

MONITORING BAHAYA BAHAN KIMIA DI TEMPAT KERJA



Bertha Pangaribuan
Mulyana
Taufik Hidayatullah
Anandani Widarini
Wahyu Purwita Sari

Editor:
Endang W. Hoyaranda
Ferry Sandra


Toluena
 C_7H_8


Xilena
 C_8H_{10}


Heksana
 C_6H_{14}

BAHAYA!
PESTISIDA
ORGANOFOSFAT


BAHAYA!
PESTISIDA
PIRETHROID
SINTETIS




The Prodia Education and Research Institute

Dr. Dra. Apt. Bertha Pangaribuan, Msi.
Mulyana, Dr., Apt. M.Kes.,
Taufik Hidayatullah, S.Si., M. Farm.
Anandani Widarini, Apt., M.Farm.
Wahyu Purwita Sari, Apt., M.Farm.

Editor:

Dra. Endang W. Hoyaranda, Apt.
drg. Ferry Sandra, Ph.D, MIPM, PBO, FIMMA

MONITORING BAHAYA BAHAN KIMIA DI TEMPAT KERJA



The Prodia Education and Research Institute

MONITORING BAHAYA BAHAN KIMIA DITEMPAT KERJA

Ditulis Oleh:

Dr. Dra. Apt. Bertha Pangaribuan, Msi.
Mulyana, Dr., Apt. M.Kes.,
Taufik Hidayatullah, S.Si., M. Farm.
Anandani Widarini, Apt., M.Farm.
Wahyu Purwita Sari, Apt., M.Farm.

Diterbitkan Oleh:

The Prodia Education and Research Institute
Prodia Tower, Lt 9Jl. Kramat Raya No.150, Jakarta Pusat
<https://prodia.institute/>



Anggota Ikatan Penerbit Indonesia (IKAPI)
No. 661/DKI/2025



Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang. Dilarang mengutip atau memperbanyak baik sebagian ataupun keseluruhan isi buku dengan cara apa pun tanpa izin tertulis dari penerbit.

Cetakan I, Mei 2026

Editor:

Dra. Endang W. Hoyaranda, Apt.
drg. Ferry Sandra, Ph.D, MIPM, PBO, FIMMA

Perancang sampul: Syuhada Creative
Penata letak: Syuhada Creative

ISBN: 978-634-05-0080-6

vi + 364 hlm; 15,5x23 cm.

©Mei 2026



PRAKATA

Segala puji dan syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan kelancaran dan kemudahan dalam pembuatan buku Monitoring Bahaya Bahan Kimia Di Tempat Kerja ini.

Seperti yang kita ketahui bahwa kita hidup berdampingan dengan bahan kimia yang dibutuhkan, kita sering menggunakan bahan kimia dalam kehidupan sehari-hari. Demikian pula halnya dalam dunia industri yang menggunakan bahan kimia sebagai bahan utama atau pembantu dalam aktivitas dan kegiatannya. Bahan kimia berdasarkan sifatnya ada yang tidak berbahaya dan ada yang berbahaya bagi tubuh manusia karena dapat menyebabkan terjadinya berbagai penyakit.

Industri yang menggunakan bahan kimia berbahaya dalam kegiatannya dapat mengakibatkan risiko dan dampak kesehatan yang merugikan bagi pekerja dan lingkungan sekitar industri tersebut. Paparan dan kejadian keracunan (toksikasi) akibat bahan kimia berbahaya sering terjadi di tempat kerja, kadang efek kesehatan dari kejadian itu tidak disadari oleh pekerja atau individu yang berada di sekitar lokasi industri karena sifatnya yang kronik. Oleh karena itu informasi mengenai bahan kimia berbahaya, umumnya yang sering digunakan di dunia industri, sangat diperlukan

sehingga dapat dilakukan upaya identifikasi pencegahan, pengelolaan, dan tindakan medis dan non medis yang sesuai dan tepat sasaran.

Pada buku ini pekerja dan manajemen perusahaan akan mendapatkan informasi mengenai bahan kimia berbahaya yang sering digunakan di dunia industri, mulai dari proses masuknya ke dalam tubuh, mekanisme toksikasi yang terjadi di dalam tubuh pekerja, efek toksik dan efek kesehatannya, cara melakukan monitoring kesehatan pada pekerja, serta pengelolaan dan pengendalian risiko dari bahan kimia tersebut.

Kami mengucapkan selamat kepada para penulis beserta tim yang telah menyusun buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat dan digunakan oleh pekerja, dokter perusahaan, akademisi, pengelola K3 dan manajemen perusahaan mengenai semua hal tersebut, sehingga dapat meningkatkan dan menjamin derajat kesehatan pekerja dengan melakukan pengendalian dan pengelolaan bahaya bahan kimia di tempat kerja dengan baik dan benar.

Jakarta, 27 Januari 2026

Dr. Bertha Pangaribuan, M.Si.



DAFTAR ISI

Prakata	iii
Daftar Isi	v

BAB I

IDENTIFIKASI BAHAYA BAHAN KIMIA.....	1
Pajanan Bahan Kimia	2
Jalur Pajanan Bahan Kimia.....	6

BAB II

LOGAM BERAT	87
Kadmium	89
Timbal	107
Arsenik.....	133
Merkuri	153
Kromium.....	169
Nikel.....	181
Mangan.....	191

BAB 3

PELARUT ORGANIK	209
Senyawa Aromatik.....	209
Senyawa Alifatik.....	241

BAB IV

PESTISIDA	251
Pestisida Organofosfat.....	262
Pestisida Piretroid Sintesis.....	283
Pestisida Neonikotinoid.....	292
Pestisida Organoklorin.....	305
Pestisida Campuran.....	314

BAB V

STRATEGI PENGENDALIAN BAHAYA.....	325
Identifikasi Bahaya	327
Pengendalian Bahaya.....	330
Daftar Pustaka.....	343
Profil Penulis	353
Profil Editor	364



BABI

IDENTIFIKASI BAHAYA BAHAN KIMIA

Saat ini bahan kimia menjadi hal yang penting baik digunakan untuk keperluan di dunia industri dan juga menjadi komponen penting dalam keseharian aktivitas manusia. Penggunaan bahan kimia penting dalam proses produksi di berbagai sektor industri, bahan kimia memegang peranan sentral dalam berbagai bidang industri, mulai dari manufaktur dan pertanian hingga layanan kesehatan dan teknologi serta penggunaan di rumah tangga (Chioatto et al., 2024).

Peranan berbagai bahan kimia tersebut penting dalam aktivitas kita sehari-hari, namun juga dapat menimbulkan risiko bagi kesehatan dan lingkungan, tergantung pada sifat bahayanya dan cara penggunaannya. Bahan kimia berbahaya dapat ditemukan dalam berbagai produk yang digunakan oleh tenaga profesional maupun konsumen untuk kebutuhan

sehari-hari. Bahan kimia yang digunakan dapat melepaskan zat berbahaya baik untuk individu maupun berdampak ke lingkungan.

Penggunaan dan pelepasan zat berbahaya ke lingkungan dapat mengancam pemanfaatan lahan dan sumber daya air dalam jangka panjang, sehingga air tanah atau ikan menjadi tidak layak dikonsumsi. Kondisi ini dapat berdampak buruk pada perkembangan suatu negara (*Swedish Chemicals Agency*, 2020).

Produk-produk yang dihasilkan dari sektor industri kimia menjadi komponen penting dalam beragam barang dan proses, sehingga membentuk pondasi masyarakat modern. Sektor ini menjadi salah satu kontributor utama pencemaran lingkungan, termasuk pencemaran udara dan air, degradasi tanah, hilangnya keanekaragaman hayati, ancaman terhadap kesehatan manusia, serta emisi gas rumah kaca (Chioatto et al., 2024).

Bahaya kimia adalah salah satu jenis bahaya yang paling umum namun sering kali tidak terlihat yang dapat muncul akibat terpajan bahan kimia berbahaya (Hotma et al, 2020). Paparan ini dapat terjadi dalam berbagai bentuk, mulai dari cair (seperti asam, basa, atau pelarut industri), gas (contohnya karbon monoksida, klorin, atau amonia), uap (hasil penguapan dari cairan kimia), debu (partikel padat hasil penggerusan material seperti silika atau asbestos), maupun partikel mikroskopis lainnya. Setiap bentuk memiliki jalur masuk ke dalam tubuh yang berbeda-beda, seperti inhalasi melalui pernapasan, penyerapan melalui kulit, atau bahkan tertelan secara tidak sengaja.

Pajanan Bahan Kimia

Manusia dapat terpajan bahan kimia di tempat kerja, di rumah, maupun secara tidak langsung melalui lingkungan, yang dapat menyebabkan kematian atau menimbulkan efek kesehatan akut maupun jangka panjang (*Swedish Chemicals Agency*, 2020). Literatur ilmiah menunjukkan banyak bukti bahwa penggunaan produk kimia di tempat kerja dapat menimbulkan

berbagai risiko keselamatan dan kesehatan bagi pekerja (Mastrantonio et al., 2025).

Organisasi Perburuhan Internasional (*International Labour Organization/ILO*) telah lama mengakui bahwa perlindungan pekerja dari pajanan bahan kimia berbahaya merupakan aspek penting dalam menjamin kesehatan masyarakat serta keberlanjutan lingkungan. Namun demikian, pekerja masih mengalami pajanan bahan kimia secara tidak proporsional di hampir seluruh sektor kerja (*International Labour Organization*, 2021).

Pajanan bahan kimia di lingkungan kerja berkaitan dengan berbagai gangguan, seperti asma dan menurunnya kesehatan pernapasan; efek kulit akut maupun kronis seperti sensitivitas, peradangan, atau kanker; serta berbagai efek genotoksik pada manusia. Ketika pekerja terpajan bahan kimia, penilaian risiko kimia wajib dilakukan. Risiko bahan kimia merupakan masalah yang umum dikenal dalam industri konstruksi, dan berkaitan dengan paparan senyawa berbahaya seperti pengganggu endokrin, debu respirabel dan inhalabel termasuk debu silika, serta asbes (Mastrantonio et al., 2025).

Efek dari pajanan bahan kimia sangat bervariasi tergantung pada jenis zat, konsentrasi, durasi paparan, dan kondisi kesehatan individu. Efek pajanan bahan kimia dapat dikategorikan menjadi akut dan kronis. Efek akut adalah efek langsung dan cepat yang timbul setelah pajanan singkat, seperti iritasi mata atau kulit akibat percikan asam, pusing dan mual karena menghirup uap pelarut, atau bahkan keracunan fatal. Sebaliknya, efek kronis berkembang secara perlahan setelah pajanan berulang dalam jangka waktu yang lama, yang sering kali sulit didiagnosis. Contohnya adalah penyakit pernapasan kronis seperti asbestosis dari debu asbes, silikosis dari debu silika, atau bahkan kanker yang dipicu oleh paparan bahan karsinogenik seperti benzena atau formaldehida. Bahaya ini juga dapat menyebabkan kerusakan organ internal, seperti hati atau ginjal, dan memicu gangguan pada sistem saraf pusat.

Pajanan bahan kimia berhubungan dengan dosis pajanan yang diterima (dilihat dari kadar dan durasi lama pajanan) serta memberikan

respon yang berbeda juga berbeda tergantung dari individu yang menerima pajanan.

Risiko penyakit dan variasi respon manusia terhadap pajanan lingkungan dipengaruhi oleh berbagai faktor, yang dapat dibedakan menjadi faktor intrinsik (biologis) dan faktor ekstrinsik (eksternal) yang pada sebagian kasus bersifat dapat dimodifikasi. Variabilitas mengacu pada perbedaan respon terhadap pajanan bahan kimia di antara populasi manusia, sedangkan kerentanan menggambarkan perbedaan tingkat risiko yang terkait dengan faktor-faktor tersebut. Namun, tidak semua faktor intrinsik maupun ekstrinsik selalu meningkatkan variabilitas atau kerentanan (Varshavsky et al., 2023).

Faktor intrinsik yang dapat meningkatkan kerentanan individu terhadap pajanan lingkungan meliputi karakteristik biologis seperti susunan genetik, kondisi kesehatan yang telah ada sebelumnya, penurunan fungsi fisiologis, serta tahap kehidupan tertentu seperti masa perkembangan awal atau usia lanjut. Usia dan tahap perkembangan biologis memainkan peran penting karena bahan kimia yang bersifat aktif secara biologis, termasuk *endocrine disrupting chemicals* (EDCs), dapat mengganggu proses fisiologis pada tingkat pajanan yang rendah dan berdampak pada reproduksi, perkembangan, serta fungsi tubuh manusia. Kerentanan terhadap gangguan endokrin diketahui lebih tinggi pada fase-fase kritis seperti masa dalam kandungan, pubertas, dan kehamilan (Varshavsky et al., 2023).

Variasi antar individu dalam proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi bahan kimia juga memengaruhi risiko penyakit. Perubahan biologis yang terkait dengan tahapan kehidupan mulai dari periode prenatal, masa kanak-kanak, remaja, kehamilan, hingga penuaan dapat meningkatkan risiko kesehatan akibat pajanan bahan kimia sepanjang siklus hidup (Varshavsky et al., 2023).

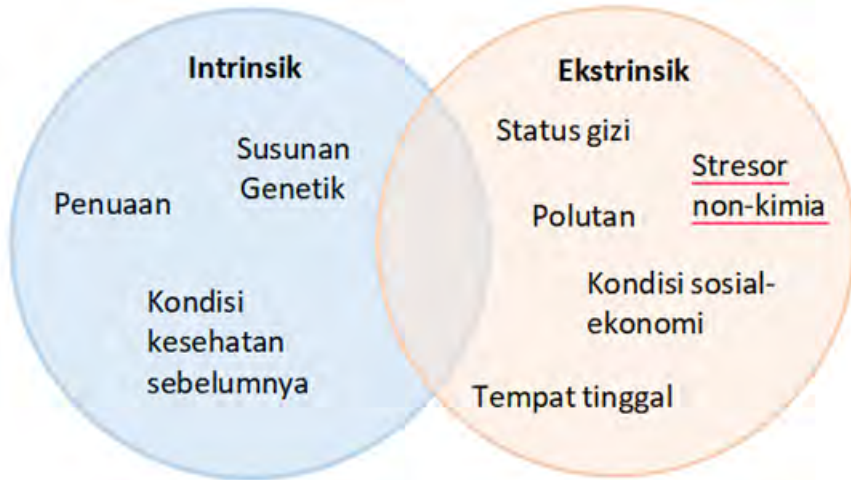
Selain faktor biologis, faktor ekstrinsik seperti status gizi, pajanan terhadap berbagai bahan kimia atau polutan melalui berbagai jalur (misalnya dari makanan, perumahan, lingkungan binaan, dan polusi udara ambien), serta stresor non-kimia termasuk tekanan psikososial dan kondisi

sosial ekonomi seperti kemiskinan, juga dapat meningkatkan kerentanan terhadap paparan bahan kimia lingkungan. Praktik penilaian risiko konvensional umumnya belum sepenuhnya memperhitungkan peningkatan risiko akibat interaksi faktor-faktor eksternal tersebut. Padahal, faktor-faktor ini sering kali lebih dominan pada komunitas yang secara historis terpinggirkan, sehingga pengintegrasian dalam penilaian risiko menjadi penting dari perspektif keadilan lingkungan (Varshavsky et al., 2023).

Kelompok masyarakat tertentu termasuk komunitas berpenghasilan rendah, komunitas adat, dan kelompok minoritas, cenderung mengalami paparan lingkungan dan bahaya kesehatan yang lebih tinggi, seperti paparan dari lokasi industri lama yang terkontaminasi, fasilitas penyimpanan dan produksi bahan kimia, pelanggaran kualitas air minum, polusi udara akibat lalu lintas dan pelabuhan, serta kontaminasi bahan kimia dalam produk konsumen, pestisida, pangan, dan udara. Ketimpangan paparan ini sering kali berkaitan dengan segregasi sosial, ketidakadilan ekonomi, dan hambatan politik, yang selanjutnya berkontribusi terhadap berbagai dampak kesehatan merugikan, termasuk penurunan harapan hidup, kelahiran prematur, berat badan lahir rendah, penyakit kardiovaskular, gangguan autoimun, asma, diabetes, kanker, dan penyakit infeksi (Varshavsky et al., 2023).

Faktor intrinsik dan ekstrinsik dapat berinteraksi dan secara bersamaan meningkatkan risiko kesehatan pada populasi rentan. Tahap kehidupan dan kondisi kesehatan tertentu dapat meningkatkan sensitivitas biologis, sementara faktor sosial yang berpola sistemik seperti kemiskinan dan diskriminasi, dapat membatasi akses terhadap faktor protektif, misalnya layanan kesehatan. Interaksi faktor-faktor tersebut juga dapat menggeser distribusi parameter fisiologis populasi menuju kondisi penyakit. Paparan bahan kimia tertentu, seperti pengganggu metabolik, dapat semakin meningkatkan risiko penyakit dengan mendorong kondisi fisiologis mendekati ambang batas efek kesehatan yang merugikan. Ketika kondisi ini diperburuk oleh paparan non-kimia tambahan, seperti stres psikososial atau ketidakamanan pangan, distribusi risiko populasi dapat bergeser lebih

jauh ke arah penyakit klinis. Berbagai penelitian telah menunjukkan adanya efek aditif maupun sinergistik dari pajanan multi bahan kimia serta interaksinya dengan faktor biologis dan sosial, yang secara signifikan meningkatkan risiko pada subpopulasi yang rentan (Varshavsky et al., 2023).



Gambar 1. Sumber variabilitas dan kerentanan manusia terhadap risiko penyakit akibat paparan bahan kimia dan polutan lingkungan (Varshavsky et al., 2023).

Jalur Pajanan Bahan Kimia

Toksikan atau zat bahan kimia berbahaya dapat masuk ke tubuh melalui berbagai jalur, yang dikenal sebagai jalur pajanan, di mana setiap jalur memiliki karakteristik penyerapan dan tingkat bahaya yang unik. Memahami jalur ini adalah fondasi penting dalam toksikologi karena menentukan bagaimana suatu zat dapat mencapai organ target dan menimbulkan efek merugikan bagi kesehatan. Proses masuknya zat berbahaya ini sangat dipengaruhi oleh kondisi fisik zat itu sendiri, seperti bentuk partikel atau gas, serta kondisi lingkungan saat kontak terjadi. Dengan demikian, mengidentifikasi dan mengelola jalur pajanan merupakan langkah awal yang penting untuk melindungi pekerja dan individu dari dampak pajanan toksikan (Kurniawidjaja, 2021).

Berdasarkan cara pajanan masuk ke dalam tubuh, maka jalur pajanan toksikan dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu pajanan melalui jalur langsung dan tidak langsung (Kurniawidjaja, 2021). Pajanan langsung terjadi ketika manusia berhubungan secara langsung dengan sumber toksikan, seperti seorang pekerja yang menyentuh bahan kimia di tempat kerja tanpa alat pelindung diri atau menghirup asap dari tumpahan zat yang volatil. Jenis pajanan ini sering kali dapat dikenali secara instan karena adanya kontak fisik yang jelas antara individu dan agen berbahaya. Pencegahan terhadap pajanan langsung umumnya berfokus pada penggunaan alat pelindung diri (APD) dan penerapan prosedur keselamatan yang ketat di tempat kerja.

Sebaliknya, pajanan melalui jalur tidak langsung yaitu yang melalui media perantara, membawa toksikan dari sumbernya menuju tubuh manusia. Media perantara ini sangat beragam, mulai dari makanan, air, tanah, hingga debu yang terbawa angin atau hewan ternak yang mengonsumsi pakan terkontaminasi. Proses ini sering kali melibatkan rantai transfer yang rumit, seperti ketika logam berat dari limbah pabrik mencemari sungai dan menumpuk (bioakumulasi) di dalam tubuh ikan. Ketika ikan tersebut dikonsumsi, toksikan secara tidak langsung masuk ke dalam tubuh manusia. Pemahaman terhadap kedua jenis pajanan ini sangat penting untuk mengidentifikasi dan mengendalikan risiko di berbagai lingkungan, karena penanganannya memerlukan pendekatan yang berbeda, mulai dari rekayasa lingkungan hingga pengawasan rantai makanan.

Baik dalam aktivitas industri maupun kehidupan sehari-hari, toksikan dapat masuk ke tubuh melalui berbagai jalur yaitu inhalasi, dermal, injeksi, dan ingesti (Berniyanti, 2020). Kecepatan dan besarnya dampak sangat dipengaruhi oleh jalur cara masuknya zat tersebut ke dalam sistem peredaran darah.

Inhalasi

Jalur ini merupakan jalur utama masuknya toksikan ke dalam tubuh, di mana zat-zat berbahaya dalam bentuk gas, uap, atau partikel terhirup dan diserap melalui paru.

Jalur ini merupakan pintu masuk utama bagi toksikan yang berbentuk partikel, debu, gas, asap, dan uap. Jalur inhalasi sangat efisien dalam menyalurkan zat berbahaya ke dalam tubuh karena luas permukaan paru yang sangat besar dan dinding alveoli yang tipis, memungkinkan zat tersebut diserap langsung ke dalam aliran darah. Meskipun sebagian zat berbahaya dapat dikeluarkan melalui pernapasan, sebagian lainnya dapat menempel dan menimbulkan gangguan kesehatan pada sistem pernapasan atau menyebar ke organ-organ lain. Tingkat penyerapan melalui inhalasi sangat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti ukuran partikel dan kelarutan zat. Partikel yang sangat halus (di bawah 5 mikron) dapat menembus jauh ke dalam alveoli, sementara partikel yang lebih besar cenderung tertahan di saluran napas atas. Inhalasi dianggap sebagai jalur yang paling sering ditemui dan paling dominan dalam menimbulkan risiko kesehatan di lingkungan kerja karena efisiensi penyerapan yang tinggi dan kemungkinan paparan yang terus berlangsung. Contohnya adalah paparan debu silika di pertambangan, asap las di industri manufaktur, atau uap pelarut di laboratorium.

Kontak Kulit (Dermal) dan Mata

Zat kimia dapat menembus kulit dan masuk ke aliran darah, terutama jika kulit mengalami luka atau iritasi. Pelarut organik seperti toluena adalah contoh zat yang mudah diserap melalui kulit.

Kontak kulit menjadi jalur pajanan penting, terutama bagi toksikan yang berbentuk cairan dengan volatilitas rendah, namun zat padat juga dapat diserap melalui kulit. Berbagai bahan kimia mampu menembus lapisan pelindung kulit, masuk ke dalam sistem peredaran darah, dan menyebar ke seluruh tubuh, yang pada akhirnya memicu gangguan kesehatan sistemik. Kulit memiliki dua jenis efek: efek lokal dan efek sistemik.

Efek lokal hanya terjadi pada lokasi terkena langsung pajanan toksikan, misalnya dermatitis akibat kontak dengan asam kuat. Efek sistemik yaitu suatu efek yang terjadi akibat toksikan atau zat berbahaya terserap tetapi efeknya dapat merusak organ lain, contohnya zat yang mudah diserap melalui kulit dan menyebabkan efek sistemik termasuk pestisida organo-fosfat, fenol, dan beberapa pelarut industri.

Mata merupakan organ yang sangat sensitif karena memiliki pembuluh darah yang sangat banyak. Paparan singkat pada mata dapat menimbulkan efek lokal yang serius seperti iritasi, luka bakar, atau bahkan kebutaan. Selain itu, bahan kimia yang masuk melalui mata dapat dengan cepat terserap ke dalam aliran darah dan menyebar ke seluruh tubuh, meningkatkan risiko keracunan sistemik.

Ingesti

Pajanan toksikan masuk ke dalam tubuh melalui jalur ingesti dapat terjadi secara tidak sengaja, misalnya saat pekerja tidak mencuci tangan sebelum makan, atau pada saat makanan terkontaminasi oleh zat berbahaya. Memahami jalur paparan ini memungkinkan toksikolog industri untuk merancang langkah-langkah pencegahan yang spesifik, seperti penggunaan masker respirator untuk bahaya inhalasi, sarung tangan pelindung untuk bahaya dermal, dan penerapan kebijakan kebersihan yang ketat untuk mencegah ingesti.

Setelah melewati saluran pencernaan, sebagian zat berbahaya dapat dikeluarkan bersama feses, tetapi sebagian lainnya akan diserap ke peredaran darah, dan menimbulkan efek sistemik pada organ internal. Kasus ingesti di tempat kerja seringkali terjadi secara tidak sengaja, misalnya saat pekerja makan atau minum tanpa mencuci tangan terlebih dahulu setelah menangani bahan kimia, atau mengonsumsi makanan yang disimpan di area yang terkontaminasi. Meskipun zat yang tertelan dapat melalui proses metabolisme pertama di hati (*first-pass metabolism*), yang dapat mengurangi efeknya, sejumlah toksikan tetap bisa menimbulkan efek serius.

Injeksi

Ini merupakan jalur pajanan yang paling berbahaya karena toksikan langsung masuk ke aliran darah, sehingga efeknya muncul dengan sangat cepat dan intens. Jalur ini terjadi ketika toksikan masuk melalui luka, tusukan benda tajam, atau penetrasi kulit lainnya. Contohnya termasuk tertusuk jarum yang terkontaminasi, luka akibat pecahan kaca di laboratorium yang mengandung zat kimia berbahaya, atau bahkan cedera dari sistem hidrolik bertekanan tinggi yang menyuntikkan fluida ke dalam jaringan tubuh. Karena zat berbahaya langsung menyebar ke seluruh tubuh tanpa adanya hambatan dari kulit, jalur injeksi dapat menyebabkan keracunan akut dan dampak yang serius, bahkan pada dosis yang sangat rendah.

Dalam dunia kerja, inhalasi dan dermal merupakan jalur pajanan yang paling sering ditemui. Akan tetapi, inhalasi lebih dominan dalam menimbulkan risiko kesehatan. Hal ini karena paru memiliki luas permukaan alveoli yang sangat besar, sekitar 140 m², jauh lebih luas dibandingkan permukaan kulit yang hanya sekitar 1,5–2 m². Selain itu, dinding alveoli sangat tipis ($\pm 0,5$ mikron), sedangkan kulit memiliki ketebalan 1–2 mm. Kondisi tersebut membuat zat berbahaya yang terhirup jauh lebih cepat masuk ke dalam aliran darah dibandingkan yang diserap melalui kulit. Jalur injeksi intravena dianggap paling berbahaya karena efeknya muncul cepat dan sangat kuat. Setelah itu diikuti oleh inhalasi, jalur oral, dan yang terakhir dermal. Dengan demikian, urutan bahaya dari jalur pajanan adalah injeksi, inhalasi, ingesti, dan dermal, sebuah hierarki yang menjadi acuan dalam penilaian risiko.

Pajanan, Dosis, dan Hubungan Dosis Respon

Pajanan dan Dosis

Pajanan adalah peristiwa kontak awal antara toksikan dan bagian luar tubuh (misalnya kulit, paru). Ketika toksikan yang telah berhasil diserap ke dalam tubuh dan tersedia untuk memengaruhi sel dan organ, jumlahnya disebut dengan dosis. Perbedaan antara pajanan dan dosis ini didasarkan pada

letak toksikan, apakah masih berada di luar tubuh atau sudah memasuki sistem biologis.

Pajanan adalah ukuran potensi bahaya dari lingkungan, sementara dosis adalah ukuran beban nyata yang diterima oleh tubuh. Ini adalah perbedaan yang sangat penting, karena tidak setiap pajanan akan menghasilkan dosis yang sama. Faktor-faktor seperti tingkat penyerapan, jalur masuk, dan metabolisme individu akan sangat menentukan seberapa besar jumlah toksikan yang akhirnya mencapai sistem peredaran darah dan menimbulkan efek toksik. Berikut penjelasan lebih detail tentang dosis dan pajanan (Kurniawidjaja, 2021).

Dosis merupakan istilah yang digunakan untuk menyatakan jumlah atau konsentrasi suatu agen, bahan kimia, atau toksikan yang diserap oleh tubuh manusia maupun hewan. Umumnya, dosis dinyatakan dalam satuan jumlah zat berbahaya per kilogram berat badan organisme. Dengan demikian, semakin besar dosis relatif terhadap berat badan, semakin besar pula potensi efek toksik yang ditimbulkan.

Secara umum, dosis dibagi menjadi dua kategori utama, yaitu *total dose* dan *fraction dose*. *Total dose* merujuk pada jumlah keseluruhan toksikan yang masuk dan terabsorpsi dalam tubuh dalam suatu periode waktu tertentu, sedangkan *fraction dose* adalah bagian dari dosis total yang masuk ke dalam tubuh secara bertahap dalam beberapa kali paparan.

Pembagian dosis menjadi beberapa fraksi ini penting karena dapat mengurangi risiko terjadinya keracunan akut. Dengan adanya *fraction dose*, tubuh memiliki kesempatan lebih baik untuk melakukan proses metabolisme dan eliminasi terhadap toksikan yang masuk, sehingga kemungkinan terjadinya toksisitas dapat ditekan. Prinsip ini sering digunakan dalam praktik medis maupun industri untuk mengendalikan efek paparan bahan kimia pada manusia. Contohnya, dalam industri yang menggunakan bahan kimia berbahaya, pekerja mungkin diminta untuk bekerja dalam durasi kerja yang lebih singkat misal dengan cara memberikan jeda antar jam kerja, hal ini untuk memungkinkan tubuh dapat memproses toksikan lebih baik. Selain itu, strategi ini juga dapat diterapkan dalam proses pengobatan,

di mana dosis obat diberikan secara bertahap untuk meminimalkan efek samping.

Satuan dosis dalam toksikologi biasanya ditentukan berdasarkan jalur pajanan yang dilalui oleh toksikan sebelum masuk ke dalam tubuh. Pemilihan satuan yang tepat sangat penting untuk memastikan pengukuran dan penilaian risiko yang akurat, karena setiap satuan mencerminkan karakteristik unik dari zat berbahaya dan cara pajanan masuk ke dalam tubuh (Kurniawidjaja, 2021).

1. Pajanan oral umumnya dinyatakan dalam satuan miligram per kilogram berat badan (mg/kg). Satuan ini adalah *gold standard* untuk dosis oral karena secara langsung menghubungkan jumlah zat berbahaya yang dikonsumsi dengan berat badan individu. Ini sangat relevan dalam kasus keracunan makanan atau obat-obatan, di mana dosis yang sama dapat menghasilkan efek yang berbeda pada orang dengan berat badan yang berbeda.
2. Pajanan melalui kulit (dermal) juga menggunakan satuan miligram per kilogram berat badan (mg/kg). Meskipun satuannya sama, penilaian dosis dermal lebih kompleks karena tidak semua zat yang menempel di kulit akan diserap. Faktor seperti ketebalan kulit, kondisi kulit (kering, basah, luka), dan area kontak akan memengaruhi jumlah akhir yang masuk ke dalam tubuh. Misalnya, tumpahan zat asam sulfat pekat di tangan bisa jadi memiliki dosis eksternal yang besar, tetapi dosis internalnya akan jauh lebih kecil karena laju penyerapan yang lambat.
3. Pajanan melalui inhalasi biasanya diukur dalam miligram per meter kubik udara (mg/m³) atau dalam satuan *parts per million* (ppm). Penggunaan dua satuan ini mencerminkan sifat fisik toksikan yang berbeda. Satuan mg/m³ digunakan untuk partikel padat atau aerosol di udara (seperti debu, serat, atau asap), yang diukur berdasarkan massanya per volume udara. Sebaliknya, satuan ppm digunakan untuk gas dan uap, yang diukur berdasarkan rasio konsentrasi volume. Hubungan antara kedua satuan ini dapat dikonversi, tetapi membutuhkan pengetahuan tentang berat molekul gas. Contohnya,

konsentrasi gas karbon monoksida di udara sering dinyatakan dalam ppm, sedangkan konsentrasi debu asbes diukur dalam mg/m³. Satuan-satuan ini sangat penting dalam standar keselamatan dan kesehatan kerja (K3) karena menjadi dasar untuk menentukan Nilai Ambang Batas (NAB) di lingkungan kerja, yang membantu mencegah pekerja dari paparan berlebihan.

Dosis Internal dan Dosis Eksternal

Dosis Internal (*Internal Dose*)

Dosis internal (*internal dose*) atau dosis adalah jumlah toksikan yang berhasil diserap tubuh dan mencapai organ target. Pada tahap inilah efek toksik mulai dapat diamati, karena zat berbahaya sudah melewati proses absorpsi dan masuk ke sistem peredaran darah, menunjukkan beban nyata yang diterima oleh tubuh.

Konsep ini sangat penting karena dosis internal mencerminkan jumlah toksikan yang secara biologis aktif dan mampu berinteraksi dengan sel atau jaringan tubuh. Jumlah ini tidak selalu sama dengan dosis eksternal, karena dipengaruhi oleh berbagai faktor fisiologis seperti laju metabolisme, efektivitas penyerapan di paru atau kulit, serta fungsi organ eliminasi. Sebagai contoh, dua pekerja yang terpapar jumlah debu yang sama mungkin memiliki dosis internal yang berbeda jika salah satu dari mereka memiliki laju pernapasan yang lebih tinggi atau kulit yang lebih sensitif. Dosis internal diukur melalui metode biomonitoring, seperti analisis sampel darah atau urin, yang memberikan indikasi langsung mengenai paparan aktual pada tingkat biologis.

Dosis Eksternal (*External Dose*)

Dosis eksternal (*external dose*) atau pajanan adalah jumlah toksikan yang mengenai tubuh manusia melalui berbagai jalur, seperti kulit, mulut, atau pernapasan. Dosis ini merupakan ukuran potensi paparan dari lingkungan kerja atau lingkungan sekitar. Dosis eksternal mencakup

konsentrasi zat berbahaya di udara, jumlah bahan kimia yang tumpah di permukaan, atau kadar toksikan dalam makanan dan air yang dikonsumsi. Pengukuran dosis eksternal seringkali lebih mudah dilakukan, misalnya dengan menggunakan alat pengukur partikel di udara atau menganalisis sampel lingkungan. Namun, pengukuran ini tidak selalu akurat dalam memprediksi dampak kesehatan, karena tidak semua zat yang terpapar akan diserap oleh tubuh. Misalnya, seorang pekerja mungkin terpapar uap pelarut dalam jumlah besar (dosis eksternal), tetapi jika ia memakai masker respirator yang efektif, jumlah yang masuk ke paru (dosis internal) akan jauh lebih kecil.

Hubungan Dosis Respon

Setelah mempelajari berbagai satuan dosis, tahap berikutnya dalam toksikologi adalah menelaah bagaimana dosis tersebut dapat memicu efek biologis pada organisme hidup. Hubungan antara jumlah zat yang masuk ke tubuh dengan efek yang ditimbulkannya dikenal sebagai hubungan dosis-respon atau dosis-efek. Dengan meneliti hubungan ini, para ahli dapat mengidentifikasi batas aman paparan, memprediksi dampak yang mungkin terjadi pada berbagai tingkat dosis, dan menetapkan standar keamanan yang berbasis data ilmiah. Oleh karena itu, hubungan dosis-respon menjadi alat penting dalam penilaian risiko toksikologi.

Secara umum, terdapat dua bentuk utama hubungan dosis-respon yang digunakan dalam toksikologi. Pertama adalah respon individu atau *graded response*, yaitu perubahan fisiologis yang muncul secara bertahap dan bersifat kontinu pada tubuh seiring dengan meningkatnya dosis toksikan. Konsep ini dapat dianalogikan dengan tombol peredup lampu; semakin banyak dosis yang diberikan, semakin kuat respon yang dihasilkan. Pada hubungan ini, efek yang timbul dapat bervariasi dari gangguan ringan, seperti perubahan fungsi fisiologis, hingga dampak serius berupa penyakit atau kerusakan organ. Contohnya, peningkatan dosis suatu zat dapat menyebabkan perubahan pada tekanan darah, detak jantung, atau aktivitas enzim secara bertingkat. Para peneliti dapat mengukur perubahan

ini secara kuantitatif, misalnya dengan mengamati penurunan berat badan, perubahan pada hasil tes darah, atau tingkat aktivitas organ tertentu. Dengan kata lain, semakin besar jumlah zat yang masuk ke tubuh, semakin tinggi pula tingkat keparahan respon biologis yang ditimbulkan, yang bisa diukur dan diamati secara kuantitatif. Terdapat pula konsep ambang batas (*threshold*) di mana sebuah dosis minimum harus dicapai sebelum efek merugikan mulai terlihat.

Korelasi ini menegaskan bahwa dosis suatu bahan kimia bukan hanya menentukan apakah akan terjadi efek atau tidak, tetapi juga menentukan skala keparahan dampak yang dialami. Pemahaman tentang hubungan dosis-respon sangat penting untuk mengidentifikasi batas aman paparan bagi manusia dan lingkungan. Data dari hubungan ini menjadi dasar ilmiah dalam menetapkan standar kesehatan dan keselamatan kerja yang protektif. Melalui analisis ini, regulator dapat menetapkan dosis toleransi yang tidak menimbulkan efek merugikan pada populasi.

Pada respon kuantal, fokus kajian bukan lagi pada tingkat keparahan efek pada individu, melainkan pada distribusi respon dalam suatu populasi akibat pajanan toksikan. Berbeda dengan respon individu yang bersifat bertahap (*graded response*), respon kuantal bersifat “*all or none*”, yaitu seseorang atau hewan coba hanya akan dikategorikan mengalami respon atau tidak sama sekali. Contohnya adalah respon kematian, di mana organisme hanya bisa hidup atau mati. Pendekatan ini sangat berguna untuk menilai kerentanan populasi secara keseluruhan terhadap suatu zat. Dengan demikian, respon kuantal memungkinkan ahli toksikologi untuk memprediksi persentase populasi yang akan terdampak pada dosis tertentu.

Dalam pendekatan ini, jumlah individu yang menunjukkan perubahan biologis akibat pajanan dihitung dalam bentuk persentase dari total populasi uji. Data tersebut kemudian dianalisis untuk menentukan seberapa besar proporsi populasi yang terkena dampak pada berbagai tingkatan dosis, yang memungkinkan terciptanya kurva dosis-respons. Kurva ini seringkali berbentuk huruf S (*sigmoid*) dan memberikan visualisasi yang jelas tentang hubungan antara dosis dan frekuensi respons. Dari kurva

ini, para peneliti dapat mengidentifikasi dosis yang memengaruhi 50% populasi, yang dikenal sebagai LD50 atau ED50. Hasilnya memberikan gambaran yang kuat mengenai sebaran kerentanan dalam populasi, sekaligus menjadi dasar untuk menetapkan tingkat bahaya atau klasifikasi toksikan yang diuji.

Respon kuantal sangat penting dalam toksikologi terapan, karena membantu menjelaskan mengapa suatu dosis dapat menimbulkan efek pada sebagian individu tetapi tidak pada yang lain. Melalui analisis ini, batas aman dan standar paparan dapat ditentukan dengan lebih akurat, sehingga perlindungan kesehatan bagi pekerja maupun masyarakat dapat dilakukan secara lebih efektif. Pendekatan ini memungkinkan perumusan kebijakan yang melindungi sebagian besar populasi yang paling rentan. Selain itu, respon kuantal juga menjadi dasar bagi evaluasi risiko komersial, seperti saat menilai keamanan suatu produk baru. Dengan demikian, pemahaman tentang respon kuantal berperan vital dalam pembuatan keputusan regulasi yang berbasis data.

Rusdin dkk (2025) menyatakan hubungan dosis-respon merupakan salah satu konsep fundamental dalam toksikologi dan menjadi landasan utama dalam menilai tingkat bahaya suatu zat beracun. Konsep ini menjelaskan keterkaitan antara jumlah toksikan yang masuk ke tubuh dengan persentase populasi yang menunjukkan perubahan biologis sebagai akibat paparan tersebut. Prinsip ini tidak hanya berlaku untuk efek fisik, tetapi juga untuk efek non-fisik, seperti perubahan perilaku atau fungsi kognitif. Dengan demikian, hubungan dosis-respon menyediakan kerangka kerja ilmiah yang sistematis untuk mengevaluasi dampak toksikan. Ini adalah alat esensial bagi para ilmuwan untuk memprediksi konsekuensi kesehatan dari paparan zat berbahaya.

Melalui pendekatan ini, dapat diketahui berapa besar bagian dari populasi, baik pekerja maupun hewan coba, yang memberikan respon terhadap dosis tertentu. Informasi tersebut tidak hanya menggambarkan adanya efek biologis, tetapi juga menunjukkan variasi sensitivitas dalam populasi. Setiap individu memiliki genetika dan metabolisme yang

unik, yang membuat mereka bereaksi berbeda terhadap dosis yang sama. Beberapa individu mungkin lebih rentan, sementara yang lain mungkin lebih resisten terhadap efek toksikan. Memahami variasi ini adalah kunci untuk mengembangkan strategi perlindungan yang efektif bagi seluruh populasi.

Data dari hubungan dosis-respon inilah yang kemudian digunakan untuk menentukan klasifikasi bahaya suatu toksikan. Klasifikasi ini sangat penting untuk pelabelan produk dan panduan penanganan yang aman. Dengan demikian, konsep ini menjadi dasar ilmiah dalam penetapan standar batas aman paparan, seperti nilai ambang batas (NAB) di lingkungan kerja. Hubungan dosis-respon juga menjadi acuan penting bagi regulasi kesehatan dan keselamatan kerja di tingkat nasional dan internasional. Akhirnya, pemahaman ini memungkinkan para profesional K3 untuk menerapkan kontrol yang tepat untuk mencegah paparan berbahaya.

Hubungan dosis-respon memiliki prinsip-prinsip dasar yang perlu dipahami secara mendalam. Pertama, respon biologis yang muncul selalu diasumsikan diakibatkan oleh toksikan yang sedang diuji, bukan faktor lain. Kedua, besarnya respon umumnya sebanding dengan konsentrasi zat yang masuk ke tubuh, sehingga semakin tinggi dosis, semakin besar pula efek yang ditimbulkan hingga mencapai titik saturasi. Ketiga, terdapat metode khusus untuk menghitung serta menyajikan data toksisitas agar dapat digunakan dalam penilaian risiko dan penetapan standar keamanan yang valid. Prinsip-prinsip ini memastikan bahwa penelitian toksikologi dilakukan dengan pendekatan yang ilmiah dan terstruktur, memungkinkan perbandingan hasil yang konsisten antar studi.

Selain prinsip-prinsip dasar yang telah disebutkan, terdapat sejumlah terminologi penting yang sering digunakan dalam menggambarkan tingkat efek toksikan pada organisme. Terminologi ini menjadi acuan penting dalam menilai tingkat keamanan atau bahaya suatu zat dan sangat berperan dalam penyusunan regulasi kesehatan. Dengan menggunakan istilah-istilah ini, para ahli dapat mengkomunikasikan hasil penelitian secara konsisten dan akurat kepada regulator dan masyarakat. Pemahaman

terhadap terminologi ini adalah langkah awal untuk menerjemahkan data ilmiah menjadi kebijakan praktis. Terminologi ini menjadi fondasi penting dalam membuat keputusan yang berbasis risiko, seperti penetapan standar paparan yang aman bagi pekerja dan konsumen.

Berikut adalah sejumlah terminologi penting yang sering digunakan dalam menggambarkan tingkat efek toksikan pada organisme (Kurniawidjaja, 2021):

1. *No Observable Effect Level* (NOEL)

Dosis tertinggi suatu zat yang masih tidak menunjukkan efek apapun pada organisme uji. Penting untuk dicatat bahwa NOEL merujuk pada segala jenis efek, baik yang menguntungkan, merugikan, maupun netral secara fisiologis. Contohnya, sebuah zat dapat menyebabkan peningkatan ringan pada detak jantung tanpa menimbulkan dampak negatif yang signifikan, dan dosis ini masih akan masuk dalam kategori NOEL. Dengan demikian, NOEL menjadi titik awal untuk memahami ambang batas respon biologis suatu organisme.

2. *No Observable Adverse Effect Level* (NOAEL)

Dosis di mana tidak ditemukan efek merugikan pada sistem biologis. Konsep ini lebih spesifik dari NOEL karena secara eksplisit mengecualikan efek yang tidak diinginkan atau berbahaya. Sebagai contoh, jika suatu zat pada dosis tertentu menyebabkan perubahan warna kulit yang tidak berbahaya, dosis itu bisa menjadi NOEL, tetapi belum tentu menjadi NOAEL jika ada efek lain yang merugikan. NOAEL sering digunakan sebagai acuan utama dalam menetapkan batas paparan yang aman untuk manusia.

3. *Lowest Observable Adverse Effect Level* (LOAEL)

Dosis terendah yang sudah memperlihatkan adanya dampak buruk. LOAEL adalah kebalikan dari NOAEL dan menandai titik di mana efek merugikan pertama kali diamati secara statistik signifikan. Dalam studi toksikologi, LOAEL sering kali menjadi batas bawah yang digunakan untuk perhitungan risiko. Misalnya, jika dosis 10 mg/kg menyebabkan

iritasi kulit ringan, sedangkan dosis 5 mg/kg tidak, maka 10 mg/kg akan ditetapkan sebagai LOAEL.

4. *Virtually Safe Dose (VSD)*

Dosis yang dianggap praktis aman untuk digunakan tanpa menimbulkan risiko berarti. Konsep VSD ini lebih teoritis dan sering digunakan untuk toksikan yang tidak memiliki ambang batas (*non-threshold toxicants*), seperti karsinogen. Dalam kasus ini, diasumsikan bahwa tidak ada dosis yang sepenuhnya "aman" (tanpa risiko sama sekali), sehingga VSD dihitung untuk menunjukkan risiko yang sangat kecil, biasanya satu kasus kanker per sejuta orang yang terpapar. Perhitungan ini melibatkan ekstrapolasi matematis dari data toksisitas dosis tinggi ke dosis yang sangat rendah.

5. *Generally Recognized as Safe (GRAS)*

Dosis atau bahan yang secara umum telah diakui aman berdasarkan bukti ilmiah maupun pengalaman penggunaan. Istilah GRAS sangat lazim digunakan dalam regulasi pangan, misalnya oleh *Food and Drug Administration (FDA)* di Amerika Serikat. Suatu bahan dapat diberi status GRAS jika memiliki sejarah penggunaan yang aman dalam makanan atau jika konsensus ilmiah yang luas mendukung keamanannya. Contohnya adalah zat aditif seperti vitamin C atau garam, yang secara umum dianggap aman untuk dikonsumsi dalam jumlah normal.

Terminologi ini menjadi acuan penting dalam menilai tingkat keamanan maupun bahaya suatu toksikan. Penggunaan istilah ini memastikan konsistensi dalam penelitian dan pelaporan di seluruh dunia. Selain itu, terminologi ini berperan besar dalam penyusunan standar kesehatan, regulasi lingkungan, dan kebijakan keselamatan kerja. Dengan demikian, istilah-istilah ini dapat menjembatani kesenjangan antara ilmu pengetahuan dan aplikasi praktis, sehingga memungkinkan para pembuat kebijakan untuk mengambil keputusan yang informatif dan tepat.

Efek Toksik dan Aksi Toksik

Efek Toksik

Efek toksik didefinisikan sebagai dampak merugikan yang muncul akibat interaksi zat kimia dengan organisme hidup. Efek ini dapat bervariasi dari gangguan ringan pada fungsi fisiologis hingga kerusakan organ yang serius, tergantung pada jenis zat, dosis, serta sensitivitas individu yang terpapar (Luttrell et al., 2008). Dampak ini dapat bermanifestasi dalam berbagai tingkatan biologis, mulai dari disfungsi molekuler di tingkat sel hingga disfungsi sistem organ yang lebih luas. Tingkat keparahan efek toksik tidak hanya ditentukan oleh dosis yang diterima, tetapi juga oleh durasi paparan, yang dapat bersifat akut (paparan singkat dengan efek cepat) atau kronis (paparan berulang dalam jangka waktu lama). Pemahaman mendalam mengenai interaksi kompleks antara zat toksik dan sistem biologis ini sangat penting untuk evaluasi risiko dan pengembangan strategi pencegahan kesehatan masyarakat.

