities (kelainan pada tengkorak dan wajah), yaitu a.l: *microcephaly*, *small eyes*, dan *flat midface*; retardasi pada pertumbuhan; dan kelainan pembentukan tulang. Selain itu juga dapat menyebabkan retardasi mental, lemah otot, kelainan bicara, dan kelainan pada pendengaran.

Meningkatnya kebutuhan akan uji toksikologik, terutama zat yang dapat bersifat teratogenik, namun pada kenyataannya terdapat keterbatasan akan fasilitas dan sumber daya manusia yang memenuhi syarat. Oleh sebab itu maka data teratogenik yang dihasilkan dimana saja sebaiknya dapat diterima secara internasional. Agar data-data tersebut dapat diterima secara umum, maka data tersebut harus memenuhi standar tertentu. Untuk itu lembaga terkemuka dunia mengeluarkan standar seperti yang dikeluarkan oleh Lembaga pengawas obat dan makanan Amerika (US FDA = *United States Food and Drug Administration*) mengeluarkan "FDA Pregnancy Risk Factor", dimana standar ini dapat diterima secara internasional.

"FDA Pregnancy Risk Factor" merupakan kategori dari FDA mengenai resiko penggunaan obat dalam kehamilan. Kategori adalah sebagai berikut:

Kategori A: Studi terkontrol pada wanita gagal memperlihatkan resiko terhadap janin pada trimester ke-1 (dan tidak ada bukti mengenai adanya resiko pada trimester berikutnya), dan kemungkinan bahaya terhadap janin sangat kecil.

Kategori B: Studi terhadap reproduksi binatang percobaan tidak memperlihatkan adanya resiko terhadap janin. Tetapi tidak ada studi terkontrol wanita hamil atau studi terhadap reproduksi hewan percobaan yang memperlihatkan adanya efek samping (selain dari penurunan tingkat kesuburan) yang tidak dipastikan dalam studi terkontrol pada wanita hamil trimester pertama (dan tidak ada bukti mengenai adanya resiko trimester berikutnya)

Kategori C: Studi pada hewan percobaan memperlihatkan adanya efek samping pada janin (teratogenik atau embrioidal atau lainnya) dan tidak ada studi terkontrol pada wanita atau studi terhadap wanita dan hewan percobaan tidak dapat dilakukan. Obat hanya dapat diberikan jika manfaat yang diperoleh sebanding dengan besarnya potensi resiko terhadap janin.

Kategori D: Ada bukti positif mengenai resiko terhadap janin manusia, tetapi manfaat yang diperoleh dari penggunaan obat pada wanita hamil lebih besar dari resikonya (misalnya jika obat diperlukan untuk mengatasi kondisi yang mengancam jiwa atau untuk penyakit serius dimana obat yang lebih aman tidak efektif atau tidak dapat diberikan)

Kategori X: Studi pada hewan percobaan atau manusia memperlihatkan adanya abnormalitas

pada janin dan atau terdapat bukti mengenai resiko terhadap janin berdasarkan pengalaman pada manusia. Dan resiko penggunaan obat pada wanita hamil benar-benar melebihi manfaatnya. Obat ini dikontra indikasikan pada wanita yang sedari atau memiliki kemungkinan untuk hamil.

f. Gangguan sistem imun

Fungsi dari sistem imun adalah melindungi tubuh dari organisme asing (virus, bakteri, jamur), sel asing (neoplasma), dan zat asing lain. Adanya sistem imun ini adalah sangat penting, hal ini dapat diperlihatkan pada efek imunodefisiensi, dimana kecenderungan terjadinya infeksi dan tumor lebih mudah terjadi. Imunodefisiensi dapat berupa kelainan bawaan atau didapat. Imunodefisiensi yang dikenal pada masyarakat adalah AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome)

Suatu zat /senyawa toksik yang mengganggu sistem imun adalah Imunotoksikan.

Ada 3 (tiga) macam Imunotoksikan:

i. Immunostimulan

Imunostimulan (peningkatan sistem imun) dapat menyebabkan reaksi hipersensitivitas atau alergi. Reaksi alergi tergantung pada kepekaan terhadap suatu zat tertentu yang terjadi akibat kontak atau pemakaian berulang yang mengakibatkan pembentukan antibodi yang khas terhadap zat asing (antigen). Jadi alergi didasarkan pada suatu bentuk tertentu reaksi antigen – antibodi.

Suatu zat yang dapat menyebabkan alergi dikenal sebagai *allergen*. Alergen bisa masuk ke tubuh melalui kulit, hidung, mulut, ataupun disuntik melalui injeksi.

Allergen yang umum yaitu: tanaman, serbuk sari, sengatan tawon, gigitan serangga, obat, dan makanan.

Gejala (gejala) alergi yang umum terjadi antara lain termasuk:

- gatal, - bersin-bersin,
- kulit merah, - mata berair,
- pilek, - bengkak,
- sulit bernapas, - mual, muntah.

Banyak reaksi alergi yang ringan yang dapat diobati di rumah, dan dapat menggunakan obat anti alergi seperti: ctm, difenhidramin HCl.

Beberapa reaksi dapat terjadi lebih parah dan harus mendapatkan pengobatan lebih lanjut.

Alergi yang parah dapat mengakibatkan hal yang fatal seperti Anaphylaxis shock. Hal ini bila tidak segera ditangani maka dapat mengakibatkan kematian.

ii. Imunosupresan

Imunosupresan adalah penekanan pada sistem imun. Zat yang termasuk dalam imunosupresan dapat digolongkan menjadi 5 (lima) kategori:

- Antineoplastik, seperti: metotreksat
- Logam berat, seperti : timbal, merkuri, kromium, arsenat
- Pestisida. seperti: DDT, heksaklorobenzen (HCB), dieldrin, karbanil
- Hidrokarbon berhalogen, seperti : kloroform, trikloroetilen, pentaklorofenol
- Macam-macam senyawa seperti: benzo(a)piren, benzen, glukokortikoid, dietilstilbenstrol, TCDD

iii. Auto Imun

Sistem imune menghasilkan auto antibodi terhadap antigen endogen, yang merusak jaringan normal. Seperti anemia hemolitik. Pada penyakit ini terjadi fagositosis terhadap eritrosit sehingga terjadi hemolisis dan anemia.

Senyawa yang dapat mengakibatkan anemia hemolitik adalah pestisida dieldrin.

g. Iritasi kimia langsung pada jaringan

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

i. Kerusakan kulit

Contoh : Larutan basa kuat seperti NaOH pekat dan KOH yang bersifat sebagai korosif kuat.

Suatu perubahan harga pH lokal yang kuat yang dapat mengubah keratin kulit yang menimbulkan pembengkakan karena penyerapan air.

ii. Gas Air Mata

Gas air mata pada konsentrasi rendah telah menyebabkan nyeri mata dan aliran air mata yang deras. Contohnya: klorpikrin, bromaseton,

bromasetofenon, dan klorsetofenon. Pada konsentrasi tinggi zat ini dapat menyebabkan edema (pembengkakan) paru-paru.

Bila mata terkena sedikit gas air mata, maka gangguan akan hilang dengan sendirinya karena kenaikan pembentukan air mata yang diakibatkannya. Tetapi bila terkena pada konsentrasi yang lebih tinggi maka harus dicuci berulang-ulang dengan air atau lebih baik dengan larutan Natrium Hidrogen Karbonat 2%. Bersamaan dengan pencucian maka kelopak mata harus dibalik.

iii. Zat yang berbau

Bau yang tidak enak meskipun dalam konsentrasi rendah, dapat dikenali dan cepat mengundang keluhan. Hal ini dapat kita mengerti bagaimana indera pencium kita bekerja pada saat mencium sesuatu yang tidak sedap.

Contoh: Hidrogen Sulfida (H₂S), mempunyai bau seperti telur busuk. Yang lebih penting lagi adalah toksisitas dari zat ini. Pada konsentrasi tinggi dapat menimbulkan paralisis (kelumpuhan)

h. Toksisitas pada jaringan

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

Contoh zat yang berbahaya pada hati adalah: kloroform, karbontetraklorida, dan brombenzena.

Bahan Bacaan:

1. Ariens, E.J., Mutschler, E., Simonis, A.M., 1985, **Toksikologi Umum, Pengantar**, Wattimena, Y.R. (terj.), Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
2. BENET, L.Z., KROETZ D.L. and SHEINER L.B., (1996), **"Pharmacokinetics The dynamics of drug absorption, distribution, and elimination"**, in HARDMAN J.G., GOODMAN GILMAN A., LIMBIRD L.E., **"Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics"**, 9th edn, McGraw-Hill, New York p. 3-27.

3. FICHTL B et al. , **Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie, in FORTH W et al. (Ed) Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie** 7. ed, Spektrum Akademiker Verlag, Berlin 1998, S. 3- 102.
4. LU, F.C. (1995), **"Toksikologi dasar, asas, organ sasaran, dan penilaian resiko"**, UI-Press, Jakarta.
5. Maines, M.D. (1997), **"THE HEME OXYGENASE SYSTEM: A Regulator of Second Messenger Gases"**, **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, (37), 517-554.
6. Mutschler, (1999), **Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie.** Unter mitarb. von Schäfer-Korting. -7völlig neu bearb. und erw. Aufl., Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart.
7. MUTSCHLER, E. Und SCHÄFER-KORTING, M. (1997) **"Arzneimittel-Wirkungen Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie"** Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
8. ROWLAND, M. und TOZER, T.N. (1980), **"Clinical pharmacokinetics: Concepts and applications"**, Lea & Febiger, Philadelphia
9. SISWANDONO dan B. SOEKARDJO (2000), **Kimia Medisinal**, Airlangga University Press, Surabaya.

BAB III

BIOTRANSFORMASI (METABOLISME)

Tujuan Instruksional Umum (TIU) (C2):

Setelah mengikuti kuliah ini mahasiswa dapat menjelaskan makna biotransformasi pada reaksi toksik, proses reaksi biotransformasi, dan sistem enzim serta organ-organ yang terlibat dalam reaksi biotransformasi di dalam tubuh secara lengkap dan benar.

Tujuan Instruksional Khusus (TIK) (C2):

Setelah mendiskusikan materi ini peserta didik diharapkan:

- dapat menjelaskan pengertian dan makna biotransformasi pada reaksi toksik dengan benar,
- dapat menggambarkan tahapan reaksi biotransformasi dan sistem enzim yang terlibat dengan benar,
- dapat menjelaskan faktor-faktor berpengaruh pada reaksi biotransformasi dengan benar.

3.1. Pendahuluan

Tidak bisa dihindari, bahwa setiap harinya manusia akan terpapar oleh berbagai xenobiotika, baik secara sengaja maupun tidak sengaja untuk tujuan tertentu. Beberapa xenobiotika tidak menimbulkan bahaya tetapi sebagian besar lagi dapat menimbulkan respon-respon biologis, baik yang menguntungkan atau merugikan bagi organisme tersebut. Respon biologis tersebut seringkali bergantung pada perubahan kimia yang dialami oleh xenobiotika di dalam tubuh organisme. Perubahan biokimia yang terjadi dapat mengakhiri respon biologis atau mungkin terjadi pengaktifan.

Pada umumnya reaksi biotransformasi merubah xenobiotika lipofil menjadi senyawa yang lebih polar sehingga akan lebih mudah diekskresi dari dalam tubuh organisme. Karena sel pada umumnya lebih lipofil dari pada lingkungannya, maka senyawa-senyawa lipofil akan cenderung terakumulasi di dalam sel. Bioakumulasi xenobiotika di dalam sel pada tingkat yang lebih tinggi yang dapat mengakibatkan keracunan sel (sitotoksik), namun melalui reaksi biotransformasi terjadi penurunan kepolaran xenobiotika sehingga akan lebih mudah diekskresi dari dalam sel, oleh sebab itu keracunan sel akan dapat dihindari.

Pada umumnya senyawa aktif biologis adalah senyawa organik yang bersifat lipofil, yang umumnya susah diekskresi melalui ginjal, jika tanpa mengalami perubahan biokimia di dalam tubuh. Senyawa-senyawa lipofil setelah terfiltrasi glomerular umumnya akan dapat direabsorpsi melalui tubuli ginjal menuju sistem peredaran darah. Ekskresi senyawa ini akan berlangsung dengan sangat lambat. Jika

senyawa tersebut tidak mengalami perubahan kimia, kemungkinan akan menimbulkan bahaya yang sangat serius. Senyawa lipofil ini akan tinggal dalam waktu yang cukup di dalam tubuh, yaitu terdeplesi di jaringan lemak.

Pada prinsipnya senyawa yang hidrofil akan dengan mudah terekskresi melalui ginjal. Ekskresi ini adalah jalur utama eliminasi xenobiotika dari dalam tubuh, oleh sebab itu oleh tubuh sebagian besar senyawa-senyawa lipofil terlebih dahulu dirubah menjadi senyawa yang lebih bersifat hidrofil, agar dapat dibuang dari dalam tubuh.

Pada awalnya toksikolog berharap melalui berbagai proses reaksi biokimia tubuh akan terjadi penurunan atau penghilangan toksisitas suatu toksikan, sehingga pada awalnya reaksi biokimia ini diistilahkan dengan reaksi "detoksifikasi".

Kebanyakan toksikolog lebih mencurahkan perhatiannya kepada: bagaimana dan berapa banyak sistem enzim yang terlibat pada proses detoksifikasi dan metabolisme dari suatu "endotoksik". Endotoksik merupakan senyawa toksik hasil samping dari proses biokimia normal tubuh dalam mempertahankan kelangsungan hidup. Sebagai contoh beberapa enzim oksidatif yang terlibat reaksi oksigenase selama metabolisme aerob pada detoksifikasi suatu toksikon dapat mengakibatkan depresi oksidatif dan kerusakan pada jaringan. Seorang toksikolog seharusnya memiliki pengetahuan dasar dari suatu proses detoksifikasi guna memahami, memperkirakan, dan menentukan potensial toksisitas dari suatu senyawa. Dalam

subbahasan ini akan diberikan pengetahuan dasar reaksi metabolisme dari suatu xenobiotika, yang dapat dijadikan pengetahuan dasar dalam mengkaji toksikologi.

Pada umumnya prose resaksi detoksifikasi /metabolisme akan mengakhiri efek farmakologi dari xenobiotika (*detoksifikasi / inaktivasi*). Namun pada kenyaaanya terdapat beberapa xenobiotika, justru setelah mengalami reaksi detoksifikasi/metabolisme terjadi peningkatan aktivitasnya (*bioaktivasi*), seperti bromobenzen melalui oksidasi membentuk bentuk bromobenzen epoksid. Bromobenzen epoksid akan terikat secara kovalen pada makromlekul jaringan hati dan mengakibatkan nekrosis hati. Oleh sebab itu dalam hal ini istilah detoksifikasi kurang tepat digunakan. Para ahli menyatakan lebih tepat menggunakan istilah *biotransformasi* untuk menggambarkan reaksi biokimia yang dialami oleh xenobiotika di dalam tubuh.

Biotransformasi berlangsung dalam dua tahap, yaitu reaksi fase I dan fase II. Reaksi-reaksi pada fase I biasanya mengubah molekul xenobiotika menjadi metabolit yang lebih polar dengan menambahkan atau memfungsikan suatu kelompok fungsional (-OH, -NH₂, -SH, -COOH), melibatkan reaksi oksidasi, reduksi dan hidrolisis. Kalau metabolit fase I cukup terpolarkan, maka ia kemungkinannya akan mudah diekskresi. Namun, banyak produk reaksi fase I tidak segera dieliminasi dan mengalami reaksi berikutnya dengan suatu substrat endogen, seperti: asam glukuronida, asam sulfat, asam asetat, atau asam amino ditempelkan pada gugus polar tadi. Oleh sebab itu reaksi fase II disebut juga reaksi pengkopelan atau reaksi konjugasi.

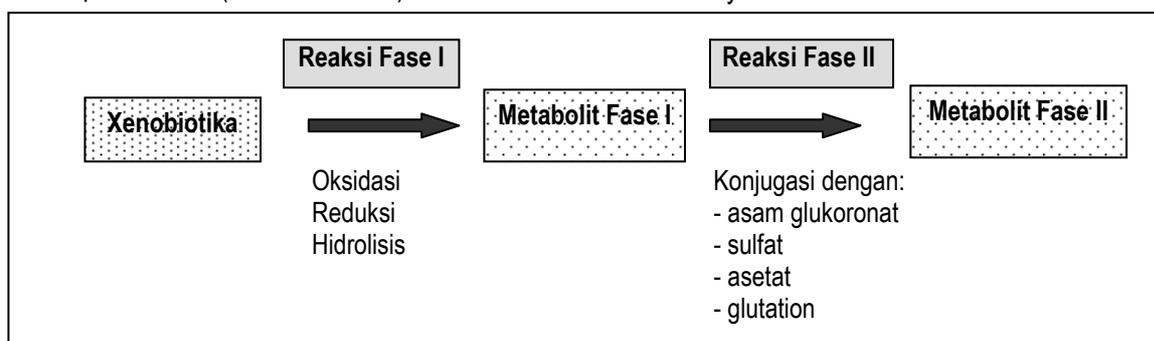
Enzim-enzim yang terlibat dalam biotransformasi pada umumnya tidak spesifik terhadap substrat (lihat tabel 3.1). Enzim ini

(seperti monooksigenase, glukuronidase) umumnya terikat pada membran dari retikulum endoplasmik dan sebagian terlokalisasi juga pada mitokondria, disamping itu ada bentuk terikat sebagai enzim terlarut (seperti esterase, amidase, sulfoterase).

Tabel 3.1.: Jenis reaksi dan enzim yang terlibat dalam reaksi metabolisme suatu xenobiotika

Reaksi Fase I	
Oksidasi:	Hidrasi:
<i>P450 monooksigenasi</i>	Eposid hidrolase
<i>Xantin oksidase</i>	Ester hidrolisis:
<i>Peroksidase</i>	<i>Karboksilesterasis</i>
<i>Amin oksidase</i>	<i>Amidasis</i>
<i>Monoamin oksidase</i>	Dehidrogenesis
<i>Semicarbamat seneitif</i>	<i>Alkohol dehidrogenesis</i>
<i>amin oksidase</i>	<i>Aldehid dehidrogenesis</i>
Reduksi:	Superoksida dismutase
<i>P450 monooksigenase</i>	
<i>Ketoreduktase</i>	
<i>Glutation peroksidase</i>	
Reaksi Fase II	
Glukuronosiltransferase	Metilasi
Sulfotransferase	<i>O-metiltransferase</i>
Glutatuin S-transferase	<i>N-metiltransferase</i>
Tioltransferase	<i>S-metiltransferase</i>
Amid sitesis (transilase)	Asetilasi
	<i>N-Asetiltransferase</i>
	<i>Asetiltransferase</i>
	Tiosulfat
	<i>Sulfurtransferase</i>
	<i>(rhodanase)</i>

Sistem enzim yang terlibat pada reaksi fase I umumnya terdapat di dalam retikulum endoplasmik halus, sedangkan sistem enzim yang terlibat pada reaksi fase II sebagian besar ditemukan di sitosol. Disamping metabolisme xenobiotika, sistem enzim ini juga terlibat dalam reaksi biotransformasi senyawa endogen (seperti: hormon steroid, bilirubin, asam urat, dll). Selain organ-organ tubuh, bakteri flora usus juga dapat melakukan reaksi metabolisme, khususnya reaksi reduksi dan hidrolisis.



Gambar 3.1.: Proses dan reaksi penting dalam biotransformasi

3.2. Reaksi Fase I

Reaksi fase I ini juga disebut dengan reaksi fungsionalisasi, sebab melalui reaksi fase ini (oksidasi, reduksi atau hidrolisis) menghasilkan suatu gugus fungsi, yang selanjutnya pada fase ke II akan terkonjugasi

3.2.1. Oksidasi biologis

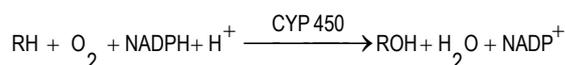
a. Sistem Monooksigenase yang tergantung pada Sitokrom P450

Sistem monooksigenase yang tergantung pada sitokrom P450 adalah inti dari metabolisme dari kebanyakan xenobiotika. Reaksi monooksigenase ini mempunyai peranan penting dalam reaksi biotransformasi, karena sistem ini tidak hanya merupakan sistem enzim dasar "primer" dalam metabolisme bagi berbagai xenobiotika, tetapi juga sebagai langkah fungsionalisasi awal bagi reaksi metabolisme selanjutnya. Sistem ini dikenal juga dengan nama lainnya seperti:

- oksidasi fungsi-campur "mixed function oxidation"
- sistem P450
- sistem monooksigenase yang bergantung pada sitokrom P450

Sekarang ini peneliti lebih menggunakan sistem monooksigenase yaitu untuk menggambarkan bahwa sistem memasukkan satu atom oksigen ke dalam molekul xenobiotika "substrat".

Reaksi sistem monooksigenase yang bergantung pada sitokrom P450 memenuhi stokiometri sebagai berikut:

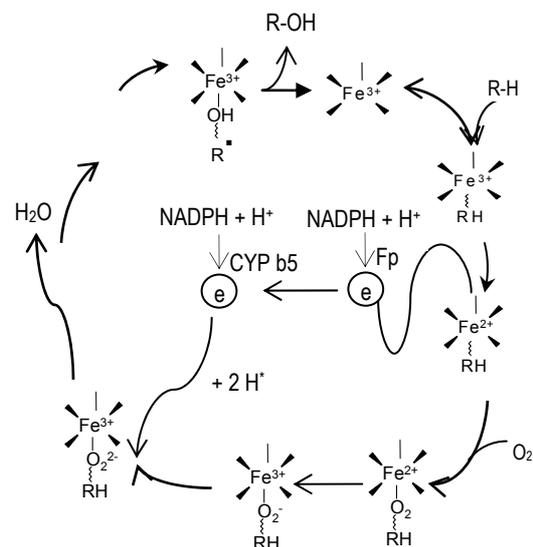


di mana RH mewakili substrat "xenobiotika" yang berreaksi dengan satu molekul oksigen dan NADPH untuk menghasilkan metabolit teroksidasi (ROH), molekul air, keseluruhan reaksi dikatalisis oleh sistem enzim sitokrom P450. Masuknya satu atom oksigen ke dalam substrat merupakan sumber dari penamaan sistem monooksigenase. Oksidasi substrat dan disertai dengan reduksi dari satu atom oksigen membentuk air adalah alasan utama menamakan sistem reaksi ini dengan "oksidasi fungsi campuran". Secara stokiometri reaksi ini kelihatan sangat sederhana, namun pada kenyataannya sangat kompleks dimana reaksi-reaksi oksidasi-reduksi di dalam retikulum endoplasmik terjadi secara simultan (lihat gambar 3.2).

a. Reaksi oksidasi

Reaksi oksidasi mempunyai peranan penting pada biotransformasi, khususnya reaksi-reaksi yang melibatkan sistem enzim oksidase, monooksigenase dan dioksigenase. Oksidase mengoksidasi melalui masuknya oksigen (elektron). Melalui mono-oksigenase akan dimasukkan satu atom oksigen ke dalam xenobiotika dan molekul oksigen yang lainnya akan direduksi menjadi air. Berbeda dengan dioksigenase, kedua atom oksigen akan dimasukkan ke dalam xenobiotika. Sistem enzim yang mengkatalisis reaksi oksigenase ini memerlukan sistem sitokrom P-450 dan NADPH-sitokrom P-450 reduktase, NADPH dan molekul oksigen.

Oksidasi pada sitokrom P-450 sangat memegang peranan penting dalam biotransformasi xenobiotika. Sitokrom P-450 adalah hemoprotein dengan suatu karakter puncak absorpsi dari bentuk tereduksi CO-kompleknya pada panjang gelombang 450 nm. Enzim sitokrom P-450 terletak di retikulum endoplasmik dari beberapa jaringan. Sistem enzim yang mengkatalisis reaksi ini dikenal dengan mikrosomal oksidasi fungsi campuran (*microsomal mixed-function oxidase*, **MFO**). Reaksi oksidase multi level ini digambarkan secara skematis pada gambar 3.2.



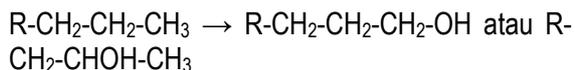
Gambar 3.2. Sistem Sitokrom P-450 (CYP-450). Substrat R-H terterper pada CYP-450, dengan itu CYP-450 reduktase teraktivasi dan satu elektron diserahkan pada CYP-450. CYP-450 tereduksi dapat menerima satu melekul O₂ dan oksigen mendapat satu elektron dari CYP-450. Komplek CYP-450, O₂ dan R-H akan terpecah

dengan memberikan oksigen pada substrat (R-H) menjadi R-OH begitu juga oksidasi CYP-450Fe³⁺.

Substrat xenobiotika bereaksi dengan bentuk teroksidasi CYP-450Fe³⁺ membentuk kompleks enzim-substrat. Sitokrom P-450 reduktase mendapatkan satu elektron dari NADPH, yang akan mereduksi kompleks dari CYP-450Fe³⁺—xenobiotika. Bentuk reduksi dari kompleks CYP-450Fe²⁺—xenobiotika bereaksi dengan molekul oksigen dan kemudian mendapatkan elektron yang ke dua dari NADPH, yang diperoleh dari flavoprotein reduktase yang sama, membentuk species oksigen teraktivasi. Langkah terakhir satu atom oksigen terlepas sebagai H₂O dan atom oksigen yang lain ditransfer ke dalam substrat dan bentuk teroksidasi CYP-450Fe³⁺ terregenerasi.

Sistem enzim CYP-450 monooksigenase mengkatalisis reaksi seperti berikut (I: inaktivasi efek toksik, A: aktivasi efek toksik) :

1. Hidroksilasi dari rantai karbon dan alken:



contoh:

I : Butan → Butanol

Etilbenzol → Fentilbenzol

Tetrahidrokanabinol (THC) → 11-OH-THC

A: Hexan → 2,6-Hexandiol (→ Hexandion)

2. Hidroksilasi dari aromatik menjadi fenol

I: Fenitoin → Hidroksifenitoin

3. Hidroksilasi alkilamin

I: Imipramin → Desimipramin

Diazepam → Nordiazepam

Lidokain → Monoetilglisinsilidid

Cocain → Norcocain

A: Dimetilnitroamin → Metilnitrosoamin

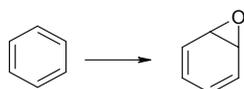
4. Hidroksilasi dari alkileter, alkiltiol



I : Papaverin → O-Desmetilpapaverin

A: Kodein → Morphin

5. Epoksidasi dari alifatik atau aromatis rantai ganda

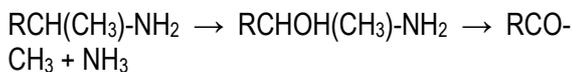


I : Karbamazepin → Karbamazepinepoksid

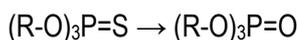
A: Trikloretilen → [Trikloretilenepoksid]

Benzo(a)piren-7,8-dihidriol → Bezo(a)piren-7,8-dihidriol-9,10-epoksid

6. Oksidatif desaminasi



7. Oksidatif desulfurasi



A: Paration → Paraokson

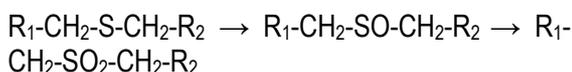
8. Oksidatif dehalogenasi



I: Benzilklorid → Benzaldehid

Lindan → Triklorfenol

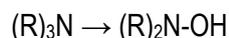
9. S-oksidatif membentuk sulfoksida dan sulfona



I: Fenotiasin → Solfoksida → Sulfon

A: Temefos → Temefos-S-oksida

10. N-oksidatif membentuk N-oksida atau Hidroksil-amin



I: Amitriptilin → Amitriptilin-N-oksida

A: Naftilamin → Naftilaminhidroksilamin

11. Alkohol: Oksidatif membentuk aldehid

Sekarang ini telah dilaporkan 4 keluarga gen dari CYP-450-isoenzim (CYP1, CYP2, CYP3 dan CYP4), yang terdiri dari 16 subfamili (SCHMOLD 2003). Sistem standard untuk mengelompokkan keluarga CYP-450 multigen adalah berdasarkan kesamaan sequensi dari individual proteinnya. Apabila lebih dari 40% asam amino yang teridentifikasi memiliki kesamaan sequen maka akan dikelompokkan ke dalam satu keluarga gen CYP-450. Satu keluarga gen CYP-450 dibagi pula menjadi beberapa sub keluarga, apabila dalam satu famili mempunyai kesamaan lebih dari 55% sequensi maka akan dikelompokkan ke dalam satu subfamili. Tabel 3.1. memberikan kelompok CYP-450 insoenzim dan kespesifitas substratnya.

Aktifitas dari CYP-450-isoenzim ini kadang dapat dipisahkan, namun terdapat beberapa famili yang aktivitasnya tumpang tindih. Perbedaan ini mempunyai pengaruh yang sangat relevan terhadap kenetik, inaktivasi atau bioaktivasi dari substrat. Isoenzim CYP2D6 bertanggungjawab pada rekasi N- dan O-dealkilasi, telah dilaporkan

pada kelompok populasi tertentu ditemukan gangguan dalam polimorfismus dari isoenzim ini. Sehingga terdapat perbedaan kinetik N- atau O-dealkilasi pada sekelompok populasi tersebut. Sekitar 5% penduduk asia memiliki kelainan genetik polimorfismus CYP2D6, sehingga pada kelompok populasi ini kodein terjadi hambatan dalam N-demetilasi menjadi morfin.

Flavinmonooksigenase. Disamping oksidatif yang dikatalisis oleh CYP-450 terdapat juga oksidatif yang tidak terikat pada CYP-450, yaitu sistem enzim flavinmonooksigenase. Sistem enzim ini merubah amin sekunder menjadi hidroksilamin dan amin tersier menjadi N-oksida.

Tabel 3.1: Bentuk-bentuk CYP-450 dan spesifisitas substratnya*

CYP-450	Substrat
CYP1A1 CYP1A2	PAH, arilamin, fenacetin, kafein, benzo(a)piren, aflatoksin B, heterisiklik amin
CYP2A1	7a-testosteron
CYP2A2	15a-testosteron
CYP2A6	Dietilnitrosamin
CYP2B1	Resorufin
CYP2B2	Cocain
CYP2C	Etotoin, heksobarbital, metosuksimid
CYP2C9	Naproxen
CYP2D6	Debrisoquin, spartain, kodein, propranolol
CYP2E1	Umumnya senyawa bermolekul kecil, etanol, benzol, stiro, CCl ₄ , dll
CYP3A	Eritromizin, midazolam
CYP3A4	Nefedifin, etiletradiol, progesteron, aflatoksin, dan banyak lagi substrat yang lain
CYP3A2	Fluokinolon
CYP4A1	Asam-asam lemak
CYP4A2	

* dikutip dari SCHMOLD (2003)

Sistem enzim oksidatif lainnya. Sistem enzim oksidatif selain dua sistem di atas adalah:

- Alkoholdehidrogenase, khususnya mendehidrasi etanol menjadi aldehid.
- Aldehid oksidase, merubah aldehid menjadi asam karboksilat
- Monoaminoksidase, mengoksidasi amin-biogen (seperti: Catekolamin)

b. Reaksi reduksi

Dibandingkan dengan reaksi oksidasi, reaksi reduksi mempunyai peran minor dalam biotransformasi. Gugus karbonil melalui *alkoholdehidrogenase* atau sitoplasmik *aldo-keto-reduktase* direduksi menjadi alkohol. Pemutusan ikatan azo menjadi amin primer melalui pembentukan hidrazo melibatkan banyak enzim-enzim, diantaranya: *NADPH-CYP-450-reduktase*.

Reduktif dehalogenasi sangat berperan penting dalam detoksifikasi dari senyawa-senyawa alifatik halogen (Cl, Br dan I), seperti: Senyawa karbon tetraklorida atau halotan.

c. Biohidrolisis

Banyak xenobiotika yang mengandung ikatan jenis ester dapat dihidrolisis, diantaranya ester, amid dan fosfat. Reaksi-reaksi biohidrolisis yang penting adalah:

- Pemutusan ester atau amida menjadi asam karboksilat dan alkohol (atau amin) melalui esterase atau amidase.
- Perubahan epoksida menjadi vicinalen diol melalui enzim epoksidihidratase
- Hidrolisis dari acetylen (glikosida) melalui enzim glikosidase.

Ester atau amida dihidrolisis oleh enzim yang sama, namun pemutusan ester jauh lebih cepat dari pada amida. Enzim-enzim ini berada di intradan juga extra selular, baik dalam keadaan terikat dengan mikrosomal maupun terlarut.

Enzim hidrolitik terdapat juga di saluran pencernaan. Enzim-enzim ini akan menghidrolisis metabolit fase II (bentuk konjugat menjadi bentuk bebasnya). Selanjutnya bentuk bebas ini dapat kembali terabsorpsi menuju sistem peredaran darah. Proses ini dikenal dengan siklus entero-hepatik.

3.3. Reaksi fase II

Reaksi fase II melibatkan beberapa jenis metabolit endogen yang mungkin membentuk konjugat dengan xenobiotika atau metabolitnya. Pembentukan konjugat memerlukan adanya pusat-pusat reaktif dari substrat, biasanya gugus -OH, -NH₂ dan -COOH. Reaksi-reaksi penting pada fase II adalah konjugasi dengan:

- teraktivasi asam glukuronat,
- teraktivasi sulfat,
- asam amino (khususnya glisin),
- oligopeptida dan ikatan dengan turunan asam merkapturat,
- teraktivasi asam asetat,

- metilasi.

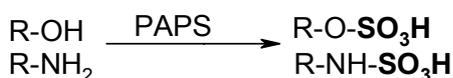
Hasil reaksi konjugasi bersifat sangat polar, sehingga sangat cepat tereksresi melalui ginjal bersama urin dan / atau melalui empedu menuju saluran cerna. Pada umumnya melalui reaksi fase II, xenobiotika atau metabolit fase I mengalami deaktivasi. Namun belakangan ini telah dilaporkan beberapa metabolit fase II justru mengalami aktivasi, seperti morfin-6-glukuronida mempunyai aktivitas antianalgesik yang lebih poten dari pada morfin.

a. Glukuronidasi.

Glukuronid adalah jenis konjugasi yang paling umum dan penting. Glukuronidasi dari gugus alkohol atau fenol adalah reaksi konjugasi yang paling sering pada reaksi fase II, disamping itu juga asam-asam karboksilat, senyawa sulfidril dan senyawa amin. Kosubstrat dari reaksi ini adalah Asam-uridin-5'-difosfo- α -D-glukuronat (UDPGA). Enzim yang mengkatalisi reaksi konjugasi ini adalah UDP-glukuronil-transferase (UGT). Enzim ini terikat di retikulum endoplasmik dan terdapat sebagian besar di bagian sisi-luminal dari hati atau organ lainnya. Enzim ini dikelompokkan ke dalam dua famili, yaitu UGT1 dan UGT2 (FICHTL 1998). Glukuronat juga mengkonjugasi senyawa endogen, seperti bilirubin, konjugasi ini dikatalis oleh UGT1*1. Enzim UGT dilain hal agak kurang spesifik, namun ada dari subfamili yang mempunyai spesifisitas yang tinggi. UGT2B7 adalah enzim yang mengkatalisis konjugasi morfin menuju morfin-3-glukuronid dan morfin-6-glukuronid dengan perbandingan residu yang berbeda (COFFMAN et al. 1996). UGT2B7 agak kurang spesifik dibandingkan dengan UGT1A1 hanya mengkatalisis morfin menuju morfin-3-glukuronid (COFFMANN et al. 1998).

b. Konjugasi Sulfat.

Reaksi ini dikatalisis oleh sulfotransferase, yang ditemukan dalam fraksi sitosolik jaringan hati, ginjal dan usus. Koenzimnya adalah PAPS (3'-fosfoadenosin-5'-fosfosulfat). Konjugasi ini adalah untuk gugus fungsional: fenol, alkohol alifatik dan amin aromatik.



Konjugasi sulfat biasanya sebagian besar terhadap senyawa-senyawa endogen dan relatif jarang dengan xenobiotika. Jumlah cadangan koenzim PAPS biasanya terbatas dan mudah

habis, sehingga pada peningkatan jumlah substrat konjugasi sulfat menjadi jalur reaksi fase II yang kurang menonjol.

c. Konjugasi dengan Asam amino (glisin).

Konjugasi ini dikatalisis oleh konjugat asam amino dan koenzim-A. Asam karboksilat karboksilat, asam arilasetat dan asam akrilat yang mengalami substitusi aril dapat membentuk konjugat dengan asam amino, terutama glisin.

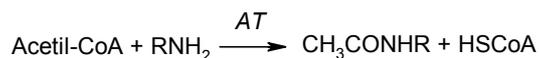
d. Ikatan dengan turunan asam merkaptofurat (konjugasi glutation).

Reaksi konjugasi ini berlangsung dalam beberapa tingkat, sebagian berlangsung secara spontan dan juga dikatalisis oleh glutation-S-transferase. Pada awalnya terbentuk konjugat glutation-substrat kemudian mengalami pemecahan enzimatik dari kedua asam amino. Melalui asetilasi dari sistein membentuk produk akhir berupa turunan N-asetilsistein (asam merkaptofurat) yang mudah diekskresi. Glutation dapat berkonjugasi dengan epoksid yang terbentuk akibat oksidasi dari halogen aromatik. Epoksida ini bersifat sangat elektrofilik yang sangat reaktif. Metabolit ini dapat bereaksi dengan unsur-unsur sel dan menyebabkan kematian sel atau pembentukan tumor. Konjugasi glutation akan berikatan dengan metabolit elektrofilik, dengan demikian akan mencegah metabolit ini berikatan dengan sel. Dengan demikian konjugasi glutation sangat berperanan penting dalam pencegahan pembentukan tumor (sel kanker).

Selain itu glutation dapat berkonjugasi dengan senyawa alifatik tak jenuh dan menggantikan gugus nitro dalam suatu senyawa kimia.

e. Asetilasi.

Xenobiotika yang memiliki gugus amin aromatik, yang tidak dapat dimetabolisme secara oksidatif, biasanya akan diasetilasi dengan bantuan enzim N-asetil transferase dan asetil koenzim A. Asetilasi merupakan transfer gugus asetil ke amin aromatik primer, hidrazin, hidrazid, sulfoamid dan gugus amin alifatik primer tertentu.



Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat dua kelompok isoenzim N-asetil transferase (NAT1 dan NAT2). Genotif isoenzim NAT2 memiliki sifat plomorfismus, sehingga mengakibatkan perbedaan laju asetilasi (asetilasi cepat dan lambat). Hal ini dapat memberikan makna

toksikologis penting pada populasi tertentu terhadap laju eliminasi dari substratnya, seperti: isoniazid, hidralazin, atau prokainamid.

f. Metilasi.

Di dalam biotransformasi, reaksi metilasi relatif sangat jarang, karena UDPGA tersedia lebih luas sehingga lebih mudah terbentuk glukuronid. Reaksi ini dikatalisis oleh metiltransferase. Koenzimnya adalah SAM (S-adenosinmetionin). Contoh N-metilasi (noradrenalin, nicotinamid, metadon)



3.4. Faktor-faktor yang mempengaruhi metabolisme xenobiotika.

Genetik, lingkungan dan psikologi adalah faktor-faktor yang dapat mempengaruhi reaksi biotransformasi (metabolisme). Faktor terpenting adalah genetik yang menentukan polimorfisme dalam oksidasi dan konjugasi dari xenobiotika, penggunaan dengan obat-obatan secara bersamaan, paparan polutan atau bahan kimia lain dari lingkungan, kondisi kesehatan dan umur. Faktor-faktor ini diduga bertanggungjawab terhadap penurunan efisiensi biotransformasi, perpanjangan efek farmakologi dan peningkatan toksisitas.

Induksi enzim, banyak xenobiotika dapat meningkatkan sintesa sistem enzim metabolisme (**induksi**), induksi sistem enzim tertentu dapat meningkatkan laju biotransformasi senyawa tertentu. Contoh xenobiotika yang bersifat induksi enzim adalah fenobarbital. Fenobarbital dapat meningkatkan jumlah CYP450 dan NADPH-sitokrom c reduktase.

Inhibisi enzim, penghambatan sistem enzim biotransformasi akan mengakibatkan perpanjangan efek farmakologi dan meningkatnya efek toksik. Inhibisi sistem enzim CYP2D6 oleh quinidin, secara nyata dapat menekan metabolisme spartain, debrisoquin atau kodein.

Faktor Genetik, Telah dikenal dari hasil penelitian pengembangan dan penemuan obat baru, bahwa variabilitas genetik berperan penting pada reaksi metabolisme. Perbedaan variabilitas ini dapat disebabkan oleh Genotipe dari masing-masing sel, sehingga dapat mengakibatkan kekurangan atau kelebihan suatu sistem enzim. Pada kenyataannya perbedaan aktivitas metabolisme ditentukan oleh fenotipe, yang

tergantung pada genotipe dan satuan dari ekspresinya. Perbedaan fenotipe ini mengantarkan peneliti untuk mengelompokkan individu ke dalam populasi pematabolit cepat "*extensive metabolizer*" dan pematabolit lambat "*poor metabolizer*". Dalam berbagai kasus penekanan metabolisme melalui pengontrolan laju polimorfisasi dari enzim dapat mengakibatkan peningkatnya efek samping (efek toksik) pada pematabolit lambat.