Proses timbulnya efek toksik dalam tubuh bukanlah kejadian tunggal, melainkan serangkaian tahapan yang terstruktur secara kompleks. Dimulai dari saat zat berbahaya memasuki tubuh, ia akan melalui jalur spesifik hingga mencapai target biologisnya, memicu respon molekuler, dan akhirnya berujung pada kerusakan fungsional atau struktural. Memahami setiap langkah dalam urutan ini sangatlah penting karena memungkinkan para ahli toksikologi untuk mengidentifikasi titik-titik intervensi potensial guna mencegah atau meminimalkan dampak merugikan. Secara keseluruhan, pemahaman mendalam tentang seluruh proses ini menjadi dasar fundamental untuk menilai risiko kesehatan dari paparan zat-zat berbahaya. Berikut tahap-tahap efek toksik dalam tubuh (Luttrell et al., 2008):

1. Tahap 1: *Delivery* dan Paparan

Mekanisme timbulnya efek toksik dalam tubuh berlangsung melalui beberapa tahapan yang kompleks. Tahap pertama dikenal dengan istilah *delivery*, yaitu proses perpindahan toksikan dari titik awal

pajanan menuju organ atau jaringan target. Tahap ini merupakan fondasi awal yang menentukan apakah zat berbahaya akan memiliki kesempatan untuk menimbulkan efek yang merugikan. Pada tahap ini, intensitas dampak toksik sangat ditentukan oleh konsentrasi serta lamanya toksikan berada di lokasi aksi (*site of action*). Semakin tinggi konsentrasi dan semakin lama toksikan berada di sana, semakin besar pula potensi kerusakannya. Dengan demikian, tahap *delivery* menjadi penentu awal apakah suatu toksikan dapat mencapai target organ dalam jumlah yang cukup untuk menimbulkan efek toksik, atau justru dieliminasi oleh sistem pertahanan tubuh sebelum memberi dampak yang signifikan. Konsentrasi toksikan utama pada organ target bergantung pada keseimbangan proses yang meningkatkan maupun menurunkan kadar zat tersebut.

Toksikan utama yang berperan dalam menimbulkan efek berbahaya bisa berupa senyawa induk yang masuk langsung ke tubuh saat pajanan terjadi, metabolit hasil biotransformasi, maupun molekul reaktif seperti *reactive oxygen species* (ROS) atau *reactive nitrogen species* (RNS). Senyawa induk bisa jadi tidak berbahaya sebelum diproses oleh tubuh, namun metabolitnya justru sangat beracun. Sebaliknya, beberapa senyawa induk sudah memiliki toksisitas inheren. Faktor-faktor yang dapat meningkatkan konsentrasi toksikan meliputi proses absorpsi dari lingkungan eksternal, misalnya dari saluran pencernaan atau paru, distribusi menuju lokasi aksi melalui aliran darah, reabsorpsi dari sistem ekskresi kembali ke sirkulasi, serta bioaktivasi atau toksikasi yang mengubah zat menjadi bentuk yang lebih beracun. Sebaliknya, konsentrasi toksikan dapat berkurang akibat eliminasi presistemik (penghilangan zat sebelum mencapai sirkulasi sistemik), distribusi menjauhi lokasi target, ekskresi melalui organ pembuangan seperti ginjal dan hati, serta mekanisme detoksifikasi tubuh yang mengubah zat toksik menjadi senyawa yang tidak berbahaya dan mudah dikeluarkan. Keseimbangan dinamis antara proses-proses ini merupakan kunci utama dalam menentukan nasib zat toksik di dalam tubuh.

2. Tahap 2: Reaksi dengan Molekul Target

Tahap kedua dalam mekanisme efek toksik terjadi ketika toksikan mulai bereaksi dengan molekul target di dalam tubuh atau mengubah kondisi lingkungan biologisnya. Tahap ini merupakan momen penting di mana paparan zat toksik diterjemahkan menjadi respon biologis yang merugikan. Pada fase ini, terdapat dua kemungkinan utama: pertama, toksikan secara langsung berinteraksi dengan molekul target; kedua, toksikan memicu perubahan pada lingkungan biologis tanpa ikatan spesifik dengan molekul tertentu. Molekul target yang sering menjadi sasaran interaksi toksikan antara lain DNA, protein, dan membran sel. Interaksi ini dapat menyebabkan disfungsi, yaitu terganggunya fungsi normal molekul, atau destruksi, yakni kerusakan struktur molekul secara langsung dan permanen.

Interaksi langsung dapat berupa pengikatan zat toksik pada molekul vital. Sebagai contoh, beberapa zat karsinogenik memiliki kemampuan untuk mengikat dan merusak untai DNA, menyebabkan mutasi yang mengganggu proses pembelahan sel normal. Di sisi lain, toksikan juga dapat menargetkan protein, terutama enzim yang berperan dalam metabolisme seluler. Misalnya, senyawa neurotoksin bisa mengikat dan menghambat kerja enzim asetilkolinesterase, menyebabkan penumpukan *neurotransmitter* yang berujung pada kejang dan kelumpuhan. Selain itu, toksikan juga dapat merusak membran sel, mengganggu integritasnya dan menyebabkan hilangnya kemampuan sel untuk mengatur pertukaran ion dan molekul penting, yang akhirnya dapat memicu kematian sel.

Di samping interaksi langsung, efek toksik juga dapat terjadi melalui mekanisme tidak langsung. Misalnya, suatu zat dapat mengganggu keseimbangan ion di dalam atau di luar sel tanpa berikatan secara spesifik. Perubahan gradien ion ini dapat mengganggu kerja pompa ion dan protein transpor, yang sangat penting untuk menjaga homeostasis seluler. Contoh lainnya adalah perubahan pH atau temperatur lokal yang diinduksi oleh toksikan, yang secara tidak langsung

dapat mendenaturasi protein dan mengganggu fungsi enzim secara luas. Dengan demikian, kerusakan pada tahap ini tidak selalu membutuhkan ikatan molekuler yang spesifik, melainkan dapat dipicu oleh gangguan pada lingkungan fisik dan kimia yang esensial bagi kelangsungan hidup sel.

3. Tahap 3: Gangguan Fungsi Seluler

Tahap ketiga dalam mekanisme efek toksik ditandai dengan terjadinya gangguan fungsi seluler akibat interaksi toksikan dengan molekul target. Tahap ini adalah momen di mana kerusakan molekuler yang terjadi pada Tahap 2 mulai bermanifestasi menjadi disfungsi nyata pada tingkat sel. Dampak ini dapat memengaruhi dua aspek utama, yaitu *cell regulation* (pengaturan fungsi sel) dan *cell maintenance* (pemeliharaan sel), yang keduanya esensial untuk kelangsungan hidup sel. Toksikan dapat mengacaukan fungsi sel secara mendalam, dari proses dasar hingga mekanisme kompleks yang terkoordinasi.

Gangguan pada *cell regulation* dapat muncul dalam dua bentuk utama. Pertama, disregulasi ekspresi gen, di mana toksikan mengganggu sinyal yang mengontrol kapan, di mana, dan seberapa banyak protein dibuat. Gangguan ini dapat memicu proliferasi sel yang tidak terkendali, suatu karakteristik utama dalam pembentukan kanker, atau sebaliknya, apoptosis yang tidak semestinya, menyebabkan kematian sel pada organ vital seperti jantung atau otak. Gangguan ini juga dapat memengaruhi sintesis protein esensial, yang berakibat pada kegagalan fungsi struktural atau enzimatik. Kedua, disregulasi fungsi sel yang sedang berlangsung dapat memunculkan gejala klinis yang beragam. Toksikan dapat mengganggu jalur pensinyalan intraseluler (*intracellular signaling pathways*) yang mengatur respon sel terhadap rangsangan. Contohnya adalah gangguan pada sinyal neurotransmiter, yang dapat menyebabkan tremor, kejang (konvulsi), dan kelumpuhan (*paralysis*) seperti yang terlihat pada paparan neurotoksin. Pada tingkat yang lebih luas, gangguan ini dapat memicu aritmia jantung, penurunan kesadaran (*narcosis*), atau parestesia.

Di sisi lain, gangguan pada *cell maintenance* terbagi menjadi dua jenis. Pertama, *impaired internal maintenance*, yaitu kerusakan pada mekanisme internal sel itu sendiri. Hal ini mencakup gangguan pada sintesis energi (ATP), yang menyebabkan sel kehilangan sumber daya utama untuk bertahan hidup dan menjalankan fungsinya. Gangguan pada regulasi ion kalsium (Ca^{2+}) juga sangat merusak; peningkatan konsentrasi Ca^{2+} bebas di dalam sitoplasma dapat mengaktifkan enzim hidrolitik yang menghancurkan struktur sel, seperti protein, lipid, dan DNA. Selain itu, toksikan dapat mengganggu fungsi mikrotubulus yang penting untuk transportasi intraseluler, serta merusak integritas membran sel secara langsung. Kedua, *impaired external maintenance*, yaitu kerusakan pada sistem biologis yang lebih besar dan terintegrasi. Hal ini sering kali berwujud gangguan homeostasis, di mana tubuh kehilangan kemampuannya untuk menjaga lingkungan internal yang stabil. Contohnya, toksikan dapat mengganggu koagulasi darah yang berujung pada perdarahan hebat, atau mengacaukan regulasi gula darah, menyebabkan kondisi hipoglikemia atau hiperglikemia. Gangguan pada tahap ini menunjukkan bahwa efek toksik dapat meluas melampaui sel tunggal, memengaruhi koordinasi sistem tubuh yang vital.

4. Tahap 4: Perbaikan dan Adaptasi

Tahap keempat, yaitu perbaikan dan adaptasi, merupakan respon alami tubuh untuk memulihkan diri dari dampak toksikan. Pada tahap ini, tubuh berusaha memulihkan diri dari dampak toksikan melalui berbagai mekanisme reparasi. Proses perbaikan dapat terjadi pada tiga level, yaitu molekuler, seluler, dan jaringan. Perbaikan di tingkat molekuler, seperti perbaikan kerusakan protein, lipid, dan DNA, memastikan bahwa molekul-molekul kunci dapat kembali berfungsi dengan normal. Sel memiliki beragam sistem perbaikan yang canggih, seperti enzim DNA-polymerase yang mampu memperbaiki *mismatch* pada untaian DNA, atau sistem *ubiquitin-proteasome* yang secara spesifik menargetkan dan menghancurkan protein yang rusak.

Pada tingkat seluler, mekanisme yang muncul dapat berupa *autophagy*, yaitu proses "pembersihan diri" di mana sel mengisolasi dan mendaur ulang organel atau protein yang rusak. Selain itu, regenerasi sel melalui pembelahan dan diferensiasi sel punca (*stem cell*) juga memainkan peran vital dalam mengganti sel-sel yang mati, seperti yang terjadi pada regenerasi kulit atau mukosa usus. Sementara itu, di tingkat jaringan, tubuh melakukan perbaikan melalui beberapa cara, seperti apoptosis untuk menghilangkan sel yang rusak secara terprogram dan proliferasi atau regenerasi jaringan yang terkontrol. Proses penggantian matriks ekstraseluler yang rusak juga penting untuk mengembalikan struktur dan fungsi jaringan yang normal.

Selain perbaikan, tubuh juga melakukan adaptasi sebagai bentuk respon untuk mempertahankan atau mengembalikan kondisi homeostasis biologis ketika menghadapi rangsangan berbahaya. Adaptasi memungkinkan sel dan jaringan mendeteksi adanya bahan kimia berbahaya atau kerusakan awal, kemudian merespon melalui perubahan ekspresi gen. Sebagai contoh, sel hati dapat meningkatkan produksi enzim detoksifikasi, seperti enzim sitokrom P450, sebagai respon terhadap paparan zat kimia tertentu. Proses ini memungkinkan tubuh untuk memproses dan mengeliminasi toksikan secara lebih efisien di masa depan, sehingga berfungsi sebagai mekanisme pertahanan proaktif untuk meminimalkan dampak toksikan terhadap organisme (Klaassen & Watkins, 2015).

Namun, terlepas dari mekanisme pertahanan yang canggih ini, sistem perbaikan tubuh memiliki keterbatasan yang signifikan. Proses perbaikan DNA, misalnya, tidak memiliki ketepatan absolut; beberapa kerusakan (lesi) bisa saja terlewat atau justru diperbaiki dengan cara yang salah, yang berpotensi menyebabkan mutasi genetik yang mengarah pada karsinogenesis (pembentukan kanker). Lebih jauh lagi, toksikan yang menimbulkan kerusakan parah dapat mengganggu mekanisme perbaikan itu sendiri, sehingga sebagian kerusakan tidak mampu dipulihkan secara efektif dan menyebabkan akumulasi kerusakan. Akibatnya, dalam kondisi kronis, kerusakan jaringan yang berlangsung lama dapat memicu konsekuensi

serius. Perbaikan yang tidak terkontrol dapat menyebabkan proliferasi abnormal yang berujung pada terbentuknya neoplasia (pertumbuhan sel abnormal yang berpotensi menjadi kanker), di mana sel-sel yang rusak terus berkembang biak tanpa terkendali. Selain itu, produksi matriks ekstraseluler yang berlebihan juga bisa menimbulkan fibrosis, yaitu penebalan atau pengerasan jaringan akibat akumulasi kolagen berlebih. Kondisi patologis ini, seperti sirosis hati atau fibrosis paru, secara progresif akan mengganggu fungsi organ hingga akhirnya menyebabkan kegagalan organ.

Efek toksik yang ditimbulkan oleh suatu bahan kimia merupakan fenomena multifaktorial yang jauh lebih kompleks daripada sekadar sifat dasar zat itu sendiri. Kerusakan pada tubuh adalah hasil dari interaksi dinamis antara faktor eksternal seperti dosis, rute, dan durasi pajanan, dengan faktor internal yang unik pada setiap individu. Oleh karena itu, suatu zat yang sama dapat menimbulkan dampak yang sangat berbeda pada dua individu, dipengaruhi oleh kondisi fisiologis, genetik, bahkan riwayat kesehatan mereka. Dengan demikian, toksisitas bukanlah hasil dari satu faktor tunggal, melainkan interaksi rumit dan terkoordinasi dari berbagai variabel yang saling memengaruhi, menjadikannya bidang studi yang menantang dan penting dalam ilmu kesehatan (Kurniawidjaja, 2021).

1. Sifat fisik dan aktivitas kimia dari suatu toksikan menentukan bagaimana zat tersebut berinteraksi dengan jaringan tubuh. Contohnya, keterlarutan memainkan peran penting. Senyawa yang larut dalam lemak (lipofilik) cenderung menembus membran sel dengan lebih mudah dibandingkan yang larut dalam air (hidrofilik). Zat yang larut lemak dapat menumpuk di jaringan lemak dan organ kaya lipid seperti otak, menyebabkan efek toksik kronis. Sebaliknya, zat yang larut air biasanya diekskresikan lebih cepat melalui ginjal. Ukuran molekul juga penting; molekul kecil dapat berdifusi dengan mudah melintasi membran sel dan memasuki peredaran darah, sementara molekul besar mungkin membutuhkan mekanisme transportasi aktif atau tidak dapat diserap sama sekali. Terakhir, aktivitas kimia zat sangat menentukan. Misalnya, agen alkilasi yang sangat reaktif dapat secara langsung merusak DNA,

sedangkan zat yang kurang reaktif mungkin membutuhkan bioaktivasi terlebih dahulu di dalam tubuh untuk menjadi berbahaya.

2. Dosis dan hubungan dosis-waktu adalah pilar utama dalam toksikologi. Dosis yang lebih tinggi akan menyebabkan efek yang lebih parah, yang dikenal sebagai hubungan dosis-respons. Namun, durasi pajanan juga sama pentingnya. Pajanan akut (satu dosis besar) dapat menyebabkan keracunan mendadak dengan gejala parah, seperti yang terjadi pada overdosis obat. Sebaliknya, pajanan kronis (dosis kecil berulang dalam jangka panjang) sering kali tidak menunjukkan gejala awal, tetapi dapat menyebabkan akumulasi toksikan atau kerusakan progresif, seperti fibrosis paru akibat paparan asbes bertahun-tahun atau sirosis hati akibat konsumsi alkohol kronis. Jalur pajanan juga memiliki dampak besar. Pajanan melalui inhalasi sangat cepat karena gas dan partikel halus langsung diserap oleh luasnya permukaan alveoli di paru, memungkinkan toksikan mencapai aliran darah dan organ target dalam hitungan detik. Sementara itu, pajanan oral melalui makanan atau minuman sering kali melibatkan metabolisme awal di hati (*first-pass metabolism*), yang dapat mengubah atau mengurangi toksisitas zat sebelum menyebar ke seluruh tubuh, meskipun beberapa toksikan justru menjadi lebih beracun setelah dimetabolisme.
3. Faktor biologis individu seperti genetik, usia, dan jenis kelamin memainkan peran penting dalam kerentanan seseorang. Perbedaan genetik dapat memengaruhi efisiensi enzim metabolisme, yang disebut polimorfisme genetik. Beberapa individu mungkin memiliki gen yang menghasilkan enzim detoksifikasi yang kurang aktif, membuat mereka lebih rentan terhadap toksikan tertentu. Sebaliknya, individu dengan enzim yang sangat aktif mungkin lebih efisien dalam memproses dan mengeluarkan zat beracun, tetapi juga berisiko menghasilkan metabolit yang lebih toksik. Usia juga merupakan faktor signifikan; bayi dan anak-anak memiliki organ dan sistem enzim yang belum sepenuhnya matang, sementara lansia mengalami penurunan fungsi hati dan ginjal, sehingga keduanya lebih rentan. Terakhir, jenis kelamin dapat

memengaruhi toksisitas karena perbedaan hormonal, komposisi lemak tubuh, dan laju metabolisme yang bervariasi antara pria dan wanita.

4. Absorpsi, metabolisme, distribusi, dan ekskresi, yang secara kolektif dikenal sebagai toksikokinetik, adalah proses yang menentukan konsentrasi toksikan di lokasi target. Efisiensi setiap tahap ini sangat menentukan tingkat keparahan efek toksik. Absorpsi adalah langkah awal; zat yang memiliki absorpsi rendah akan memiliki toksisitas oral yang rendah, terlepas dari dosis yang diberikan. Distribusi menentukan organ mana yang akan menerima paparan tertinggi. Zat yang memiliki afinitas tinggi terhadap jaringan tertentu (misalnya, timbal di tulang) dapat menumpuk di sana dan menimbulkan efek toksik yang terlokalisasi dan kronis. Metabolisme (biotransformasi) di hati adalah proses detoksifikasi utama, tetapi juga bisa menjadi proses bioaktivasi yang menghasilkan metabolit lebih reaktif. Ekskresi melalui ginjal, empedu, atau paru adalah mekanisme terakhir untuk menghilangkan toksikan. Gangguan pada salah satu proses ini dapat menyebabkan akumulasi toksikan, yang memperparah efek yang muncul dari paparan dosis rendah sekalipun.
5. Status kesehatan, riwayat penyakit, dan kondisi gizi adalah faktor predisposisi yang signifikan. Seseorang dengan penyakit hati, seperti hepatitis atau sirosis, memiliki kemampuan detoksifikasi yang jauh lebih rendah, membuat mereka sangat rentan terhadap toksisitas obat-obatan dan zat kimia lainnya. Begitu pula, penyakit ginjal kronis akan mengganggu ekskresi toksikan, menyebabkan penumpukan zat-zat berbahaya. Kondisi gizi juga memegang peran vital; kekurangan protein atau vitamin tertentu (misalnya antioksidan) dapat melemahkan mekanisme pertahanan dan perbaikan tubuh, menjadikan individu lebih rentan terhadap kerusakan akibat stres oksidatif dan gangguan metabolisme.
6. Interaksi dengan bahan kimia lain dapat mengubah respon toksisitas secara dramatis. Interaksi ini dapat bersifat aditif, di mana efek gabungan dua zat sama dengan jumlah efek individu ($1+1=2$). Efek sinergis terjadi ketika efek gabungan jauh lebih besar dari jumlah efek

individu ($1+1>2$), seperti paparan karbon tetraklorida dan etanol yang secara sinergis meningkatkan kerusakan hati. Sebaliknya, efek antagonis terjadi ketika satu zat mengurangi atau menghilangkan efek toksik dari zat lain ($1+1<2$), yang sering kali dimanfaatkan dalam terapi antidot. Memahami interaksi ini sangat penting dalam lingkungan kerja atau klinis di mana individu sering terpapar pada berbagai zat kimia secara bersamaan.

Aksi Toksik

Dengan memahami berbagai faktor yang memengaruhi perjalanan toksikan dalam tubuh, kita dapat melangkah lebih jauh untuk menganalisis puncak dari seluruh proses ini yaitu mekanisme aksi toksik. Jika efek toksik adalah hasil yang terlihat, maka aksi toksik adalah serangkaian peristiwa molekuler dan seluler spesifik yang secara langsung memicu hasil tersebut. Ini mencakup segala hal mulai dari pengikatan toksikan pada enzim kunci, penghambatan jalur metabolisme, hingga pemicuan stres oksidatif yang merusak. Menguraikan aksi toksik ini adalah kunci untuk mengembangkan terapi yang lebih efektif, menciptakan antidot yang presisi, dan merancang bahan kimia yang lebih aman dengan meminimalkan interaksi molekuler yang merugikan pada tahap awal.

Menurut *Toxicology Principles for the Industrial Hygienist* yang disusun oleh Luttrell (2008), terdapat beberapa tipe aksi toksik yang menjadi dasar dalam memahami bagaimana suatu bahan kimia atau toksikan bekerja di dalam tubuh. Konsep ini sangat penting karena setiap toksikan memiliki mekanisme aksi yang berbeda-beda. Hal ini tergantung pada sifat kimia, jalur pajanan, serta kerentanan individu yang terpapar. Dengan memahami tipe aksi toksik, kita bisa menganalisis cara zat beracun berinteraksi dengan sistem biologis. Pemahaman ini menjadi landasan bagi para ahli kesehatan kerja untuk merancang strategi yang efektif dalam melindungi pekerja.

Tipe-tipe aksi toksik tersebut menggambarkan bagaimana toksikan berinteraksi dengan sistem biologis, mulai dari pengaruh langsung pada organ tertentu hingga interaksi kompleks antar bahan kimia. Efek toksik

yang ditimbulkan dapat diperparah atau justru diperlemah oleh interaksi ini. Dengan memahami tipe aksi toksik ini, para ahli kesehatan kerja dapat lebih mudah memprediksi risiko paparan di tempat kerja. Mereka juga bisa merancang strategi monitoring yang tepat untuk mendeteksi potensi bahaya. Pada akhirnya, hal ini akan membantu dalam menentukan langkah pencegahan yang paling efektif (Luttrell, 2008):

1. Interferensi Sistem Enzim

Salah satu mekanisme penting dari aksi toksik adalah interferensi terhadap sistem enzim. Enzim berfungsi sebagai katalisator biologis yang mempercepat reaksi kimia di dalam sel, sehingga proses metabolisme dan fungsi fisiologis dapat berlangsung normal. Apabila enzim terhambat oleh zat beracun, maka reaksi biokimia yang dikendalikannya akan terganggu. Gangguan ini dapat memicu berbagai efek toksik yang merugikan, karena sel kehilangan kemampuan untuk menjalankan fungsi vitalnya. Sel akan mengalami disfungsi dan, dalam kasus parah, dapat mati.

Contoh yang paling sering dijumpai adalah penghambatan asetilkolinesterase (AChE) oleh senyawa organofosfat. Enzim AChE berperan dalam memecah neurotransmitter asetilkolin di celah sinaptik, mengakhiri transmisi sinyal. Bila enzim ini terhambat, asetilkolin akan menumpuk dan menimbulkan stimulasi berlebihan pada sistem saraf. Kondisi tersebut dapat mengakibatkan gejala mulai dari kejang otot, gangguan pernapasan, hingga kematian. Mekanisme ini menunjukkan betapa pentingnya peran enzim dalam menjaga homeostasis tubuh.

Penghambatan AChE dapat terjadi dalam dua bentuk. Pertama, hambatan reversibel, di mana ikatan toksikan dengan enzim bersifat sementara sehingga fungsi enzim dapat pulih setelah toksikan dilepaskan. Kedua, hambatan irreversibel, di mana toksikan membentuk ikatan permanen dengan enzim sehingga aktivitas AChE berhenti sepenuhnya. Dalam kasus ini, pemulihan hanya dapat terjadi jika tubuh mensintesis enzim baru. Proses ini merupakan respon adaptif

tubuh yang memerlukan waktu cukup lama untuk memulihkan fungsi normal.

Dengan demikian, interferensi sistem enzim merupakan mekanisme toksikologi yang penting karena secara langsung memengaruhi regulasi fisiologis tubuh. Pemahaman tentang mekanisme ini sangat penting dalam diagnosis keracunan, yang membutuhkan analisis cepat dan akurat. Selain itu, pemahaman ini juga fundamental untuk pengembangan antidot yang bekerja melawan racun spesifik. Upaya pencegahan paparan bahan kimia berbahaya di tempat kerja juga bergantung pada pengetahuan ini. Pengetahuan ini sangat membantu dalam menyusun protokol keselamatan kerja yang lebih efektif.

2. *Uncoupling* Reaksi Biokimia

Beberapa bahan kimia berbahaya memiliki kemampuan untuk mengganggu atau melepaskan reaksi biokimia penting dalam sel, yang berakibat pada terhambatnya fungsi fisiologis normal. Zat-zat ini dikenal sebagai *uncoupler agents* karena dapat merusak keterkaitan antara proses metabolisme dengan produksi energi seluler. Gangguan ini menyebabkan energi yang seharusnya disimpan dalam bentuk ikatan energi tinggi justru hilang. Akibatnya, sel kehilangan sumber energi untuk menjalankan proses biokimia lain yang vital.

Salah satu contoh klasik adalah *dinitroorthocresol*, sejenis herbisida yang bekerja dengan menghambat fosforilasi oksidatif—proses pembentukan ATP (adenosin trifosfat) dari ADP (adenosin difosfat). ATP merupakan molekul pembawa energi utama dalam sel, sehingga ketika mekanisme ini terganggu, energi yang seharusnya tersimpan justru hilang dalam bentuk panas. Pada akhirnya, sel kehilangan energi untuk menjalankan fungsi vitalnya. Proses ini menunjukkan betapa pentingnya jalur metabolisme energi bagi kelangsungan hidup sel.

Selain itu, beberapa toksikan dapat menghambat tahapan lain dalam sintesis energi seluler. Contohnya adalah mengganggu transportasi hidrogen ke rantai transpor elektron dan menghambat transfer elektron menuju oksigen. Toksikan lain bahkan menghambat

transportasi oksigen ke enzim sitokrom oksidase. Sebagai contoh golongan *paraquat* dan *diquat*, dua jenis herbisida, diketahui dapat mengganggu transfer hidrogen pada NADP. Gangguan ini akan menghambat jalannya glikolisis maupun siklus Krebs, yang pada akhirnya menurunkan kapasitas oksidasi sel secara signifikan.

Selain menghambat produksi energi, beberapa bahan kimia juga dapat merusak homeostasis kalsium (Ca^{2+}) di dalam sel. Normalnya, kadar Ca^{2+} ekstraseluler jauh lebih tinggi dibandingkan sitosol, dan keseimbangan ini sangat penting untuk menjaga struktur serta fungsi seluler. Namun, paparan xenobiotik tertentu dapat meningkatkan kadar Ca^{2+} intraseluler secara drastis, yang memicu kerusakan fungsi sel. Peningkatan ini seringkali tidak bisa dikendalikan oleh mekanisme regulasi seluler.

Beberapa contoh bahan kimia yang mengganggu homeostasis kalsium antara lain karbon tetraklorida, bromobenzena, dan kadmium. Gangguan ini secara kumulatif menyebabkan kerusakan seluler serius, termasuk hilangnya fungsi metabolik dan perubahan struktur. Akhirnya, sel akan mengalami kematian dan memengaruhi kinerja organ. Dengan demikian, pemahaman mengenai mekanisme *uncoupling* ini sangat penting untuk mendeteksi, mencegah, dan mengendalikan risiko paparan bahan kimia berbahaya di lingkungan kerja maupun kehidupan sehari-hari.

3. Inhibisi Transfer Oksigen

Beberapa bahan kimia beracun dapat menimbulkan keracunan dengan cara menghambat proses penggunaan atau pengangkutan oksigen di dalam sel. Kondisi ini dikenal sebagai inhibisi transfer oksigen, di mana sel tidak mampu memanfaatkan oksigen yang tersedia untuk menghasilkan energi. Akibatnya, sel mengalami kekurangan energi meskipun suplai oksigen memadai. Ini menunjukkan bahwa oksigen saja tidak cukup jika sel tidak dapat memanfaatkannya dengan benar.

Contoh utama dari mekanisme ini adalah asam hidrosianat dan hidrogen sulfida. Kedua zat tersebut bekerja dengan mengikat besi

pada enzim sitokrom oksidase, salah satu komponen penting dalam rantai transpor elektron di mitokondria. Ketika enzim ini terikat oleh bahan kimia tersebut, pemindahan elektron menuju oksigen molekuler terhenti. Akibatnya, proses akhir glikolisis terganggu sehingga pemecahan glukosa tidak dapat dilanjutkan dan pembentukan energi dalam bentuk ATP gagal terjadi.

Gangguan ini menimbulkan kondisi yang disebut asfiksia kimiawi, yaitu keadaan ketika sel tidak mampu menggunakan oksigen meskipun oksigen sebenarnya tersedia cukup di jaringan. Dengan kata lain, suplai oksigen tidak menjadi masalah, namun sel kehilangan kemampuan memanfaatkannya. Sel seperti 'tercekik' dari dalam, meskipun lingkungannya kaya oksigen. Fenomena ini sangat berbahaya karena tanpa produksi ATP, fungsi vital sel dan jaringan akan cepat menurun.

Jika tidak segera ditangani, inhibisi transfer oksigen dapat menyebabkan kerusakan organ serius hingga kematian. Kerusakan ini dapat bersifat permanen karena sel-sel yang mati tidak dapat diperbarui dengan cepat. Oleh karena itu, identifikasi dan penanganan cepat pada kasus keracunan ini menjadi penting. Pemahaman mendalam tentang mekanisme ini memungkinkan pengembangan antidot yang bekerja dengan melepaskan ikatan antara racun dan enzim.

4. Gangguan Transportasi Oksigen pada Hemoglobin

Beberapa bahan kimia berbahaya dapat mengganggu fungsi hemoglobin dalam mengangkut oksigen, baik melalui pengikatan preferensial maupun melalui perubahan struktur hemoglobin itu sendiri. Salah satu contoh paling umum adalah karbon monoksida (CO), gas yang mampu berikatan dengan hemoglobin pada lokasi yang sama dengan oksigen. Ikatan CO dengan hemoglobin jauh lebih kuat dibandingkan oksigen, membentuk karboksihemoglobin yang secara efektif menghambat pengikatan oksigen. Akibatnya, CO secara langsung mengurangi kapasitas darah dalam membawa oksigen.

Selain CO, terdapat zat lain yang dapat mengoksidasi besi (Fe^{2+}) dalam hemoglobin menjadi bentuk Fe^{3+} , sehingga terbentuk

methemoglobin. Bentuk hemoglobin ini tidak mampu mengikat oksigen, sehingga kapasitas transportasi oksigen menurun drastis. Zat-zat yang dapat memicu pembentukan *methemoglobin* antara lain amina aromatik, anilin, dan senyawa nitro. Kondisi ini dikenal sebagai *methemoglobinemia*, yang dapat menimbulkan gejala klinis mulai dari sesak napas, sakit kepala, hingga gangguan fungsi organ vital.

Gangguan lain yang lebih jarang adalah pembentukan *sulfhemoglobin*, yang terjadi ketika atom sulfur berikatan dengan gugus heme pada hemoglobin. Berbeda dengan *methemoglobin* yang dapat direduksi kembali, *sulfhemoglobin* bersifat stabil dan dapat bertahan sepanjang masa hidup sel darah merah. Tidak semua senyawa yang mengandung sulfur mampu memicu pembentukan senyawa ini, dan bahkan beberapa bahan kimia non-sulfur dapat menyebabkan terbentuknya *sulfhemoglobin* melalui donasi gugus sulfhidril endogen saat terjadi stres oksidatif. Mekanisme ini menunjukkan kompleksitas interaksi antara toksikan dan sistem biologis.

Selain perubahan kimia pada hemoglobin, beberapa senyawa lain seperti surfaktan dan turunan hidrazin dapat memicu hemolisis, yaitu kerusakan membran sel darah merah. Proses ini menyebabkan hemoglobin dilepaskan ke dalam plasma, di mana hemoglobin bebas tidak memiliki kemampuan untuk mengikat dan mengangkut oksigen. Akibatnya, kapasitas transportasi oksigen dalam tubuh semakin menurun. Fenomena ini merupakan bentuk toksisitas tidak langsung yang berdampak besar pada kemampuan darah.

Akumulasi berbagai mekanisme ini dapat menimbulkan hipoksia jaringan, yakni kondisi di mana jaringan tubuh kekurangan oksigen meskipun suplai oksigen eksternal mencukupi. Tanpa oksigen yang memadai, sel-sel mulai mengalami disfungsi dan mati. Bila tidak segera diatasi, gangguan ini dapat menyebabkan kerusakan organ serius hingga kematian. Oleh karena itu, penting untuk memahami mekanisme spesifik yang mengganggu transportasi oksigen untuk penanganan yang efektif.

5. Sintesis Metabolit Toksik

Dalam tubuh, setiap senyawa asing yang masuk akan mengalami biotransformasi atau metabolisme, yaitu proses perubahan dari satu bentuk kimia menjadi bentuk lain melalui reaksi enzimatik. Tujuan utama mekanisme ini adalah melindungi tubuh dengan cara mengubah senyawa beracun menjadi bentuk yang lebih mudah diekskresikan dan umumnya kurang berbahaya. Namun, proses ini tidak selalu menguntungkan. Dalam kondisi tertentu, metabolisme justru dapat menghasilkan metabolit baru yang lebih beracun dibandingkan senyawa asalnya, sebuah fenomena yang dikenal sebagai bioaktivasi.

Banyak contoh menunjukkan perbedaan tingkat toksisitas sebelum dan sesudah suatu zat dimetabolisme. Salah satu kasus klasik adalah metanol. Sama seperti etanol, metanol awalnya dapat menimbulkan depresi pada sistem saraf pusat. Akan tetapi, ketika dimetabolisme oleh enzim yang sama yang memproses etanol, metanol diubah menjadi formaldehida. Senyawa ini kemudian cepat dimetabolisme lebih lanjut menjadi asam format (*formic acid*), yang bersifat sangat toksik.

Asam format sangat toksik, khususnya terhadap saraf optik, dan dapat mengakibatkan kebutaan permanen. Proses ini menyoroiti bagaimana metabolisme tubuh, yang seharusnya protektif, dapat menjadi sumber bahaya. Menariknya, dalam situasi keracunan metanol, etanol dapat digunakan sebagai penawar. Hal ini disebabkan oleh fakta bahwa etanol memiliki afinitas lebih tinggi terhadap enzim yang memetabolisme kedua alkohol tersebut.

Etanol dapat bersaing secara kompetitif dengan metanol, memperlambat pembentukan formaldehida dan asam format. Strategi ini memberikan waktu tambahan bagi tubuh untuk menetralkan atau mengeluarkan metanol melalui mekanisme ekskresi alami. Kasus ini menegaskan bahwa proses metabolisme tidak selalu bersifat protektif. Dalam beberapa kondisi, enzim detoksifikasi justru dapat menghasilkan senyawa yang lebih berbahaya.

6. Penghilangan Ko-faktor Logam

Banyak enzim dalam tubuh memerlukan ion logam sebagai ko-faktor agar dapat berfungsi dengan baik. Ion logam tersebut berperan penting dalam menjaga struktur enzim maupun dalam proses katalitik yang memungkinkan reaksi biokimia berlangsung. Tanpa keberadaan ion logam yang sesuai, fungsi enzim dapat terganggu bahkan berhenti sama sekali. Hal ini menyebabkan terhentinya jalur metabolik yang vital bagi kelangsungan hidup sel.

Namun, terdapat senyawa kimia tertentu yang disebut *chelators*. Zat ini memiliki kemampuan untuk mengikat ion logam secara kuat, sehingga ion logam tersebut tidak lagi tersedia bagi enzim yang membutuhkannya. Akibatnya, aktivitas enzim terganggu dan proses biologis yang bergantung padanya tidak dapat berjalan. Mekanisme inilah yang menjadikan agen *chelating* berpotensi menimbulkan efek toksik dalam tubuh. Fenomena ini menunjukkan bagaimana zat toksik bisa bekerja secara tidak langsung.

Salah satu contoh adalah *dithiocarbamates*, senyawa yang banyak digunakan sebagai antioksidan dalam industri karet. Zat ini dapat mengikat ion tembaga, yang merupakan ko-faktor penting bagi enzim asetaldehid dehidrogenase. Ketika ion tembaga terikat oleh *dithiocarbamates*, enzim tersebut kehilangan fungsinya. Padahal, enzim asetaldehid dehidrogenase sangat vital dalam metabolisme etanol.

Enzim ini bertanggung jawab mengubah asetaldehid (hasil antara dari metabolisme alkohol) menjadi asam asetat yang lebih aman. Gangguan pada proses ini dapat menyebabkan penumpukan asetaldehid dalam tubuh, yang berdampak buruk pada kesehatan, seperti munculnya efek toksik dan gejala keracunan alkohol. Proses ini menunjukkan bahwa gangguan terhadap komponen pendukung enzim dapat memiliki efek bahaya yang sama dengan toksikan yang memberikan efek hambatan secara langsung.

Fenomena ini menunjukkan bahwa gangguan pada ketersediaan ion logam esensial dapat memicu efek toksik serius, meskipun zat penyebabnya bukanlah racun langsung terhadap enzim. Dengan kata lain, efek toksik dapat terjadi melalui mekanisme tidak langsung, yakni dengan menghilangkan komponen pendukung yang diperlukan oleh sistem enzimatik tubuh. Hal ini memperluas pemahaman kita tentang bagaimana zat berbahaya bisa merusak fungsi biologis.

7. Interferensi Fungsi Seluler

Fungsi normal sel dapat terganggu apabila bahan kimia beracun mengintervensi proses biologis penting, seperti neurotransmisi, replikasi asam nukleat, sintesis protein, maupun kestabilan lipid. Gangguan ini bisa berdampak langsung pada kemampuan sel untuk berkomunikasi, bereplikasi, atau mempertahankan struktur serta fungsinya. Pada akhirnya, disfungsi seluler ini dapat mengarah pada kerusakan jaringan dan organ yang lebih luas. Hal ini menunjukkan bahwa toksikan dapat bekerja terhadap target fungsi dasar kehidupan sel.

Dalam sistem saraf, neurotransmisi memegang peranan vital sebagai mekanisme penyampaian informasi dari satu sel saraf ke saraf lainnya. Senyawa seperti asetilkolin dan epinefrin merupakan contoh neurotransmiter utama yang bertanggung jawab atas berbagai fungsi fisiologis. Fungsi ini meliputi gerakan otot, detak jantung, hingga respon stres. Gangguan pada sistem yang kompleks ini bisa memiliki konsekuensi serius bagi tubuh. Namun, sejumlah zat beracun dapat meniru atau justru menghambat kerja neurotransmisi. Akibatnya, proses komunikasi antar sel saraf terganggu. Salah satu contoh yang paling dikenal adalah racun botulinum, yang bekerja dengan mencegah pelepasan asetilkolin dari saraf motorik. Hambatan ini mengakibatkan otot tidak menerima sinyal untuk berkontraksi.

Kondisi ini kemudian menimbulkan kelumpuhan otot, yang dapat berakibat fatal jika menyerang otot pernapasan. Selain pada sistem saraf, gangguan fungsi sel juga dapat terjadi melalui kerusakan pada replikasi DNA, sintesis protein, maupun perusakan lipid membran

sel. Fenomena ini menegaskan bahwa efek toksik tidak selalu bergantung pada jumlah zat berbahaya yang masuk ke tubuh. Efeknya lebih bergantung pada mekanisme spesifik bagaimana zat tersebut menginterferensi fungsi seluler. Oleh karena itu, toksisitas dapat muncul bahkan pada dosis rendah jika zat tersebut memiliki target molekuler yang sangat spesifik. Hal ini menunjukkan pentingnya memahami target aksi toksikan untuk dapat melakukan upaya pencegahan dan pengobatan yang efektif.

8. Imunosupresi dan Hipersensitisasi

Beberapa bahan kimia berbahaya memiliki kemampuan untuk memengaruhi sistem imun tubuh, baik dengan menekan maupun justru memicu respon berlebihan. Kondisi pertama dikenal sebagai imunosupresi, yaitu keadaan di mana fungsi pertahanan tubuh melemah akibat paparan zat tertentu. Agen penyebabnya disebut imunosupresan. Contoh yang umum adalah antimetabolit yang diberikan pada pasien transplantasi organ untuk mencegah penolakan, atau beberapa obat kemoterapi yang menekan produksi sel darah putih.

Penurunan jumlah sel imun ini membuat tubuh lebih rentan terhadap infeksi bakteri dan penyakit oportunistik lainnya. Di sisi lain, ketika sistem imun berfungsi normal, ia kadang menjadi terlalu peka terhadap zat asing yang masuk ke tubuh, baik berupa bahan kimia maupun mikroorganisme. Respon ini dikenal sebagai hipersensitisasi, di mana paparan awal akan “mendidik” sistem imun, sehingga pada paparan berikutnya tubuh bereaksi lebih cepat dan kuat. Ini terjadi bahkan meskipun dosis yang masuk jauh lebih rendah dibandingkan paparan pertama.

Selain itu, beberapa bahan kimia dapat memicu reaksi alergi pada individu tertentu yang memiliki sensitivitas khusus. Reaksi ini bisa bervariasi, mulai dari gejala ringan seperti ruam kulit hingga reaksi berat yang berpotensi mengancam jiwa, seperti anafilaksis. Reaksi alergi ini merupakan respon imun yang tidak proporsional terhadap zat yang pada dasarnya tidak berbahaya bagi sebagian besar

orang. Mekanisme ini menunjukkan betapa beragamnya cara toksikan memengaruhi tubuh.

Fenomena immunosupresi dan hipersensitisasi ini menunjukkan bahwa paparan bahan kimia tidak hanya menimbulkan efek toksik langsung pada organ. Paparan juga dapat mengganggu keseimbangan sistem pertahanan tubuh, sehingga meningkatkan risiko penyakit infeksi maupun reaksi alergi yang berlebihan. Oleh karena itu, evaluasi risiko toksikologi harus mencakup potensi efek pada sistem imun, selain efek pada organ.

9. Iritasi Langsung Bahan Kimia pada Jaringan

Paparan langsung bahan kimia terhadap jaringan tubuh dapat menimbulkan reaksi iritasi lokal yang umumnya terjadi pada kulit, mata, membran mukosa sistem pernapasan, tenggorokan, maupun saluran pencernaan. Reaksi ini bersifat non-imunologis dan timbul akibat interaksi kimiawi langsung antara zat berbahaya dengan jaringan yang terpapar. Efeknya bisa berupa kerusakan struktural maupun fungsional pada sel-sel jaringan.

Gejala iritasi bervariasi, mulai dari eritema (kemerahan), edema (pembengkakan), hingga vesikulasi berupa ruam atau lepuhan. Dalam kasus yang lebih parah, paparan dapat menimbulkan korosi, yaitu kerusakan permanen pada jaringan di area kontak yang dapat meninggalkan bekas luka jangka panjang. Salah satu bentuk kronis dari efek iritasi adalah dermatitis, yakni peradangan kulit akibat paparan berulang bahan kimia iritan.

Contoh nyata dapat dilihat pada paparan singkat terhadap larutan basa kuat seperti natrium hidroksida atau kalium hidroksida, maupun asam kuat seperti asam klorida, asam sulfat, dan asam nitrat. Zat-zat ini mampu menyebabkan luka bakar kimia yang serius hanya dalam waktu singkat. Tanpa penanganan segera, seperti penghilangan atau pembilasan zat kimia dari area yang terkena, kerusakan jaringan dapat menjadi permanen.

Fenomena ini menegaskan pentingnya penggunaan alat pelindung diri (APD) serta prosedur keselamatan kerja untuk mencegah kontak langsung dengan bahan kimia berbahaya. Hal ini juga menekankan perlunya memastikan penanganan darurat dilakukan dengan cepat guna meminimalkan risiko cedera permanen. Prosedur darurat yang cepat dan tepat dapat secara signifikan mengurangi tingkat keparahan cedera.

10. Toksisitas Langsung pada Sel

Beberapa bahan kimia berbahaya dapat menimbulkan kerusakan langsung terhadap struktur sel, tanpa melalui mekanisme imunologis maupun jalur tidak langsung lainnya. Zat-zat seperti alkana terklorinasi, kloroform, karbon tetraklorida, serta senyawa aromatik terhalogenasi (misalnya bromobenzene) merupakan contoh agen toksik yang diketahui memiliki efek destruktif pada sel. Zat-zat ini sering disebut sebagai sitotoksik karena sifatnya yang merusak sel secara langsung.

Ketika masuk ke dalam tubuh, bahan kimia tersebut dengan mudah terakumulasi pada organ target, terutama hati dan ginjal, karena kedua organ ini berperan penting dalam metabolisme dan detoksifikasi. Akibatnya, mereka menjadi lokasi utama kerusakan seluler. Kerusakan ini dapat mengganggu fungsi organ secara keseluruhan, menyebabkan kegagalan organ jika paparan berlanjut. Ini menyoroti kerentanan organ detoksifikasi terhadap toksikan.

Efek toksisitas biasanya muncul secara bertahap. Pada konsentrasi tertentu, proses kerusakan dimulai dengan degenerasi sel, yang ditandai dengan pembentukan vakuola intraseluler. Tahap berikutnya adalah akumulasi lemak di dalam sel, yang mengganggu fungsi normal organel. Jika paparan berlanjut atau konsentrasi zat terlalu tinggi, kerusakan akan berkembang menjadi nekrosis, yaitu kematian sel yang bersifat permanen.

Nekrosis merupakan kondisi yang tidak dapat dipulihkan dan dapat memengaruhi fungsi organ secara keseluruhan. Fenomena ini menggambarkan bahwa toksisitas kimia dapat bekerja secara

langsung merusak sel, tanpa melalui proses perantara. Oleh karena itu, pengendalian pajanan terhadap bahan kimia berbahaya menjadi sangat penting untuk mencegah kerusakan organ vital yang dapat berdampak serius bagi kesehatan manusia.

11. Sekuestrasi atau Deposit Toksikan

Beberapa bahan kimia berbahaya memiliki kecenderungan untuk tersekuestrasi atau terdeposit dalam jaringan tubuh dan bertahan dalam jangka waktu yang lama. Pada kondisi normal, zat yang tersimpan ini sering kali tidak langsung menimbulkan efek toksik. Namun, ketika terjadi perubahan fisiologis tertentu, seperti kelaparan atau puasa, zat tersebut dapat dilepaskan kembali ke dalam aliran darah. Pelepasan inilah yang kemudian dapat memicu efek toksik pada organ atau jaringan lain yang jauh dari lokasi penyimpanan awal.

Salah satu contohnya adalah DDT, pestisida yang larut dalam lemak dan cenderung tersimpan di jaringan adiposa. Selama tersimpan, DDT relatif tidak menimbulkan gangguan serius pada jaringan lemak. Akan tetapi, saat tubuh mulai menggunakan cadangan lemak, misalnya pada kondisi defisit energi, DDT dilepaskan ke peredaran darah dan dapat mencapai organ-organ vital, lalu menimbulkan dampak kesehatan yang serius. Fenomena ini menunjukkan bagaimana perubahan kondisi tubuh dapat mengubah status suatu zat dari tidak berbahaya menjadi berbahaya.

Selain zat yang larut dalam lemak, terdapat pula bahan kimia inert yang dapat menimbulkan toksisitas bila jumlahnya di jaringan tertentu melampaui kemampuan tubuh untuk mengelolanya. Kasus ini sering dijumpai di paru, di mana partikel debu atau serat dapat terakumulasi. Ketika penumpukan melebihi kapasitas mekanisme pembersihan alami paru, tubuh merespon dengan reaksi inflamasi kronis yang dikenal sebagai pneumokoniosis.

Penyakit ini banyak ditemukan pada pekerja yang terpapar debu batubara, asbes, atau silika dalam jangka panjang. Fenomena ini juga menegaskan pentingnya pengendalian paparan partikel di lingkungan

kerja. Dengan demikian, fenomena sekuestrasi menunjukkan bahwa toksisitas suatu zat tidak hanya bergantung pada dosis awal atau konsentrasi paparan, tetapi juga pada lokasi penyimpanan, durasi retensi dalam tubuh, serta kondisi fisiologis yang dapat memicu pelepasan kembali zat beracun tersebut.

Toksikokinetik dan Target Organ

Menurut Sahani (2024) toksikokinetik merupakan cabang ilmu yang mempelajari pergerakan zat kimia dalam tubuh, khususnya pada tingkat dosis atau paparan tertentu. Konsep ini pada awalnya banyak digunakan dalam bidang farmakologi untuk memahami bagaimana obat berinteraksi dengan tubuh manusia, sehingga istilah farmakokinetik sering dipakai. Seiring perkembangannya, toksikologi tidak hanya berfokus pada obat-obatan, tetapi juga meluas ke bahan kimia lingkungan, paparan di tempat kerja, serta zat-zat berbahaya lain yang dapat memengaruhi kesehatan manusia.

Istilah kinetika sendiri digunakan karena pendekatan dalam toksikokinetika sering melibatkan model matematis untuk menggambarkan pergerakan zat beracun dalam tubuh seiring waktu. Dengan kata lain, toksikokinetika berfokus pada apa yang dilakukan tubuh terhadap toksikan, bukan sebaliknya. Pemahaman ini sangat penting dalam penilaian risiko, penentuan dosis aman, serta pengendalian bahaya di lingkungan kerja maupun kehidupan sehari-hari. Toksikokinetik mencakup proses ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi), yang masing-masing menggambarkan tahap perjalanan suatu zat di dalam tubuh:

Absorpsi

Absorpsi merupakan proses masuknya toksikan atau *xenobiotika* ke dalam tubuh melalui jaringan atau organ, hingga akhirnya mencapai aliran darah atau sistem limfatik (Rusdin et al., 2025). Proses ini menjadi pintu awal yang menentukan seberapa besar zat berbahaya dapat memengaruhi sistem biologis. Beberapa jalur utama absorpsi adalah saluran pencernaan, paru,

dan kulit, meskipun jalur lain seperti subkutan, intraperitoneal, maupun intramuskular juga dapat berperan. Secara umum, pemahaman tentang jalur-jalur ini sangat penting untuk menilai risiko pajanan. Pengetahuan ini esensial untuk memahami bagaimana zat-zat berbahaya dapat diserap oleh tubuh.

Toksikan, yang merupakan zat beracun, serta *xenobiotika*, sebagai zat asing, harus melalui proses ini terlebih dahulu untuk dapat menimbulkan efek sistemik. Saat zat-zat ini masuk ke dalam sirkulasi darah, mereka dapat didistribusikan ke seluruh tubuh, menjangkau organ-organ vital seperti hati, ginjal, dan otak. Selain itu, sistem limfatik juga berperan dalam penyerapan zat-zat yang tidak larut dalam air. Kecepatan absorpsi sangat penting karena menentukan seberapa cepat efek toksik mulai muncul, menjadikannya faktor penentu dalam penanganan keracunan. Analisis jalur masuk yang spesifik sangat diperlukan dalam setiap investigasi toksikologi.

Dalam praktik medis maupun eksperimental, dikenal dua kelompok besar jalur masuk zat, yaitu administrasi enteral dan parenteral. Jalur enteral mencakup semua jalur yang berkaitan dengan saluran pencernaan, seperti *sublingual*, oral, dan rektal. Sementara itu, jalur parenteral mencakup jalur yang tidak melalui saluran pencernaan, antara lain *intravenous*, *intramuscular*, *intraperitoneal*, dan *subcutaneous*. Perbedaan jalur ini memengaruhi kecepatan dan efisiensi absorpsi zat dalam tubuh, yang merupakan faktor kunci dalam farmakologi dan toksikologi. Jalur enteral umumnya lebih lambat dan kurang efisien karena zat harus melewati proses pencernaan dan metabolisme awal di hati, yang dikenal sebagai efek *first-pass metabolism*.

Jalur oral sering dipilih untuk obat-obatan karena kenyamanan penggunaannya. Sebaliknya, jalur parenteral, khususnya *intravenous*, memasukan zat langsung masuk ke aliran darah tanpa hambatan, memberikan efek yang hampir instan dan dapat diprediksi. Jalur ini sangat vital untuk situasi darurat atau untuk zat yang tidak efektif jika diberikan secara oral. Meskipun demikian, jalur parenteral juga membawa risiko lebih besar seperti infeksi atau reaksi alergi yang parah. Oleh karena itu, pemilihan

jalur absorpsi yang tepat adalah keputusan kritis yang didasarkan pada tujuan terapi, sifat zat, dan kondisi pasien.

Efektivitas suatu zat untuk diserap tidak seragam, melainkan dipengaruhi oleh sejumlah faktor penting. Pertama, mekanisme pajanan terhadap sistem organ target sangat menentukan, apakah melalui inhalasi, kontak kulit, atau *ingesti*. Misalnya, pajanan melalui inhalasi dapat menyebabkan absorpsi yang sangat cepat karena luas permukaan paru yang masif dan aliran darah yang sangat kaya. Kedua, konsentrasi zat juga berpengaruh, di mana kadar yang lebih tinggi cenderung meningkatkan laju absorpsi karena adanya gradien konsentrasi yang lebih besar. Fenomena ini sejalan dengan prinsip dasar difusi, di mana pergerakan molekul dari area konsentrasi tinggi ke rendah berlangsung lebih cepat. Ketiga, sifat fisik dan kimia zat itu sendiri, termasuk kelarutan, ukuran partikel, polaritas, dan stabilitas senyawa, memainkan peran penting. Zat yang larut dalam lemak (*lipophilic*) cenderung lebih mudah menembus membran sel yang kaya lipid. Sebaliknya, zat yang larut dalam air (*hydrophilic*) akan memerlukan saluran khusus atau bantuan protein untuk bisa melewati membran. Ukuran partikel juga sangat penting, di mana partikel yang sangat kecil lebih mudah diserap oleh sel dan jaringan. Pemahaman terhadap faktor-faktor ini sangat esensial untuk memprediksi potensi toksisitas, sekaligus merancang formulasi obat yang efektif.

Raising & Hermawatiningsih (2024) menjelaskan bahwa pemahaman mengenai mekanisme absorpsi sangat penting dalam toksikologi. Hal ini karena proses ini menentukan seberapa besar jumlah toksikan yang masuk ke dalam tubuh, yang dikenal sebagai dosis terserap. Jumlah toksikan yang terserap akan memengaruhi tingkat risiko kesehatan yang mungkin ditimbulkan. Oleh karena itu, para ahli toksikologi selalu mempertimbangkan jalur dan efisiensi absorpsi dalam evaluasi keamanan suatu zat. Pengetahuan ini menjadi fondasi dalam pengembangan metode pencegahan dan pengobatan keracunan, seperti menentukan dosis aman atau *Lethal Dose 50 (LD50)*. Konsep bioavailabilitas juga menjadi relevan, yaitu fraksi dari dosis yang diberikan yang akhirnya mencapai sirkulasi sistemik

dalam bentuk tidak berubah. Bioavailabilitas zat yang diberikan secara oral sering kali lebih rendah daripada yang diberikan secara *intravenous* akibat degradasi di saluran cerna dan metabolisme awal di hati. Dengan memahami absorpsi, kita dapat merancang intervensi yang tepat, seperti menggunakan arang aktif untuk mengurangi absorpsi racun yang tertelan. Pengetahuan ini tidak hanya penting untuk toksikologi, tetapi juga untuk farmakologi dan ilmu lingkungan.

Sebagai ilustrasi, serbuk DDT diketahui sulit diserap melalui jalur kulit. Namun, apabila senyawa ini tertelan, tingkat absorpsinya menjadi sangat tinggi. Contoh tersebut menunjukkan bahwa jalur masuk toksikan sangat menentukan seberapa besar zat dapat terserap ke dalam tubuh dan memberikan efek toksik. Ini memperlihatkan pentingnya evaluasi jalur pajanan secara spesifik untuk setiap jenis toksikan. Dengan begitu, kita bisa memahami mengapa suatu zat bisa sangat berbahaya pada satu jalur, tetapi relatif aman pada jalur lainnya. Perbedaan ini disebabkan oleh sifat fisik-kimia dari DDT itu sendiri, yang bersifat *lipophilic* atau mudah larut dalam lemak. Permukaan kulit memiliki lapisan lemak sebagai penghalang alami, sehingga absorpsi zat yang larut dalam lemak menjadi sangat terbatas. Namun, saluran pencernaan memiliki banyak sel yang dirancang untuk menyerap nutrisi dan zat lemak, sehingga jalur ini menjadi gerbang yang sangat efisien bagi DDT.

Proses absorpsi tidak dapat dipisahkan dari pemahaman mengenai sistem organ manusia. Tubuh manusia pada dasarnya tersusun atas substansi kimia seperti oksigen, protein, dan senyawa organik lain yang menjadi penyusun utama setiap organ. Unit terkecil dari tubuh adalah sel, misalnya hepatosit pada hati atau neuron pada sistem saraf, yang semuanya dibangun oleh komponen kimiawi. Sel-sel dengan bentuk dan fungsi yang sama kemudian membentuk jaringan, seperti jaringan epitel, jaringan ikat, jaringan otot, maupun jaringan saraf, yang berinteraksi satu sama lain. Jaringan epitel, misalnya, melapisi saluran pencernaan dan paru, berfungsi sebagai antarmuka utama untuk absorpsi.

Jaringan-jaringan ini selanjutnya berintegrasi menjadi organ, contohnya hati, otak, dan paru, yang masing-masing menjalankan fungsi spesifik. Beberapa organ kemudian bekerja secara sinergis membentuk sistem organ, misalnya sistem pencernaan atau sistem saraf. Akumulasi dari keseluruhan sistem organ inilah yang membentuk organisme manusia secara utuh. Oleh karena itu, absorpsi toksikan pada satu organ atau sistem dapat memengaruhi fungsi keseluruhan tubuh. Sebagai contoh, toksikan yang diserap melalui paru dapat dengan cepat masuk ke sirkulasi darah dan mencapai otak, yang merupakan organ target penting dalam toksikologi neurologis.

Di tingkat mikroskopis, sel yang menjadi dasar setiap organ terdiri atas berbagai struktur penting. Membran sel berfungsi sebagai pelindung sekaligus pengatur keluar masuknya zat. Nukleus berperan sebagai pusat pengendali genetik, sedangkan ribosom bertugas dalam sintesis protein. Lisosom dan peroksisom berperan dalam proses degradasi dan detoksifikasi, sementara mitokondria berfungsi sebagai pusat produksi energi sel. Setiap komponen ini memiliki peran yang saling melengkapi dan menentukan bagaimana zat, termasuk toksikan, dapat diabsorpsi. Kerusakan pada salah satu organel ini, misalnya oleh toksikan, dapat mengganggu fungsi sel dan pada akhirnya berimbas pada keseluruhan organisme.

Dalam mekanisme absorpsi toksikan, membran sel memiliki peran sentral sebagai gerbang utama yang mengatur masuknya zat ke dalam sel. Proses absorpsi berlangsung pada lapisan membran, yang tersusun atas *fosfolipid bilayer* atau lapisan ganda fosfolipid. Struktur ini rapat dan stabil, dengan molekul fosfolipid yang tersusun sedemikian rupa sehingga membentuk penghalang selektif terhadap berbagai zat kimia. Setiap molekul fosfolipid memiliki kepala *hidrofilik* (suka air) yang menghadap ke luar dan ke dalam sel, serta ekor *hidrofobik* (takut air) yang saling berhadapan di bagian tengah. Oleh karena itu, sifat fisik-kimia toksikan harus sesuai agar bisa menembus lapisan ini, terutama bagian *hidrofobik* di dalamnya (Kurniawidjaja et al., 2021).

Selain *fosfolipid*, membran sel juga diperkuat oleh keberadaan molekul protein dan kolesterol. Protein yang tertanam dalam membran tidak hanya

berfungsi sebagai penopang struktural, tetapi juga membentuk saluran air atau pori-pori yang memungkinkan molekul tertentu melewati membran. Protein-protein ini, yang dikenal sebagai protein transmembran, dapat bertindak sebagai saluran atau pembawa (*carrier*) yang memfasilitasi masuknya zat yang tidak dapat menembus lapisan lipid. Kolesterol, yang terletak di antara molekul fosfolipid, membantu menjaga fluiditas dan stabilitas membran, memastikan fungsinya tetap optimal pada suhu tubuh. Dengan demikian, protein membran berperan penting dalam mengatur transportasi selektif, baik untuk zat gizi maupun toksikan.

Struktur membran yang kompleks ini menjadikan sel mampu mengendalikan laju dan jenis absorpsi zat yang masuk. Hal ini juga membantu sel mempertahankan integritas fungsi seluler. Dalam konteks toksikologi, kemampuan toksikan untuk menembus membran sel inilah yang menentukan potensi efek biologisnya terhadap organ target. Semakin mudah toksikan menembus membran, semakin besar pula risiko toksisitasnya. Sebagai contoh, pelarut organik seperti benzena yang sangat *lipophilic* dapat dengan cepat menembus membran sel di seluruh tubuh.

Membran sel adalah lapisan pelindung paling luar yang berfungsi memisahkan bagian dalam sel dari lingkungan eksternal. Peran utamanya adalah menjaga stabilitas internal sel serta mengatur keluar masuknya senyawa yang dibutuhkan maupun yang harus dibuang. Dalam konteks toksikologi, kemampuan suatu toksikan untuk memasuki sel sangat bergantung pada sifat permeabilitas membran. Ini adalah kemampuan membran dalam mengendalikan lalu lintas zat kimia yang melewatinya. Sifat ini secara langsung dipengaruhi oleh komposisi dan struktur membran itu sendiri.

Secara umum, terdapat tiga kategori permeabilitas membran. Pertama, permeabel, di mana pori-pori membran berukuran cukup besar, sehingga memungkinkan molekul baik kecil maupun besar untuk melintas dengan bebas. Kondisi ini jarang ditemukan pada sel hidup karena akan membahayakan integritas sel. Kedua, semipermeabel, jika hanya molekul berukuran kecil yang dapat menembusnya, sehingga molekul besar akan terhambat.

Sebagian besar membran biologis bersifat semipermeabel, memungkinkan molekul kecil seperti air, oksigen, dan karbon dioksida untuk melintas secara bebas. Ketiga, nonpermeabel, di mana tidak terdapat pori-pori yang dapat dilalui, sehingga tidak ada molekul yang bisa menembus membran. Setiap kategori ini menentukan seberapa mudah toksikan dapat diserap.

Selain sifat permeabilitasnya, mekanisme transportasi zat melalui membran juga berperan penting. Mekanisme ini terbagi menjadi tiga jenis utama. Pertama, transpor pasif, yang meliputi difusi sederhana maupun difusi terfasilitasi. Kedua, transpor aktif, yang membutuhkan energi dalam bentuk ATP untuk memindahkan molekul melawan gradien konsentrasi. Terakhir, bulk transport, seperti *endositosis* dan *eksositosis*, yang memindahkan molekul dalam jumlah besar (Kurniawidjaja et al., 2021).

1. Transpor Pasif

Transpor pasif adalah mekanisme perpindahan zat terlarut melintasi membran sel yang terjadi karena adanya gradien konsentrasi. Ini adalah pergerakan dari daerah berkonsentrasi tinggi menuju daerah berkonsentrasi rendah. Proses ini berlangsung secara alami tanpa membutuhkan energi tambahan dari sel. Bentuk transpor pasif mencakup difusi, osmosis, dan difusi terfasilitasi. Mekanisme ini menjadi salah satu cara utama toksikan masuk ke dalam sel.

a. Difusi

Difusi merupakan pergerakan molekul atau ion dari daerah dengan konsentrasi tinggi menuju konsentrasi rendah, hingga mencapai keseimbangan. Proses ini adalah yang paling mendasar dan universal dalam transport zat. Zat yang larut dalam lemak (*lipophilic*), seperti alkohol, asam lemak, dan steroid, dapat dengan mudah berdifusi langsung melewati lapisan ganda fosfolipid (*phospholipid bilayer*) karena struktur membran itu sendiri bersifat *lipophilic*. Sebaliknya, zat yang larut dalam air (*hydrophilic*) atau ion bermuatan memerlukan saluran khusus (protein kanal) untuk melewati membran sel, yang menunjukkan selektivitas proses ini. Faktor-faktor seperti perbedaan konsentrasi, ukuran molekul, dan

suhu memengaruhi kecepatan difusi. Semakin besar perbedaan konsentrasi, semakin cepat laju difusi; semakin kecil ukuran molekul, semakin mudah zat berdifusi; dan suhu yang lebih tinggi dapat meningkatkan laju difusi, mempercepat pergerakan molekul. Fenomena ini menunjukkan bahwa difusi adalah proses yang sangat responsif terhadap kondisi lingkungan dan sifat zat. Contoh nyata adalah pertukaran gas di paru, di mana oksigen dari alveoli berdifusi ke dalam darah yang miskin oksigen.

b. Osmosis

Osmosis adalah bentuk khusus difusi yang melibatkan perpindahan molekul air melalui membran semipermeabel. Air bergerak dari daerah dengan konsentrasi zat terlarut rendah (konsentrasi air tinggi) menuju daerah dengan konsentrasi zat terlarut tinggi (konsentrasi air rendah). Fenomena ini dapat dijelaskan melalui contoh sel darah merah. Jika sel darah merah ditempatkan dalam air murni, air akan masuk ke dalam sel, menyebabkan sel membengkak dan akhirnya pecah (*hemolysis*). Sebaliknya, bila ditempatkan dalam larutan garam hipertonik, air akan keluar dari dalam sel sehingga sel menyusut (*crenation*). Perbedaan konsentrasi zat terlarut ini, yang disebut gradien osmotik, menentukan arah pergerakan air. Proses ini sangat vital dalam menjaga keseimbangan cairan dan volume seluler, serta merupakan target bagi beberapa jenis toksikan yang dapat mengganggu gradien osmotik.

c. Difusi Terfasilitasi

Pada difusi terfasilitasi, zat yang tidak larut dalam lemak, seperti glukosa dan asam amino, memerlukan protein integral pada membran sel untuk melintasi lapisan lipid. Protein ini berfungsi sebagai pembawa (*carrier*) dan bersifat spesifik, hanya dapat mengikat zat tertentu. Setelah zat terikat, protein pembawa akan mengalami perubahan konformasi, melepaskan zat ke sisi lain membran. Banyaknya molekul yang ditransportasi sangat bergantung pada jumlah pembawa yang tersedia serta gradien

konsentrasi. Proses ini dapat dipengaruhi oleh hormon, misalnya insulin yang berperan dalam memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam sel. Meskipun membutuhkan protein, proses ini tidak memerlukan energi, sehingga tetap dikategorikan sebagai transpor pasif. Sifat spesifik protein pembawa ini membuat difusi terfasilitasi sangat penting dalam mengontrol masuknya nutrisi esensial ke dalam sel.

2. Transpor Aktif

Transpor aktif adalah mekanisme perpindahan zat melintasi membran sel dengan memanfaatkan energi dalam bentuk adenosin trifosfat (ATP). Berbeda dengan transpor pasif yang mengikuti gradien konsentrasi, transpor aktif justru menggerakkan zat melawan gradien konsentrasi. Artinya, zat dipindahkan dari daerah dengan konsentrasi rendah menuju daerah dengan konsentrasi tinggi. Proses ini sangat penting untuk menjaga homeostasis seluler, terutama dalam pengangkutan *xenobiotik* ke hati, ginjal, dan sistem saraf pusat. Pengangkutan “mendaki bukit” ini memungkinkan sel untuk mengakumulasi zat yang dibutuhkan atau membuang zat berbahaya, terlepas dari konsentrasinya di lingkungan sekitar.

Mekanisme utama dalam transpor aktif dijalankan oleh pompa ion. Semua sel memiliki pompa ion spesifik yang mengatur perpindahan ion penting seperti natrium, kalium, kalsium, dan magnesium. Salah satu contoh paling penting adalah *sodium-potassium exchange pump* atau *sodium-potassium ATPase*. Pompa ini berfungsi mengeluarkan tiga ion natrium (Na^+) dari dalam sel dan memasukkan dua ion kalium (K^+) ke dalamnya. Proses ini tidak hanya menjaga keseimbangan ion, tetapi juga menciptakan potensial listrik di seluruh membran sel, yang sangat vital untuk fungsi sel saraf dan otot. Pompa ini mengonsumsi energi dalam jumlah besar, bahkan mencapai sekitar 40% dari total ATP yang diproduksi sel (Premkumar, 2004), menunjukkan betapa vitalnya mekanisme ini bagi kelangsungan hidup sel. Kemampuan pompa ini untuk memindahkan ion melawan gradien

konsentrasi juga penting dalam reabsorpsi nutrisi di ginjal dan penyerapan zat gizi di usus.

Selain menggunakan pompa ion, transpor aktif juga dapat berlangsung melalui pembentukan vesikula. Vesikula adalah kantung berlapis membran kecil yang mengangkut zat ke dalam atau ke luar sel. Proses ini terbagi menjadi dua bentuk utama, yaitu *endositosis* dan *eksositosis*. *Endositosis* terjadi ketika sel membawa masuk zat dari lingkungan luar dengan cara melingkupinya ke dalam vesikula. Contohnya termasuk sel-sel imun yang menelan patogen dan sel-sel yang menyerap partikel makanan. Sebaliknya, *eksositosis* adalah proses pelepasan zat dari dalam sel ke luar, seperti pelepasan hormon dari kelenjar endokrin atau neurotransmitter dari neuron.

3. *Bulk Transport*

Bulk transport adalah mekanisme transpor aktif yang memungkinkan sel untuk memindahkan molekul dalam jumlah besar melewati membran plasma. Tidak seperti difusi atau transpor aktif sederhana yang hanya menggerakkan molekul kecil secara individu, *bulk transport* bekerja dengan membentuk vesikula yang dibungkus membran. Proses ini memerlukan energi dalam bentuk adenosin trifosfat (ATP) karena melibatkan perubahan dinamis pada struktur membran sel. Toksik dengan ukuran molekul yang besar atau partikel koloidal, termasuk nanopartikel dan protein toksik, sering kali memasuki sel melalui jalur ini, bukan melalui difusi.

a. Endositosis

Endositosis adalah proses masuknya molekul atau partikel dari luar ke dalam sel dengan membungkusnya menggunakan membran plasma hingga membentuk vesikula. Mekanisme ini sangat penting untuk fungsi seluler, mulai dari akuisisi nutrisi hingga pertahanan imun. Terdapat beberapa bentuk endositosis, yang dibedakan berdasarkan jenis dan ukuran materi yang ditelan:

- 1) *Fagositosis (cell eating)*: Ini adalah proses yang sangat penting dalam sistem kekebalan tubuh. Sel menelan partikel padat

berukuran besar, seperti fragmen sel yang rusak, debris seluler, atau mikroorganisme seperti bakteri dan virus. Proses ini umum terjadi pada sel fagosit profesional seperti makrofag dan neutrofil. Dalam konteks toksikologi, partikel polusi atau material asing berukuran mikro yang terhirup ke paru dapat dikeluarkan atau dinetralkan melalui proses fagositosis oleh makrofag alveolar.

- 2) Pinositosis (*cell drinking*): Proses ini melibatkan penelanan cairan ekstraseluler beserta semua molekul terlarut di dalamnya. Pinositosis sering disebut *cell drinking* karena sel mengambil sampel cairan eksternal secara acak. Proses ini tidak selektif dan berfungsi untuk menyerap nutrisi dalam jumlah banyak dan terus-menerus. Toksin non-spesifik atau zat terlarut dalam cairan jaringan juga dapat secara tidak sengaja terabsorpsi ke dalam sel melalui pinositosis, terutama di sel-sel endotel yang melapisi pembuluh darah kapiler.
- 3) Endositosis yang dimediasi reseptor (RME): Ini adalah bentuk *bulk transport* yang paling spesifik dan efisien. Reseptor protein khusus pada permukaan membran sel mengenali dan mengikat molekul target tertentu (misalnya hormon, vitamin, transferin yang membawa besi, atau protein plasma). Setelah ikatan terbentuk, membran melipat ke dalam untuk membentuk vesikula yang disebut vesikula berlapis klatrin (*clathrin-coated vesicles*). Mekanisme ini sering dimanfaatkan oleh virus dan beberapa toksin (seperti toksin kolera) untuk masuk ke sel, menunjukkan bagaimana toksin dapat “membajak” jalur alami seluler. RME memungkinkan sel untuk mengimpor zat dalam konsentrasi tinggi bahkan ketika zat tersebut langka di lingkungan luar.

Endositosis memungkinkan sel memperoleh zat-zat esensial yang tidak dapat melintasi membran secara difusi, sekaligus berfungsi sebagai mekanisme pertahanan, misalnya ketika sel imun menelan patogen. Di sisi lain, ini juga merupakan jalur

penting bagi toksikan tertentu untuk melewati membran sel secara utuh.

b. Eksositosis

Eksositosis adalah proses sebaliknya dari endositosis, yakni pelepasan molekul dalam jumlah besar dari dalam sel ke luar lingkungan ekstraseluler. Ini adalah mekanisme kunci untuk komunikasi sel dan ekskresi limbah. Molekul yang akan dikeluarkan (misalnya protein yang baru disintesis, neurotransmitter, atau sisa metabolisme) dikemas dalam vesikula yang berasal dari aparatus Golgi atau Retikulum Endoplasma. Vesikula tersebut bergerak menuju membran plasma, kemudian berfusi dengan membran, sehingga isinya dilepaskan. Eksositosis berperan penting dalam:

- 1) Sekresi Hormon dan Enzim: Kelenjar endokrin melepaskan hormon (seperti insulin dari sel β pankreas) ke dalam darah melalui eksositosis. Demikian pula, sel pankreas melepaskan enzim pencernaan ke duodenum.
- 2) Komunikasi Saraf: Pelepasan neurotransmitter (seperti asetilkolin atau dopamin) di celah sinaps saraf dipicu oleh masuknya ion kalsium (Ca^{2+}) yang menyebabkan vesikula sinaptik berfusi dengan membran presinaptik.
- 3) Perbaikan Membran: Eksositosis juga dapat berfungsi untuk memasukkan lipid dan protein baru ke dalam membran plasma, membantu perbaikan dan pertumbuhan sel.
- 4) Ekskresi Limbah Seluler: Sisa-sisa yang tidak tercerna dari endositosis (*residual bodies*) dapat dikeluarkan dari sel melalui eksositosis, yang merupakan mekanisme untuk menjaga homeostasis internal seluler.

Proses eksositosis ini memerlukan energi ATP yang substansial, terutama untuk pergerakan vesikula sepanjang sitoskeleton dan untuk perubahan konformasi membran. Selain ATP, ion kalsium (Ca^{2+}) berperan sangat penting sebagai pemicu utama

(regulator) pelepasan vesikula yang disimpan, terutama dalam sel saraf dan endokrin.

Perpindahan partikel dengan ukuran besar ke dalam sel tidak dapat berlangsung melalui difusi sederhana, melainkan melalui mekanisme khusus yaitu pinositosis dan fagositosis. Pada pinositosis (sering disebut *cell drinking*), sel melakukan penelanan terhadap cairan dari lingkungan sekitarnya, termasuk molekul terlarut di dalamnya. Sementara itu, fagositosis (*cell eating*) memungkinkan sel untuk menelan partikel yang berukuran lebih besar, seperti fragmen sel, bahan asing, atau mikroorganisme, seperti yang dilakukan oleh sel darah putih untuk membersihkan infeksi. Proses ini terjadi ketika ekstensi sitoplasma membungkus partikel lalu membentuk vesikula yang masuk ke dalam sel (Waugh & Grant, 2014).

Walaupun mekanisme pinositosis dan fagositosis penting, sebagian besar bahan kimia justru melintasi membran sel melalui proses difusi. Sebagai contoh, pelarut organik dapat diserap melalui kulit, sedangkan etanol umumnya diserap lewat saluran pencernaan. Dalam banyak kasus, bahan kimia diasumsikan berpindah melewati membran dengan cara difusi, kecuali terdapat bukti bahwa perpindahan tersebut dimediasi oleh reseptor atau mekanisme transportasi aktif tertentu (Luttrell *et al.*, 2008). Asumsi ini dibuat karena difusi adalah proses yang paling efisien dan paling umum untuk molekul-molekul kecil.

Proses absorpsi toksikan sendiri paling banyak terjadi pada tiga jalur utama, yaitu saluran pencernaan, paru, dan kulit. Namun, absorpsi juga bisa berlangsung melalui jalur lain seperti *subkutis*, rongga *peritoneum*, maupun otot. Dalam konteks farmakologi maupun toksikologi, para ahli membedakan antara jalur enteral dan parenteral. Jalur enteral meliputi semua jalur yang terkait dengan sistem pencernaan, termasuk *sublingual* (di bawah lidah, untuk absorpsi cepat), oral (melalui mulut, yang paling umum), dan rektal. Sebaliknya, jalur parenteral mencakup semua jalur lain

di luar saluran cerna, seperti *intravena* (langsung ke vena, memberikan efek tercepat), *intramuskular* (ke otot, untuk efek yang lebih lambat dan berkelanjutan), *intraperitoneal* (ke rongga perut), dan *subkutan* (di bawah kulit, untuk zat yang memerlukan absorpsi lambat) (Klaassen, 2013).

Distribusi

Distribusi merupakan proses pergerakan toksikan yang telah terserap dari lokasi pajanan menuju berbagai jaringan atau organ dalam tubuh melalui sistem peredaran darah maupun limfatik (Klaassen & Watkins, 2015). Proses ini menandai fase kedua dari *toksikokinetika* setelah senyawa berbahaya tersebut berhasil melewati sawar absorpsi awal. Setelah melalui tahap absorpsi, toksikan tidak hanya berada di dalam darah, tetapi juga akan tersebar ke jaringan sesuai dengan sifat fisikokimia dan mekanisme transportasinya. Perpindahan ini berlangsung melalui mekanisme lintasan membran sel yang berbeda-beda tergantung pada karakteristik senyawa, seperti ukuran molekul dan muatan listriknya. Kecepatan dan jangkauan distribusi ini sangat penting dalam menentukan konsentrasi akhirnya pada organ target di mana ia dapat menimbulkan efek toksik.

Toksikan yang bersifat lipofilik (mudah larut dalam lemak) cenderung terakumulasi di jaringan adiposa, sehingga jaringan lemak sering berfungsi sebagai tempat penyimpanan jangka panjang bagi senyawa tersebut. Akumulasi pada jaringan lemak ini dapat memperlambat eliminasi toksikan, memperpanjang *half-life* senyawa tersebut di dalam tubuh. Sebaliknya, toksikan yang hidrofilik (larut dalam air) lebih banyak ditemukan di dalam darah atau cairan tubuh lainnya, karena mudah larut dalam lingkungan berair. Konsentrasi yang tinggi dalam cairan tubuh menyebabkan distribusinya cenderung lebih cepat ke organ-organ yang beraliran darah tinggi, tetapi tidak bertahan lama. Oleh karena itu, sifat kelarutan ini menjadi penentu utama apakah toksikan akan tersimpan atau segera dieliminasi dari sistem biologis.

Sejumlah faktor turut memengaruhi proses distribusi toksikan dalam tubuh, dan pemahaman faktor ini sangat penting untuk memprediksi toksisitas (Kurniawidjaja et al., 2021):

1. Laju aliran darah ke jaringan

Semakin tinggi aliran darah ke suatu organ, maka semakin cepat pula distribusi toksikan terjadi, karena darah adalah media utama transportasinya. Organ-organ seperti paru, hati, jantung, dan ginjal menerima aliran darah yang sangat tinggi, sehingga toksikan akan mencapai organ-organ vital ini lebih dulu dan dalam konsentrasi yang lebih besar. Sebaliknya, jaringan dengan aliran darah rendah seperti tulang, kulit, dan jaringan adiposa akan menerima toksikan lebih lambat, meskipun pada akhirnya dapat menjadi lokasi penyimpanan jangka panjang. Tingkat perfusi ini menjelaskan mengapa toksisitas akut sering terlihat pada organ-organ yang perfusinya tinggi.

2. Kemampuan melewati saluran kapiler

Toksikan harus berpindah dari darah menuju cairan *interstitial* dan akhirnya ke jaringan, melewati dinding kapiler yang permeabel. Kemampuan ini sangat bergantung pada ukuran molekul toksikan; molekul kecil biasanya dapat melewati pori-pori kapiler dengan mudah. Namun, beberapa jaringan memiliki sawar kapiler yang ketat (*tight junctions*), seperti *blood-brain barrier*, yang secara efektif membatasi akses sebagian besar senyawa. Hanya toksikan yang sangat *lipofilik* atau yang memiliki sistem transpor spesifik yang dapat melintasi sawar pelindung ini untuk masuk ke sistem saraf pusat.

3. Kemampuan melintasi membran sel

Hal ini secara langsung dipengaruhi oleh sifat lipofilik atau hidrofilik toksikan tersebut, karena membran sel didominasi oleh lapisan ganda lipid. Toksikan *lipofilik* cenderung dapat menembus membran sel dengan difusi pasif yang cepat, memungkinkan akses mudah ke dalam sel dan organ. Sebaliknya, toksikan *hidrofilik* akan memerlukan protein transpor spesifik atau harus melalui proses pinositosis untuk masuk ke dalam sel. Selain itu, derajat ionisasi (*pKa*) toksikan dan pH

lingkungan di sekitarnya juga memengaruhi kemampuan melintasi membran, sebab hanya bentuk non-terionisasi (tidak bermuatan) yang umumnya dapat menembus sawar lipid.

4. Ikatan toksikan dengan jaringan

Variabel ini merupakan kunci, sebab beberapa organ menunjukkan afinitas tinggi terhadap senyawa tertentu yang menyebabkan akumulasi spesifik dan *depo* penyimpanan. Contohnya, timbal memiliki afinitas tinggi terhadap matriks mineral tulang, sementara kadmium cenderung terikat pada protein metalotionein dalam hati dan ginjal. Ikatan ini dapat bersifat *irreversible* atau *reversible*, yang memengaruhi pelepasan toksikan kembali ke sirkulasi sistemik. Ikatan pada jaringan penyimpanan ini penting karena dapat mengurangi konsentrasi toksikan di tempat kerja yang sebenarnya, tetapi juga berpotensi menyebabkan toksisitas di tempat penyimpanan itu sendiri dalam jangka panjang.

5. Mekanisme transpor aktif

Ini memainkan peran penting, memungkinkan toksikan berpindah ke dalam jaringan bahkan ketika melawan gradien konsentrasi, dari area konsentrasi rendah ke area konsentrasi tinggi. Transpor aktif melibatkan protein pembawa spesifik (*carrier proteins*) yang membutuhkan energi (ATP). Sistem transpor ini sering kali merupakan jalur eliminasi di hati atau ginjal, tetapi juga dapat berfungsi sebagai mekanisme distribusi di mana toksikan diangkut secara selektif ke dalam sel target. Contohnya adalah *organic anion transporters* (OAT) dan *organic cation transporters* (OCT) yang memfasilitasi pergerakan senyawa di berbagai jaringan.

Setelah mengalami proses distribusi, toksikan dalam tubuh dapat disimpan di beberapa lokasi tertentu. Tempat penyimpanan ini berfungsi sebagai *reservoir* yang dapat menahan toksikan untuk sementara waktu, bahkan dalam jangka panjang, sebelum akhirnya dimobilisasi kembali ke sirkulasi darah. Konsep penyimpanan ini sangat penting dalam penentuan Volume Distribusi (Vd), di mana toksikan yang sangat terikat pada jaringan

akan menunjukkan V_d yang besar. Lokasi utama penyimpanan toksikan antara lain (Kurniawidjaja et al., 2021):

1. Protein Plasma

Protein dalam plasma darah berperan penting sebagai pengikat *xenobiotik* maupun senyawa endogen tubuh. Albumin merupakan protein utama yang memiliki kemampuan paling luas dalam mengikat berbagai jenis senyawa, baik obat maupun bahan kimia beracun, karena memiliki banyak situs ikatan yang non-spesifik. Selain albumin, protein lain seperti globulin, lipoprotein (penting untuk mengangkut senyawa *lipofilik*), dan glikoprotein juga berfungsi dalam pengikatan toksikan, meskipun dalam kapasitas yang lebih terbatas. Ikatan protein-toksikan ini bersifat reversibel; hanya toksikan bebas (*unbound*) yang dapat berdifusi menembus membran kapiler, didistribusikan ke jaringan, dan dimetabolisme. Oleh karena itu, ikatan protein yang tinggi dapat secara signifikan mengurangi toksisitas akut tetapi memperpanjang waktu paruh senyawa dalam tubuh. Selain itu, terjadi kompetisi antar senyawa untuk situs ikatan yang sama, yang dapat menyebabkan peningkatan kadar toksikan bebas jika ada obat lain yang diberikan bersamaan.

2. Hati dan Ginjal

Hati dan ginjal menjadi organ penyimpanan utama bagi berbagai bahan kimia berbahaya karena keduanya merupakan pusat utama metabolisme (*biotransformasi*) dan ekskresi tubuh. Akibat tingginya laju aliran darah dan aktivitas enzimatik, toksikan seringkali tersimpan sementara di organ-organ ini selama proses biotransformasi dan persiapan untuk dikeluarkan dari tubuh. Akumulasi ini meningkatkan kerentanan kedua organ terhadap cedera. Pada organ ini juga ditemukan protein pengikat khusus, yaitu metallothionein (MT), yang merupakan protein kaya sistein yang berperan penting dalam mengikat logam berat seperti kadmium, seng, dan tembaga. MT bertindak sebagai mekanisme detoksifikasi seluler, secara efektif menahan logam agar tidak mencapai target intraseluler yang sensitif.

MT juga memfasilitasi perpindahan logam dari hati ke ginjal untuk diekskresikan, meskipun pada konsentrasi tinggi, logam yang terikat MT ini dapat menyebabkan nefrotoksisitas.

3. Jaringan Lemak

Senyawa yang bersifat lipofilik (larut lemak) cenderung dengan mudah menembus membran sel dan kemudian terakumulasi di jaringan adiposa yang kaya lipid. Senyawa yang memiliki koefisien partisi air/lemak ($\log P$) tinggi akan mencari lingkungan non-polar ini. Karena jaringan adiposa memiliki perfusi darah yang relatif rendah dan sifat metabolik yang lambat, serta toksikan *lipofilik* sangat stabil di dalamnya, senyawa tersebut dapat bertahan lama, bahkan hingga bertahun-tahun. Akumulasi jangka panjang ini menimbulkan kekhawatiran karena berpotensi dilepaskan secara perlahan. Beberapa contoh senyawa berbahaya yang sering tersimpan di jaringan lemak adalah DDT (dan metabolitnya), dieldrin, dan *polychlorinated biphenyls* (PCB), yang dikenal sebagai Persistent Organic Pollutants (POPs). Keberadaan POPs di jaringan lemak juga berperan dalam biomagnifikasi melalui rantai makanan.

4. Tulang

Tulang juga berfungsi sebagai lokasi penyimpanan penting bagi beberapa toksikan, terutama logam seperti fluorida, timbal, dan strontium, karena kesamaan kimiawi mereka dengan konstituen mineral tulang. Mekanisme penyimpanan terjadi melalui dua cara: pertukaran ion permukaan (proses cepat, reversibel) dan penggabungan ke dalam kristal hidroksiapatit (proses lambat, jangka panjang). Misalnya, ion fluorida (F^-) dapat menggantikan gugus hidroksil (OH^-) pada matriks kristal, sementara timbal (Pb^{2+}) dan strontium dapat menggantikan kalsium (Ca^{2+}). Zat-zat yang tersimpan dalam tulang dapat dilepaskan kembali, terutama saat terjadi proses resorpsi tulang oleh *osteoklas*. Pelepasan ini sering terjadi pada kondisi osteoporosis, kehamilan (untuk memasok kalsium), atau malnutrisi, yang dapat menyebabkan pajanan sekunder yang signifikan, misalnya pelepasan timbal dari

tulang dapat menyebabkan neurotoksisitas bertahun-tahun setelah pajanan awal berhenti.

Penyimpanan toksikan di berbagai jaringan tubuh ini dapat berperan sebagai mekanisme sementara untuk menahan senyawa beracun dan mengurangi toksisitas akut. Namun, pelepasan kembali toksikan dari tempat penyimpanan, misalnya saat metabolisme berubah, terjadi penyakit tulang, atau mobilisasi jaringan (seperti penurunan berat badan yang drastis), dapat meningkatkan risiko keracunan sekunder yang berbahaya bagi kesehatan. Memahami dinamika *reservoir* ini sangat fundamental dalam pengelolaan pajanan kronis.

Metabolisme

Metabolisme merupakan proses biotransformasi zat asing (*xenobiotika*) di dalam tubuh yang dikatalisis oleh enzim, dengan tujuan mengubah senyawa tersebut menjadi bentuk lain (Raising & Hermawatiningsih, 2024). Proses ini dapat menghasilkan metabolit aktif (bioaktivasi) yang justru lebih beracun dibanding senyawa induknya, atau sebaliknya menjadi metabolit tidak aktif (*detoksifikasi*) yang lebih mudah diekskresikan. Dengan demikian, metabolisme memiliki peran ganda, baik sebagai mekanisme perlindungan dalam membersihkan tubuh dari zat berbahaya. Di sisi lain, proses biotransformasi ini juga berpotensi menyebabkan peningkatan toksisitas jika menghasilkan senyawa antara yang sangat reaktif. Keseimbangan antara detoksifikasi dan bioaktivasi inilah yang menentukan dampak akhir paparan zat asing terhadap kesehatan organisme.

Dalam konteks toksikologi, metabolisme erat kaitannya dengan dua konsep penting yang menjelaskan nasib zat asing di lingkungan, yaitu persistensi dan biokonsentrasi. Persistensi merujuk pada kemampuan suatu *xenobiotika* atau metabolitnya untuk bertahan dalam tubuh tanpa mengalami degradasi atau perubahan yang berarti. Senyawa yang persisten biasanya sulit dieliminasi oleh mekanisme biotransformasi tubuh, sehingga cenderung bertahan dalam waktu yang lama. Akibatnya, zat-zat ini berpotensi menumpuk secara kronis di dalam jaringan, terutama jaringan lemak, dalam jangka waktu yang panjang. Hubungan ini menunjukkan bahwa

efektivitas metabolisme sangat menentukan apakah suatu zat akan menjadi persisten atau mudah dibuang dari sistem biologis.

Sementara itu, biokonsentrasi adalah proses pengambilan dan akumulasi *xenobiotika* dari lingkungan perairan secara langsung oleh organisme akuatik. Jalur pajanan zat asing ini dapat terjadi melalui berbagai cara, termasuk ingesti (menelan makanan), penyerapan melalui insang, maupun penetrasi lewat epitel permukaan tubuh. Proses biokonsentrasi menyebabkan konsentrasi *xenobiotika* dalam tubuh organisme menjadi jauh lebih tinggi dibandingkan konsentrasinya di lingkungan air sekitarnya. Tingginya rasio akumulasi ini menunjukkan betapa pentingnya peran metabolisme dalam mencegah penumpukan zat-zat *lipofilik* yang masuk ke sistem. Jika metabolisme tidak efisien, zat yang terbiokonsentrasi akan terus terakumulasi, berpotensi memicu keracunan dan transfer ke tingkat trofik yang lebih tinggi.

Metabolisme, yang sering juga disebut biotransformasi, merupakan proses penting dalam tubuh yang berfungsi untuk mengubah sifat suatu toksikan. Mekanisme ini dirancang untuk memodifikasi struktur kimia zat asing agar menjadi lebih mudah dieliminasi dari sistem biologis. Pada dasarnya, biotransformasi berfungsi sebagai garis pertahanan utama melawan masuknya berbagai *xenobiotika* berbahaya ke dalam tubuh. Secara keseluruhan, proses kompleks ini memiliki beberapa tujuan utama yang saling mendukung untuk melindungi integritas seluler dan organ. Tujuan-tujuan ini berfokus pada perubahan sifat fisikokimia zat asing sehingga mereka tidak lagi berbahaya dan dapat dikeluarkan secepatnya (Kurniawidjaja et al., 2021).

1. Mengubah sifat fisikokimia toksikan, khususnya dengan menurunkan sifat lipofiliknya. Sebagian besar toksikan memiliki karakteristik larut dalam lemak (*lipofilik*), yang memungkinkan mereka bertahan lama di jaringan tubuh, terutama jaringan lemak. Karakteristik ini membuat senyawa tersebut sulit dieliminasi dan cenderung terakumulasi dalam jaringan tubuh. Melalui serangkaian reaksi enzimatik, senyawa *lipofilik* diubah strukturnya menjadi bentuk yang memiliki daya larut le-

bih baik dalam air. Proses modifikasi ini sangat penting agar senyawa tersebut dapat lebih mudah ditangani dan diproses lebih lanjut oleh sistem biologis untuk pembuangan.

2. Membentuk senyawa hidrofilik atau meningkatkan polaritas senyawa. Peningkatan polaritas ini adalah kunci utama agar toksikan menjadi lebih mudah larut dalam lingkungan air di dalam tubuh. Senyawa yang lebih polar kemudian dapat dialirkan dengan efisien melalui sirkulasi darah dan dibawa menuju organ eliminasi utama. Organ-organ seperti ginjal dan hati dapat menangani senyawa polar ini jauh lebih baik dibandingkan dengan senyawa yang larut lemak. Oleh karena itu, langkah peningkatan polaritas adalah prasyarat penting agar zat-zat asing dapat diekskresikan melalui *urine* atau empedu.
3. Mempermudah proses ekskresi toksikan dari tubuh. Senyawa hasil biotransformasi yang telah diubah menjadi bentuk yang lebih polar dapat dibuang secara efektif melalui *urine*, empedu, atau bahkan keringat. Proses pengeluaran ini sangat penting untuk mencegah zat berbahaya bertahan dan terakumulasi dalam tubuh pada konsentrasi yang toksik. Dengan membuang metabolit ini, sistem biologis mempertahankan *homeostasis* dan mencegah dampak kesehatan jangka panjang yang merugikan. Secara keseluruhan, mekanisme ekskresi ini adalah bentuk pertahanan biologis yang esensial untuk menjaga tubuh tetap aman dari akumulasi *xenobiotika* berbahaya.

Metabolisme adalah proses kompleks ini bertujuan untuk melindungi tubuh dari potensi bahaya senyawa asing dengan cara mengubah, menetralkan, atau membuangnya. Untuk mencapai tujuan perlindungan ini, metabolisme melibatkan beberapa tahapan penting yang bekerja secara berurutan dan terkoordinasi. Tahapan-tahapan ini mencakup modifikasi struktur toksikan, konjugasi, dan akhirnya proses eliminasi dari sistem tubuh. Pemahaman mengenai urutan dan fungsi dari setiap tahapan ini sangat vital dalam kajian toksikologi untuk memprediksi nasib suatu zat asing (Kurniawidjaja et al., 2021):

1. Eliminasi zat dalam bentuk asal melalui proses ekskresi yang sederhana. Ekskresi ini melibatkan pembuangan toksikan yang belum meng-

alami perubahan struktur kimia secara langsung dari tubuh. Jalur ekskresi untuk zat yang tidak termetabolisme ini dapat terjadi melalui beberapa organ, seperti ginjal, hati, paru, atau kulit. Meskipun jarang terjadi pada zat yang sangat *lipofilik*, eliminasi ini berlaku untuk senyawa yang memang sudah memiliki sifat cukup polar. Proses ini menunjukkan bahwa tidak semua *xenobiotika* harus melalui modifikasi biotransformasi sebelum dikeluarkan dari sistem tubuh.