Sebagai contoh faktor genetik adalah cacat pada sistem enzim glukose-6-fosfat-dihidrogenase, hal ini diakibatkan oleh kerusakan genetik dari X-kromosomal. Contoh lainnya adalah polimorfismus dari sistem enzim CYP2D6 yang lebih dikenal dengan polimorfismus spartain atau debrisoquin, polimorfismus sistem enzim CYP2C19 (polimorfismus mefenitoin dan polimorfismus N-asetil-transferase). Hampir 10% dari orang eropah memiliki gangguan dalam polimorfismus sistem enzim CYP2D6, yang mengakibatkan lambatnya metabolisme dari spartain, debrisoquin, kodein.

Penyakit, Hati adalah organ utama yang bertanggungjawab pada reaksi biotransformasi. Penyakit hepatitis akut atau kronis, sirosis hati dan nekrosis hati secara signifikan dapat menurunkan laju metabolisme xenobiotika. Pada sakit hati terjadi penurunan sintesa sistem enzim dan penurunan laju aliran darah melalui hati. Senyawa yang memiliki clearance hati (eliminasi persatuan volume) yang tinggi, penurunan laju aliran darah di hati secara signifikan akan menurunkan laju metabolismenya. Dilain hal senyawa-senyawa dengan clearan hati rendah, penurunan laju metabolisme pada kasus ini lebih ditentukan oleh penurunan aktivitas enzim metabolisme.

Umur, pada bayi telah dikenal, kalau sistem enzim biotransformasi belum sempurna terbentuk. Pada bayi yang baru lahir (fetus) sistem enzim, yang terpenting (seperti: CYP-450, glukoronil-trensferase dan Acetil-transferase) belum berkembang dengan sempurna. Pada tahun pertama sistem enzim ini berkembang lebih sempurna, dan pada tahun ke lima fungsi sistem enzim biotransformasi telah mendekati sempurna seperti pada orang dewasa. Namun pada orang lanjut usia terjadi degradasi fungsi organ, hal ini juga mengakibatkan penurunan laju metabolisme.

Faktor lingkungan. Pengaruh faktor fisik dan faktor sosial dalam biotransformasi masih sangat

sedikit diketemukan di literatur. Namun faktor-faktor ini sering didiskusikan sebagai salah satu faktor, yang dapat berpengaruh pada laju metabolisme.

Daftar pustaka:

1. BENET, L.Z., KROETZ D.L. and SHEINER L.B., (1996), "Pharmacokinetics The dynamics of drug absorption, distribution, and elimination", in HARDMAN J.G., GOODMAN GILMAN A., LIMBIRD L.E., "Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics", 9th edn, McGraw-Hill, New York p. 3-27.
2. COFFMAN, B.L., KING, C.D., RIOS, G.R. und TEPHLY, T.R. (1998), "The Glucuronidation of opioids, other xenobiotics and androgens by human UGT2B7Y (268) and UGT2B7H (268)", Drug Metab. Dispos., 26: 73-77
3. COFFMAN, B.L., RIOS, G.R. und TEPHLY T.R. (1996), " Purification and properties of two rat liver phenobarbital-inducible UDP-glucuronosyltransferases that catalyze the glucuronidation of opioids", Drug Metab. Dispos., 24: 329-333
4. FICHTL B et al. , Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie, in FORTH W et al. (Ed) Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 7. ed, Spektrum Akademiker Verlag, Berlin 1998, S. 3- 102.
5. LU, F.C. (1995), "Toksikologi dasar, asas, organ sasaran, dan penilaian resiko", UI-Press, Jakarta.
6. MUTSCHLER E. Und SCHÄFER-KORTING M. (1997) "Arzneimittel-Wirkungen Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie" Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
7. SCHMOLD A. (2003), "Wirkungsbedingungen von Giften", in MADEA, B. und BRINKMANN B., "Handbuch gerichtliche Medizin, Band 2.", Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. S. 14-30.

BAB IV

PEMODELAN FARMAKOKINETIK

Tujuan Instruksional Umum (TIU) (C2):

Setelah mengikuti kuliah ini mahasiswa dapat dapat menjelaskan jenis-jenis model farmakokinetik, parameter-parameter farmakokinetik dan manfaatnya dalam memahami aksi xenobiotika dengan benar.

Tujuan Instruksional Khusus (TIK) (C2):

Setelah mendiskusikan materi ini peserta didik diharapkan:

- dapat menjelaskan kosep dasar pemodelan farmakokinetik dengan benar,
- dapat menjelaskan jenis-jenis model farmakokinetik dengan benar,
- dapat menjelaskan parameter-parameter farmakokinetik dengan benar.

4.1. Pendahuluan

Perkembangan ilmu farmakokinetik menjadi satu kajian ilmu dimulai pada tahun 1937 melalui publikasi ilmuan Swedia. Dalam publikasinya memberikan persamaan dasar dari laju absorpsi, distribusi dan eliminasi melalui berbagai rute pemakaian obat. Sekarang ini farmakokinetik telah berkembang pesat, sehingga konsepnya digunakan hampir disetiap tingkat seperti pada penemuan obat baru, pengembangan formulasi, terapi dan pemantauan / evaluasi terapi. Misalnya semua obat baru yang akan didaftarkan kepada pihak berwenang untuk dapat beredar dimasyarakat harus mencatumkan kajian /informasi farmakokinetik, dimana kajian efikasi dan toksitas suatu obat tidak akan valid jika tidak mencatumkan data konsentrasi obat di darah dan di urin, yang diperoleh secara simultan.

Ilmu farmakokinetik dan juga biofarmasetik bermanfaat untuk memahami hubungan antara sifat-sifat fisikokimia dari suatu xenobiotika dan efek farmakologik atau efek klinik. Studi biofarmasetika memerlukan penyidikan beberapa faktor yang mempengaruhi laju dan jumlah obat yang mencapai sistem sirkulasi sistemik. Dengan demikian biofarmasetika berarti melibatkan faktor-faktor yang mempengaruhi pelepasan xenobiotika dari suatu produk sediaan, laju pelarutan dan akhirnya ketersediaan *farmasetika* xenobiotika tersebut. *Farmakokinetika* mempelajari kinetika absorpsi suatu xenobiotika, distribusi, dan eliminasi (ekskresi dan biotransformasi). Dalam pembahasan farmakokinetika uraian tentang distribusi dan eliminasi sering dirangkum dalam *disposisi* xenobiotika.

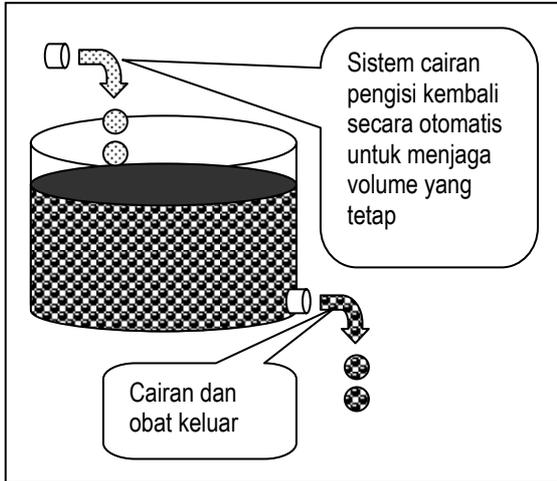
Dalam mempelajari farmakokinetik suatu xenobiotika haruslah disadari, bahwa semua

proses farmakokinetik terjadi tidaklah seperti alur blok yang diskret (satu proses akan diikuti oleh proses yang lain apabila proses sebelumnya telah tuntas berakhir), melainkan lebih merupakan suatu proses kombinasi satu dengan yang lain. Setelah molekul xenobiotika diabsorpsi dan menuju sirkulasi sistemik, maka akan siap di transportasi ke seluruh tubuh, dalam waktu bersamaan akan ada molekul xenobiotika yang berikatan dengan reseptor dan ada terdapat juga molekul yang lain mengalami reaksi metabolisme, atau ada molekul yang langsung diekskresi oleh ginjal. Proses ini yang dimaksud dengan kombinasi satu dengan yang lain.

Dalam suatu sistem biologik peristiwa-peristiwa yang dialami oleh xenobiotika sering terjadi secara serentak. Dalam menggambarkan sistem biologik yang kompleks tersebut, dibuat penyederhanaan anggapan mengenai pergerakan xenobiotika itu. Suatu hipotesis model disusun dengan menggunakan istilah matematik, yang memberi arti singkat dari pernyataan hubungan kuantitatif. Berbagai model matematik disusun/dirancang untuk meniru proses laju absorpsi, distribusi dan eliminasi suatu xenobiotika. Model matematik ini memungkinkan menggambarkan konsentrasi xenobiotika dalam tubuh sebagai fungsi waktu.

Sebagai contoh, suatu obat diberikan secara injeksi intravena (iv). Dalam hal ini dianggap obat sangat cepat melarut dalam cairan tubuh. Model sederhana yang digunakan menggambarkan keadaan ini adalah suatu bak berisi sejumlah volume cairan yang secara cepat berada dalam kesetimbangan dengan obat. Pada kenyataannya, suatu fraksi obat secara terus-menerus akan dieleminasi dari tubuh, maka proses tersebut

dapat digambarkan dengan gambar sederhana bahwa tubuh seperti bak dengan lubang kecil yang secara terus-menerus mengeluarkan cairannya dan obat (lihat gambar 4.1). Karena volume cairan tubuh relatif konstan maka dalam model ini perlu ditambahkan suatu sistem pengisi cairan otomatis untuk menjaga volume konstan.



Gambar 4.1. Bak dengan suatu volume yang tetap dari cairan yang berimbang dengan obat. Volume cairan 1 liter. Cairan keluar 10 ml/menit. Fraksi obat yang diambil per satuan waktu 10/1000 atau 0,01 permenit

Konsentrasi obat dalam bak setelah pemberian suatu dosis ditentukan oleh dua parameter: a) volume cairan bak dan b) laju eliminasi obat persatuan waktu. Dalam farmakokinetika parameter tersebut dianggap tetap. Jika konsentrasi obat dalam bak ditentukan pada berbagai selang waktu, maka volume cairan dalam bak dan laju eliminasi obat dapat ditentukan.

Konsentrasi obat dalam bak bergantung pada waktu, maka variabel konsentrasi obat dan waktu berturut-turut disebut sebagai variabel *bergantung* dan *bebas*. Dalam praktek, parameter farmakokinetik tidak ditentukan secara langsung, tetapi ditentukan melalui percobaan dari sejumlah variabel tergantung dan bebas yang secara bersamaan dikenal sebagai *data*. Dari data ini dapat diperkirakan model farmakokinetik yang kemudian diuji kebenarannya, dan selanjutnya diperoleh parameter farmakokinetiknya. Jumlah parameter yang diperlukan untuk menggambarkan model bergantung pada kerumitan proses dan rute pemberian obat.

Model farmakokinetik bermanfaat untuk: a) memperkirakan kadar obat dalam plasma,

jaringan, dan urin pada berbagai pengaturan dosis, b) menghitung pengaturan dosis optimum untuk tiap penderita secara individu, c) memperkirakan kemungkinan akumulasi obat dan /atau metabolit-metabolit, d) menghitung konsentrasi obat dengan aktivitas farmakologik atau toksikologik, e) menilai perbedaan laju atau tingkat ketersediaan farmasetika dan hayati antar formulasi, f) menggambarkan perubahan faal atau penyakit yang mempengaruhi absorpsi, distribusi, atau eliminasi obat, g) menjelaskan interaksi obat.

Perlu disadari bahwa model didasarkan atas suatu hipotesa dan penyederhanaan anggapan, yang menggambarkan sistem biologi dalam istilah matematik, maka dalam pemanfaatannya untuk keperluan tertentu diperlukan suatu pemahaman yang lebih dalam. Dan sebelumnya dimanfaatkan model tersebut harus diuji terlebih dahulu secara percobaan dengan berbagai kondisi penelitian. Pengujian statistik diperlukan untuk mengetahui kesesuaian model dengan data. Jika model sederhana tidak cocok dengan seluruh hasil pengamatan percobaan, mungkin diperlukan suatu model yang lebih kompleks (hipotesis).

4.2. Prinsip-prinsip dasar matematika

Dalam menggambarkan perubahan konsentrasi suatu xenobiotika baik di dalam plasma, jaringan, organ maupun di urin diperlukan persamaan model matematik yang sesuai, sehingga dapat dengan tepat memperkirakan bentuk kurva-konsentrasi waktu dari suatu xenobiotika. Proses biologi dan psikologi umumnya mengikuti reaksi orde *no* atau *kesatu*.

Pada reaksi orde nol, jalu perubahan konsentrasi adalah tetap sepanjang waktu, hal ini digambarkan dengan persamaan (4.1):

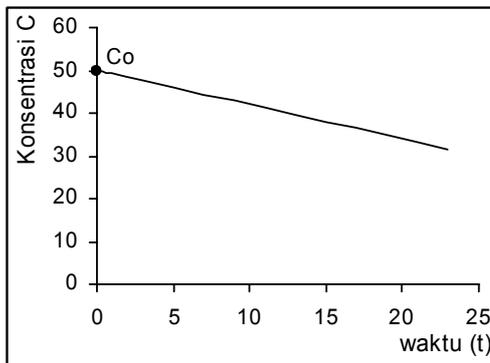
$$\frac{dC}{dt} = -k \quad (4.1)$$

dimana C menyatakan jumlah konsentrasi yang berkurang dalam satuan jarak waktu yang tetap " t ", dan k adalah tetapan jalu reaksi orde nol dan dinyatakan dalam satuan massa per waktu (misal mg/menit). Integrasi persamaan (4.1) menghasilkan persamaan berikut:

$$C = -kt + C_0 \quad (4.2)$$

C_0 adalah konsentrasi obat pada saat $t=0$. Berdasarkan persamaan 4.2 dapat dibuat suatu grafik hubungan antara C terhadap t yang

menghasilkan garis lurus (Gambar 4.2). Intersep y adalah sama dengan C_0 dan slop arah garis sama dengan k .



Gambar 4.2. Grafik persamaan (4.2)

Pada laju dari perubahan konsentrasi adalah sebanding konsentrasi xenobiotika yang tersisa, maka jalu berkurangnya konsentrasi dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dC}{dt} = -kC \quad (4.3)$$

dimana k adalah tetapan laju reaksi orde kesatu dan dinyatakan dalam satuan per waktu (waktu^{-1}). Integrasi persamaan (4.3) menghasilkan persamaan berikut:

$$\ln C = -kt + \ln C_0 \quad (4.4)$$

Persamaan (4.4) dapat pula dinyatakan sebagai:

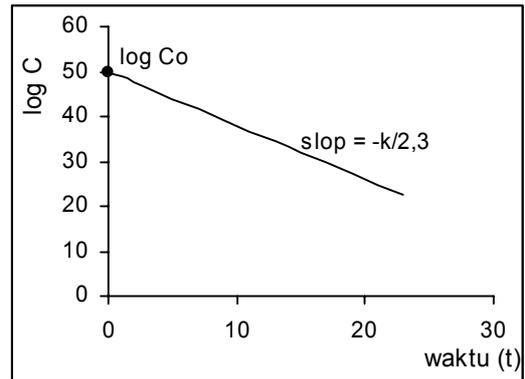
$$C = C_0 e^{-kt} \quad (4.5)$$

Bila $\ln = 2,3 \log$, persamaan (4.4) menjadi:

$$\log C = -\frac{kt}{2,3} + \log C_0 \quad (4.6)$$

Menurut persamaan ini, grafik hubungan $\log C$ terhadap t menghasilkan garis lurus. Intersep y adalah sama dengan $\log C_0$, dan slop garis sama dengan $-k/2,3$.

Kebanyakan proses (seperti difusi pasif, transpor transmembran terpasilitasi, metabolisme, dan ekskresi) pada konsentrasi yang rendah mengikuti reaksi orde kesatu. Reaksi orde nol umumnya berlaku pada konsentrasi yang tinggi, dimana enzim bekerja pada laju yang optimum dan peningkatan konsentrasi tidak mengakibatkan peningkatan jalu reaksi. Keadaan ini memberikan kinetika non-linier atau kejenuhan, dimana asumsi ini penting dipertimbangkan pada kasus keracunan. Lebih jauh akan didiskusikan berikut.



Gambar 4.3. Grafik persamaan 4.6.

Waktu paruh ($t_{1/2}$), menyatakan waktu yang perlukan oleh sejumlah xenobiotika atau konsentrasi xenobiotika untuk berkurang menjadi separuhnya. Waktu paruh reaksi orde ke satu dapat diperoleh dari persamaan berikut:

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k} \quad (4.7)$$

Dari persamaan di atas dapat disimpulkan bahwa, waktu paruh untuk reaksi orde kesatu adalah konstan tidak bergantung pada konsentrasi xenobiotika pada waktu tertentu, dimana waktu yang diperlukan untuk berkurang separuhnya adalah konstan.

Berbeda dengan reaksi orde nol, dimana waktu paruhnya berjalan tidak tetap. Harga $t_{1/2}$ reaksi orde nol adalah sebanding dengan jumlah atau konsentrasi awal xenobiotika dan berbanding terbalik dengan tetapan laju reaksi orde nol, dimana:

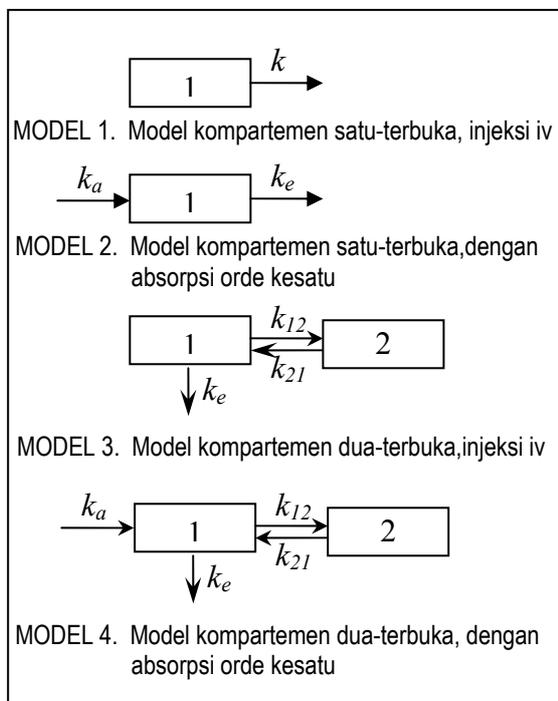
$$t_{1/2} = \frac{0,5 C_0}{k} \quad (4.8)$$

4.3. Berbagai pendekatan dari farmakokinetik

Secara filosofi terdapat tiga pendekatan dalam pemodelan farmakokinetik yaitu: model kompartemen, model fisiologi, dan model independen "bebas".

Pendekatan dalam model kompartemen adalah tubuh dapat dinyatakan sebagai suatu susunan, atau sistem dari kompartemen-kompartemen yang berhubungan secara timbal-balik satu dengan yang lainnya. Suatu kompartimen bukan suatu daerah fisiologik atau anatomik yang nyata, tetapi dianggap sebagai suatu jaringan atau kelompok jaringan yang mempunyai aliran darah dan afinitas obat yang sama. Dalam masing-masing kompartemen dianggap obat terdistribusi secara merata. Pencampuran obat dalam suatu

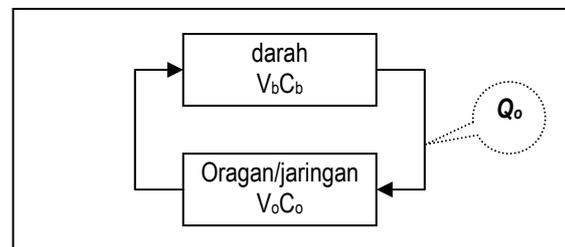
kompartemen terjadi secara cepat dan homogen serta dianggap "diaduk secara baik" sehingga kadar obat mewakili konsentrasi rata-rata dan tiap-tiap molekul obat mempunyai kemungkinan yang sama untuk meninggalkan kompartemen. Model kompartemen didasarkan atas anggapan linier, yang menggunakan persamaan diferensial linier. Kompartemen model merupakan gambaran kinetik, yang mengkarakterisasi laju absorpsi, disposisi, dan eliminasi dari suatu xenobiotika di dalam tubuh. Atas dasar tersebut, seharusnya pengertian suatu kompartemen dilandasi (dibatasi) atas laju dari suatu proses. Oleh sebab itu kompartemen disini tidak dapat didefinisikan sebagai suatu ruang, melainkan suatu poses yang memiliki laju yang sama.



Gambar 4.4.: Berbagai model kompartemen

Model fisiologik „model aliran“ merupakan model farmakokinetik yang didasarkan atas data anatomik dan fisiologik yang diketahui. Berbeda dengan pendekatan pada model kompartemen, dimana transpor xenobiotika antar kompartimen sebagian besar didasarkan pada proses reversibel atau irreversibel reaksi orde kesatu, sedangkan pada model fisiologik konsentrasi xenobiotika diberbagai jaringan diperkirakan melalui ukuran jaringan organ, aliran darah melalui pendekan laju aliran darah melalui organ atau jaringan, dan melalui percobaan ditentukan perbandingan konsentrasi antara jaringan dan darah. Aliran darah, ukuran jaringan dan

perbandingan xenobiotika dalam jaringan darah dapat berbeda sehubungan dengan kondisi fisiologik tertentu. Oleh karena itu, dalam model fisiologik pengaruh perubahan-perubahan ini terhadap distribusi obat harus diperhitungkan. Keuntungan dari model farmakokinetik yang didasarkan atas model fisiologik adalah dapat diterapkan pada beberapa spesies, dan dengan beberapa data hasil percobaan pada hewan sifat farmakokinetik xenobiotika pada manusia dapat diekstrapolasikan. Ekstrapolasi ini agak sulit dilakukan pada model kompartemen, karena volume distribusi dalam model kompartemen merupakan konsep matematik yang hubungannya tidak sederhana dengan volume dan aliran darah.



Gambar 4.5. Unit dasar model fisiologik. Q_o = laju aliran darah melalui organ/jaringan, V = volume organ, subkrip b = darah, o = organ/jaringan.

Model-independen farmakokinetik menyatakan suatu kecenderungan sekarang ini terjadi perubahan dari model-model yang sangat rumit "kompleks" ke suatu model yang lebih sederhana. Model independen farmakokinetik menggunakan pendekatan gambaran matematika murni dari profile konsentrasi baik obat maupun metabolitnya dalam darah atau plasma dan juga penghitungan parameter farmakokinetiknya tidak tergantung pada suatu struktur model tertentu. Hal yang mendasar dari pendekatan ini adalah menghindari penggunaan parameter kinetik yang tidak dapat secara tepat divalidasi dan juga parameter kinetik yang secara signifikan tidak bermakna secara anatomik maupun fisiologik.

4.4. Sistem kompartemen: pemodelan

Pendekatan sistem kompartemen telah dibahas sebelumnya, dimana dalam sistem ini tubuh dianggap sebagai suatu susunan, atau sistem dari kompartemen-kompartemen yang berhubungan secara timbal-balik satu dengan yang lainnya. Wagner (1993) dalam bukunya menuliskan terdapat banyak kemungkinan susunan kompartemen dalam tubuh untuk menggabarkan sifat farmakokinetik dari xenobiotika yang ada.

Dalam bahasan ini akan diulas model kompartemen dasar yang sering dipakai dalam farmakokinetik, yaitu model kompartemen-satu terbuka dengan rute pemberian secara injeksi dan oral. Sebagai pendalaman juga akan diulas sistem kompartemen dua-terbuka.

a) Kompartemen-satu terbuka

i) Pemberian obat secara intravenus (iv),

Jika suatu obat diberikan dalam bentuk injeksi intravena cepa (iv bolus), seluruh dosis obat masuk tubuh dengan segera. Dalam hal ini tidak terjadi absorpsi obat, dimana obat akan didistribusikan bersama sistem sirkulasi sistemik dan secara cepat berkesetimbangan di dalam tubuh. Dalam model ini juga dianggap bahwa berbagai perubahan kadar obat dalam plasma mencerminkan perubahan yang sebanding dengan kadar obat dalam jaringan. Tetapi, model ini tidak menganggap bahwa konsentrasi obat dalam tiap jaringan tersebut adalah sama pada berbagai waktu. Jumlah obat di dalam tubuh tidak dapat ditentukan secara langsung, melainkan dengan menentukan konsentrasi obat dalam plasma/darah setiap satuan waktu dan mengalikannya dengan *volume distribusinya* "Vd", yaitu volume dalam tubuh dinamakan obat tersebut melarut.

Eliminasi obat terjadi melalui ekskresi dan metabolisme, sehingga tetapan laju eliminasi "k" adalah jumlah dari laju eliminasi ekskresi "k_e", umumnya didominasi ekskresi urinasi, dan laju metabolisme "k_m", sehingga dapat dirumuskan sebagai:

$$k = k_e + k_m \quad (4.9)$$

Semua proses biologik dalam sistem ini dianggap mengikuti reaksi orde kesatu, sehingga laju perubahan jumlah obat dapat dirumuskan dengan:

$$\frac{dA_b}{dt} = -kA_b \quad (4.10)$$

Integrasi persamaan di atas menghasilkan persamaan berikut:

$$A_b = A_b^0 e^{-kt} \quad (4.11)$$

dimana $A_b^0 = D_b^0 =$ dosis iv obat "b" pada waktu $t=0$, $A_b =$ jumlah obat dalam tubuh pada waktu t .

Berdasarkan asumsi, bahwa dalam model ini terjadi distribusi yang seragam, maka konsentrasi obat dalam plasma adalah jumlah

obat di dalam tubuh dibagi dengan volume distribusinya, seperti pada persamaan berikut:

$$C_p = \frac{A_b}{V_d} \quad (4.12)$$

V_d merupakan "apparent volume distribution", yang selanjutnya disebut volume distribusi. Disebutkan dengan *apparent volume distribution* karena harga volume distribusi ini tidak mengandung suatu arti fisiologik yang sebenarnya dari pengertian anatomik.

Dengan substitusi persamaan (4.12) ke dalam persamaan (4.11) diperoleh persamaan berikut:

$$C_p = C_p^0 e^{-kt} \quad (4.13)$$

dimana $C_p =$ konsentrasi obat di plasma pada waktu t , $C_p^0 =$ konsentrasi obat di plasma pada $t=0$.

Apparent volume distribution " V_d " adalah suatu volume dimana suatu dosis obat terlarut menghasilkan konsentrasi awal di dalam plasma, C_p^0 , sehingga dapat dihitung dengan persamaan berikut:

$$V_d = \frac{D}{C_p^0} \quad (4.14)$$

Dalam percobaan injeksi iv bolus, C_p^0 dapat ditentukan dengan ekstrapolasi garis regresi ke sumbu Y (gambar 4.3).

Tetapan laju eliminasi menyatakan bagian hilangnya obat dari tubuh persatuan waktu. Pada reaksi orde kesatu tetapan laju eliminasi diperoleh dari slop garis dari persamaan (4.6) " $\log C = -\frac{kt}{2,3} + \log C_0$ ".

Clearance plasma "CL". Klirens obat adalah suatu ukuran eliminasi obat dari tubuh tanpa mempermasalahkan mekanisme prosesnya. Jadi klirens merupakan satuan kemampuan dari organisme (organ tubuh) untuk mengeliminasi suatu xenobiotika. Klirens dapat juga dimengerti dengan jumlah volume dari xenobiotika yang mampu dieliminasi oleh organ (organismus) persatuan waktu.

$$CL = \frac{\text{laju eliminasi}}{\text{konsentrasi plasma}} = \frac{\left[\frac{dA_b}{dt} \right]}{C_p} \quad (4.15)$$

Oleh sebab itu satuan clearance adalah volume perwaktu (misal, ml/min). Pada reaksi orde kesatu klirens adalah konstan. Substitusi

persamaan di atas dengan persamaan (4.10) diperoleh persamaan berikut:

$$CL = \frac{kA_b}{C_p}$$

dan berikutnya dengan mensubstitusi A_b , yang dari persamaan (4.12), maka diperoleh persamaan berikut:

$$CL = \frac{kC_p V_d}{C_p} = kV_d \quad (4.16)$$

Klirrens mungkin juga dapat dihitung tanpa harus mengetahui volume distribusi suatu obat, yaitu dengan menyusun ulang persamaan (4.15) akan diperoleh persamaan

$$\frac{dA_b}{dt} = CL \times C_p$$

Persamaan di atas dapat diintegrasikan sebagai berikut:

$$\int_0^{\infty} dA_b = CL \int_0^{\infty} C_p dt$$

Integral dari A_b dari $t=0$ sampai $t=\infty$ adalah sama dengan total dosis yang harus dieliminasi, sehingga $dA_b = \text{dosis}$, maka:

$$D_b^0 = CL \int_0^{\infty} C_p dt$$

$$D_b^0 = CL [AUC]_0^{\infty}$$

$$CL = \frac{D_b^0}{[AUC]_0^{\infty}} \quad (4.17)$$

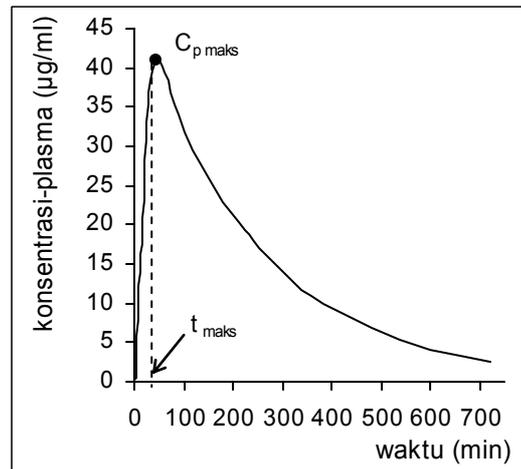
AUC "area under curve" adalah luas daerah dibawah kurve konsentrasi obat di plasma. Jika dari hubungan persamaan (4.16) dan (4.17) disatukan maka dapat digunakan untuk menghitung volume distribusi " V_d "

$$V_d = \frac{D_b^0}{k [AUC]_0^{\infty}} \quad (4.18)$$

ii) Pemberian obat secara oral,

Seperti telah disebutkan pada pembahasan fase kerja toksik, bahwa kasus keracunan sering melalui eksposisi toksikan jalur ini. Faktor-faktor seperti luas permukaan dinding usus, kecepatan pengosongan lambung, pergerakan saluran pencernaan, dan aliran darah ke tempat absorpsi, semuanya mempengaruhi laju dan jumlah absorpsi suatu xenobiotika. Walaupun terdapat variasi, keseluruhan laju absorpsi

xenobiotika dapat digambarkan secara matematik sebagai suatu proses order ke nol atau kesatu. Sebagian besar model farmakokinetik menganggap absorpsi mengikuti orde kesatu, kecuali apabila anggapan absorpsi orde nol memperbaiki model secara signifikan atau lebih teruji dengan percobaan.



Gambar 4.6. Jenis kurva kadar dalam plasma-waktu untuk obat yang diberikan secara oral dosis tunggal

Laju perubahan xenobiotika dalam tubuh, dA_b/dt , bergantung pada jalu absorpsi dan eliminasi xenobiotika. Laju perubahan ini sama dengan laju absorpsi dikurangi laju eliminasi:

$$\frac{dA_b}{dt} = \frac{dA_{Gl}}{dt} - \frac{dA_e}{dt} \quad (4.19)$$

dimana A_{Gl} = jumlah xenobiotika di dalam saluran pencernaan "gastro intestinal track", A_e = jumlah xenobiotika yang dieliminasi dari tubuh.

Jika laju absorpsi dianggap mengikuti orde kesatu, maka persamaan diferensial yang menggambarkan laju perubahan xenobiotika dalam tubuh:

$$\frac{dA_b}{dt} = F k_a A_{Gl} - k A_b \quad (4.20)$$

dimana F = fraksi xenobiotika yang terabsorpsi secara sistemik, k_a = laju absorpsi, dan jumlah xenobiotika yang akan diabsorpsi sama dengan dosis oral (D_0). Persamaan (4.20) diintegrasikan memberikan persamaan jumlah xenobiotika di dalam tubuh persatuan waktu, sebagai berikut:

$$A_b = \frac{F k_a D_0}{(k_a - k_e)} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t}) \quad (4.21)$$

Berdasarkan asumsi seperti pada persamaan (4.12), maka konsentrasi xenobiotika di plasma

persatuan waktu dapat dituliskan sebagai berikut:

$$C_p = \frac{Fk_a D_0}{V_d(k_a - k_e)} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t}) \quad (4.22)$$

Gambar yang khas dari konsentrasi xenobiotika dalam tubuh setelah dosis oral disajikan dalam gambar 4.6.

Konsentrasi maksimum "C_{p maks}", ditentukan oleh besaran tetapan laju absorpsi dan eliminasi xenobiotika tersebut. Waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi maksimum adalah *t_{maks}*. Konsentrasi maksimum juga disebut dengan konsentrasi puncak, dimana untuk toksikologi mempunyai arti yang penting, karena efek toksik suatu xenobiotika muncul apabila batasan konsentrasi toksik di dalam tubuh dilewati. Peningkatan laju absorpsi dan secara simultan penurunan laju eliminasi akan meningkatkan konsentrasi puncak xenobiotika tersebut. Pada penanganan suatu kasus keracunan biasanya hal kebalikannya yang dikerjakan, yaitu menurunkan laju absorpsi dan meningkatkan laju eliminasinya.

Area Under Curve, Baik klierens maupun volume distribusi diturunkan seperti pada persamaan (4.17) dan (4.18) selanjutnya dikoreksi dengan Fraksi xenobiotika yang terabsorpsi secara sistemik "F", sehingga klierens dihitung seperti berikut:

$$CL = \frac{D_o F}{[AUC]_0^\infty} \quad (4.23)$$

Jika harga F tidak diketahui biasanya klirens dihitung hanya dengan (D_o/AUC). Harga F dari suatu xenobiotika biasanya diperoleh dengan cara membandingkan data farmakokinetik yang diperoleh dengan pemberian injeksi bolus *iv*, sehingga:

$$CL = \frac{D_o F}{[AUC]_0} = \frac{D_{iv}}{[AUC]_{iv}} \quad (4.24)$$

$$F = \frac{D_{iv} [AUC]_0}{[AUC]_{iv} D_o}$$

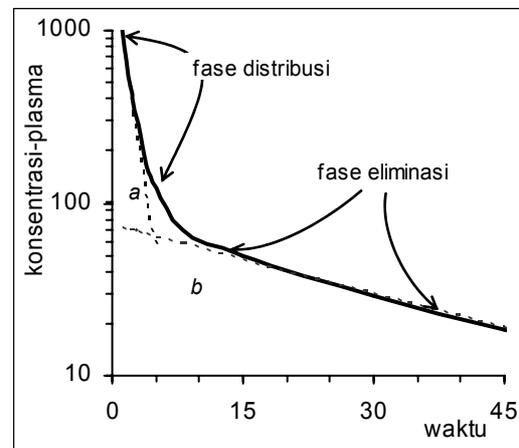
Harga F dapat juga dihitung dari jumlah xenobiotika yang terekskresi melalui urin sampai waktu *t*=∞,

$$F = \frac{A_{ex o}^\infty}{A_{ex iv}} \times \frac{D_{iv}}{D_o} \quad (4.25)$$

b) Kompartemen-dua terbuka

Dalam percobaan farmakokinetik, banyak ditemui bahwa disopsisi xenobiotika setelah pemberian injeksi *iv* bolus, tidak mengikuti model kompartemen satu-terbuka, dimana kurva kadar dalam plasma-waktu tidak menurun secara linier dimana terdapat tekukan (lihat gambar 4.7). Hal ini menunjukkan, bahwa laju distribusi xenobiotika tidak sama ke dalam berbagai jaringan yang berbeda. Jaringan-jaringan dengan perfusi yang tinggi mencapai kesetimbangan distribusi yang lebih cepat ketimbang jaringan perifer yang lainnya dengan perfusi darah yang lebih lambat.

Sehingga dalam hal ini tubuh dianggap terdiri dari dua kompartemen, yaitu kompartemen kesatu, dikenal sebagai kompartemen sentral, yaitu darah, cairan ekstra-selular, dan jaringan-jaringan dengan perfusi tinggi. Xenobiotika terdistribusi secara cepat dalam kompartemen sentral. Kompartemen kedua merupakan kompartemen jaringan, yang berisi jaringan-jaringan yang berkesetimbangan secara lebih lambat dengan xenobiotika. Dalam model ini menganggap eliminasi xenobiotika terjadi melalui kompartemen sentral.

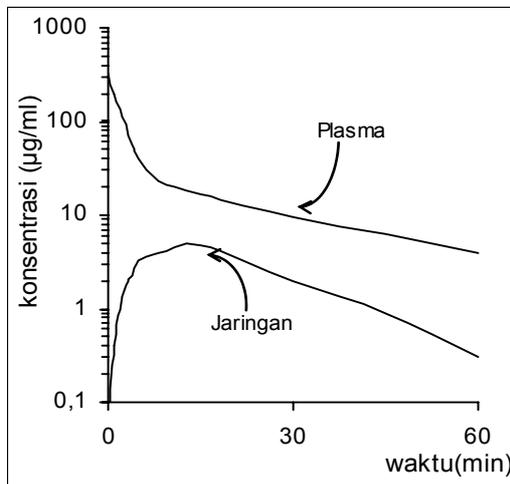


Gambar 4.7. Kurva kadar dalam plasma-waktu untuk model kompartemen-dua terbuka, dosis *iv* bolus.

Penurunan xenobiotika dalam kompartemen sentral yang cepat pada fase awal dikenal sebagai fase distribusi dari kurva (gambar 4.7, garis a). Pada suatu waktu xenobiotika mencapai keadaan setimbang antara kompartemen sentral dengan kompartemen jaringan yang diperfusi lebih kecil, selanjutnya disebut kompartemen perifer. Setelah kesetimbangan ini tercapai, hilangnya xenobiotika dari kompartemen sentral

merupakan suatu proses tunggal dari orde kesatu sebagai keseluruhan proses eliminasi xenobiotika dari tubuh. Proses kedua ini memiliki laju yang lebih lambat dari proses pertama "fase distribusi" dan dikenal sebagai fase eliminasi (gambar 4.7, garis b).

Dalam model ini diasumsikan bahwa pada saat awal injeksi *iv* bolus, $t = 0$, tidak terdapat xenobiotika dalam kompartemen perifer. Kemudian akan terjadi distribusi xenobiotika dari kompartemen sentral ke kompartemen perifer, yang ditandai dengan meningkatnya konsentrasi xenobiotika di kompartemen perifer sampai mencapai keadaan puncak (lihat gambar 4.8). Kemudian mulai menurun sehubungan perbedaan konsentrasi antara dua kompartemen yang kecil.



Gambar 4.8. Hubungan antara konsentrasi xenobiotika dalam kompartemen perifer dan sentral "plasma" untuk model kompartemen-dua terbuka.

Setelah injeksi sejumlah dosis secara *iv* bolus ke dalam sistem kompartemen-dua, maka konsentrasi xenobiotika dalam plasma " C_p " sebagai fungsi waktu dinyatakan sebagai berikut:

$$C_p = Ae^{-at} + Be^{-bt} \quad (4.26)$$

dimana A dan B adalah tetapan yang diperoleh dari intersep pada sumbu y untuk masing-masing segmen eksponensial dari kurva persamaan (4.26). Harga ini didapat dengan metode residual atau dengan komputer. A dan B adalah tetapan hibrida seperti ditunjukkan pada persamaan berikut:

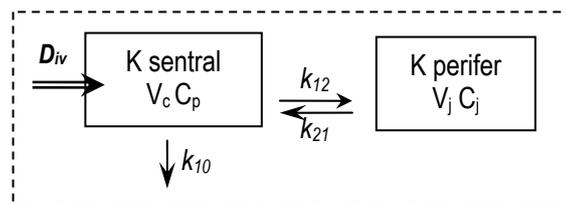
$$A = \frac{D_{iv}^0 (a - k_{21})}{V_c (a - b)} \quad (4.27)$$

$$B = \frac{D_{iv}^0 (k_{21} - a)}{V_c (a - b)} \quad (4.28)$$

Tetapan laju a dan b juga merupakan tetapan laju hibrida, yang menggambarkan tetapan laju untuk fase distribusi dan eliminasi. Tetapan laju a dan b ini diperoleh dari tetapan laju perpindahan xenobiotika antar kompartemen, yang dinyatakan sebagai *tetapan mikro* atau *tetapan transfer*. Tetapan mikro ini menggambarkan jumlah xenobiotika yang dipindahkan per satuan waktu dari satu kompartemen ke kompartemen yang lain. Harga tetapan mikro ini tidak ditentukan dengan pengukuran langsung karena konsentrasi xenobiotika dalam masing-masing kompartemen tidak dapat ditentukan secara langsung. Tetapan laju a dan b turunkan dari persamaan berikut:

$$a + b = k_{12} + k_{21} + k_{10} \quad (4.29)$$

$$ab = k_{21}k_{10} \quad (4.30)$$



Gambar 4.9.: Model kompartemen-dua terbuka, injeksi *iv* bolus

V_c = volume distribusi sentral, V_j = volume distribusi kompartemen jaringan, C_p = konsentrasi xenobiotika dalam plasma, C_j = konsentrasi dalam kompartemen jaringan

Pada prakteknya tetapan-tetapan farmakokinetik pada model kompartemen-dua ini diturunkan dari data percobaan, salah satu metode untuk itu yaitu metode residual "feathering" atau "peeling". Sebagai contoh, kurva konsentrasi-waktu suatu xenobiotika yang diberikan secara injeksi *iv* bolus pada gambar 4.10, (lihat tabel 4.1). Suatu obat diberikan secara *iv* bolus dengan dosis 800 mg kepada orang dewasa sehat. Cuplikan obat diambil setelah pemberian obat dan plasma dari masing-masing cuplikan ditetapkan kadarnya. Diperoleh data seperti pada tabel 4.1.