2. Modifikasi struktur toksikan yang bertujuan utama meningkatkan sifat hidrofilitasnya. Modifikasi ini mengubah senyawa asing yang awalnya bersifat *lipofilik* (larut lemak) menjadi lebih polar atau lebih mudah larut dalam air. Peningkatan kelarutan dalam air ini secara drastis memudahkan distribusi senyawa melalui sistem sirkulasi darah. Dengan distribusi yang efisien, proses ini secara langsung mempercepat pengeluaran zat asing tersebut dari tubuh. Modifikasi struktur ini merupakan inti dari reaksi biotransformasi Fase I yang mempersiapkan senyawa untuk tahap konjugasi.
3. Modifikasi struktur untuk *detoksifikasi* zat, di mana senyawa beracun diubah menjadi bentuk yang kurang berbahaya atau tidak aktif. Reaksi *detoksifikasi* ini adalah fungsi perlindungan utama yang menetralkan potensi kerusakan dari suatu toksikan. Namun, perlu diakui bahwa proses metabolisme juga dapat menghasilkan metabolit reaktif yang justru lebih berbahaya dibandingkan senyawa asalnya. Fenomena yang tidak diinginkan ini dikenal sebagai bioaktivasi, di mana zat yang awalnya relatif jinak diubah menjadi agen yang sangat toksik. Dengan demikian, *detoksifikasi* dan bioaktivasi mewakili dua kemungkinan hasil yang berlawanan dari proses modifikasi struktural ini.
4. Mekanisme pertahanan tambahan yang bekerja di luar biotransformasi enzimatik. Mekanisme ini mencakup peran sistem imun tubuh yang membantu mengenali dan menetralkan toksikan yang masuk. Selain itu, tubuh juga mengembangkan daya toleransi terhadap zat tertentu, yang memungkinkan organ menahan kerusakan akibat paparan berulang. Kedua sistem pertahanan ini berkolaborasi dengan metabolisme untuk memperkuat perlindungan biologis secara

keseluruhan. Mekanisme tambahan ini esensial untuk adaptasi jangka panjang organisme dalam menghadapi lingkungan yang mengandung berbagai *xenobiotika*.

Seluruh jaringan tubuh pada dasarnya memiliki enzim yang mampu melakukan metabolisme terhadap berbagai bahan kimia asing. Meskipun demikian, hati menempati posisi yang paling dominan dalam proses biotransformasi ini dibandingkan dengan organ lainnya. Dominasi ini disebabkan karena hati memiliki konsentrasi enzim metabolisme tertinggi, menjadikannya pusat utama proses tersebut. Dengan demikian, hati menjadi situs utama berlangsungnya metabolisme, baik untuk *detoksifikasi* senyawa berbahaya maupun bioaktivasi *xenobiotika* (Luttrell et al., 2008). Peran sentral hati ini menegaskan posisinya sebagai organ pertahanan vital yang mengelola nasib sebagian besar zat asing dalam tubuh.

Pada tingkat seluler, terdapat dua bagian penting di dalam sel hati (*hepatosit*) yang berperan sebagai lokasi utama metabolisme. Kedua lokasi utama tersebut adalah retikulum endoplasma dan mitokondria, yang menjalankan fungsi enzimatik berbeda. Retikulum endoplasma, khususnya retikulum endoplasma halus, menjadi tempat berlangsungnya banyak reaksi biotransformasi tahap awal, seperti oksidasi, reduksi, dan hidrolisis (Fase I). Di sisi lain, mitokondria berperan dalam proses metabolisme yang membutuhkan suplai energi yang stabil dan berkaitan erat dengan reaksi oksidatif spesifik. Kolaborasi antara kedua organel ini memastikan bahwa *xenobiotika* diproses secara bertahap dan efisien untuk diubah menjadi metabolit yang siap dibuang.

Proses metabolisme atau biotransformasi dalam tubuh terbagi menjadi dua tipe utama berdasarkan hasil akhirnya, yaitu *detoksifikasi* dan bioaktivasi. Kedua tipe reaksi ini memiliki peran sangat penting dalam menentukan nasib akhir suatu *xenobiotika* (zat asing) di dalam organisme. Hasilnya akan menentukan apakah zat tersebut akan berkurang bahayanya dan mudah diekskresikan, atau justru mengalami peningkatan toksisitas. Perbedaan antara detoksifikasi dan bioaktivasi terletak pada sifat reaktif dan bahaya dari metabolit yang dihasilkan. Pemisahan menjadi dua tipe

ini membantu para ahli toksikologi memahami mekanisme molekuler di balik respon tubuh terhadap zat kimia berbahaya.

1. Detoksifikasi

Detoksifikasi adalah mekanisme alami tubuh yang bertujuan untuk mengubah *xenobiotika* menjadi bentuk yang secara kimiawi kurang berbahaya. Proses ini pada umumnya melibatkan konversi senyawa *lipofilik* (larut dalam lemak) menjadi senyawa *hidrofilik* (larut dalam air). Senyawa *hidrofilik* ini kemudian menjadi lebih mudah diekskresikan melalui jalur eliminasi utama seperti *urine* atau empedu. Dengan mengurangi potensi toksisitas dan mempercepat pembuangan, *detoksifikasi* berfungsi sebagai sistem pertahanan biologis yang vital. Tanpa mekanisme yang efisien ini, banyak senyawa beracun akan bertahan lebih lama dalam tubuh, yang pada akhirnya dapat menimbulkan dampak kesehatan serius dan kronis.

2. Bioaktivasi

Berbeda secara fundamental dengan *detoksifikasi*, bioaktivasi justru dapat meningkatkan toksisitas suatu *xenobiotika*. Dalam proses ini, senyawa induk yang secara kimia relatif stabil diubah menjadi metabolit yang jauh lebih reaktif atau bahkan secara inheren lebih beracun. Contoh klasik yang sering dijadikan rujukan adalah metabolisme karbon tetraklorida (CCl_4), yang diubah menjadi radikal *triklorometil* beracun. Bioaktivasi umumnya dikatalisis oleh enzim *Sitokrom P-450 Monooksigenase* (CYP), meskipun enzim lain dapat mengambil peran penting dalam kondisi tertentu. Hasil dari proses ini adalah pembentukan produk reaktif yang berbahaya, seperti radikal bebas, yang dapat mengganggu dan merusak struktur biologis seluler.

Proses bioaktivasi dapat menghasilkan berbagai produk reaktif, seperti *epoksida*, senyawa *N-hidroksilasi*, radikal bebas, dan *superoksida*. Senyawa-senyawa intermediat yang reaktif ini memiliki kecenderungan tinggi untuk berikatan dengan makromolekul seluler vital. Potensi kerusakan utama termasuk interaksi dengan DNA, protein, dan lipid membran sel, yang dapat menyebabkan stres oksidatif. Kerusakan

makromolekuler ini pada akhirnya berpotensi merusak struktur sel dan memicu disfungsi pada organ target. Oleh karena itu, bioaktivasi menjadi mekanisme penting yang menjelaskan mengapa beberapa senyawa relatif tidak berbahaya sebelum dimetabolisme oleh tubuh.

Biotransformasi *xenobiotik* merupakan proses penting dalam toksikologi yang melibatkan aktivitas berbagai enzim spesifik. Enzim-enzim ini bekerja untuk mengubah senyawa asing menjadi bentuk yang lebih mudah diekskresikan. Namun, aktivitas enzimatik ini juga bertanggung jawab dalam pembentukan metabolit yang lebih toksik pada kasus bioaktivasi. Untuk memudahkan pemahaman, sistem enzim dalam biotransformasi ini dapat diklasifikasikan ke dalam empat kategori utama berdasarkan jenis reaksi kimia yang dikatalisisnya. Keempat kategori reaksi ini mencakup hidrolisis, reduksi, oksidasi, dan konjugasi, yang semuanya bekerja secara terkoordinasi (Budirohmi et al., 2025):

1. Hidrolisis

Kategori pertama adalah Hidrolisis, yaitu proses yang memanfaatkan enzim untuk memecah ikatan kimia dengan bantuan molekul air (H₂O). Salah satu enzim utama yang berperan dalam reaksi ini adalah *carboxylesterase*, yang secara spesifik memecah *ester* atau *amida* menjadi produk berupa asam dan alkohol. Reaksi pemecahan ini secara umum meningkatkan sifat polar dari molekul *xenobiotika* yang sedang diproses. Dengan meningkatnya kepolaran, metabolit hasil hidrolisis menjadi lebih mudah larut dalam air. Peningkatan polaritas ini pada akhirnya sangat memudahkan proses eliminasi dan ekskresi senyawa dari tubuh.

2. Reduksi

Kategori kedua adalah Reduksi, sebuah proses biotransformasi yang didefinisikan sebagai penambahan elektron atau pengurangan oksigen dari suatu molekul. Enzim yang sering berperan dalam mengkatalisis tahap ini adalah *carbonyl reductase*, yang memiliki kemampuan mereduksi gugus karbonil menjadi gugus alkohol. Reaksi reduksi ini memiliki karakteristik khusus karena biasanya berlangsung secara

dominan pada kondisi *anaerob* (tanpa oksigen). Mekanisme reduksi ini sangat penting dan berperan penting dalam upaya tubuh untuk mengurangi toksisitas beberapa senyawa kimia. Sama seperti hidrolisis, produk reduksi sering kali menjadi substrat yang lebih siap untuk masuk ke tahap konjugasi berikutnya (Fase II).

3. Oksidasi

Kategori ketiga, Oksidasi, adalah jalur utama dan paling umum dalam metabolisme *xenobiotik* di mana senyawa mengalami penambahan oksigen atau kehilangan elektron. Enzim yang paling dominan dan vital dalam reaksi ini adalah sistem *cytochrome P450* (CYP), yang berlokasi terutama di retikulum endoplasma hati. Sistem CYP ini memiliki peran sentral dan penting dalam oksidasi berbagai macam substrat, mulai dari obat-obatan hingga bahan kimia industri dan senyawa alami. Reaksi oksidasi ini seringkali menjadi tahap awal dan penentu, yang berfungsi untuk memperkenalkan gugus fungsional baru pada molekul asing. Penambahan gugus fungsional inilah yang kemudian membuka jalan bagi reaksi konjugasi berikutnya yang terjadi pada Fase II biotransformasi.

4. Konjugasi

Kategori keempat adalah Konjugasi, yang merupakan tahap biotransformasi lanjutan (Fase II) yang sangat penting. Proses ini menggabungkan *xenobiotik* atau metabolit yang telah diubah pada Fase I dengan senyawa endogen alami tubuh. Tujuannya adalah untuk secara drastis meningkatkan kelarutannya dalam air, sehingga molekul tersebut menjadi sangat polar. Enzim utama yang berperan penting dalam tahap ini adalah *UDP-glucuronosyltransferase* (UGT), yang membantu proses yang disebut *glukuronidasi*. Konjugasi secara keseluruhan berfungsi utama untuk mempercepat eliminasi senyawa beracun dari tubuh, sekaligus secara efektif mengurangi toksisitasnya.

Dengan adanya keempat kategori enzim tersebut, tubuh memiliki sistem pertahanan biologis yang kompleks dan sangat terperinci. Sistem ini dirancang secara canggih untuk mengelola dan memproses berbagai

jenis *xenobiotik* yang masuk ke dalam sistem. Namun, harus selalu dicatat bahwa beberapa reaksi biotransformasi tertentu juga dapat menghasilkan metabolit yang lebih reaktif dan berbahaya (bioaktivasi). Potensi bioaktivasi inilah yang menjadikan pemahaman mendalam tentang seluruh mekanisme enzimatik ini sangat penting. Oleh karena itu, kajian toksikologi bergantung pada analisis detail mengenai keseimbangan antara reaksi *detoksifikasi* dan bioaktivasi untuk memprediksi risiko.

Biotransformasi atau metabolisme *xenobiotik* umumnya dibedakan menjadi dua tahap utama yang berurutan, yaitu Fase I dan Fase II. Kedua fase ini memiliki hubungan keterkaitan yang erat karena produk yang dihasilkan pada Fase I sering menjadi substrat siap pakai untuk reaksi lanjutan di Fase II. Secara keseluruhan, tujuan utama dari kombinasi kedua proses ini adalah mengubah senyawa toksik menjadi bentuk yang jauh lebih polar. Peningkatan kepolaran ini memastikan bahwa metabolit yang dihasilkan dapat lebih mudah dan lebih cepat diekskresikan dari tubuh. Kombinasi Fase I dan Fase II mencerminkan strategi dua langkah tubuh untuk netralisasi dan eliminasi *xenobiotika*.

Fase I biotransformasi mencakup reaksi utama seperti oksidasi, reduksi, dan hidrolisis pada senyawa induk *xenobiotika*. Selama tahap modifikasi ini, biasanya terjadi penambahan gugus fungsi spesifik seperti -OH, -NH₂, -SH, atau -COOH pada molekul. Perubahan ini secara umum hanya sedikit meningkatkan sifat *hidrofilik* suatu senyawa, sehingga metabolit Fase I masih relatif *lipofilik*. Oleh karena itu, Fase I lebih tepat berfungsi sebagai tahap persiapan yang menciptakan situs reaktif untuk konjugasi yang akan datang. Enzim yang paling berperan penting dalam Fase I adalah *sitokrom P450* (CYP), yang banyak terdapat pada retikulum endoplasma sel hati.

Enzim *sitokrom P450* (CYP) berperan sangat penting dalam mengkatalisis berbagai reaksi biotransformasi yang beragam. Substrat dari enzim CYP ini mencakup berbagai macam molekul, termasuk obat-obatan farmasi, bahan kimia industri, dan senyawa beracun lain. Artinya, CYP adalah keluarga enzim yang sangat serbaguna dalam mengelola berbagai

macam *xenobiotika* yang masuk ke dalam tubuh. Aktivitas enzim CYP ini sangat menentukan apakah suatu zat akan diubah menjadi metabolit aktif atau metabolit yang siap *detoksifikasi*. Dengan demikian, *sitokrom P450* merupakan fokus utama penelitian dalam bidang toksikologi dan farmakologi.

Fase II dikenal sebagai tahap konjugasi, yang berfokus pada penyatuan molekul. Pada tahap ini, senyawa induk atau metabolit hasil Fase I akan bergabung dengan senyawa endogen yang besar dan sangat polar. Proses penggabungan ini dilakukan untuk secara drastis meningkatkan kelarutannya dalam air. Untuk menjalankan fungsi vital ini, reaksi Fase II melibatkan berbagai enzim spesifik yang dikenal sebagai *transferase*. Enzim-enzim *transferase* ini memastikan bahwa metabolit akhir memiliki sifat yang sangat *hidrofilik* dan siap untuk proses ekskresi.

Reaksi konjugasi melibatkan sejumlah enzim penting, termasuk *Glucuronyl transferase* dan *Sulfotransferase*. Kedua enzim tersebut memfasilitasi penambahan gugus glukuronat dan sulfat ke metabolit *xenobiotika*. Selain itu, terdapat *Glutathione S-transferase* yang berperan penting dalam menetralkan metabolit reaktif dengan menempelkan *glutathione*. Enzim lainnya adalah *Amino acid conjugase*, *Methyl transferase*, dan *N-Acetyl transferase* yang menyumbang pada proses pembersihan. Semua enzim *transferase* ini bekerja secara sinergis untuk menghasilkan molekul yang sangat polar untuk dikeluarkan oleh tubuh.

Reaksi konjugasi ini dicirikan dengan pembentukan ikatan kovalen antara gugus fungsi senyawa dengan molekul endogen. Molekul endogen yang umum digunakan termasuk asam glukuronat, sulfat, *glutathione*, asam amino, atau asetat. Konjugat yang terbentuk dari reaksi-reaksi ini memiliki sifat yang sangat polar, yang merupakan kunci untuk eliminasi yang efisien. Karena sifatnya yang sangat larut dalam air, konjugat dapat dengan mudah dikeluarkan dari tubuh melalui ginjal (sebagai *urine*) atau melalui empedu (sebagai *feses*). Konjugasi adalah langkah *detoksifikasi* paling efektif yang memastikan senyawa asing tidak lagi terakumulasi dalam jaringan *lipofilik*.

Produk akhir dari seluruh proses metabolisme *xenobiotika* ini secara kolektif disebut sebagai metabolit. Metabolit yang dihasilkan dapat dibedakan menjadi dua jenis utama berdasarkan sifat toksisitasnya di dalam sistem biologis. Jenis pertama adalah metabolit aktif, yaitu hasil bioaktivasi yang justru dapat bersifat lebih toksik dibandingkan senyawa induk asalnya. Jenis kedua adalah metabolit pasif, yaitu hasil *detoksifikasi* yang umumnya tidak berbahaya dan telah siap untuk diekskresikan. Pemahaman mengenai jenis metabolit yang dihasilkan sangat penting untuk mengevaluasi risiko kesehatan dari paparan zat asing.

Selain peranannya dalam toksisitas, metabolit juga dapat berfungsi sebagai biomarker biologis yang penting. Biomarker ini digunakan secara luas untuk memantau dan mengukur tingkat paparan toksikan pada individu, misalnya di lingkungan tempat kerja. Setelah terbentuk, metabolit akan didistribusikan secara cepat melalui sirkulasi darah ke berbagai organ dalam tubuh. Distribusi ini terbagi, di mana sebagian dapat menuju organ target untuk menimbulkan efek toksik yang berbahaya. Sementara sebagian besar metabolit yang tidak berbahaya akan ditransfer ke organ eliminasi atau organ penyimpanan sebelum akhirnya diekskresikan melalui *urine* atau *feses*.

Dalam proses metabolisme *xenobiotik*, terdapat kondisi kritis di mana senyawa kimia yang awalnya relatif stabil justru berubah menjadi metabolit yang lebih reaktif dan toksik. Fenomena berbahaya ini secara spesifik dikenal dengan istilah bioaktivasi dalam studi toksikologi modern. Bioaktivasi menjadi faktor penting karena berpotensi nyata meningkatkan bahaya dari suatu senyawa, melebihi prediksi toksisitas awal. Peningkatan bahaya ini terjadi melalui pembentukan metabolit berbahaya yang secara kimiawi sangat reaktif. Metabolit reaktif tersebut pada akhirnya berpotensi merusak struktur jaringan atau organ tubuh, terutama pada dosis yang tinggi.

Salah satu contoh klasik yang paling sering dipelajari dari bioaktivasi adalah metabolisme karbon tetraklorida (CCl_4). Senyawa CCl_4 , ketika diproses oleh enzim Fase I di dalam sel, terutama oleh *enzim CYP2E1*, akan mengalami reduksi. Reduksi ini menghasilkan metabolit berupa

radikal bebas yang sangat reaktif dan bermuatan negatif. Radikal bebas yang dihasilkan ini kemudian dapat memicu reaksi berantai yang merusak makromolekul, seperti membran sel, protein, dan lipid. Kerusakan ini sangat menargetkan sel-sel hati (*hepatosit*), menyebabkan kerusakan organ yang dikenal sebagai hepatotoksitas.

Pada individu yang memiliki kebiasaan mengonsumsi alkohol, risiko toksisitas dari paparan CCl_4 terbukti menjadi lebih tinggi. Peningkatan risiko ini disebabkan oleh fakta bahwa konsumsi alkohol dapat menginduksi atau meningkatkan jumlah *enzim CYP2E1* di dalam *hepatosit* (sel hati). Dengan jumlah *enzim CYP2E1* yang lebih banyak, proses bioaktivasi CCl_4 dapat berlangsung secara jauh lebih intensif. Intensitas bioaktivasi yang meningkat ini secara langsung menyebabkan produksi radikal bebas menjadi semakin banyak di dalam sel hati. Akibatnya, kerusakan sel hati (*hepatotoksitas*) cenderung terjadi lebih parah dan lebih cepat pada individu peminum alkohol.

Fenomena bioaktivasi secara jelas menegaskan bahwa interaksi kompleks antara pajanan lingkungan dan mekanisme metabolisme tubuh sangat menentukan tingkat toksisitas. Peran penting ini juga melibatkan kebiasaan dan faktor individu, seperti konsumsi alkohol, yang dapat memodifikasi respon enzimatik. Dengan demikian, bioaktivasi tidak hanya berfokus pada bahaya inherent zat kimia itu sendiri, tetapi juga pada faktor pemicu internal. Faktor-faktor internal tersebut mencakup kondisi fisiologis, tingkat enzim tertentu, dan gaya hidup yang dapat memperberat dampak keracunan. Pemahaman holistik ini penting untuk mengembangkan strategi pencegahan dan penanganan kasus keracunan yang efektif.

Ekskresi

Toksikan yang masuk ke dalam tubuh tidak hanya mengalami proses absorpsi, distribusi, dan metabolisme, tetapi juga pada akhirnya harus dikeluarkan agar tidak menumpuk dan menimbulkan dampak berbahaya (Kurniawidjaja et al., 2021). Proses keluarnya toksikan dari dalam tubuh dikenal dengan istilah ekskresi, yang dapat berlangsung melalui berbagai

jalur fisiologis. Langkah eliminasi ini sangat vital untuk mencegah potensi keracunan sistemik yang dapat memicu disfungsi organ. Tanpa mekanisme ekskresi yang efisien, senyawa asing dapat terakumulasi dalam jaringan dan mengganggu fungsi organ vital secara permanen. Oleh karena itu, ekskresi melengkapi siklus toksikokinetika yang dimulai dari absorpsi zat berbahaya.

Salah satu jalur utama ekskresi adalah melalui urin, di mana ginjal berperan penting dalam menyaring darah dan membuang zat sisa metabolisme maupun toksikan yang larut dalam air. Selain itu, toksikan juga dapat dikeluarkan melalui empedu yang diproduksi oleh hati dan kemudian dibuang bersama feses melalui saluran pencernaan. Jalur pernapasan juga menjadi media penting, karena beberapa zat kimia volatil atau mudah menguap dapat dikeluarkan melalui proses ekspirasi. Ketiga jalur ini (urin, empedu/feses, dan pernapasan) merepresentasikan saluran ekskresi utama dalam tubuh manusia. Setiap jalur memiliki spesialisasi tersendiri berdasarkan sifat fisikokimia dari zat yang akan dieliminasi tersebut.

Tidak hanya itu, toksikan juga dapat muncul dalam cairan tubuh lain seperti cairan serebrospinal, saliva (air liur), dan keringat. Bahkan pada ibu menyusui, beberapa senyawa beracun dapat ikut diekskresikan melalui air susu ibu (ASI), sehingga menimbulkan risiko pajanan sekunder pada bayi. Oleh karena itu, ASI menjadi jalur ekskresi minor yang memiliki signifikansi kesehatan masyarakat yang besar, terutama bagi neonatus. Jalur-jalur non-utama ini penting untuk dipertimbangkan dalam studi *biomonitoring* dan forensik untuk melacak zat beracun. Meskipun jumlahnya kecil, ekskresi melalui keringat dan air liur tetap berkontribusi pada total eliminasi toksikan dari tubuh.

Beragamnya jalur ekskresi ini menunjukkan bahwa tubuh memiliki mekanisme alami untuk mengurangi beban toksikan, meskipun efektivitas setiap jalur sangat bergantung pada sifat kimiawi zat tersebut, yaitu (Kurniawidjaja et al., 2021):

1. Urin

Ginjal merupakan organ utama yang berperan dalam proses ekskresi toksikan melalui urin. Sebagian besar zat beracun yang masuk ke dalam tubuh akan dimetabolisme terlebih dahulu agar menjadi senyawa yang lebih polar atau larut dalam air, sehingga memudahkan tubuh untuk mengeluarkannya melalui sistem urinaria. Proses metabolisme ini, yang sering disebut biotransformasi, bertujuan untuk meningkatkan kelarutan air senyawa asing sehingga ginjal dapat memprosesnya. Hati memainkan peran sentral dalam mengubah toksikan lipofilik menjadi metabolit yang siap diekskresikan ginjal. Oleh karena itu, fungsi ginjal dan hati sangat terintegrasi dalam eliminasi zat beracun dari sirkulasi darah.

Proses ekskresi melalui ginjal melibatkan beberapa mekanisme penting yang terjadi di nefron. Pertama, filtrasi glomerulus pasif, yaitu penyaringan darah pada bagian glomerulus ginjal, di mana molekul kecil termasuk toksikan yang larut air dapat melewati membran filtrasi. Kedua, difusi tubuler pasif, di mana toksikan dapat berpindah mengikuti gradien konsentrasi di sepanjang tubulus ginjal, yang dipengaruhi oleh pH urin. Ketiga, sekresi tubuler aktif, yaitu mekanisme yang menggunakan energi untuk memindahkan toksikan atau metabolitnya secara aktif ke dalam lumen tubulus agar dapat dikeluarkan bersama urin. Mekanisme sekresi aktif ini sangat penting untuk eliminasi efisien toksikan terkonjugasi dan zat yang terikat pada protein pembawa. Dengan demikian, ginjal memastikan hanya zat sisa dan senyawa asing yang berhasil tereliminasi melalui urin.

Efektivitas proses ini sangat bergantung pada sifat kimia toksikan, seperti kelarutan dalam air, ukuran molekul, serta ikatan dengan protein plasma yang membawanya. Oleh karena itu, toksikan yang bersifat hidrofilik cenderung lebih mudah diekskresikan melalui urin dibandingkan dengan yang lipofilik karena kemudahannya larut. Toksikan yang terikat kuat pada protein plasma, seperti albumin, memiliki laju filtrasi yang jauh lebih rendah di glomerulus. Ukuran

molekul juga menjadi faktor pembatas utama, di mana molekul yang terlalu besar akan sulit melewati celah filtrasi yang ketat. Secara keseluruhan, ginjal adalah pemilah yang sangat selektif, memproses miliaran molekul setiap hari berdasarkan kriteria fisikokimia tertentu.

2. Empedu

Selain melalui urin, tubuh juga mengeluarkan toksikan melalui empedu, menjadikannya jalur eliminasi penting lainnya. Jalur ini sangat erat kaitannya dengan fungsi hati sebagai organ utama dalam metabolisme zat asing yang masuk ke dalam tubuh. Setiap toksikan atau metabolit yang diserap dari saluran pencernaan (*gastrointestinal tract/GIT*) akan masuk ke aliran darah portal dan terlebih dahulu melewati hati sebelum akhirnya didistribusikan ke seluruh tubuh melalui sirkulasi sistemik. Di hati, toksikan mengalami proses biotransformasi menjadi metabolit yang lebih polar dan mudah diekskresikan oleh sel hati. Proses detoksifikasi oleh hati ini mengubah senyawa asing yang berbahaya menjadi bentuk yang lebih aman dan mudah larut air untuk dibuang.

Metabolit hasil detoksifikasi maupun bioaktivasi ini kemudian dapat dialirkan langsung ke dalam empedu oleh sel hati melalui transporter spesifik. Dari empedu, toksikan akan masuk ke usus halus bersama cairan pencernaan lainnya untuk kemudian dikeluarkan bersama feses. Ekskresi melalui empedu sering disebut sebagai bagian dari mekanisme sirkulasi *enterohepatik*, yaitu kondisi ketika metabolit yang sudah diekskresikan ke empedu dapat diserap kembali di usus dan masuk lagi ke hati. Sirkulasi *enterohepatik* ini merupakan tantangan besar dalam eliminasi, terutama untuk toksikan yang sangat *lipofilik*. Proses penyerapan kembali ini dapat memperlambat eliminasi total dan meningkatkan durasi pajanan toksikan pada tubuh.

Proses sirkulasi *enterohepatik* ini dapat memperpanjang waktu keberadaan toksikan dalam tubuh dan memperbesar risiko efek toksik jika tidak segera dieliminasi secara tuntas. Untuk mengatasi hal ini, seringkali diperlukan pengikatan toksikan di saluran pencernaan agar

tidak dapat diserap kembali oleh usus. Mekanisme ekskresi empedu ini sangat penting untuk eliminasi molekul yang terlalu besar atau terlalu polar untuk dikeluarkan secara efisien melalui ginjal. Toksikan yang dikeluarkan melalui empedu umumnya memiliki berat molekul relatif tinggi, melebihi ambang batas eliminasi ginjal. Oleh karena itu, jalur empedu dan feses menjadi pilihan utama bagi senyawa yang sulit diproses oleh sistem urinaria.

3. Paru

Paru berperan penting dalam eliminasi toksikan yang bersifat volatil atau mudah menguap pada suhu tubuh dan tekanan atmosfer normal. Proses ini terjadi melalui mekanisme respirasi, di mana zat beracun dilepaskan bersamaan dengan udara pernapasan yang dihembuskan (ekshalasi). Efisiensi pelepasan sangat bergantung pada tekanan parsial zat tersebut di dalam darah dan alveoli di paru. Semakin tinggi tekanan parsial suatu zat di darah, semakin mudah ia berdifusi dan diekskresikan melalui paru karena adanya gradien tekanan. Toksikan yang dieliminasi melalui jalur ini dapat berupa cairan, gas, atau uap anestesi yang mudah menguap dan bersirkulasi dalam darah.

Beberapa contoh toksikan yang dieliminasi melalui jalur pernapasan adalah cairan yang mudah menguap, seperti *dietil eter*, yang dapat dengan cepat dilepaskan melalui udara ekshalasi. Gas dengan kelarutan rendah dalam darah, misalnya *etilen*, cenderung mudah keluar dari tubuh karena tidak banyak berikatan dengan komponen darah. Sebaliknya, gas dengan kelarutan tinggi dalam darah, seperti kloroform, memerlukan waktu lebih lama untuk dieliminasi karena cenderung larut dan berikatan dalam sirkulasi darah. Contoh lain adalah gas anestesi dengan kelarutan tinggi, seperti *halotan* dan *metoksifluran*, yang juga diekskresikan melalui paru setelah pemakaian medis. Ekskresi lewat paru ini sangat dipengaruhi oleh sifat fisikokimia toksikan, khususnya kelarutan dalam darah serta tekanan parsial zat tersebut di alveoli.

4. Feses

Feses menjadi salah satu jalur penting dalam proses ekskresi toksikan, khususnya bagi senyawa hasil metabolisme yang diproses di saluran gastrointestinal. Jalur ini umumnya digunakan untuk mengeliminasi senyawa beracun yang bersifat sangat *lipofilik*, karena senyawa tersebut cenderung sulit larut dalam air sehingga tidak efisien untuk dikeluarkan melalui urin. Toksikan yang *lipofilik* akan cenderung larut dalam cairan empedu yang berminyak dan tidak dapat diserap kembali oleh usus karena sifat kelarutan tersebut. Selain itu, beberapa toksikan juga dapat dikeluarkan langsung dari mukosa usus ke dalam lumen tanpa melalui sekresi empedu. Dengan demikian, feses menjadi mekanisme utama untuk membuang senyawa asing yang memiliki afinitas tinggi terhadap lemak.

Beberapa contoh toksikan yang diekskresikan melalui feses adalah insektisida organoklor, TCDD (*2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin*), dan PCB (*polychlorinated biphenyls*). Senyawa-senyawa tersebut memiliki sifat persisten dalam tubuh dan berpotensi terakumulasi dalam jaringan lemak, sehingga ekskresi melalui feses menjadi salah satu mekanisme tubuh untuk mengurangi konsentrasinya. Efek persisten ini membuat eliminasi zat tersebut sangat menantang dan membutuhkan waktu yang lama untuk dibersihkan dari tubuh. Kemampuan diekskresikan melalui feses adalah indikasi utama bahwa toksikan tersebut telah mengalami sekresi empedu yang signifikan dari hati. Proses ini juga menunjukkan bahwa karakteristik kimiawi toksikan, khususnya kelarutan dalam lemak, sangat memengaruhi jalur ekskresi yang ditempuh oleh tubuh.

5. Air Susu

Ekskresi toksikan melalui air susu merupakan jalur yang berisiko tinggi karena dapat memindahkan zat beracun dari ibu kepada bayinya, atau dari hewan penghasil susu (*lactating animals*) kepada manusia yang mengonsumsi susu tersebut. Proses ini terjadi melalui mekanisme difusi pasif, di mana toksikan yang terdapat dalam darah ibu dapat

berpindah secara perlahan ke dalam air susu karena adanya gradien konsentrasi. Toksikan *lipofilik* cenderung memiliki konsentrasi yang lebih tinggi dalam air susu karena afinitasnya terhadap komponen lemaknya. Senyawa yang bersifat basa juga cenderung terperangkap di dalam air susu karena perbedaan *pH* dengan plasma darah ibu. Oleh karena itu, air susu menjadi jalur ekskresi minor yang memiliki konsekuensi kesehatan besar bagi bayi yang mengonsumsinya.

Kondisi ini sangat berbahaya, terutama bagi bayi yang memiliki sistem metabolisme dan detoksifikasi yang belum sempurna, sehingga paparan toksikan melalui air susu dapat menimbulkan dampak kesehatan yang serius. Oleh karena itu, pemantauan paparan bahan kimia pada ibu menyusui maupun hewan penghasil susu sangat penting untuk mencegah risiko transfer toksikan melalui jalur ini. Sistem enzim detoksifikasi pada bayi, seperti sitokrom P450, belum berfungsi optimal sehingga eliminasi toksikan yang sudah masuk menjadi lambat. Akumulasi toksikan ini dapat mengganggu perkembangan neurologis dan organ vital lainnya pada bayi yang terpajan dalam jangka panjang. Pengawasan ketat terhadap paparan lingkungan dan makanan harus dilakukan untuk meminimalkan transfer zat berbahaya ini.

6. Keringat dan Saliva

Keringat dan saliva termasuk jalur ekskresi minor dalam proses pembuangan toksikan dari tubuh, namun tetap perlu dipelajari. Meskipun kontribusinya relatif kecil dibandingkan dengan urin, feses, atau paru, kedua jalur ini tetap berperan dalam membantu tubuh mengeluarkan sejumlah kecil zat beracun. Melalui keringat, toksikan dapat dikeluarkan bersamaan dengan cairan tubuh pada saat proses termoregulasi sebagai upaya pendinginan. Sementara itu, saliva dapat menjadi media ekskresi toksikan tertentu yang kemudian tertelan kembali atau dikeluarkan dari rongga mulut melalui ludah. Mekanisme ekskresi melalui keringat dan saliva ini terutama diperhatikan untuk zat yang mudah berdifusi ke dalam kelenjar.

Meskipun tidak signifikan dalam total eliminasi, mekanisme ekskresi melalui keringat dan saliva tetap perlu diperhatikan. Hal ini terutama dalam kasus paparan toksikan spesifik yang dapat dideteksi melalui cairan tubuh tersebut, sehingga sering dimanfaatkan dalam uji *biomonitoring* non-invasif. Keringat, misalnya, dapat digunakan untuk menganalisis logam berat dan zat-zat lain yang terakumulasi di kulit, meskipun dengan akurasi yang bervariasi. Saliva sering menjadi sampel alternatif yang praktis untuk pemantauan obat-obatan dan zat adiktif karena mudah diambil. Sifat non-invasif dari pengambilan sampel ini menjadikannya pilihan yang disukai dalam penelitian klinis dan forensik. Oleh karena itu, jalur ekskresi minor ini memberikan petunjuk penting tentang status pajanan toksikan pada individu.

Pemahaman mendalam mengenai proses Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi (ADME) merupakan landasan utama untuk menjelaskan bagaimana suatu toksikan berinteraksi secara dinamis dengan tubuh manusia. Proses ADME secara kolektif menggambarkan seluruh perjalanan zat asing tersebut sejak pertama kali masuk ke dalam tubuh, dari titik paparan awal. Ini mencakup bagaimana toksikan diserap ke dalam aliran darah, cara penyebarannya ke berbagai jaringan melalui sistem peredaran, dan proses biotransformasi yang secara kimiawi mengubah karakteristiknya. Tahap penting terakhir dalam ADME adalah mekanisme Ekskresi, yaitu pengeluaran zat tersebut dari tubuh melalui berbagai jalur. Oleh karena itu, studi ADME sangat penting untuk memprediksi potensi bahaya dan durasi efek toksik di dalam organisme.

Target Organ

Namun, perjalanan toksikan di dalam tubuh sering kali tidak berhenti hanya pada proses ADME yang ideal atau tuntas. Toksikan yang gagal dieliminasi secara tuntas atau mengalami perubahan kimia tertentu dapat menumpuk dan menimbulkan efek pada organ-organ spesifik. Organ-organ yang secara khusus menjadi sasaran kerusakan ini disebut target organ (organ target). Target organ merupakan bagian tubuh yang paling

rentan terhadap cedera serius akibat paparan zat beracun. Dampak spesifik yang terjadi pada target organ tersebut sepenuhnya bergantung pada jenis dan karakteristik kimiawi dari toksikan yang telah masuk ke dalam tubuh.

Setiap jenis toksikan menunjukkan afinitas dan memiliki target organ yang berbeda, yang sangat bergantung pada karakteristik zat serta mekanisme interaksinya di dalam tubuh. Salah satu faktor penentu utamanya adalah kepekaan organ, di mana setiap organ memiliki tingkat kepekaan yang berbeda-beda terhadap efek suatu toksikan. Sebagai contoh penting, sel neuron dan otot jantung diketahui sangat peka terhadap kekurangan oksigen, seperti yang terjadi akibat paparan karbon monoksida (CO). Kepekaan ekstrem ini disebabkan karena kedua jenis sel tersebut sangat bergantung pada ketersediaan *adenosin trifosfat* (ATP) yang dihasilkan oleh mitokondria. Oleh karena itu, keterbatasan kapasitas anaerob pada sel-sel vital ini membuatnya sangat rentan terhadap gangguan suplai oksigen.

Faktor penting kedua yang menentukan target organ adalah penyerapan, di mana proses ini dapat berlangsung melalui berbagai organ, seperti saluran pernapasan dan kulit. Dalam konteks lingkungan industri, penyerapan melalui kedua organ ini sangat sering terjadi, dengan contoh bisklorometil eter yang dapat memicu pembentukan tumor. Hati dan ginjal turut menjadi organ penyerapan utama karena karakteristik volume aliran darahnya yang tinggi, serta peran sentralnya dalam metabolisme dan ekskresi zat. Perlu dicatat juga bahwa sawar darah otak rentan terhadap toksikan *lipofilik*, yang dicontohkan oleh senyawa seperti metil merkuri yang mudah menembus barrier ini. Bahkan, penetrasi toksikan dapat terjadi dalam bentuk energi, seperti sinar ultraviolet (UV) yang menimbulkan kanker kulit (basalioma) atau katarak, serta radiasi ion yang berpotensi menyebabkan leukemia.

Faktor ketiga yang mempengaruhi kerentanan organ adalah ambilan selektif atau afinitas, di mana setiap organ menunjukkan daya tarik tertentu terhadap toksikan yang spesifik. Misalnya, epitel alveolus tipe I dan II pada paru memiliki afinitas tinggi terhadap zat seperti parakuat, yang disebabkan oleh aktivitas parakuat terhadap poliamin endogen. Selain itu, organ

mata dan telinga juga menunjukkan afinitas khusus terhadap klorokuin dan kanamisin, sementara tulang memiliki daya serap tinggi terhadap stronsium-90. Faktor yang tak kalah penting adalah Biotransformasi atau Bioaktivasi toksikan, yang prosesnya banyak terjadi di hati. Transformasi zat ini sering menghasilkan metabolit yang aktif dan reaktif, sehingga secara inheren membuat organ hati menjadi sangat rentan terhadap kerusakan.

Dalam proses biotransformasi, salah satu kelompok enzim kunci yang berperan adalah sitokrom P-450, yang bahkan dapat diproduksi oleh sel *Clara* di paru. Sebaliknya, organ mata tidak memiliki enzim yang mampu memetabolisme metanol, sehingga paparan zat tersebut dapat secara langsung dan cepat menimbulkan kerusakan serius pada penglihatan. Faktor penentu terakhir adalah Mekanisme Pemulihan, di mana setiap organ menunjukkan kemampuan regeneratif yang berbeda-beda terhadap kerusakan akibat toksikan. Sebagai contoh, *Methylnitrosourea* (MNU) dapat memengaruhi otak, ginjal, dan hati, namun dengan tingkat pemulihan yang sangat bervariasi antarorgan. Perbedaan ini menunjukkan bahwa kerentanan organ tidak hanya ditentukan oleh toksikan semata, tetapi juga oleh kapasitas regeneratif intrinsik dari organ itu sendiri. Selanjutnya, beberapa organ vital yang rentan terhadap toksikan akan diuraikan secara rinci (Kurniawidjaja et al., 2021):

1. Ginjal

Ginjal merupakan organ vital yang berjumlah sepasang dan terletak di bagian retroperitoneal, di belakang lapisan peritoneum. Organ ini memiliki ukuran rata-rata sekitar $11 \times 6 \times 2,5$ cm dengan berat sekitar 150 gram per buah, yang kurang lebih setara dengan 0,5% dari total berat badan manusia. Secara anatomi, ginjal dibagi menjadi dua wilayah utama yang berbeda, yaitu bagian luar yang disebut korteks dan bagian dalam yang dikenal sebagai medula. Unit fungsional terkecil dan terpenting dari ginjal adalah nefron, yang berlokasi dominan di wilayah korteks tersebut. Setiap ginjal manusia diperkirakan memiliki sekitar satu juta unit nefron yang bekerja secara simultan untuk menjaga homeostasis.

Nefron sendiri tersusun atas tiga komponen utama yang terintegrasi secara fungsional untuk menyaring darah. Komponen pertama adalah bagian Vaskular, yang terdiri dari arteriol aferen sebagai pembuluh darah yang masuk menuju glomerulus, dan arteriol eferen yang membawa darah keluar setelah proses penyaringan awal. Kedua, terdapat Glomerulus, yaitu struktur berbentuk bola berdiameter sekitar 200 μm yang bertindak sebagai filter utama dalam proses penyaringan plasma darah. Ketiga, terdapat sistem Tubulus yang kompleks, dimulai dari tubulus proksimal dan dilanjutkan dengan ansa Henle, tubulus distal, serta duktus kolektivus. Keseluruhan sistem tubulus ini memiliki fungsi vital dalam melakukan reabsorpsi zat-zat yang berguna kembali ke tubuh, sekaligus sekresi zat sisa ke dalam urin.

Ginjal mendapatkan suplai darah yang luar biasa besar, yaitu sekitar 25% dari *cardiac output* total tubuh, atau kurang lebih 1,2 liter darah setiap menit. Dari total aliran darah ini, aliran plasma renal (plasma darah) sendiri mencapai ± 700 cc per menit, yang menunjukkan betapa intensifnya proses filtrasi di sana. Kecepatan filtrasi glomerulus (*glomerular filtration rate/GFR*) normal berada di sekitar 125 cc per menit, namun tingkat reabsorpsi zat penting kembali ke tubuh mencapai 99%. Tingkat efisiensi dan volume filtrasi yang tinggi ini menunjukkan bahwa ginjal memiliki cadangan fungsional yang signifikan dalam menjaga homeostasis cairan dan zat dalam tubuh. Meski demikian, kecepatan aliran dan filtrasi ini pula yang membuat ginjal sangat rentan dan sensitif terhadap kondisi iskemia atau kekurangan oksigen.

Kepekaan ginjal terhadap iskemia terlihat dari fakta bahwa dalam keadaan istirahat saja, organ ini telah mengonsumsi 10% dari total kebutuhan oksigen tubuh. Apabila terjadi penurunan tekanan darah yang signifikan atau kondisi syok, suplai oksigen akan berkurang drastis sehingga GFR akan menurun tajam sebagai respon pertahanan. Penurunan tajam pada GFR ini dapat memicu kondisi oliguria (penurunan drastis produksi urin) hingga anuria (ketiadaan total produksi

urin). Kondisi anuria yang terjadi dapat bersifat *reversible*, yang berarti fungsi ginjal masih bisa pulih kembali jika penyebabnya ditangani segera. Namun, jika anuria bersifat *irreversible* (tidak pulih), kondisi ini dapat berujung pada kegagalan fungsi ginjal permanen dan risiko kematian.

2. Hati

Hati adalah organ terbesar dalam tubuh manusia yang memegang peranan vital dalam metabolisme, termasuk proses detoksifikasi dan bioaktivasi toksikan. Telah diketahui sejak lama bahwa hati merupakan salah satu target organ utama bagi berbagai jenis zat beracun yang masuk ke dalam tubuh. Kerentanan hati ini disebabkan oleh kompleksitas metabolisme yang terjadi di dalamnya dan posisi uniknya dalam sistem sirkulasi. Pertama, hati menerima volume darah yang besar dari *venous return* dan berfungsi menyaring darah yang datang dari bagian tubuh bawah, termasuk limpa, ginjal, dan saluran pencernaan. Kedua, hati menjadi organ pertama yang menerima suplai nutrisi dan zat asing dari usus melalui vena porta, sehingga ia terpapar langsung oleh toksikan dari makanan.

Faktor ketiga kerentanan hati adalah peran utamanya sebagai pusat biotransformasi, tempat toksikan diubah menjadi bentuk yang lebih polar atau lebih larut air untuk diekskresikan. Proses biotransformasi ini memiliki fungsi ganda yang penting, yaitu detoksifikasi sekaligus bioaktivasi. Hati menjalankan detoksifikasi dengan mengubah zat berbahaya menjadi senyawa yang kurang toksik atau tidak beracun, membantu pembersihan tubuh. Namun, bioaktivasi yang terjadi pada saat bersamaan dapat menghasilkan metabolit yang justru jauh lebih reaktif dan berbahaya bagi sel-sel hati itu sendiri. Akibatnya, hati menanggung beban toksik yang sangat besar karena hampir semua zat asing harus melewati proses ini, dengan asumsi tanpa hati, senyawa seperti benzena bisa memiliki waktu paruh yang sangat panjang.

Secara anatomi, hati tersusun atas unit-unit dasar yang disebut lobulus atau asinus, dengan ukuran diameter hanya sekitar 1–2 mm.

Setiap hati manusia diperkirakan memiliki antara 50.000 hingga 100.000 unit asinus yang bekerja secara kolektif. Unit dasar ini terdiri dari hepatosit (sel parenkim hati) dan juga sel *Kupffer* yang menjalankan fungsi penting dalam sistem imun hati. Struktur asinus membentuk jaringan vaskular yang kompleks (*vascular tree*), yang memungkinkan aliran darah, nutrisi, dan toksikan diproses secara simultan. Selain itu, hati terhubung dengan saluran empedu yang menyalurkan empedu, yang merupakan salah satu jalur penting dalam proses ekskresi hasil biotransformasi toksikan.

3. Kulit

Kulit manusia berfungsi sebagai batas pemisah antara lingkungan eksternal dan internal tubuh, sekaligus menjadi salah satu jalur masuk (*port d'entri*) potensial bagi toksikan. Meskipun kontak antara kulit dengan zat berbahaya seringkali tampak sederhana atau bersifat lokal, dampak yang ditimbulkan dapat menyebar hingga ke level sistemik. Setelah berhasil menembus lapisan pelindung kulit, toksikan berpotensi menyebar melalui sistem distribusi tubuh. Penyebaran ini pada akhirnya dapat memengaruhi berbagai organ internal sehingga memicu efek sistemik yang serius. Oleh karena itu, kulit bukan hanya merupakan penghalang, tetapi juga jalur penting dalam toksikologi paparan.

Permukaan kulit manusia menunjukkan keragaman yang signifikan, mulai dari kulit kepala hingga telapak kaki, yang masing-masing memiliki tingkat sensitivitas yang berbeda terhadap zat asing. Oleh karena itu, reaksi kulit terhadap paparan toksikan juga cenderung bervariasi sesuai dengan lokasi spesifik kontak di tubuh. Daya tahan kulit terhadap penetrasi toksikan dipengaruhi oleh faktor fisikokimia toksikan, seperti berat molekul, kelarutan, dan konsentrasi zat saat kontak. Selain itu, faktor struktural kulit seperti ketebalan epidermis, adanya kerusakan (integritas kulit), serta kondisi folikel rambut dan kelenjar keringat juga sangat menentukan. Dengan demikian, kulit bukan hanya sekadar lapisan pelindung fisik, tetapi juga memainkan

peran ganda yang kompleks dalam toksikologi, yaitu sebagai penghalang utama sekaligus jalur potensial bagi masuknya toksikan.

4. Paru

Paru merupakan target organ utama yang sangat rentan terhadap masuknya toksikan, terutama melalui jalur inhalasi dari lingkungan. Paparan zat berbahaya yang terhirup melalui udara berpotensi menimbulkan kerusakan serius, baik pada struktur maupun fungsi vital jaringan paru. Guna meminimalkan dampak merugikan tersebut, paru telah dilengkapi dengan sistem pertahanan berlapis yang komprehensif. Salah satu pertahanannya adalah upaya menghindari toksikan, yang dilakukan melalui indera penghidu dan refleks bronkokonstriksi yang membatasi udara tercemar masuk. Selain itu, paru juga memiliki mekanisme Deaktivasi Toksikan, seperti sekresi zat pelindung, produksi antibodi, dan aktivitas antiprotease untuk menjaga integritas jaringan.

Pertahanan penting lainnya adalah Pembersihan Toksikan, yang dilaksanakan melalui mekanisme batuk, proses fagositosis oleh sel imun, serta aktivitas eskalator mukosiliar yang efektif. Sistem eskalator mukosiliar ini secara konstan menggerakkan partikel berbahaya dan mukus keluar dari saluran pernapasan, membantu pembersihan mekanis. Mekanisme terakhir adalah Pengambilan Toksikan, yang dilakukan melalui fagositosis oleh makrofag serta peran jaringan ikat untuk mengisolasi zat berbahaya. Dengan sistem pertahanan fisik, biokimia, dan imunologi yang berlapis ini, paru berupaya keras meminimalkan dampak toksikan yang terhirup. Namun, apabila kapasitas pertahanan tersebut terlampaui, risiko kerusakan jaringan paru dan gangguan fungsi pernapasan akan meningkat secara signifikan.

5. Mata

Mata adalah organ vital yang berfungsi sebagai indra penglihatan utama manusia, memungkinkan kita berinteraksi dengan dunia luar. Kepekaan mata yang luar biasa terhadap cahaya memfasilitasi individu untuk menangkap, memproses, dan menerjemahkan informasi visual

yang kompleks. Secara anatomi, bola mata dilindungi oleh tiga lapisan jaringan utama, yaitu sklera, koroid, dan retina yang bekerja bersama. Sklera merupakan lapisan luar yang kuat dan berserat, yang memberikan perlindungan mekanis pada bola mata sekaligus menjaga bentuk strukturalnya. Lapisan koroid dan retina berada di bagian dalam, di mana retina merupakan lapisan terdalam yang berisi reseptor khusus yang menangkap rangsangan cahaya untuk diolah.

Selain lapisan pelindung, mata memiliki bagian-bagian utama seperti kornea, iris, lensa, dan cairan bola mata (*aqueous humor* dan *vitreous humor*). Masing-masing komponen ini memiliki fungsi spesifik, seperti kornea yang bertindak sebagai jendela transparan untuk memfokuskan cahaya. Iris berperan penting dalam mengatur jumlah cahaya yang diizinkan masuk ke dalam mata, sementara lensa membantu memfokuskan bayangan dengan tepat pada retina. Struktur mata yang rumit dan halus ini secara keseluruhan menjadikannya sangat rentan terhadap kerusakan akibat paparan toksikan. Oleh karena itu, pemahaman mendalam tentang toksikologi mata menjadi sangat penting dalam upaya pencegahan, penanganan, dan penyelamatan fungsi penglihatan dari dampak zat beracun.

6. Alat Reproduksi

Paparan toksikan di lingkungan kerja maupun lingkungan hidup terbukti dapat menimbulkan berbagai gangguan pada sistem reproduksi, baik pada pekerja wanita maupun pria. Pada pekerja wanita, efek yang mungkin muncul sangat beragam, menunjukkan kerentanan sistem reproduksi wanita terhadap zat beracun. Gangguan yang sering dilaporkan mencakup masalah menstruasi, aborsi spontan, dan infertilitas yang dihubungkan dengan paparan senyawa seperti anilin, benzena, timbal (Pb), dan gas anestesi. Selain itu, paparan juga dapat memengaruhi hasil kehamilan, seperti memicu kelahiran prematur, pertumbuhan janin terhambat, atau berat badan lahir rendah (BBLR). Efek yang paling serius termasuk kematian ibu dan

munculnya keganasan (kanker), yang disebabkan oleh paparan zat seperti berilium (Be), benzena, atau dietilstilbestrol (DES).

Gangguan reproduksi yang disebabkan oleh toksikan juga terjadi pada pekerja laki-laki, meskipun dengan manifestasi yang berbeda. Efek yang sering terjadi mencakup penurunan libido dan impotensi, yang dikaitkan dengan paparan zat seperti kloropren, mangan (Mn), dan senyawa timbal. Selain itu, paparan zat beracun dapat menyebabkan infertilitas dan spermatotoksisitas, yang merujuk pada kerusakan sel sperma. Spermatotoksisitas ini ditimbulkan oleh paparan karbaril, karbon disulfida (CS₂), obat sitotoksik, atau suhu panas berlebih di lingkungan kerja. Manifestasi ini menekankan bahwa sistem reproduksi pria sama rentannya terhadap efek merugikan toksikan lingkungan maupun pekerjaan.

Efek toksik yang meluas pada sistem reproduksi ini juga telah terbukti secara kuat melalui berbagai temuan pada hewan coba. Studi pada hewan menunjukkan bahwa infertilitas dapat disebabkan oleh paparan benzena, benzopiren, timbal (Pb), dan kadmium (Cd), yang konsisten dengan data pada manusia. Selain itu, spermatotoksisitas sering dipicu oleh arsen (As), kloropren, etilen oksida, halotan, dan merkuri (Hg), yang menegaskan mekanisme kerusakan seluler pada organ reproduksi. Efek teratogenik dan kanker transplasental juga diamati, dihasilkan oleh toksikan seperti arsen, vinil klorida, benzopiren, dan metil-etil keton. Keragaman dan keseriusan efek yang ditemukan ini menunjukkan bahwa sistem reproduksi, baik pada manusia maupun hewan, sangat rentan terhadap zat-zat toksik yang tersebar di lingkungan.



BAB II

LOGAM BERAT

Istilah logam berat mengacu pada unsur logam yang memiliki densitas relatif tinggi ($>5 \text{ g/cm}^3$ atau 5 kali lebih besar daripada air) dan berbahaya atau beracun bahkan pada konsentrasi rendah (Koller et al., 2018). Logam berat terdapat di lingkungan tempat kita hidup karena bersifat tidak dapat diuraikan atau dihilangkan. Logam berat merupakan komponen alami kerak bumi dan polutan lingkungan yang persisten sehingga memiliki banyak dampak negatif terhadap ekosistem (Briffa et al., 2020). Daftar prioritas logam berat berdasarkan frekuensi kemunculan di lokasi *National Priorities List* (NPL), toksisitas, dan potensi paparan manusia terhadap zat yang ditemukan di lokasi NPL menurut *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR) 2022 di antaranya adalah arsen, timbal, merkuri, kadmium, kobalt, nikel, dan kromium.

Logam berat dapat masuk ke dalam tubuh melalui beberapa cara yaitu asupan makanan atau air yang tercemar, menghirup udara yang terkontaminasi, dan penyerapan kulit sehingga dapat berdampak negatif pada berbagai proses biologis. Selain potensinya untuk membahayakan bagian lain dari tubuh manusia, logam berat sering menyebabkan toksisitas pada ginjal, otak, hati, kulit, dan jantung. Bahkan pada tingkat paparan yang lebih rendah, unsur-unsur logam ini diketahui menyebabkan kerusakan pada banyak organ dan diklasifikasikan sebagai racun sistemik (Jomova et al., 2024).

Logam berat dalam sistem biologis dapat menggantikan logam esensial dari situs pengikatan alaminya (berikatan dengan daerah protein) sehingga menyebabkan disfungsi seluler dan keracunan. Akibat lain dari pengikatan logam berat pada protein adalah pembentukan ROS dan stres oksidatif yang dimediasi oleh reaksi Fenton, yang selanjutnya dapat menyebabkan degradasi oksidatif makromolekul biologis, kerusakan DNA, dan efek merugikan lainnya (Jomova et al., 2024).

Logam berat dapat memanipulasi sistem kekebalan tubuh untuk memicu respons imun yang tidak tepat. Berbagai logam berat cenderung menginduksi autoimunitas dan peradangan dengan cara yang mirip satu sama lain tetapi tidak sepenuhnya sama. Sebagai contoh senyawa merkuri, platinum, dan aluminium memiliki kemampuan untuk meningkatkan intensitas dan durasi reaksi IgE spesifik antigen. Logam dapat mempersiapkan sel B dan memungkinkan protein diri yang diubah untuk menargetkan autoantibodi melalui sel T. Logam berat menggunakan berbagai mekanisme untuk menyebabkan peradangan dan autoimun, (Anka et al., 2022).

Industri menggunakan berbagai logam berat seperti Kadmium (Cd), Nikel (Ni), Arsenik (As), Timbal (Pb), Merkuri (Hg), Kromium (Cr), dan Mangan (Mn) dalam berbagai aplikasi mulai dari pelapisan (*plating*), baterai, pewarna, hingga katalis, meskipun sifat toksiknya memerlukan pengelolaan limbah yang ketat.

Kadmium

Struktur Kadmium dan Jenis Industri

Kadmium (Cd) adalah unsur ke-48 dalam tabel periodik dan memiliki sifat fisikokimia yang mirip dengan merkuri dan seng. Konfigurasi elektron kadmium adalah $4d^{10}5s^2$ dengan bilangan oksidasi kadmium yang paling stabil dan paling umum adalah +2 (Jomova et al., 2024). Kadmium merupakan unsur langka di kerak bumi dan berasal dari penguraian batuan akibat gaya fisika dan kimia (pelapukan) serta aktivitas vulkanik yang ditemukan bersamaan dengan bijih seng, timbal, dan tembaga (ATSDR, 2012).

Kadmium murni adalah logam lunak berwarna putih keperakan, mudah terbakar, dan memiliki kelarutan yang sangat rendah dalam air. Kadmium klorida dan kadmium sulfat larut dalam air (ATSDR, 2012). Tidak seperti kebanyakan logam lainnya, kadmium memiliki kerentanan yang rendah terhadap korosi sehingga digunakan untuk membuat lapisan pelindung pada permukaan logam yang lebih korosif (Jomova et al., 2024).

Aktivitas manusia menghasilkan pelepasan sekitar 5000–13000 ton kadmium per tahun ke lingkungan. Kadmium tertiuap ke udara oleh angin dari proses alami dan industri seperti pembakaran bijih yang mengandung Kadmium atau aktivitas vulkanik. Sumber kadmium dalam air meliputi persediaan air yang dekat dengan tambang, fasilitas daur ulang baterai, tempat pembuangan sampah, lokasi limbah berbahaya, pembakaran bahan bakar fosil, penggunaan pupuk yang berlebihan, insinerasi limbah, dan kegiatan industri yang menggunakan kadmium. Organisme akuatik dapat menyerap kadmium dari air yang terkontaminasi dan mengakumulasi-nya dalam jaringan. Jumlah kadmium yang relatif tinggi dalam pupuk fosfor memiliki efek negatif yang kuat pada perkecambahan biji tanaman. Aktivitas antropogenik karena penggunaan pupuk kimia yang berlebihan dapat meningkatkan konsentrasi kadmium dalam rantai makanan (Jomova et al., 2024).

Kadmium (sebagai oksida, klorida, dan sulfat) akan berada di udara sebagai partikel atau uap (dari proses suhu tinggi). Kadmium dapat terbawa hingga jarak jauh di atmosfer, dan mengendap (basah maupun kering) di tanah dan permukaan air (ATSDR, 2012).

Kadmium dan senyawanya dapat berpindah melalui tanah, tetapi mobilitasnya bergantung pada beberapa faktor seperti pH dan jumlah bahan organik, yang akan bervariasi tergantung pada lingkungan setempat. Umumnya, kadmium terikat kuat pada bahan organik sehingga tidak dapat bergerak di dalam tanah dan diserap oleh tanaman, yang pada akhirnya akan memasuki pasokan makanan (ATSDR, 2012).

Kadmium terdapat sebagai ion terhidrasi atau sebagai kompleks ionik dengan zat anorganik atau organik lainnya. Bentuk kadmium yang larut bermigrasi dalam air. Bentuk kadmium yang tidak larut bersifat immobil dan akan mengendap serta terserap ke dalam sedimen (ATSDR, 2012).

Daun tembakau mengakumulasi kadar kadmium yang tinggi dari tanah. Jumlah kadmium yang diserap dari merokok satu bungkus rokok per hari adalah sekitar 1–3 µg/hari. Pengukuran langsung kadar kadmium dalam jaringan tubuh menegaskan bahwa merokok kira-kira menggandakan beban kadmium dalam tubuh dibandingkan dengan tidak merokok. Bagi bukan perokok, sumber utama paparan kadmium berasal dari pasokan makanan. Umumnya, sayuran berdaun seperti selada dan bayam, kentang dan biji-bijian, kacang tanah, kacang kedelai, dan biji bunga matahari mengandung kadar kadmium yang tinggi, sekitar 0,05–0,12 mg kadmium/kg (ATSDR, 2012).

Paparan kadmium di tempat kerja terjadi di fasilitas produksi dan pemurnian (smelter), pabrik pembuatan dan daur ulang baterai nikel-kadmium, pabrik pembuatan dan formulasi pigmen, produksi paduan kadmium, pelapisan mekanis, peleburan seng, penyolderan dengan solder paduan perak yang mengandung kadmium, dan di pabrik-pabrik penghasil polivinil klorida (Lombaert et al., 2023).

Toksikokinetik Kadmium

Jalur paparan kadmium adalah paru-paru, saluran pencernaan, dan kulit. Jumlah kadmium yang diserap bergantung pada usia, jenis kelamin, status fisik, dan faktor-faktor lainnya. Perempuan usia subur dengan kadar zat besi rendah dapat berisiko mengalami peningkatan penyerapan kadmium setelah paparan oral. Bergantung pada ukuran partikel dan kelarutannya, sekitar 10–50% kadmium yang terhirup akan diserap. Dibandingkan dengan kadmium yang tertelan secara oral, hanya 6% yang diserap, dan kurang dari 1% kadmium diserap melalui kulit (Jomova et al., 2024).

Dalam tubuh manusia, porsi utama beban tubuh kadmium ditemukan di hati dan ginjal serta di jaringan lain (terutama otot, kulit, dan tulang). Kisaran waktu paruh pada manusia adalah 6–38 tahun pada ginjal dan 4–19 tahun pada hati (ATSDR, 2012).

Logam kadmium dan garam kadmium tidak diserap dengan baik; sekitar 25, 1–10, atau <1% dari dosis diserap setelah paparan inhalasi, oral, atau dermal. Beberapa faktor dapat memengaruhi efisiensi penyerapan inhalasi dan oral; misalnya kadmium dalam asap rokok memiliki efisiensi penyerapan yang lebih tinggi karena ukuran partikelnya yang kecil dan penyerapan kadmium dari saluran pencernaan meningkat pada individu dengan status zat besi yang buruk. Setelah diserap dari rute paparan apa pun, kadmium terdistribusi secara luas ke seluruh tubuh, dengan konsentrasi tertinggi ditemukan di hati dan ginjal. Kadmium tidak diketahui mengalami konversi metabolik langsung seperti oksidasi, reduksi, atau alkilasi. Kadmium yang diserap diekskresikan sangat lambat, dengan ekskresi urin dan feses kira-kira sama. Sekitar 0,007 dan 0,009% dari beban tubuh diekskresikan dalam urin dan feses, masing-masing, per hari (ATSDR, 2012).

Kadmium terdistribusi secara luas di dalam tubuh, dengan sebagian besar beban tubuh berada di hati dan ginjal. Pola distribusi tidak bergantung pada rute paparan tetapi bergantung pada durasi paparan (ATSDR, 2012).

Sebagian besar kadmium yang masuk ke dalam tubuh diangkut dalam aliran darah melalui eritrosit, albumin, dan protein transpor lainnya,

selanjutnya terakumulasi di hati, ginjal, dan usus. Ginjal dan hati sangat rentan terhadap toksisitas kadmium. Sebagai mekanisme pertahanan, jaringan ginjal dan hati secara efisien mensintesis metallothionein yang dapat diinduksi kadmium. Metallothionein merupakan protein kecil kaya sistein akan mengikat ion kadmium sehingga melindungi sel dari toksisitas yang dimediasi kadmium. Selain logam toksik, metallothionein juga dapat mengikat logam esensial (seng, tembaga, dan besi). Lingkungan koordinasi di sekitar ion Cd^{2+} dalam metallothionein berbentuk tetrahedral dengan empat atom donor sulfur dari gugus $-\text{SH}$. Dengan demikian, metallothionein memberikan perlindungan terhadap kadmium dan logam berat toksik lainnya, menjaga homeostasis logam esensial, dan menekan stres oksidatif melalui mekanisme penangkal RO. Kadmium dalam bentuk kompleks Cd-metallothionein disimpan di hati dan selanjutnya didistribusikan kembali ke ginjal, organ target utama toksisitas kadmium. Berbeda dengan logam bebas, kadmium yang terkoordinasi dengan metallothionein memiliki tingkat toksisitas yang jauh lebih rendah (Jomova et al., 2024).

Cd^{2+} mengganggu sistem transpor melintasi membran sel dan epitel. Kadmium dalam tubulus ginjal dapat menghambat reabsorpsi Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cl^- , asam amino, glukosa, dan molekul transpor lainnya, yang selanjutnya dapat mengakibatkan kondisi patologis seperti poliuria, hiperkalsiuria, glukosuria, dan patologi lainnya (Jomova et al., 2024).

Akibat kesamaan struktural antara ion kadmium dan beberapa logam esensial (transisi) elektron-d, seperti Fe, Zn, dan Cu, kadmium dapat secara signifikan memengaruhi homeostasis seluler yang dipertahankan oleh logam-logam esensial ini, yang dapat menimbulkan konsekuensi kesehatan yang serius (Jomova et al., 2024).

DMT1—transporter logam (ion) divalen 1 adalah transporter besi utama dan titik masuk besi ke dalam tubuh (penyerapan brush-border usus). Defisiensi besi telah terbukti meningkatkan penyerapan Cd^{2+} di usus melalui sistem transpor DMT1. Penelitian telah mengonfirmasi bahwa kesamaan struktural dengan Fe^{2+} atau Cu^{2+} memungkinkan Cd^{2+} melintasi membran biologis melalui saluran yang dirancang untuk transpor aktif

logam esensial. Saluran ini tidak hanya melibatkan transporter logam divalen 1 (DMT1) tetapi juga transporter ZIP, yang bertanggung jawab atas transpor Zn ke dalam sitoplasma melintasi membran sel, saluran kation reseptor transien selektif Ca^{2+} , dan sistem transpor lainnya. Reabsorpsi seng di tubulus ginjal oleh transporter ZIP telah terbukti dihambat oleh ion kadmium (Jomova et al., 2024).

Sebagian besar Ca^{2+} yang tersaring direabsorpsi oleh nefron. Mekanisme transpor Ca^{2+} dapat melibatkan kanal Ca^{2+} apikal (diatur oleh vitamin D dan kalsium dari makanan), Ca^{2+} -ATPase basolateral (mengatur gradien transmembran ion Ca^{2+} yang besar), dan penukar natrium-kalsium (Na^+ - Ca^{2+}) (protein membran yang mengeluarkan Ca^{2+} dari sel). Intoksikasi kadmium mengganggu sistem transpor kalsium dan menurunkan reabsorpsi cairan, sehingga berdampak negatif pada absorpsi pasif Ca^{2+} di tubulus proksimal ginjal dan transpor massal zat terlarut dalam ultrafiltrat yang diangkut kembali dari tubulus ginjal oleh fluks air (hambatan pelarut) (Jomova et al., 2024).

Kadmium merupakan salah satu logam berat paling beracun dan dapat menimbulkan berbagai efek toksik melalui berbagai mekanisme yang saling terkait. Mekanisme dan jalur molekuler utama toksisitas kadmium meliputi regulasi gen, stres oksidatif, apoptosis mitokondria, autofagi, dan interaksi dengan logam esensial (Jomova et al., 2024).

Kadmium memengaruhi ekspresi *Immediate Early Genes* (IEG), gen respons stress dan faktor transkripsi yang terlibat dalam perkembangan kanker. Intoksikasi kadmium mengaktifkan c-jun N-terminal kinase (JNK), kelompok mitogen-activated protein kinase (MAPK) terpenting yang diaktifkan oleh stresor lingkungan. Tumorigenesis yang diinduksi kadmium sering dikaitkan dengan peningkatan transkripsi proto-onkogen c-fos, c-jun, dan c-myc. Karsinogenesis yang diinduksi Cd telah mengeksplorasi ekspresi gen respons stres, seperti gen yang mengkode metallothionein, *heat shock proteins* (HSP), dan gen yang terlibat dalam sintesis glutation. Kadmium dapat mengganggu aktivitas faktor transkripsi yang terlibat dalam perkembangan dan promosi tumor, seperti nuclear factor

kappa B (NF- κ B), nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2), dan metal-regulatory transcription factor (MTF1), yang diketahui menginduksi ekspresi metallothionein sebagai respons terhadap toksisitas logam berat (kadmium) (Jomova et al., 2024).

Kadmium bukanlah logam yang aktif redoks sehingga tidak dapat berpartisipasi langsung dalam pembentukan ROS tetapi secara tidak langsung dapat berdampak negatif terhadap aktivitas berbagai enzim antioksidan dan protein seluler, yang pada gilirannya dapat meningkatkan kadar ROS. Tiol protein dan non-protein memiliki kapasitas untuk mengkelat ion kadmium. Tiol seluler memainkan peran kunci dalam transduksi sinyal yang diatur redoks, dan setelah intoksikasi kadmium, tiol berinteraksi dengan ion Cd^{2+} untuk membentuk ikatan kovalen protein-SH-kadmium. Kadmium dapat berikatan secara kovalen tidak hanya dengan residu sistein protein tetapi juga dengan asam amino lainnya, yang dapat mengakibatkan putusanya ikatan peptida. Hal ini mengakibatkan penekanan aktivitas enzim antioksidan seperti SOD, katalase, dan glutathion peroksidase serta peningkatan stres oksidatif, yang pada akhirnya memengaruhi homeostasis redoks seluler. Keracunan kadmium disertai dengan peningkatan stres oksidatif yang diinduksi kadmium menyebabkan potensi kerusakan pada DNA, protein, dan membran fosfolipid. Kadmium menghambat aktivitas enzim antioksidan (superoksida dismutase (SOD) dan glutathion peroksidase (GPx)) serta enzim metabolik dan pengatur energi (laktat dehidrogenase dan ATPase) yang mengakibatkan peningkatan stres oksidatif yang dimediasi ROS dan peningkatan peroksidasi lipid. Kadmium terlibat secara tidak langsung dalam reaksi Fenton dengan mengkatalisis dekomposisi hidrogen peroksida dalam reaksi Fenton. Kadmium memiliki kapasitas untuk menggantikan logam endogen dari situs pengikatan logam pada protein penyimpanan atau transpor untuk meningkatkan cadangan logam redoks-aktif (tembaga atau besi) yang aktivitas katalitiknya dalam reaksi Fenton meningkatkan kadar ROS dan akibatnya stres oksidatif. Keadaan redoks seluler dapat terganggu oleh interaksi kadmium dengan antioksidan ekstraseluler dan intraseluler seperti glutathion (GSH), yang merupakan salah satu antioksidan non-enzimatik intraseluler yang paling efisien.

Mekanisme detoksifikasi lain terhadap toksisitas dan stres oksidatif yang diinduksi kadmium dipertahankan oleh metallothionein. Metallothionein dapat secara efektif membersihkan ROS dan dengan demikian melindungi terhadap stres oksidatif yang diinduksi kadmium dan karsinogenesis yang dimediasi kadmium (Jomova et al., 2024).

Tiol mitokondria ini merupakan target kritis toksisitas kadmium. Tiol mitokondria mempertahankan homeostasis redoks dan melibatkan glutathion (GSH), tioredoksin-2 (TRX2), dan enzim seperti glutathion reduktase, yang mendukung glutathion peroksidase (GPx), di antara sistem lainnya. Kadmium dapat menghambat rantai respirasi yang terdiri dari lima kompleks enzim berbeda yang selanjutnya dapat mengubah aktivitas protein mitokondria (pengangkut melintasi membran dalam dan luar), yang mengakibatkan penekanan respirasi, perubahan potensial membran mitokondria ($\Delta\Psi_m$), dan pembengkakan mitokondria akibat pergeseran homeostasis ion matriks. Kompleks I dan II mitokondria meneruskan elektron ke kompleks III dan akhirnya ke oksigen melalui kompleks IV. Efek toksik kadmium disebabkan oleh pemblokiran rantai transfer elektron, terutama melalui gangguan aktivitas kompleks III (Jomova et al., 2024).

Mitokondria memainkan peran penting dalam mengaktifkan apoptosis. Dua jalur apoptosis yang berbeda melibatkan (i) jalur ekstrinsik (dipicu sebagai respons terhadap rangsangan eksternal yang memengaruhi interaksi ligan dengan reseptor kematian permukaan sel, yang pada gilirannya memicu kaskade kaspase) dan (ii) jalur intrinsik (jalur yang dimediasi mitokondria, dipicu sebagai respons terhadap rangsangan internal seperti kerusakan DNA). Jalur intrinsik diaktifkan sebagai respons terhadap rangsangan toksik yang melibatkan pembentukan ROS yang dimediasi kadmium. Jalur intrinsik dimediasi oleh keluarga protein Bcl-2. Stres kadmium meningkatkan ekspresi protein proapoptotik Bax dan menurunkan regulasi protein antiapoptotik Bcl-2. Dengan demikian, penurunan rasio Bcl-2/Bax yang dimediasi Cd yang mendukung penyebab Bax mengakibatkan pelepasan faktor proapoptotik seperti sitokrom c dari ruang intermembran ke sitosol. Ini mengaktifkan kaskade kaspase,

terutama caspase-9, yang kemudian mengaktifkan caspase-3 (Jomova et al., 2024).

Autofagi adalah proses degradasi alami yang menghilangkan komponen disfungsi, membersihkan organel yang rusak, dan mempertahankan homeostasis. Dengan beradaptasi terhadap rangsangan eksternal seperti logam beracun, autofagi dapat diaktifkan atau diblokir. Jika proses adaptasi gagal, organisme akan terpapar peradangan, proliferasi yang tidak terkendali, dan apoptosis, yang dapat menyebabkan cedera sel, kanker, dan kegagalan organ. Tingkat ROS sedang yang diinduksi oleh kadmium dapat memicu autofagi, yang dianggap sebagai mekanisme perlindungan diri. Kadmium mengganggu autofagi dan apoptosis yang dipicu oleh ROS di hati dengan meningkatkan pembentukan ROS dan mengaktifkan aksis AMPK/PPAR- γ /NF- κ B. Kadmium menginduksi stres retikulum endoplasma (ER) yang diaktivasi oleh stres oksidatif, autofagi, dan apoptosis. BECLIN-1 adalah protein yang terlibat dalam regulasi autofagi. Kompleks BECLIN-1/Bcl-2 merupakan faktor penting yang menghubungkan autofagi dengan apoptosis. Peningkatan transkripsi protein BECLIN-1 biasanya berkaitan dengan peningkatan respons terhadap stimulus eksternal. Mekanisme *nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2) setelah paparan kadmium di ginjal telah dipelajari. Kadmium juga mengaktifkan translokasi nuklir Nrf2 yang bergantung pada p62. Translokasi nuklir Nrf2 yang dimediasi kadmium bergantung pada akumulasi p62, yang secara langsung berkaitan dengan penghambatan fluks autofagik. Peningkatan translokasi nuklir Nrf2 menonaktifkan jalur kontrol siklus sel AKT/mTOR, yang akhirnya mengakibatkan kerusakan sel (Jomova et al., 2024).

Ion-ATPase menyumbang sebagian besar konsumsi energi yang terkait dengan pensinyalan saraf. Ion-ATPase sangat terkait dengan enzim glikolisis di beberapa jenis sel, dan peningkatan aktivitas ion-ATPase dapat mengaktifkan glikolisis dengan berbagai cara. Efek Cd²⁺ terhadap Na⁺, K⁺-ATPase lebih bersifat tidak langsung daripada langsung. Efek tidak langsung Cd²⁺ melibatkan pembentukan ROS yang ekstensif, yang dapat mengganggu subunit alfa Na⁺, K⁺-ATPase. Dalam kasus keracunan kadmium rendah/

ringan, sel mampu memulihkan aktivitas pompa natrium-kalium setelah penurunan awal aktivitas ATPase, tetapi jika dosis paparan kadmium sangat tinggi atau jika durasi paparan terlalu lama, efek toksiknya lebih dominan (Jomova et al., 2024).

Laju eliminasi kadmium yang relatif lambat disebabkan kadmium terikat erat dengan metallothionein, yang hampir seluruhnya diserap kembali di tubulus ginjal. Rute eliminasi kadmium melibatkan ginjal, urine, dan saliva. Konsentrasi kadmium dalam urin paling tepat menggambarkan beban tubuh secara keseluruhan, sedangkan konsentrasi kadmium dalam darah menunjukkan paparan. Tetapi ketika terjadi gangguan ginjal akibat paparan kadmium, kadar kadmium dalam urine tidak lagi mencerminkan beban tubuh (Jomova et al., 2024).

Kadmium yang tertelan atau terhirup akan diangkut ke usus melalui pembersihan mukosiliar yang tidak diserap dan diekskresikan melalui feses. Kadmium yang diserap diekskresikan sangat lambat, dengan ekskresi urin dan feses kira-kira sama (ATSDR, 2012).

Efek Toksik Kadmium terhadap Kesehatan

Organ yang paling terpengaruh oleh keracunan kadmium sesuai dengan rute paparannya. Organ-organ tersebut meliputi sistem pernapasan dan saluran pencernaan. Paparan kadmium di tempat kerja dapat mengakibatkan dampak buruk bagi kesehatan, termasuk berbagai penyakit kronis. Inhalasi kadmium akut ditandai dengan gejala yang menyerupai flu (demam, nyeri badan), dan paparan kronis terutama disebabkan oleh penyakit paru-paru dan ginjal (Jomova et al., 2024). Paparan kadmium jangka panjang dapat menimbulkan berbagai efek buruk yang melibatkan gangguan tubulus ginjal, menyebabkan disfungsi saluran dan transporter sistem tubulus ginjal, sehingga mengakibatkan hilangnya cairan dan pergeseran homeostasis elektrolit.

Paparan kadmium di tempat kerja dapat menyebabkan berbagai efek kesehatan yang merugikan. Paparan inhalasi akut (kadar tinggi dalam waktu singkat) terhadap kadmium dapat mengakibatkan gejala seperti flu

(menggigil, demam, dan nyeri otot) dan dapat merusak paru-paru. Paparan kronis (kadar rendah dalam jangka waktu lama) dapat mengakibatkan penyakit ginjal, tulang, dan paru-paru (Jomova et al., 2024).

Inhalasi kadmium dapat menyebabkan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), suatu kondisi peradangan kronis yang menyebabkan pembatasan aliran udara dan masalah pernapasan, terkadang disebut bronkitis kronis atau emfisema. Polusi udara oleh kadmium dan merokok merupakan penyebab umum PPOK. Studi potong lintang pada pria dewasa menunjukkan kandungan kadmium yang tinggi dalam darah berhubungan dengan insiden PPOK. Perubahan fungsi paru secara patologis pada pasien PPOK yang terpapar kadmium telah dikaitkan, sampai batas tertentu, dengan penurunan aktivitas telomerase. Pasien PPOK yang berusia lebih tua dan memiliki kebiasaan merokok lebih rentan mengalami penurunan fungsi paru terkait kadmium. Sebuah studi lain melaporkan tidak ada korelasi antara paparan kadmium dan perubahan fungsi paru pada anak-anak (Jomova et al., 2024).

Kanker akibat kadmium yang paling mungkin adalah kanker paru-paru. Pekerja sering terpapar beberapa logam berat dengan sifat karsinogenik seperti kadmium, arsenik, dan timbal sehingga sulit untuk mengevaluasi efek kadmium itu sendiri. Faktor risiko lainnya adalah merokok, predisposisi genetik terhadap kanker, kebiasaan makan, usia, aktivitas fisik, dan faktor-faktor lainnya. Kadar kadmium dalam darah perokok dapat berkorelasi dengan tahap awal perkembangan kanker paru-paru. Beberapa penelitian telah melaporkan adanya hubungan potensial antara paparan kadmium dengan kanker ginjal dan prostat. Mekanisme molekuler kerusakan paru akibat kadmium disebabkan oleh paparan kadmium dan melibatkan peningkatan regulasi sitokin inflamasi, termasuk faktor nekrosis tumor- α (TNF- α), interleukin (IL-1 β , IL-6, IL-8, dan IL-10), dan faktor pertumbuhan transformasi- β (TGF- β). Makrofag paru berperan penting dalam respons inflamasi terhadap cedera dan perbaikan cedera. Selain itu, toksisitas yang diinduksi kadmium meningkatkan fungsi glikolisis

makrofag, dan laju pengasaman ekstraseluler bermanifestasi sebagai pelepasan zat asam ke dalam ruang ekstraseluler (Jomova et al., 2024).

Efek toksik kadmium pada ginjal bergantung pada dosis. Pada pekerja pria yang terpapar di tempat kerja, ambang batas konsentrasi kadmium dalam urin untuk penanda ginjal yang berubah secara signifikan berkisar antara 2,4 hingga 11,5 µg kadmium/g kreatinin. Ambang batas 10 µg kadmium/g kreatinin (setara dengan 200 µg kadmium/g korteks ginjal, yang merupakan konsentrasi kritis kadmium di ginjal) bertanggung jawab atas insiden proteinuria bermassa molekul rendah dan selanjutnya hilangnya kapasitas cadangan filtrasi ginjal (Jomova et al., 2024).

Keracunan ginjal kadmium juga dimanifestasikan oleh peningkatan ekskresi glukosa, asam amino, ion bermuatan (Na^+ , K^+ , dan Ca^{2+}) dalam urin, kekurangan gizi, obesitas, dan diabetes. Nefrotoksisitas akibat kadmium tingkat rendah (~ 2 µg/g kreatinin) secara klinis bermanifestasi sebagai proteinuria berat molekul rendah, yang ditandai dengan kehilangan $\beta 2$ -mikroglobulin, $\alpha 1$ -mikroglobulin, atau protein plasma berat molekul rendah lainnya melalui urin secara berlebihan. Pada kadar paparan kadmium yang relatif tinggi (~ 4 µg/g kreatinin), enzim lisosomal N-acetyl-B glucosaminidase (NAG) semakin banyak diekskresikan dalam urin sebagai indikator disfungsi tubulus ginjal. Glomerulus adalah kapiler darah yang terletak di ujung nefron di ginjal, dan kerusakannya (penyakit glomerulus) dapat menyebabkan darah masuk ke dalam urin. Kadmium dapat menyebabkan kerusakan glomerulus melalui penurunan laju filtrasi glomerulus, yang mengakibatkan gangguan keseimbangan zat-zat tertentu dalam aliran darah, seperti peningkatan kadar albumin dalam urine. Nefropati akibat kadmium merupakan salah satu penyebab kematian terpenting pada pekerja yang terpapar kadmium. Nefropati akibat kadmium stadium lanjut secara klinis dimanifestasikan oleh glikosuria, yang ditandai dengan adanya gula pereduksi (contohnya glukosa, galaktosa) dalam urine, perubahan homeostasis kalsium, dan pemborosan kalsium dan fosfat. Efek sekunder nefropati adalah osteoporosis (penurunan massa tulang tetapi rasio mineral

tulang terhadap matriks tulang normal) dan osteomalasia (penurunan rasio mineral tulang terhadap matriks tulang) (Jomova et al., 2024).

Pandangan terpadu para ilmuwan tentang mekanisme kerusakan ginjal akibat kadmium menunjukkan stres oksidatif yang diinduksi ROS di tubulus proksimal nefron. Sumber utama ROS yang diinduksi kadmium di ginjal adalah mitokondria dan NADPH oksidase. Kompleks I, II, dan III, komponen rantai transpor elektron mitokondria, telah ditetapkan sebagai lokasi utama produksi ROS. Elektron yang bocor dari rantai transpor elektron dapat mereduksi sebagian oksigen menjadi radikal superoksida, yang dapat diubah menjadi hidrogen peroksida, yang akhirnya mengarah pada pembentukan radikal hidroksil yang dikatalisis oleh redoks-logam (reaksi Fenton), yang menyebabkan kerusakan DNA, modifikasi protein, dan peroksidasi lipid. Kompleks yang paling rusak adalah kompleks II dan III. Setelah masuk dan terakumulasi di mitokondria, kadmium dapat berikatan dengan gugus tiol protein yang mengganggu fungsi protein. Setelah paparan kadmium, mitokondria ginjal menunjukkan pembengkakan dan deformasi, peningkatan ekspresi SOD1, dan penekanan ekspresi SOD2 dan katalase. Paparan kadmium bertanggung jawab atas penurunan regulasi protein antiapoptotik Bcl-2 dan peningkatan rasio glutathion teroksidasi (GSSG) terhadap glutathion tereduksi (GSH). Dengan demikian, kerusakan ginjal sebagian besar disebabkan oleh peningkatan kadar stres oksidatif yang diinduksi kadmium, kerusakan pada semua biomolekul penting, dan/atau kematian sel melalui apoptosis dan bahkan nekrosis pada semua jenis sel ginjal (Jomova et al., 2024).

Di antara efek samping lainnya, keracunan kadmium telah dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Kadmium dalam urin telah berkorelasi dengan hipertensi, yang menunjukkan bahwa perkembangan penyakit kardiovaskular berkaitan erat dengan terjadinya penyakit ginjal akibat kadmium. Namun, berbagai studi epidemiologi telah melaporkan bahwa efek kadmium pada penyakit kardiovaskular tidak langsung. Paparan kadmium kronis dilaporkan meningkatkan tekanan darah sistolik. Hipertensi telah dikaitkan dengan penurunan kadar peptida natriuretik

atrium di jaringan dan darah, suatu hormon yang disekresikan dari atrium kanan yang berperan dalam pengaturan keseimbangan air garam. Selain itu, efek toksik kadmium pada sistem kardiovaskular disertai dengan peningkatan kadar hormon steroid aldosteron dalam darah dan retensi natrium dan air (Jomova et al., 2024).

Hubungan positif antara paparan kadmium dan penyakit kardiovaskular secara keseluruhan, risiko gagal jantung, stroke, dan penyakit jantung koroner telah dilaporkan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tingkat keracunan kadmium yang terukur dalam darah atau urine berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Toksisitas yang diinduksi kadmium berdampak pada mekanisme perbaikan jantung, aktivasi apoptosis, proses metabolisme, dan peningkatan pembentukan ROS. Kadmium merangsang produksi makrofag dan monosit, yang pada akhirnya memengaruhi perkembangan dan promosi aterosklerosis. Perkembangan lesi aterosklerotik berkaitan dengan kematian atau apoptosis sel busa, yang mengakibatkan terbentuknya busa nekrotik. Kadmium memengaruhi aliran kalsium dan keseimbangan elektrolit sehingga menyebabkan toksisitas pada sel otot polos, yang mengakibatkan akumulasi lipid di dinding pembuluh darah, sehingga meningkatkan efek aterosklerosis. Sitokin dan inflamasi memengaruhi aterosklerosis. Setelah paparan kadmium, kadar sitokin proinflamasi seperti interleukin IL-8, IL-1, dan faktor nekrosis tumor (TNF- α) meningkat, yang secara langsung memengaruhi aterosklerosis. Paparan kadmium jangka panjang meningkatkan kadar kolesterol total dan menurunkan relaksasi kolinergik, yang berdampak negatif pada sintesis oksida nitrat, yang dimanifestasikan oleh perubahan vasorelaksasi dan akibatnya pada pengaturan tekanan darah (Jomova et al., 2024).

Kadmium dan senyawanya telah diklasifikasikan sebagai karsinogenik bagi manusia (contohnya oleh IARC dan EU CLP) berdasarkan studi eksperimental dan epidemiologis yang mengidentifikasi peningkatan insiden kanker paru-paru setelah menghirup debu kadmium dalam jangka panjang. Peningkatan risiko kanker prostat dan ginjal juga telah dilaporkan.

Kadmium dan senyawa anorganik terkait berbasis kadmium diklasifikasikan sebagai karsinogenik bagi manusia oleh Badan Internasional untuk Penelitian Kanker (IARC) dan hampir 2 dekade yang lalu sebagai karsinogen bagi manusia oleh Komisi MAK Jerman. Keterlibatan kadmium di antara karsinogen terutama disebabkan oleh peningkatan risiko relatif kanker paru-paru pada pekerja yang terpapar kadmium di tempat kerja. Studi lanjutan yang diperluas telah dilakukan pada kelompok awal di AS, Swedia, dan Inggris, dengan sebagian besar studi ini menunjukkan peningkatan risiko kanker paru-paru. Peningkatan risiko kanker paru-paru diamati pada kelompok subjek yang tinggal di Belgia dekat tiga pabrik peleburan. Selama periode penelitian dari tahun 1985 hingga 2004, subjek dalam kelompok paparan tinggi menunjukkan peningkatan risiko kanker paru-paru, yang didukung oleh peningkatan ekskresi kadmium urin. Dibandingkan dengan lokasi kanker lainnya, ginjal khususnya mungkin berisiko lebih besar karena nefrotoksitasnya yang diketahui dan beban tubuh yang besar dan berkelanjutan. Sebaliknya, baik studi kohort Swedia maupun studi kohort Inggris tidak melaporkan peningkatan risiko kanker ginjal akibat paparan kadmium. Namun, studi kasus-kontrol yang memperkirakan risiko relatif kanker ginjal akibat paparan kadmium di tempat kerja yang dilakukan di AS, Finlandia, Jerman, dan Kanada melaporkan bahwa peningkatan insiden kanker ginjal berkaitan dengan paparan kadmium di tempat kerja. Penelitian ini menggunakan matriks paparan pekerjaan untuk memperkirakan paparan kadmium (Jomova et al., 2024).

Efek karsinogenik kadmium kemungkinan besar disebabkan oleh beberapa mekanisme berbeda. Interaksi protein dan sistem target lainnya dengan kadmium tampaknya lebih penting dalam induksi karsinogenisitas daripada kerusakan DNA langsung. Sistem target ini melibatkan jalur perbaikan DNA, protein penekan tumor dan transduksi sinyal, serta sistem pertahanan antioksidan. Meskipun aktivasi masing-masing target ini yang diinduksi kadmium dapat memicu efek karsinogenik, aktivasi kolektifnya dapat menunjukkan efek sinergis. Karena senyawa berbasis kadmium berinteraksi secara istimewa dengan protein daripada menyebabkan kerusakan DNA dalam ekstrak sel atau DNA yang diisolasi, proses

tidak langsung kemungkinan mendasari genotoksisitas kadmium. Sejalan dengan temuan ini, genotoksisitas yang diinduksi kadmium mungkin terutama terkait dengan peningkatan stres oksidatif dan interaksi dengan mekanisme respons kerusakan DNA. Senyawa kadmium tertentu mampu menyebabkan perubahan basa DNA oksidatif dan putusya untai DNA; Namun, efek-efek ini seringkali hanya teramati pada peningkatan konsentrasi kadmium yang substansial (Jomova et al., 2024).

Meskipun efek senyawa kadmium pada mutasi titik biasanya rendah dan/atau terbatas pada konsentrasi kadmium yang relatif tinggi dalam uji mutagenisitas, zat-zat berbasis kadmium menyebabkan efek klastogenik, termasuk mikronukleus, kerusakan kromosom, dan perubahan jumlah kromosom. Efek klastogenik telah dikonfirmasi oleh peningkatan delesi multilokus yang dimediasi kadmium. Tidak seperti logam yang aktif redoks seperti tembaga atau besi, kadmium tidak dapat berperan dalam reaksi redoks seperti reaksi Fenton atau pembentukan ROS langsung. Tetapi baik percobaan *in vivo* maupun *in vitro* melaporkan peningkatan kadar ROS akibat paparan kadmium (Jomova et al., 2024).

Kerusakan DNA oksidatif yang diinduksi kadmium telah dikaitkan dengan terhambatnya aktivitas enzim antioksidan (SOD, katalase, dan glutathion peroksidase) dan penekanan mekanisme pertahanan antioksidan secara keseluruhan, yang mengakibatkan peningkatan kerusakan DNA akibat stres oksidatif. Penjelasan alternatif untuk kerusakan oksidatif yang diinduksi kadmium adalah bahwa kadmium yang secara struktural serupa dapat menggantikan ion logam redoks-aktif (misalnya, tembaga atau besi) dari situs pengikatan alaminya, yang selanjutnya dapat mengkatalisis dekomposisi hidrogen peroksida dalam reaksi Fenton, menghasilkan radikal hidroksil yang merusak. ROS yang diinduksi kadmium dapat berinteraksi dengan beberapa jalur pensinyalan yang dikontrol redoks. Hal ini meliputi pensinyalan melalui protein kinase yang independen terhadap Ca^{2+} dan independen terhadap cAMP, serta pensinyalan melalui siklik adenosin monofosfat (cAMP) dan oksida nitrat (NO^{\bullet}). Selain itu, kadmium mengaktifkan faktor transkripsi seperti faktor nuklir kappa B

(NF- κ B) dan faktor nuklir eritroid 2 yang terkait dengan faktor 2 (Nrf2). Kadmium menginduksi ekspresi protoonkogen, seperti c-fos, c-jun, dan c-myc, yang diaktifkan sebagai respons terhadap rangsangan mitosis dan sering diekspresikan secara berlebihan pada keganasan. Protein aktivator 1 (AP-1) adalah faktor transkripsi yang terdiri dari gen c-fos dan c-jun yang mengaktifkan beberapa gen yang terkait dengan pembelahan dan pertumbuhan sel. Kadmium menekan regulator negatif proliferasi sel, misalnya dengan menonaktifkan p53, selain secara langsung mengaktifkan sinyal mitogenik. Pengobatan jangka panjang sel epitel prostat dengan kadmium dilaporkan mengakibatkan transformasi ganas. Sel-sel yang ditransformasi menunjukkan resistensi yang didapat terhadap apoptosis, yang dikaitkan dengan peningkatan aktivitas protein Bcl-2 antiapoptotik, yang mengganggu jalur transduksi sinyal JNK (Jomova et al., 2024).

Metallothionein adalah protein kaya sistein yang relatif kecil yang mengikat logam berat seperti kadmium, seng, dan tembaga. Banyak gen, termasuk yang mengkode tidak hanya metallothionein tetapi juga sintesis GSH, superoksida dismutase, dan katalase, diinduksi oleh kadmium. Akibatnya, keberadaan kadmium memperpanjang kelangsungan hidup sel, yang mungkin bermanfaat untuk perlindungan terhadap toksisitas kadmium akut. Namun demikian, adaptasi terhadap kadmium mungkin memiliki dua sisi; di satu sisi peningkatan kadar metallothionein dapat mengakibatkan penumpukan kadmium dan waktu paruhnya yang lebih lama; tetapi di sisi lain penurunan perbaikan DNA dan apoptosis dapat terjadi (Jomova et al., 2024).

Biomarker Pemeriksaan Kadmium

Pemeriksaan kadmium dapat dilakukan dengan menggunakan sampel darah, urine, rambut, kuku, atau feses. Kadar kadmium dalam darah menunjukkan paparan kadmium yang baru terjadi, sementara kadmium dalam urine mencerminkan paparan yang baru terjadi dan sebelumnya. Pemeriksaan kadmium dengan menggunakan sampel rambut atau kuku tidak dapat digunakan sebagai indikator kapan atau berapa banyak

kadmium yang dikonsumsi, hal ini disebabkan karena sebagian dari kadmium tersebut berasal dari luar tubuh yang dapat menempel pada rambut atau kuku (ATSDR, 2012).

Kadmium fekal dapat digunakan sebagai indikator langsung asupan kadmium harian karena kadmium dari makanan kurang terserap di saluran cerna. Pada pekerja yang terpapar melalui inhalasi, kadmium fekal telah digunakan untuk memperkirakan jumlah kadmium yang terhirup dan tertransport ke saluran cerna serta jumlah debu yang tertelan secara tidak sengaja di tempat kerja. Maka dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan kadmium fekal terutama dapat mencerminkan keadaan kadmium yang baru saja tertelan (ATSDR, 2012).