Jika data di atas dirajah pada kertas semilogaritma, diperoleh kurva seperti pada gambar 4.10. Dari bentuk kurva tersebut menunjukkan bahwa obat terdistribusi lebih dari satu kompartemen. Dari data di atas dengan suatu program farmakokinetik atau dengan metode residual dapat diperoleh persamaan seperti pada (4.26). Dari kurva

bieksponensial dalam gambar 4.10 dapat dilihat bahwa laju distribusi awal lebih cepat daripada laju eliminasi. Ini berarti tetapan laju reaksi a lebih besar daripada tetapan laju reaksi b . Oleh karena itu, pada waktu-waktu terminal selanjutnya Ae^{-at} akan mendekati nilai nol, sedangkan B masih mempunyai harga. Pada saat itu persamaan (4.26) menjadi:

$$C_p = Be^{-bt} \quad (4.31)$$

Dalam logaritma biasa adalah:

$$\log C_p = -\frac{bt}{2,3} + \log B \quad (4.32)$$

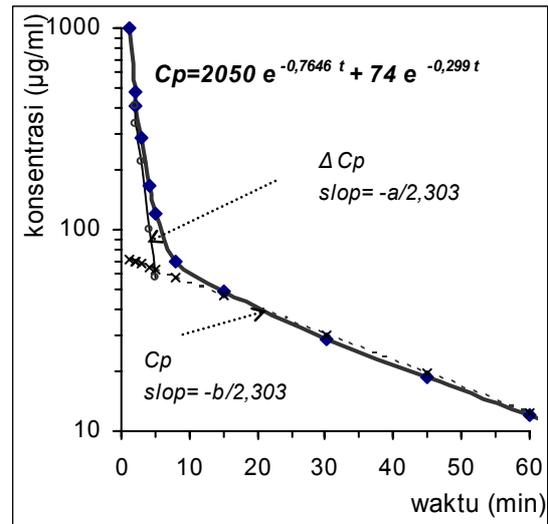
Tabel 4.1. Penggunaan metode residual

t (min)	C _p (µg/ml)	ln(C _p)	ln(C' _p)	C' _p	ΔC _p	ln(ΔC _p)
1,2	994		4,264	71	923	6,828
2	479		4,239	69	409	6,015
2,2	407		4,234	69	338	5,823
3	284		4,209	67	216	5,376
4	165		4,179	65	100	4,605
5	121		4,150	63	58	4,059
8	70	4,251				
15	50	3,907				
30	29	3,362				
45	19	2,919				
60	12	2,489				
90	5	1,633				

$\ln(C'_p)$ = data yang dihitung melalui persamaan regresi linier dari data C_p pada fase terminal, C'_p = antilog dari data ekstrapolasi, $\Delta C_p = C_p - C'_p$

Dengan menggunakan persamaan (4.32) dan metode regresi linier dari data $\ln(C_p)$ pada $t = 30$ s/d $t = 90$ menit, maka diperoleh persamaan regresi linier: $\ln(C_p) = -0,0299t + 4,2995$, dengan koefisien regresi „ $r = 0,999$ “. Dari persamaan regresi ini harga tetapan B dan b , yaitu $B = \exp(4,2995) = 74 \mu\text{g/ml}$ sedangkan tetapan laju $b = 0,0299 \text{ min}^{-1}$. Analog dengan persamaan (4.32) tetapan A dan a , dapat diturunkan dengan menggunakan data $\ln(\Delta C_p)$ pada $t = 1,2$ s/d $t = 4$, diperoleh persamaan regresi linier: $\ln(\Delta C_p) = -0,7646t + 7,6256$, sehingga diperoleh $A = \exp(7,6256) = 2050 \mu\text{g/ml}$, $a = 0,7646 \text{ min}^{-1}$. Dengan demikian persamaan kurva konsentrasi waktu dapat diturunkan menjadi:

$$C_p = 2050e^{-0,7646t} + 74e^{-0,0299t}$$



Gambar 4.10. Kurva konsentrasi-plasma-waktu untuk kompartemen-dua, yang diperoleh dari data tabel 4.1.

Sejumlah parameter farmakokinetik, selanjutnya dapat diperoleh dengan substitusi yang tepat dari tetapan laju reaksi a dan b serta, A dan B ke dalam persamaan:

$$C_{p0} = A + B \quad (4.33)$$

$$a + b = k_{12} + k_{21} + k_{10} \quad (4.34)$$

$$V_1 = \frac{D_{iv}}{A + b} \quad (4.35)$$

dimana V_1 adalah volume distribusi kompartemen sentral, dan

$$k_{21} = \frac{(Ab + Ba)}{A + B} \quad (4.36)$$

$$k_{10} = \frac{ab}{k_{21}} \quad (4.37)$$

$$k_{12} = a + b - k_{21} - k_{10} \quad (4.38)$$

Perlu diingat disini, bahwa k_{10} dan b bukan menggambarkan proses yang sama, karena k_{10} merupakan tetapan laju eliminasi dari kompartemen sentral, sedangkan b menggambarkan tetapan laju semua eliminasi dari tubuh (dan laju transfer dari jaringan, demikian juga eliminasi dari kompartemen sentral). Hubungan antara kedua tetapan laju ini dapat diturunkan dari persamaan (4.34):

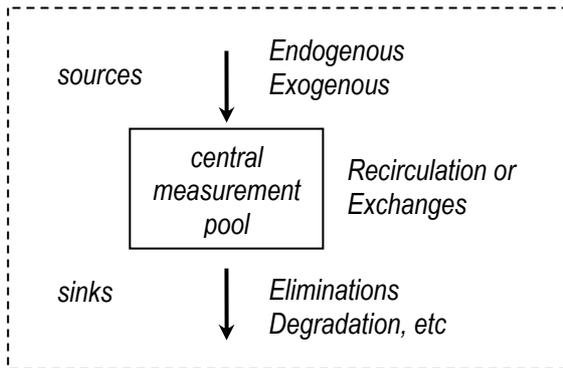
$$b = k_{10} + k_{21} + k_{12} - a$$

Jelaslah dari persamaan di atas ditunjukkan bahwa tetapan laju b adalah konstanta ibrida ("diturunkan"). Tetapan laju b digunakan untuk

menghitung waktu paruh terminal ($t_{1/2 \text{ terminal}} = 0,692/b$).

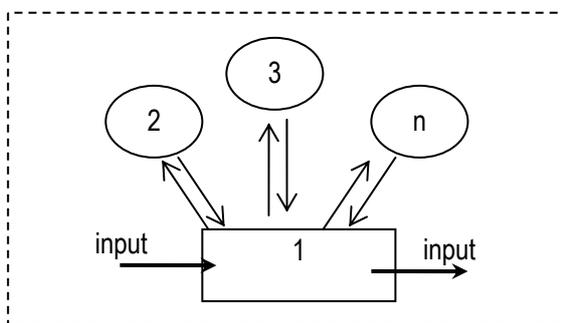
c) model independen-farmakokinetik

Model independen atau model bebas adalah pemodelan yang tidak bergantung pada suatu struktur pasti, sehingga model ini juga disebut dengan analisis non-kompartemen. Skema dari model ini digambarkan pada gambar 4.10.



Gambar 4.10. Skema dasar model non-kompartemen, disadur dari Wagner, 1993.

Dalam penerapannya skema model di atas dapat digambar ulang seperti pada gambar 4.11, dimana input dan eliminasi xenobiotika terjadi dari kompartemen sentral. Xenobiotika bergerak masuk atau meninggalkan kompartemen sentral menuju sejumlah "n-1" kompartemen perifer dengan konstanta laju yang tidak didefinisikan dan harus kembali ke kompartemen sentral agar dapat dieliminasi dari dalam tubuh. Untuk proses biologi yang linier, pada model ini diasumsikan, bahwa semua proses tersebut berlangsung mengikuti orde reaksi kesatu.



Gambar 4.11. Skema model n-kompartemen terbuka, disadur dari Wagner, 1993.

Kurva konsentrasi suatu xenobiotika di dalam cairan tubuh merupakan jumlah dari proses invasi, distribusi, dan eliminasi. Proses invasi digambarkan sebagai fungsi input „ $I(t)$ “ dan proses

ini menggambarkan bagaimana suatu xenobiotika mencapai sirkulasi sistemik. Proses distribusi dan eliminasi dirangkum ke dalam fungsi disposisi „ $fd(t)$ “. Sehingga kurva-konsentrasi-waktu (konsentrasi profil) suatu xenobiotika merupakan gabungan dari fungsi input dan disposisi dari xenobiotika tersebut. Persamaan matematis dari fungsi ini dapat ditulis dengan menggunakan operasi konvolusi. Operasi ini ditandai dengan asterik (*), sehingga konsentrasi profil suatu xenobiotika dapat ditulis sebagai:

$$[C](t) = I(t) * fd(t) \tag{4.39}$$

Laju invasi dan disposisi mengikuti hukum kinetika orde ke pertama artinya laju invasi dan disposisi berbanding lurus dengan konsentrasi xenobiotika. Secara umum fungsi disposisi ini digambarkan sebagai jumlah fungsi eksponensial:

$$fd(t) = \sum_{i=1}^n \alpha_i e^{-\lambda_i t} \tag{4.40}$$

- α_i dan λ_i = parameter disposisi
- n = jumlah fungsi eksponensial (jumlah dari kompartemen)
- t = waktu

Jika suatu xenobiotika diberikan secara intravenus dan perubahan konsentrasinya mengikuti hukum kinetika orde ke pertama, maka fungsi profil konsentrasinya dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$[C](t) = D^{iv} \sum_{i=1}^n \alpha_i e^{-\lambda_i t} \tag{4.41}$$

Target analisis toksikologi tidaklah hanya senyawa induk, melainkan juga metabolitnya. Memperhatikan hubungan konsentrasi senyawa induk dan metabolit pada setiap waktu dapat menggambarkan keseluruhan jaringan proses farmakokinetik. Konstelasi konsentrasi antara senyawa induk dan metabolitnya sebagai fungsi waktu merupakan hal yang penting bagi toksikolog forensik dalam menginterpretasikan hasil analisis berkaitan dengan pertanyaan kapan suatu paparan itu terjadi. Oleh sebab itu disini dipandang perlu untuk menjelaskan model metabolit kinetik.

Dalam menganalisis metabolit kinetik digunakan istilah senyawa induk (p) dan juga metabolit primer (m_i). Metabolit kinetik adalah analisa matematis dari profil konsentrasi senyawa induk dan metabolit yang terbentuk. Sampai saat ini terdapat beberapa model untuk menganalisa

metabolit kinetik dari suatu xenobiotika, yaitu: model kompartemen klasik, model fisiologi, dan model kompartemen terbuka (Wirasuta, 2004).

Banyak xenobiotika di dalam tubuh tidak mengikuti model satu kompartemen, sehingga dalam melakukan analisis matematik metabolit kinetik xenobiotika seperti ini akan sangat kompleks. Masalah ini akan lebih mudah dipecahkan apabila analisa matematisnya dengan menggunakan model kompartemen terbuka, dimana persamaan matematis diselesaikan dengan menggunakan *Transformasi Laplace* (Weiss 1998, Wirasuta 2004). Konsep dari model ini didasarkan pada asumsi bahwa perubahan konsentrasi xenobiotika dan metabolitnya di dalam tubuh mengikuti hukum kinetik orde pertama, sehingga profil konsentrasi suatu xenobiotika dapat digambarkan sebagai jumlah persamaan eksponensial. Jika xenobiotika (senyawa induk „p“ diberikan secara intravenus maka profil konsentrasinya seperti yang tertulis dalam persamaan 4.41). Tranformasi persamaan tersebut ke daerah Laplace memberikan persamaan berikut ini:

$$[p](s) = D_p^{iv} \sum_{i=1}^{n_p} \left(\frac{\alpha_{i_p}}{(s + \lambda_{i_p})} \right) \quad (4.42)$$

Reaksi biokimia pembentukan metabolit primer dan transpor metabolit yang terbentuk dari tempat reaksi metabolisme ke sirkulasi sistemik membutuhkan waktu. Laju reaksi dan transpor ini dikenal dengan fungsi waktu-transit-metabolisme „ $\Psi_{p_m}(t)$ “ (Weiss 1998). Jika metabolisme berlangsung di hati, maka fungsi ini dikenal dengan fungsi waktu-transit-metabolisme-hepatika, fungsi ini ditulis sebagai:

$$\Psi_{p_m}(s) = \frac{\lambda_p}{(s + \lambda_p)} \quad (4.43)$$

λ_{p_m} = konstanta waktu dari fungsi-waktu-transit-metabolisme

Fungsi input dari biosintesa metabolit primer „ $I_m(s)$ “ adalah (Weiss, 1998):

$$I_m(s) = F_{p_m} CL_p \Psi_{p_m}(s) [p](s) \quad (4.44)$$

F_{p_m} = Fraksi dari senyawa induk „p“ yang terbentuk menjadi metabolit primer

CL_p = Clearance senyawa induk

$\Psi_{p_m}(s)$ = Fungsi waktu-transit-metabolisme dari senyawa induk membentuk metabolit primer

Menurut persamaan (4.39), maka profil konsentrasi metabolit primer adalah:

$$[m](s) = I_m(s) f d_m(s) \quad (4.45)$$

$$[m](s) = F_{p_m} CL_p \Psi_{p_m}(s) D_p^{iv} \sum_{i=1}^{n_p} \left(\frac{\alpha_{i_p}}{(s + \lambda_{i_p})} \right) \sum_{i=1}^{n_m} \left(\frac{\alpha_{i_m}}{(s + \lambda_{i_m})} \right) \quad (4.46)$$

Klirrens (CL) adalah satuan kemampuan dari organisme (organ tubuh) untuk mengeliminasi suatu xenobiotika. Dari persamaan (4.17) merupakan perbandingan antara dosis *iv* dan AUC sampai t mendekati takberhingga

$$CL = \frac{D_b^0}{[AUC]_0^\infty}$$

Persamaan untuk mengitung AUC_∞ dapat diturunkan melalui persamaan (4.42), yaitu:

$$AUC_\infty = \lim_{s \rightarrow 0} [C](s) \quad (CHAN, 1982) \quad (4.47)$$

Persamaan (4.42) disubstitusikan ke persamaan (4.47), sehingga diperoleh persamaan berikut:

$$AUC_\infty = D^{iv} \left(\sum_{i=1}^n \frac{\alpha_i}{\lambda_i} \right) \quad (4.48)$$

Persamaan di atas disubstitusikan ke persamaan (4.17), sehingga klirrens dapat dihitung:

$$CL = \frac{1}{\sum_{i=1}^n \frac{\alpha_i}{\lambda_i}} \quad (4.49)$$

Waktu paruh ($t_{1/2}$) adalah waktu yang dibutuhkan oleh xenobiotika tereliminasi menjadi setengah konsentrasi awalnya. Waktu paruh pada fase akhir disposisi (fase eliminasi) dikenal sebagai waktu paruh terminal ($t_{1/2z}$). Huruf z menandakan fase akhir disposisi. Fase ini biasanya ditunjukkan oleh proses farmakokintik yang paling lambat. Waktu paruh dari metabolit yang diperoleh dari penghitungan secara logaritma kurva-konsentrasi-waktu metabolit dari senyawa induk biasanya disebut dengan waktu paruh semu "appearance half life time" ($t_{1/2app}$). Waktu paruh setiap fase disposisi, dimana laju eliminasinya memenuhi hukum kinetika orde pertama, dapat dihitung dengan :

$$t_{1/2i} = \ln 2 / \lambda_i \quad (4.50)$$

Dari persamaan di atas tampak bahwa untuk laju eliminasi orde ke pertama, $t_{1/2}$ adalah konstan.

Tanpa perlu memperhatikan berapa jumlah atau konsentrasi xenobiotika pada keadaan awal, maka waktu yang diperlukan untuk berkurang menjadi separuhnya adalah konstan

Volume distribusi (Vd) adalah volume virtual, dimana kelihatannya suatu xenobiotika terdistribusi atau di mana dianggap xenobiotika tersebut terlarut. Volume distribusi menyatakan suatu faktor yang harus diperhitungkan dalam memperkirakan jumlah xenobiotika dalam tubuh dari konsentrasi xenobiotika yang ditemukan dalam kompartimen cuplikan.

Untuk sebagian besar xenobiotika dianggap bahwa xenobiotika bersetimbangan secara cepat dalam tubuh. Tiap jaringan dapat mengandung suatu konsentrasi xenobiotika yang berbeda sehubungan dengan perbedaan afinitas xenobiotika terhadap jaringan tersebut. Oleh karena itu volume distribusi tidak mengandung suatu arti fisiologi yang sebenarnya dari

Dengan asumsi, bahwa tubuh manusia dapat diandaikan sebagai satu ruang distribusi (model satu kompartemen), maka pada pemakaian injeksi intravenus "*injeksi bolus*" ratio antara dosis dan konsentrasi awal ($[C]_0$) adalah menunjukkan volume distribusi xenobiotika tersebut.

$$V = D^{iv} / [C]_0 \quad (4.51)$$

Dalam kinetika kompartemen ganda kita dapat menganggap secara matematik volume hipotetik, seperti volume dari kompartemen sentral (V_c) dan volume kompartemen perifer atau kompartemen jaringan (V_p). Volume distribusi, yang dihitung pada keadaan tunak "*steady state*", dimana laju obat masuk dan keluar dari dan ke kompartemen perifer adalah sama, disebut dengan volume distribusi dalam keadaan tunak. Volume distribusi area adalah volume hipotetik yang dihitung melalui persamaan berikut:

$$V_\beta = V_{area} = D / \lambda_z [AUC]_0^\infty \quad (4.52)$$

Oleh karena clearance total sama dengan $D / [AUC]_0^\infty$, maka V_β dapat dinyatakan dalam clearance dengan tetapan laju eliminasi pada fase terminal (λ_z),

$$V_\beta = V_{area} = CL / \lambda_z \quad (4.53)$$

Volume distribusi area dipengaruhi oleh laju eliminasi obat pada fase terminal dan clearance total obat dari dalam tubuh. Perubahan ini mungkin diakibat oleh perubahan fungsi organ tubuh (ginjal, hati). Sedangkan volume distribusi pada keadaan tunak tidak dipengaruhi perubahan eliminasi obat.

Datar Pustaka

1. Chen, Z.R., Somogyi, A.A., Reynolds, G. dan Bochner, F. (1991), "Disposition and metabolism of codeine after single and chronic doses in one poor and seven extensive metabolisers", Br. J. clin. Pharmacol., 31: 381-390
2. Weiss, M. (1990), "Theoretische Pharmakokinetik; Modellierung, Datenanalyse, Dosierungsoptimierung", Verl. Gesundheit GmbH, Berlin.
3. Weiss, M. (1998), "Analysis of metabolite formation pharmacokinetics after intravenous and oral administration of the parent drug using inverse Laplace-transformation", Drug Metab. Dispos., 26: 562-565
4. Wirasuta I M.A.G. (2004), Untersuchung zur Metabolisierung und Ausscheidung von Heroin im menschlichen Körper. Ein Beitrag zur Verbesserung der Opiatbefundinterpretation, Cuvillier Verlag, Göttingen.
5. Wagner, J.G. (1993), "Pharmacokinetics for the pharmaceutical scientist", Technomic Pub., Lancaster-Basel.
6. Rowland, M. and Tozer, T.N. (1980), "Clinical pharmacokinetics: Concepts and applications", Lea & Febiger, Philadelphia.
7. Shargel, L. dan Andrew, B.C.L. (1985) "Biofarmaseutika dan Farmakokinetika Terapan", terj. Fasich et al., Airlangga Press, Surabaya.

BAB V

HITUNGAN DALAM TOKSIKOLOGI DAN FAKTOR PENENTU TOKSISITAS

Tujuan Instruksional Umum (TIU) (C2):

Setelah mengikuti materi ini peserta didik dapat memahami dan menjelaskan hubungan dosis-kerja, dosis-respon, dan waktu-kerja serta faktor-faktor yang mempengaruhi toksisitas xenobiotika dengan benar.

Tujuan Instruksional Khusus (TIK) (C2):

Setelah mendiskusikan materi ini peserta didik diharapkan:

- dapat memahami hubungan dosis-kerja,
- dapat memahami hubungan dosis-respon,
- dapat memahami hubungan waktu-kerja,
- dapat menjelaskan faktor-faktor yang mempengaruhi toksisitas suatu xenobiotika dalam tubuh organisme, dan memahami komponen penting dalam toksikologi yang berhubungan dengan terjadinya efek toksikologi.

5.1. PENDAHULUAN

Kita telah membicarakan, bahwa respons biologis "efek farmakologis/toksik" ditentukan oleh afinitas xenobiotika terhadap reseptor dan juga jumlah xenobiotika yang menduduki reseptor (konsentrasi xenobiotika pada reseptor). Kemampuan suatu xenobiotika untuk mencapai reseptor dan faktor yang berpengaruh, telah dibahas pada sub bahasan fase toksikogenetik, ditentukan oleh beberapa faktor seperti: sifat fisikokimia, bentuk farmasetika, tempat kontak dan faktor psikologi organisme. Dalam prakteknya diperlukan suatu sistem yang ideal, yang dapat menggambarkan kekerabatan antara respon dan dosis (konsentrasi xenobiotika), dosis dan kerja "afinitas intrinsik", serta hubungan antara waktu dan kerja. Sistem ini dapat dijadikan dasar oleh seorang toksikolog dalam menentukan ambang batas minimal konsentrasi toksikan dinyatakan berbahaya atau oleh seorang dokter dalam memilih obat dan memberi dosis yang tepat, guna mendapatkan suatu keputusan terapeutik yang rasional.

Bila dapat dianggap bahwa efek akhir dari suatu paparan diwujudkan sebagai ada respon menyeluruh atau sama sekali tidak ada respon, maka haruslah terdapat suatu kisaran konsentrasi xenobiotika yang akan memberikan suatu respon "efek" bertingkat pada suatu tempat diantara dua titik ekstrim tersebut. Percobaan penetapan kisaran kadar "dosis" ini merupakan dasar kekerabatan antara dosis dan respon.

Dalam praktisnya, pada suatu penelitian biologis sering sekelompok sampel, seperti sel tunggal "bakteri", atau sekelompok hewan percobaan, dapat dianggap sebagai suatu populasi mekanisme biologi yang seragam, dan karena itu mungkin dapat dipejankan dengan suatu kadar atau dosis dari xenobiotika tertentu yang telah diseleksi secara tepat. Namun anggapan ini tidak selalu tepat dimana perbedaan individual turut memberikan perbedaan respon pada jumlah pejanan xenobiotika yang sama.

Bila suatu xenobiotika mampu menimbulkan efek yang dapat diamati, seperti kematian, perubahan mekanisme biologi, maka dosis xenobiotika itu dapat dipilih agar dapat menimbulkan efek tersebut. Dan lagi, bila efek tersebut dapat dikuantitatifkan, maka percobaannya akan menunjukkan bahwa tidak seluruh anggota kelompok memberi respon yang secara kuantitatif identik terhadap sejumlah dosis yang sama. Kiranya beberapa hewan percobaan akan memberikan respon yang hebat, sedangkan yang lain bahkan sama sekali tidak menunjukkan respon. Jadi apa yang telah dianggap sebagai "sama sekali ada atau sama sekali tak ada respon" hanya berlaku untuk suatu anggota tunggal dari kelompok uji tersebut, dan ternyata respons merupakan hubungan yang benar-benar bertingkat bila dilihat dari keseluruhan kelompok hewan uji.

Dalam sub bahasan berikut ini kita akan mengulas bagaimana cara memperoleh hubungan antara dosis-respon, dosis-kerja, dan kerja dan waktu, serta makna dari kekerabatan tersebut dan pada akhir bagian akan diulas faktor-faktor yang berpengaruh atau menentukan resiko dalam lingkungan zat berbahaya.

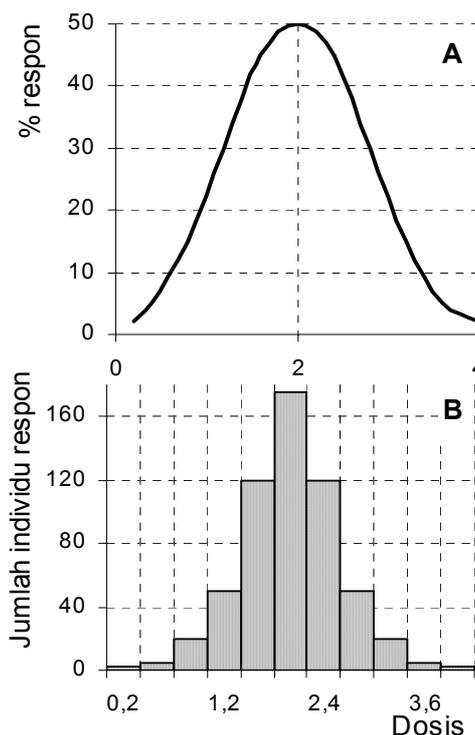
5.2. Hubungan Dosis-Respon

Hubungan dosis-respon menggambarkan suatu distribusi frekuensi individu yang memberikan respons pada rentang dosis tertentu (gambar 5.1). Bila distribusi frekuensi tersebut dibuat kumulatif maka akan diperoleh kurva berbentuk sigmoid yang umumnya disebut kurva dosis-persen responder (gambar 5.2). Pada dasarnya kurva hubungan dosis-respon menunjukkan variasi individual dari dosis yang diperlukan untuk menimbulkan suatu efek tertentu.

a. Frekuensi respon - respon kumulatif

Dalam percobaan toksikologi menggunakan hewan uji, biasanya digunakan hewan dalam satu seri anggota spesies tertentu yang dianggap seragam bila diberikan suatu dosis xenobiotika uji guna menimbulkan suatu respon yang identik. Data yang diperoleh dari suatu percobaan seperti itu diplot dalam suatu bentuk kurva distribusi atau kurva frekuensi-respon (lihat gambar 5.1).

Plot seperti pada gambar 5.1, seringkali disebut sebagai kurva respon kuantal, karena kurva tersebut menggambarkan kisaran dosis yang diperlukan untuk menimbulkan respon yang secara kuantitatif identik dalam suatu populasi subjek uji yang besar. Yang dimaksud respon bersifat *kuantal* (*all or none*) adalah ada atau tidak sama sekali respon pada hewan uji. Kurva frekuensi-respon menunjukkan bahwa persentase atau jumlah dari hewan uji yang memberikan respon secara kuantitatif identik pada pemberian sejumlah dosis tertentu. Dari kurva tersebut terlihat, dimana beberapa hewan akan memperlihatkan respon yang sama pada dosis yang rendah sedangkan yang lainnya memerlukan dosis yang lebih tinggi. Kurva seperti di atas, mengikuti pola distribusi *Gaussian*, namun berbeda dalam praktisnya distribusi suatu frekuensi respon tidak selalu memenuhi pola distribusi *Gaussian*.



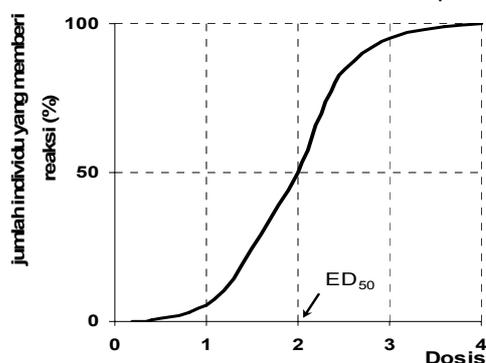
Gambar 5.1. Plot frekuensi-respon hipotesis (A = % respon, B = jumlah individu yang memberi respon) setelah pemberian suatu xenobiotika uji pada suatu spesimen biologi yang seragam.

Pada prakteknya baik uji toksikologi maupun farmakologi, dimana percobaan *invivo* tidak semudah pada percobaan *invitro*. Karena secara *invivo*, terdapat sejumlah reaksi umpan balik yang dapat terjadi, sebagai contoh: misalnya zat yang bekerja mengubah tekanan darah. Dengan bertambahnya perubahan tekanan darah maka mekanisme *homeostasis* juga akan mengubah lebih banyak hubungan antara dosis dan efek. Kenaikan dosis biasanya akan menyebabkan lebih banyak sistem organ yang dikenai dan akan memberikan efek kerja yang jauh berbeda. Pada efek toksik akan menimbulkan kematian, berbagai sistem organ akan banyak mengalami kegagalan satu persatu. Sebaliknya, jumlah individu yang menunjukkan efek toksik atau efek terapeutic tergantung dari dosisnya.

Dalam toksikologi, kurva frekuensi-respon biasanya tidak dipergunakan. Melainkan, adalah lazim mengplot data dalam bentuk kurva yang menghubungkan dosis suatu xenobiotika uji dengan persentase kumulatif hewan uji yang memperlihatkan respon. Kurva semacam itu

biasanya dikenal sebagai kurva dosis-respon (gambar 5.2).

Hanya melalui suatu percobaan maka kita dapat memilih dosis dimana seluruh hewan akan memberikan respon (misalnya mati) atau seluruh hewan uji tidak memberikan respon. Dosis awal mungkin saja dosis yang demikian kecil sehingga tidak ada efek "mati" yang dapat diwujudkan oleh hewan uji. Pada kelompok hewan berikutnya, dosisnya ditingkatkan dengan suatu perkalian tetap, misal dua atau berdasarkan hitungan logaritma, sampai pada akhirnya ditemukan suatu dosis yang cukup tinggi yang bila diberikan, akan mematikan seluruh hewan dalam kelompok itu.



Gambar 5.2. Kurva hubungan respon-dosis hipotesis dari suatu xenobiotika uji yang dipemberikan pada populasi spesimen biologi yang seragam.

b) Konsep statistika dan besaran aktivitas 50%

Gambar 5.2 menjelaskan suatu konsep, dimana dosis suatu xenobiotika mungkin cukup kecil sehingga tidak menimbulkan efek kematian, namun bila dosis dinaikkan, hingga diperoleh suatu kurva sigmoid, sehingga pada dosis yang cukup tinggi, 100% hewan uji mati sebagai akibat pemejanaan xenobiotika uji. Hubungan ini menggambarkan bahwa respon yang timbul langsung berkaitan dengan kadar/dosis dari suatu senyawa yang ada. Sehingga tidak dapat disangkal bahwa bahaya atau amannya suatu senyawa kimia itu tergantung pada dosis yang diberikan.

Kurva pada gambar 5.2 menggambarkan bagaimana diperoleh suatu dosis dimana 50% dari populasi menunjukkan respon. Dalam toksikologi, jumlah dosis yang menyebabkan 50% individu memberikan reaksi (respon) digunakan sebagai besaran aktivitas (seperti, ED_{50} = effective dose 50% atau LD_{50} = lethal dose 50%) dari xenobiotika

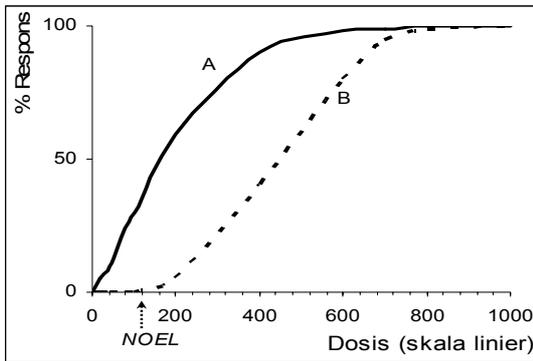
uji. Besaran aktivitas 50% adalah suatu harga sebenarnya yang diperoleh secara statistika. Ini merupakan suatu harga perhitungan yang menggambarkan estimasi yang paling baik dari dosis yang diperlukan untuk menimbulkan respon pada 50% individu uji, karenanya selalu disertai dengan suatu rataan estimasi dari harga kesalahannya, seperti probabilitas kisaran nilainya. Terdapat beberapa metode untuk melakukan perhitungan tersebut. Metode yang paling lazim digunakan ialah metode grafik *Litchfield* dan *Wilcoxon* (1949), metode kertas probit logaritma dari *Miller* dan *Tainter* (1944), dan tatacara menemukan kisaran dari *Weil* (1952).

Pada gambar di atas harga ED_{50} diperoleh dari kurva dengan menarik angka 50% dari dosis yang memberikan efek uji, kemudian ditarik garis vertikal. Penentuan LD_{50} dilakukan dengan cara yang serupa, yaitu menarik garis mendatar dari titik angka kematian 50% pada ordinat sampai titik tertentu yang memotong kurva tersebut selanjutnya dari titik potong tersebut, ditarik garis vertikal sehingga memotong sumbu absis.

Sehubungan dengan ketoksikan racun, bentuk kurva bagian awal kekerabatan dosis-respon lebih relevan untuk dikaji daripada keseluruhan kurva. Hal ini berkaitan dengan *nilai ambang pemejanaan* racun, yaitu takaran pemejanaan dimana individu tidak menunjukkan efek atau respons toksik yang dapat terukur atau teramati. Takaran ambang ini merupakan batas aman-ketoksikan racun, yang lazimnya disebut *Kadar Efek-toksik yang Tidak Teramati* (KETT) atau *no observed effect level* (NOEL). Jadi NOEL menggambarkan takaran pemejanaan tertinggi yang tidak menyebabkan timbulnya efek toksik atau kematian pada diri subyek uji. Nilai ambang batas ini digunakan untuk menentukan nilai batas aman suatu toksikan dapat terserap oleh organisme tanpa menimbulkan efek toksik.

Konsep NOEL pada umumnya dapat diterima untuk sebagian besar jenis wujud efek toksik, tetapi untuk beberapa efek toksik seperti karsinogenik yang diperantrai oleh mekanisme genotoksik, konsep itu merupakan masalah yang masih diperdebatkan. Dalam karsinogenesis, bila kurva takaran-respons diekstrapolasi ke arah basis, biasanya melintas titik nol (gambar 5.3) Artinya: dengan teknik analisa yang ada, tidak terlihat NOEL, sehingga tidak dapat disimpulkan

batas aman pemejanan, karena semua peringkat takaran pemejanan yang diuji merupakan efek toksik.



Gambar 5.3. Perbandingan hubungan dosis-respons zat A (tanpa NOEL) dan B (dengan NOEL).

Jadi dari kasus takaran pemejanan tunggal (pemejanan akut) pada hubungan dosis dan respon, terdapat parameter kuantitatif utama ketoksikan racun, yaitu: LD₅₀ dan NOEL.

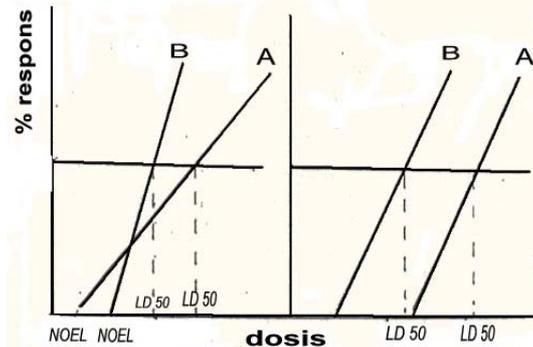
Harga LD₅₀ merupakan tolak ukur toksisitas akut racun. Semakin kecil harga LD₅₀, racun berarti semakin besar potensi toksik atau toksisitas akut racun, yang kriterian tersaji pada tabel 5.1. Harga NOEL merupakan parameter batas aman dosis pemejanan racun yakni : takaran tertinggi yang tidak menimbulkan efek toksik atau kematian subjek uji

Tabel 5.1. Kriteria Ketoksikan akut xenobiotika

	KRITERIA	LD ₅₀ (mg/kg)
1	Luar biasa toksik	1 atau kurang
2	Sangat toksik	1 – 50
3	Cukup toksik	50 – 500
4	Sedikit toksik	500 – 5000
5	Praktis tidak toksik	5000 – 15000
6	Relatif Kurang berbahaya	Lebih dari 15000

LD₅₀ hanya menggambarkan potensi racun relatif terhadap racun yang lain (potensi relatif). Jadi kedua parameter tersebut tidak menggambarkan batas aman dosis pemejanan. Parameter yang bisa menggambarkan hal tersebut adalah NOEL. Artinya, meskipun LD₅₀ racun (A) lebih besar daripada LD₅₀ racun (B) atau ketoksikan akut (A) lebih besar daripada (B), tidak berarti racun (A) lebih aman daripada racun (B). Hal ini tergantung dari nilai NOEL. Misal harga NOEL (A) lebih kecil dibanding dengan (B), maka batas aman dosis

pemejanan racun (B) lebih besar daripada (A), meskipun toksisitas akut (B) lebih besar daripada (A). Hal dapat terjadi, terutama bila kurva kekerabatan dosis-respons yang dibandingkan tidak sejajar (gambar 5.4, a), misal pada mekanisme dan wujud toksik A dan B berbeda. Tapi bila kurva yang dibandingkan adalah sejajar (gambar 5.4.b.) mungkin perbedaan toksisitas akut berbanding lurus dengan perbedaan batas aman dosis pemejanan.

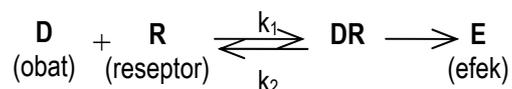


Gambar 5.4. Perbandingan kurva hubungan dosis-respons antara racun A dan racun B.

5.3. Hubungan Dosis – Kerja

Hubungan dosis-kerja dikenal juga dengan hubungan dosis dengan intensitas efek. Telah dibahas sebelumnya, bahwa pada umumnya kerja (efek) biologik suatu xenobiotika timbul apabila terjadi interaksi/ikatan antara reseptor dan xenobiotika. Kekerabatan ini didasari oleh hubungan antara dosis dan tempat kerja sesungguhnya obat yaitu: reseptor. Menurut *teori pendudukan reseptor (resptor occupancy)* yaitu intensitas efek obat berbanding lurus dengan fraksi reseptor yang diduduki atau diikatnya, dan intensitas efek mencapai maksimal apabila semua reseptor diduduki oleh obat.

Secara sistematis proses ini dapat digambarkan seperti dengan reaksi kesetimbangan yang didasarkan dari hukum kekelan massa pada gambar 5.5, berikut ini:



Gambar 5.5. Reaksi skematis antara ikatan reseptor dan obat hingga munculnya suatu efek

Interaksi obat-reseptor ini adalah analog dengan interaksi substrat-enzim, oleh sebab itu akan berlaku persamaan *Michaelis-Menten*:

$$E = \frac{E_{\max} [D]}{K_D + [D]} \quad (5.1)$$

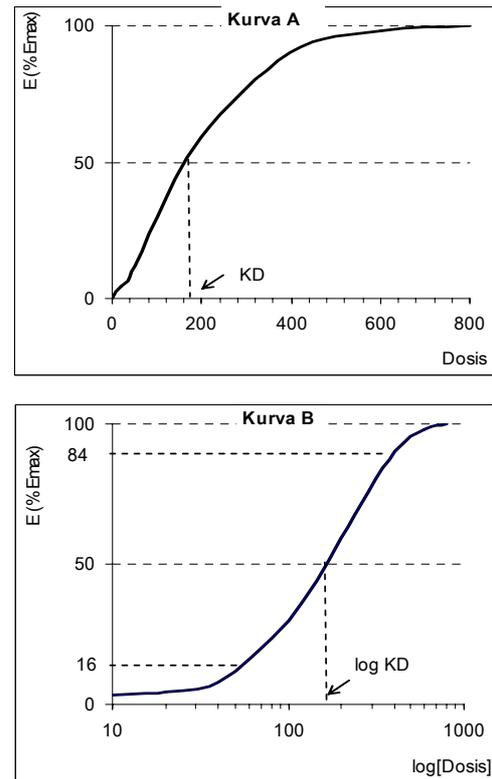
dimana E = intensitas efek obat, E_{\max} = efek maksimum, $[D]$ = kadar obat bebas, $K_D = \frac{k_2}{k_1}$ = konstanta disosiasi kompleks obat-reseptor. Jadi efek "E" merupakan fungsi sederhana dari konsentrasi kompleks xenobiotika terbentuk "DR". Bila $K_D = [D]$, maka

$$E = \frac{E_{\max} [D]}{[D] + [D]} = \frac{1}{2} E_{\max} \quad (5.2)$$

Ini berarti 50% reseptor diduduki oleh obat. Hubungan ini dapat ditulis dengan fungsi $E=f[DR]$, dimana f adalah kuosien jumlah reseptor yang diduduki. Jika $f=1$ maka berarti semua reseptor diduduki dan efek yang diberikan adalah 100%.

Hubungan antara kadar "dosis obat $[D]$ " dan besarnya efek E umumnya digambarkan sebagai kurva dosis-intensitas efek "graded dose-effect curve = DEC" yang berbentuk hiperbola (gambar 5.?). Tetapi kurva log dosis-intensitas efek (log DEC) akan berbentuk sigmoid (gambar 5.?.B). Setiap efek akan memperlihatkan kurvanya sendiri. Bila kurva yang diamati merupakan gabungan beberapa efek, maka log DEC dapat bermacam-macam, tetapi masing-masing berbentuk sigmoid. Kurva log DEC lebih sering digunakan karena mencakup dosis yang luas dan mempunyai bagian yang linear, yakni pada besar efek = 16-84% (= 50% ± 1 sd), sehingga lebih mudah untuk membandingkan beberapa kurva DEC.