Biomarker efek pajanan kadmium seperti mikroglobulin $\beta 2$ urin, retinol-binding protein (RBP), dan microalbumin juga dapat digunakan untuk mendeteksi gangguan ginjal pada pekerja di industri baterai akibat paparan kadmium. Biomarker ini dapat diukur melalui tes darah dan urine untuk memberikan informasi penting tentang kesehatan ginjal pekerja (ATSDR, 2012).

Mikroglobulin $\beta 2$ bukanlah penanda spesifik efek yang diinduksi kadmium karena disfungsi ginjal tubulus dapat disebabkan oleh paparan dan penyakit selain kadmium. Selain itu diperlukan pengontrolan pH sampel untuk mencegah degradasi cepat yang terjadi pada nilai pH di bawah 5,5 dan ekskresi mikroglobulin $\beta 2$ urin meningkat seiring bertambahnya usia (ATSDR, 2012).

Retinol-binding protein (RBP) dianggap sebagai indikator sensitif penurunan reabsorpsi tubulus, tetapi juga tidak spesifik untuk kerusakan ginjal akibat kadmium. Protein pengikat retinol lebih stabil dalam urin dibandingkan $\beta 2$ -mikroglobulin dan memiliki sensitivitas dan spesifitas yang kurang lebih sama dalam mendeteksi proteinuria tubulus pada populasi yang terpapar kadmium. Kadar kedua protein ini berfluktuasi seiring waktu, sehingga pengambilan sampel secara teratur dan berulang diperlukan untuk memastikan kadar abnormal (ATSDR, 2012).

Beberapa penelitian juga ada yang menggunakan N-asetil- β -D-glukosaminidase (NAG) urin sebagai biomarker efek terhadap paparan kadmium pada pekerja. NAG adalah suatu enzim lisosomal yang terdapat dalam konsentrasi tinggi di tubulus proksimal, yang telah terbukti berkorelasi dengan kadar kadmium urin pada subjek yang terpapar pekerjaan dan lingkungan dan memiliki korelasi yang lebih baik dengan kadar kadmium urin dibandingkan β 2-mikroglobulin pada tingkat paparan kadmium rendah (kadmium urin $<10 \mu\text{g/g}$ kreatinin). Namun peningkatan aktivitas NAG urin dapat disebabkan oleh efek selain nefrotoksisitas. Pengukuran isoenzim B (NAG-B), yang dilepaskan ke dalam urin setelah kerusakan sel tubulus, merupakan ukuran kerusakan ginjal yang sensitive (ATSDR, 2012).

Enzim, protein, dan asam amino lain dalam urin diduga dapat menjadi penanda biologis kerusakan ginjal atau hati yang baru terjadi akibat paparan kadmium. Penanda yang ditemukan sebagai indikator sensitif pada manusia yang terpapar meliputi trehalase, alanin aminopeptidase, dan kalsium. Perubahan alkali fosfatase, γ -glutamil transferase, urat, dan fosfat dalam urine cenderung signifikan hanya setelah penanda kerusakan ginjal lainnya meningkat secara signifikan. Sehingga pemeriksaan ini jarang digunakan sebagai biomarker efek terhadap paparan cadmium (ATSDR, 2012).

Saat ini belum ada indikator biologis tunggal untuk melihat efek toksisitas kadmium yang sepenuhnya memadai jika dipertimbangkan sendiri. Pengukuran kadar kadmium dalam berbagai bahan biologis dapat memberikan indikasi paparan kadmium baru-baru ini atau total, tetapi kemungkinan efek samping tidak dapat diprediksi secara andal kecuali pada tingkat paparan yang tinggi. Pengukuran berbagai penanda disfungsi ginjal dapat memberikan ukuran sensitif toksisitas ginjal dini, tetapi tidak dapat memastikan apakah paparan kadmium merupakan penyebabnya (ATSDR, 2012).

Jaringan hati dan ginjal lebih mengakumulasi kadmium, dan konsentrasi kadmium di hati dan ginjal dapat diukur menggunakan teknik non-invasif seperti analisis aktivasi neutron *in vivo* atau di ginjal dengan analisis

fluoresensi sinar-X tetapi batas deteksinya mendekati tingkat latar belakang (ATSDR, 2012).

Kadmium merupakan agen klastogenik yang dapat dinilai dari induksi kerusakan DNA, mikronuklei, pertukaran kromatid saudara (SCE), dan aberasi kromosom. Pada penelitian yang memeriksa limfosit perifer dari pekerja yang terpapar kadmium di tempat kerja, menemukan peningkatan limfosit perifer yang signifikan secara statistik dibandingkan dengan populasi kontrol dalam hal laju mikronuklei dan pertukaran *sister chromatid*, serta peningkatan insidensi leukosit dengan fragmentasi DNA. Pemeriksaan limfosit dan leukosit dari pekerja yang terpapar kadmium dan timbal atau kadmium, timbal, dan seng menunjukkan peningkatan frekuensi aberasi kromosom dibandingkan dengan kelompok control, tetapi efek ini tidak teramati pada pria yang terpapar kadmium primer. Limfosit manusia dari individu yang tinggal di daerah tercemar kadmium di Tiongkok ditemukan memiliki tingkat mikronukleus yang lebih tinggi dan frekuensi aberasi kromosom serta jenis aberasi berat yang lebih tinggi, dibandingkan dengan populasi kontrol yang tidak diketahui terpapar kadmium atau terpapar tingkat rendah (ATSDR, 2012).

Timbal

Struktur Timbal dan Jenis Industri

Timbal (Pb) adalah unsur ke-82 dalam tabel periodik unsur dan merupakan unsur logam berwarna biru keabu-abuan yang sangat lunak. Timbal memiliki 82 elektron dengan konfigurasi elektron sebagai berikut: $[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^26p^2$. Mineral timbal utama adalah galena (PbS) yang mengandung 87% berat timbal. Timbal merupakan konduktor arus listrik yang baik dan terdapat dalam senyawa dalam keadaan oksidasi +2 dan +4, dengan keadaan oksidasi +2 lebih stabil. Senyawa Pb^{2+} membentuk berbagai geometri koordinasi dengan karboksilat, tiolat, nitrogen, fosfor, halida, dan ligan terkoordinasi lainnya. Bilangan koordinasi Pb^{2+} berkisar antara 1 hingga 12. Koordinasi empat kali lipat dalam susunan tetrahedral

di sekitar atom pusat hanya diamati untuk senyawa Pb^{4+} dengan ligan besar (Jomova et al., 2024).

Timbal merupakan unsur yang sangat beracun bagi manusia, hewan, dan lingkungan. Timbal terakumulasi di tulang, hati, dan ginjal, serta sangat berbahaya bagi anak-anak, remaja, dan ibu hamil (Jomova et al., 2024).

Timbal bertahan di lingkungan dan terakumulasi di tanah dan sedimen melalui penyerapan udara, pembuangan limbah ke sistem perairan, aktivitas pertambangan, dan erosi. Timbal memiliki berbagai dampak buruk terhadap ekosistem, memengaruhi tumbuhan, hewan darat, dan hewan air. Selain dampak buruk lainnya, toksisitas timbal dapat menghambat reproduksi dan pertumbuhan hewan dan tumbuhan. Dengan berbagai peraturan, termasuk penghapusan timbal dari bensin, kadar timbal di udara dalam 40 tahun terakhir telah menurun secara signifikan (Jomova et al., 2024).

Banyak produk yang digunakan di rumah tangga termasuk cat, perlengkapan pipa, pipa, kaca, baterai, kosmetik, dan amunisi, mengandung timbal atau senyawa timbal. Sebagian besar paparan timbal pada manusia berasal dari sumber industri seperti bahan bakar fosil, lokasi pertambangan, lokasi peleburan, dan sumber lainnya. Proses pengendapan partikel timbal di tanah, yang dilepaskan ke udara dari sumber buatan, berlangsung agak lambat sehingga inhalasi merupakan salah satu jalur utama keracunan timbal. Timbal terpapar ke atmosfer dalam bentuk timbal sulfat, oksida, dan karbonat (Jomova et al., 2024).

Timbal berbahaya bagi anak-anak karena anak-anak yang sedang tumbuh memiliki kapasitas yang lebih besar untuk menyerap timbal lebih banyak daripada orang dewasa. Ibu hamil perlu mendapat perhatian khusus karena paparan timbal dapat membahayakan bayi yang sedang berkembang (Jomova et al., 2024).

Penggunaan timbal sebagai cat dan pigmen sudah ada sejak zaman kuno. Timbal memiliki sifat tahan terhadap kelembaban dan tahan korosi, ditambahkan ke cat untuk mempercepat pengeringan dan meningkatkan

daya tahan. Sebagai pigmen, timbal digunakan dalam banyak produk konsumen seperti kosmetik, mainan, dan rempah-rempah.

Timbal juga pernah digunakan untuk campuran bahan bakar kendaraan sebagai *anti-knock agent* yang dihentikan penggunaannya mulai tahun 2008.

Timbal umumnya digunakan sebagai campuran logam dan solder karena titik lelehnya yang rendah dan kemampuannya untuk berikatan dengan baik dengan logam lain. Solder berbahan dasar timbal digunakan dalam elektronik, pipa ledeng, dan peralatan masak. Ketahanan timbal terhadap korosi dan kelenturannya membuatnya cocok untuk digunakan pada pipa.

Tingkat kepadatan timbal yang tinggi menjadikannya bahan yang sangat baik untuk memblokir radiasi. Timbal biasanya digunakan dalam ranah medis dan industri peredam sinar-X dan sinar gamma.

Sekitar 86 persen timbal di seluruh dunia digunakan untuk memproduksi baterai asam timbal atau aki. Aki banyak digunakan pada kendaraan dan sistem penyimpanan daya (ATSDR, 2020).

Toksikokinetik Timbal

Timbal tidak memiliki efek fisiologis positif pada tubuh manusia. Manusia terpapar timbal melalui beberapa jalur sistem pencernaan, sistem paru-paru, dan dalam jumlah kecil melalui jalur dermal. Saluran pernapasan sangat efisien menyerap partikel timbal berukuran submikron. Partikel yang lebih besar dapat diangkut dari saluran pernapasan ke saluran pencernaan dengan cara ditelan. Efisiensi penyerapan timbal oleh saluran pencernaan bergantung pada berbagai faktor, seperti berat badan, status fisik, dan usia seseorang. Penyerapan timbal yang jauh lebih besar diamati pada anak-anak dibandingkan pada orang dewasa. Timbal anorganik terutama diserap di bagian pertama usus halus (duodenum). Penyerapan timbal melalui dermal kurang efektif dan terbatas pada timbal organik. Timbal anorganik didistribusikan ke seluruh tubuh dengan cara yang sama terlepas dari jalur penyerapannya. Pb dalam darah diangkut ke dalam eritrosit oleh

penukar anion. Efluks Pb dari eritrosit terjadi melalui transpor ATP aktif. Pb dalam eritrosit berinteraksi dengan beberapa protein intraseluler seperti *aminolevulinic acid dehydratase* (ALAD). ALAD manusia adalah enzim polimorfik yang mengandung seng dengan dua alel (ALAD1 dan ALAD2) dan tiga genotipe. ALAD merupakan situs pengikat timbal utama dalam sel darah merah. Seng diketahui dapat menghambat efek merugikan Pb dan memberikan perlindungan serta reaktivasi aktivitas ALAD (Jomova et al., 2024).

Timbal anorganik dalam plasma terdapat dalam beberapa bentuk yaitu terikat longgar pada situs afinitas rendah dalam albumin serum atau protein transpor lainnya, terkompleks dengan ligan berbobot molekul rendah (termasuk asam amino, asam karboksilat, atau antioksidan), terikat pada metaloprotein atau Pb^{2+} bebas (tidak terikat). Ligan koordinator Pb^{2+} meliputi molekul yang mengandung sulfhidril, histidin, glutation, sitrat, dan senyawa lain dengan sifat khelasi logam berat (Jomova et al., 2024).

Sekitar 90% timbal disimpan dalam jaringan mineralisasi termasuk gigi dan tulang. Mayoritas timbal dalam jaringan lunak disimpan di hati. Konsentrasi timbal dalam tulang cenderung meningkat seiring bertambahnya usia. Dalam tulang Pb^{2+} dapat menggantikan Ca^{2+} dari gugus $Ca^{2+}-O=P-$ fosfat hidroksiapatit dan membentuk kompleks stabil dengan gugus fosfat ($Pb^{2+}-O=P-$). Pertukaran Pb antara tulang dan jaringan lunak telah didokumentasikan melalui analisis isotop Pb yang mengungkapkan bahwa 10–90% timbal darah berasal dari stok tulang. Selain kehamilan, pelepasan timbal ke darah dari tulang berhubungan dengan osteoporosis, penurunan berat badan yang tidak normal, dan laktasi (Jomova et al., 2024).

Mekanisme penyerapan timbal oleh jaringan lunak belum sepenuhnya jelas. Terdapat dua jalur penyerapan Pb yaitu jalur jenuh dan tak jenuh. Dalam jalur ini Pb menggunakan mekanisme transpor yang dirancang untuk zat besi dan kalsium, yang melibatkan saluran kalsium tipe-L berpagar tegangan pada sel medula adrenal dan saluran kalsium yang dioperasikan oleh penyimpanan pada sel endotel ginjal dan otak embrionik dan kemungkinan penukar anion pada astrosit. *Divalent metal transporter 1*

(DMT1) diekspresikan di ginjal dan usus halus dan dirancang khusus untuk transpor zat besi. Pada banyak jaringan lunak, timbal terikat pada protein seperti *retinol-binding protein* (Jomova et al., 2024).

Distribusi timbal organik (contohnya timbal tetraetil dan tetrametil) jarang dipelajari. Satu jam setelah 1–2 menit inhalasi timbal tetraetil atau timbal tetrametil (1 mg/m^3), hati menyumbang sekitar setengah dari beban timbal, ginjal 5%, dan bagian tubuh lainnya memiliki beban yang terdistribusi secara luas. Analisis farmakokinetik timbal organik dalam darah menunjukkan bahwa bentuk organik timbal pertama kali didistribusikan dari saluran pernapasan, diikuti oleh distribusi senyawa Pb yang terdealkilasi (Jomova et al., 2024).

Metabolisme timbal anorganik ditandai dengan pembentukan kompleks timbal dengan ligan berbobot molekul rendah dan/atau kompleks timbal dengan ligan terkoordinasi dari protein. Ligan yang paling banyak terlibat dalam interaksi dengan Pb adalah albumin dan gugus sulfhidril non-protein. Ligan intraseluler utama dalam eritrosit adalah ALAD (Jomova et al., 2024).

Timbal organik (alkil Pb) dimetabolisme di hati melalui dealkilasi oksidatif yang dikatalisis oleh sitokrom P-450. Tetraetil Pb diekskresikan dalam urin sebagai etil Pb, dietil Pb, dan Pb anorganik. Setelah terpapar senyawa tetraalkil Pb, metabolit trialkil Pb terdeteksi di hati, ginjal, dan otak. $0,64 \text{ mg tetraetil Pb/m}^3$ dan $78 \text{ mg tetrametil Pb/m}^3$ yang terhirup dikeluarkan dari darah dalam waktu 10 jam (Jomova et al., 2024).

Timbal diekskresikan terutama melalui urin dan feses, serta dalam jumlah yang lebih sedikit melalui saliva, keringat, dan cairan mani. Ekskresi Pb lewat urin dua kali lipat dari ekskresi lewat feses (Jomova et al., 2024).

Efek Toksik Timbal terhadap Kesehatan

Mekanisme toksisitas timbal bersifat kompleks dan melibatkan berbagai biomolekul, proses, interferensi pada berbagai jalur pensinyalan, dan stres oksidatif, yang merupakan faktor umum dari banyak patologi yang diinduksi oleh paparan timbal (Jomova et al., 2024).

Timbal memiliki dua bentuk neurotoksisitas yang berbeda. Yang pertama adalah agen neurodevelopmental toksik yang mengganggu diferensiasi sistem saraf pusat, dan yang kedua adalah toksikan neurofarmakologis yang memengaruhi mekanisme ionik neurotransmisi. Neurotoksisitas yang diinduksi Pb^{2+} bersifat multifaktorial dan terjadi melalui beberapa mekanisme yang berbeda, termasuk stres oksidatif yang diinduksi timbal, mimikri kation divalen, disfungsi mitokondria, peningkatan neuroinflamasi, dan peningkatan permeabilitas otak (Jomova et al., 2024).

Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara pembentukan dan eliminasi ROS/RNS yang mendukung pembentukannya. Stres oksidatif menyebabkan kerusakan pada semua molekul penting seperti DNA, protein, dan lipid. Otak sangat rentan terhadap kerusakan oksidatif akibat konsumsi oksigen yang tinggi, yang diproduksi di neuron mitokondria. Neurotoksisitas timbal menggarisbawahi kemampuannya untuk melewati sawar darah-otak (Jomova et al., 2024).

Paparan Pb^{2+} mengakibatkan disregulasi kumpulan antioksidan. Timbal berinteraksi dengan gugus tiol protein ($-SH$), yang selanjutnya menghambat aktivitas enzim antioksidan seperti glutathion peroksidase (GPx), superoksida dismutase (SOD), dan katalase (CAT) serta menurunkan efisiensinya sebagai penangkap ROS. Pb^{2+} dapat berbagi elektron dan membentuk ikatan kovalen dengan atom sulfur protein karena polarisabilitas atom sulfur dan timbal. Selain enzim, timbal dapat berinteraksi dengan gugus sistein-SH dari glutathion tereduksi (GSH) dan memicu respons toksik. Dengan demikian, paparan timbal dapat merusak sistem pertahanan antioksidan dan menekan kapasitas antioksidan hati secara keseluruhan yang merupakan organ detoksifikasi terpenting dalam tubuh (Jomova et al., 2024).

Otak sangat kaya akan lipid, dan peningkatan pembentukan ROS di otak dimanifestasikan oleh peningkatan peroksidasi lipid. Proses ini dikatalisis oleh keberadaan Fe^{2+} yang tersimpan dalam feritin. Asam lemak dan zat besi bergabung, menghasilkan peningkatan peroksidasi lipid dan pembentukan zat toksik yang terlibat dalam peroksidasi lipid seperti

metabolit toksik dan mutagenik malondialdehid (MDA) dan 4-hidroksinonenal (HNE). Fe^{2+} juga dapat mengkatalisis dismutasi hidrogen peroksida, molekul pensinyalan utama, dan membentuk radikal hidroksil yang merusak (reaksi Fenton). Peningkatan pembentukan ROS mengoksidasi neurotransmitter terutama katekolamin. Metabolisme dopamin oleh monoamina oksidase menghasilkan hidrogen peroksida, substrat untuk reaksi Fenton. Peristiwa-peristiwa ini berkontribusi pada pembentukan lingkungan prooksidan di dalam sel, yang meningkatkan transpor Pb^{2+} melintasi sawar darah-otak, yang menyebabkan kerusakan pada biomolekul intraseluler penting dalam sel neuron. Aktivasi mediator proinflamasi dan disregulasi protein tight junction serta faktor adhesi terkait merupakan karakteristik dari mekanisme ini. Mikroglia, sebagai bagian dari respons imun protektif, memicu produksi radikal superoksida dan hidrogen peroksida; namun, neuron dan oligodendrosit lebih rentan terhadap kerusakan oksidatif yang disebabkan ROS daripada mikroglia dan astrosit (Jomova et al., 2024).

Mekanisme utama lain dari toksisitas timbal yang dimanifestasikan oleh stres oksidatif sebagai faktor penentu umum meliputi interaksi timbal-hemoglobin yang melibatkan penghambatan asam aminolevulinat dehidratase (δ -ALA). Timbal mengganggu beberapa langkah sintesis heme dan menghambat asam aminolevulinat dehidratase (ALAD), suatu enzim yang dikode oleh gen ALAD yang mengkatalisis langkah kedua biosintesis porfirin. Aktivitas ALAD yang terhambat mengakibatkan peningkatan kadar darah dan plasma dan akibatnya ekskresi asam aminolevulinat (ALA) urin. Asam aminolevulinat mengalami konversi dari bentuk keto menjadi bentuk enol yang diperlukan untuk reaksi autooksidasi, menghasilkan radikal superoksida ($\text{O}_2^{\cdot-}$) dan mereduksi ferrichrome. Secara bersamaan, reaksi asam aminolevulinat dengan bentuk hemoglobin teroksidasi (Oxy-HB) menghasilkan radikal aminolevulinat dan hidrogen peroksida. Pembentukan superoksida dan hidrogen peroksida dapat menghasilkan radikal hidroksil ($\cdot\text{OH}$). Ferrokelatase (FECH), yang diekspresikan oleh gen FECH dan merupakan enzim terakhir dari jalur biosintesis heme yang memasukkan zat besi ke dalam protoporfirin IX, dihambat oleh timbal. Uji

skrining untuk keracunan timbal menunjukkan bahwa konsentrasi protoporfirin eritrosit bebas (FEP) meningkat pada kasus keracunan timbal, defisiensi zat besi, dan penyakit lainnya (Jomova et al., 2024).

Timbal dapat mensubstitusi unsur-unsur esensial pada situs pengikatan logam protein. Pb^{2+} dapat meniru efek ion logam divalen yang strukturnya serupa seperti Ca^{2+} dan Zn^{2+} dan mengganggu fungsi yang membutuhkan keberadaan logam-logam esensial ini. Peningkatan kalsium intraseluler ($[Ca^{2+}]_i$) yang diinduksi oleh Pb^{2+} memicu disfungsi mitokondria dan kerusakan oksidatif, sehingga mendorong apoptosis sel neuron. Pb^{2+} secara negatif memengaruhi transportasi dan penyimpanan Ca^{2+} , mengganggu situs pengikatan kalsium protein, atau mengubah fungsi sel yang memastikan homeostasis kalsium. Jari-jari ion Pb^{2+} adalah 1,19 Å, dan jari-jari atom Ca^{2+} adalah 1,00 Å, yang membuat ion logam ini dapat saling menggantikan. Pb^{2+} dapat menggantikan tidak hanya Ca^{2+} dari situs pengikatan alaminya, tetapi juga ion Zn^{2+} , Fe^{2+} , atau bahkan Cu^{2+} yang strukturnya mirip. Penggantian logam esensial dari situs pengikatan logam alaminya oleh Pb^{2+} mengakibatkan pergeseran keseimbangan redoks dan gangguan organel, sel, dan sistem organ (Jomova et al., 2024).

Dua protein penting yang fungsinya dipengaruhi oleh Pb^{2+} adalah kalmodulin (protein pembawa pesan multifungsi pengikat kalsium yang mengikat Ca) dan protein kinase C α (PKC) (famili protein kinase serin/treonin yang mengatur berbagai fungsi seluler termasuk transduksi sinyal yang dimediasi Ca). Domain C2 α mengikat Pb^{2+} dengan afinitas yang lebih tinggi daripada kofaktor alami Ca^{2+} . Pb^{2+} dapat menggantikan Ca^{2+} dari domain C2 α di hadapan membran lipid dan menghambat aktivitas protein kinase C α (PKC) (Jomova et al., 2024).

Pb^{2+} mampu mengganggu logam esensial melalui *voltage-gated calcium channel* (VGCC) yang terdapat pada membran neuron, sel glial, dan sel-sel yang dapat dirangsang lainnya. Pb^{2+} dapat memblokir semua jenis VGCC sehingga mencegah peningkatan fisiologis kadar Ca^{2+} intraseluler. Subunit GluR2 dari reseptor asam α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isok-sazolpropionat (AMPA) terlibat dalam migrasi sel, pensinyalan kalsium,

dan fungsi normal sistem saraf pusat. Paparan jangka panjang timbal asetat ($\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$) dapat menekan ekspresi GluR2 yang mengakibatkan kematian sel neuron. Target lain dari toksisitas Pb^{2+} adalah reseptor N-metil-D-aspartat (NMDAR) yaitu reseptor glutamatergik dan saluran ion Ca^{2+} yang terdapat pada neuron. Reseptor NMDA memungkinkan transpor anti-port Ca^{2+} dan Na^+ ke dalam sel dan K^+ keluar dari sel. Selain memblokir NMDAR, toksisitas Pb^{2+} bermanifestasi sebagai efek penghambatan pada transpor natrium, kalsium, dan ion lainnya melalui membran, sehingga menekan potensial postsynaptic eksitatori, yang pada gilirannya dapat membatasi pembentukan potensial aksi (Jomova et al., 2024).

Mitokondria adalah organel yang menghasilkan energi kimia yang diperlukan untuk menjalankan proses seluler. Meskipun logam non-redoks tidak secara langsung berpartisipasi dalam reaksi redoks, Pb^{2+} dapat mengganggu homeostasis redoks mitokondria dengan menekan aktivitas antioksidan glutathion tereduksi (GSH) atau enzim antioksidan (mtSOD (SOD2), katalase, glutathion peroksidase) sebagai akibat dari interaksi Pb^{2+} dengan gugus -SH protein. Pb^{2+} dapat menggantikan Ca^{2+} , Fe^{2+} , atau Zn^{2+} sehingga mengubah integritas membrane serta mendorong proses peroksidasi lipid dan aktivitas katalitik logam aktif redoks dalam jumlah kecil untuk menguraikan hidrogen peroksida melalui reaksi Fenton. Kerusakan yang dimediasi ROS pada organel mitokondria dapat mengganggu homeostasis redoks dan menyebabkan kematian sel (Jomova et al., 2024).

Pb^{2+} mengganggu produksi nitrit oksida (NO^*), suatu pembawa pesan penting yang terlibat dalam regulasi sistem imun, kardiovaskular, dan saraf. Kesamaan struktural dan substitusi timbal balik Ca^{2+} dengan Pb^{2+} dapat mengubah aktivitas dan ekspresi sintase nitrit oksida neuronal (nNOS) dan sintase NOS endotel (eNOS) yang bergantung pada Ca^{2+} di berbagai wilayah otak. Pb^{2+} dapat bersaing menggantikan Zn^{2+} , elemen struktural penting dari enzim NOS yang menghasilkan NO^* pada jalur pensinyalan glutamat/reseptor N-metil-D-aspartat (NMDAR)/ oksida nitrat (NO^*). Gangguan sistem transduksi NO^* dapat berdampak pada plastisitas dan perkembangan sinaptik wilayah otak yang berkaitan dengan fungsi kognitif

tingkat tinggi seperti berpikir abstrak, pemecahan masalah, pengambilan keputusan sistematis, dan masih banyak lagi (Jomova et al., 2024).

Toksisitas timbal disertai dengan peningkatan stres oksidatif yang diinduksi ROS, selanjutnya menginduksi kerusakan DNA. Kerusakan DNA mengaktifkan p53 dan memicu ketidakseimbangan rasio Bax/Bcl-2 serta kematian sel yang ireversibel. Mekanisme toksisitas Pb^{2+} melibatkan perubahan permeabilitas mitokondria, pelepasan protein mitokondria yang mengakibatkan apoptosis sel otak, peningkatan rasio Bax/Bcl-2 proapoptotik melalui penurunan regulasi protein antiapoptotik Bcl-2, dan peningkatan regulasi protein proapoptotik Bax (Jomova et al., 2024).

Apoptosis dikaitkan dengan gangguan homeostasis kalsium di kompartemen intraseluler dan diatur oleh fungsi mitokondria. Reseptor ryanodine (RyRs) adalah saluran ion besar yang melepaskan Ca^{2+} dari kompartemen penyimpanan kalsium intraseluler dan memainkan peran penting dalam fungsi otak. Keracunan oleh Pb^{2+} memengaruhi reseptor ryanodine, sehingga meningkatkan $[Ca^{2+}]_i$ dalam sel kultur. Peningkatan $[Ca^{2+}]_i$ sitoplasma mendukung penyerapan Ca^{2+} oleh saluran kalsium uniporter mitokondria transmembran. Proses ini mengubah potensial membran mitokondria (MMP) dan mengurangi sintesis ATP, menyebabkan cedera oksidatif (Jomova et al., 2024).

Neuroinflamasi merupakan proses kompleks yang melibatkan aktivasi mikroglia dan astrosit, produksi sitokin inflamasi, peningkatan pembentukan ROS, penurunan kapasitas antioksidan, hilangnya neuron, dan cedera pada sistem saraf pusat (Jomova et al., 2024).

Paparan Pb^{2+} meningkatkan produksi sitokin proinflamasi interleukin IL-1 β , faktor nekrosis tumor TNF- α , dan interferon-gamma IFN- γ yang mengaktifkan sintesis NADPH oksidase (NOX), sumber utama superoksida $O_2^{\cdot-}$ non-mitokondria pada mikroglia dan astrosit. Pb^{2+} juga mengaktifkan sintesis dan sekresi sitokin proinflamasi IL-8 melalui mekanisme yang bergantung pada *nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2) yang terlibat dalam sintesis enzim metabolisme xenobiotic (Jomova et al., 2024).

Suatu studi pada pekerja yang rentan terhadap paparan Pb di tempat kerja, rata-rata kelimpahan Pb sembilan kali lebih tinggi pada kelompok yang diteliti dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hampir 45% lebih banyak kerusakan DNA pada kelompok yang terpapar dibandingkan dengan kelompok control (Jomova et al., 2024).

Peningkatan kerusakan DNA pada pekerja yang terpapar timbal disebabkan oleh pembentukan ROS yang berlebihan (dan peningkatan stres oksidatif) akibat interaksi Pb^{2+} dengan gugus sulfhidril glutation intraseluler (GSH) dan enzim antioksidan seperti SOD, katalase, dan glutation peroksida (GPx) (Jomova et al., 2024).

Anak-anak di bawah usia 6 tahun merupakan kelompok yang paling rentan keracunan paparan timbal yang terjadi selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun dan menimbulkan efek kesehatan buruk secara permanen. Keracunan timbal dalam kadar tinggi pada orang dewasa dapat berakibat fatal. Gejala keracunan timbal dapat meliputi penurunan berat badan, hipertensi, sakit kepala, sakit perut, masalah neurologis dan mental, masalah ginjal, masalah reproduksi, masalah pencernaan, gangguan kardiovaskular, dan kerusakan sistem organ lainnya (Jomova et al., 2024).

Timbal dianggap sebagai neurotoksin yang memengaruhi sistem saraf paling signifikan dibandingkan sistem organ lainnya. Waktu paruh timbal di otak adalah 2 tahun, sedangkan waktu paruh dalam darah adalah 1 bulan. Astrosit, sub tipe sel glia, neuron, dan matriks ekstraseluler yang sangat melimpah, memiliki sawar darah-otak yang permeabel terhadap Pb^{2+} . Efek kesehatan yang merugikan terdiagnosis pada orang dewasa dan anak-anak pada kadar timbal dalam darah 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Kadar timbal pada anak-anak biasanya lebih tinggi daripada orang dewasa, terutama karena anak-anak sering terpapar lingkungan yang sama dengan orang dewasa dan mengonsumsi makanan yang lebih banyak dibandingkan berat badan mereka dibandingkan orang dewasa. Paparan timbal sangat berbahaya bagi perkembangan otak anak-anak dan janin. Peningkatan kadar timbal dalam darah berkorelasi dengan keterlambatan pertumbuhan

pada anak-anak, penurunan fungsi kognitif dan IQ, serta hiperaktif. Anak-anak dengan kadar timbal darah yang tinggi mengalami ADHD, masalah pendengaran, dan kerusakan sistem saraf tepi. Beberapa penelitian telah mengonfirmasi bahwa peningkatan kadar timbal dalam darah dapat mengganggu fungsi otak, yang disebut ensefalopati. Keracunan timbal dikaitkan dengan kerusakan pada berbagai area otak dan bermanifestasi sebagai penurunan kognitif, perubahan fungsi eksekutif, perilaku sosial yang abnormal (misalnya, agresi), dan masalah motorik halus. Gangguan neurologis yang disebabkan oleh timbal berkaitan erat dengan peran kalsium di otak. Kalsium penting untuk memediasi komunikasi antar neuron dengan melepaskan vesikel sinaptik. *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), yang aktif di sinapsis tempat komunikasi antar sel terjadi, memainkan peran kunci dalam komunikasi ini. Potensial aksi memungkinkan peningkatan konsentrasi kalsium sementara di zona aktif presinaptik, yang memicu pelepasan neurotransmiter. Keracunan timbal ditandai dengan transpornya ke jaringan target dan kompetisi dengan kalsium yang secara struktural serupa, yang dapat mengganggu produksi faktor neurotropik yang berasal dari otak yang bergantung pada kalsium dan akibatnya koneksi antar sel otak. Timbal juga memengaruhi fungsi serin/treonin multifungsi protein kinase C (PKC), yang penting dalam memodulasi berbagai proses seluler, termasuk eksositosis, apoptosis, proliferasi, dan proses lainnya. Timbal berinteraksi lebih erat dengan PKC dibandingkan dengan aktivator fisiologisnya, kalsium, yang dapat menyebabkan masalah neurotransmisi. Disregulasi protein kinase C juga dapat memengaruhi sistem pembawa pesan kedua seluler, yang dapat berdampak negatif pada ekspresi gen dan sintesis protein (Jomova et al., 2024).

WHO memperkirakan bahwa toksisitas timbal menyumbang sekitar 3% dari gangguan ginjal. Nefrotoksitas terjadi karena ginjal merupakan jalur utama untuk mengeluarkan timbal dari tubuh. Toksisitas akibat timbal dimanifestasikan oleh hilangnya fungsi ginjal yang disertai dengan perubahan homeostasis cairan sebagai akibat dari penurunan laju filtrasi glomerulus dan aktivasi sistem renin-angiotensin, yang mendorong retensi cairan dengan berbagai konsekuensi patologis, seperti edema perifer dan

edema paru. Studi epidemiologi pada orang dewasa mengungkapkan bahwa kadar timbal dalam darah sekitar 5 µg/dL dikaitkan dengan efek buruk pada fungsi ginjal. Nefrotoksisitas akibat timbal dimanifestasikan oleh beberapa patologi, seperti nefropati tubulus proksimal, yang mengakibatkan kematian sel dan pembentukan glomerulus tubulus. Patologi lain yang terkait dengan toksisitas akibat timbal adalah glomerulosklerosis, yang ditandai dengan pembentukan jaringan parut pada filter nefron (glomerulus) yang melekat pada tubulus, menyebabkan peningkatan kadar protein urin (Jomova et al., 2024).

Tergantung pada waktu dan dosis paparan timbal, kelainan ginjal diklasifikasikan sebagai nefropati akut atau kronis. Nefropati akut ditandai dengan fibrosis tubulointerstisial ginjal, ciri khas penyakit ginjal kronis, dan prediktor kelangsungan hidup ginjal. Fibrosis tubulointerstisial ginjal ditandai dengan proses berbahaya berupa pengendapan progresif jaringan ikat di parenkim ginjal, yang mengakibatkan penurunan fungsi ginjal. Kerusakan akibat timbal pada sel-sel pelapis sistem tubulus proksimal mengakibatkan pembentukan inklusi *nuclear* dan akhirnya glikosuria ginjal dan aminoasiduria, yang ditandai dengan tingginya kadar gula dan asam amino dalam urin. Tingkat paparan timbal berkorelasi dengan kadar darah dan laju pembersihan kreatinin, yang menunjukkan tingkat keparahan gangguan fungsi ginjal. Biomarker cedera ginjal akut melibatkan kadar N-asetil-β-D-glukosaminidase dalam urin, yang merupakan enzim lisosom tubulus proksimal dan indikator cedera ginjal akut. Biomarker lain, molekul cedera ginjal-1 (KIM-1), adalah glikoprotein transmembran yang diatur ke atas dalam sel tubulus proksimal sebagai respons terhadap cedera nefrotoksik akut. Dalam kondisi fisiologis, sel epitel tubulus ginjal menghasilkan kadar rendah matriks metaloproteinase MMP-2 dan MMP-9; namun, setelah keracunan timbal dan fibrosis ginjal, tingkat transkripsi mRNA MMP-9 dan MMP-2 meningkat secara signifikan dan berfungsi sebagai biomarker sensitif cedera ginjal akut (Jomova et al., 2024).

Paparan timbal telah dikaitkan dengan berbagai jenis kerusakan fisiologis dan biokimia pada sistem reproduksi. Pada pria, paparan timbal

anorganik telah dikaitkan dengan perubahan parameter kualitas semen, morfologi sperma, penurunan jumlah sperma, dan motilitas. Pada wanita, paparan timbal dapat memengaruhi kesuburan, komplikasi kehamilan, hipertensi saat hamil, berat badan lahir rendah, dan banyak faktor lainnya. Penggantian histon dengan protamin dalam DNA sperma melindungi kromatin sperma. Protamin adalah protein spesifik yang kaya akan arginin, dan perubahan ekspresinya dapat berdampak negatif pada kesuburan pria. Seng berinteraksi dengan *human protamine P2* (HP2), sehingga menstabilkan kromatin sperma. Karena HP2 memiliki afinitas yang serupa terhadap Pb^{2+} dan Zn^{2+} , dan Pb^{2+} yang diracuni dapat bersaing dengan/menggantikan Zn^{2+} dalam HP2, kekuatan interaksi HP2–DNA dapat terhambat. Selain itu, interaksi Pb^{2+} dengan DNA dapat berdampak negatif pada interaksi HP2–DNA. Dengan demikian, paparan timbal yang mengakibatkan perubahan interaksi HP2–DNA berdampak negatif pada kondensasi kromatin sperma dan kesuburan pria. Timbal juga dapat menggantikan kalsium karena kemiripan strukturnya. Timbal dapat melewati plasenta, dan gangguannya terhadap metabolisme kalsium dapat mengganggu pertumbuhan janin. Selain itu dapat juga menyebabkan hipertensi selama kehamilan, ketuban pecah dini, preeklamsia (tekanan darah tinggi, protein tinggi dalam urin, pembengkakan tungkai dan kaki, sakit kepala, mual, dan masalah hati), serta gejala negatif lainnya (Jomova et al., 2024).

Keracunan timbal dikaitkan dengan penyakit pembuluh darah perifer, penyakit jantung iskemik, dan stroke. Beberapa studi klinis telah melaporkan hubungan antara paparan timbal kronis dan hipertensi, tetapi perlu mempertimbangkan faktor lain yang berkontribusi terhadap peningkatan tekanan darah, seperti usia, berat badan, pola makan, dan riwayat keluarga. Timbal dengan kadar rendah hingga sedang ($\sim 30 \mu\text{g/dL}$) dianggap relatif aman terhadap tekanan darah tetapi kadar timbal yang lebih tinggi (kebanyakan paparan akibat pekerjaan) dapat menimbulkan risiko potensial hipertensi. Beberapa penelitian yang melibatkan populasi umum dan kadar timbal darah yang relatif rendah ($< 5 \mu\text{g/dL}$) melaporkan korelasi positif dengan mortalitas akibat stroke, penyakit arteri perifer, dan penyakit jantung koroner. Ketika hubungan antara hipertensi dan keracunan

timbal dipertimbangkan, gangguan fungsi ginjal dan patologi lain yang memengaruhi tekanan darah perlu dipertimbangkan (Jomova et al., 2024).

Penurunan ketersediaan oksida nitrat yang dimediasi timbal terjadi akibat stres oksidatif. Depleksi oksida nitrat merupakan konsekuensi dari interaksinya dengan radikal superoksida, yang menghasilkan, menurut reaksi yang dikendalikan oleh difusi, peroksinitrit (ONOO^-). Peroksinitrit adalah RNS yang sangat sitotoksik yang tidak hanya berkontribusi terhadap efek kardiovaskular yang merugikan, tetapi juga konsekuensi ginjal dan neurologis akibat paparan timbal. Kadar enzim pengubah H_2O_2 , katalase dan glutathion peroksidase, yang relatif konstan di satu sisi, dan peningkatan stres oksidatif di sisi lain, dapat mengakibatkan akumulasi hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida merupakan substrat untuk reaksi Fenton, membentuk radikal hidroksil yang sangat reaktif dan pengaktif kuat *nuclear factor kappa B* (NF- κ B), menghasilkan sitokin proinflamasi, kemokin, dan molekul adhesi serta berkontribusi terhadap perombakan kardiovaskular (Jomova et al., 2024).

Biomarker Pemeriksaan Timbal

Biomarker paparan yang digunakan secara praktis saat ini adalah pengukuran kadar total timbal (PbB) dalam cairan tubuh atau jaringan seperti darah, tulang, atau urin. Senyawa tetraalkil Pb juga dapat diukur dalam napas. Timbal dalam darah adalah biomarker yang paling banyak digunakan dan paling dapat diandalkan untuk penggunaan klinis umum dan pengawasan kesehatan masyarakat. Pengambilan sampel darah melalui vena lebih baik daripada pengambilan sampel tusuk jari, yang memiliki risiko kontaminasi timbal permukaan yang cukup besar dari jari jika pembersihan jari yang tepat tidak dilakukan (ATSDR, 2020).

Indeks paparan biologis (BEI) untuk timbal dalam darah pekerja yang terpapar adalah 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (ACGIH 2025). Batas paparan yang diperbolehkan (PEL) untuk timbal (50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ udara, rata-rata tertimbang waktu 8 jam [TWA]) yang ditetapkan oleh Occupational Safety and Health Administration's (OSHA) bertujuan untuk menjaga sebagian besar kadar

timbal dalam darah pekerja di bawah 40 µg/dL. Batas paparan yang direkomendasikan (REL) untuk pekerja (50 µg/m³ udara, TWA 8 jam) yang ditetapkan oleh National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) bertujuan untuk memastikan bahwa kadar timbal dalam darah tidak melebihi 60 µg/dL (ATSDR, 2020).

Studi epidemiologis dan eksperimental menunjukkan bahwa paparan kronis yang mengakibatkan kadar timbal dalam darah berkisar 10 µg/dL pada orang dewasa berkaitan dengan gangguan fungsi ginjal, tekanan darah tinggi, efek pada sistem saraf dan neurobehavioral, disfungsi kognitif di kemudian hari, dan efek kognitif ringan yang disebabkan oleh paparan prenatal. Paparan kronis yang menyebabkan kadar timbal dalam darah di atas 20 µg/dL dapat menyebabkan efek subklinis pada fungsi kognitif serta efek buruk pada kualitas sperma/air mani dan keterlambatan konsepsi. Kadar timbal dalam darah antara 20 hingga 40 µg/dL berkaitan dengan efek seperti penuaan kognitif serta defisit dalam ketangkasan visuomotor, waktu reaksi yang lebih lambat, dan defisit perhatian. Pada kadar timbal dalam darah di atas 40 µg/dL, pekerja mulai mengalami gejala seperti sakit kepala, kelelahan, gangguan tidur, nyeri sendi, mialgia, anoreksia, dan konstipasi. Meskipun saat ini jauh lebih jarang, pekerja dapat terpapar timbal dengan kadar tinggi di atas 60 µg/dL. Efek kesehatan pada kondisi ini dapat bersifat akut seperti kejang, koma, dan dalam beberapa kasus, kematian, hingga kondisi yang lebih kronis seperti anemia, neuropati perifer, fibrosis ginjal interstisial, dan kram perut yang parah. Pedoman manajemen medis untuk paparan timbal pada orang dewasa telah dikembangkan oleh panel ahli nasional yang dikoordinasikan oleh Association of Occupational and Environmental Clinics (AOEC), bekerja sama dengan program Adult Blood Lead Epidemiology and Surveillance (ABLES) NIOSH. Panel tersebut merekomendasikan bahwa mempertahankan kadar timbal dalam darah di bawah 20 µg/dL selama periode dua puluh tahun, atau di bawah 10 µg/dL selama periode empat puluh tahun, akan cukup untuk mencegah efek kronis yang terkait dengan paparan kumulatif. (OSHA).

Penggunaan PbB secara luas sebagai metrik dosis terutama mencerminkan kelayakan yang lebih besar untuk menggabungkan pengukuran

PbB ke dalam studi klinis atau epidemiologi, dibandingkan dengan indikator dosis potensial lainnya, seperti timbal dalam ginjal, plasma, atau tulang. Pengukuran PbB mempunyai beberapa keterbatasan sebagai beban tubuh Pb. Darah memiliki <2% total beban Pb; sebagian besar beban Pb berada di tulang. Timbal dieliminasi dari darah lebih cepat daripada tulang sehingga konsentrasi timbal dalam darah terutama mencerminkan riwayat paparan beberapa bulan sebelumnya dan tidak selalu mencerminkan *burden* yang lebih besar dan kinetika eliminasi timbal yang jauh lebih lambat dalam tulang. Pelepasan timbal yang lambat dari tulang dapat berkontribusi terhadap kadar timbal dalam darah lama setelah paparan eksternal berhenti. Hubungan antara asupan timbal dan PbB bersifat kurvilinear yaitu peningkatan PbB per unit asupan menurun seiring dengan peningkatan PbB. Hubungan asupan Pb-PbB juga bervariasi seiring bertambahnya usia sebagai akibat dari ketergantungan usia pada penyerapan timbal melalui gastrointestinal serta bervariasi seiring dengan pola makan dan status gizi. PbB dapat berubah relatif cepat (contohnya beberapa hari hingga beberapa minggu) sebagai respons terhadap perubahan paparan, sehingga PbB dapat dipengaruhi oleh variabilitas paparan jangka pendek yang mungkin hanya memiliki efek minor pada total beban tubuh Pb. Penentuan PbB tunggal tidak dapat membedakan antara paparan tingkat rendah, menengah, atau kronis, dan paparan akut tingkat tinggi. Pengukuran *PbB time-integrated* (CBLI) dapat digunakan untuk memperhitungkan beberapa faktor ini sehingga memberikan pengukuran paparan jangka panjang yang lebih baik. Korelasi yang diamati antara CBLI dan konsentrasi timbal pada tulang tibia memberikan bukti pendukung untuk hal ini (ATSDR, 2020).

Pengukuran konsentrasi timbal dalam tulang dengan teknik XRF non-invasif telah memungkinkan eksplorasi timbal tulang sebagai biomarker paparan timbal pada anak-anak dan orang dewasa. Timbal dalam tulang dianggap sebagai biomarker paparan kumulatif terhadap timbal karena timbal terakumulasi dalam tulang sepanjang hidup dan sebagian besar beban timbal dalam tubuh berada di tulang. Timbal tidak terdistribusi secara seragam dalam tulang, timbal akan terakumulasi di daerah tulang yang mengalami kalsifikasi paling aktif pada saat terpapar.

Selama masa bayi dan anak-anak kalsifikasi tulang paling aktif terjadi pada tulang trabekular, sedangkan pada masa dewasa kalsifikasi terjadi di lokasi remodeling pada tulang kortikal dan trabekular. Hal ini menunjukkan akumulasi timbal akan terjadi terutama pada tulang trabekular selama masa kanak-kanak dan pada tulang kortikal dan trabekular pada masa dewasa. Pengukuran XRF pada patela, kalkaneus, dan sternum terutama mencerminkan timbal pada tulang trabekular, sedangkan pengukuran XRF pada tibia tengah, falang, atau ulna terutama mencerminkan timbal pada tulang kortikal. Kadar timbal dalam tulang kortikal mungkin merupakan indikator paparan kumulatif jangka panjang yang lebih baik daripada timbal dalam tulang trabekular, mungkin karena timbal dalam tulang trabekular dapat bertukar lebih aktif dengan timbal dalam darah daripada tulang kortikal. Hal ini konsisten dengan perkiraan waktu paruh eliminasi timbal yang lebih lama dalam tulang kortikal, dibandingkan dengan tulang trabekular. Studi longitudinal yang telah berulang kali mengukur timbal tulang (dengan XRF) selama bertahun-tahun telah menunjukkan penurunan yang lebih cepat pada tulang trabekular dibandingkan dengan tulang kortikal. Estimasi waktu paruh eliminasi timbal tulang kortikal (5–50 tahun) menunjukkan ketergantungan pada timbal beban tubuh, dengan waktu paruh yang lebih lama pada orang yang memiliki beban timbal total tubuh yang lebih tinggi (diperkirakan dari CBLI) dan beban timbal tulang. Bukti lebih lanjut bahwa pengukuran timbal tulang kortikal mungkin memberikan gambaran yang lebih baik tentang paparan jangka panjang daripada pengukuran tulang trabekular berasal dari studi di mana pengukuran timbal tulang kortikal dan trabekular telah dibandingkan dengan PbB. Kadar timbal dalam tulang trabekular (pada orang dewasa) berkorelasi lebih tinggi dengan PbB kontemporer daripada kadar Pb dalam tulang kortikal. Pengukuran timbal pada tulang kortikal berkorelasi baik dengan pengukuran PbB terintegrasi waktu, yang diharapkan lebih mencerminkan paparan kumulatif daripada pengukuran PbB kontemporer. Kadar Pb dalam tulang cenderung meningkat seiring bertambahnya usia, meskipun hubungan antara usia dan timbal dalam tulang mungkin lebih

kuat setelah masa remaja. Pengamatan ini konsisten dengan tulang kortikal yang mencerminkan paparan kumulatif sepanjang hidup (ATSDR, 2020).