Besarnya efek tergantung pada konsentrasi obat bebas (dan dengan demikian tergantung pada dosis), dan juga tetapan kesetimbangan atau tetapan afinitas obat terhadap reseptor ditunjukkan oleh " $1/K_D$ " (lihat persamaan 5.6), yaitu menunjukkan kemampuan obat untuk berikatan membentuk kompleks dengan reseptor. Jadi semakin besar nilai K_D suatu obat, akan makin kecil afinitas obat terhadap reseptornya. E_{\max} menunjukkan aktivitas intrinsik atau efektivitas obat, yakni kemampuan intrinsik kompleks obat-reseptor untuk menimbulkan aktivitas dan / atau efek biologik "farmakologik / toksik".



Gambar 5.6 (A) Kurva dosis-intensitas efek (=DEC) dan (B) Kurva log dosis-intensitas efek (=log DEC)

Suatu zat harus mempunyai afinitas pada reseptor khas supaya dapat menimbulkan suatu reaksi tertentu. Afinitas dapat ditentukan dari dosis yang diperlukan untuk mencapai efek tertentu, misalnya 50% efek maksimum. Apabila dosis yang diperlukan besar maka bisa dikatakan bahwa afinitas zat tersebut terhadap reseptor adalah kecil, dan demikian sebaliknya, yaitu bila dosis kecil maka afinitas besar.

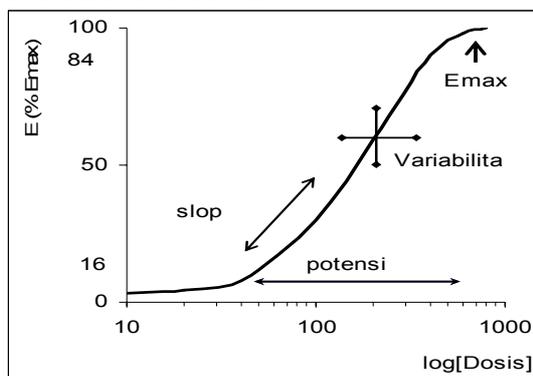
Selain afinitas, parameter yang penting dalam hubungan dosis – kerja adalah aktivitas intrinsik. Aktivitas intrinsik adalah kemampuan dari suatu zat untuk dapat menyebabkan perubahan di dalam molekul reseptor, yang kemudian dapat menghasilkan efek tertentu setelah melalui beberapa tahap reaksi. Aktivitas intrinsik ini menentukan besarnya efek maksimum yang dapat dicapai oleh suatu zat.

Zat yang memiliki afinitas terhadap reseptor yang khas, tapi tidak memiliki aktivitas intrinsik, maka dapat bereaksi dengan reseptor tetapi tidak menimbulkan efek. Zat ini disebut antagonis kompetitif. Zat ini bersaing dengan agonis untuk dapat bereaksi dengan reseptor. Hal ini terjadi

antara lain pada: histamin dan antihistamin, vitamin dan anti vitamin, metabolit dan anti metabolit, dan lain-lain. Hal ini dapat digunakan pula pada penanggulangan keracunan. Misal: penggunaan anti koagulan (antipembekuan darah) jenis kumarin yang berlebihan, maka dapat ditanggulangi dengan vitamin K.

Variabel hubungan dosis-intensitas efek obat.

Hubungan dosis dan intensitas efek dalam keadaan sesungguhnya tidaklah sederhana karena banyak obat bekerja secara kompleks dalam menghasilkan efek. Efek anti hipertensi, misalnya, merupakan kombinasi efek terhadap jantung, vaskular dan sistem syaraf. Walaupun demikian suatu efek kompleks dapat kurva sederhana untuk masing-masing komponennya. Kurva sederhana berikut ini:



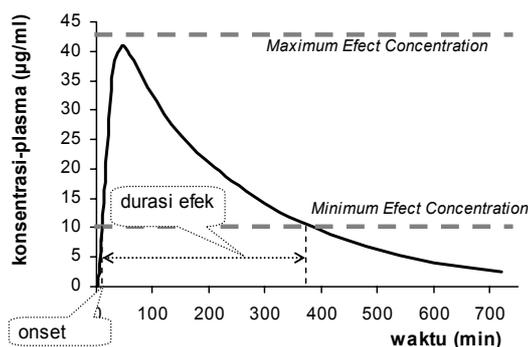
Gambar 5.7. Variabel yang berpengaruh pada hubungan dosis-intensitas efek obat

Variabel hubungan dosis-intensitas efek obat ditentukan oleh:

- Potensi, retang dosis obat yang menimbulkan obat besarnya ditentukan oleh kadar obat yang mencapai reseptor (tergantung pada faktor farmakokinetik) dan afinitas obat terhadap reseptor,
- Kecuraman, menunjukkan batas keamanan obat, lereng yang curam artinya dosis untuk menimbulkan efek toksik hanya lebih sedikit dibandingkan dosis terapi,
- Efek maksimal, efek maksimal yang diberikan obat pada dosis yang tinggi (aktivitas intrinsik obat) "Dalam klinik dibatasi oleh munculnya efek samping",
- Variasi biologi, yaitu ditentukan oleh variasi individu dari sampel atau populasi.

5.4. HUBUNGAN WAKTU – KERJA

Hubungan waktu-kerja umumnya digambarkan dalam kurva porfil konsentrasi plasma dilengkapi dengan informasi tingkat batas aksi / efek toksikan (lihat gambar 5.8). Hubungan waktu – kerja ini memegang peranan penting dalam toksikologi, yaitu: (a), untuk mengetahui: waktu awal efek toksik mulai, tingkat toksisitas, dan waktu efek berakhir; (b) untuk melakukan tindakan penanganan pertolongan dalam keracunan



Gambar 5.8. Kurva rajahan hubungan teoritis waktu-kerja dari suatu xenobiotika setelah pemberian oral.

Pada eksposisi zat yang terjadi satu kali misal pada keracunan akut, maka mula-mula efek akan naik yang tergantung pada laju absorpsi dan kemudian akan turun/ tereliminasi yang tergantung pada laju eliminasi. Jika Hal terjadi dibawah konsentrasi plasma tertentu yang dapat memberikan suatu efek toksik disebut konsentrasi sub efektif atau sub toksik. Bila terjadi dimulai dari konsentrasi tertentu yang dapat memberikan efek toksik maka dinamakan konsentrasi efektif / toksik. Bagian kurva yang terletak diatas konsentrasi minimum maka memperlihatkan tentang lama dan besarnya efek.

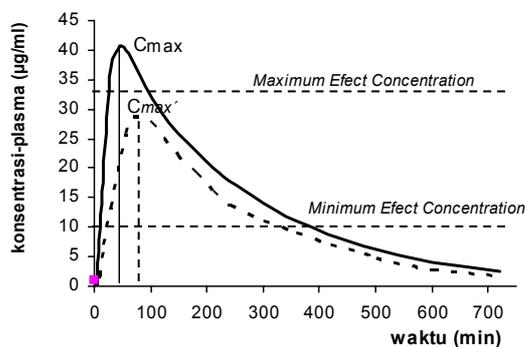
Ada 3 (tiga) cara untuk mencegah atau menekan efek toksik:

- a. *Memperkecil absorpsi atau laju absorpsi sehingga konsentrasi plasma tetap dibawah daerah toksik.*

Misal dengan penggunaan adsorbensia (seperti karbon aktif) yang dapat digunakan untuk menyerap senyawa yang dapat menimbulkan keracunan pada tubuh, dapat dilihat di tabel 5.2 atau pembilasan lambung. Dengan ini fase eksposisi akan berubah.

Tabel 5.2 Daya serap karbon aktif (1 gram) dalam suspensi air (dari A.H. Andersen: Acta Pharmacol. (Kbh) 2 (1946) 69)

Senyawa	Jumlah yang terserap (mg)
HgCl ₂	1800
Sulfanilamida	1000
Morfina HCl	950
Atropina Sulfat	800
Nikotina	700
Barbital	700
Asam Salisilat	550
Fenol	400
Etanol	300



Gambar 5.9. Kurva konsentrasi plasma setelah pemberian oral suatu senyawa dengan dosis tertentu dalam bentuk sediaan.

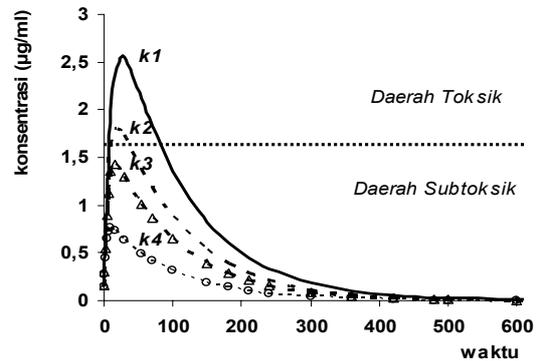
Bentuk sediaan ini mempunyai kinetik pembebasan dan dengan demikian kinetik invasi yang berbeda. Jika absorpsi lambat dan laju eliminasi tetap maka konsentrasi plasma maksimum akan turun (C_{max}), dengan demikian efek toksik dapat dicegah atau diperlemah.

Pada kurva diatas,dapat dilihat bahwa kurva 5.9 mempunyai tetapan absorpsi yang paling besar. Tetapan absorpsi tersebut diperlambat pada tetapan laju eliminasi tetap, maka konsentrasi plasma maksimum akan turun yang diperlihatkan dengan penurunan puncak dari kurva (C_{max}). Tetapan absorpsi akan semakin diperlambat (C_{max} '), akhirnya pada kurva tersebut dapat dilihat bahwa puncak kurva berada dibawah daerah toksik, dengan demikian maka efek toksik dapat dihindarkan atau diminimalkan.

b. Meningkatkan eliminasi zat toksik dan / atau pembentukan suatu kompleks yang tidak aktif

Eliminasi dapat ditingkatkan dengan mengubah pH urin, misalnya dengan pembasaan urin dan diuresis paksa pada keracunan barbiturat, sedang pembentukan khelat dipakai untuk inaktivasi ion

logam yang toksik. Ini akan menyebabkan perubahan fase farmakokinetika (Gambar 5.10)



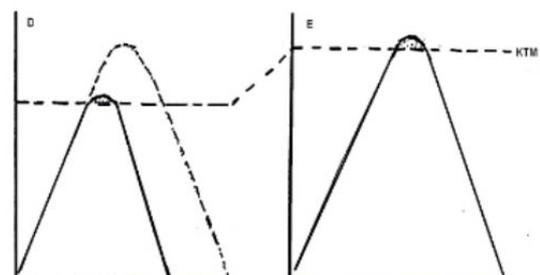
Gambar 5.10. Kurva konsentrasi plasma setelah pemakaian dosis tertentu dari suatu zat pada tetapan eliminasi yang berbeda-beda (k). Dengan memperbesar laju eliminasi ($k_1 < k_2 < k_3 < k_4$) diperoleh penurunan C_{max} , sehingga efek toksik dapat dihindarkan atau diminimalkan.

Pada kurva diatas,dapat dilihat bahwa kurva k_1 dengan tetapan laju eliminasi yang paling besar. Tetapan laju eliminasi tersebut diperbesar pada tetapan laju absorpsi tetap, maka konsentrasi plasma maksimum akan turun yang diperlihatkan dengan penurunan puncak dari kurva (k_2). Tetapan laju eliminasi ditingkatkan (k_3 dan k_4), akhirnya pada kurva 1 dapat dilihat bahwa puncak kurva berada dibawah daerah toksik, dengan demikian maka efek toksik dapat dicegah atau diperlemah.

c. Memperkecil kepekaan obyek biologik terhadap efek.

Dalam hal ini konsentrasi plasma tidak dipengaruhi akan tetapi batas kritis, konsentrasi toksik minimum ditingkatkan atau bisa dikatakan bahwa nilai ambang toksiknya dinaikkan

Contoh :



Gambar 5.11. Terjadi penggeseran puncak ke atas atau menaikkan nilai ambang toksik.

Hampir semua penanggulangan racun, berdasarkan prinsip ini. Contoh: Penggunaan atropin untuk keracunan fosfat organik (yang banyak digunakan pada insektisida).

5.6. FAKTOR YANG PENENTU RESIKO TOKSISITAS

Zat toksik adalah merupakan zat yang dapat menimbulkan kerja yang merusak dan berbahaya bagi kesehatan. Zat toksik ini lebih dikenal dengan sebutan racun. Dalam prakteknya, senyawa dikatakan sebagai racun bila resiko yang ditimbulkan relatif besar. Ada beberapa faktor yang menentukan. Faktor – faktor tersebut akan dibahas dalam hubungannya dengan tiga fase toksik yaitu: fase eksposisi, fase toksokinetika, dan fase toksodinamika.

5.6.1. Faktor Penentu Resiko pada Fase Eksposisi

5.6.1.a. Dosis

Pada Ernst Mutchler "Dinamika Obat", 1991, Penerbit ITB Bandung, disebutkan bahwa "Semua zat adalah racun dan tidak ada zat yang bukan racun; hanya dosislah yang membuat suatu zat bukan racun. Hal ini berarti zat yang potensial belum tentu menyebabkan keracunan. Hampir tiap individu dapat dideteksi sejumlah tertentu zat seperti DDT dan timbal, tetapi zat-zat tersebut tidak menimbulkan reaksi keracunan karena dosis yang ada masih berada dibawah konsentrasi toksik. Setelah dosis berada pada dosis toksik maka zat tersebut dapat menimbulkan keracunan.

Hal yang sebaliknya, jika zat yang digunakan dalam jumlah yang besar maka dapat menimbulkan kerusakan atau keracunan bagi tubuh, bahkan air sekalipun. Karenanya perlunya pengetahuan yang mendasari tentang resiko toksisitas suatu zat. Untuk keamanan pada penggunaan zat kimia perlu ditinjau data pada:

- bank data toksikologik dan data zat kimia baru sesuai dengan Technical Report no. 586 dari WHO dan
- undang-undang tentang ketentuan uji toksisitas zat kimia baru di Amerika Serikat, sebelum diperdagangkan (*Toxic Substance Control Act = TOSCA*)

Dosis terutama ditentukan oleh: Konsentrasi dan lamanya ekposisi zat. Racun pada konsentrasi yang rendah tetapi terdapat kontak yang lama

dapat menimbulkan efek Toksik yang sama dengan zat yang terpapar pada konsentrasi tinggi dengan waktu kontak yang singkat.

5.6.1.b. Keadaan dan kebersihan tempat kerja dan perorangan

Hal yang penting antara lain adalah penyimpanan zat yang berbahaya seperti zat kimia, termasuk yang digunakan dalam rumah tangga, contohnya deterjen, kosmetika, dan obat. Zat – zat tersebut sebaiknya disimpan ditempat yang aman dan jauh dari jangkauan anak. Karena keteledoran dalam penyimpanan sering menimbulkan keracunan pada anak – anak. Hal yang penting adalah pakaian yang tercemar dibersihkan secara teratur dan ditangani secara terpisah dari pakaian atau benda yang lain.

Higiene kerja seseorang penting artinya terutama dalam hal pembatasan pembentukan debu atau pemaparan zat kimia, meminimalkan kontak antara bahan berbahaya dengan kulit, ataupun anggota tubuh yang lain. Untuk perlunya pengetahuan dan peraturan tentang penggunaan alat-alat kerja, sarung tangan, dan lain secara benar.

Hal yang penting adalah, pengetahuan dan peraturan tersebut harus dilaksanakan dan ditaati.

Keadaan tempat kerja juga mempengaruhi terjadinya ekposisi racun antara lain: ada atau tidaknya ventilasi ruangan; filter pada alat yang menghasilkan debu.

Apabila ruangan tertutup rapat dan tidak terdapat ventilasi, maka tidak ada pergantian udara dalam ruangan tersebut. Bila dalam ruangan terpapar oleh zat beracun misalnya gas H₂ S, maka konsentrasi H₂S akan semakin tinggi dengan bertambahnya waktu, karena gas H₂S terkepung dalam ruangan dan tidak ada jalan untuk keluar, misalnya ventilasi. Apabila terdapat makhluk hidup pada ruangan tersebut misalnya manusia maka dapat berakibat fatal (kelumpuhan atau bahkan kematian).

Sedangkan apabila manusia menghirup debu yang terus menerus maka dapat menyebabkan berbagai hal antara lain alergi, atau Infeksi Saluran Pernapasan. Untuk menghindari hal tersebut perlu dilakukan suatu tindakan untuk meminimalkan debu, antara lain dengan

pemasangan filter pada alat yang menghasilkan debu atau penggunaan masker penutup hidung.

5.6.1.c. Keadaan Fungsi Organ yang Kontak

Keadaan fungsi organ yang kontak dengan zat toksik akan mempengaruhi eksposisi zat tersebut. Contohnya pada:

- Kulit, Absorpsi melalui kulit dipengaruhi oleh kandungan kelembaban, peredaran darah kulit, dan keadaan setiap lapisan kulit. Apabila lapisan permukaan kulit rusak maka fungsi kulit sebagai barrier (penghambat) terhadap zat-zat yang masuk ke tubuh menjadi berkurang. Hal ini menyebabkan zat-zat (tidak hanya yang lipofil saja yang bisa masuk tapi juga yang hidrofili) atau bahkan bakteri dan virus akan lebih mudah masuk.
- Saluran pernapasan, Adanya industrialisasi, menyebabkan terjadi polusi terhadap udara. Hal ini menyebabkan saluran pernapasan menjadi terpejam oleh zat toksik yang berada pada udara. Kondisi saluran napas dan paru-paru yang telah mengalami eksposisi sebelumnya dapat mempengaruhi keadaan organ tersebut pada pajanan berikutnya atau pajanan yang lebih lama. Contoh: apabila paru-paru telah terkena Arsen maka dapat terjadi iritasi lokal pada organ tersebut, apabila pajanan terjadi lebih lama maka dapat menyebabkan kanker paru-paru.

5.6.2.1 Faktor Penentu Resiko pada Fase Toksikinetika

Toksikinetika meliputi proses Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Eliminasi (ADME). Faktor-faktor yang berpengaruh pada proses tersebut seperti yang dijelaskan pada biotransformasi (bab III) juga menjadi penentu resiko terjadinya toksisitas. Berikut ini akan dijelaskan beberapa faktor diantaranya.

a. Sifat keasaman dari suatu zat (pH) dapat mempengaruhi absorpsi dari suatu zat

Zat kimia yang dapat mempengaruhi kornea mata antara lain: asam dan basa, asap, detergen. Asam dan basa dengan mudah menembus kornea dan dapat menyebabkan kerusakan baik kecil maupun besar (yaitu: kerusakan dangkal jaringan yang dapat sembuh dengan mudah sampai keburaman kornea dan perforasi). Zat asam dapat membakar jaringan kornea karena rendahnya pH disamping

karena afinitas anionnya terhadap jaringan kornea. Awal kerja efek basa biasanya lebih lambat daripada yang disebabkan oleh asam., meskipun ada ion basa seperti ion amonium (banyak terdapat pada produk rumah tangga seperti detergen) yang dengan mudah menembus iris.

b. Keadaan fungsi organ yang berperan pada ekskresi dan detoksifikasi

Seperti yang dijelaskan pada biotransformasi dan ekskresi, organ yang berperan penting adalah hati dan ginjal. Pada organ hati, zat atau xenobiotik didetoksifikasi dan dimetabolisme membentuk produk yang mudah diekskresi di ginjal. Pada ginjal, zat akan diekskresi bersama dengan urine.

Apabila hati dan / atau ginjal menderita kerusakan, maka akan terjadi perlambatan detoksifikasi dan ekskresi zat termasuk zat toksik.

c. Eksposisi sebelumnya

Apabila telah terjadi eksposisi terhadap zat tertentu (misal: timbal atau insektisida) dan terjadi akumulasi zat tersebut dalam tubuh, maka resiko terjadi toksisitas pada kontak berikutnya akan lebih besar. Makin besar zat yang tersimpan dalam tubuh makin besar bahaya toksisitas yang diperoleh.

d. Faktor genetik dan keturunan

Perbedaan genetik dan keturunan dapat mempengaruhi proses dalam tubuh.

Misalnya: Metabolisme Isoniazid (obat anti tuberculosis) pada orang Jepang dan Eskimo berbeda dengan orang Eropa Timur dan Mesir, yang dikaitkan dengan proses N-asetilasi.

Pada orang Jepang dan orang Eskimo, isoniazid masa kerja lebih pendek dan lebih cepat diekskresikan dalam asetilisoniazid yang tidak aktif. Sehingga perlu pemakaian dosis lebih besar.

Sedangkan pada orang Eropa Timur dan Mesir, terjadi hal yang sebaliknya yaitu masa kerja lebih lambat dan lebih lambat diekskresi.

5.6.3. Faktor Penentu Resiko pada Fase Toksodinamika

a. Perbedaan Kepekaan seseorang

Faktor yang berpengaruh dalam hal ini adalah:

- Umur, Contoh: tetrasiklin yang diberikan pada anak 1 (satu) tahun dapat menyebabkan warna gigi menjadi coklat

- Jenis Kelamin, Contoh : Nikotin (seperti pada rokok) dimetabolisis secara berbeda antara laki-laki dan perempuan
- Kehamilan, Penggunaan zat pada masa kehamilan dimana terjadi perkembangan janin pada kandungan, dapat mempengaruhi dari kondisi perkembangan organ yang terbentuk. Hal ini telah dijelaskan pada sub bab jenis-jenis respon yaitu pada pembahasan efek teratogenik.
- Faktor lain, Faktor lain yang berpengaruh seperti kekurangan gizi makanan, penggunaan obat-obatan, reaksi sensitifitas (alergi), dan kesehatan yang menyeluruh.

b. Perbedaan karena faktor genetika dan keturunan

Perbedaan individu dalam metabolisme sejumlah zat atau obat kadang – kadang terjadi. Hal ini menunjukkan bahwa adanya perbedaan faktor genetik dan keturunan berpengaruh dalam hal ini.

Seperti Isoniazid yang telah dicontohkan pada pembahasan 5.5.2.c, dimana orang eropa timur masa kerja obat dalam tubuh lebih panjang sehingga kemungkinan terjadinya efek samping lebih tinggi, yaitu neuritis perifer (=peradangan pada saraf perifer). Hal ini jarang terjadi pada orang Jepang dan Eskimo karena masa kerja obat lebih pendek dalam tubuh dan diekskresikan dengan cepat.

c. Eksposisi Sebelumnya

Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, bahwa seseorang yang mengalami eksposisi berulang dan menyebabkan akumulasi semakin bertambah dalam tubuh akan menyebabkan resiko bahaya yang lebih besar. Seperti nikotin pada orang yang merokok.

Untuk itu perlu dilakukan pemeriksaan kesehatan yang teratur dapat mencegah atau meminimalkan toksisitas. Hal ini sangat penting terutama orang yang bekerja yang bersentuhan dengan bahan kimia.

Referensi:

- a. Ariens E.J., Mutschler, and A.M. Simonis. *Toksikologi Umum: Pengantar*. Gajahmada University Press, Yogyakarta. 1986.
- b. Donatus, I. A., *Toksikologi Dasar*. Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi,

Facultas Farmasi, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta..2001

- c. Frank C. Lu. *Toksikologi dasar: Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Resiko*, edisi kedua. Universitas Indonesia Press, Jakarta. 1985.
- d. [teratogenik](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/)
- e. [: allergic reaction.](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000005.htm)
- f. Mutschler, E., *Dinamika Obat. Edisi kelima*. Diterjemahkan oleh Mathilda B. Widiyanto dan Anna Setiadi Ranti. Penerbit ITB. Bandung. 1991
- g. Siswandono dan Bambang Sukardjo. *Kimia Medicinal*. Airlangga University Press. Surabaya.. 2000.

BAB VI

PENGANTAR TOKSIKOLOGI FORENSIK

Tujuan Instruksional Umum (TIU) (C2):

Setelah mengikuti materi ini peserta didik dapat memahami dan menjelaskan wawasan toksikologi dalam cakupan dan bidang kerja toksikologi forensik

Tujuan Instruksional Khusus (TIK) (C2):

Setelah mendiskusikan materi ini peserta didik diharapkan:

- dapat menjelaskan bidang kerja toksikologi forensik
- dapat menjelaskan jenis-jenis kasus keracunan yang memerlukan analisis toksikologi forensik
- dapat menjelaskan langkah-langkah analisis toksikologi

6.1. Pendahuluan

LOOMIS (1978) berdasarkan aplikasinya toksikologi dikelompokkan dalam tiga kelompok besar, yakni: toksikologi lingkungan, toksikologi ekonomi dan toksikologi forensik. Toksikologi forensik menekunkan diri pada aplikasi atau pemanfaatan ilmu toksikologi untuk kepentingan peradilan.

Toksikologi forensik adalah salah satu dari cabang forensik sein. Meminjam pengertian *Forensic Science* dari Saferstein adalah "the application of science to law", atau secara umum dapat dimengerti sebagai aplikasi atau pemanfaatan ilmu pengetahuan tertentu untuk penegakan hukum dan keadilan.

Analisis toksikologi forensik pertama-kali dikerjakan oleh Orfila pada tahun 1813, dia memainkan peranan penting pada kasus *LaFarge* (kasus pembunuhan dengan arsen) di Paris, dengan metode analisis arsen, ia membuktikan kematian diakibatkan oleh keracunan arsen. Melalui kerjanya ini dikenal sebagai bapak toksikologi modern karena minatnya terpusat pada efek toksik, selain itu karena ia memperkenalkan metodologi kuantitatif ke dalam studi aksi toksik pada hewan, pendekatan ini melahirkan suatu bidang toksikologi modern, yaitu *toksikologi forensik*. Menurut Orfila, para ahli kimia yang dihadapkan pada tindak pidana pembunuhan dengan racun, harus menyempurnakan tahapan-tahapan pemeriksaan untuk mengungkapkan tindak kriminal tersebut dan mengarahkan hakim untuk menghukum orang yang bersalah.

6.2. Bidang kerja Toksikologi Forensik

Toksikologi forensik mencakup aplikasi ilmu pengetahuan dan studi tentang racun untuk menjawab pertanyaan yang timbul di dalam

proses pengadilan. Subjek ini selalu berkaitan dengan tugas polisi, dokter forensik, jaksa dan hakim.

Tosikologi forensik menekunkan diri pada aplikasi atau pemanfaatan ilmu toksikologi untuk kepentingan peradilan. Kerja utama dari toksikologi forensik adalah melakukan analisis kualitatif maupun kuantitatif dari racun dari bukti fisik "*physical evidence*" dan menerjemahkan temuan analisisnya ke dalam ungkapan apakah ada atau tidaknya racun yang terlibat dalam tindak kriminal, yang dituduhkan, sebagai bukti dalam tindak kriminal (forensik) di pengadilan. Hasil analisis dan interpretasi temuan analisisnya ini akan dimuat ke dalam suatu laporan yang sesuai dengan hukum dan perundangan-undangan. Menurut Hukum Acara Pidana (KUHAP), laporan ini dapat disebut dengan Surat Keterangan Ahli atau Surat Keterangan. Jadi toksikologi forensik dapat dimengerti sebagai pemanfaatan ilmu toksikologi untuk keperluan penegakan hukum dan peradilan. Toksikologi forensik merupakan ilmu terapan yang dalam praktiknya sangat didukung oleh berbagai bidang ilmu dasar lainnya, seperti kimia analisis, biokimia, kimia instrumentasi, farmakologi-toksikologi, farmakokinetik, biotransformasi.

Secara umum bidang kerja toksikologi forensik meliputi:

- analisis dan mengevaluasi racun penyebab kematian,
- analisis ada/tidaknya alkohol, obat terlarang di dalam cairan tubuh atau napas, yang dapat mengakibatkan perubahan perilaku (menurunnya kemampuan mengendarai kendaraan bermotor di jalan raya, tindak kekerasan dan kejahatan, penggunaan dooping),

- analisis obat terlarang di darah dan urin pada kasus penyalahgunaan narkotika, psikotropika dan obat terlarang lainnya.

Tabel 6.1. Kasus-kasus toksikologi forensik yang melibatkan

Jenis Kasus	Pertanyaan yang muncul	Litigasi „kasus hukum“
Kematian yang tidak wajar (mendadak)	Apakah ada keterlibatan obat atau racun sebagai penyebab kematiannya?	Kriminal: Pembunuhan Sipil: klaim tanggungan asuransi, tuntutan kepada pabrik farmasi atau kimia
Kematian di penjara	Kecelakaan, pembunuhan yang melibatkan racun atau obat terlarang?	Kriminal: pembunuhan Sipil: gugatan tanggungan dan kompensasi terhadap pemerintah
Kematian pada kebakaran	Apakah ada unsur penghilangan jejak pembunuhan? Apa penyebab kematian: CO, racun, kecelakaan, atau pembunuhan?	Kriminal: pembunuhan Sipil: klaim tanggungan asuransi
Kematian atau timbulnya efek samping obat berbahaya akibat salah pengobatan	Berapa konsentrasi dari obat dan metabolitnya? Apakah ada interaksi obat?	Malpraktek kedokteran, gugatan terhadap pabrik farmasi
Kematian yang tidak wajar di rumah sakit	Apakah pengobatannya tepat? Kesalahan terapi?	Klaim Malpraktek, tindak kriminal, pemeriksaan oleh komite ikatan profesi kedokteran ("IDI")
Kecelakaan yang fatal di tempat kerja, sakit akibat tempat kerja, pemecatan	Apakah ada keterlibatan racun, alkohol, atau obat-obatan? Apakah kematian akibat "human eror"? Apakah sakit tsb diakibatkan oleh senyawa kimia di tempat kerja? Pemecatan akibat terlibat penyalahgunaan Narkoba?	Gugatan terhadap "employer", Memperkerjakan kembali
Kecelakaan fatal dalam menyemudi	Meyebabkan kematian? Adakah keterlibatan alkohol, obat-obatan atau Narkoba? Kecelakaan, atau pembunuhan?	Kriminal: Pembunuhan, kecelakaan bermotor Sipil: klaim gugatan asuransi
Kecelakaan tidak fatal atau mengemudi dibawah pengaruh obat-obatan	Apakah kesalahan pengemudi? Mengemudi dibawah pengaruh obat-obatan atau Narkoba?	Kriminal: Larangan Mengemudi dibawah pengaruh Obat-obatan atau Narkona Sipil: gugatan pencabutan atau pengangguhan SIM
Penyalahgunaan Narkoba	Penyalahgunaan atau pasient yang sedang mengalami terapi rehabilitasi narkoba	Kriminal: Sipil: rehabilitasi
Farmaseutikal dan Obat palsu, atau tidak memenuhi syarat standar "Forensik Farmasi"	Identifikasi bentuk sediaan, kandungan sediaan obat, penggunaan obat palsu.	Kriminal: pengedaran obat ilegal. Sipil: tuntutan penggunaan obat palsu terhadap dokter atau yang terkait

Sumber: Finkle, B.S., (1982), *Progress in Forensic Toxicology: Beyond Analytical Chemistry*, J. Anal. Tox. (6): 57-61

6.3. Bilamana pemeriksaan toksikologik diperlukan

Dalam tabel 6.1. digambarkan kasus-kasus yang umumnya di negara maju memerlukan pemeriksaan toksikologi forensik. Kasus-kasus tersebut dapat dikelompokkan ke dalam tiga kelompok besar yaitu:

- a) kematian akibat keracunan, yang meliputi: kematian mendadak, kematian di penjara, kematian pada kebakaran, kematian setelah tindakan medis yang disebabkan oleh efek

- samping obat atau kesalahan penanganan medis, kematian mendadak yang terjadi pada sekelompok orang, dan kematian yang dikaitkan dengan tindakan abortus,
b) kecelakaan fatal maupun tidak fatal, yang dapat mengancam keselamatan nyawa sendiri ataupun orang lain, yang umumnya diakibatkan oleh pengaruh obat-obatan, alkohol, atau pun narkoba, seperti kecelakaan transportasi khusus pada pengemudi dan pilot, kasus pemerkosaan atau kejahatan seksual lainnya, kasus penganiayaan atau pembunuhan, dan

c) penyalahgunaan narkoba dan kasus-kasus keracunan yang terkait dengan akibat pemakaian obat, makanan, kosmetika, alat kesehatan, dan bahan berbahaya lainnya, yang tidak memenuhi standar kesehatan (kasus-kasus forensik farmasi).

Dari sekian contoh kasus-kasus yang perlu dilakukan pemeriksaan toksikologik, lalu timbul pertanyaan: Siapa yang memutuskan untuk melakukan pemeriksaan tersebut dan siapa yang berkompeten untuk melakukan pemeriksaan tersebut? Sudah barang tentu yang memutuskan untuk melakukan adalah tim penyidik dan yang melakukan adalah seorang yang berkompeten yaitu "toksikolog forensik". Lalu dimana lembaga toksikolog forensik tersebut di negara kita?

6.4. Keracunan

Kasus keracunan karena kecelakaan atau upaya bunuh diri umumnya menjadi tanggungjawab ahli toksikologi klinis atau ahli biokimia yang bekerja pada suatu pusat pengendalian keracunan di rumah sakit. Keterlibatan analisis toksikologi sebagai upaya menegakkan terapi instoksikasi. Hasil analisis toksikologi dapat memastikan diagnose klinis, dimana diagnose ini dapat dijadikan dasar dalam melakukan terapi yang cepat dan tepat, serta lebih terarah, sehingga ancaman kegagalan pengobatan (kematian) dapat dihindarkan.

Kasus keracunan menjadi urusan ahli toksikologi forensik apabila ada pernyataan dari orang yang keracunan tentang keterlibatan pihak-pihak tertentu sebagai penyebab keracunan tersebut, atau karena pasien meninggal dan keterangan tentang penyebab kematiannya dibutuhkan oleh penyidik karena dugaan adanya tindak pidana dalam kasus tersebut. Persentase kasus-kasus semacam ini terhadap keseluruhan kasus keracunan yang terjadi di masyarakat umumnya relatif kecil.

Tujuan utama dari analisis toksikologi forensik dalam penyidikan kasus keracunan adalah berupaya memberikan jawaban terhadap pertanyaan yang mungkin timbul selama berlangsungnya penyidikan atau pada tahapan-tahapan peradilan lainnya. Pertanyaan tradisional yang harus dijawab adalah: - apakah orang itu diracun. Apabila hasil pengujiannya adalah positif, maka pertanyaan-pertanyaan berikut akan menyusul, seperti : -bagaimana identitas racunnya, -bagaimana cara pemberiannya, -

bagaimana pengaruh racun tersebut dan -apakah jumlah racun yang dikonsumsi orang tersebut cukup berbahaya atau mematikan.

Dalam pemeriksaan forensik kasus keracunan berdasarkan tujuan pemeriksaannya, dapat dibagi kedalam dua kelompok, yaitu pertama bertujuan untuk mencari penyebab kematian dan yang kedua untuk mengetahui mengapa suatu peristiwa, misalnya: peristiwa pembunuhan, kecelakaan lalu-lintas, kecelakaan pesawat udara, dan pemerkosaan, dapat terjadi. Tujuan kedua ini sebenarnya merupakan kasus yang terbanyak, namun sampai saat ini masih sangat sedikit dilakukan penyidikan. Tujuan yang kedua bermaksud untuk membuat suatu rekaan rekonstruksi atas peristiwa yang terjadi, sampai sejauh mana obat-obatan atau racun tersebut berperan sehingga peristiwa itu dapat terjadi.

Pada kedua tujuan pemeriksaan atas diri korban diharapkan dapat diketemukan racun atau obat dalam dosis tertentu sebagai dasar untuk menduga kenapa peristiwa tersebut terjadi. Misalnya pada kasus kematian akibat racun, diharapkan cukup bukti konsentrasi obat "racun" dalam darah/tubuh dapat menyebabkan kematian, sedangkan pada tujuan pemeriksaan yang kedua diperlukan interpretasi apakah konsentrasi obat "racun" dalam darah dapat menyebabkan peristiwa yang dituduhkan terjadi.

Tabel 6.2. Racun yang sering menyebabkan keracunan dan simtomatisnya

Asam kuat (nitrit, hidroklorid, sulfat)	Terbakar sekitar mulut, bibir, dan hidung
Anilin (hipnotik, nitrobenzen)	Kebiruan "gelap" pada kulit wajah dan leher
Asenik (metal arsenic, merkuri, tembaga, dll)	Umumnya seperti diare
Atropin (belladonna), Skopolamin	Dilatasi pupil
Basa kuat (potasium, hidroksida)	Terbakar sekitar mulut, bibir, dan hidung
Asam karbolik (atau fenol)	Bau seperti disinfektan
Karbon monoksida	Kulit merah cerry terang
Sianida	Kematian yang cepat, kulit merah, dan bau yang sedap
Keracunan makanan	Muntah, nyeri perut
Senyawa logam	Diare, mual-muntah, nyeri perut
Nikotin	Kejang-kejang "konvulsi"
Opiat	Kontraksi pupil
Asam oksalik (fosfor-	Bau seperti bawang putih

oksalik)	
Natrium Florida	Kejang-kejang "konvulsi"
Striknin	Kejang "konvulsi", muka dan leher kebiruan "gelap"

Adapun dasar hukum untuk melakukan pemeriksaan toksikologi pada keracunan adalah KUHAP pasal 133 (1), yang berbunyi:

"Dalam hal penyidik untuk kepentingan peradilan mengenai seorang korban baik luka, keracunan ataupun mati yang diduga karena peristiwa yang merupakan tindak pidana, ia berwenang mengajukan permintaan keterangan ahli kepada ahli kedokteran forensik kehakiman atau dokter dan atau ahli lainnya"

Jadi pemeriksaan toksikologi forensik mempunyai kekuatan hukum dan bersifat projustisia. Tabel berikut ini (tabel 6.2) adalah daftar racun penyebab keracunan dan efek yang ditimbulkan:

Kasus kematian yang disebabkan oleh racun dapat dikelompokkan sebagai berikut:

a) Kecelakaan/kematian tidak sengaja:

Kebanyakan kecelakaan keracunan yang terjadi di rumah-tangga, seperti: keracunan pada anak-anak akibat kelalaian atau kurang tepatnya penyimpanan bahan-bahan rumah tangga berbahaya (detergen, pestisida rumah-tangga, obat-obatan), sehingga dapat dijangkau oleh anak-anak, adalah umumnya akibat ketidaksengajaan/kelalaian. Untuk menghindari kasus keracunan ini diperlukan pesan informasi pada etiket sediaan rumah-tangga mengenai, cara penyimpanan yang benar dan pertolongan pertama apabila terjadi keracunan pada anak-anak.

Kecelakaan keracunan pada orang dewasa biasanya berhubungan dengan hilangnya label "penanda" pada bahan beracun, penyimpanan tidak pada tempatnya, misal disimpan di dalam botol minuman, kaleng gula, kopi dll, yang dapat menyebabkan kekeliruan.

Kecelakaan keracunan mungkin juga dapat terjadi di industri, untuk menghindari kecelakaan akibat kelalaian kerja diperlukan protokol khusus tentang keselamatan kerja di industri. Protokol ini berisikan standard keamanan, peraturan perlindungan kerja, tersedianya dokter dalam penanganan kasus darurat pada keracunan fatal.

b) Penyalahgunaan obat-obatan

Penyalahgunaan obat-obatan adalah penggunaan obat-obatan atau bahan kimia

tertentu yang bukan untuk tujuan pengobatan, melainkan untuk memperoleh perubahan perasaan atau menimbulkan rasa bahagia "eporia". Fakta menunjukkan sering akibat penyalahgunaan obat-obatan dapat mengakibatkan beberapa keracunan, sampai kematian. Kematian pemakaian heroin umumnya diakibatkan oleh depresi "penekanan" fungsi pernafasan, yang mengakibatkan kegagalan pengambilan oksigen, sehingga terjadi penurunan kadar oksigen yang drastis di otak. Pada kematian akibat keracunan heroin biasanya disertai dengan edema paru-paru. Hal ini menandakan telah terjadi depresi pernafasan.

Umumnya penyalahgunaan obat-obatan melibatkan penggunaan obat-obatan golongan narkotika dan psikotropika, seperti narkotika (golongan opiat), hipnotika sedativa (barbiturat), halusinogen (3-4 metil deoksimetamfetamin "MDMA", metil dioksiamfetamin "MDA", fensilidin "PCP"), dan stimulan (amfetamin, cocain). Keracunan akibat penyalahgunaan obat-obatan dapat juga sebabkan oleh kelebihan dosis, pengkonsumsi alkohol, atau salah pengobatan oleh dokter "mismedication".

c) Bunuh diri dengan racun

Kasus kecelakaan bunuh diri menggunakan pestisida rumah-tangga, detergen, atau menggunakan kombinasi obat-obatan yang kompleks. Pada kasus bunuh diri dengan obat-obatan kadang ditemukan 3 hingga 7 jenis obat. Untuk mencari penyebab kematian pada kasus bunuh diri diperlukan analisis toksikologi, yaitu analisis kualitatif dan kuantitatif racun di cairan lambung, darah, urin, dan organ tubuh lainnya untuk mencari dan menentukan jumlah minimum penyebab keracunan.

d) Pembunuhan menggunakan racun

Penyidikan kematian seseorang akibat pembunuhan dengan racun adalah penyidikan yang paling sulit bagi penegak hukum dan dokter forensik "termasuk toksikolog forensik". Secara umum bukti keracunan diperoleh dari simptom yang ditunjukkan sebelum kematian. Penyidikan pasca kematian oleh dokter patologi forensik dengan melakukan otopsi dan pengambilan spesimen "sampel", yang kemudian dilakukan analisis racun oleh toksikolog forensik merupakan sederetan penyidikan penting dalam penegakan hukum.

Sampai saat ini belum terdapat data yang pasti yang menyatakan jumlah kasus keracunan

pertahun di Indonesia, dari studi jumlah kasus keracunan yang masuk ke Rumah Sakit Sanglah ditemukan hampir terdapat 30 sampai dengan 50 kasus yang ditangani. Frekuensi kasus didominasi oleh keracunan yang diduga disebabkan oleh: makanan, insektisida rumah tangga (obat nyamuk), parasetamol, spikotropika dan narkotika, serta alkohol. Sedangkan laporan SUBANDI (2005) "PusLabFor Bareskrim POLRI" kasus keracunan yang ditanganinya didominasi oleh keracunan oleh makanan/minuman "food intoxication", diikuti secara berturut-turut oleh kasus keracunan obat-obatan (over dosis obat), kasus keracunan gas (misalnya karbon monoksida), kasus keracunan insektisida, dan kasus keracunan lainnya.

Peningkatan kasus keracunan makanan/minuman dapat dipicu oleh berbagai faktor, seperti semakin bervariasinya bahan makanan yang dikonsumsi masyarakat, kondisi ekonomi masyarakat, rendahnya pengetahuan dan kesadaran masyarakat tentang bahan makanan yang mereka konsumsi, rendahnya kesadaran pihak-pihak produsen makanan terhadap tingkat keamanan makanan yang mereka jual/produksi. Selain itu, belum optimalnya pengawasan yang dilakukan oleh lembaga-lembaga pengawas yang mempunyai kewenangan ini. Sedangkan rendahnya tingkat keamanan kerja, rendahnya pengetahuan dan keterampilan para buruh pabrik merupakan faktor-faktor yang dapat menjadi penyebab terjadinya keracunan bahan kimia pada pabrik/industri yang menggunakan/memproduksi bahan-bahan tersebut.

Upaya pengawasan terhadap peredaran dan penggunaan bahan beracun pada produk makanan, secara langsung tidak termasuk dalam kajian toksikologi forensik. Tetapi, apabila pihak masyarakat yang mengkonsumsi bahan makanan yang diproduksi oleh perusahaan tertentu menjadi korban keracunan dan persoalannya diproses secara hukum, maka ahli toksikologi forensik berperan untuk membuktikan bahwa keracunan yang dialami oleh korban benar diakibatkan oleh bahan beracun yang terdapat di dalam makanan yang mereka konsumsi tersebut

6.5. Langkah-langkah analisis toksikologi forensik

Secara umum tugas analisis toksikolog forensik dan toksikologi klinik dalam melakukan analisis dapat dikelompokkan ke dalam tiga tahap yaitu:

- a)penyiapan sampel "*sample preparation*",
- b)Analisis meliputi uji penapisan "*screening test*" atau dikenal juga dengan "*general unknown test*" dan uji konfirmasi yang meliputi uji identifikasi dan kuantifikasi,
- c)Langkah terakhir adalah interpretasi temuan analisis dan penulisan laporan analisis.

Berbeda dengan kimia analisis lainnya seperti: analisis senyawa obat dan makanan, analisis kimia klinis, pada analisis toksikologi forensik pada umumnya analit (racun), yang menjadi target analisis, tidak diketahui dengan pasti sebelum dilakukan analisis. Tidak sering hal ini menjadi hambatan dalam penyelenggaraan analisis toksikologi forensik. Seperti kita ketahui saat ini terdapat ribuan atau bahkan jutaan senyawa kimia yang mungkin menjadi target analisis. Untuk mempersempit peluang dari target analisis, biasanya target analit dapat digali dari informasi penyebab kasus forensik (baca keracunan, kematian tidak wajar akibat keracunan, tindak kekerasan dibawah pengaruh obat-obatan), yang dapat diperoleh dari laporan pemeriksaan di tempat kejadian perkara (TKP), atau dari berita acara penyidikan oleh polisi penyidik.

Sangat sering dalam analisis toksikologi forensik tidak ditemukan senyawa induknya, melainkan metabolitnya. Sehingga dalam melakukan analisis toksikologi forensik, metabolit dari senyawa induk juga merupakan target analisis.

Sampel dari toksikologi forensik pada umumnya adalah spesimen biologi seperti: cairan biologis (darah, urin, air ludah), jaringan biologis atau organ tubuh. Preparasi sampel adalah salah satu faktor penentu keberhasilan analisis toksikologi forensik disamping kehadiran penguasaan metode analisis instrumentasi. Berbeda dengan analisis kimia lainnya, hasil indentifikasi dan kuantifikasi dari analit bukan merupakan tujuan akhir dari analisis toksikologi forensik. Seorang toksikolog forensik dituntut harus mampu menerjemahkan apakah analit (toksikan) yang ditemukan dengan kadar tertentu dapat dikatakan sebagai penyebab keracunan (pada kasus kematian).

6.6. Peranan toksikologi forensik dalam penyelesaian kasus kejahatan

Perdanakusuma (1984) mengelompokkan ilmu forensik berdasarkan peranannya dalam

menyelesaikan kasus-kasus kriminal ke dalam tiga kelompok, yaitu:

- a. Ilmu-ilmu forensik yang menangani tindak kriminal sebagai masalah hukum.

Dalam kelompok ini termasuk hukum pidana dan hukum acara pidana. Kejahatan sebagai masalah hukum adalah aspek pertama dari tindak kriminal itu sendiri, karena kejahatan merupakan perbuatan-perbuatan yang melanggar hukum.

- b. Ilmu-ilmu forensik yang menangani tindak kriminal sebagai masalah teknis.

Kejahatan dipandang sebagai masalah teknis, karena kejahatan dari segi wujud perbuatannya maupun alat yang digunakannya memerlukan penanganan secara teknis dengan menggunakan bantuan diluar ilmu hukum pidana maupun acara pidana.

Dalam kelompok ini termasuk ilmu kriminalistik, kedokteran forensik, kimia forensik, fisika forensik, toksikologi forensik, serologi/biologi molekuler forensik, odontologi forensik, dan entomologi forensik.

- c. Ilmu-ilmu forensik yang menangani tindak kriminal sebagai masalah manusia

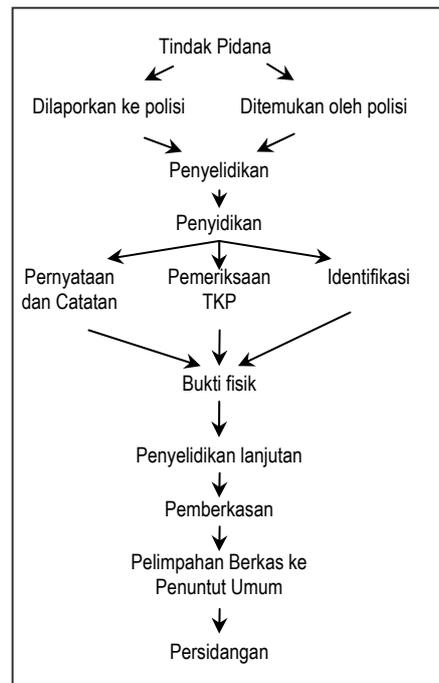
Dalam kelompok ini termasuk kriminologi, psikologi forensik, dan psikiatri/neurologi forensik. Kejahatan sebagai masalah manusia, karena pelaku dan objek penghukuman dari tindak kriminal tersebut adalah manusia. Dalam melakukan perbuatannya, manusia tidak terlepas dari unsur jasmani (raga) dan jiwa. Disamping itu, kodrat manusia sebagai mahluk sosial, yang hidup di tengah-tengah masyarakat. Oleh karena itu perbuatan yang dilakukan juga dipengaruhi oleh faktor internal (dorongan dari dalam dirinya sendiri) dan faktor eksternal (dipengaruhi oleh lingkungannya).

Berdasarkan klasifikasi diatas peran ilmu forensik dalam menyelesaikan masalah / kasus-kasus kriminal lebih banyak pada penanganan kejahatan dari masalah teknis dan manusia. Sehingga pada umumnya laboratorium forensik dimanfaatkan untuk kepentingan peradilan, khususnya perkara pidana.

Dalam sistem peradilan pidana yang berlaku di Indonesia, peradilan perkara pidana diawali oleh penyidikan yang dilakukan oleh penyidik tunggal (lebih tepatnya penyidik umum) yang dilakukan oleh kepolisian, namun dalam khusus-khusus

khusus (tindak kejahatan ekonomi dan pelanggaran Hak Asasi Manusia) pihak kejaksaan dapat melakukan penyidikan.

Sampurna (2000) menggambarkan proses penyidikan sampai ke persidangan seperti pada gambar 6.1. Upaya penyidikan pada umumnya bermuara pada proses penuntutan dan disusul oleh proses pengadilan. Pembuktian dari suatu perkara pidana adalah upaya untuk membuktikan bahwa benar telah terjadi tindak pidana yang diperkarakan dan bahwa si terdakwa adalah pelaku tindak pidana tersebut. Pembuktian dilakukan dengan mengajukan alat bukti yang sah ke depan persidangan. Guna mendapatkan atau setidaknya mendekati kebenaran materiil, dalam pembuktian (penyidikan dan pemeriksaan bukti fisik) harus dilakukan pembuktian secara ilmiah.



Gambar 6.1. Sistematika proses penyidikan sampai ke persidangan

Peran toksikolog forensik dalam membantu penyidik dalam penyelesaian kasus tindak pidana tersirat dalam pasal 133 (1) KUHP, berbunyi: dalam hal penyidik untuk kepentingan peradilan menangani seorang korban baik luka, keracunan atau pun mati yang diduga karena peristiwa yang merupakan tindak pidana, ia berwenang mengajukan permintaan keterangan ahli kepada ahli kedokteran kehakiman atau dokter dan atau ahli lainnya. Dalam pembuktian kasus penyalahgunaan Narkorba dan Zat aditif lainnya mutlak diperlukan peran toksikolog forensik.

Sesuai dengan bagan pada gambar 1 toksikolog forensik dapat terlibat dalam penyidikan kasus-kasus toksikologi pada pemeriksaan bukti fisik, sampai persidangan. Hasil analisis toksikologik berupa ada-tidaknya zat racun yang diduga terlibat dalam kasus yang dituduhkan (misal keracunan), dan interpretasi dari temuan analisis sebagai suatu argumentasi apakah zat racun, dengan konsentrasi terukur dapat diduga sebagai penyebab keracunan. Dipersidangan seorang toksikolog forensik dapat dipanggil oleh hakim sebagai saksi ahli.

6.7. Keberadaan analisis toksikologi forensik di Indonesia

Sampai saat ini analisis toksikologi forensik di Indonesia diselenggarakan oleh Laboratorium Forensik Bareskrim Mabes Polri. Hal ini sesuai dengan tugas pokok Laboratorium forensik Bareskrim Polri, berdasarkan UU No. 2 Tahun 2002 tentang Kepolisian Negara Republik Indonesia, Pasal 14, butir c, yaitu membina dan menyelenggarakan fungsi laboratorium forensik dalam mendukung penyidikan yang dilakukan oleh Polri.

Pemeriksaan kasus-kasus toksikologi forensik dilaksanakan di Labfor Polri, khususnya pada unit Toksikologi dan Pencemaran Lingkungan, di bawah kendali Departemen Kimia dan Biologi Forensik (Subandi 2005). Pemeriksaan toksikologi forensik dapat berupa pemeriksaan di Tempat Kejadian Perkara (TKP) dan Barang Bukti (BB) yang berkaitan kasus-kasus keracunan/peracunan yang diduga mengandung unsur tindak pidana. Pemeriksaan ini dimaksudkan untuk mendukung penyidik dalam mengungkapkan kasus yang mereka sidik. Hasil pemeriksaan toksikologi forensik dituangkan dalam bentuk Berita Acara Pemeriksaan (BAP) Laboratoris Kriminalistik yang dapat menjadi salah satu alat bukti yang sah di pengadilan. Selain dalam bentuk BAP, pemeriksa toksikologi forensik di Labfor Polri juga dapat mendukung penyidik, jaksa dan hakim dengan menjadi saksi ahli di pengadilan apabila pihak-pihak tersebut memerlukannya.

Dalam pelaksanaan pemeriksaan toksikologi forensik Labfor Bareskrim Mabes Polri bekerjasama dengan pihak lain seperti Instalasi Kedokteran Forensik, khususnya dalam mengungkap penyebab kematian. Selain itu, sudah menjadi aturan main bahwa "Keterangan Penyebab Kematian" harus dikeluarkan oleh pihak

dokter yang melakukan otopsi, maka kerjasama antara pemeriksa toksikologi di Labfor Bareskrim Mabes Polri dengan dokter forensik merupakan hal yang harus dilakukan, khususnya dalam penanganan kasus keracunan dengan korban meninggal. Dalam hal ini, kesimpulan hasil pemeriksaan toksikologi forensik di Labfor Bareskrim Mabes Polri juga dimasukkan menjadi bagian dari Visum et Revertumer yang dikeluarkan oleh dokter forensik (Subandi 2005).

Bahan Bacaan:

1. Kerrigan, S, (2004), *Drug Toxicology for Prosecutors Targeting Hardcore Impaired Drivers*, New Mexico Department of Health Scientific Laboratory Division Toxicology Bureau, New Mexico.
2. Loomis, T.A., 1978, Toksikologi Dasar, Donatus, A. (terj.) IKIP Semarang Press, Semarang
3. Lowry, W.T., Garriot, J.C. (1979), *Forensic Toxicology Controlled Substances and Dangerous Drugs*, Plenum Press, New York.
4. Moffat, Ac., Jackson, J.V., Moss, M.S. and Widdop, B., 1986, *Clark's isolation and indentification of drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material*, 2nd Ed. The Pharmaceutical Press, London
5. Perdanakusuma, P., 1984, Bab-bab tentang kedokteran forensik, Ghalia Indonesia, Jakarta
6. Poklis, A. (1980), *Forensic Toxicology*, in Eckert, W.G., (Ed), *Introduction to Forensic sciences*, The C.V. Mosby Company, St. Louis, Missouri
7. Purwandianto, A. 2000, *Pemanfaatan Laboratorium Forensik Untuk Kepentingan Non-Litigasi*, dalam Tim IBA Kriminalistik, Laporan Kegiatan Buku II, Proyek Pengembangan Kewirahusahaan Melalui Itegratif Bahan Ajar Kriminalistik, Lembaga Pengabdian Kepada Masyarakat Universitas Indonesia, Jakarta
8. Saferstein R.; 1995, *Criminalistics, an Introduction to Forensic Science*, 5th Ed., A Simon & Schuster Co., Englewood Cliffs, New Jersey.
9. Sampurna, B., 2000, *Laboratorium Kriminalistik Segabai Sarana Pembuktian Ilmiah*, dalam Tim IBA Kriminalistik, Laporan Kegiatan Buku II, Proyek Pengembangan Kewirahusahaan Melalui Itegratif Bahan Ajar

- Kriminalistik, Lembaga Pengabdian Kepada Masyarakat Universitas Indonesia, Jakarta
10. SOFT (Society of Forensic Toxicologist, Inc.) and AAFS (the American Academy of Forensic Sciences, Toxicology Section), (2002), *Forensic Toxicology Laboratory Guidelines*, SOFT / AAFS.
 11. Subandi, N. (2005), *Peranan Labfor Polri Dalam Penanganan Kasus-Kasus Toksikologi Forensik*, Workshop Analisis Toksikologi Forensik 7-8 Desember 2005, BPOM RI., Jakarta
 12. Wirasuta, I M.A.G., (2005), *Analisis Toksikologi Forensik dan Interpretasi Temuan Analisis*, Workshop Analisis Toksikologi Forensik 7-8 Desember 2005, BPOM RI., Jakarta
 13. Wirasuta, I M.A.G., (2005), *Hambatan dalam penegakan Undang-Undang No 22 th 1997 tentang Narkotika, khususnya pada penyalahgunaan narkotika golongan opiat ditinjau dari sifat farmakokinetiknya*, dalam Wirasuta, I M.A.G., et al. (Ed.) (2005), *Peran kedokteran forensik dalam penegakan hukum di Indonesia. Tantangan dan tuntutan di masa depan*, Penerbit Udayana, Denpasar
 14. Wirasuta, I M.A.G., (2005), *Peran Toksikologi forensik dalam penegakan hukum kesehatan di Indonesia*, dalam Wirasuta, I M.A.G., et al. (Ed.) (2005), *Peran kedokteran forensik dalam penegakan hukum di Indonesia. Tantangan dan tuntutan di masa depan*, Penerbit Udayana, Denpasar

BAB VII

PENGANTAR TOKSIKOLOGI KLINIK

Tujuan Instruksional Umum (TIU) (C2):

Setelah mengikuti materi ini peserta didik dapat memahami dan menjelaskan wawasan toksikologi dalam cakupan dan bidang kerja toksikologi klinik

Tujuan Instruksional Khusus (TIK) (C2):

Setelah mendiskusikan materi ini peserta didik diharapkan:

- dapat menjelaskan bidang kerja toksikologi klinik
- dapat menjelaskan langkah-langkah analisis toksikologi dalam penegakan terapi intoksikasi

7.1. Pendahuluan

Bekangan ini sering diberitakan terjadi kasus-kasus keracunan di berbagai daerah. Penyebab keracunan adalah sangat bervariasi. Penyebab keracunan yang sering diberitakan adalah keracunan yang diakibatkan oleh makanan. Peningkatan kasus keracunan makanan/minuman dapat dipicu oleh berbagai faktor, seperti semakin bervariasinya bahan makanan yang dikonsumsi masyarakat, kondisi ekonomi masyarakat, rendahnya pengetahuan dan kesadaran masyarakat tentang bahan makanan yang mereka konsumsi, rendahnya kesadaran pihak-pihak produsen makanan terhadap tingkat keamanan makanan yang mereka jual/produksi. Rendahnya tingkat keamanan kerja, rendahnya pengetahuan dan keterampilan para buruh pabrik merupakan faktor-faktor yang dapat menjadi penyebab terjadinya keracunan bahan kimia pada pabrik/industri yang menggunakan / memproduksi bahan-bahan tersebut juga turut memberikan andil.

Efek toksisitas yang ditimbulkan oleh keracunan makanan/minuman dapat bersifat akut atau kronis. Keracunan akut ditimbulkan oleh bahan-bahan beracun yang memiliki toksisitas yang tinggi, dimana dengan kuantitas yang kecil sudah dapat menimbulkan efek fisiologis yang berat. Jenis keracunan ini umumnya mudah diidentifikasi dan menjadi perhatian masyarakat. Sebaliknya keracunan yang bersifat kronis efek toksisitasnya baru dapat terlihat atau teridentifikasi dalam waktu yang lama, umumnya tidak disadari dan tidak mendapat perhatian. Peningkatan yang berarti terhadap jumlah penderita penyakit yang dapat dipicu oleh pengaruh bahan beracun seperti tumor (kanker), gangguan enzimatik, gangguan metabolisme, gangguan sistem syaraf, mungkin saja merupakan akibat dari penggunaan berbagai

jenis bahan kimia yang bersifat toksis dalam makanan yang dikonsumsi masyarakat.

Bebagai jenis bahan tambahan yang bukan diperuntukkan penggunaannya pada makanan dan minuman, seperti pengawet (seperti formalin dan boraks), zat warna tekstil, bahan pemanis buatan yang tergolong bahan beracun, saat ini disinyalir oleh berbagai pihak banyak terdapat di dalam makanan dan minuman. Kondisi ini harus segera diantisipasi oleh pihak-pihak yang berwenang dengan melakukan upaya-upaya sistematis dan terencana dalam bentuk penyadaran masyarakat (*public awareness*), membatasi peredaran dan penggunaan bahan-bahan tersebut dalam produksi makanan / minuman, dan yang tidak kalah pentingnya adalah memberikan sanksi hukum yang berat bagi pihak-pihak yang dengan sengaja mencari keuntungan melalui penggunaan dan perdagangan bahan-bahan tersebut secara illegal,

Intoksikasi sering menunjukkan suatu gejala klinis yang tidak jelas. Simtome yang serupa (akibat keracunan) sering juga diakibatkan oleh berbagai penyakit lainnya. Seperti keluhan pusing-pusing, mual muntah, cemas ditunjukkan keracunan diakibatkan oleh histamin (produk ikan tuna) dapat juga ditunjukkan pada penyakit tekanan darah tinggi. Sudah barang tentu kedua kasus ini berimplikasi pada terapi berbeda.

Seperti keracunan yang diakibatkan oleh narkotika opiat dan juga psikotropika antidepresiva, simtome klinis yang ditunjukkan akan bervariasi tergantung pada tingkat intoksikasinya, dari depresi saluran pernafasan sampai pingsan "koma" dibarengi dengan edema paru-paru. Kematian pada keracunan opiate biasanya diakibatkan oleh

gagalnya pengambilan oksigen di paru-paru akibat udem, sehingga mengakibatkan berkurangnya oksigen di otak. Jika pada kasus keracunan (opiat), dilakukan analisis toksikologi, maka pada penanganan terapi dengan cepat dapat diberikan antidotnya, yaitu nalokson.

Dalam upaya memberikan pelayanan terapi intoksikasi yang terarah dan tepat diperlukan analisis toksikologi. Karena tujuan dari analisis ini berbeda dengan analisis toksikologi forensik, melainkan untuk kepentingan klinis, maka biasanya bidang kerja toksikologi ini disebut dengan toksikologi klinik. Hasil analisis toksikolog klinik akan dijadikan dasar oleh dokter untuk menegakkan terapi intoksikasi yang terarah, sehingga ancaman kegagalan pengobatan "kematian" dapat dihindari.

7.2. Prevalensi dan penegakan diagnose pada kasus instoksikasi di IRD Rumah Sakit Sanglah pada tahun 2005

Tingginya prevalensi kasus keracunan dapat terlihat dari data penanganan kasus keracunan di Instalasi Rawat Darurat Rumah Sakit (IRD RS) Sanglah-Denpasar. Setiap bulannya IRD RS Sanglah menangani sekitar 30 sampai dengan 50 kasus keracunan. Penyebab keracunan diantaranya: makanan, insektisida rumah tangga, parasetamol, psikotropika dan narkotika, alkohol (etanol dan metanol), detergen, serta digitalis. Informasi ini pada umumnya diperoleh dari rekaman riwayat pasien (informasi pre-kasus), yang diperoleh baik dari pasien maupun dari pendampingnya.

Penegakan terapi keracunan pada umumnya hanya didasarkan pada diagnose dari gejala-gejala klinis yang ditimbulkan, dan serta ditunjang oleh informasi pre-kasus penyebab instoksikasi. Pada umumnya penegakan terapi keracunan di IRD RS Sanglah telah didasarkan pada prosedur baku penanganan keracunan, yang ditetapkan oleh DepKes RI.

Kesadaran akan pentingnya untuk melakukan analisis toksikologi telah dimiliki oleh para dokter di IRD RS Sanglah dalam usaha menegakkan terapi yang lebih spesifik dan terarah.

Sebagai contoh: pada suatu hari diantarkan pasien ke IRD RS Sanglah dalam keadaan pingsan. Menurut informasi pre-kasus, pingsannya diakibatkan karena pasien telah minum "wiski" (minuman beralkohol) dalam jumlah berlebih di

Pub. Dari gejala-gejala klinis dan pengamatan diduga keracunan diakibatkan oleh alkohol dikombinasi dengan psikotropika atau narkotika. Untuk memastikan diagnose awal, dokter menerok darah dan urin pasien guna selanjutnya dilakukan analisis toksikologi. Namun usaha ini menjadi gagal, karena tidak ada laboratorium penunjang medis di Denpasar yang dapat dan bersedia melakukan analisis alkohol dan narkoba dari materi biologis (darah, urin, cairan lambung).

7.3. Makna analisis toksikologi dalam diagnose instoksikasi

Dari gambaran diatas menunjukkan betapa pentingnya analisis toksikologi klinik dalam menegakkan terapi instoksikasi. Hasil analisis toksikologi dapat memastikan diagnose klinis, dimana diagnose ini dapat dijadikan dasar dalam melakukan terapi yang cepat dan tepat, serta lebih terarah, sehingga ancaman kegagalan pengobatan (kematian) dapat dihindarkan.

Menurut Clarmann (1987), terdapat dua jalan paralel yang diperhatikan dalam menegakkan diagnose dari suatu kasus keracunan, yaitu:

- i. melalui gejala-gejala klinis, dimana gejala ini dapat dibedakan menjadi:
 - a) simtome, biasanya simtome dapat diamati oleh manusia dengan menggunakan panca inderanya. Simtome ini pada umumnya dijadikan dasar dalam memberikan pertolongan pertama pada keracunan.
 - b) gambaran klinis, untuk mendapatkan gambaran klinis diperlukan alat-alat tertentu, seperti Rongen, Laboratorium, dan sebagainya,
 - c) yang ketiga adalah proses, yaitu informasi proses keracunan dan gejala klinis yang ditimbulkan. Proses dapat diamati sendiri oleh dokter atau diperoleh dari informasi pasien atau pendampingnya.
- ii. melalui analisis racun (toksikologi analitik).

Dimana melalui proses diagnose seperti diatas akan diperoleh diagnose yang spesifik dan terarah, sehingga hasil diagnose ini merupakan diagnose akhir pada kasus keracunan. Dari pengalaman Clarmann menemukan, bahwa sekitar 20% dari kasus instoksikasi, diagnose akhir ditegakkan melalui hasil analisis toksikologi. Dengan lain kata, hampir satu dari setiap lima kasus keracunan adalah salah diagnose jika diagnose hanya didasarkan pada gejala klinis saja.

Analisis toksikologi klinik dapat berupa analisis kualitatif maupun kuantitatif. Dari hasil analisis kualitatif dapat dipastikan bahwa kasus keracunan adalah memang benar diakibatkan oleh instoksikasi. Sedangkan dari hasil analisis kuantitatif dapat diperoleh informasi tingkat toksisitas pasien. Dalam hal ini diperlukan interpretasi konsentrasi toksikan, baik di darah maupun di urin, yang lebih seksama. Untuk mengetahui tepatnya tingkat toksisitas pasien, biasanya diperlukan analisis toksikan yang berulang baik dari darah maupun urin. Dari perubahan konsentrasi di darah akan diperoleh gambaran apakah toksisitas pada fase eksposisi atau sudah dalam fase eliminasi.

Secara umum dapat disimpulkan, bahwa manfaat analisis toksikologi klinik adalah:

- indentifikasi awal yang cepat, sebagai pendahuluan sebelum melakukan terapi yang spesifik dan terarah,
- untuk mengontrol keberhasilan dan efek dari penegakan terapi instoksikasi,
- untuk memastikan atau menjamin diagnose klinis.

Selain manfaat klinis (terapi instoksifikasi) analisis toksikologi klinik dapat mempunyai makna yang besar dalam penelitian dan pengembangan ilmu pengetahuan. Seperti yang telah diketahui adalah tidak mungkin untuk melakukan uji toksisitas (uji farmakologis, toksokinetik dan uji lainnya) langsung pada manusia. Sehingga beberapa masalah, seperti data toksisitas, dapat dikumpulkan dari data-data hasil analisis toksikologi klinik, seperti:

- studi metabolisme dan toksokinetik dari senyawa toksikan tertentu,
- studi penyimpangan farmakokinetik dari toksikan pada kasus instoksikasi (waktu paruh, volume distribusi, clearance),
- evaluasi data-data toksisitas yang diperoleh dari hewan uji terhadap kenyataannya pada manusia.

7.4. Tugas analisis toksikolog klinik dalam penegakan diagnose keracunan

Analisis toksikologi klinik mencangkup analisis kualitatif dan kuantitatif toksikan serta menentukan efek toksik yang ditimbulkannya. Sehingga dalam hal ini tugas utama dari analisis toksikologi klinik berhubungan dengan diagnose keracunan dapat dirinci sebagai berikut:

- mendeteksi dan mengidentifikasi toksikan yang terlibat,
- menentukan kadar toksikan dan metabolitnya,
- bersama-sama dengan dokter dan toksikolog klinik melakukan interpretasi temuan analisis dan data-data klinis, guna menyusun diagnose akhir.

Tujuan utama dari analisis kualitatif (test penapisan dan identifikasi) adalah untuk mengetahui atau memastikan toksikan sebagai penyebab instoksikasinya, dapat berupa toksikan tunggal atau kombinasi dari beberapa toksikan. Makna dari analisis kualitatif adalah untuk memastikan diagnose awal terhadap dugaan instoksikasi. Sedangkan dari hasil analisis kuantitatif dimungkinkan untuk menarik dugaan tingkat toksisitas dari pasien.

Gambaran diatas menyatakan tugas seorang toksikolog dalam kaitannya dengan diagnose keracunan tidak hanya melakukan analisis, tetapi juga dituntut dapat menerjemahkan data analisis ke dalam suatu kalimat yang menyatakan penyebab dan tingkat dari keracunan, serta dengan mempertimbangkan gejala-gejala klinis bersama dokter untuk menganjurkan suatu penegakan terapi yang lebih spesifik dan terarah.

Agar dapat melaksanakan tugas tersebut di atas seorang toksikolog klinik harus didukung oleh peralatan/instrumentasi laboratorium yang handal serta dokumen data yang sah. Dalam pengumpulan dokumen data dapat dikelompokkan menjadi dua kelompok besar, yaitu:

- data yang berorientasi pada toksikan, seperti sifat fisiko kimia toksikan dan kelakuan dari toksikan baik dalam uji penapisan (identifikasi dan analisis kualitatif) maupun pada uji determinasi (uji karakterisasi dan penetapan kadar), termasuk pengumpulan metode dan prosedur analisis toksikan,
- data klinik, seperti sifat toksokinetik, *therapeutic and toxic blood levels*, gejala-gejala klinis yang ditimbulkan toksikan pada keracunan. Semua data-data ini harus berada dekat dengan tempat kerja toksikolog.

7.5. Sistematika analisis toksikologi klinik

Pemeriksaan toksikologi yang sistematis adalah merupakan suatu keharusan dalam melakukan analisis toksikologi, jika terdapat dugaan keracunan tetapi tidak terdapat informasi yang tepat tentang toksikan sebagai penyebabnya.

Gibitz (1995) mengelompokkan langkah analisis menjadi dua tahap, yaitu tahap analisis pendahuluan dan analisis lanjutan.

Tahap analisis pendahuluan adalah analisis yang cepat dan tepat, merupakan analisis kualitatif, yang merupakan orientasi mencari dugaan penyebab intoksikasi. Uji ini seharusnya dikerjakan di rumah sakit pada saat pada saat awal pasien diterima. Analisis pendahuluan ini dapat berupa tes / rekasi warna, terhadap toksikan yang terdapat dalam materi biologi (darah, urin, cucian lambung), sisa tablet atau makanan. Belakangan ini telah berkembang dengan pesat metode uji penapisan yang lebih sederhana dalam pengerjaannya dan memberikan hasil yang lebih spesifik dibandingkan rekasi warna, yaitu metode imunokimia "immunoassay". Pemeriksaan gas dari buangan pernapasan juga dikelompokkan dalam tahap ini. Pemeriksaan ini ditujukan pada toksikan yang dapat dianalisis dalam bentuk gasnya, seperti pada kasus keracunan alkohol, sianida. Analisis tahap pendahuluan dalam analisis toksikologi forensik dikelompokkan ke dalam uji penapisan. Sedangkan analisis tahap lanjut disebut dengan uji determinasi. Analisis tahap lanjut meliputi:

- pemastian dugaan/hasil pada analisis kualitatif (identifikasi dan karakterisasi), disini diperlukan metode instrumentasi yang lebih canggih seperti Kromatografi Gas-Spektrofotometri Massa "GC-MS", Kromatografi Cair-Spektrofotometri Massa "LC-MS", Kromatografi cair dengan *Diode Array Detektor*,
- penetapan kadar toksikan serta metabolitnya.

7.6. Evaluasi dan pengkajian hasil analisis toksikologi klinik

Agar hasil analisis toksikologi dapat dijadikan acuan dalam membuat diagnose akhir dari intoksikasi dan mempunyai makna dalam penegakan terapi intoksikasi yang terarah, maka hasil analisis haruslah valid dan sah. Untuk itu haruslah dikenali sumber-sumber yang mungkin memberikan kesalahan analisis. Ada tiga tingkat yang dapat sebagai sumber kesalahan dalam analisis toksikologi, yaitu tataran teknis, tataran biologis dan tataran nosologi (pengelompokan penyakit).

Dalam tataran teknis kesalahan analisis dapat muncul akibat masalah teknis, seperti prosedur

analisis, metode analisis, akurasi dan presisi dari instrumentasi analisis.

Sedangkan kesalahan yang mungkin ditimbulkan dari tataran biologis adalah akibat besarnya variasi materi biologis dari sampel toksikologi, waktu pengambilan sampel. Faktor toksokinetik dan waktu pengambilan akan banyak menentukan hasil analisis toksikologi, misal jika penerokan dilakukan tepat pada saat pasien terpapar, kemungkinan besar akan dapat menemukan toksikan dalam jumlah besar, baik di dalam saluran pencernaan (jika terekspose melalui oral), maupun di darah. Namun jika penerokan dilakukan pada fase terminal, dan jika toksikan mempunyai waktu paruh yang singkat, maka kemungkinan kecil menemukan toksikan di darah. Untuk memahami kesalahan-kesalahan yang berpengaruh dari tataran biologis, maka sangat dituntut pemahaman terhadap sifat farmakokinetik, metabolisme toksikan.

Sudah dikenal ada jenis penyakit tertentu dapat mempengaruhi sifat farmakodinamik toksikan. Seperti, senyawa opiat sebagian besar dieliminasi melalui clearance hepatis, insufisien hati akan menghambat jalur metabolisme opiat di dalam tubuh, sehingga morfin akan berada dalam waktu yang lebih lama di dalam tubuh. Demikian juga pada pasien gagal ginjal terjadi akumulasi dari morfin glukuronida, sehingga akan terjadi perpanjangan waktu paruh dari morfinglukuronida (Wirasuta 2004).

7.7. Kompetensi yang dibutuhkan dalam penyelenggaraan analisis toksikologi klinik

Kemampuan dasar yang diperlukan agar dapat menyelenggarakan analisis toksikologi klinik sampai interpretasi temuan analisis adalah:

- penguasaan kimia analisis, yaitu penguasaan pengopreasian instrumentasi analisis, dari preparasi sampel, penyiapan prosedur analisis, sampai validasi hasil analisis;
- penguasaan farmakologi dan toksikologi klinik;
- penguasaan farmakokinetik klinik dan metabolisme obat,
- serta kemampuan kimia klinik.

Semua kompetensi ini merupakan mata kuliah wajib dalam kurikulum farmasi di Indonesia, oleh sebab itu secara teoritis seorang farmasis dengan sendirinya telah siap untuk melakukan analisis toksikologi klinik. Namun dalam hal ini dituntut

pengalaman dan tempat kerja. Jika seandainya setiap rumah sakit rujukan mempersyaratkan adanya laboratorium toksikologi klinik, maka hal ini merupakan peluang kerja baru bagi farmasis Indonesia di rumah sakit, disamping yang telah eksis yaitu farmasi rumah sakit.

Daftar Bacaan

1. Clarmann, M.V. et al. (1987), "*Klinisch-toxikologische Analytik - gegenwaertiger Stand der Forderung fuer die Zukunft*", VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim.
2. Gibitz, H.J. dan Schültz; H. (1995), "*Einfache toxikologische Laboratoriumsuntersuchungen bei akuten Vergiftungen*" VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim.
3. Shama, A.N., et al. (2001), "*Toxidromes and vital signs*", in Ling, L.J. et al. "*Toxicology Secrets*" Hanley & Belfus, Inc. Philadelphia
4. Wirasuta I M.A.G. (2004) "*Untersuchung zur Metabolisierung und Ausscheidung von Heroin im menschlichen Koerper. Ein Beitrag zur Verbesserung der Opiatbefundinterpretation*", Cuvillier Verlag, Goettingen.

BAB VIII

PENGANTAR TOKSIKOLOGI LINGKUNGAN

Tujuan Instruksional Umum (TIU) (C2):

Setelah mengikuti materi ini peserta didik dapat memahami dan menjelaskan cakupan ilmu toksikologi lingkungan dengan benar.

Tujuan Instruksional Khusus (TIK) (C2):

Setelah mendiskusikan materi ini peserta didik diharapkan:

- dapat menjelaskan bidang kerja toksikologi lingkungan
- dapat menjelaskan jenis-jenis cemaran di lingkungan, serta
- dapat memahami perubahan, degradasi toksikan di lingkungan

8.1. Pendahuluan

Sejak manusia pertama kali berkumpul di desa dan memanfaatkan api merupakan awal terjadi penurunan kualitas lingkungan oleh manusia, masalah semakin serius akibat dari dampak pertumbuhan populasi secara eksponensial dan meningkatnya industrialisasi masyarakat. Penurunan kualitas lingkungan mungkin melalui perubahan-perubahan kimiawi, fisika, dan biologis dalam lingkungan melalui modifikasi atau perancuan terhadap sifat fisik dan perilaku biologis udara, air, tanah, makanan, dan limbah, karena dipengaruhi oleh pertanian, industri dan kegiatan sosial manusia. Secara nyata bahwa kegiatan manusia akan terus berlanjut memerlukan jumlah bahan bakar yang bertambah, bahan kimia industri, pupuk, pestisida, dan produk lainnya yang tidak terhitung; serta industri akan terus berlanjut menghasilkan produk limbah. Limbah gas akan sangat cepat terdistribusi menuju udara (atmosfer) selanjutnya akan terlarutkan oleh titik-titik air dan terbawa kembali ke bumi bersama hujan.

Sejarah mencatat pada awal revolusi pertanian telah menggunakan berbagai jenis bahan kimia yang begitu saja dibuang ke lingkungan. Demikian juga limbah industri yang pada awalnya tanpa melalui pengolahan dibuang ke lingkungan merupakan penyebab cepatnya menurunnya kualitas lingkungan. RACHEL CARSON sekitar tahun 1962 menerbitkan buku yang berjudul „*Silent Spring*“ dalam bukunya menggambarkan secara statistik terjadi peningkatan kematian burung-burung dan ikan akibat pemakaian pestisida yang berlebihan. Sehingga dikemudian hari keadaan tersebut akan dapat meracuni manusia (HODGSON dan LEVI, 2000). Tulisan Carson membangkitkan kesadaran manusia akan bahaya „hazards“ bahan kimia di lingkungan. Untuk itu

diperlukan perlindungan terhadap lingkungan, yaitu penetapan batas minimal senyawa berbahaya yang diijinkan berada di lingkungan. Kesadaran ini melahirkan berbagai peraturan dan regulasi yang bertujuan terciptanya lingkungan hidup yang sehat dan aman.

Di Indonesia, penelitian penurunan kualitas lingkungan yang berdampak pada kesehatan masyarakat telah banyak dilakukan, seperti pada tahun 1996 masyarakat Semarang dibuat gundah, karena publikasi hasil penelitian dosen perguruan tinggi di kota itu tentang kandungan logam berat (Pb, Cd, Hg, dll) pada daging ayam broiler (WIDIANARKO, 1997). Cemar logam berat dalam jaringan tubuhan dan hewan yang dibudidayakan diakibatkan karena terkontaminannya lingkungan oleh logam berat. Konsekuensinya, ternak maupun tanaman yang dipelihara di lingkungan itu akan mengalami penurunan mutu pula, termasuk meningkatnya residu senyawa-senyawa pencemar.

Penelitian terhadap pengaruh pencemaran lingkungan pada kualitas dan keamanan pangan bukanlah hal yang baru sama sekali di Indonesia, karena sudah dimulai dua dekade sebelumnya, seperti hasil penelitian Lembaga Ekologi Universitas Padjadjaran Bandung dan Universitas Wageningen-Belanda pada tahun 1972 dan juga dengan peneliti Jepang pada tahun 1988, melaporkan bahwa produk budidaya, seperti ikan, telur, itik, udang, kerang-kerangan dan beras telah tercemar oleh logam berat (Cd) yang relatif tinggi, selain itu ditemukan juga akumulasi pestisida hidrokarbon terklorinasi (WIDIANARKO, 1997).

PAGORAY (2001) melaporkan tingginya kandungan b „Cd dan Hg“ dibantaran Kali Donan

kawasan industri Cilacap. Tingginya kandungan logam berat tersebut diakibatkan pembuangan limbah logam berat sisa proses produksi belum memenuhi baku mutu yang dipersyaratkan pemerintah dan masih digunakannya logam-logam berat dalam proses produksi.

Pencegahan keracunan umumnya memerlukan perhitungan terhadap *toxicity*, *hazard*, *risk*, dan *safety*. Hazard suatu zat kimia dapat diartikan dengan kemungkinan zat kimia tersebut untuk menimbulkan cedera. Dalam bahasa Indonesia *hazard* dapat diterjemahkan dengan „bahaya“. *Toxicity* „toksisitas“ memiliki pengertian yang berbeda dengan *hazard*, dimana seperti yang telah dibahas pada bab pengantar toksikologi, dimana toksisitas merupakan deskripsi dan kuantifikasi sifat-sifat toksis suatu xenobiotika. Umumnya toksisitas merupakan pernyataan relatif dengan suatu toksion. Resiko adalah besarnya kemungkinan suatu toksion yang dimaksud untuk menimbulkan keracunan. Resiko berkaitan langsung dengan jumlah toksion yang masuk ke sistem sistemik organisme. Perhitungan *safety* „keamanan“ suatu xenobiotika merupakan suatu hal yang sulit dipahami, walaupun pengertiannya sangat sederhana. Hal ini disebabkan dalam perhitungan penerapan „faktor keamanan“ memerlukan estimasi dari percobaan uji toksikologi pada hewan percobaan. Pada praktisnya batas nilai keamanan suatu xenobiotika umumnya dinyatakan seperti dalam „*acceptable daily intake*, *maximal allowable concentration*, *tolerance level* dan sebagainya.