Metode standar untuk pengukuran timbal tulang dengan XRF belum diterima secara universal, sebagian karena teknologinya terus ditingkatkan, dan hal ini perlu dipertimbangkan dalam perbandingan pengukuran yang dilaporkan oleh laboratorium yang berbeda dan pada waktu yang berbeda dalam pengembangan metodologi yang digunakan. Secara historis, dua metode XRF yang paling banyak digunakan dalam epidemiologi timbal tulang adalah metode K-shell dan L-shell. Metode K-shell lebih banyak digunakan, meskipun peningkatan teknologi L-shell terus dilaporkan. Satu studi melaporkan korelasi sebesar 0,65 antara pengukuran timbal tulang yang dilakukan dengan perangkat L-shell portabel dan metode K-shell. Secara umum kemajuan terbaru dalam teknologi K-shell telah menghasilkan sensitivitas yang lebih tinggi (sekitar 3 $\mu\text{g/g}$ mineral tulang tibia) dibandingkan teknologi L-shell (sekitar 8 $\mu\text{g/g}$ mineral tulang tibia). Presisi pengukuran timbal tulang dengan XRF K-shell telah banyak dibahas. Faktor metodologis dapat berkontribusi secara substansial terhadap variabilitas yang diamati dalam pengukuran timbal tulang pada populasi. Faktor-faktor ini meliputi target timbal tulang, sumber radioaktif, waktu pengukuran, dan metode reduksi data (misalnya, pendekatan untuk menangani nilai negatif). Ketidakpastian pengukuran juga tampaknya dipengaruhi oleh faktor biologis, seperti BMI dan kandungan mineral tulang. Hubungan antara BMI dan ketidakpastian pengukuran dapat mencerminkan efek pelemahan sinyal XRF oleh jaringan yang menutupi lokasi tulang target. Mineral tulang dapat menjadi faktor karena XRF mengukur fluoresensi timbal tulang dalam kaitannya dengan fluoresensi dari kalsium tulang dan hasilnya dinyatakan dalam satuan μg timbal per g mineral tulang. Akibatnya, variabilitas kandungan mineral tulang dapat berkontribusi pada variabilitas timbal tulang yang diukur. Biasanya, potensi hubungan antara kepadatan tulang dan konsentrasi Pb tulang tidak dievaluasi dalam studi epidemiologi. Konsekuensi penting dari menyatakan kadar timbal dalam tulang relatif terhadap kandungan mineral tulang adalah bahwa kepadatan mineral tulang yang lebih rendah dikaitkan dengan

ketidakpastian pengukuran yang lebih besar pada kadar timbal dalam tulang. Ketidakpastian ini dapat memiliki implikasi penting untuk studi pada wanita lanjut usia yang memiliki kepadatan mineral tulang rendah, yang lebih umum terjadi dibandingkan populasi lain termasuk pria dan orang dewasa muda (ATSDR, 2020).

Timbal pada gigi telah dianggap sebagai biomarker potensial untuk mengukur paparan timbal jangka panjang (misalnya, bertahun-tahun) karena timbal yang terakumulasi dalam dentin dan enamel gigi tampaknya tetap ada sampai gigi tanggal atau dicabut. Pembentukan enamel dan dentin primer gigi susu dimulai sejak dalam kandungan dan selesai sebelum anak-anak mulai merangkak. Pembentukan dentin sekunder dimulai setelah pembentukan akar gigi selesai dan berlanjut sepanjang masa kanak-kanak hingga gigi tanggal, atau kehilangan vitalitasnya. Timbal pada gigi susu yang tanggal tidak terdistribusi secara merata. Perbedaan kadar timbal dan tanda isotop stabil pada enamel dan dentin menunjukkan bahwa penyerapan timbal terjadi secara berbeda pada enamel dan dentin. Timbal dalam enamel dianggap terutama mencerminkan paparan timbal yang terjadi di dalam rahim dan masa bayi awal, sebelum gigi erupsi. Dentin tampaknya terus mengakumulasi timbal setelah gigi erupsi; oleh karena itu, timbal dentin dianggap mencerminkan paparan yang terjadi hingga gigi tanggal atau dicabut. Teknik *laser ablation-inductively coupled plasma-mass spectrometry* (LA-ICP-MS) memungkinkan pengukuran kadar timbal di daerah dentin yang terbentuk pada berbagai waktu selama pembentukan gigi susu di dalam rahim dan setelah lahir. Akumulasi timbal di dentin gigi permanen dapat berlanjut sepanjang hidup gigi. Karena enamel bersentuhan langsung dengan lingkungan eksternal, kadar timbal enamel mungkin lebih dipengaruhi daripada Pb dentin oleh kadar timbal eksternal dan keausan gigi (ATSDR, 2020).

Konsentrasi timbal dalam plasma (contohnya sekitar 0,04 µg/dL pada PbB 10 µg/dL) sangat sulit diukur secara akurat karena kadar dalam plasma mendekati batas kuantifikasi sebagian besar teknik analitik dan karena hemolisis yang terjadi dengan praktik analitik tipikal dapat menyebabkan

kesalahan pengukuran yang substansial. ICP-MS menawarkan sensitivitas yang cukup untuk pengukuran timbal dalam plasma. Teknik ini telah diterapkan untuk menilai paparan timbal pada orang dewasa. Perbandingan langsung konsentrasi timbal dalam plasma dan serum menghasilkan hasil yang serupa tetapi pertukaran pengukuran timbal plasma dan serum untuk biomonitoring paparan timbal atau beban tubuh belum dievaluasi secara menyeluruh pada sejumlah besar subjek (ATSDR, 2020).

Pengukuran kadar timbal dalam urin telah digunakan untuk menilai paparan timbal. Namun seperti PbB, ekskresi timbal dalam urin terutama mencerminkan paparan baru-baru ini dan dengan demikian memiliki banyak keterbatasan yang sama untuk menilai timbal beban tubuh atau paparan jangka panjang. Meskipun pengambilan sampel urin bersifat non-invasif, kadar timbal dalam urin menunjukkan variabilitas dengan PbB, dan interpretasi kadar timbal dalam urin memerlukan estimasi GFR dan pengukuran volume urin. Pengukuran ini semakin rumit karena variabilitas volume urin yang dapat memengaruhi konsentrasi secara independen dari laju ekskresi dan potensi efek penurunan fungsi ginjal pada ekskresi, yang terkait dengan paparan timbal nefrotoksik yang tinggi atau penyakit ginjal. Konsentrasi timbal urin meningkat secara eksponensial dengan PbB dan dapat menunjukkan variabilitas intra-individu yang relatif tinggi, bahkan pada PbB yang serupa. Dietil timbal dalam urin telah diusulkan sebagai penanda kualitatif paparan tetraetil timbal (ATSDR, 2020).

Timbal juga diekskresikan dalam air liur dan keringat manusia. Keringat belum banyak digunakan untuk memantau paparan timbal. Suatu studi menemukan bahwa konsentrasi timbal dalam keringat meningkat pada pekerja yang terpapar timbal tetapi keringat dan PbB berkorelasi buruk. Hal ini mencerminkan ekskresi timbal di dalam atau di kulit yang belum diserap ke dalam darah. Studi tentang timbal dalam air liur yang dilakukan pada manusia menunjukkan hasil yang beragam, dengan beberapa studi menunjukkan korelasi yang relatif kuat antara konsentrasi timbal dalam air liur dan PbB, sedangkan studi lain menunjukkan hubungan yang lemah atau tidak konsisten. Hasil yang bervariasi dari studi-studi ini

mungkin mencerminkan perbedaan dalam PbB, riwayat paparan dan/atau kesehatan gigi (yaitu transfer timbal antara dentin dan air liur), dan metode yang digunakan untuk menentukan timbal dalam air liur. Faktor-faktor rumit lainnya yang dilaporkan dalam literatur termasuk variasi yang tidak terkontrol dalam laju aliran air liur dan potensi kontaminasi darah pada air liur (ATSDR, 2020).

Timbal terkandung dalam rambut dan akar rambut manusia dan telah dieksplorasi sebagai pendekatan yang mungkin non-invasif untuk memperkirakan beban timbal dalam tubuh. Metode ini rentan terhadap kesalahan akibat kontaminasi permukaan dengan timbal lingkungan dan kontaminan dalam perawatan rambut buatan (misalnya pewarnaan, pemutihan, pengeritingan permanen) dan merupakan prediktor yang relatif buruk untuk timbal beban tubuh, terutama pada konsentrasi rendah (<12 µg/dL). Dalam sebuah studi terhadap pekerja peleburan yang telah meninggal, kadar timbal dalam rambut berkorelasi dengan kadar timbal dalam hati dan ginjal. Meskipun pengukuran timbal dalam rambut telah digunakan dalam beberapa studi epidemiologi, dasar empiris untuk menafsirkan pengukuran timbal dalam rambut dalam hal beban tubuh atau paparan belum ditetapkan secara pasti. Kadar timbal dalam kuku juga telah digunakan sebagai penanda paparan timbal, meskipun kuku dapat terkontaminasi timbal dari sumber eksternal (ATSDR, 2020).

Konsentrasi timbal dalam air mani telah diteliti sebagai biomarker paparan internal untuk efek buruk timbal pada testis. Korelasi antara konsentrasi timbal dalam air mani dan darah telah dilaporkan dan bervariasi kekuatannya di berbagai penelitian. Variasi ini mungkin sebagian terkait dengan tantangan analitis dalam pengukuran konsentrasi timbal yang relatif rendah dalam air mani. Suatu studi melaporkan batas deteksi timbal 0,2 µg/L semen menggunakan ICP-MS dan pengumpulan yang ketat untuk menghindari kontaminasi. Konsentrasi timbal semen rata-rata pada kelompok 160 pria (rentang usia 19–48 tahun) yang tidak terpapar timbal secara pekerjaan adalah 2,66 µg/L (rentang 0,08–19,42) dan berkorelasi signifikan dengan PbB (rata-rata 10,8 µg/dL, rentang 4,5–40,2) dan

timbal tulang tibia (rata-rata 14,51 $\mu\text{g/g}$, rentang tidak terdeteksi–44,71 $\mu\text{g/g}$) (ATSDR, 2020).

Analisis kelimpahan relatif isotop stabil Pb dalam darah dan cairan tubuh lain yang mudah diakses (contohnya ASI dan urin) telah digunakan untuk membedakan paparan dari berbagai sumber. Kelimpahan relatif isotop stabil timbal (^{204}Pb , ^{206}Pb , ^{207}Pb , dan ^{208}Pb) dalam bijih timbal bervariasi dengan usia bijih (yang menentukan sejauh mana isotop induk telah mengalami peluruhan radioaktif menjadi timbal stabil). Manusia memiliki profil kelimpahan isotop timbal yang mencerminkan profil endapan timbal dari paparan yang telah mereka alami. Studi isotop timbal dapat digunakan untuk mengecualikan sumber timbal yang berkontribusi terhadap paparan. Jika paparan tiba-tiba berubah ke sumber timbal yang memiliki profil kelimpahan isotop yang berbeda, kinetika perubahan profil pada orang tersebut dapat diukur, yang mencerminkan kinetika penyerapan dan distribusi timbal dari sumber baru (ATSDR, 2020).

Perubahan fisiologis tertentu yang terkait dengan paparan timbal telah digunakan sebagai biomarker paparan, termasuk pengukuran biomarker gangguan biosintesis heme (seng protoporfirin darah, koproporfirin urin, aktivitas ALAD eritrosit, ALA serum). Jenis pengukuran ini sebagian besar telah digantikan dengan pengukuran PbB untuk tujuan menilai paparan timbal karena sensitivitas pengukuran PbB yang lebih tinggi dalam mengukur paparan timbal tingkat rendah (ATSDR, 2020).

Beberapa efek timbal telah digunakan dalam mendiagnosis keracunan timbal untuk mendukung pengukuran PbB, tetapi tidak satu pun dari alat bantu diagnostik ini dianggap lebih baik daripada pengukuran PbB. Sebuah studi multisitus terhadap populasi yang tinggal di dekat empat lokasi NPL dilakukan untuk menilai hubungan antara paparan (PbB dan area tempat tinggal) dan biomarker dari empat sistem organ: disfungsi sistem imun, disfungsi ginjal, disfungsi hati, dan disfungsi hematopoietik. Rata-rata geometris PbB pada mereka yang tinggal di area target adalah 4,26 $\mu\text{g/dL}$ ($n=1.645$) dibandingkan dengan 3,45 $\mu\text{g/dL}$ untuk kelompok yang tinggal di area pembanding ($n=493$). Pada anak-anak <6 tahun, rata-rata yang

sesuai adalah 5,37 versus 3,96 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Pada subjek ≥ 15 tahun, nilai target dan pembanding masing-masing adalah 3,06 dan 3,63 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Sembilan puluh persen peserta di area target dan 93% di area pembanding memiliki PbB $< 10 \mu\text{g}/\text{dL}$. Timbal dalam tanah dan air ditemukan lebih tinggi di area pembanding daripada di area target, tetapi Pb dalam debu rumah dan cat interior lebih tinggi di area target. PbB berkorelasi dengan Pb dalam tanah dan debu, tetapi tidak dengan timbal dalam cat dan air. Analisis regresi multivariat menunjukkan bahwa dari semua biomarker yang dianalisis, PbB secara signifikan terkait dengan, dan prediktif terhadap, hematokrit pada orang dewasa ≥ 15 tahun dan dengan peningkatan rata-rata serum IgA pada anak-anak usia 6–71 bulan. Signifikansi biologis dari hubungan ini tidak jelas karena kadar hematokrit dan IgA berada dalam kisaran normal dan hampir tidak berbeda dengan kadar pada subjek dari area pembanding (ATSDR, 2020).

Timbal menghambat biosintesis heme, yang diperlukan untuk produksi sel darah merah. Tes hematologi seperti konsentrasi hemoglobin dapat menunjukkan toksisitas, tetapi ini tidak spesifik untuk timbal. Tetapi penghambatan ferrokelatase dalam jalur heme menyebabkan akumulasi protoporfirin dalam eritrosit. Sebagian besar protoporfirin dalam eritrosit (sekitar 90%) ada sebagai seng-protoporfirin (ZPP). Fraksi ini diukur dengan hematofluorometer. Metode ekstraksi mengukur semua protoporfirin yang ada, tetapi menghilangkan seng dari ZPP selama proses ekstraksi. Karena alasan ini, hasil ekstraksi kadang-kadang disebut sebagai protoporfirin eritrosit bebas (seng) (FEP). Meskipun bentuk kimia yang diukur oleh kedua metode sedikit berbeda, berdasarkan berat, keduanya kira-kira setara; dengan demikian, hasil yang dilaporkan sebagai EP, ZPP, atau FEP pada dasarnya mencerminkan analit yang sama. Peningkatan kadar EP merupakan salah satu indikator paling awal dan paling dapat diandalkan dari gangguan biosintesis heme dan mencerminkan kadar timbal rata-rata di lokasi eritropoiesis selama 4 bulan sebelumnya. Konsentrasi EP meningkat di atas kadar *background* pada PbB 25–30 $\mu\text{g}/\text{dL}$, di atas kadar tersebut terdapat korelasi positif antara PbB dan EP. Toksisitas timbal umumnya dianggap ada ketika PbB $\geq 10 \mu\text{g}/\text{dL}$ dikaitkan dengan kadar EP $\geq 35 \mu\text{g}/$

dL. Efek ini hanya dapat dideteksi pada eritrosit yang bersirkulasi setelah waktu tunda yang mencerminkan pematangan di mana seluruh populasi sel darah merah telah berganti (yaitu, 120 hari). Peningkatan EP dapat mencerminkan kekurangan zat besi, anemia sel sabit, dan hiperbilirubinemia (penyakit kuning). Oleh karena itu mengandalkan kadar EP saja untuk skrining awal dapat mengakibatkan positif palsu. Sebaliknya, karena EP tidak meningkat sampai PbB melebihi 25 µg/dL, dan nilai referensi timbal dalam darah ditetapkan pada 5 µg/dL pada tahun 2012, mengandalkan pengukuran EP akan mengakibatkan banyak negatif palsu. Beberapa memperkirakan bahwa mengandalkan hanya pada skrining ZPP untuk memprediksi toksisitas timbal di masa depan akan melewatkan sekitar tiga kasus PbB toksik pada setiap 200 pekerja yang berisiko. Keterbatasan pengukuran akumulasi porfirin adalah porfirin tidak stabil karena dekomposisi fotokimia sehingga sampel uji harus dilindungi dari cahaya. Namun, penyakit atau kondisi lain seperti porfiria, sirosis hati, kekurangan zat besi, usia, dan alkoholisme juga dapat menghasilkan efek serupa pada sintesis heme (ATSDR, 2020).

ALAD adalah enzim yang terdapat di awal jalur heme, juga dianggap sebagai indikator sensitif terhadap efek timbal. Aktivitas ALAD berkorelasi negatif dengan PbBs 5–95 µg/dL, dengan >50% inhibisi terjadi pada PbBs >20 µg/dL. Namun aktivitas ALAD juga dapat menurun pada penyakit atau kondisi lain seperti porfiria, sirosis hati, dan alkoholisme. ALAD terbukti menjadi biomarker yang lebih sensitif daripada ALA dan ZPP urin pada PbB antara 21 dan 30 µg/dL. Peningkatan yang signifikan dalam ekskresi urin ALA, zat perantara yang terakumulasi dari penurunan ALAD, dapat terdeteksi ketika PbB melebihi 35 µg/dL pada orang dewasa dan 25–75 µg/dL pada anak-anak (ATSDR, 2020).

Biomarker potensial lain untuk efek hematologis timbal adalah pengamatan bintik basofilik dan hemolisis eritrosit prematur. Timbal dapat mengganggu aktivitas pirimidin 5'-nukleotidase, yang mengakibatkan peningkatan nukleotida pirimidin dalam sel darah merah, yang menyebabkan defisiensi dalam pematangan elemen eritroid dan dengan

demikian, penurunan sel darah merah. Tetapi efek ini tidak spesifik karena ditemukan juga pada keracunan benzena dan arsenik serta pada sindrom defisiensi enzim yang diinduksi secara genetik. Karena bintik basofilik tidak selalu ditemukan pada keracunan Pb kronis, menyebabkan relatif tidak sensitif terhadap tingkat toksisitas Pb yang lebih rendah. Aktivitas adenin dinukleotida sintetase (NADS) dalam eritrosit juga telah diteliti sebagai biomarker untuk memprediksi PbB >40 µg/dL. Aktivitas NADS berkorelasi negatif dengan PbB pada kisaran 5–80 µg/dL (ATSDR, 2020).

Penurunan konsentrasi serum 1,25-dihidroksivitamin D telah dilaporkan sebagai indikator peningkatan penyerapan timbal atau konsentrasi timbal dalam darah. Timbal menghambat pembentukan metabolit aktif vitamin D, yang terjadi dalam metabolisme mineral tulang. Tetapi biomarker ini tidak spesifik untuk paparan timbal karena beberapa penyakit dapat memengaruhi pengukuran ini (ATSDR, 2020).

Salah satu sistem yang paling sensitif yang terpengaruh oleh paparan timbal adalah sistem saraf. Ensefalopati ditandai dengan gejala seperti koma, kejang, ataksia, apati, perilaku aneh, dan inkoordinasi. Tanda awal manifestasi perifer neurotoksisitas adalah kolik gastrointestinal yang dapat terjadi dengan kadar PbB di atas 50 µg/dL. Indeks perifer neurotoksisitas timbal yang paling sensitif dilaporkan sebagai perlambatan kecepatan konduksi pada serabut motorik kecil saraf ulnaris pada pekerja dengan kadar PbB 30–40 µg/dL. Biomarker potensial lain dari timbal yang disarankan untuk neurotoksisitas pada pekerja adalah tes neurologis dan perilaku, serta tes fungsi kognitif dan sensorik visual. Tetapi tes-tes ini tidak spesifik untuk paparan timbal yang tinggi (ATSDR, 2020).

Defisit fungsional yang terkait dengan nefrotoksisitas akibat timbal meningkat keparahannya seiring dengan peningkatan PbB. Efeknya meliputi penurunan filtrasi glomerulus, enzimuria dan proteinuria, serta gangguan fungsi transpor. Biomarker untuk perubahan ini meliputi peningkatan kreatinin serum, enzim urin (contohnya NAG), atau protein (albumin, β₂µ-globulin, α₁µ-globulin, protein pengikat retinol). Tetapi tidak satu pun dari penanda ini yang spesifik untuk nefrotoksisitas akibat timbal. Ciri

histologis karakteristik nefrotoksisitas timbal adalah pembentukan badan inklusi intranuklear di tubulus proksimal ginjal (ATSDR, 2020).

Arsenik

Struktur Arsenik dan Jenis Industri

Arsenik (As) adalah unsur ke-33 dalam tabel periodik dan paling umum terdapat pada bilangan oksidasi +5, +3, 0, dan -3. Konfigurasi elektron arsenik adalah $[Ar]3d^{10}4s^24p^3$. Arsenik secara formal dianggap sebagai metaloid karena memiliki sifat logam dan nonlogam dan dapat berada dalam tiga bentuk alotropik: α (kuning), β (hitam), γ (abu-abu), serta dua bentuk organik dan anorganik. Arsenik diklasifikasikan sebagai logam berat dan terdistribusi di alam dalam tanah dan air, sehingga menimbulkan risiko toksisitas bagi manusia dan alam (Jomova et. al., 2024).

Di alam arsenik ditemukan dalam sedimen, bijih, atau batuan beku dan seringkali memiliki afinitas terhadap unsur-unsur seperti sulfur atau oksigen. Sumber arsenik yang penting adalah arsenopirit bijih merah, campuran arsenik, besi, dan sulfur (Jomova et. al., 2024). Arsenik anorganik terdapat secara alami di dalam tanah dan berbagai jenis batuan, terutama dalam mineral dan bijih yang mengandung tembaga atau timbal. Ketika bijih-bijih ini dipanaskan di peleburan, sebagian besar arsenik naik ke cerobong asap dan beterbangan di udara sebagai debu halus. Peleburan dapat mengumpulkan debu ini dan mengeluarkan arsenik sebagai senyawa yang disebut arsenik trioksida (As_2O_3) (ATSDR 2007). Bentuk arsenik yang paling melimpah di udara adalah arsenik trioksida anorganik, As_2O_3 . Air dan tanah sebagian besar mengandung arsenat anorganik iAs^V , $[AsO_4]^{3-}$ dan/atau arsenit $As^{III}[AsO_3]^{3-}$ (Jomova et. al., 2024).

Di masa lalu, senyawa arsenik anorganik sebagian besar digunakan sebagai pestisida, terutama pada perkebunan kapas dan kebun buah. Senyawa arsenik anorganik tidak lagi dapat digunakan dalam pertanian. Namun, senyawa arsenik organik yaitu asam kakodilat, dinatrium

metilarsenat (DSMA), dan mononatrium metilarsenat (MSMA) masih digunakan sebagai pestisida terutama pada kapas (ATSDR, 2007).

Sejumlah kecil arsenik unsur ditambahkan ke logam lain untuk membentuk campuran logam atau paduan dengan sifat yang lebih baik. Penggunaan arsenik terbesar dalam paduan logam adalah pada baterai timbal-asam untuk mobil. Penggunaan penting lainnya dari senyawa arsenik adalah pada semikonduktor dan dioda pemancar cahaya (ATSDR, 2007).

Saat ini sekitar 90% dari seluruh arsenik yang diproduksi digunakan sebagai pengawet kayu agar tahan terhadap pembusukan dan pelapukan. Pengawetnya adalah tembaga krom arsenat (CCA) dan kayu yang diolah disebut “diolah dengan tekanan”. Pada tahun 2003, produsen pengawet kayu yang mengandung arsenik di AS memulai transisi sukarela dari CCA ke pengawet kayu lain yang tidak mengandung arsenik dalam produk kayu untuk penggunaan perumahan tertentu, seperti mainan, meja piknik, dek, pagar, dan trotoar. Penghapusan bertahap ini selesai pada tanggal 31 Desember 2003 tetapi kayu yang diolah sebelum tanggal ini masih dapat digunakan dan struktur yang ada yang terbuat dari kayu yang diolah dengan CCA tidak akan terpengaruh. Produk kayu yang diolah dengan CCA terus digunakan dalam aplikasi industri. Tidak diketahui sejauh mana produk kayu yang diolah dengan CCA dapat berkontribusi terhadap paparan arsenik pada manusia (ATSDR, 2007).

Dalam industri kosmetik, pigmen warna yang digunakan dalam produksi perona mata seringkali mengandung logam beracun, termasuk arsenik. Arsenik yang terdapat dalam produk kosmetik dapat memasuki sistem peredaran darah melalui penetrasi perkutan. Penyerapan arsenik konsentrasi tinggi perkutan dapat menimbulkan risiko karsinogenik sehingga kandungan logam berat harus dikontrol secara teratur dalam produk kosmetik yaitu kurang dari 5 ppm (Jomova et. al., 2024).

Sumber arsenik organik terbesar adalah makanan laut, jamur, beras, dan unggas. Menurut WHO, batas kadar As dalam air adalah 10 µg/l (Jomova et. al., 2024).

Beberapa senyawa arsenik organik digunakan sebagai aditif dalam pakan ternak (ATSDR, 2007). Untuk alasan terapeutik produk herbal Tiongkok diperkaya dengan arsenik yang berakibat keracunan konsumen di seluruh dunia (Jomova et. al., 2024).

Toksikokinetik Arsenik

Dalam tubuh manusia rute utama keracunan arsenik adalah oral, inhalasi, dan sebagian penyerapan dermal. Setelah penyerapan, arsenik diserap ke dalam aliran darah dan diangkut oleh sel darah merah dan putih ke seluruh tubuh, terutama ke hati dan pada tingkat yang jauh lebih rendah ke ginjal, otot, jantung, paru-paru, pankreas, dan otak. Beberapa minggu setelah paparan arsenik, jumlah residu ditemukan terutama pada rambut dan kuku (Jomova et. al., 2024).

Arsenik anorganik terdapat di udara sebagai partikulat. Penyerapan arsenik melalui paru-paru melibatkan dua proses yaitu pengendapan partikel ke permukaan paru-paru dan penyerapan arsenik dari material yang terdeposit. Pada pasien kanker paru-paru yang terpapar arsenik dalam asap rokok, deposisi diperkirakan sekitar 40% dan penyerapannya 75–85%, sehingga penyerapan keseluruhan (dinyatakan sebagai persentase arsenik yang terhirup) sekitar 30–34%. Pada pekerja yang terpapar debu arsenik trioksida di pabrik peleburan, jumlah arsenik yang diekskresikan melalui urin sekitar 40–60% dari perkiraan dosis yang terhirup. Penyerapan debu dan asap arsenik trioksida (dinilai melalui pengukuran metabolit urin) berkorelasi dengan rata-rata tertimbang waktu konsentrasi arsenik di udara dari pengambil sampel udara personal. Korelasi terbaik terjadi segera setelah shift kerja dan tepat sebelum dimulainya shift kerja berikutnya. Meskipun persentase deposisi tidak diukur dalam kasus ini, tampaknya hampir semua arsenik yang terdeposit terserap. Sebaliknya, arsenik sulfida dan timbal arsenat dibersihkan lebih lambat, yang menunjukkan bahwa laju penyerapan mungkin lebih rendah jika arsenik yang dihirup berada dalam bentuk yang sangat tidak larut. Senyawa arsenik organik kemungkinan besar diserap dengan baik melalui jalur inhalasi (ATSDR, 2007).

Beberapa penelitian pada manusia menunjukkan bahwa arsenat dan arsenit diserap dengan baik melalui saluran pencernaan. Sebuah penelitian mengevaluasi eliminasi arsenik selama 6 hari pada manusia sehat yang diberi air dari lokasi pengambilan sampel arsenik tinggi (spesies arsenik tidak ditentukan) dan melaporkan penyerapan sekitar 95%. Efisiensi serupa dapat diperkirakan dari pengukuran ekskresi feses pada manusia yang diberi dosis arsenit oral, dan ditemukan <5% dalam feses, menunjukkan bahwa penyerapan setidaknya 95%. Studi lain menunjukkan bahwa ekskresi urin pada manusia menyumbang 55–87% dari asupan oral arsenat atau arsenit harian. Sebaliknya, konsumsi arsenik triselenida (As_2Se_3) tidak menyebabkan peningkatan ekskresi urin yang terukur, yang menunjukkan bahwa penyerapan melalui saluran cerna mungkin jauh lebih rendah jika bentuk arsenik yang sangat tidak larut tertelan. Tidak ada data yang menunjukkan bahwa penyerapan arsenik dari usus pada anak-anak berbeda dengan orang dewasa (ATSDR, 2007).

Studi bioavailabilitas arsenik menunjukkan bahwa penyerapan arsenik dalam debu atau tanah yang tertelan kemungkinan jauh lebih rendah dibandingkan penyerapan arsenik dari garam yang tertelan. Bioavailabilitas persentase absolut rata-rata berdasarkan ekskresi arsenik urin dilaporkan sebesar $67,6 \pm 2,6\%$ (gavage), $19,2 \pm 1,5\%$ (debu oral), dan $13,8 \pm 3,3\%$ (tanah oral). Bioavailabilitas persentase absolut rata-rata berdasarkan kadar arsenik darah dilaporkan sebesar $91,3 \pm 12,4\%$ (gavage), $9,8 \pm 4,3\%$ (debu oral), dan $10,9 \pm 5,2\%$ (tanah oral). Arsenik dalam debu dan tanah sekitar 3,5–5 kali lipat (berdasarkan kadar dalam urin) dan 8–9 kali lipat (berdasarkan kadar dalam darah) kurang bioavailabilitasnya dibandingkan arsenik dalam larutan (ATSDR).

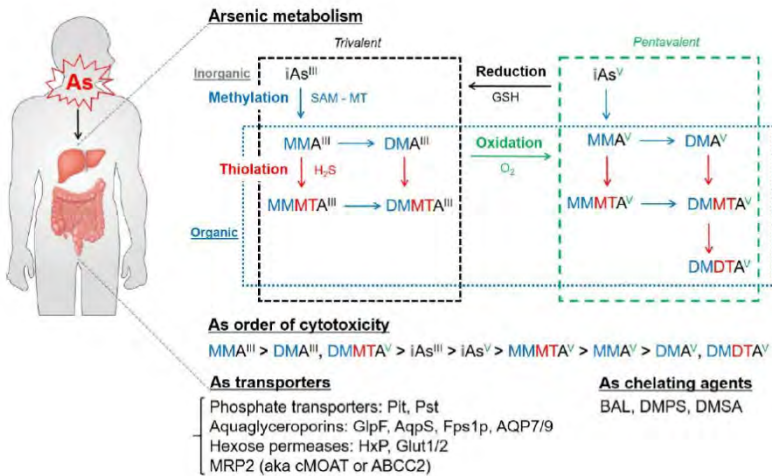
Bioavailabilitas arsenik dari tanah berkurang karena kelarutan yang rendah dan tidak dapat diaksesnya karena adanya produk reaksi sekunder atau komponen matriks yang tidak larut. Penelitian yang dilakukan dengan simulasi *in vitro* dari cairan lambung dan/atau usus menunjukkan ketika tanah yang mengandung arsenik diinkubasi dalam cairan gastrointestinal yang disimulasikan, hanya sebagian kecil arsenik yang menjadi

larut. Perkiraan fraksi arsenik yang larut, atau dapat diakses secara hayati, berkisar antara 3 hingga 50% untuk berbagai tanah dan bahan limbah pertambangan dan peleburan (ATSDR, 2007).

Berdasarkan studi ekskresi urin pada sukarelawan, menunjukkan MMA dan DMA diserap dengan baik (setidaknya 75–85%) melalui saluran cerna. Belum ada studi kuantitatif yang dilakukan mengenai penyerapan arsenik anorganik pada manusia setelah paparan dermal. Paparan dermal awalnya menyebabkan arsenik terikat pada kulit, dan arsenik yang terikat dapat perlahan-lahan diserap ke dalam darah, bahkan setelah paparan berakhir (ATSDR, 2007).

Hati merupakan organ utama tempat arsenik mengalami biometilasi. Arsenat pentavalen $[\text{AsO}_4]^{3-}$ pertama-tama direduksi oleh glutathion (GSH) menjadi arsenit trivalen $[\text{AsO}_3]^{3-}$ diikuti oleh metilasi oksidatif enzimatis yang dikatalisis oleh enzim metiltransferase untuk membentuk monometilarsinat (MMA(V)). Sumber gugus metil dalam reaksi ini adalah s-adenosilmetionina (SAM) yang diubah selama reaksi menjadi s-adenosilhomosistein (SAH). Selanjutnya MMA(V) direduksi menjadi asam monometilarsinat (MMA(III)) oleh reduktan biologis, kemudian terjadi reaksi metilasi oksidatif enzimatis kedua yang dikatalisis oleh enzim metiltransferase membentuk asam dimetilarsinat (DMA(V)). Metilasi kembali dicapai melalui konversi SAM menjadi SAH. Metabolit yang dihasilkan lebih mudah diekskresikan. Urutan spesies arsenik berdasarkan tingkat sitotoksitasnya dapat dilihat pada Gambar 2. Panah biru, merah, hitam, dan hijau masing-masing menunjukkan proses metilasi, tiolasi, reduksi, dan oksidasi. Arsenik diangkut melalui saluran aquaglyceroporin pada membran sel dan dimobilisasi melalui aliran darah. Spesies arsenik yang beracun didetoksifikasi di hati dan dikeluarkan melalui urin. Tetapi spesies arsenik yang melebihi ambang detoksifikasi hati dapat dimobilisasi lebih lanjut dan terakumulasi dalam tubuh manusia selama beberapa bulan atau bahkan lebih lama. Agen pengkelat arsenik seperti 2,3-dimerkaptopropanol (BAL), 2-3-dimerkaptio-1-propanesulfonat (DMPS), dan asam meso

2,3-dimerkaptosuksinat (DMSA) sering digunakan untuk tujuan klinis dan terapeutik terhadap paparan dan toksisitas arsenik akut (Ro et al., 2022).



Gambar 2. Biotransformasi arsenik dalam tubuh manusia (Ro et al., 2022).

Jalur detoksifikasi arsenik anorganik menghasilkan MMA(III) dan asam dimetilarsin (DMA(III)) yang telah diketahui mengganggu target seluler dan biomolekul penting seperti DNA dan protein sehingga berpotensi menjadi agen toksik. Dalam kasus kapasitas metilasi hati yang berlebih, kelebihan arsenik disimpan dalam jaringan lunak. Selain metilasi, mekanisme detoksifikasi alternative adalah peningkatan pertahanan antioksidan atau penurunan regulasi apoptosis. Detoksifikasi arsenik dari tubuh terutama terjadi melalui urin, sebagian kecil melalui feses, dan deposisi pada rambut dan kuku. Sekitar setengah dari arsenik yang diekskresikan dalam urin dimetilasi, dan seperempatnya monometilasi. Sisanya adalah arsenik anorganik (Jomova et. al., 2024).

Arsenik memiliki kemampuan untuk menghambat banyak enzim penting bagi proses seluler, termasuk metabolisme energi dan produksi ATP. Arsenik dan fosfor berada dalam golongan 15 tabel periodik dan memiliki sifat kimia yang serupa. Karena karakteristik struktural yang serupa, arsenat $[AsO_4]^{3-}$ dapat menggantikan fosfat anorganik untuk

membentuk 1-arseno-3-fosfoglisarat yang tidak stabil dan mudah terhidrolisis, yang pada akhirnya menyebabkan pelepasan produksi energi glikolisis yang diinduksi arsenat (Jomova et. al., 2024).

Kompleks piruvat dehidrogenase (PDC) terdiri dari tiga enzim yang mengubah piruvat menjadi asetil-koenzim A, yang menyediakan ATP untuk metabolisme sel. Arsenit dapat berinteraksi dengan kompleks piruvat PDC, sehingga melepaskan sintesis ATP. Kompleks α -ketoglutarat dehidrogenase (KGDHC) adalah kompleks enzim mitokondria yang mengkatalisis salah satu langkah kunci dalam siklus asam trikarboksilat (TCA). Dalam hal ini, setelah berinteraksi dengan kompleks KGDH, arsenit juga dapat melepaskan diri dari respirasi mitokondria (Jomova et. al., 2024).

Arsenik berinteraksi dengan situs protein spesifik dalam jalur glikolitik. Di antara banyak protein tersebut, isoenzim heksokinase (heksokinase-1 (HK-1) dan heksokinase-2 (HK-2)) adalah gula kinase yang mengkatalisis langkah pertama dalam metabolisme glukosa, fosforilasi glukosa. Pada kanker, jalur glikolitik meningkat secara signifikan, interaksi arsenik dengan heksokinase memiliki efek penghambatan yang signifikan yang menunjukkan bahwa selain efek toksiknya arsenik secara paradoks dapat memberikan efek antikanker prospektif. Sifat arsenik yang tidak biasa seperti itu digunakan dalam senyawa berbasis arsenik yang menunjukkan efek yang menjanjikan dalam pengobatan kanker yang ditandai dengan tingkat remisi yang tinggi, seperti leukemia akut (Jomova et. al., 2024).

Ekskresi arsenik melalui urin menyumbang 30–60% dari dosis yang dihirup. Karena fraksi deposisi biasanya berkisar antara 30 hingga 60% untuk sebagian besar partikel yang terhirup, hal ini menunjukkan bahwa hampir semua arsenik yang mengendap di paru-paru diekskresikan melalui urin. Kadar arsenik dalam urin pada pekerja di pabrik peleburan meningkat dalam beberapa jam setelah mereka mulai bekerja pada hari Senin dan kemudian menurun selama akhir pekan. Hal ini menyiratkan bahwa ekskresi berlangsung cukup cepat. Bentuk utama arsenik yang ditemukan dalam urin manusia yang terpapar melalui inhalasi adalah DMA dan

MMA, dengan arsenik anorganik mencapai <25% dari total arsenik urin (ATSDR, 2007).

Pengukuran langsung ekskresi arsenik pada manusia yang mengonsumsi arsenit atau arsenat dalam jumlah tertentu menunjukkan bahwa sangat sedikit arsenik yang diekskresikan melalui feses dan 45–85% diekskresikan melalui urine dalam 1–3 hari. Pada tingkat paparan rendah, kadar arsenik dalam urine umumnya meningkat secara linear seiring dengan peningkatan asupan arsenik. Pembersihan seluruh tubuh berlangsung cukup cepat, dengan waktu paruh 40–60 jam pada manusia (ATSDR, 2007).

Arsenik juga diekskresikan dalam empedu melalui pembentukan dua kompleks arsenik-glutathione (arsenik triglutathione dan metilarsenik diglutathione) (ATSDR, 2007).

Studi pada manusia menunjukkan bahwa MMA dan DMA yang tertelan diekskresikan terutama dalam urin (75–85%), dan ini sebagian besar terjadi dalam 1 hari (ATSDR, 2007).

Efek Toksik Arsenik terhadap Kesehatan

Arsenik mengganggu banyak reaksi enzimatik dalam sistem biologis sehingga berpotensi membahayakan beberapa organ. Terdapat hubungan yang kuat antara toksisitas arsenik kronis dan kanker kulit, paru-paru, dan kandung kemih. Gangguan gastrointestinal dan hati merupakan akibat dari konsumsi dan paparan arsenik melalui jalur lain. Arsenik memengaruhi berbagai sistem organ dan dapat mengakibatkan berbagai gangguan kardiovaskular, efek neurologis, masalah pernapasan, dan penyakit ginjal (Jomova et. al., 2024).

Dermatitis sering diamati pada pekerja industri yang terpapar arsenik anorganik di udara, dengan tingkat tertinggi terjadi pada pekerja dengan paparan arsenik tertinggi. Sebuah studi potong lintang terhadap pekerja di pabrik tempat natrium arsenit disiapkan menemukan bahwa pekerja dengan paparan arsenik tertinggi (rata-rata kadar udara berkisar antara 0,384 hingga 1,034 mg As/m³ dan diperkirakan rata-rata 0,613 mg As/m³) cenderung mengalami pigmentasi yang sangat besar dengan

hiperkeratinisasi pada kulit yang terpapar dan memiliki banyak kutil. Dalam studi yang sama, pekerja dengan paparan arsenik yang lebih rendah (diperkirakan rata-rata $0,078 \text{ mg As/m}^3$) jauh lebih sedikit terdampak, tetapi masih memiliki insiden keratosis pigmentasi yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Dari data mengenai efek dermal pada orang yang terpapar arsenik organik di udara terbatas, terdapat keluhan keratosis kira-kira 2 kali lipat lebih tinggi daripada kontrol yang tidak terpapar pada pekerja pengemasan wanita yang terpapar asam arsanilat dengan konsentrasi rerata $0,065 \text{ mg/m}^3$ dan pada pekerja manufaktur pria yang terpapar dengan konsentrasi rerata $0,17 \text{ mg/m}^3$ di pabrik kimia. Konjungtivitis kimia yang ditandai dengan kemerahan, pembengkakan, dan nyeri telah diamati pada pekerja yang terpapar debu arsenik di udara, biasanya disertai dermatitis wajah (ATSDR, 2007).

Pekerja yang terpapar debu arsenik di udara sering mengalami iritasi pada selaput lendir hidung dan tenggorokan. Hal ini dapat menyebabkan laringitis, bronkitis, atau rhinitis. Paparan yang sangat tinggi (ciri khas paparan di tempat kerja di masa lalu) dapat menyebabkan perforasi septum hidung (ATSDR, 2007).

Beberapa studi kasus telah melaporkan mual, muntah, dan diare pada pekerja dengan keracunan arsenik akut setelah paparan inhalasi di tempat kerja. Meskipun efek gastrointestinal biasanya tidak terkait dengan keracunan arsenik melalui inhalasi, efek tersebut merupakan ciri umum dari konsumsi arsenik dosis tinggi secara oral, dan ada kemungkinan bahwa transportasi mukosiliar debu arsenik dari paru-paru ke usus dapat menjadi penyebab efek dalam kasus-kasus ini. Frekuensi keluhan gastrointestinal tidak lebih tinggi daripada kelompok kontrol pada pekerja yang terpapar asam 4-aminofenil arsonik pada konsentrasi rata-rata hingga $0,17 \text{ mg/m}^3$ di pabrik kimia (ATSDR, 2007).

Sebuah studi potong lintang terhadap pekerja yang terpapar dengan rerata tertimbang waktu sebesar $0,36 \text{ mg As/m}^3$ (sebagai arsenik trioksida) di pabrik peleburan tembaga Ronnskar di Swedia selama rata-rata 23 tahun menunjukkan bahwa pekerja pabrik peleburan mengalami peningkatan

insiden fenomena Raynaud (penyakit pembuluh darah perifer yang ditandai dengan spasme arteri digital dan mati rasa pada jari) secara signifikan dan menunjukkan peningkatan vasospastisitas (penyempitan pembuluh darah) sebagai respons terhadap dingin ketika diuji pada jari. Sebuah studi lanjutan yang dilakukan 2-3 tahun kemudian menemukan bahwa pengukuran vasospastisitas pada pekerja yang terpapar telah membaik seiring dengan penurunan kadar paparan arsenik, meskipun gejala efek pembuluh darah perifer (tangan atau kaki dingin, jari memutih, mati rasa pada jari tangan atau kaki) masih umum terjadi. Sebuah studi potong lintang yang melibatkan 46 pekerja di Denmark dengan paparan arsenik yang bervariasi dan tidak terkuantifikasi di berbagai pekerjaan menemukan bahwa tekanan darah sistolik meningkat secara signifikan pada pekerja arsenik (median=125 mmHg) dibandingkan dengan kelompok kontrol (median=117 mmHg) (Jensen dan Hansen 1998). Tekanan darah diastolik juga meningkat dalam studi ini (77,9 vs. 74,7 mmHg), meskipun perbedaannya dengan kelompok kontrol tidak signifikan secara statistik (ATSDR,2007).

Setelah diserap, organ hati terutama memetilasi arsenik anorganik (iAs) yang mencakup arsenat dan arsenit untuk menghasilkan senyawa monometilasi dan dimetilasi (MMA, DMA) yang kemudian dieliminasi melalui ginjal bersama dengan arsenik anorganik yang tidak termetilasi. Terdapat fluktuasi antar dan intrapopulasi yang signifikan dalam jumlah relatif metabolit arsenik dalam urin yang diperkirakan sekitar 10–30% arsenik anorganik, 10–20% MMA, dan 60–80% DMA. Populasi Taiwan, Meksiko, dan AS memiliki kadar DMA% yang lebih tinggi dan nilai MMA% yang lebih rendah yang berkaitan dengan diabetes dan indeks massa tubuh yang lebih tinggi. Sebaliknya pada populasi dari Taiwan, Bangladesh, dan Argentina memiliki kadar MMA% yang lebih tinggi dan kadar DMA% yang lebih rendah telah dikaitkan dengan kanker dan kardiovaskular. Menurut International Agency for Research on Cancer, the National Toxicology Program dan the US Environmental Protection Agency, arsenik telah diklasifikasikan sebagai karsinogen manusia yang diketahui. Paparan arsenik jangka panjang dari air minum dapat menyebabkan kanker paru-paru,

saluran kemih, kulit, kandung kemih, dan organ lainnya, tergantung dosis (Jomova et. al., 2024).

Derajat hiperpigmentasi dan hiperkeratosis pada kulit merupakan tanda khas paparan arsenik kronis dan mengindikasikan kemungkinan insidensi kanker kulit. Kanker kulit akibat arsenik yang paling sering terjadi adalah karsinoma sel basal bentuk paling awal dari kanker kulit skuamosa in situ (penyakit Bowen), dan karsinoma sel skuamosa. Kanker kulit akibat arsenik sering berkembang di area yang terlindungi dari sinar matahari. Arsenik berinteraksi dengan gugus protein-SH dan menghambat aktivitas glutathion (GSH) sehingga meningkatkan tingkat stres oksidatif yang dimanifestasikan oleh peningkatan kerusakan oksidatif pada kulit. Kerusakan oksidatif menyebabkan peningkatan kadar 8-hidroksiguanin (8-OH-Gua) salah satu basa DNA termodifikasi utama yang ditemukan di banyak jaringan kanker. Kadar penyakit Bowen yang diinduksi arsenik berkorelasi positif dengan kadar 8-OH-Gua. Kadar arsenik yang rendah (kurang dari 5 μM) meningkatkan ekspresi faktor nuklir kappa B (NF- κB) dan protein aktivator (AP-1) yang mendorong proliferasi sel. Arsenik secara signifikan memengaruhi regulasi p53. Studi lesi penyakit Bowen mengungkapkan bahwa paparan arsenik berkaitan dengan penghentian siklus sel G2/M dan aneuploidi DNA. Gangguan seluler tersebut dan gangguan lainnya menunjukkan bahwa disfungsi p53 diinduksi oleh paparan arsenic (Jomova et. al., 2024).