Seperti yang telah dibahas sebelumnya, bahwa toksikologi secara umum menelaah tentang mekanisme mengenai efek-efek yang tidak diinginkan „*adverse effects*“ dari zat-zat kimia terhadap organisme hidup. Gabungan berbagai efek potensial yang merugikan serta terdapatnya berbagai ragam bahan kimia di lingkungan kita membuat toksikologi sebagai ilmu yang sangat luas. Toksikologi lingkungan didefinisikan sebagai „*study of the fate and effects of chemicals in the environment*“ (HODGSON dan LEVI, 2000). Secara sederhana dapat dimengerti dengan telaah dinamika bahan toksik di lingkungan, yaitu mempelajari proses degradasi zat kimia „perubahan kimia yang dialami oleh toksikan“ di lingkungan serta transport zat kimia tersebut dari satu tempat ke tempat lain di alam ini, disamping itu toksikologi lingkungan adalah pengetahuan yang mempelajari efek toksik yang timbulkan,

dampak atau resiko keberadaan zat kimia tersebut terhadap makhluk organisme hidup. Toksikologi lingkungan umumnya dapat dikelompokkan ke dalam dua kelompok kajian, yaitu *toksikologi kesehatan lingkungan* dan *ekotoksikologi*. Toksikologi kesehatan lingkungan adalah melakukan telaah tentang efek samping zat kimia di lingkungan terhadap kesehatan manusia. Sedangkan ekotoksikologi memfokuskan diri pada telaah tentang efek pencemaran lingkungan pada ekosistem dan konstituenya (seperti ikan, dan satwa liar).

Masalah-masalah yang menantang toksikolog lingkungan adalah tugas yang rumit dalam pencirian akibat dari pengaruh terhadap individu „organisme“ dalam lingkungan dan sebaliknya pengaruh perubahan ekologis yang dialami oleh individu. Pendekatan terhadap tugas ini didasarkan pada hubungan timbal-balik struktural dan fungsional yang ada diantara masing-masing tingkatan organisasi biologis. Hubungan ini termasuk juga penentuan hubungan antara pengaruh yang ditunjukkan oleh organisme pada tingkatan makromolekul atau selular sebagai tanggapan pokok dari organisme di lingkungan tersebut. Dalam penelitian pengaruh toksikan pada ekologis diperlukan pengetahuan dasar mengenai mekanisme fase kerja toksikan pada organisme, termasuk fase eksposisi, toksokinetik dan toksodinamik dari toksikan pada organisme target. Disamping itu diperlukan juga kemampuan mengevaluasi hubungan faktor lingkungan yang dapat mengubah tanggapan yang diamati dalam makhluk hidup.

8.2. Pencemaran Lingkungan

Sebelum lebih dalam membahas pengertian toksikologi lingkungan, sebaiknya terlebih dahulu kita menyamakan pandangan/pengertian apa yang dimaksud dengan pencemaran. Dalam bahasa sehari-hari pencemaran lingkungan dipahami sebagai suatu kejadian lingkungan yang tidak diinginkan, yang dapat menimbulkan gangguan atau kerusakan lingkungan yang mungkin dapat gangguan kesehatan lingkungan bahkan kematian organisme dalam ekosistem.

Pencemaran terjadi pada saat senyawa-senyawa yang dihasilkan dari kegiatan manusia dilepas ke lingkungan, menyebabkan perubahan yang buruk terhadap kekhlasan fisik, kimia, biologis, dan estetis. Selain manusia, tentu saja makhluk hidup

lainnya juga melepaskan limbah ke lingkungan, umumnya dianggap sebagai bagian dari sistem alamiah, apakah limbah tersebut memberi pengaruh buruk atau tidak. Sehingga pencemaran biasanya dianggap terjadi sebagai hasil dari tindakan manusia. Dengan demikian proses-proses alamiah dapat terjadi dalam lingkungan alamiah yang sangat mirip dengan proses-proses pencemaran.

Menurut Undang-Undang no 23 tahun 1997 tentang Pengelolaan Lingkungan Hidup, yang dimaksud dengan pencemaran lingkungan hidup adalah: masuknya atau dimasukkannya makhluk hidup, zat, energi, dan atau komponen lain ke dalam lingkungan hidup oleh kegiatan manusia sehingga kualitasnya turun sampai ke tingkat tertentu yang menyebabkan lingkungan hidup tidak dapat berfungsi sesuai dengan peruntukannya.

Keberadaan pencemaran di lingkungan memerlukan suatu sistem penilaian yang disesuaikan dengan peruntukan lingkungannya, perlu diingat disini kadang diperlukan suatu penilaian subjektif, terhadap pengaruh buruk atau baik dari pencemaran tersebut. Sebagai contoh pada saat pelepasan unsur hara makanan tumbuhan dilepas ke jalur perairan, menyebabkan pertambahan jumlah tumbuhan yang ada dan seringkali diikuti dengan peningkatan jumlah ikan. Jadi, nelayan akan menganggap tindakan ini menguntungkan dan dengan demikian bukanlah pencemaran. Sebaliknya, pengelola pasokan air minum peningkatan jumlah tanaman air dan ikan, memerlukan peningkatan biaya dan prosedur pengolahan air minum, sehingga pihak pengelola air minum menganggap bahwa pencemaran telah terjadi. Dalam hal ini diperlukan pengembangan pengembangan sistem penilaian pencemaran, yang disesuaikan dengan peruntukan dari lingkungannya.

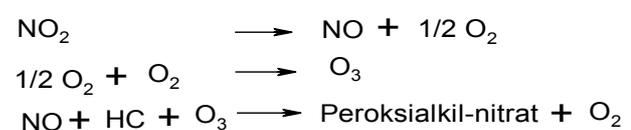
8.3. Sifat Alaminya Lingkungan

Secara alami terdapat berbagai macam senyawa kimia di alam yang berpotensi mempunyai efek toksik. Keberadaan dari masing-masing senyawa kimia tersebut umumnya tidak menimbulkan resiko berbahaya bagi organisme hidup, namun interaksi dari zat kimia tersebut terkadang menimbulkan resiko, seperti kabut fotokimia.

Kabut fotokimia umumnya terbentuk di daerah kota dengan iklim panas dan kering penuh dengan

polusi udara gas buang mesin-mesin industri dan kendaraan bermotor. Pada temperatur normal gas nitrogen (N₂) dan oksigen (O₂) yang mengisi sebagian besar udara atmosfer tidak bereaksi satu sama lain. Pada temperatur tinggi di dalam mesin kendaraan bermotor, mereka saling bereaksi membentuk nitrogen oksida (NO), yang kemudian terlepas sebagai gas buang dan masuk ke dalam atmosfer. Segera setelah berada di atmosfer, nitrogen oksida bereaksi dengan oksigen untuk membentuk nitrogen dioksida (NO₂), suatu gas berwarna coklat kekuningan dengan bau tidak enak dan menyesakkan. Gas nitrogen dioksida ini yang menyebabkan terjadinya kabut kecoklatan yang menyelimuti udara perkotaan. Biasanya gas NO₂ tetap berada di udara atmosfer sekitar selama tiga hari. Sejumlah kecil dari NO₂ dapat bereaksi dengan uap air membentuk asam nitrat, yang kemudian dapat mengalami presipitasi dan tersapu dari udara atmosfer melalui hujan. Seperti halnya gas NO₂, sulfur dioksida juga dapat bereaksi dengan uap air membentuk asam sulfat, dimana kedua asam ini yang bertanggung jawab terhadap hujan asam di perkotaan. Asam nitrat di atmosfer dapat juga bereaksi dengan amonia di udara membentuk partikel dari amonium nitrat, yang secara berkala juga jatuh ke permukaan bumi atau tersapu dari atmosfer oleh hujan.

Sebagian besar masalah pencemaran udara berhubungan dengan oksidasi nitrogen dan nitrogen dioksida timbul akibat radiasi ultraviolet dari sinar matahari, yang dapat menyebabkan mereka bereaksi dengan gas hidrokarbon "HC" di udara, akan berinteraksi satu sama lainnya menghasilkan senyawa peroksialkil nitrat yang mempunyai toksisitas jauh lebih tinggi dari zat prekursoranya. Reaksi pembentukan polutan baru ini disebut dengan fotokimia oksidasi. Senyawa oksidan ini bersama senyawa-senyawa lainnya membentuk kabut fotokimia "*photochemical smog*", dimana campuran gas tersebut termasuk ozon, sejumlah senyawa peroksialkil nitrat "PAN". Keberadaan sejumlah kecil PAN di udara menyebabkan mata pedih dan dapat merusak tanaman.



Gambar 8.1. Mekanisme reaksi pembentukan peroksialkil-nitrat melalui aktivasi sinar UV

Interaksi antara toksikan yang terdapat di alam mungkin terjadi, seperti efek agonis (aditiv) akan muncul apabila toksikan tersebut memiliki efek yang sinergis. Pestisida hidrokarbon terklorinasi, seperti: DDT, PCBs "polychlorinated biphenyls", dan dieldrin adalah penstisida dengan sifat kimia dan efek biologi yang hampir sama. Keberadaan masing-masing pestisida tersebut dalam jumlah dibawah efek toksik tidak berbahaya bagi organisme, bahaya yang lebih tinggi akan diberikan jika ketiga pestisida tersebut berada bersamaan di alam dan terabsorpsi oleh organisme secara bersamaan. Disamping interaksi yang menimbulkan efek sinergis, terdapat juga interaksi toksikan di alam yang memberikan efek antagonis, seperti: keberadaan selenium akan menurunkan efek toksik dari merkuri. Efek antagonis yang lainnya yang telah diidentifikasi adalah: methionin dan fenilklorid, arsenik dan selenium, serta seng dan kadmuim.

Kondisi iklim lingkungan memberi efek yang besar terhadap resiko dari toksitas toksikan di lingkungan. Seperti telah disebutkan sebelumnya pada kabut fotokimia, dimana iklim dan radiasi sinar UV dari cahaya matahari merupakan faktor penentu. Namun dilain sisi radiasi sinar UV diperlukan untuk mempercepat reaksi degradasi senyawa organik di alam dan juga sinar UV diperlukan untuk membunuh mikrobakteri patogen dan virus di alam bebas. Tentunya sinar UV telah terbukti dapat mengakibatkan radikal bebas di dalam tubuh yang mengakibatkan penyimpangan pada proses replikasi DNA, dan menyebabkan kanker kulit. Meningkatnya intensitas sinar UV di permukaan bumi disebabkan berkurangnya lapisan ozon di stratosfer, yang diakibatkan oleh polutan udara di stratosfer.

Disamping efek tersebut di atas peningkatan sinar UV menyebabkan peningkatan temperatur bumi. Peningkatan temperatur dapat meningkatkan jumlah penguapan senyawa kimia ke atmosfer, akibatnya semakin meningkat jumlah zat kimia yang menguap di atmosfer sehingga secara tidak langsung akan meningkatkan jumlah toksikan yang terhirup. Peningkatan bahaya pernafasan ini akan tidak terjadi jika tidak terjadi pemanasan permukaan bumi. Peningkatan temperatur juga akan berpengaruh pada peningkatan pelepasan air melalui keringat oleh organisme, sebaliknya ekskresi xenobiotika melalui akan menurun, hal ini akan menyebabkan terjadinya penumpukan "deposisi" xenobiotika / toksikan dalam organisme.

Sesuai dengan sifat alami lingkungan, dengan meningkatnya temperatur akan mengakibatkan penurunan kadar oksigen di dalam air alam "air danau", dengan demikian dapat menyebabkan kematian ikan dan membuat ikan-ikan yang tadinya sangat tahan terhadap lingkungan menjadi bertambah rentan akibat perubahan lingkungan tersebut. Peningkatan temperatur dapat juga mempercepat reaksi-reaksi kimia di lingkungan, hal ini mungkin menguntungkan bagi organisme atau sebaliknya akan merugikan.

Hujan, hujan es, dan salju membersihkan zat kimia di atmosfer. Hal ini dikenal dengan deposisi basah. Meningkatnya air tanah akan meningkatkan aktivitas biologi di tanah sampai suatu titik, yaitu banjir. Banjir mengakibatkan tanah menjadi anaerob. Jika tanah menjadi anaerob proses oksidatif akan cepat terhenti. Hal ini berarti, penghentian proses degradasi oksidatif oleh mikroorganisme. Banjir juga meningkatkan kelarutan zat toksik di dalam tanah, dimana zat toksik akan terlarut ke dalam air hujan, yang pada akhirnya dapat mencemari sumber air minum.

Pergerakan udara yang cepat dapat menurunkan konsentrasi gas polutan di tempat produsennya dengan cepat, tiupan angin kencang akan membawa gas polutan ke tempat yang sangat jauh. Gas buang "SO dan NO" hasil pembakaran batu bara di daratan Inggris terbawa oleh angin menuju ke utara ke daratan Scandinavia, hal ini terbukti dengan hujan asam di daratan Scandinavia. Hujan asam meningkatkan keasaman danau yang akhirnya akan meracuni ikan-ikan. Hal ini juga terjadi di negara kita, setiap tahun kita mengirim asap pembakaran hutan di daratan pulau Sumatra dan Kalimantan ke negara tetangga kita, yaitu Singapura dan Malaysia. Kabut asap pembakaran ini dapat mengganggu fungsi saluran pernafasan bagian atas.

Pergerakan udara juga mungkin meningkatkan penguapan air, sehingga bersamaan dengan peningkatan temperatur senyawa-senyawa yang tidak menguap akan ikut menguap bersama uap air. Contoh yang paling terkenal pada kasus ini adalah penggaraman tanah pertanian, air irigasi membawa garam-garam menuju tanah pertanian, jika air ini menguap akibat peningkatan temperatur maka garam-garam tersebut akan tertinggal di tanah sampai batas tertentu dimana akan meracuni tanah mengakibatkan tidak tumbuhnya tanaman.

Dari penjelasan di atas memberikan gambaran bahwa sifat alami lingkungan juga berpengaruh pada toksisitas "tingkat bahaya" dari suatu toksikan, demikian juga pergerakan (dinamika) toksikan di alam.

8.4. Persistensi Zat Kimia di Lingkungan

Terdapat berbagai proses abiotik dan biotik di alam ini yang berfungsi menguraikan zat kimia di lingkungan. Banyak zat kimia yang pada awalnya berbahaya bagi lingkungan, namun melalui proses biotik dan abiotik ini terjadi penurunan resiko "toksisitas"-nya di lingkungan, karena melalui proses ini waktu paruh toksikan di lingkungan yang relatif singkat.

Tabel 8.1. Waktu paruh di lingkungan beberapa zat kimia kontaminan lingkungan

Kontaminan	Waktu paruh	Media
DDT	10 tahun	Tanah
TCDD	9 tahun	Tanah
Atrazin	25 bulan	Air (pH=7)
Benzoperilen (PAH)	14 bulan	Tanah
Fenantren (PAH)	138 hari	Tanah
Karbofuran	45 hari	Air (pH=7)

Secara umum persistensi dapat diartikan sebagai waktu tinggal suatu zat kimia dalam lingkungan (tanah, air dan udara), atau sebagai waktu paruh dari degradasi zat kimia di lingkungan. Dalam tabel 8.1 terlihat berbagai waktu paruh beberapa zat kimia kontaminan lingkungan.

Kelompok pestisida yang paling persisten adalah insektisida hidrokarbon terklorinasi, seperti DDT, PCBs "polychlorinated biphenyls" dan TCDD. DDT dan insektisida hidrokarbon terklorinasi, seperti lindane, aldrin/dieldrin, dan heptaklor, telah digunakan sejak lama dan terbukti tidak baik untuk lingkungan sebab terus mereka menetap pada lingkungan, berkecenderungan berakumulasi pada jaringan-jaringan organisme hidup, dan efek yang merugikan pada organisme bukan sasaran. Campuran insektisida ini secara kimia sangat stabil, yaitu mereka tidak cepat terurai di lingkungan, jaringan hewan, dan tumbuhan. Kenyataannya mereka tetap bertahan dan tidak berubah di dalam tanah dan air untuk jangka waktu berpuluh-puluh tahun, serta selalu siap untuk dimakan oleh organisme. Melalui proses

biokonsentrasi, mereka terakumulasi pada jaringan tumbuhan dan hewan, dan berpotensi berbahaya pada rantai makanan.

Seperti disebutkan di atas, penguraian zat kimia di lingkungan berlangsung melalui proses biotik dan abiotik.

- a) Degradasi abiotik, proses degradasi kimia secara abiotik umumnya terjadi dengan melibatkan faktor pengaruh cahaya "fotolisis" dan air "hidrolisis".

Proses fotolisis pada dasarnya cahaya "sinar ultraviolet" sangat berpotensi melakukan pemutusan ikatan kimia, sehingga secara signifikan dapat membantu dalam proses degradasi senyawa kimia di lingkungan. Fotolisis umumnya terjadi di atmosfer atau permukaan air, dimana kedua tempat tersebut mendapatkan intensitas penyinaran yang terbesar. Reaksi fotolisis tergantung pada dua faktor, yaitu intensitas dari sinar dan kapasitas dari melekol polutan untuk mengabsorpsi sinar. Senyawa hidrokarbon aromatik tak jenuh, seperti hidrokarbon aromatik polisiklik, cenderung mudah terurai melalui reaksi fotolisis karena mempunyai kapasitas yang tinggi untuk menyerap sinar ultraviolet. Absorpsi energi cahaya dapat memfasilitasi oksigenasi dari kontaminan lingkungan melalui proses hidrolitik dan oksidatif. Reaksi fotooksidasi dari pestisida organofosfor "paration" digambarkan pada gambar 8.2.

Proses hidrolisis, air dengan kombinasi dengan energi cahaya dan panas umumnya dapat memutuskan ikatan kimia. Reaksi hidrolisis umumnya merupakan hasil pemasukan satu atom oksigen ke dalam inti molekul kimia. Ikatan ester, seperti yang ditemukan pada pestisida organofosfat (contoh paration, gambar 8.2) adalah molekul yang mempunyai kapasitas tinggi terhidrolisis. Laju reaksi hidrolisis dari zat kimia umumnya dipengaruhi oleh temperatur dan pH dari media air. Laju hidrolisis akan meningkat dengan meningkatnya temperatur dan ekstrimnya pH media air.

- b) Degradasi biotik adalah penguraian zat kimia di lingkungan secara biokimia, umumnya proses ini berlangsung sangat lambat dan degradasi ini dapat berlangsung lebih cepat apabila dibantu oleh proses enzimatik dari

mikroorganisme (bakteri, jamur, protozoa, dan ganggang). Jadi degradasi biotik melibatkan proses enzimatik dari berbagai organisme dan proses ini umumnya berlangsung lebih cepat dari proses abiotik. Proses penguraian xenobiotika secara biokimia di dalam tubuh organisme dikenal dengan reaksi biotransformasi (telah dibahas pada bab ii). Proses biodegradasi dan biotransformasi oleh mikroorganisme merupakan proses pembuangan dan perubahan yang penting dalam air, sedimen, dan tanah. Reaksi mencakup oksidasi, reduksi, hidrolisis, dan terkadang penataan ulang struktur molekul xenobiotika. Reaksi ini dipengaruhi oleh bangun molekul dan konsentrasi cemaran, sifat mikroorganisme, keadaan lingkungan dan suhu. Proses degradasi biotik dapat menguraikan molekul menjadi carbon dioksida, air dan komponden anorganik dasar. Proses biotik umumnya melibatkan proses reaksi biokimia dalam tubuh organisme.

8.5. Proses Bioakumulasi

Persistensi suatu zat kimia di lingkungan bukan hanya salah satu faktor penyumbang masalah pada toksikologi lingkungan. Seperti telah dijelaskan pada bab sebelumnya zat kimia tidak akan memberikan efek yang merugikan bagi organisme jika dia tidak terabsorpsi dan kontak dengan reseptor kerjanya. Sifat-sifat fisiko-kimia yang berpengaruh pada proses absorpsi, distribusi dan eliminasi xenobiotika di dalam tubuh organisme telah juga diuraikan panjang lebar. Salah satu konsekuensi dari pelepasan dan penyebaran substansi pencemar di lingkungan adalah penangkapan (uptake) dan penimbunan (accumulation) oleh makhluk hidup mengikuti alur rantai makanan (food chain). Penangkapan (penyerapan) substansi pencemar sebagian besar melalui proses difusi pasif, dimana lipofilitas zat kimia memegang peranan penting pada proses ini. Pengambilan dan "retensi" pencemar oleh makhluk hidup mengakibatkan peningkatan konsentrasi "penumpukan" yang pada dapat memiliki pengaruh yang merugikan. Retensi suatu pencemar bergantung pada waktu paruh biologis substansi pencemar. Jika suatu substansi pencemar memiliki waktu paruh yang relatif lama, maka mereka akan tertahan atau menunjukkan daya tahan yang relatif tinggi terhadap

penghancuran "degradasi" atau eliminasi oleh organisme tersebut, penangkapan "uptake" substansi pencemar secara terus menerus akan mengakibatkan peningkatan konsentrasi substansi pencemar dalam tubuh organisme tersebut.

Sebagai ilustrasi, misal toksikan yang pada awalnya keberadaannya di suatu reservoir air (misal danau), dibawah ambang batas membahayakan. Toksikannya itu akan mencemari tanaman-tanaman air maupun binatang-binatang kecil yang kemudian melalui rantai makanan akan sampai pada ikan, dan selanjutnya pada pemakan ikan termasuk manusia. Seperti halnya dengan suatu zat kimia yang bergerak dari satu organisme ke organisme lainnya akan terjadi peningkatan konsentrasi zat tersebut melalui proses yang disebut bioakumulasi atau biokonsentrasi. Jadi bioakumulasi dapat didefinisikan sebagai proses penumpukan "akumulasi" zat kimia pada organisme baik melalui penyerapan langsung dari lingkungan abiotik (seperti, air, udara, tanah) maupun melalui rantai makanan.

Selain bioakumulasi, pelipatgandaan timbunan zat kimia dalam organisme mengikuti tingkatan dalam rantai makanan juga merupakan aspek perhatian bagi toksikolog lingkungan. Proses pelipatgandaan substansi pencemar dari satu tingkat trofik ke tingkat lainnya dan mungkin menunjukkan peningkatan kepekatan dalam makhluk hidup sesuai dengan keadaan trofik mereka, dikenal dengan istilah *biomagnifikasi*. Umumnya hubungan antara konsentrasi pencemar di lingkungan dan di dalam jaringan makhluk hidup dinyatakan dalam parameter faktor biokonsentrasi (BCF = *bioconcentration factor*). Faktor biokonsentrasi merupakan ratio antara konsentrasi suatu zat kimia di lingkungan dengan konsentrasi dalam jaringan makhluk hidup.

Jika nilai BCF cenderung berlipat ganda - seiring dengan peningkatan setiap aras rantai makanan (*trophic level*) sehingga dalam ekosistem berlangsung fenomena biomagnifikasi (biomagnification) dari senyawa pencemar tersebut. Salah satu contoh klasik untuk fenomena ini adalah biomagnifikasi pestisida hidrokarbon terklorinasi PCB (polychlorobiphenyl) di danau Ontario, Kanada. Dari data penelitian ditemukan bahwa, konsentrasi PCB dalam jaringan burung *herring gull*, sebagai puncak rantai makanan di sana, besarnya dua puluh lima juta (25.000.000)

kali lipat konsentrasi PCB dalam air danau Ontario.

Dalam lingkungan alamiah, derajat biomagnifikasi biasanya merupakan suatu fungsi yang rumit dari: (1) jumlah mata rantai dalam rantai makanan, (2) jenis-jenis makhluk hidup dalam rantai makanan, (3) keadaan alamiah dari senyawa yang diakumulasi, (4) dosis dari senyawa kimia dari setiap tingkat rantai makanan, dan (5) lamanya berhubungan dengan pencemar. Fungsi ini semakin rumit karena pada kenyataannya keseluruhan biomagnifikasi dalam sistem alamiah adalah tidak menentu. Kita harus lebih berhati-hati karena pada kenyataannya hampir semua rantai makanan dalam ekosistem, manusia adalah pemegang posisi puncak, sehingga akan berimplikasi pada manusia, yaitu puncak penumpukan substansi cemaran berada pada manusia atau dengan lain kata resiko bahaya yang menanggung risiko biomagnifikasi paling tinggi adalah manusia.

Disamping itu fenomena bioakumulasi zat kimia pencemar, baik dalam jaringan hewan maupun tumbuhan, tentu saja akan berpengaruh pada keamanan pangan. Sehingga mungkin secara sederhana dapat disarikan bahwa masalah keamanan pangan mempunyai korelasi positif dengan merosotnya mutu lingkungan suatu ekosistem.

8.6. Pencemar Udara

Lingkungan atmosfer terdiri dari campuran gas yang meliputi kira-kira 10-16 km dari permukaan bumi. Komposisi udara di atmosfer bumi ini tidak selalu tetap, bermiliar-miliar tahun yang lalu, udara atmosfer sebagian besar terdiri dari gas hidrogen, metan, dan amonia. Secara berangsur-angsur proses fotosintesis dan respirasi aerobik dari organisme hidup merubah komposisi udara, sehingga saat ini udara atmosfer sesuai dengan volumenya terdiri dari 78% nitrogen (N_2) dan 21 % oksigen, dengan sejumlah kecil gas lain, seperti: karbondioksida (sekitar 0,03%), argon (kurang dari 1%), dan gas-gas lainnya serta uap air yang jumlahnya beragam.

Pencemaran udara umumnya dapat diartikan sebagai udara yang mengandung satu atau lebih bahan kimia dalam konsentrasi yang cukup tinggi untuk dapat menyebabkan gangguan atau bahaya terhadap manusia, binatang, tumbuh-tumbuhan, dan harta benda.

Polutan udara dapat dikelompokkan ke dalam kelompok, yaitu: polutan udara primer dan polutan udara sekunder. Yang dimaksud dengan polutan udara primer adalah suatu bahan kimia yang ditambahkan langsung ke udara yang menyebabkan konsentrasinya meningkat dan membahayakan. Pencemaran udara primer dapat berupa komponen udara alamiah, seperti karbondioksida, yang meningkat jumlahnya sampai di atas konsentrasi normalnya, atau sesuatu yang tidak biasanya terapat di udara seperti senyawa timbal "Pb". Polutan udara sekunder adalah senyawa kimia berbahaya yang terbentuk di atmosfer melalui reaksi kimia diantaranya berbagai komponen di udara. Contoh pencemaran sekunder adalah kabut fotokimia.

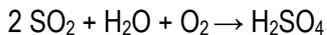
KUSNOPUTRANTO (1996) mengelompokkan polutan di udara menjadi 10 kelompok besar, yaitu: a) karbonoksida (CO , CO_2), b) sulfur oksida (SO_2 , SO_3), c) nitrogen oksida (N_2O , NO , dan NO_2), d) hidrokarbon (methan " CH_4 ", butan " C_4H_{10} ", benzen " C_6H_6 "), e) oksidan fotokimia (ozon, PAN, dan berbagai senyawa aldehid), f) partikulat (titik air yang tersuspensi di udara, asap, debu, asbestos, partikel logam "Pb, Be, Cd", minyak tersuspensi di udara, dan garam sulfat), g) senyawa organik lainnya (asbestos, hidrogen fluorida " HF ", hidrogen sulfida " H_2S ", amonia " NH_3 ", asam sulfat " H_2SO_4 ", dan asam nitrat " HNO_3 "), h) senyawa organik karbon rantai panjang (pestisida, herbisida, berbagai alkohol, dan hidrokarbon lain yang mudah menguap), i) substansi radio aktif (tritium, radon: emisi dari bahan bakar fosil dan pembangkit tenaga nuklir), j) kebisangan.

Sulfur dioksida dan hujan asam

Secara alamiah gas-gas karbon, sulfur dan nitrogen dilepaskan ke udara dari hasil penguraian tanaman, hewan, kegiatan gunung berapi, dan erosi oleh angin. Gas-gas ini diperlukan dalam proses fotosintesis untuk produksi protein, asam nukleat, dan zat-zat lainnya dalam tanaman dan hewan. Pembakaran bahan bakar fosil merupakan sumber pelepasan baru gas-gas tersebut ke udara, sehingga terjadi penambahan sulfur dan nitrogen atmosfer yang cukup berarti. Presipitasi gas-gas sulfur dan nitrogen memberikan pengaruh toksisitas yang buruk terhadap ekosistem alamiah, khususnya di daerah Eropa Barat dan Timur.

Sulfurdioksida " SO_2 " yang dihasilkan akibat pembakaran bahan bakar fosil di udara akan

bereaksi dengan uap air dan oksigen menghasilkan asam sulfat.



Reaksi pembentukan asam sulfat dipengaruhi oleh tingkat kelembaban udara dan dikatalisis oleh garam magan dan besi.

Di atmosfer karbondioksida (0,03%) dalam keseimbangan dengan air sebagai presipitasi, menghasilkan pH sekitar 5,7. Seperti sulfuroksida, nitrogenoksida dapat beraksi dengan uap air dan oksigen membentuk asam nitrat dan nitrit. Hujan asam berpengaruh pada penurunan pH daerah perairan, pH perairan yang rendah mengakibatkan pelepasan logam-logam toksik, yang kemudian diserap oleh sedimen atau biota perairan. Pelepasan logam-logam toksik ini dapat juga berpengaruh pada ekosistem alamiah perairan. Penurunan pH perairan berakibat juga pada penurunan jalu dekomposisi zat-zat organik "zat makanan" dalam sistem perairan. Pada pH < 6 berakibat pada gangguan pada biota seperti pada fitoplankton, zooplankton, hewan-hewan dasar perairan, dan hewan-hewan tak bertulang belakang, sedangkan penurunan pH perairan sampai kurang dari 5,5 berakibat pada penurunan populasi ikan-ikan tertentu, karena larva-larvanya yang peka pada pH asam.

Hujan asam "khususnya" asam sulfit dalam tanaman dapat menghilangkan ion magnesium dari cincin tertrapirol pada molekul klorofil sehingga mengubah klorofil menjadi phaeofitin, suatu pigmen yang tidak aktif terhadap fotosintesis. Asam sulfit dapat juga merusak molekul protein, yaitu mengoksidasi ikatan sulfidanya. Akibat dari hujan asam ini dapat menyebabkan kerusakan pada tanaman, bahkan kematian.

Polusi udara dan kesehatan

Meningkatnya urbanisasi, pertumbuhan penduduk, industrialisasi, dan penggunaan kendaraan bermotor sebagai faktor penyebab peningkatan pencemaran udara, namun disamping itu dapat dijamin bahwa setiap individu mendapatkan udara "14 kilogram" udara bersih yang diperlukan setiap hari untuk bernafas. Sudah diakui secara luas bahwa polusi udara dapat menimbulkan masalah kesehatan. Sumber terbesar dari masalah polusi udara yang berbahaya adalah asap rokok. Disamping itu polusi udara di dalam rumah sering kali lebih buruk dibandingkan dengan polusi udara

luar, karena sebagian besar waktu dalam kegiatan sehari-hari dihabiskan di dalam ruangan.

Polusi udara dapat memberi gangguan pada kesehatan dari iritasi mata dan sakit kepala sampai asthma, bronkitis, emphysema, dan kanker paru-paru. Efek polusi udara dapat dibagi menjadi empat kelompok: yaitu a) efek jangka pendek atau akut terhadap saluran pernafasan, b) efek jangka panjang atau kronik terhadap saluran pernafasan, c) kanker paru-paru, dan d) efek terhadap bukan saluran pernafasan. Yang termasuk efek saluran pernafasan akut adalah: serangan asthmatis, saluran nafas yang hiperreaktif, infeksi saluran pernafasan, dan perubahan fungsi paru yang reversible. Sedangkan efek kronik terjadi akibat pemaparan jangka panjang terhadap polusi udara, yaitu seperti kanker paru-paru, penyakit paru obstruktif kronis, perubahan dalam perkembangan dan proses penuaan paru-paru. Zat pencemar di udara yang bersifat karsinogen, dapat menyebabkan kanker paru-paru seperti: hasil samping pembakaran "benzo-a-pirenes" dan dioxin, serat-serat (asbestos), logam (arsenik dan cadmium).

Timbal (Pb) di udara yang terserap dapat menimbulkan gangguan syaraf pada anak-anak, termasuk kurangnya kemampuan belajar (penurunan IQ) dan hiperaktifitas, kerusakan ginjal. Benzen yang biasa merupakan cemaran udara pada industri karet dan bahan kimia, industri penyulingan minyak bumi, diketahui dapat menyebabkan leukemia pada pekerja-pekerjanya. Karbondioksida mungkin berperan dalam perkembangan penyakit jantung isemik "ischemic heart disease", dimana otot-otot jantung tidak mendapat cukup oksigen dalam waktu yang lama dan jaringan-jaringannya perlahan-lahan mati.

8.7. Pestisida

Pestisida sangat banyak digunakan secara global dalam produksi makanan, serat dan kayu, dalam pengelolaan tanah masyarakat, dan dalam pengendalian serangga-serangga pembawa penyakit dan hama-hama rumah tangga dan kebun. Masyarakat belekangan ini semakin tergantung pada penggunaan bahan-bahan kimia dalam pengendalian serangga yang tidak dikehendaki, gulma, jamur dan binatang pengganggu lainnya. Penggunaan pestisida yang tidak rasional telah terbukti ikut menimbulkan masalah terhadap ekosistem.

Pestisida adalah bahan-bahan kimia yang digunakan untuk membasmi serangga "insetisida", tumbuh-tumbuhan "herbisida", jamur dan lumut "fungisida", tikus besar dan kecil "rodentisida", kutu "akarisisida", bakteri "bakterisida", burung "avisida", cacing gelang "nematosisida", atau bahan lain yang digunakan untuk membunuh binatang yang tidak dikehendaki, yang sengaja ditambahkan kelingkungan. Penggunaan pestisida telah diakui memberi keuntungan bagi manusia, namun mengingat bahaya yang ditimbulkan perlu pertimbangan suatu penggunaan pestisida yang rasional.

Contoh masalah penggunaan pestisida, yaitu sampai tahun 1955 sekitar 100 juta manusia di seluruh dunia terinfeksi oleh malaria, penggunaan insektisida DDT dalam pengendalian nyamuk sebagai vektor penyakit ini, jauh bermanfaat dan mampu menekan angka kematian sampai 6 juta pada 1936 dan sekitar 2,5 juta pada tahun 1970. Belakangan diketahui bahwa, DDT sangat persisten di alam, sehingga dikawatirkan muncul jenis nyamuk dengan daya tahan alami yang lebih tinggi terhadap insektisida DDT.

Dampak lingkungan penggunaan pestisida berkaitan dengan sifat mendasar yang penting terhadap efektivitasnya sebagai pestisida, yaitu: 1) pestisida cukup beracun untuk mempengaruhi seluruh kelompok taksonomi biota, termasuk makhluk bukan-sasaran, sampai batas tertentu bergantung pada faktor fisiologis dan ekologis; 2) banyak pestisida tahan terhadap degradasi lingkungan sehingga mereka dapat tahan dalam daerah diberi perlakuan dan dengan demikian keefektifannya dapat diperkuat, namun sebaliknya sifat ini juga memberikan pengaruh jangka panjang dalam ekosistem alamiah.

Senyawa-senyawa yang sangat persisten terdistribusi melalui rantai makanan, seperti insektisida organoklorin, terbukti terdapat pada semua organisme hidup. Residunya telah ditemukan pada jaringan anjing laut dan pinguin di Antartika, dan ikan-ikan disekitar terumbu karang dan laut dalam, serta pada air susu ibu di seluruh dunia. DDT misalnya terus-menerus ditemukan pada jaringan lemak manusia pada konsentrasi yang dapat dideteksi, walaupun konsentrasi konsentrasi tersebut cenderung menurun sejak penggunaan insektisida ini mulai dilarang di berbagai negara sejak tahun 1980-an.

Walaupun telah banyak digunakan pestisida dengan efektivitas tinggi dan persistensi rendah, namun karena cara penggunaannya yang tidak sesuai dengan prosedur dan aturan, justru telah terbukti memberikan dampak yang merugikan. Misal para petani dengan tujuan keuntungan panen, yaitu produk pertanian tidak dimakan insek pada saat dipanen sehingga penampilannya menjadi sangat segar dan menarik, maka para petani justru menyemprotkan insektisida berkali-kali sebelum waktu panen tiba. Tindakan ini menyebabkan konsentrasi insektisida yang tinggi pada produk pertanian "sayuran atau buah-buahan", yang pada akhirnya akan merugikan kesehatan manusia.

Klasifikasi dan pola penggunaan

Bahan kimia pestisida pertama kali diklasifikasikan berdasarkan fungsi dan penggunaan utamanya, seperti insektisida "pembasmi serangga", fungisida "pembasmi jamur", dan sebagainya. Selanjutnya, berdasarkan klasifikasi di atas, berbagai senyawa pestisida dikelompokkan berdasarkan hubungan dan kemiripan dari struktur dan kandungan bahan kimianya.

Insektisida, secara luas terdapat empat kelompok besar insektisida yaitu: organoklorin, organofosfat, karbamat, dan senyawa sintetik botani dan derivatnya. Kelompok insektisida organoklorin "hidrokarbon terklorinasi" yang merupakan racun terhadap susunan syaraf "neorotoksik" yang merangsang sistem syaraf baik pada serangga maupun pada mamalia, yang menyebabkan tremor dan kejang-kejang.

Kelas kedua dari insektisida adalah golongan organofosfat. Organofosfat umumnya adalah racun pembasmi serangga yang paling toksik secara akut terhadap binatang bertulang belakang, seperti ikan, burung, kadal/cicak, dan mamalia. Kenyataannya insektisida organofosfat lebih banyak ditemukan sebagai penyebab keracunan pada manusia. Pada umumnya insektisida organofosfat lebih mudah terurai di lingkungan ketimbang golongan organoklorin. Organofasfat mempengaruhi sistem syaraf melalui penghambatan aktivitas asetilkolinesterase, yang pada akhirnya mempengaruhi sistem pernafasan dan sirkulasi, menyebabkan kejang otot dan kelumpuhan. Organofosfat juga dapat merangsang timbulnya efek neurotoksik, yang menyerupai efek kecanduan alkohol, diabetes atau berbagai kecanduan obat-obatan. Senyawa

fosfor organik lain memiliki kemampuan untuk meningkatkan potensi "toksisitas" insektisida ini, dengan cara menghambat kerja mekanisme penawar racun tubuh.

Kelompok ketiga dari insektisida adalah golongan karbamat. Golongan ini paling banyak digunakan di dunia. Kerja insektisida karbamat adalah hampir sama dengan organofosfat, yaitu menghambat kerja enzim asetilkolinesterase.

Herbisida, digunakan untuk membasmi rumput liar dalam pertanian, perkebunan dan pertamanan. Herbisida berbeda-beda dalam selektivitasnya, persisten dalam jaringan dan lingkungan, dan kemampuan untuk diserap oleh tumbuhan. Herbisida digunakan sewaktu sebelum masa tanam, setelah penanaman tetapi tidak lama sebelum tanaman atau rumput liar tumbuh, atau setelah tanaman mulai tumbuh.

Fungisida, jamur merupakan parasit pada organisme hidup, mendapatkan makanan dengan melakukan penetrasi ke dalam jaringan pejamu. Fungisida digunakan untuk mencegah kerusakan oleh jamur pada tanaman seperti, kentang, apel, kacang tanah, dan tomat.

Reference

1. Anonim, (2006, accessed), "Environmental toxicology and ecotoxicology", <http://www.bio.hw.ac.uk/edintox/enviro.htm>
2. Hodgson, E and P.E. Levi, (2000), "A Textbook of Modern Toxicology", 2nd Ed., Mc Graw Hill Co, Singapore, p. 389-430
3. Kusnopranto, H. (1996), *Pengantar Toksikologi Lingkungan*, BKPSL, Jakarta
4. Pagoray, H. (2001), "Kandungan Merkuri Dan Kadmium Sepanjang Kali Donan Kawasan Industri Cilaca", FRONTIR(33)
5. Widianarko, B., (1997), "Pencemaran Lingkungan Mengancam Keamanan Pangan", <http://www.hamline.edu/apakabar/basisdata/1997/09/11/0040.html>

BAB IX

EVALUASI TOKSIKOLOGI: METODE PENGUJIAN TOKSISITAS

Tujuan Instruksional Umum (TIU) (C2):

Setelah mengikuti kuliah ini mahasiswa dapat menjelaskan metode pengujian toksisitas dengan benar.

Tujuan Instruksional Khusus (TIK) (C2):

Setelah mendiskusikan materi ini peserta didik diharapkan:

- dapat memahami asas biologi bagi toksisitas,
- dapat memahami uji toksisitas akut, sub akut, dan kronis,
- dapat memahami uji potensiasi, teratologi, mutagenesis, karsinogenisitas, kulit dan mata dan uji perilaku.

9.1. PENDAHULUAN

Pada umumnya pejanan zat kimia tidak dapat dihindari (pada kasus tertentu bahkan dikehendaki), seharusnya dilakukan evaluasi toksikologik terhadap kebanyakan zat kimia untuk menentukan tingkat pejanan yang kiranya tidak akan menimbulkan resiko. Umumnya uji toksisitas bertujuan untuk menilai resiko yang mungkin ditimbulkan dari suatu zat kimia „toksikan“ pada manusia.

Untuk mengevaluasi suatu zat kimia maka perlu dikenali bahaya "resiko" yang mungkin ditimbulkan. Hal ini dilakukan dengan mengumpulkan serta menyusun data toksisitas yang relevan dan data yang berkaitan. Data-data tersebut digunakan sebagai dasar untuk mengenali indikator toksisitas, seperti batasan dosis aman yang bisa digunakan setiap harinya "acceptable daily intake" ADI, NOEL.

Tujuan akhir dari uji toksikologik dan penelitian lainnya yang berkaitan adalah menilai keamanan/resiko toksikan pada manusia, idealnya data dikumpulkan dari manusia. Tetapi karena hambatan etik tidak memungkinkan langsung melakukan uji toksisitas pada manusia. Oleh karena itu uji toksikologik umumnya dilakukan pada pada binatang, hewan bersel tunggal, atau sel kultur. Dari data-data tersebut dilakukan ekstrapolasi ke manusia, sehingga diperoleh batasan-batasan nilai yang dapat diterapkan pada manusia guna memenuhi tujuan akhir dari uji toksikologik tersebut.

Disamping itu informasi tertentu mengenai efek zat kimia pada manusia dapat diperoleh lewat berbagai cara, seperti: surveilans medis pekerja yang terpejan pada zat kimia tertentu, penelitian epidemiologi pada segmen masyarakat tertentu,

dan penelitian klinik pada pasien yang diberi dosis berlebihan disamping pasien yang secara kebetulan atau dengan sengaja terpejan pada sejumlah besar toksikan.

Ilmuan kimia medisinal dalam merancang obat baru, belakangan ini dapat beranjak dari pengetahuan tentang ilmu *quantitative structure activity relationships* „QSAR“, yang dalam bahasa Indonesia dapat diterjemahkan dengan *hubungan struktur aktivitas suatu zat kimia*. Seperti yang telah dibahas dalam Bab II tentang mekanisme interaksi reseptor-obat, menjelaskan bahwa interaksi ini pada umumnya seperti ikatan kunci dan anak kuncinya. Berdasarkan bentuk dan struktur molekul suatu senyawa dapat dimungkinkan untuk memprediksi jenis efek yang akan ditimbulkan. Namun pada kenyataannya perkembangan ilmu tidak cukup untuk memprediksi potensi resiko bahaya suatu zat kimia yang akan ditimbulkan pada organisme.

Uji toksisitas adalah suatu uji untuk menentukan: (a) potensial suatu senyawa sebagai racun, (b) mengenali kondisi biologis/lingkungan munculnya efek toksik, dan (c) dan mengkarakterisasi aksi/efek.

9.2. Asas uji biologi bagi toksisitas

a) Asas umum

Asas ini beranjak dari pengertian toksikologi itu sendiri, dimana pada dasarnya toksikologi mengangkut suatu pemahaman tentang segala efek dari zat kimia pada organisme hidup. Mengingat potulat *Paracelcius*, bahwa semua zat kimia berpotensi memberikan sifat toksiknya, dimana sifat toksik tersebut ditentukan oleh dosis. Oleh karena itu berbagai uji toksikologi merupakan uji yang bertujuan menentukan kondisi-kondisi

yang harus dipenuhi apabila suatu sel biologi dipengaruhi oleh zat kimia dan sifat dari efek zat kimia yang ditimbulkan. Kondisi-kondisi tersebut adalah tergantung pada organisme dan lingkungan, sehingga pada kondisi tersebut terpenuhi pejanan dengan suatu xenobiotika akan menimbulkan efek atau aksi. Efek yang muncul akan sangat bervariasi bergantung pada berbagai faktor. Setiap interaksi toksikan dengan sel biologi pasti akan menimbulkan efek, salah satu tujuan dari uji toksikologik adalah menentukan atau mendeteksi kapan efek tersebut muncul. Efek tentunya akan bergantung pada dosis, potensi intrinsik dari toksikan, dan juga oleh lama kontak xenobiotika dengan organisme "sistem biologik".

Kebanyakan dari metode biologi yang telah dikembangkan dalam toksikologi umumnya merupakan hasil kebutuhan praktis untuk memperoleh suatu informasi tentang efek-efek zat kimia sejauh mereka ada kaitannya dengan kesehatan fisik manusia. Kesinambungan kemajuan ekonomi manusia telah diikuti oleh peningkatan jumlah bahan kimia, yang mengakibatkan manusia dapat terpejan baik secara sengaja maupun tidak sengaja. Seseorang mungkin terpejan zat kimia di tempat kerjanya, melalui pakaian, makanan atau bahan kimia yang dengan sengaja dipakai, sehingga perlu tidak hanya untuk mengetahui toksisitas yang dapat terjadi tetapi juga memperoleh jaminan bahwa pemejanan manusia dengan sejumlah besar bahan kimia tidak akan menyebabkan efek merusak langsung yang nyata atau efek merusak tidak langsung yang tidak kentara tetapi membahayakan. Konsekuensi segala zat kimia, seperti bahan tambahan makanan, bahan pengganti makanan atau obat, perlu memperoleh sebanyak-banyaknya data toksisitas.

Karena pembatasan yang menyangkut moral, etis, dan hukum mengenai penggunaan manusia untuk maksud eksperimental guna memperoleh data toksisitas, maka uji toksisitas umumnya dilakukan pada hewan uji. Dasar hipotesa ini adalah bahwa studi toksisitas dengan spesies yang sesuai memiliki nilai ekstrapolatif untuk manusia.

Yang perlu diingat sebagai asas umum adalah, bahwa terdapat banyak variasi dalam toksisitas yang ditimbulkan oleh zat kimia baik dalam jangka pendek maupun jangka panjang diantara berbagai macam-macam spesies hewan mamalia, meskipun evaluasi terhadap efek toksik dilakuakn

dengan sangat hati-hati dan evaluasi tersebut paling rasional dan dapat diterima untuk menetapkan kebanyakan tipe toksisitas dengan tujuan ekstrapolasi ke manusia. Namun perlu ada pengecualian utamanya ialah evaluasi yang agak tidak berhasil terhadap tipe toksisitas immunogenik.

b) Asas metodologi eksperimental toksikologi:

Asas ini didasarkan atas premis bahwa segala efek zat kimia atas jaringan hidup merupakan hasil reaksi zat kimia tersebut dengan suatu komponen sistem biologi hidup, atau hasil interaksi antara suatu bahan kimia tertentu dengan suatu komponen biologik. Studi tentang metode toksikologik dipusatkan pada deteksi dan evaluasi terhadap sifat perubahan fungsi dan struktur yang disebabkan oleh pejanan zat kimia serta signifikansi efek-efek tersebut atas sel-sel hidup. Hasil perkembangan metodologi toksikologi ini memunculkan asas-asas umum, yang berlaku bagi kebanyakan prosedur uji toksikologi, dan barangkali juga bagi semua uji toksikologi, asas-asas tersebut adalah:

- (i) Zat kimia harus kontak dengan target sel/jaringan biologi untuk menimbulkan efek
- (ii) Terdapat kisaran daerah antara „NOEL *no observed effect level* “ dgn konsentrasi scr signifikan memberi efek atas segala sistem biologi
- (iii) Sel-sel biologi dlm berbagai macam spesies memiliki fungsi serupa dan juga jalur metabolik yg serupa, pada umumnya dgn cara serupa akan dipengaruhi oleh zat kimia
- (iv) Perubahan kecil yg terjadi pada struktur suatu zat kimia mungkin sangat mempengaruhi aksi biologi yang ditimbulkan

9.3. Summary uji toksikologik

a Sifat kimia fisika

- i Pertanyaan tentang substansi: sintesis, semisintesis, atau limbah kimia pada proses produksi

Informasi yang diperoleh dari sifat fisika-kimia suatu bahan kimia dapat digunakan untuk: (a) perbandingan struktur akvifitas terhadap senyawa toksikan dengan inti-struktur yang sama, (b) sebagai target dlm mengidentifikasi gejala keracunan yang akan timbul, (c) dalam menetapkan stabilitas zat aktif, dan (d) dalam penetapan sifat fisiko kimia „konstanta distribusi oktanol-air.

- b Exposure dan „enviromental fate“
 - i Telaah degradasi?
 - ii Degradasi di dalam tanah?
 - iii Mobilitas dan disposisinya di tanah, air, dan udara
 - iv Akumulasi di tanaman, biota aquatik, dll

c Uji invivo

- i Toksisitas Akut (LD50 /LC50, Iritasi mata-kulit, sensitivitas pada kulit).
Toksisitas akut: menyangkut pemberian zat kimia uji secara tunggal. Penentuan LD50 (uji 24 jam) yang masih hidup diikuti selama 7 hari dengan dua spesies (biasanya pada mencit dan tikus) dan dua jalur pemberian. Efek topikal pada kulit kelinci atau iritasi mata (bila jalur penggunaan dimaksud topikal; dievaluasi selama 24 jam dan pada 7 hari)
- ii Subkronik (Chronic feeding, teratogen, reproduksi)

Uji Toksisitas Subkronik: pemberian zat kimia uji secara berganda (dosis harian) bertujuan untuk mendapatkan data „NOEL“ dari suatu bahan uji. Durasi 3 bulan dengan menggunakan dua spesies uji (biasa tikus dan anjing). Jalur pemberian menurut jalur pemberian dimaksud pada pemakaian. Evaluasi yang dilakukan adalah: seluruh hewan ditimbang seminggu sekali, pemeriksaan badan lengkap seminggu sekali, dan uji kimia darah, analisis air kencing, uji hematologi, dan uji fungsi dikerjakan atas seluruh hewan yang sakit. Seluruh hewan dapat mengalami bedah mayat lengkap yang menyangkut histologi seluruh organ.

Uji toksisitas kronis: zat uji diberikan selama sebagian besar masa hidup hewan uji, dengan durasi 2 - 7 tahun bergantung pada umur spesies. Spesies dipilih dari hasil uji subkronis sebelumnya, studi farmakodinamik atas beberapa spesies hewan, mungkin dapat juga pada manusia dengan dosis tunggal yang memungkinkan sebagai uji coba, jika tidak digunakan dua spesies. Penujian minimum dilakukan pada dua peringkat dosis dengan jalur pemberian jalur

penggunaan dimaksud pada penggunaan dari bahan uji tersebut. Evaluasi yang dilakukan meliputi: seluruh hewan ditimbang seminggu sekali, pemeriksaan badan lengkap seminggu sekali, uji kimia darah, analisis air kencing, pemeriksaan hematologi dan uji fungsi atas seluruh hewan pada interval 3 sampai 6 bulan dan atas seluruh hewan yang sakit atau abnormal. Seluruh hewan dapat mengalami bedah mayat lengkap yang menyangkut histologi dari seluruh organ. Uji toksisitas kronik meliputi juga: uji karsinogenitas, uji toksisitas reproduksi: menentukan efek atas kemampuan reproduksi hewan uji, dan teratogen „uji toksisitas untuk menentukan efek atas janin (fetus) pada hewan bunting.

- iii Tes spesial meliputi:
 - uji potensi menentukan potensiasi zat uji bila dicampur dengan zat lain
 - uji teratogenik
 - uji reproduksi
 - uji mutagenik
 - uji tumorigenisitas & karsinogenisitas
 - uji iritasi/sensitivitas pada kulit & mata
 - neurotoxicity,
 - metabolisme, dan farmakodinamik,
 - uji perilaku

d Uji invitro

- i Mutagenesis „prokariot & eukaryot“
- ii Penyimpangan kromosom

e Efek terhadap hewan liar

- i Binatang uji yang terseleksi (uji akut, subkronik, akumulasi, reproduksi)

9.4. Lima pedoman uji toksisitas (Weil, 1972)

- a. Bila dianggap praktis dan mungkin sedapat mungkin menggunakan satu atau lebih spesies yg secara biologis memperlakukan suatu bahan yg secara kualitatif semirip mungkin dengan manusia
- b. Bila mudah dikerjakan, gunakan beberapa tingkatan dosis, dengan alasan „aksi/efek pada manusia & hewan berkaitan dengan dosis
- c. Efek yg ditimbulkan pada tingkat dosis yang lebih tinggi bermanfaat untuk melukiskan kerja mekanisme aksi, tetapi

untuk suatu bahan dan efek berbahaya, ada tingkat dosis untuk manusia atau hewan di bawah dimana efek berbahaya ini tidak akan muncul

- d. Uji statistika untk signifikansi itu sah hanya pada satuan eksperimental yang secara matematika telah dirambang di antara dosis dan kelompok kontrol bersangkutan
- e. Efek yg diperoleh melalui suati jalur pemberian kepada hewan uji tidak „a priori“ dapat diterapkan pada efek melalui jalur pemberian lain pada manusia. Jalur yg dipilih pada mana eksposisi akan terjadi

Bahan Bacaan:

1. Hodgson, E. Dan Levi, P.E. 2000, **A Textbook of Modern Toxicology**, 2^{sc} Ed., McGraw-Hill Higher Education, Singapore.
2. Loomis, T.A., 1978, **Toksikologi Dasar**, Donatus, A. (terj.) IKIP Semarang Press, Semarang
3. Lu, F.C., 1995, **Toksikologi Dasar, Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Resiko**, Nugroho, E. (terj.), UI Press, Jakarta

BAB X TINDAKAN UMUM PADA KERACUNAN

Tujuan Instruksional Umum (TIU) (C2):

Setelah mengikuti kuliah ini mahasiswa dapat menjelaskan cakupan ilmu toksikologi lingkungan, ilmu toksikologi forensik, dan ilmu toksikologi klinik / ekonomi dengan benar

Tujuan Instruksional Khusus (TIK) (C2):

Setelah mendiskusikan materi ini peserta didik diharapkan dapat menjelaskan:

- pengenalan simbol penandaan bahan berbahaya,
- memperlambat atau mengurangi pemasukan racun,
- eliminasi racun setelah absorpsi dan detoksifikasi, dan tindakan simptomatik pada penanganan keracunan dengan benar

10.1. PENDAHULUAN

Kasus keracunan merupakan kejadian yang cukup sering terjadi dalam masyarakat. Seperti yang terlihat pada data dari Rumah Sakit di Jakarta pada tahun 1971 dan 1972 terdapat 34 kasus keracunan akut per 10.000 pasien yang dirawat atau 0,34%. Di RSUP Denpasar pada tahun 1973 didapat angka keracunan akut sebesar 0,38 % dari penderita yang dirawat di bangsal penyakit dalam dan terjadi peningkatan dalam satu decade (1983) menjadi 0,84%. Kematian akibat keracunan akut menunjukkan angka yang cukup tinggi. Di negara berkembang kematian akibat keracunan menduduki tempat ketiga atau keempat terbanyak.¹

Keracunan yang terjadi pada anak-anak sering diakibatkan akibat keledoran orang tuanya menempatkan obat-obatan atau bahan kimia yang dapat dijangkau anak-anak. Pada remaja karena sengaja akibat kepribadian yang tidak matang. Pada orang usia lanjut sering makan obat-obatan hingga dosis berlebih akibat menurunnya daya ingat.¹

Kasus keracunan akibat pesrisida mempunyai angka yang tinggi. Bahkan menurut data tahun 1983 dan 1989, pestisida sebagai penyebab kasus keracunan akut mempunyai angka terbanyak yaitu 76,37 % dan 65,06 %. Penyebab lain yang banyak menyebabkan kasus keracunan akut adalah air aki, obat-obatan bebas, makanan, alkohol, dan minyak tanah.¹

Gejala klinis akibat keracunan dapat bervariasi, hal ini tergantung dari penyebabnya. Contoh berbagai macam gangguan klinis dan penyebab keracunannya dapat dilihat pada tabel 10.1

Tabel 10.1. Gangguan klinis dan penyebab keracunan²

Gejala klinis	Gangguan klinis dan penyebab keracunan
Penampilan secara Umum	Agitasi (amphetamine, cocaine, lysergic acid diethylamide, opiat withdrawal) Apathy, <i>drowsiness</i> , <i>coma</i> (hypnotik, pelarut organik, lithium)
Gangguan system saraf	Electro-encephalogram (EEG) [<i>central depresant</i>], fungsi motorik (alcohol, penyalahgunaan obat), gangguan berjalan/gerak (hallucinogen, amfetamine, butyrophenon, carbamazepin, lithium, cocaine), kejang
Tanda-tanda vital	
Status mental	Psychosis (<i>illicit drugs</i>), disorientasi
Tekanan darah	Hipotensi (phenothiazine), Hipertensi (kortikosteroid, cocaine, phenylpropanolamine, antikolinergik)
Jantung	Pulse, Elektrokardiogram (EKG) [trisiklik antidepressant, orphenadrine], Tidak teratur (phenothiazine, procainamide, amiodarone, lidocaine), <i>heart block</i> (calcium bloker, beta bloker, digitalis, cocaine, trisiklik antidepressant)

Gejala klinis	Gangguan klinis dan penyebab keracunan
Temperatur	Hipertermia (LSD, cocaine, methylenedioxymethylamfetamin(mdma))
Respirasi	Depresi pernapasan (opiat, barbiturat, benzodiazepine), hipoventilasi (salisilat)
Otot	Spasme dan Kram (Botulism, Crimidine, Striknin)
Kulit	Kering (Parasympatolitik Trisiklik Antidepresant), Berwarna : merah (carbon monoksida), biru (sianosis) , kuning (<i>liver damage</i> : alkohol, jamur, rifampicin)
Mata	<i>Pinpoint</i> (opiat, cholinesterase inhibitor), Dilatasi pupil (atropin, amfetamin, cocaine), Kemerahan (<i>cannabis</i>)
Hidung	<i>Nasal Septum Komplikasi</i> (cocaine)
Dada	Radiography (bronkokonstriksi, logam, aspirasi)
Perut	Diare (laxative, organophosphat), Obstruksi (opiat, atropine), <i>Radiography</i> (timbale, thalium)
Bau	Bisa dilihat dari Keringat, Mulut, Pakaian, Sisa Muntah: Alkohol (etanol, cleaner), Aceton/Nail Remover (Aceton, Metabolic acidosis), Ammonia (Ammonia), Almond (Sianida), Pemutih/Klorine (Hipoklorit, klorin), Disinfektan (Kreosot, Phenol, Tar), Formaldehyde (formaldehyde, methanol, Bawang (Arsenik, Dimethylsulfoxide, Malation, Paration, Phospor kuning), Asap (nikotin, carbonmonoksida), Pelarut organik (diethyl eter, chloroform, dichloromethane), Kacang (rodentisida,

Mengidentifikasi zat yang menyebabkan keracunan adalah sangat penting untuk mengetahui cara penanganan yang tepat. Apabila pasien tidak dapat memberikan keterangan tentang zat yang menyebabkan keracunan, maka hendaknya mencari informasi dari sumber lain, seperti: bertanya kepada keluarga/ teman/ saksi, atau mencari tahu tentang adanya bukti zat yang memungkinkan menyebabkan keracunan di tempat kejadian. Pencarian informasi ini harus dilakukan dengan cepat agar pertolongan dapat dilakukan dengan cepat pula dan terencana.³

Tetapi kadang tidak diketahui secara pasti tentang penyebabnya, Untuk itu perlu dilakukan pemeriksaan klinis yaitu anamnesis dan pemeriksaan fisik serta identifikasi visual yaitu dengan menemukan bahan atau tempat bahan yang diperkirakan sebagai penyebab. Pemeriksaan laboratorium dan penunjang diagnosis lain tidak dapat dilakukan segera, karena umumnya hasilnya memerlukan waktu yang relatif cukup lama. Pada kasus dengan kecurigaan pembunuhan, pemeriksaan laboratorium toksikologi sangat penting untuk kelengkapan data pada visum.

Keracunan akut merupakan keadaan kegawatdaruratan yang harus segera mendapatkan pertolongan. Untuk itu perlu adanya pemahaman yang baik tentang penanganan keracunan.¹

10.2. PENANGANAN KERACUNAN AKUT

Tindakan dilakukan dalam 2 (dua) tahap yaitu: tindakan ABC dan Usaha Terapeutik lain , serta pemberian antidot. Tindakan Umum adalah tindakan Airway, Breathing, Circulation, Usaha Terapeutik lain (Mempertahankan Keseimbangan elektrolit, air, asam dan basa; Decontamination; dan Eliminasi). Sedangkan Tindakan pemberian antidot adalah spesifik tergantung dari penyebab keracunannya.

I. Tindakan A, B, C dan Usaha Teratik Lain

A. Airway (Jalur Napas)

Usahakan saluran napas tetap bebas sehingga pasien dapat bernapas secara spontan. Pasien diletakkan pada posisi berbaring dan usahakan tidak ada benda asing, sisa makanan, darah, atau muntah dari dalam mulut.. Selain itu usahakan posisi lidah tidak menghalangi saluran napas. Apabila perlu, pasang pipa endotrakeal.

B. Breathing (Pernapasan)

Pada tindakan ini , pernapasan pasien perlu dijaga agar tetap baik. Bila perlu, dilakukan pernapasan buatan.

Pada orang yang keracunan udara yang respirasinya dimungkinkan mengandung racun yang berbahaya (seperti asam sianida) maka bantuan pernapasan harus dilakukan dengan menggunakan kantong napas, paling tidak si penolong harus bernapas berpaling dari pasien.

Pemberian oksigen murni terutama untuk orang yang menderita sianosis (=pewarnaan kulit menjadi merah biru akibat kurangnya penenuhan darah dengan oksigen, yang paling mudah terlihat dari bibir dan kuku jari). Tetapi pemberian oksigen murni tidak boleh lebih lama dari 6-8 jam. Karena dapat terjadi edema paru-paru yang toksik yang menyebabkan difusi O₂ dan CO₂ terhambat. Edema adalah penimbunan cairan secara patologik dalam ruang ekstraseluler khususnya dalam ruang interstitium (ruang interstitium = ruang yang terdapat diantara kompleks parenkim yang khas bagi organ tertentu, mengandung jaringan ikat, pembuluh dan saraf).

Edema paru-paru toksik dapat disebabkan juga oleh gas yang merangsang seperti klor dan oleh zat yang pada saat muntah masuk ke saluran napas. Gejala: terdapat rangsangan ingin batuk, kesulitan bernapas, dan tidak tenang. Gambaran sempurna edema adalah kadang terjadi tanpa keluhan, beberapa selang waktu kemudian ditandai sianosis dan keluarnya busa warna coklat pada hidung dan mulut. Akibat selanjutnya yang dapat terjadi adalah kematian. Apabila terjadi hal ini segera diberi glukokortikoid. Hal yang penting dilakukan adalah istirahat total apabila keracunan tampak ringan dan usahakan tubuh tetap hangat.

Jika dipastikan terjadi edema paru-paru maka: letakkan tubuh bagian atas pada posisi yang tinggi, pemberian oksigen, menyedot sekret yang ada, pemberian furosemitida 60-200 mg iv., digitalis misal digoxin 0,25 iv, untuk pencegahan infeksi dapat diberikan antibiotika golongan penisilin yang berspektrum luas.

C. *Circulation* (Peredaran darah)

Pada tindakan ini, penting dipertahankan tekanan darah dan nadi pasien dalam batas normal. Bila perlu, berikan cairan infus normal salin, dekstrosa, atau ringer laktat.

Pada kondisi jantung berhenti – ditandai dengan hilangnya pulsa karotid, berhentinya pernapasan, pucat seperti mayat (kulit sianotik abu-abu), pingsan, pupil dilatasi dan tidak bereaksi – maka harus dilakukan *massage* jantung dari luar untuk mendapatkan sirkulasi minimum dan mengaktifkan kembali jantung.

Jika jantung berhenti tanpa sebab jelas, dapat diberi 0,3 -0,5 mg adrenalin (intra vena atau

intracardiac), defibrilasi eksterna dengan 100 – 400 watt perdetik, disertai lidocain 100 mg injeksi bolus yang diikuti infus tetes pada hasil terapi yang dicapai.

D. *Usaha Terapeutik Lain*

D.1. *Mempertahankan Keseimbangan elektrolit, air, asam dan basa*

Pada kondisi dehidrasi yang disebabkan antara lain karena diare atau muntah maka dapat diberikan cairan oralit untuk mengganti cairan tubuh yang hilang.

Pada kasus metabolik asidosis, dapat diberikan infus larutan natriumhidrogenkarbonat 8,5% atau larutan trometamol 0,3 molar.

Sedangkan pada metabolik alkalosis, maka diberikan infus L-argininhidroklorida 1 molar atau L-lisinhidroklorida 1 molar dengan selalu mengawasi kesetimbangan asam –basa.

D.2. *Decontamination (Pembersihan)*

Tindakan ini bertujuan untuk mengurangi absorpsi bahan racun dengan melakukan pembersihan. Hal ini tergantung dari bagaimana cara bahan tersebut masuk kedalam tubuh.

a. *Pertolongan pada keracunan eksterna*

• Keracunan pada kulit

Apabila racun mengenai kulit, maka pakaian yang terkena racun harus diganti. Kemudian daerah yang terkena dibilas dengan air hangat atau pasien diharuskan untuk mandi. Jika kulit terluka parah maka cuci dengan air (yang tidak terlalu hangat) dan sabun. Penanganan lain yang dapat dilakukan yaitu membersihkan dengan polietilenglikol 400.

• Kerusakan pada mata

Jika zat merangsang mata (zat apapun tanpa membedakan jenis bahannya), maka mata harus dicuci bersih dengan menggunakan banyak air, sebaiknya pada kondisi kelopak mata terbalik. Kemudian mata dapat dibilas dengan larutan seperti larutan hidrogenkarbonat 2% jika mata terkena zat asam ATAU dibilas dengan asam asetat 1% / larutan asam borat 2% jika mata terkena alkali. Mata harus dibilas terus menerus selama 5- 10 menit sebelum dilakukan pemeriksaan. Bila mata terkena benda padat maka harus digunakan anastesi

lokal untuk mengeluarkan benda tersebut dari mata.

Untuk mencegah menutupnya mata dengan kuat sehingga dapat mempermudah pembersihan, dapat diberikan beberapa tetes larutan anastesi lokal.

Jika terdapat air kapur masuk ke mata, hal ini dapat menyebabkan pengeruhan kornea atau penimbunan kalsium pada permukaan mata. Penanganan hal ini dilakukan dengan pemberian Natrium edetan (dinatrium – EDTA – 0.35 sampai 1,85%). Larutan ini akan membuat endapan kalsium menjadi larut. Larutan lain yang kadang-kadang juga digunakan adalah amonium tartrat netral 10%.

Apabila mata terkena gas air mata mengakibatkan terjadinya rangsangan yang intensif pada konjungtiva, menimbulkan nyeri menusuk pada mata sehingga terbentuk air mata yang banyak. Pada mata yang hanya terpejan sedikit gas air mata, maka pembentukan air mata adalah merupakan pertolongan yang dapat memulihkan mata dengan sendirinya. Tetapi pada kasus yang berat, maka mata sebaiknya dibilas dengan air atau lebih baik menggunakan larutan natrium hidrogen karbonat 2% dalam waktu cukup lama. Jika rasa sakit tetap dirasakan maka perlu digunakan anastesi lokal dengan dibawah pengawasan dokter.

Pada konsentrasi yang tinggi, gas air mata dapat menyebabkan terjadinya kerusakan selaput lendir paru-paru dan bahkan kemungkinan dapat terjadi edema paru-paru.

b. Penanganan pada keracunan oral

Pada kasus keracunan secara oral, ada beberapa penanganan yang bisa dilakukan:

- Menghindari absorpsi sejumlah racun yang ada dalam saluran pencernaan dengan memberikan adsorbensia dan atau laksansia dan pada kasus keracunan tertentu diberikan parafin cair

Adsorben yang paling banyak digunakan dan bermanfaat adalah karbon aktif . Dosis yang digunakan pada orang dewasa normal adalah 50 gram dalam ½ - 1 liter air. Racun akan diabsorpsi oleh karbon aktif dan air minum yang

diminum bersama karbon aktif tersebut akan membantu mengencerkan racun.

Pada keracunan basa organik dapat digunakan campuran Magnesium Oksida dan karbon aktif dengan perbandingan 1:2. Adsorpsi zat organik akan paling kuat bila zat tersebut dalam bentuk terdisosiasi.

Penetralkan lambung yang asam oleh magnesium hidroksida pada keracunan basa akan meningkatkan kerja adsorben. Pada suasana yang basa, akan membuat basa organik tetap dalam bentuk senyawanya dan tidak terdisosiasi. Disamping itu dengan adanya peningkatan pH akan meningkatkan pengendapan ion logam berat. Sifat adsorpsi dari karbon aktif tidak akan terpengaruh dengan keberadaan magnesium oksida atau laksansia garam (magnesium sulfat dan natrium sulfat.)

Kadang tanin juga ditambahkan, dengan komposisi karbon aktif: magnesium oksida: tanin = 2 :1: 1. Kombinasi ini dikenal dengan antidot universal. Tanin berfungsi untuk mengendapkan zat tertentu yang berasal dari tanaman terutama alkaloid.

Pemakaian karbon aktif ini tidak mempengaruhi pembilasan lambung. Tetapi jika direncanakan dilakukannya pembilasan lambung maka sebaiknya cairan yang diberikan bersama karbon aktif dibatasi. Hal ini untuk mencegah masuknya racun dari lambung ke usus.

Jika racun bersifat korosif (asam atau basa kuat) maka pemberian protein (seperti susu) sangat bermanfaat karena dapat menetralisasi, mengadsorpsi, dan meringankan keluhan.

Garam Laksansia bekerja dengan merangsang peristaltik pada saluran cerna dan penggunaan pada penanggulangan keracunan dapat memberikan hasil yang baik. Garam laksansia dapat mengencerkan racun dengan memperlambat absorpsi air karena efek osmotik yang ditimbulkan. Contoh garam laksansia adalah natrium sulfat. Untuk penggunaannya: 10 gram natrium sulfat dilarutkan dalam 100 ml air hangat. Efek kerja terjadi setelah 3 – 5 jam.

Minyak parafin digunakan untuk mengatasi keracunan pelarut organik. Minyak parafin ini

mempunyai sifat yang sulit untuk diabsorpsi. Minyak parafin akan bercampur dengan pelarut organik, dengan cara ini maka akan menurunkan absorpsi dari pelarut organik tersebut.

- Menetralkan atau menginaktivasi racun secara kimia menjadi bentuk yang kurang/tidak toksik, yaitu dengan membentuk garam yang sukar larut atau perubahan menjadi senyawa yang tidak berkhasiat atau tidak toksik.

Penetralkan racun yang bersifat asam dapat dinetralkan dengan susu atau antasida, dan Basa dapat dinetralkan dengan asam encer (seperti dengan 3 sendok makan cuka dapur dalam segelas air).

Pembentukan garam yang sukar larut, misalnya dilakukan pada kasus keracunan asam oksalat. Pemberian kalsium gluconat dapat membentuk garam kalsium oksalat yang sukar larut dalam air.

Contoh **perubahan menjadi senyawa yang tidak aktif** : pemberian kalium permanganat bersama cairan pembilas lambung (pada perbandingan 1:10000) pada keracunan Hal ini akan merusak secara oksidatif menjadi fosfat yang tidak toksik.

- Mengosongkan saluran cerna dengan cepat dengan cara seperti: bilas lambung atau membuat muntah sebelum absorpsi terjadi.

Pembilasan lambung dapat dilakukan pada indikasi tertentu (misalnya keracunan organo fosfat seperti baygon), sehingga racun yang masuk dapat dihilangkan. Pembilasan lambung harus selalu dibawah pengawasan dokter sesuai dengan keadaan pasien. Setelah dilakukan bilas lambung, lebih baik diberikan adsorbensia dan laksansia garam jika didapat dugaan bahwa sebagian racun masuk ke usus.

Merangsang **muntah** dapat dilakukan oleh orang awam. **Merangsang muntah tidak boleh dilakukan pada** keracunan bahan

korosif dan minyak tanah, serta penderita dengan kesadaran menurun / kejang-kejang Merangsang muntah ini dapat dilakukan dengan beberapa cara antara lain: dengan rangsangan mekanis (= memasukkan jari kedalam kerongkongan), atau pemberian larutan natrium klorida hangat (2 senggok makan penuh dalam segelas air), tetapi hal ini tidak boleh dilakukan pada anak-anak. Bila tidak terjadi muntah setelah pemberian natrium klorida maka dapat terjadi hipernatriemia dengan edema otak. Pada kasus ini, maka harus segera dilakukan pembilasan lambung. Keracunan pada anak-anak dapat diberikan Sirup Ipecacuanhae.

Pada orang yang pingsang tidak boleh diberikan zat yang merangsang muntah karena dapat menyebabkan bahaya aspirasi. Selain itu juga tidak boleh diberikan kepada orang yang keracunan detergen, hidrokarbon (seperti bensin) atau hidrokarbon terhalogenasi (Carbon tetraklorida), atau asam/ basa / obat yang melumpuhkan pusat muntah (seperti sedativa). Tindakan merangsang muntah pada kasus keracunan, seringkali masih menimbulkan pertanyaan. Misal pemakaian sirup ipecacuanhae baru efektif bekerja 15 – 30 menit setelah pemberian. Selama waktu tersebut maka racun dapat masuk ke usus sehingga penggunaan emetika tidak bermanfaat. Usaha merangsang muntah dapat memperlambat penggunaan adsorbensia, yang sering lebih efektif dalam penanggulangan keracunan. Dan pada pasien penggunaan adsorbensia lebih menyenangkan. Selain itu karbon aktif adapat mengadsorpsi zat emetika sehingga zat tersebut menjadi tidak efektif.

Pada dasarnya , penanganan keracunan harus disesuaikan dengan kondisi pasien dan sebaiknya dipilih cara yang lebih mudah terlebih dahulu jika keadaan memungkinkan. Yang lebih penting diatas semuanya adalah keselamatan pasien.

D.3. Eliminasi

Pada tindakan ini, dilakukan pembersihan racun dimana diperkirakan racun telah beredar dalam darah, dengan cara antara lain: peningkatan

ekskresi kedalam urin dengan cara diuresis dan pengubahan pH urin dan hemodialisa.

- Peningkatan ekskresi kedalam urin dengan cara diuresis dan pengubahan pH urin

Zat lipofil yang umumnya termasuk asam dan basa lemah, bila dalam bentuk tak terionisasi dapat melewati sawar lipid tanpa kesulitan sehingga dapat masuk kedalam organ – organ penting seperti otak. Pada ginjal, setelah racun melewati proses ultrafiltrasi maka 90 % elektrolit dan air akan direabsorpsi dari urin, sehingga racun akan dipertahankan kurang lebih 10 kali konsentrasi dalam plasma. Dari jumlah ini, yang tidak terikat pada protein plasma tergantung dari jumlah racun yang pada urin. Selanjutnya racun dapat berdifusi kembali kedalam plasma melalui membran lipid epitel. Sehingga hampir 90% racun dalam urin dapat diabsorpsi kembali. Jadi hanya sekitar 10% saja yang benar-benar keluar bersama urin. Jika proses reabsorpsi pasif dapat dikurangi maka laju ekskresi dapat ditingkatkan sehingga waktu paruh akan turun. Cara yang dapat dilakukan adalah dengan mengubah pH urin yaitu: membasakan urin / meningkatkan pH urin sehingga memperbesar ionisasi asam organik lemah, **atau** mengasamkan urin / menurunkan pH urin yang akan menaikkan ionisasi basa organik lemah. Zat organik yang terionisasi, tidak akan diabsorpsi kembali. Maka kecepatan ekskresi dalam urin akan meningkat. Dengan melihat nilai kecepatan absorpsi maka akan diketahui apakah pengubahan pH urin akan bermanfaat,.

Cara yang lain untuk meningkatkan ekskresi kedalam urin adalah penggunaan diuresis. Diuresis adalah zat yang dapat merangsang terjadinya ekskresi melalui urin. Diuresis paksa dapat dilakukan dengan pemberian Osmodiuretika (seperti manitol) atau diuretik jerat henle (seperti: furosemda) dalam bentuk infus. Selanjutnya dilakukan terapi penggantian cairan dan elektrolit yang hilang.

Diuresis paksa tidak boleh dilakukan pada keadaan syok, dekompensasi jantung, gagal

ginjal, edema paru, dan keracunan akibat bahan yang tidak dapat diekskresi melalui ginjal.

- hemodialisa

Pengertian proses hemodialisa dalam hal ini adalah terjadinya difusi pasif racun dari plasma kedalam cairan diálisis melalui sebuah membran.

Tindakan ini dilakukan pada keracunan dengan koma yang dalam, hipotensi berat, kelainan asam basa dan elektrolit, penyakit ginjal berat, penyakit jantung, penyakit paru, penyakit hati, dan pada kehamilan. Umumnya dilakukan pada keracunan pada dosis letal dari bahan alcohol, barbiturat, karbamat, paracetamol, aspirin, amfetamin, logam berat dan striknin.

Pada proses hemodialisis ini menguntungkan karena susunan cairan diálisis dapat diatur sesuai dengan kebutuhan.

Pada proses dialisis ini dapat ditambahkan adsorbensia. Adsorbensia cukup menguntungkan karena sifat ikatan yang kuat serta kapasitas ikatan yang tinggi untuk beberapa zat. Tetapi penggunaan zat ini memiliki kerugian yaitu komponen yang tidak toksis seperti vitamin, hormon, asam amino dan bahan makanan juga dapat ditarik dari plasma.

Pelaksanaan tindakan ini cukup merepotkan dan mahal, tetapi tindakan ini harus dilakukan pada kasus keracunan berat seperti pada keracunan zat nefrotoksik kuat (misal : raksa (II florida). Zat nefrotoksik dapat menimbulkan kerusakan ginjal yang parah sehingga eliminasi ginjal akan sangat berkurang. Langkah ini berlaku pada racun yang dapat melewati membran diálisis. Pada umumnya pada zat yang mengalami ultrafiltrasi oleh ginjal. Berikut ini adalah zat yang perlu dilakukan diálisis jika kadar pada plasma melampaui konsentrasi berikut ini, antara lain untuk: metanol (50 mg/ 100 ml plasma), fenobarbital (20 mg/ 100 ml plasma), dan asam salisilat (90 mg / 100 ml plasma).

Untuk zat yang eliminasinya cepat sehingga waktu paruh dalam plasma lebih singkat atau

kurang lebih sama dengan dengan yang digunakan pada diálisis, tentu tidak perlu menggunakan proses ini.

II. Pemberian Antidot

Antidot untuk melawan efek racun yang telah masuk kedalam organ target. Tidak semua racun mempunyai antidot yang spesifik.

Table 10.2 : Antidot spesifik beberapa bahan racun ¹

JENIS RACUN	BAHAN	ANTIDOT SPESIFIK
Alkaloid Opium		Nalokson
Paracetamol		Sisteamin, Asetil Sistein, Metionin
Sianida		Dikobal Edetat
Organofosfat, Karbamat		Atropin dan Pralidoksin
Logam berat besi		Atropin dan Obidoksin
Tembaga		D Penisilamin
Timbal		Dimerkaprol Ca Disodium Edetat
Metanol		Etanol
Antidepresan Trisiklik		Fisostigmin
Antikoagulan kumarin		Vitamin K

DAFTAR PUSTAKA

1. Bakta I M. dan Suastika, I K. (1999), *Gawat Darurat di bidang Penyakit Dalam*, Penerbit Buku Kedokteran. Jakarta
2. Moffat, A. C, et all. (1986), *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: In Pharmaceutical, body fluids, and postmortem material*.Pharmaceutical Press. London.
3. Mutschler, E. (1991), *Dinamika Obat. Edisi kelima*. Diterjemahkan oleh Mathilda B. Widiyanto dan Anna Setiadi Ranti. Penerbit ITB. Bandung.
4. Ariens, E.J., Mutschler E., and Simonis A.M., (1986) *Toksikologi Umum: Pengantar*. Gajahmada University Press, Yogyakarta.
5. Lexi-comp on CD Rom
6. Stedman's medical Dictionary on CD Rom

LAMPIRAN I

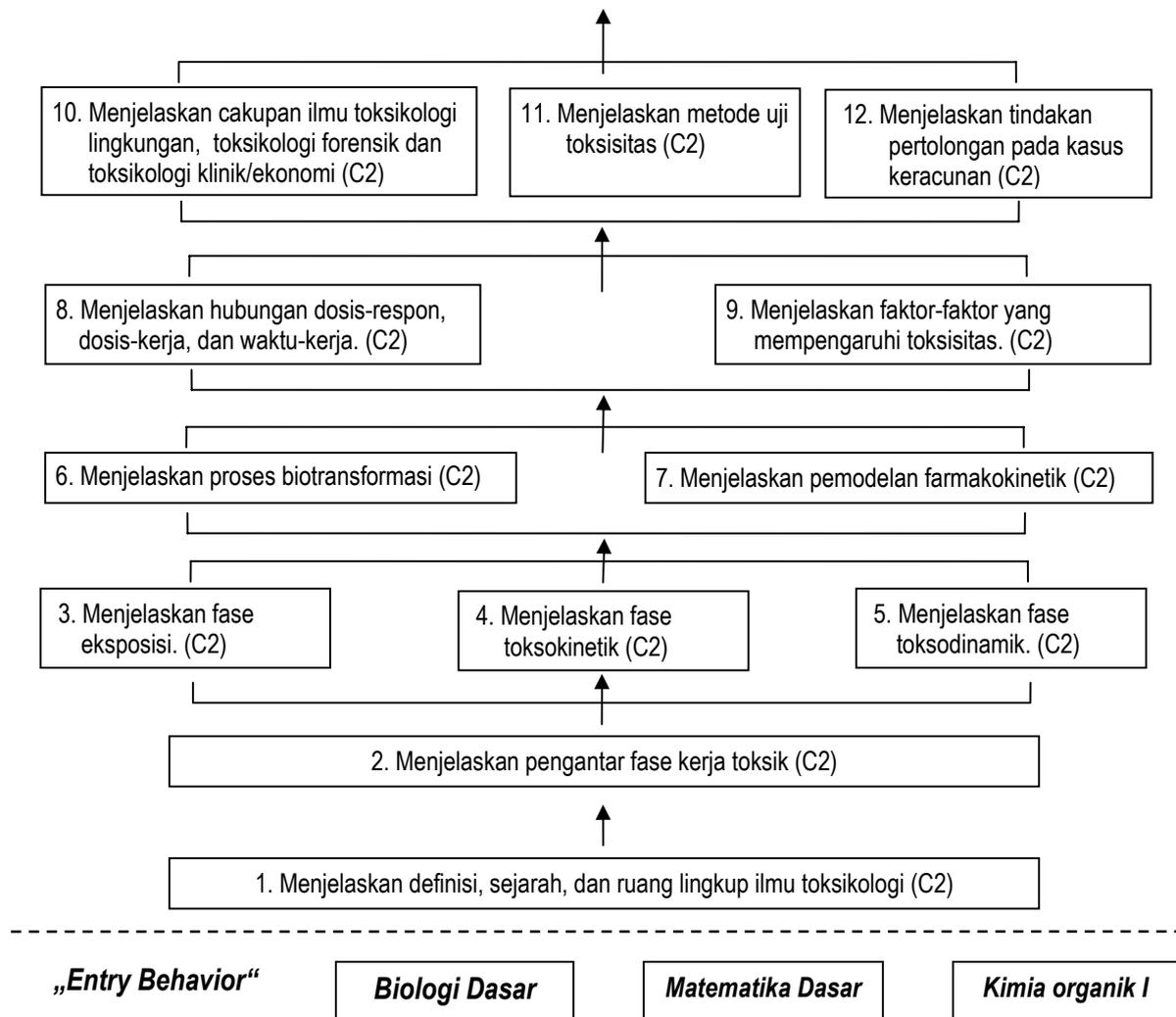
ANALISIS INSTRUKSIONAL (A I)

Mata kuliah : Toksikologi Umum

Nomor Kode/SKS : FA 324620 /2

TIU:

Setelah mengikuti kuliah Toksikologi ini, Mahasiswa semester III Jurusan Farmasi FMIPA UNUD dapat menjelaskan dasar-dasar dan cakupan ilmu toksikologi dengan benar. (C2)



LAMPIRAN II

GARIS-GARIS BESAR PROGRAM PENGAJARAN (GBPP)

JUDUL MATA KULIAH : TOKSIKOLOGI UMUM

NOMOR KODE : FA 324620 /2 SKS

DESKRIPSI SINGKAT : Mata kuliah ini membahas tentang pengantar ilmu toksikologi, fase kerja dan efek toksik, proses reaksi biotransformasi, pemodelan farmakokinetik, hubungan dosis-respon, dosis-kerja dan kerja-waktu, faktor-faktor yang mempengaruhi toksisitas, cabang ilmu toksikologi, metode uji toksisitas, dan tindakan penanganan pada kasus keracunan.

TUJUAN INSTRUKSIONAL UMUM (TIU) : Setelah mengikuti kuliah Toksikologi ini selama 14 kali pertemuan, Mahasiswa semester III Jurusan Farmasi FMIPA UNUD dapat menjelaskan dasar-dasar dan cakupan ilmu toksikologi dengan benar. (C2)

Pokok Bahasan	Tujuan Instruksional Khusus	Sub Pokok Bahasan	Estimasi Waktu	Kepustakaan
1	2	3	4	5
1. Pendahuluan Ilmu Toksikologi	1. Menjelaskan definisi, sejarah, dan ruang lingkup ilmu toksikologi	1. Definisi ilmu toksikologi dan beberapa istilah dalam toksikologi 2. Sejarah ilmu toksikologi 3. Ruang lingkup dan ilmu yang menunjang ilmu toksikologi.	1x (2x 50) menit	2,5, 7,8
2. Kerja dan efek toksik	1. Menjelaskan fase eksposisi (paparan) 2. Menjelaskan fase toksokinetik 3. Menjelaskan fase toksodinamik	1. Jenis-jenis paparan (kutan, inhalasi, oral, parenteral) 2. Adsorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi 3. Interaksi toksikan dan reseptor 4. Mekanisme reaksi toksik	4x (2x50) menit	1,2,4,5, 7,8,10
3. Proses Biotransformasi	1. Menjelaskan makna biotransformasi pada reaksi toksik 2. Menjelaskan proses biotransformasi toksikan dalam tubuh obyek secara lengkap 3. Menjelaskan organ-organ yang terlibat dalam proses biotransformasi senyawa toksik	1. Pendahuluan (definisi, makna biotransformasi pada reaksi toksik) 2. Reaksi metabolisme fase I (fase fungsionalisasi) 3. Reaksi metabolisme fase II (fase konjugasi) 4. Faktor-faktor yang berpengaruh pada reaksi metabolisme	2x (2x50) menit	2,4,5,11
4. Pemodelan Farmakokinetik	1. Menjelaskan parameter-parameter farmakokinetik, 2. Menjelaskan kompartimen dan non-kompartimen model	1. Waktu paruh, clearance, volume distribusi, 2. Analisis farmakokinetik berdasarkan kompartimen dan non-kompartimen model	1x (2x50) menit	2,4,11
5. Kimia toksikologi	1. Menjelaskan hubungan dosis-kerja, dosis-respon, dan waktu-kerja 2. Menjelaskan faktor-faktor yang mempengaruhi toksisitas	1. Hubungan dosis-kerja, dosis-respon, dan waktu-kerja 2. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap toksisitas	2x (2x50) menit	2,5,6,7, 8,9,10,1 2
6. Cabang Ilmu Toksikologi	1. Menjelaskan cakupan ilmu toksikologi lingkungan	1. Toksikologi lingkungan 2. Toksikologi forensik	2x2x50	3,7,9,10

	2. Menjelaskan cakupan ilmu toksikologi forensik 3. Menjelaskan cakupan ilmu toksikologi klinik	3. Toksikologi klinik	menit	, 13
7. Metode Pengujian Toksisitas	1. Menjelaskan metode uji toksisitas	1. Asas biologi bagi toksisitas 2. Uji toksisitas akut, sub akut, dan kronis 3. Uji potensiasi, teratologi, mutagenesis, karsinogenesis, kulit dan mata dan uji perilaku	1x2x50 menit	2,6,7,8
8. Tindakan Umum Pada Keracunan	1. Menjelaskan penanganan pada kasus keracunan	1. Pengenalan simbol penandaan bahan berbahaya 2. Memperlambat atau mengurangi pemasukan racun 3. Eliminasi racun setelah absorpsi dan detoksifikasi 4. Tindakan simptomatik	1x2x50 menit	2,6,7,8

KEPUSTAKAAN :

1. Anief, M., 2002, **Perjalanan dan Nasib Obat dalam Badan**, cet. ke-3, Gajah Mada University Press, Yogyakarta
2. Ariens, E.J., Mutschler, E., Simonis, A.M., 1985, **Toksikologi Umum, Pengantar**, Wattimena, Y.R. (terj.), Gajah Mada University Press, Yogyakarta.
3. Darmanto, 2001, **Lingkungan Hidup dan Pencemaran: Hubungan dengan Toksikologi Senyawa Logam**, UI Press, Jakarta
4. Gibson G. G., and P. Skett, 1991, **Pengantar Metabolisme Obat**, Iis Aisyah B. (terj.), UI Press, Jakarta.
5. Hardman J.G., Goodman Gilman, A., Limbird, L.E., 1996, **Goodman & Gilman's, The pharmacological Basis of Therapeutics**, 9th edn, Mc Graw-Hill, New York
6. Haves, A. Wallace, 2001, **Principles and Methods of Toxicology**, 4th ed., Taylor and Francis, Philadelphia
7. Loomis, T.A., 1978, **Toksikologi Dasar**, Donatus, A. (terj.) IKIP Semarang Press, Semarang
8. Lu, F.C., 1995, **Toksikologi Dasar, Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Resiko**, Nugroho, E. (terj.), UI Press, Jakarta
9. Manahan, Stanley E., 1992, **Toxicological chemistry**, 2nd ed., Lewis publisher, Michigan
10. Mutschler E., 1999, **Dinamika Obat**, ed. ke-5, Widiyanto, M.B. dan Ranti, A.S. (terj.), Penerbit ITB, Bandung
11. Shargel, L. and YU, A.B.C., 1985, **Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan**, Fasich dan Sjamsiah S. (terj.) Airlangga University Press, Surabaya
12. Tjay, T. H., dan K. Rahardja, 2002, **Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan, dan Efek-efek Sampingnya**. ed. ke-5, Gramedia, Jakarta
13. Wirasuta, I M.A.G., Suaniti, M., Yowani, S.C., 2005, Analisis Toksikologi Forensik Diklat Kuliah Kimia Forensi I, Jurusan Kimia-FMIPA Universitas Udayana

LAMPIRAN III

JADWAL PERKULIAHAN TOKSIKOLOGI UMUM SEMESTER GANJIL 2006/2007

NO	Tanggal Pertemuan	Pokok Bahasan	Sub Pokok Bahasan	Dosen Pengampu
1.	15-9-2006 (8:30 - 10:10)	1. Pendahuluan Ilmu Toksikologi	1. Pengertian dan istilah dalam toksikologi 2. Sejarah ilmu toksikologi 3. Ruang lingkup dan ilmu penunjang toksikologi.	I M.A. Gelgel Wirasuta
2.	15-9-2006 (10:30 - 12:10)	2. Kerja dan efek toksik	1. Pengantar fase kerja toksik 2. Jenis-jenis paparan (kutan, inhalasi, oral, parenteral)	I M.A. Gelgel Wirasuta
3.	22-9-2006 (8:30 - 10:10)		3. Adsorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi	
4.	22-9-2006 (10:30 - 12:10)		4. Interaksi toksikan dan reseptor	
5.	29-9-2006 (8:30 - 10:10)		5. Mekanisme reaksi toksik	
6.	6-10-2006 (8:30-10:10)		3. Proses Biotransformasi	1. Pendahuluan (definisi, makna biotransformasi pada reaksi toksik) 2. Reaksi metabolisme fase I (fase fungsionalisasi)
7.	13-10-2006 (8:30 - 10:10)	3. Reaksi metabolisme fase II (fase konjugasi) 4. Faktor-faktor yang berpengaruh pada reaksi metabolisme		
8.	20-10-2006 (8:30 - 10:10)	UTS I	Pokok bahasan 1 s/d 3	Team
9.	3-11-2006 (8:30 - 10:10)	4. Pemodelan Farmakokinetik	3. Waktu paruh, clearance, volume distribusi, 4. Analisis farmakokinetik berdasarkan kompartimen dan non-kompartimen model	I M.A. Gelgel Wirasuta
10.	10-11-2006 (8:30-10:10)	5. Kimia toksikologi	1. Hubungan dosis-kerja, dosis-respon, dan waktu-kerja	Rasmaya
11.	17-11-2006 (8:30 - 10:10)		2. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap toksisitas	
12.	24-11-2006 (8:30 - 10:10)	6. Cabang Ilmu Toksikologi	1. Toksikologi lingkungan	I M.A. Gelgel Wirasuta
13.	1-12-2006 (8:30-10:10)		2. Toksikologi forensik 3. Toksikologi klinik	
14.	15-12-2006 (8:30-10:10)	7. Metode Pengujian Toksisitas	1. Asas biologi bagi toksisitas 2. Uji toksisitas akut, sub akut, dan kronis 3. Uji potensiasi, teratologi, mutagenesis, karsinogenisitas, kulit dan mata dan uji perilaku	I M.A. Gelgel Wirasuta
15.	22-12-2006 (8:30-10:10)	8. Tindakan Umum Pada Keracunan	1. Pengenalan simbol penandaan bahan berbahaya 2. Memperlambat atau mengurangi pemasukan racun 3. Eliminasi racun setelah absorpsi dan detoksifikasi 4. Tindakan simptomatik	Rasmaya
16.	29-12-2006	UTS II	Pokok bahasan 4 s/d 8	Team
17.	Sesuai Jadwal FMIPA	UAS	Seluruh Pokok Bahasan	Team

LAMPIRAN IV
MATRIK PENYUSUNAN MATERI KULIAH BERBASISKAN KOMPETENSI

JUDUL MATA KULIAH : TOKSIKOLOGI UMUM
 NOMOR KODE : FA 324620 /2 SKS

MATA KULIAH ELEMEN KOMPETENSI	POKOK BAHASAN	SUB POKOK BAHASAN	STRATEGI PEMBELAJARAN
KEPRIBADIAN	Definisi, sejarah, dan ruang lingkup ilmu toksikologi	Definisi ilmu toksikologi dan beberapa istilah dalam toksikologi Sejarah ilmu toksikologi Ruang lingkup dan ilmu yang menunjang ilmu toksikologi. Pemahaman Konsep dasar Paracelcius dalam toksikologi Peran Orfila dalam meletakkan arti penting ilmu kimia dalam toksikologi	Kuliah, Diskusi, PR
PENGUASAAN ILMU DAN KETRAMPILAN	Kerja dan efek toksik	Jenis-jenis paparan (kutan, inhalasi, oral, parenteral) Adsorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi Interaksi toksikan dan reseptor	Kuliah, Diskusi, PR
KEMAMPUAN BERKARYA	Proses Biotransformasi	Pendahuluan (definisi, makna biotransformasi pada reaksi toksik) Reaksi metabolisme fase I (fase fungsionalisasi) Reaksi metabolisme fase II (fase konjugasi) Faktor-faktor yang berpengaruh pada reaksi metabolisme	Kuliah, Diskusi, PR
	Toksokinetik	Mekanisme biokimia toksisitas Waktu paruh, clearance, volume distribusi, Analisis farmakokinetik berdasarkan kompartimen model Analisis farmakokinetik berdasarkan non-kompartimen model	

MATA KULIAH ELEMEN KOMPETENSI	POKOK BAHASAN	SUB POKOK BAHASAN	STRATEGI PEMBELAJARAN
SIKAP DALAM BERKARYA	Kimia toksikologi	Hubungan dosis-respon Jenis-jenis respon Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap toksisitas	Kuliah, Diskusi, PR, Latihan di kelas
	Metode Pengujian Toksisitas	Asas biologi bagi toksisitas Uji toksisitas akut, sub akut, dan kronis Uji potensiasi, teratologi, mutagenesis, karsinogenisitas, kulit dan mata dan uji prilaku	
KEMAMPUAN BERMASYARAKAT	Cakupan ilmu toksikologi	Toksikologi Lingkungan Toksikologi forensik Toksikologi klinik	Kuliah, Diskusi, PR, Latihan di kelas
	Tindakan Umum Pada Keracunan	Pengenalan simbol penandaan bahan berbahaya Memperlambat atau mengurangi pemasukan racun Eliminasi racun setelah absorpsi dan detoksifikasi Tindakan simptomatik	

LAMPIRAN V
SATUAN ACARA PENGAJARAN (SAP)
MATA KULIAH TOKSIKOLOGI UMUM
JURUSAN FARMASI - FMIPA - UNIVERSITAS UDAYANA

1. Nama Mata Kuliah : Toksikologi Umum
2. Kode Mata Kuliah : FA 324620 Bobot : 2 sks
3. Pertemuan minggu ke : I
4. Waktu pertemuan : Kuliah : 2 x 50 menit
 Latihan terstruktur: 1 x 60 menit
 Kegiatan Mandiri : 1 x 60 menit
5. Pokok Bahasan :
 Kuliah / Tatap Muka : Pendahuluan Ilmu Toksikologi
6. TIU : Setelah mengikuti kuliah ini mahasiswa dapat menjelaskan definisi, sejarah, dan ruang lingkup ilmu toksikologi dengan benar (C2).

7. Sub pokok bahasan :

No.	Sub- Pokok Bahasan	TIK	Waktu
1	Definisi ilmu toksikologi dan beberapa istilah dalam toksikologi	C2	40 Menit
2	Sejarah ilmu toksikologi	C2	30 Menit
3	Ruang lingkup dan ilmu yang menunjang ilmu toksikologi.	C2	10 Menit
4	Kegiatan terstruktur (diskusi umpan balik, PR)	C2	20 Menit

8. Kegiatan Belajar Mengajar

Kegiatan Dosen	Kegiatan Mahasiswa	Media
Orientasi dan menjelaskan materi	Mendengar	Modul, LCD
Memimpin diskusi	Diskusi aktif	Modul, LCD

9. Tugas terstruktur/tugas mandiri/PR: Merangkum pengertian toksikologi dan peran kimia dalam ilmu toksikologi

10. Evaluasi: Kemampuan pemahaman materi, Soal uraian

11. Daftar Pustaka: 2,5, 7,8

- a. Modul
- b. Ariens,E.J., Mutschler,E., Simonis,A.M., 1985, **Toksikologi Umum, Pengantar**, Wattimena,Y.R.(terj.), Gajah Mada University Press,Yogyakarta.
- c. Hardman J.G., Goodman Gilman, A., Limbird, L.E., 1996, **Goodman & Gilman's, The pharmacological Basis of Therapeutics**, 9th edn, Mc Graw-Hill, New York
- d. Loomis, T.A., 1978, **Toksikologi Dasar**, Donatus, A. (terj.) IKIP Semarang Press, Semarang
- e. Lu, F.C., 1995, **Toksikologi Dasar, Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Resiko**, Nugroho, E. (terj.), UI Press, Jakarta

SATUAN ACARA PENGAJARAN (SAP)
MATA KULIAH TOKSIKOLOGI UMUM
JURUSAN FARMASI - FMIPA - UNIVERSITAS UDAYANA

1. Nama Mata Kuliah : Toksikologi Umum
2. Kode Mata Kuliah : FA 324620 Bobot : 2 sks
3. Pertemuan minggu ke : II, III, IV, dan V
4. Waktu pertemuan : Kuliah : 4 x (2 x 50) menit
 Latihan terstruktur: 2 x (2 x 60) menit
 Kegiatan mandiri : 2 x (2 x 60) menit
5. Pokok Bahasan : Kerja Toksik
6. TIU : Setelah mengikuti kuliah ini mahasiswa dapat menjelaskan fase eksposisi (paparan), fase toksokinetik, dan fase toksodinamik
7. Sub pokok bahasan :

No.	Sub- Pokok Bahasan	TIK	Waktu
1	Pengantar fase kerja toksik	C2	50 Menit
2	Jenis-jenis paparan (kutan, inhalasi, oral, parenteral)	C2	50 Menit
2	Adsorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi	C2	100 Menit
3	Interaksi toksikan dan reseptor	C2	100 Menit
4	Mekanisme reaksi toksik	C2	100 Menit
4	Kegiatan terstruktur (diskusi umpan balik, PR)	C2	80 Menit

8. Kegiatan Belajar Mengajar

Kegiatan Dosen	Kegiatan Mahasiswa	Media
Orientasi dan menjelaskan materi	Mendengar	Modul, LCD
Memimpin diskusi Diskusi aktif	Modul, LCD	

9. Tugas terstruktur/tugas mandiri/PR: Mendiskusikan fase kerja toksik berdasarkan contoh kasus toksisitas di tempat kerja, toksisitas makanan, dan obat
10. Evaluasi: Kemampuan pemahaman materi, Soal uraian
11. Daftar Pustaka:
 - a. Modul
 - b. Anief, M., 2002, **Perjalanan dan Nasib Obat dalam Badan**, cet. ke-3, Gajah Mada University Press, Yogyakarta
 - c. Ariens, E.J., Mutschler, E., Simonis, A.M., 1985, **Toksikologi Umum, Pengantar**, Wattimena, Y.R. (terj.), Gajah Mada University Press, Yogyakarta.
 - d. Gibson G. G., and P. Skett, 1991, **Pengantar Metabolisme Obat**, Iis Aisyah B. (terj.), UI Press, Jakarta.
 - e. Loomis, T.A., 1978, **Toksikologi Dasar**, Donatus, A. (terj.) IKIP Semarang Press, Semarang
 - f. Lu, F.C., 1995, **Toksikologi Dasar, Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Resiko**, Nugroho, E. (terj.), UI Press, Jakarta

SATUAN ACARA PENGAJARAN (SAP)
MATA KULIAH TOKSIKOLOGI UMUM
JURUSAN FARMASI - FMIPA - UNIVERSITAS UDAYANA

1. Nama Mata Kuliah : Toksikologi Umum
2. Kode Mata Kuliah : FA 324620 Bobot : 2 sks
3. Pertemuan minggu ke : VIII
4. Waktu pertemuan : UTS I : 1 x (2 x 50) menit

5. Bahan UTS : Pendahuluan, Kerja dan efek toksik, dan Biotransformasi

SATUAN ACARA PENGAJARAN (SAP)
MATA KULIAH TOKSIKOLOGI UMUM
JURUSAN FARMASI - FMIPA - UNIVERSITAS UDAYANA

1. Nama Mata Kuliah : Toksikologi Umum
2. Kode Mata Kuliah : FA 324620 Bobot : 2 sks
3. Pertemuan minggu ke : IX
4. Waktu pertemuan : Kuliah : 1 x (2 x 50) menit
 Latihan terstruktur: 1 x (2 x 60) menit
 Kegiatan mandiri : 1 x (2 x 60) menit
5. Pokok Bahasan : Pemodelan Farmakokinetik
6. TIU : Setelah mengikuti kuliah ini mahasiswa dapat menjelaskan parameter-parameter farmakokinetik dan jenis-jenis model farmakokinetik secara lengkap dan benar
7. Sub pokok bahasan :

No.	Sub- Pokok Bahasan	TIK	Waktu
1	Pendahuluan (definisi, makna farmakokinetik pada toksikologi)	C2	15 Menit
2	Dasar-dasar pemodelan	C2	15 Menit
3	Model kompartemen	C2	20 Menit
4	Model non-Kompartemen	C2	20 Menit
5	Parameter – parameter farmakokinetik	C2	15 Menit
4	Kegiatan terstruktur (diskusi umpan balik, PR)	C2	15 Menit

8. Kegiatan Belajar Mengajar

Kegiatan Dosen	Kegiatan Mahasiswa	Media
Orientasi dan menjelaskan materi	Mendengar	Modul, LCD
Memimpin diskusi Diskusi aktif	Modul, LCD	

9. Tugas terstruktur/tugas mandiri/PR: Mendiskusikan makna biotransformasi pada toksisitas

10. Evaluasi: Kemampuan pemahaman materi, Soal uraian

11. Daftar Pustaka: 2,4,11

- a. Modul
- b. Ariens,E.J., Mutschler,E., Simonis,A.M., 1985, **Toksikologi Umum, Pengantar**, Wattimena,Y.R.(terj.), Gadjah Mada University Press,Yogyakarta.
- c. Gibson G. G., and P. Skett, 1991, **Pengantar Metabolisme Obat**, Iis Aisyah B. (terj.), UI Press, Jakarta.
- d. Hardman J.G., Goodman Gilman, A., Limbird, L.E., 1996, **Goodman & Gilman's, The pharmacological Basis of Therapeutics**, 9th edn, Mc Graw-Hill, New York
- e. Shargel, L. and YU, A.B.C., 1985, **Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan**, Fasich dan Sjamsiah S. (terj.) Airlangga University Press, Surabaya

SATUAN ACARA PENGAJARAN (SAP)
MATA KULIAH TOKSIKOLOGI UMUM
JURUSAN FARMASI - FMIPA - UNIVERSITAS UDAYANA

1. Nama Mata Kuliah : Toksikologi Umum
2. Kode Mata Kuliah : FA 324620 Bobot : 2 sks
3. Pertemuan minggu ke : X, dan XI
4. Waktu pertemuan : Kuliah : 2 x (2 x 50) menit
 Latihan terstruktur: 2 x (2 x 60) menit
 Kegiatan mandiri : 2 x (2 x 60) menit

5. Pokok Bahasan : Kimia Toksikologi

6. TIU : Setelah mengikuti kuliah ini mahasiswa dapat menjelaskan faktor-faktor yang mempengaruhi toksisitas, hubungan dosis-respon dan jenis-jenis respon

7. Sub pokok bahasan :

No.	Sub- Pokok Bahasan	TIK	Waktu
a.	Hubungan dosis-respon, dosis kerja, dan waktu-kerja	C2	80 Menit
b.	Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap toksisitas	C2	80 Menit
c.	Diskusi aktif	C2	40 Menit

8. Kegiatan Belajar Mengajar

Kegiatan Dosen	Kegiatan Mahasiswa	Media
Orientasi dan menjelaskan materi	Mendengar	Modul, LCD
Memimpin diskusi Diskusi aktif	Modul, LCD	

9. Tugas terstruktur/tugas mandiri/PR:

- Mendiskusikan kasus keracunan dengan memperhatikan faktor-faktor yang berpengaruh pada keracunan
- Mendiskusikan jenis-jenis respon toksik

10. Evaluasi: Kemampuan pemahaman materi, Soal uraian

11. Daftar Pustaka:

- a. Modul
- b. Ariens,E.J., Mutschler,E., Simonis,A.M., 1985, **Toksikologi Umum, Pengantar**, Wattimena,Y.R.(terj.), Gadjah Mada University Press,Yogyakarta.
- c. Hardman J.G., Goodman Gilman, A., Limbird, L.E., 1996, **Goodman & Gilman's, The pharmacological Basis of Therapeutics**, 9th edn, Mc Graw-Hill, New York
- d. Haves, A.Wallace, 2001, **Principles and Methods of Toxicology**, 4th ed., Taylor and Francis, Philadelphia
- e. Loomis, T.A., 1978, **Toksikologi Dasar**, Donatus, A. (terj.) IKIP Semarang Press, Semarang
- f. Lu, F.C., 1995, **Toksikologi Dasar, Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Resiko**, Nugroho, E. (terj.), UI Press, Jakarta
- g. Manahan, Stanley E., 1992, **Toxicological chemistry**, 2nd ed., Lewis publisher, Michigan
- h. Mutschler E., 1999, **Dinamika Obat**, ed. ke-5, Widiyanto, M.B. dan Ranti, A.S. (terj.), Penerbit ITB, Bandung
- i. Tjay, T. H., dan K. Rahardja, 2002, **Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan, dan Efek-efek Sampingnya**. ed. ke-5, Gramedia, Jakarta

SATUAN ACARA PENGAJARAN (SAP)
MATA KULIAH TOKSIKOLOGI UMUM
JURUSAN FARMASI - FMIPA - UNIVERSITAS UDAYANA

1. Nama Mata Kuliah : Toksikologi Umum
2. Kode Mata Kuliah : FA 324620 Bobot : 2 sks
3. Pertemuan minggu ke : XII dan XIII
4. Waktu pertemuan : Kuliah : 2 x (2 x 50) menit
 Latihan terstruktur : 2 x (2 x 60) menit
 Kegiatan mandiri : 2 x (2 x 60) menit

5. Pokok Bahasan : Cakupan Ilmu Toksikologi

6. TIU : Setelah mengikuti kuliah ini mahasiswa dapat menjelaskan cakupan ilmu toksikologi lingkungan, ilmu toksikologi forensik, dan ilmu toksikologi klinik / ekonomi dengan benar

7. Sub pokok bahasan :

No.	Sub- Pokok Bahasan	TIK	Waktu
a	Pengantar toksikologi lingkungan	C2	80 Menit
b	Pengantar toksikologi forensik	C2	40 Menit
c	Pengantar toksikologi klinik / ekonomi	C2	40 Menit
d	Kegiatan terstruktur (diskusi umpan balik, PR)	C2	40 Menit

8. Kegiatan Belajar Mengajar

Kegiatan Dosen	Kegiatan Mahasiswa	Media
Orientasi dan menjelaskan materi	Mendengar	Modul, LCD
Memimpin diskusi/Diskusi aktif	Modul, LCD	

9. Tugas terstruktur/tugas mandiri/PR: Mediskusikan peran toksokinetik dalam toksisitas

10. Evaluasi: Kemampuan pemahaman materi, Soal uraian

11. Daftar Pustaka:

- a. Modul
- b. Darmanto, 2001, Lingkungan Hidup dan Pencemaran: Hubungan dengan Toksikologi Senyawa Logam, UI Press, Jakarta
- c. Hardman J.G., Goodman Gilman, A., Limbird, L.E., 1996, Goodman & Gilman's, The pharmacological Basis of Therapeutics, 9th edn, Mc Graw-Hill, New York
- d. Haves, A.Wallace, 2001, Principles and Methods of Toxicology, 4th ed., Taylor and Francis, Philadelphia
- e. Loomis, T.A., 1978, Toksikologi Dasar, Donatus, A. (terj.) IKIP Semarang Press, Semarang
- f. Lu, F.C., 1995, Toksikologi Dasar, Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Resiko, Nugroho, E. (terj.), UI Press, Jakarta
- g. Manahan, Stanley E., 1992, Toxicologocal chemistry, 2nd ed., Lewis publisher, Michigan
- h. Wirasuta, I M.A.G., Suaniti, M., Yowani, S.C., 2005, Analisis Toksikologi Forensik Diktat Kuliah Kimia Forensi I, Jurusan Kimia-FMIPA Universitas Udayana

SATUAN ACARA PENGAJARAN (SAP)
MATA KULIAH TOKSIKOLOGI UMUM
JURUSAN FARMASI - FMIPA - UNIVERSITAS UDAYANA

1. Nama Mata Kuliah : Toksikologi Umum
2. Kode Mata Kuliah : FA 324620 Bobot : 2 sks
3. Pertemuan minggu ke : XIV
4. Waktu pertemuan : Kuliah : 1 x (2 x 50) menit
 Latihan terstruktur : 1 x (2 x 60) menit
 Kegiatan mandiri : 1 x (2 x 60) menit

5. Pokok Bahasan : Metode pengujian toksisitas

6. TIU : Setelah mengikuti kuliah ini mahasiswa dapat menjelaskan metode pengujian toksisitas dengan benar

7. Sub pokok bahasan :

No.	Sub- Pokok Bahasan	TIK	Waktu
a	Asas biologi bagi toksisitas	C2	20 Menit
b	Uji toksisitas akut, sub akut, dan kronis	C2	30 Menit
c	Uji potensiasi, teratologi, mutagenesis, karsinogenesis, kulit dan mata dan uji perilaku	C2	30 Menit
d	Kegiatan terstruktur (diskusi umpan balik, PR)	C2	20 Menit

8. Kegiatan Belajar Mengajar

Kegiatan Dosen	Kegiatan Mahasiswa	Media
Orientasi dan menjelaskan materi	Mendengar	Modul, LCD
Memimpin diskusi Diskusi aktif	Modul, LCD	

9. Tugas terstruktur/tugas mandiri/PR: Mediskusikan peran toksokinetik dalam toksisitas

10. Evaluasi: Kemampuan pemahaman materi, Soal uraian

11. Daftar Pustaka:

- i. Modul
- j. Darmanto, 2001, Lingkungan Hidup dan Pencemaran: Hubungan dengan Toksikologi Senyawa Logam, UI Press, Jakarta
- k. Loomis, T.A., 1978, Toksikologi Dasar, Donatus, A. (terj.) IKIP Semarang Press, Semarang
- l. Lu, F.C., 1995, Toksikologi Dasar, Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Resiko, Nugroho, E. (terj.), UI Press, Jakarta

SATUAN ACARA PENGAJARAN (SAP)
MATA KULIAH TOKSIKOLOGI UMUM
JURUSAN FARMASI - FMIPA - UNIVERSITAS UDAYANA

1. Nama Mata Kuliah : Toksikologi Umum
2. Kode Mata Kuliah : FA 324620 Bobot : 2 sks
3. Pertemuan minggu ke : XV
4. Waktu pertemuan : Kuliah : 1 x (2 x 50) menit
 Latihan terstruktur : 1 x (2 x 60) menit
 Kegiatan mandiri : 1 x (2 x 60) menit

5. Pokok Bahasan : Tindakan Umum pada Keracunan

6. TIU : Setelah mengikuti kuliah ini mahasiswa dapat menjelaskan cakupan ilmu toksikologi lingkungan, ilmu toksikologi forensik, dan ilmu toksikologi klinik / ekonomi dengan benar

7. Sub pokok bahasan :

No.	Sub- Pokok Bahasan	TIK	Waktu
a	Pengenalan simbol penandaan bahan berbahanya	C2	20 Menit
b	Memperlambat atau mengurangi pemasukan racun	C2	20 Menit
c	Eliminasi racun setelah absorpsi dan detoksifikasi	C2	20 Menit
d	Tindakan simptomatik	C2	20 Menit
e	Kegiatan terstruktur (diskusi umpan balik, PR)	C2	20 Menit

8. Kegiatan Belajar Mengajar

Kegiatan Dosen	Kegiatan Mahasiswa	Media
Orientasi dan menjelaskan materi	Mendengar	Modul, LCD
Memimpin diskusi Diskusi aktif	Modul, LCD	

9. Tugas terstruktur/tugas mandiri/PR: Mediskusikan peran toksokinetik dalam toksisitas

10. Evaluasi: Kemampuan pemahaman materi, Soal uraian

11. Daftar Pustaka:

- a. Modul
- b. Ariens,E.J., Mutschler,E., Simonis,A.M., 1985, **Toksikologi Umum, Pengantar**, Wattimena,Y.R.(terj.), Gadjah Mada University Press,Yogyakarta.
- c. Hardman J.G., Goodman Gilman, A., Limbird, L.E., 1996, Goodman & Gilman's, The pharmacological Basis of Therapeutics, 9th edn, Mc Graw-Hill, New York
- d. Haves, A.Wallace, 2001, Principles and Methods of Toxicology, 4th ed., Taylor and Francis, Philadelphia
- e. Loomis, T.A., 1978, Toksikologi Dasar, Donatus, A. (terj.) IKIP Semarang Press, Semarang
- f. Lu, F.C., 1995, Toksikologi Dasar, Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Resiko, Nugroho, E. (terj.), UI Press, Jakarta

LAMPIRAN VI
RENCANA EVALUASI PROSES BELAJAR MENGAJAR

PROGRAM STUDI / Fak MATAKULIAH, SEMESTER / TAHUN	: FARMASI / MIPA : TOKSIKOLOGI UMUM : 3 / 2006
Tujuan Evaluasi	: Untuk mengetahui kompetensi mahasiswa dalam pemahaman tentang Ilmu toksikologi
Hal-Hal yang Dievaluasi	: Pemahaman tentang teori Toksikologi Kemampuan berkarya: Kebenaran paham dan penerapan konsep ilmu toksikologi dalam bidang ilmu kimia Kedisiplinan: Tugas rumah dan absensi Kepribadian dan sikap: Partisipasi kelas, komunikasi dan diskusi Bermasyarakat : Kemampuan berkomunikasi di kelas
Evaluator	: Team teaching
Waktu	: UTS : Pemahaman teori toksikologi dengan tingkat Cognitif 2 UAS : Kemampuan berkarya yang ditunjukkan dari kebenaran pemahaman dan penerapan ilmu toksikologi dalam bidang kimia cognitif 2 Kedisiplinan, kepribadian dan sikap: dievaluasi selama perkuliahan
Responden	: Semua mahasiswa
Instrumen	: UTS : Soal Pilihan Ganda UAS : Soal Pilihan Ganda Hasil ujian dianalisis dikategorikan berdasarkan Penilaian Patokan (PAP)
Mata Kuliah	: Toksikologi Umum
Dosen/Team Teaching	: Dr.rer.nat. I Made Agus Gelgel Wirasuta, M.Si, Apt. Rasmaya Niruri, S.Si., Apt.

LAMPIRAN VII

KONTRAK PERKULIAHAN	
Nama Mata Kuliah	: TOKSIKOLOGI
Kode Mata Kuliah	: FA 324620 /2
Pengajar	: Dr.rer.nat. I Made Agus Gelgel Wirasuta, M.Si., Apt. Rasmaya Niruri, S.Si., Apt.
Semester	: III
Hari Pertemuan/Jam	: 8.30 s/d 10.10 WITA
Tempat Pertemuan	: Ruang Kuliah Farmasi Gedung AF – Kampus Bukit Jimbaran

1. MANFAAT MATA KULIAH

Pengetahuan tentang racun adalah sangat penting bagi mahasiswa farmasi, dimana tidak dapat dipungkiri mereka selalu kontak dengan bahan kimia. Pengetahuan dasar tentang toksikologi sangat diperlukan dalam mengenali bahan kimia yang beracun, efek kerja racun, reaksi biokimia toksikan, serta bagaimana kinetika toksikan di dalam organisme. Secara keseluruhan dari sub bahasan toksikologi bertujuan untuk memberikan dasar dan pengantar bagi mahasiswa farmasi yang akan memperdalam mata kuliah Toksikologi Farmakologi, Biotransformasi dan Farmakogenetik, Analisis Toksikologi, dan Kimia Lingkungan.

Manfaat mata kuliah adalah memberikan pemahaman kepada mahasiswa tentang racun, efek kerja racun, serta nasib toksikan di dalam organisme, metode uji toksisitas, serta pengenalan tindakan pertama pada pertolongan keracunan. Mata kuliah ini juga diharapkan membantu pemahaman tentang racun serta selanjutnya bisa melakukan pertolongan pertama pada keracunan.

2. DESKRIPSI PERKULIAHAN

Mata kuliah ini membahas tentang ruang lingkup ilmu toksikologi, faktor-faktor yang mempengaruhi toksisitas, hubungan dosis-respon, pengertian reseptor, jenis toksikan, kerja dan efek toksik, jenis-jenis respon, proses biotransformasi, organ yang terlibat dalam biotransformasi, cabang ilmu toksikologi.

3. TUJUAN INSTRUKSIONAL

Pada akhir perkuliahan ini, mahasiswa diharapkan dapat mengerti dasar-dasar ilmu toksikologi dengan benar.

4. STRATEGI PERKULIAHAN

Pada setiap pertemuan, dosen memberi ceramah singkat tentang materi kuliahnya. Mahasiswa diberi tugas untuk mendiskusikan atau membahas setiap materi tersebut. Dosen pengasuh akan membimbing dan memberi arahan.

5. MATERI/BACAAN PERKULIAHAN

Bacaan pokok dalam perkuliahan ini adalah :

1. **Modul**
2. Anief, M., 2002, **Perjalanan dan Nasib Obat dalam Badan**, cet. ke-3, Gajah Mada University Press, Yogyakarta
3. Ariens,E.J., Mutschler,E., Simonis,A.M., 1985, **Toksikologi Umum, Pengantar**, Wattimena,Y.R.(terj.), Gadjah Mada University Press,Yogyakarta.
4. Darmanto, 2001, **Lingkungan Hidup dan Pencemaran: Hubungan dengan Toksikologi Senyawa Logam**, UI Press, Jakarta

5. Gibson G. G., and P. Skett, 1991, **Pengantar Metabolisme Obat**, lis Aisyah B. (terj.), UI Press, Jakarta.
6. Hardman J.G., Goodman Gilman, A., Limbird, L.E., 1996, **Goodman & Gilman's, The pharmacological Basis of Therapeutics**, 9th edn, Mc Graw-Hill, New York
7. Haves, A.Wallace, 2001, **Principles and Methods of Toxicology**, 4th ed., Taylor and Francis, Philadelphia
8. Loomis, T.A., 1978, **Toksikologi Dasar**, Donatus, A. (terj.) IKIP Semarang Press, Semarang
9. Lu, F.C., 1995, **Toksikologi Dasar, Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Resiko**, Nugroho, E. (terj.), UI Press, Jakarta
10. Manahan, Stanley E., 1992, **Toxicologocal chemistry**, 2nd ed., Lewis publisher, Michigan
11. Mutschler E., 1999, **Dinamika Obat**, ed. ke-5, Widiyanto, M.B. dan Ranti, A.S. (terj.), Penerbit ITB, Bandung
12. Shargel, L. and YU, A.B.C., 1985, **Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan**, Fasich dan Sjamsiah S. (terj.) Airlangga University Press, Surabaya
13. Tjay, T. H., dan K. Rahardja, 2002, **Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan, dan Efek-efek Sampingnya**. ed. ke-5, Gramedia, Jakarta
14. Wirasuta, I M.A.G., Suaniti, M., Yowani, S.C., 2005, Analisis Toksikologi Forensik Diktat Kuliah Kimia Forensi I, Jurusan Kimia-FMIPA Universitas Udayana

6. TUGAS

1. Setiap perkuliahan, mahasiswa harus sudah membaca bahan bacaan atau materi perkuliahan yang sudah disusun dalam bentuk bahan ajar sebelum mengikuti kuliah
2. Setiap perkuliahan mahasiswa harus aktif mengerjakan dan mendiskusikan tugas yang telah tercantum dalam setiap sub pokok bahasan.
3. Ujian Tengah Semester (UTS) I diadakan pada minggu ke 8, UTS II diadakan pada minggu ke 16, dan Ujian Akhir Semester (UAS) atau Perbaikan diadakan sesuai dengan jadwal UAS FMIPA. UTS I mencangkum materi pada pertemuan I s/d VII, UTS II mengujikan materi pada pertemuan IX s/d XV. Evaluasi akan menggunakan bentuk soal esai, esai berstruktur, atau pilihan ganda. Pada UAS diujikan keseluruhan materi dengan jadwal ditentukan dari Fakultas. UAS diberikan kesempatan kepada seluruh mahasiswa untuk memperbaiki nilai Akhir sementara. Nilai Akhir sementara dan Nilai Akhir diformulasikan pada point 7.

7. KRITERIA PENILAIAN

Penilaian dilakukan oleh pengajar dengan kriteria sebagai berikut :

Nilai	Point	Range
A	4	> 80
B	3	65 < x < 80
C	2	54 < x < 65
D	1	40 < x < 54
E	0	< 40

Dalam menentukan nilai akhir akan digunakan pembobotan sebagai berikut :

Nilai akhir sementara = 10% TUGAS + 90 % (50% UTS I + 50% UTS II)

Nilai akhir setelah ujian perbaikan/UAS = 10% TUGAS + 30% (50% UTS I + 50% UTS II) + 60 % UAS