Terdapat bukti yang meyakinkan dari sejumlah besar studi epidemiologi bahwa paparan inhalasi arsenik anorganik meningkatkan risiko kanker paru-paru. Sebagian besar penelitian melibatkan pekerja yang terpapar debu arsenik trioksida di udara di pabrik peleburan tembaga dan pertambangan, selain itu peningkatan insiden kanker paru juga telah diamati di pabrik kimia dengan paparan utama arsenat. Bukti terkuat bahwa arsenik bertanggung jawab atas kanker paru yang diamati berasal dari data dosis-respons kuantitatif yang menghubungkan tingkat paparan arsenik spesifik dengan risiko kanker paru. Data ini diperoleh pada pekerja yang terpapar arsenik di pabrik peleburan tembaga ASARCO di Tacoma

Washington, pabrik peleburan tembaga Anaconda di Montana, delapan pabrik peleburan tembaga AS lainnya, dan pabrik peleburan tembaga Ronnskar di Swedia. Keterbatasan umum dari studi-studi ini adalah paparan yang tidak terduga terhadap bahan kimia lain, seperti sulfur dioksida, dan kebiasaan merokok (ATSDR, 2007).

Mekanisme pasti kanker paru-paru akibat arsenik belum jelas, diduga biotransformasi arsenik memainkan peran penting dalam proses ini. Kelompok orang yang paling berisiko terkena kanker akibat arsenik adalah perokok meskipun sejumlah besar orang yang berisiko terkena kanker paru-paru juga bukan perokok. Jenis kanker paru-paru akibat arsenik yang paling umum adalah karsinoma sel skuamosa. Telah dilaporkan bahwa arsenik meningkatkan efek karsinogenik dari agen penyebab kanker potensial lainnya, seperti benzo[a]piren. Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru. Paparan arsenik jangka pendek menginduksi angiogenesis pada sel epitel paru manusia (BEAS-2B) dan sel adenokarsinoma (A549). Mekanisme angiogenesis yang diinduksi arsenik melibatkan pembentukan ROS yang berlebihan, yang kemudian mengaktifkan salah satu jalur yang sering mengalami deregulasi pada kanker manusia yaitu jalur pensinyalan Akt, jalur pensinyalan kinase 1/2 yang diregulasi sinyal ekstraseluler (ERK1/2), dan peningkatan ekspresi faktor 1 yang dapat diinduksi hipoksia (HIF-1) dan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF). Pemberian antioksidan menekan produksi ROS dan menurunkan angiogenesis melalui deregulasi aktivitas Akt dan ERK yang berkaitan dengan ekspresi HIF-1. Mekanisme angiogenesis yang diregulasi arsenik berperan penting dalam pengembangan intervensi untuk mencegah karsinogenesis dan angiogenesis yang dimediasi arsenik. Histon adalah protein alkali kecil yang penting untuk pengemasan DNA, stabilitas kromosom yang berkelanjutan, peningkatan apoptosis yang dimediasi sel, dan banyak fungsi lainnya. Arsenik dapat memodifikasi histon melalui asetilasi, metilasi, dan fosforilasi, yang menghasilkan peningkatan ekspresi onkogen dan perubahan struktur kromosom. Metilasi histon H3 lisin 9 (H3K9) merupakan modifikasi epigenetik sentral utama yang ditingkatkan oleh arsenik pada sel karsinoma paru non-sel kecil manusia A549 (Jomova et. al., 2024).

Kandung kemih manusia merupakan salah satu target utama kanker yang diinduksi As. Arsenat, arsenik monometilasi, arsenik dimetilasi, dan metabolit arsenik lainnya yang terdeteksi dalam urin berkaitan dengan risiko kanker kandung kemih. Populasi yang tinggal di daerah yang terkontaminasi arsenik memiliki risiko kanker kandung kemih yang lebih tinggi. Insiden risiko kanker kandung kemih pada populasi yang terpapar arsenik tingkat rendah hingga sedang dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor gaya hidup dan biologis, termasuk kebiasaan merokok, berat badan (IMT), konsumsi alkohol, asupan nutrisi, dan faktor-faktor lainnya. Tingkat sitotoksitas tertinggi diamati pada DMA(III) dan asam dimetilmonothioarsinat (DMMTA(V)), diikuti oleh iAs(III), MMA(V), DMA(V), dan asam dimetildithioarsinat (DMDTA(V)), yang menunjukkan bahwa metabolit DMMTA(V) yang mengandung sulfur merupakan salah satu metabolit yang paling toksik. Perlakuan sel dengan DMMTA(V) mengakibatkan penekanan ekspresi protein p53 dan p21 serta peningkatan kadar radikal hidroksil, yang berkontribusi pada peningkatan tingkat kerusakan DNA secara keseluruhan. Sel kanker kandung kemih manusia EJ-1 yang diobati DMA(III) atau DMMTA(V) menunjukkan penurunan glutation (GSH) sebesar 60%, yang menunjukkan keterlibatan stres oksidatif dalam kematian sel. Sel EJ-1 yang terpapar iAsIII menunjukkan peningkatan ekspresi glutation (GSH) dan sedikit peningkatan kadar ROS, tetapi efek ini hanya terdeteksi pada paparan arsenit jangka panjang. DMMTA(V) telah dikonfirmasi sebagai salah satu metabolit arsenik paling toksik dengan potensi efek karsinogenik pada kandung kemih (Jomova et. al., 2024).

Setelah terpapar arsenik anorganik di pabrik pestisida atau peleburan logam, pekerja yang terpapar menunjukkan peningkatan insiden perubahan neurologis, termasuk perubahan kecepatan konduksi saraf. Sebuah studi melaporkan bahwa efek ini terlihat setelah 28 tahun terpapar 0,31 mg As/m³. Dalam studi lain tanda dan gejala polineuropati sensorik dan motorik pada ekstremitas atas dan bawah dilaporkan pada pekerja di sebuah pembangkit listrik di Slovakia. Rerata lama paparan adalah 22,3 tahun (simpangan baku [SD] ±8,4 tahun) dan rata-rata paparan arsenik di udara yang dihirup berkisar antara 4,6 hingga 142,7 µg/m³. Literatur

juga memuat beberapa studi kasus pekerja dengan keracunan arsenik inhalasi yang mengalami gejala neurologis. Gejala dalam kasus-kasus ini tidak hanya mencakup indikator neuropati perifer (mati rasa, hilangnya refleks, kelemahan otot, tremor), tetapi juga ensefalopati nyata (halusinasi, agitasi, labilitas emosional, kehilangan memori). Baik neuropati perifer maupun ensefalopati berkaitan dengan paparan arsenik anorganik oral (ATSDR, 2007).

Otak membutuhkan energi yang signifikan dan sangat rentan terhadap kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh berbagai zat toksik, termasuk arsenik. Arsenik menghambat fungsi enzim antioksidan, meningkatkan tingkat stres oksidatif, yang merupakan mekanisme kunci neurotoksisitas yang diinduksi arsenik. Efek neurotoksik yang diinduksi arsenik meliputi penurunan berat otak dan disregulasi neurotransmitter. Peningkatan stres oksidatif dan disfungsi mitokondria merupakan mekanisme neurotoksik utama yang mendasari toksisitas arsenik. (Jomova et. al., 2024).

Peningkatan stres oksidatif akibat paparan arsenik dimanifestasikan oleh proses peroksidasi lipid yang disertai peradangan, aterosklerosis, peningkatan kerusakan DNA, kematian sel otak, dan degenerasi sistem saraf pusat. Individu yang terpapar arsenik dosis tinggi akut (lebih dari 2 mg As/kg per hari) dapat mengalami kerusakan silinder akson dalam jangka waktu yang lebih lama, yang dapat mengakibatkan neuropati perifer. Asetilkolin adalah neurotransmitter yang penting untuk pembelajaran, memori, atensi, dan fungsi lainnya. Asetilkolinesterase adalah enzim yang menghidrolisis asetilkolin dan merupakan komponen penting transmisi kolinergik. Aktivitas asetilkolinesterase yang terdepresi telah dikaitkan dengan neuropati perifer dan kerusakan sistem saraf pusat. Studi epidemiologi melaporkan korelasi yang kuat antara paparan arsenik dan disfungsi kognitif pada anak-anak dan dewasa. Cacat kognitif ini bergantung pada konsentrasi dan durasi paparan arsenik serta faktor-faktor lainnya. Anak-anak biasanya terpapar arsenik dalam durasi yang lebih pendek daripada orang dewasa (misalnya paparan di tempat kerja), oleh karena itu orang dewasa biasanya terdampak lebih parah daripada anak-anak. Selain itu

kapasitas metilasi arsenik berkaitan dengan proses detoksifikasi, biasanya lebih besar pada anak-anak daripada pada orang dewasa (Jomova et. al., 2024).

Anemia merupakan ciri umum keracunan arsenik setelah paparan oral pada manusia, studi kasus pekerja yang mengalami keracunan arsenik akibat paparan inhalasi di tempat kerja tidak melaporkan adanya efek pada jumlah sel darah merah (ATSDR, 2007).

Sebuah studi tunggal mengenai efek imunologis dan limforetikuler arsenik anorganik yang dihirup pada manusia. Kadar serum protein seperti transferin, orosomukoid, dan seruloplasmin meningkat secara signifikan dibandingkan dengan kadar pada kelompok 27 pekerja dari pembangkit listrik lain yang kandungan arseniknya dalam batu bara 10 kali lebih rendah. Peningkatan kadar seruloplasmin berkaitan dengan tingkat kematian akibat kanker yang lebih tinggi pada para pekerja ini. Studi terhadap pekerja peleburan tembaga di pabrik peleburan ASARCO di Tacoma Washington, pembangkit listrik di Slovakia, dan pabrik peleburan Ronnskar di Swedia telah menunjukkan efek neurologis perifer pada pekerja yang terkait dengan paparan arsenik trioksida. Di pabrik peleburan ASARCO, prevalensi neuropati perifer yang terdiagnosis secara klinis jauh lebih tinggi pada pekerja yang terpapar arsenik ($26/61 = 43\%$) dibandingkan kelompok kontrol ($4/33 = 12\%$). Dalam studi terhadap 70 pekerja di Slovakia, para peneliti menggambarkan 16 kasus keracunan arsenik. Di antara kasus-kasus ini, 13 pekerja memiliki tanda dan gejala polineuropati sensorik dan motorik pada ekstremitas atas dan bawah, 10 pekerja didiagnosis dengan sindrom pseudoneurasthenik, dan 6 pekerja menderita ensefalopati toksik. Rata-rata lama paparan adalah 22,3 tahun dan rata-rata paparan arsenik di udara yang dihirup berkisar antara 4,6 hingga $142,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Hasil serupa diamati di pabrik peleburan Ronnskar, yang melaporkan peningkatan prevalensi pekerja dengan NCV abnormal rendah yang signifikan pada kelompok terpapar, dan rata-rata NCV yang lebih rendah, tetapi tidak signifikan secara statistik, pada lima saraf perifer. Sebuah studi lanjutan pada pekerja Ronnskar 5 tahun kemudian

menemukan bahwa prevalensi NCV yang abnormal rendah tetap meningkat secara signifikan pada pekerja yang terpapar, tetapi penurunan rata-rata NCV kini juga signifikan secara statistik pada saraf tibialis (motorik) dan sural (sensorik). Timbal dalam darah dipantau dalam studi ini sebagai faktor pengganggu potensial, tetapi kadarnya rendah dan tidak dianggap oleh para peneliti kemungkinan besar berpengaruh pada hasil. Studi lanjutan Ronnskar memberikan informasi yang cukup untuk memperkirakan bahwa rata-rata paparan arsenik adalah 0,31 mg As/m³ dan berlangsung rata-rata 28 tahun pada kelompok yang terpapar (ATSDR, 2007).

Paparan arsenik kronis telah dikaitkan dengan insiden penyakit kardiovaskular. Hipertensi menjadi salah satu faktor risiko utama penyakit kardiovaskular, ditemukan berkorelasi dengan paparan arsenik secara bergantung dosis. Stres oksidatif merupakan mekanisme toksisitas yang diinduksi arsenik yang telah diketahui dengan baik di banyak sistem organ, termasuk sistem kardiovaskular, yang juga dikenal sebagai sistem peredaran darah, yang terdiri dari jantung, pembuluh darah, dan darah. Pembentukan ROS yang diinduksi arsenik meliputi oksidasi arsenit(III) menjadi arsenat(V) yang disertai pembentukan radikal hidroksil, radikal superoksida, radikal peroksil, dan spesies reaktif nitrogen (RNS). ROS juga terbentuk oleh stimulasi kompleks enzim yang terletak di membran pengangkut elektron, NADPH oksidase (NOX), yang dimediasi arsenik, atau pelepasan cadangan besi bebas dari protein penyimpan besi, feritin, yang diinduksi arsenik. Proses ini dapat mengkatalisis dekomposisi hidrogen peroksida menjadi radikal hidroksil melalui reaksi Fenton dan memiliki efek merusak yang sinergis dengan asam askorbat (Jomova et. al., 2024).

Nitric oxide synthase (NOS) adalah keluarga enzim yang bertanggung jawab atas sintesis nitrat oksida (NO[•]) dari L-arginin. Arsenik menghambat *endothelial NOS* (eNOS) *synthase*, suatu pelindung utama sel endotel terhadap penyakit vaskular. Kadar nitrat oksida yang rendah dalam pembuluh darah berhubungan dengan disfungsi endotel, yang dapat menyebabkan penyempitan pembuluh darah yang mengakibatkan hipertensi, peradangan arteri yang mengangkut darah beroksigen dari jantung, dan pembentukan

trombosit, sehingga menyebabkan terbentuknya bekuan darah dan massa semipadat/gel di arteri dan vena dan penting dalam pengendalian peredaran. Namun, bekuan darah (trombus) dalam sistem peredaran darah dapat menyebabkan trombosis, emboli paru akut, dan serangan jantung. Selain eNOS, arsenik dapat menghambat enzim redoks seperti superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), glutathione peroksidase (GPx), dan tioredoksin reduktase (TRX), yang pada gilirannya meningkatkan kadar ROS, seperti radikal superoksida, yang selanjutnya dapat menurunkan kadar oksida nitrat melalui reaksi timbal balik (sangat cepat), menghasilkan peroksinitrit yang beracun (Jomova et. al., 2024).

Penghambatan eNOS yang diinduksi arsenik mengurangi bioavailabilitas NO[•] dan menyebabkan disfungsi endotel, yang selanjutnya meningkatkan tekanan darah. Arsenik juga dapat menurunkan kapasitas relaksasi vaskular dalam kondisi in vitro, sehingga memengaruhi sel otot polos. Ketika mempertimbangkan peningkatan tekanan darah akibat keracunan arsenik, seseorang harus mempertimbangkan kemungkinan kerusakan ginjal yang dimediasi arsenik, yang mungkin merupakan faktor penyebabnya. Arsenik juga memiliki efek sitotoksik langsung pada kardiomiosit, yang merupakan sel jantung yang bertanggung jawab atas kontraksi dan relaksasi jantung. Arsenik dapat menginduksi apoptosis atau bahkan nekrosis kardiomiosit. Target paling sensitif untuk toksisitas arsenik adalah miokardium, lapisan otot jantung. Khususnya As₂O₃ merupakan agen kemoterapi yang relatif aman untuk pengobatan leukemia promielositik akut (APL). Kardiotoksitas merupakan efek samping yang umum dari berbagai kemoterapi, dan pasien yang menerima As₂O₃ harus berada di bawah pengawasan seorang kardiolog. Matriks ekstraseluler (MES) adalah jaringan makromolekul ekstraseluler, enzim, kolagen, dan biomolekul lain yang memberikan dukungan bagi sel-sel di sekitarnya (Jomova et. al., 2024).

Biomarker Pemeriksaan Arsenik

Kadar arsenik dalam darah, urine, rambut, dan kuku telah diteliti dan digunakan sebagai indikator biologis paparan arsenik. Karena arsenik

dibersihkan dari darah dalam beberapa jam, pengukuran arsenik dalam darah hanya mencerminkan paparan yang terjadi baru-baru ini. Nilai tipikal pada individu yang tidak terpapar adalah $<1 \mu\text{g/L}$. Konsumsi obat-obatan yang mengandung arsenik dikaitkan dengan kadar arsenik dalam darah $100\text{--}250 \mu\text{g/L}$, sementara kadar arsenik dalam darah pada kasus toksik akut dan fatal dapat mencapai $1.000 \mu\text{g/L}$ atau lebih tinggi. Kadar arsenik dalam darah bukanlah indikator yang dapat diandalkan untuk paparan kronis terhadap arsenik tingkat rendah (ATSDR, 2007).

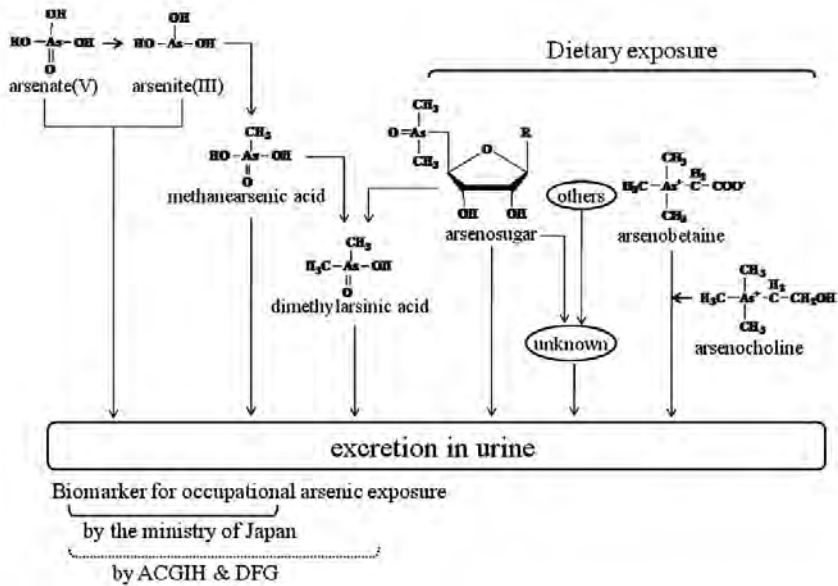
Sebagian besar arsenik yang diserap dari paru-paru atau saluran pencernaan diekskresikan melalui urin, terutama dalam 1–2 hari. Oleh karena itu, pengukuran kadar arsenik dalam urin secara umum diterima sebagai indikator paling andal untuk paparan arsenik terkini. Melalui jalur inhalasi, beberapa peneliti telah menemukan adanya korelasi kuantitatif yang baik antara konsentrasi arsenik di udara tempat kerja ($\mu\text{g/m}^3$) dan konsentrasi dalam urin ($\mu\text{g/L}$) pekerja yang terpapar. Pada tingkat paparan yang lebih tinggi, fraksi dosis yang lebih tinggi diekskresikan dalam urin (ATSDR, 2007).

Spesiasi arsenik urin dapat mengindikasikan tingkat paparan kumulatif arsenik di masa lalu. Suatu studi melaporkan kadar DMA dan MMA yang lebih tinggi dalam urin individu dengan paparan kumulatif arsenik anorganik yang lebih tinggi di masa lalu. Spesiasi arsenik urin merupakan biomarker yang direkomendasikan untuk paparan arsenik anorganik baru-baru ini. Keterbatasan penting penggunaan arsenik urin total sebagai biomarker paparan adalah bahwa arsenobetaine diekskresikan (tidak dimetabolisme) dalam urin setelah mengonsumsi makanan laut tertentu. Karena "arsenik ikan" pada dasarnya tidak beracun, metode analisis berdasarkan kandungan arsenik urin total dapat melebih-lebihkan paparan terhadap spesies arsenik yang menimbulkan masalah kesehatan (ATSDR, 2007).

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) dan Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) merekomendasikan jumlah arsenik anorganik, MMA, dan DMA sebagai nilai paparan biologis untuk paparan arsenik anorganik seperti pada Gambar 3. Tetapi makanan laut

termasuk rumput laut mengandung senyawa organoarsenik dalam kadar tinggi seperti arsenobetaine (AsBe), DMA, arsenokolin (AsCho), dan arsenosugar (AsSugs). AsBe hanya dimetabolisme secara minimal pada mamalia. AsCho dimetabolisme secara ekstensif menjadi AsBe. AsSugs dimetabolisme secara ekstensif menjadi DMA. Oleh karena itu, sejumlah besar AsBe dan DMA serta sejumlah kecil MMA dan arsenik anorganik diamati dalam urin tanpa paparan arsenik anorganik akibat pekerjaan yang mengonsumsi makanan laut (Suzuki et al., 2009).

Occupational exposure



Gambar 3. Spesiasi arsenik urin untuk pajanan di tempat kerja (Suzuki et al., 2009)

Arsenik cenderung terakumulasi di rambut dan kuku, dan pengukuran kadar arsenik dalam jaringan ini dapat menjadi indikator yang berguna untuk paparan sebelumnya. Kadar normal pada rambut dan kuku adalah 1 ppm atau kurang. Nilai ini dapat meningkat beberapa kali lipat hingga lebih dari 100 kali lipat setelah paparan arsenik dan tetap tinggi selama 6–12 bulan. Tingkat paparan minimum yang menghasilkan peningkatan kadar arsenik yang terukur pada rambut dan kuku belum didefinisikan secara

tepat. Untuk rambut, konsumsi arsenik 50–120 ppb dalam air minum hanya menghasilkan efek marginal, tetapi peningkatan yang nyata tercatat pada 393 ppb. Sebuah studi terhadap anak-anak yang tinggal di wilayah yang tercemar arsenik yang berasal dari pembangkit listrik berbahan bakar batu bara dengan kandungan arsenik tinggi menemukan korelasi yang signifikan antara kadar arsenik pada rambut dan jarak dari sumber emisi. Paparan inhalasi pekerja terhadap sekitar $0,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ arsenik di udara secara signifikan meningkatkan kadar rata-rata pada kuku, meskipun terdapat variasi yang luas antar individu. Analisis rambut dapat memberikan hasil yang menyesatkan karena adanya arsenik yang teradsorpsi ke permukaan luar, tetapi hal ini dapat diminimalkan dengan mengumpulkan sampel dari dekat kulit kepala atau dari area yang tidak terpapar dan dengan mencuci rambut sebelum analisis. Pencucian kuku secara ekstensif diperlukan untuk menghilangkan kontaminasi eksogen. Peningkatan konsentrasi arsenik dalam air minum sebesar $10 \mu\text{g}/\text{L}$ atau peningkatan asupan arsenik harian sebesar 10–20 $\mu\text{g}/\text{hari}$ setara dengan peningkatan konsentrasi arsenik dalam rambut sebesar 0,1 mg/kg (ATSDR, 2007).

Neuropati perifer merupakan efek karakteristik lain dari paparan arsenik, dan beberapa peneliti telah menyelidiki penurunan kecepatan atau amplitudo konduksi saraf sebagai biomarker neuropati perifer. Meskipun efeknya biasanya dapat dideteksi pada individu dengan tanda klinis neuropati, efeknya hanya marginal atau tidak terdeteksi pada populasi yang terpapar tanpa tanda klinis toksisitas yang jelas. Hal ini menunjukkan bahwa pendekatan ini mungkin tidak cukup sensitif untuk mendeteksi efek neurologis lebih awal daripada melalui pemeriksaan neurologis standar. Selain itu, penurunan kecepatan atau amplitudo konduksi saraf tidak spesifik untuk neuropati yang disebabkan oleh arsenik (ATSDR, 2007).

Arsenik diketahui memengaruhi aktivitas sejumlah enzim, dan beberapa di antaranya berpotensi sebagai biomarker efek. Yang paling menjanjikan adalah spektrum efek yang disebabkan oleh arsenik pada kelompok enzim yang bertanggung jawab atas sintesis dan degradasi heme, termasuk penghambatan koproporfirinogen oksidase dan heme sintetase dan aktivasi

heme oksigenase. Perubahan kadar senyawa terkait heme dalam urin dapat berfungsi sebagai biomarker efek. Tetapi banyak logam toksik lainnya juga memiliki efek serupa pada metabolisme heme sehingga kemungkinan efek ini tidak spesifik untuk arsenic (ATSDR, 2007).

Merkuri

Struktur Merkuri dan Jenis Industri

Merkuri (Hg) adalah unsur ke-80 dalam tabel periodik. Konfigurasi elektron merkuri adalah $[\text{Xe}] 4f^{14}5d^{10}6s^2$. Merkuri ditemukan dalam batuan di kerak bumi dalam beberapa bentuk kimia dan fisika, seperti merkuri elemental (logam), merkuri anorganik, dan merkuri organik-metil. Pada suhu kamar, merkuri berbentuk cair dan sedikit volatil dengan tekanan parsial 0,261 Pa pada 25 °C tetapi pada suhu yang lebih tinggi volatilitasnya meningkat. Senyawa merkuri dicirikan oleh bilangan oksidasi +1 atau +2. Senyawa dengan bilangan oksidasi +2 lebih umum. Senyawa merkuri yang mengandung oksigen terkoordinasi (misalnya HgO) terbentuk pada suhu yang mencapai 350°C. Senyawa merkuri dengan bilangan oksidasi +1 jarang ditemukan. Ion merkuri Hg_2^{2+} terdapat sebagai molekul diatomik yang stabil (Jomova et. al., 2024).

Merkuri (Hg) ditemukan di udara, air, dan tanah dan terdapat dalam tiga bentuk yaitu merkuri elemental atau logam (Hg^0), merkuri anorganik (Hg^+ , Hg^{2+}), dan merkuri organik (umumnya metil atau etil merkuri). Merkuri elemental berbentuk cair pada suhu kamar dan dapat dengan mudah menguap untuk menghasilkan uap. Uap merkuri lebih berbahaya daripada bentuk cairnya. Pecahnya wadah menyebabkan tumpahan Hg^0 dan menghirup uap Hg dalam jumlah besar dapat berakibat fatal. Senyawa merkuri organik seperti metil merkuri (Me-Hg) atau etil merkuri (Et-Hg) lebih beracun daripada senyawa anorganik. Urutan peningkatan toksisitas yang terkait dengan berbagai bentuk merkuri didefinisikan sebagai $\text{Hg}^0 < \text{Hg}^{2+}$, $\text{Hg}^+ < \text{CH}_3\text{-Hg}$ (Balali-Mood, 2021).

Merkuri anorganik melimpah di lingkungan dan terdapat dalam bentuk mineral dan pengotor mineral. Garam anorganik merkuri dengan sulfur atau klorin ditemukan dalam air, tanah, dan debu. Emisi merkuri elemental dan anorganik ke lingkungan berasal dari pembangkit listrik tenaga batu bara dan dari instalasi yang membuang air terkontaminasi merkuri. (Jomova et. al., 2024).

Merkuri mengalami serangkaian transformasi kimia dan fisika di alam, yang bereaksi dengan zat organik membentuk senyawa organomerkuri. Contoh paling representatif adalah metilmerkuri yang sangat neurotoksik yang terdapat di lingkungan. Metilmerkuri dan turunannya merupakan sumber utama organomerkuri pada manusia. Paparan metilmerkuri terjadi melalui konsumsi ikan dan kerang (Jomova et. al., 2024).

Senyawa merkuri memiliki banyak aplikasi dalam pertambangan, misalnya ekstraksi emas dan beberapa proses industri. Di pabrik penghasil lampu, Hg digunakan dalam produksi lampu neon. Me-Hg dan Et-Hg telah digunakan sebagai fungisida untuk melindungi tanaman dari infeksi. Senyawa merkuri yang paling dikenal adalah HgCl_2 . Zat ini tidak berwarna dan dapat digunakan di industri (katalis dalam produksi vinil klorida) dan sebagai prekursor senyawa berbasis Hg lainnya. Senyawa merkuri lainnya adalah merkuri(II) sulfida (HgS). HgS digunakan sebagai pigmen dalam plastik, karet, dan cat (Jomova et. al., 2024).

Selain itu, merkuri memiliki kegunaan medis di masa lalu, tetapi obat-obatan tersebut telah digantikan oleh obat-obatan farmasi yang lebih aman. Beberapa contohnya adalah klormerodrin, merbafen, dan merkurofilin (semua diuretik) dan fenilmerkuri nitrat (disinfektan). Beberapa krim pencerah kulit dan beberapa sabun mengandung merkuri. Merkuri klorida (HgCl_2) adalah salah satu bahan aktif krim pencerah kulit yang digunakan untuk menghilangkan bintik-bintik dan noda pada kulit akibat penumpukan melanin yang berlebihan. HgCl_2 menghambat aktivitas tirosinase secara ireversibel, enzim yang berfungsi dalam pembentukan melanin, dengan menggantikan kofaktor tembaga. Lebih lanjut, senyawa organik yang mengandung merkuri yang disebut thimerosal telah

digunakan sebagai pengawet dalam vial vaksin multidosis (Balali-Mood, 2021). Merkuri elemental masih digunakan sampai batas tertentu sebagai tambalan amalgam gigi atau "tambalan perak". Merkuri sulfida (α -HgS) atau merah vermilion, digunakan sebagai pigmen pewarna merah dan pewarna tato (Jomova et. al., 2024; ATSDR, 2024).

Toksikokinetik Merkuri

Ada tiga jenis merkuri yaitu elemental (merkuri cair), anorganik (merkuri cair), dan organik (metilmerkuri). Setelah terpapar, merkuri didistribusikan ke beberapa jaringan tubuh, terutama di ginjal (Jomova et. al., 2024).

Merkuri elemental pada suhu yang lebih tinggi akan menguap dan diserap terutama melalui inhalasi, sedangkan penyerapan melalui saluran pencernaan minimal terjadi. Merkuri memiliki sifat larut lemak dan mudah diangkut ke dalam aliran darah dan eritrosit. Merkuri elemental diubah di dalam eritrosit oleh katalase menjadi bentuk anorganik divalen. Merkuri dapat melewati sawar darah-otak, selain sistem saraf pusat, merkuri juga memengaruhi ginjal (Jomova et. al., 2024).

Senyawa merkuri anorganik bersifat toksik dan diserap secara moderat melalui saluran pencernaan dan penyerapan kulit. Merkuri terakumulasi terutama di ginjal sehingga menyebabkan kerusakan pada ginjal. Karena kelarutannya yang relatif rendah, penetrasi senyawa merkuri anorganik ke dalam sistem saraf pusat terbatas. Garam merkuri elemental dan anorganik diekskresikan terutama melalui ginjal dan dalam jumlah yang lebih sedikit melalui saluran pencernaan (Jomova et. al., 2024).

Merkuri organik memiliki tiga bentuk berbeda yaitu aril, senyawa alkil rantai pendek, dan panjang. Metilmerkuri organik terutama diserap oleh saluran pencernaan (terutama dari makanan) dan dalam jumlah yang jauh lebih sedikit melalui jalur dermal dan inhalasi. Paparan merkuri organik mengakibatkan toksisitas kronis atau bahkan akut. Merkuri alkil-organik (metilmerkuri) larut dalam lemak dan terakumulasi di otak, ginjal, hati, dan kulit. Seperti bentuk merkuri lainnya, merkuri organik juga dapat

melewati sawar darah-otak serta plasenta yang dapat menyebabkan keguguran (Jomova et. al., 2024).

Waktu paruh menentukan jumlah merkuri organik (metilmerkuri atau etilmerkuri) yang terakumulasi dalam tubuh akibat konsumsi ikan secara teratur. Toksikokinetik metilmerkuri pada manusia dapat bergantung pada latar belakang genetik, mikrobioma usus, berat badan, dan faktor-faktor lainnya. Nilai perkiraan waktu paruh biologis metilmerkuri adalah $t_{1/2} \sim 50$ hari, dengan interval kepercayaan yang lebar yaitu 30–150 hari (Jomova et. al., 2024).

Merkuri organik merupakan bentuk merkuri yang paling beracun, dan contoh representatifnya antara lain metilmerkuri (MeHg) atau etilmerkuri (EtHg). Merkuri organik larut dalam lemak dan dapat menembus membran biologis, yang merupakan gerbang menuju toksisitas merkuri intraseluler. Target utama toksisitas akibat MeHg adalah sistem saraf pusat (Jomova et. al., 2024).

Transpor transmembran senyawa merkuri organik ke dalam sitoplasma terjadi melalui sistem transpor asam amino yang spesifik secara fungsional dan biokimia. Merkuri intraseluler dapat memicu berbagai perubahan seluler yang dapat menimbulkan efek merugikan pada jaringan dan organ tubuh. Metilmerkuri merupakan elektrofil lemah dan lebih mengikat gugus nukleofilik tiol ($-SH$) dan selenol ($-SeH$) protein. Selain gugus fungsi $-SH$ dan $-SeH$, merkuri juga dapat berinteraksi lebih lemah dengan gugus karboksil ($-COOH$), amida ($-CONH_2$), dan amino ($-NH_2$). Interaksi ini dapat secara signifikan menghambat aktivitas protein dan meningkatkan tingkat stres oksidatif yang dapat merusak semua biomolekul penting, termasuk protein, lipid, dan asam nukleat. Selain itu produksi ROS yang berlebihan dapat mengaktifkan berbagai jalur pensinyalan, seperti jalur *nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2) (Jomova et. al., 2024).

Stres oksidatif yang diinduksi ROS telah dikaitkan dengan berbagai penyakit kronis seperti kanker, gangguan neurodegeneratif, dan penyakit kardiovaskular. Berbagai logam redoks dan non-redoks, termasuk metilmerkuri, menginduksi pembentukan ROS yang berlebihan. Salah

satu manifestasi utama toksisitas yang diinduksi MeHg adalah gangguan keseimbangan redoks yang berkaitan erat dengan tiol dan selenol seluler. MeHg dapat berinteraksi dengan gugus tiol (-SH) dari glutathion dan gugus selenol (-SeH) dari selenoenzim antioksidan seperti glutathion peroksidase (GPx) dan tioredoksin reduktase (TrxR). Gugus selenium lebih asam (pKa ~ 5,4) daripada gugus tiol dan oleh karena itu mengalami deprotonasi dalam kondisi fisiologis. Penghambatannya oleh MeHg mengakibatkan pergeseran keseimbangan redoks sel menuju keadaan prooksidan (Jomova et. al., 2024).

Glutathion (GSH) adalah antioksidan dengan berat molekul rendah yang paling melimpah (konsentrasi ~ mM) dan sangat efisien yang menjaga keseimbangan redoks dalam sel manusia. Aktivitas antioksidan tidak langsung glutathion ditunjukkan oleh glutathion peroksidase (GPx) yang menggunakan glutathion sebagai agen pereduksi untuk mengkatalisis reduksi H_2O_2 atau hidroperoksida organik menjadi air. Aktivitas antioksidan langsung glutathion dipastikan oleh mekanisme penangkal ROS. Stres oksidatif dan neurotoksisitas yang diinduksi MeHg disebabkan oleh deplesi glutathion. MeHg dapat berinteraksi dengan GSH membentuk kompleks GS-MeHg yang secara signifikan menekan kadar GSH “aktif” yang dimanifestasikan oleh peningkatan stres oksidatif. Glutathion peroksidase dan tioredoksin reduktase adalah selenoenzim yang mengandung atom selenium (Se) pada situs aktifnya. Sistem glutathion peroksidase (GPx)/glutathion (GSH) merupakan salah satu pertahanan paling efektif melawan stres oksidatif. Aktivitas kedua komponen ini dipengaruhi secara negatif oleh MeHg yang selanjutnya bertanggung jawab atas gangguan detoksifikasi hidrogen peroksida dan lipid peroksida. Peningkatan kadar hidrogen peroksida pada gilirannya dapat menyebabkan peningkatan pembentukan ROS, termasuk radikal hidroksil (Fe, atau reaksi Cu-Fenton) atau radikal peroksil yang dapat menyebabkan kerusakan signifikan pada biomolekul. Ekspresi gen antioksidan yang mengkode famili GPx dan TrxR diturunkan regulasinya oleh MeHg dan dibantu oleh peningkatan kadar selenium. Temuan ini menunjukkan bahwa selenium dapat mengurangi toksisitas MeHg tetapi mekanisme pastinya belum dieksplorasi .

Merkuri dapat memengaruhi homeostasis kalsium yang berperan penting dalam regulasi kematian sel neuron. Senyawa merkuri dapat menghambat *voltage-gated calcium channel* yang terlibat dalam berbagai proses pensinyalan seluler yang dimediasi Ca^{2+} dan menjaga hubungan antara sinyal listrik dan proses seluler yang berasal dari non-listrik seperti kontraksi. MeHg mengganggu homeostasis kalsium yang dimanifestasikan oleh peningkatan kadar kalsium intraseluler dan selanjutnya terjadi kematian sel. Suatu studi melaporkan bahwa selain meningkatkan kalsium intraseluler $[\text{Ca}^{2+}]_i$, MeHg secara poten menurunkan produksi oksida nitrat (NO^{\bullet}) serta kadar mRNA NO-sintase. Verapamil merupakan penghambat saluran kalsium tipe-L dapat menghambat efek inhibisi MeHg terhadap produksi oksida nitrat. Efek inhibisi MeHg terhadap produksi oksida nitrat sampai batas tertentu dimediasi oleh jalur *adenylyl cyclase-cAMP protein kinase* yang distimulasi Ca^{2+} (Jomova et. al., 2024).

Mitokondria sering menjadi target senyawa merkuri. Sel granula serebelum merupakan sel-sel yang banyak terdapat di serebelum yang menargetkan neurotoksisitas yang dimediasi oleh MeHg. MeHg (5–10 μM) mengganggu aktivitas mitokondria dan menyebabkan kerusakan (lisis) membran plasma sehingga mengakibatkan nekrosis. Tak lama setelah intoksikasi, konsentrasi MeHg yang lebih rendah (0,5–1 μM) tidak menyebabkan perubahan aktivitas mitokondria, tetapi sel-sel tersebut mengalami kerusakan secara progresif dan mencapai apoptosis 18 jam setelah intoksikasi. Fragmentasi jaringan saraf dan depolimerisasi mikrotubulus yang mengakibatkan perubahan morfologi sel terdeteksi pada konsentrasi MeHg rendah (1 μM) dalam 1,5 jam setelah intoksikasi. Hasil ini menunjukkan bahwa konsentrasi MeHg yang rendah (0,5–1 μM) menyebabkan kerusakan mitokondria beberapa jam setelah paparan, sebaliknya kerusakan neuronal teramati dalam 1,5 jam setelah intoksikasi (Jomova et. al., 2024).

Neurotoksisitas akibat merkuri merupakan fenomena yang telah lama diketahui. Hubungan antara merkuri dan neurotransmisi menunjukkan bahwa MeHg dapat merangsang pelepasan neurotransmitter secara spontan seperti GABA, dopamin, asetilkolin, dan serotonin dari sinaptosom yang

selanjutnya menyebabkan depolarisasi atau hiperpolarisasi sel postsinaptik. Metilmerkuri klorida (Me-Hg-Cl) menyebabkan kerusakan dan kematian neuron yang signifikan bergantung waktu. Antioksidan dengan berat molekul rendah seperti glutation, selenium, atau sistein dan enzim antioksidan katalase mampu membalikkan neurotoksisitas yang disebabkan oleh metilmerkuri klorida. Reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) adalah reseptor glutamat dan saluran ion Ca^{2+} pada neuron yang memediasi komponen lambat transmisi sinaptik rangsang dan plastisitas. Antagonis dizocilpine nonkompetitif (MK-801), asam D-2-amino-5-fosfonoveralat kompetitif (D-AP5), dan asam glisin situs 7-klorokinurenat memblokir neurotoksisitas yang diinduksi metilmerkuri dalam kultur neuron serebral. Hasil-hasil ini menegaskan bahwa ROS dan potensi eksitatori asam amino asam seperti glutamat terlibat dalam neurotoksisitas yang diinduksi metilmerkuri dalam kultur neuron serebral (Jomova et. al., 2024).

Neurotoksisitas MeHg didokumentasikan oleh penurunan kadar antioksidan glutation intraseluler. Karena sistein merupakan prekursor penting sintesis glutation, efek MeHg terhadap penyerapan sistein oleh astrosit dan neuron telah dipelajari. Satu jam praperlakuan dengan MeHg menyebabkan penghambatan penyerapan sistein yang signifikan, bergantung pada konsentrasi, oleh astrosit, tetapi tidak oleh neuron. Sebuah studi penghambatan mengungkapkan bahwa penghambatan penyerapan sistein oleh MeHg pada astrosit terjadi melalui sistem ASC yang independen terhadap Na^+ yang bertanggung jawab untuk transpor asam amino kecil dan sistem transpor asam amino yang bergantung pada Na^+ dan K^+ , X-AG (Jomova et. al., 2024).

Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) merupakan faktor transkripsi antioksidan penting yang diaktifkan sebagai respons terhadap perubahan homeostasis redoks. Nrf2 mengatur ekspresi lebih dari 250 gen. *Kelch-like ECH-associated protein 1* (Keap1) mengatur aktivitas Nrf2 sebagai respons terhadap stres oksidatif dan mendorong degradasinya tanpa adanya stres. Jalur Keap1-Nrf2 merupakan respons protektif yang kompleks terhadap stres oksidatif dan elektrofilik. Dua bulan pemberian

merkuri anorganik (HgCl_2) secara signifikan menekan akumulasi Nrf2 di dalam nukleus jaringan jantung. Konsentrasi malondialdehid (MDA), suatu biomarker proses peroksidasi lipid, meningkat secara signifikan. Sebaliknya terjadi penurunan rasio glutathion tereduksi-teroksidasi (GSH/GSSG) yang signifikan. Temuan ini menyoroti peningkatan signifikan tingkat stres oksidatif yang diinduksi HgCl_2 (Jomova et. al., 2024).

Pensinyalan Nrf2 merupakan instrumen penting dalam pertahanan terhadap toksisitas logam berat. Tetapi pensinyalan Nrf2 dapat bertindak sebagai pedang bermata dua. Beberapa penelitian telah menyimpulkan bahwa toksisitas logam berat mengakibatkan peningkatan aktivitas Nrf2 melalui mekanisme yang bergantung pada Keap1 sehingga melindungi terhadap toksisitas yang diinduksi logam. Tetapi beberapa penelitian melaporkan penurunan regulasi ekspresi Nrf2 akibat paparan logam berat termasuk senyawa merkuri. Parameter paling kritis yang memengaruhi peralihan Nrf2 dari peningkatan regulasi menjadi penurunan regulasi adalah lamanya paparan logam berat. Sebagian besar penelitian paparan jangka pendek konsisten dengan mekanisme perlindungan yang dimediasi Nrf2 terhadap toksisitas logam berat. Sebaliknya paparan jangka panjang (kronis) terhadap toksisitas logam berat dapat menyebabkan hiperaktivasi Nrf2 yang berkaitan dengan peningkatan pembelahan sel dan akhirnya karsinogenesis. Overaktivasi Nrf2 dapat membantu sel terhindar dari kerusakan akibat stres oksidatif, baik dengan meningkatkan ekspresi gen target antioksidan maupun dengan mendorong proliferasi dan kelangsungan hidup sel (Jomova et. al., 2024).

Efek Toksik Merkuri terhadap Kesehatan

Paparan merkuri bahkan dalam jumlah kecil pada manusia dapat menyebabkan masalah kesehatan yang serius, terutama perkembangan anak dalam kandungan, bayi, anak-anak, serta remaja awal dan pertengahan. Manusia paling sering terpapar metilmerkuri (bentuk organik) yang seringkali terdapat dalam jumlah relatif tinggi pada ikan dan kerang, tetapi risiko paparan merkuri elemental juga ada. Keracunan merkuri memengaruhi

paru-paru, kulit, mata, serta sistem saraf, kardiovaskular, dan ekskresi. Gejala keracunan merkuri meliputi penurunan fungsi sistem saraf, gangguan motorik, gangguan pendengaran, bicara, tremor, sakit kepala, dan gejala lainnya (Jomova et. al., 2024).

Paparan merkuri dapat membahayakan perkembangan fisik dan mental bayi sebelum lahir. Hal ini dapat menurunkan kesuburan wanita dan meningkatkan risiko keguguran, bayi lahir mati, atau anak dengan cacat lahir. Wanita dapat menularkan merkuri ke bayinya melalui ASI. Karena kekhawatiran ini, sangat penting bagi wanita yang sedang hamil, berencana untuk hamil, atau menyusui untuk tidak terpapar merkuri. Merkuri juga dapat berdampak buruk pada fungsi reproduksi pria (ATSDR, 2024).

Uap merkuri (vapHg^0) masuk ke dalam tubuh melalui paru-paru dan sekitar 80% uap merkuri mencapai aliran darah. vapHg^0 dapat melewati sawar darah-otak, memasuki sistem saraf pusat, dan terakumulasi terutama di serebelum dan korteks serebral. Uap merkuri dapat melewati plasenta dan dapat membahayakan janin. Selain itu, uap merkuri disekresikan dalam ASI sehingga anak-anak yang disusui oleh ibu yang tinggal di daerah terkontaminasi berisiko mengalami kesehatan. Metil merkuri (MeHg) terbentuk di lingkungan akuatik dan terakumulasi pada ikan dalam keadaan terikat pada gugus tiol protein sistein. Protein ikan yang tertelan yang mengandung kompleks MeHg-sistein diserap oleh saluran pencernaan dan didistribusikan ke seluruh tubuh ke semua organ utama dalam 1-2 hari, dan terikat pada hemoglobin dalam eritrosit. Kompleks MeHg-sistein mudah melewati sawar darah-otak dan terakumulasi di sistem saraf pusat (Jomova et. al., 2024).

Keracunan merkuri paling sering memengaruhi sistem saraf (otak dan sumsum tulang belakang). Gejala awal dapat berupa kehilangan nafsu makan, kelelahan, dan insomnia. Gejala-gejala ini dapat dengan mudah disalahartikan sebagai masalah kesehatan lainnya. Gejala paparan merkuri yang berkelanjutan meliputi tremor, kecemasan, dan kehilangan ingatan. Beberapa gejala ini telah terlihat pada orang yang terpapar merkuri

selama bertahun-tahun pada kadar udara yang sedikit di atas batas aman. Keracunan merkuri yang parah dapat merusak sistem saraf secara permanen (ATSDR, 2024).

Sistem neurotransmiter glutamat merupakan penggerak rangsang utama dan integritasnya penting bagi berfungsinya sistem saraf pusat. Sistem glutamat yang terganggu telah dikaitkan dengan perubahan eksitasi glutamat yang berperan dalam patologi neurodegeneratif seperti stroke, penyakit mental (contohnya skizofrenia) serta penyakit Parkinson, Alzheimer, dan Huntington. Baik merkuri organik (MeHg) maupun merkuri anorganik (Hg^{2+}) memengaruhi pensinyalan rangsang yang dimediasi glutamat dengan meningkatkan pelepasannya dari terminal presinaptik dan sekaligus menghambat penyerapan glutamat oleh astrosit, yang mengakibatkan disregulasi sistem glutamate (Jomova et. al., 2024).

Otak sangat sensitif terhadap kerusakan akibat stres oksidatif, terutama karena aktivitas metaboliknya yang tinggi dan spesifik. Cadangan zat besi yang tinggi, beragamnya struktur lipid, dan konsumsi oksigen yang tinggi menyebabkan pembentukan sistem kompleks yang rentan terhadap kerusakan oksidatif. Kerusakan oksidatif pada sistem saraf pusat ditandai dengan peningkatan peroksidasi lipid, inflamasi, kerusakan DNA dan protein, autofagi, dan peristiwa patofisiologis lainnya. Analisis biomarker kerusakan oksidatif menegaskan bahwa stres oksidatif merupakan faktor penentu (*common denominator*) berbagai penyakit neurodegeneratif, seperti penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, penyakit Huntington, dan penyakit mental. Di antara senyawa merkuri, metilmerkuri merupakan penyebab paling umum perubahan neurologis. MeHg berinteraksi dengan selenoenzim antioksidan utama seperti glutathion peroksidase (GPx), tioredoksin reduktase (TrxR), dan antioksidan intraseluler utama glutathion (GSH). Penurunan aktivitas enzim akibat keracunan merkuri tercermin dari peningkatan stres oksidatif yang diinduksi ROS dan gangguan jalur pensinyalan redoks, yang berdampak negatif pada perkembangan saraf. Stres oksidatif menyebabkan kerusakan mitokondria yang selanjutnya mengakibatkan kerusakan yang lebih parah pada astrosit

daripada neuron. MeHg memiliki efek buruk pada perkembangan saraf yang dimanifestasikan oleh penekanan diferensiasi sel punca saraf menjadi neuron. MeHg menurunkan potensial membran mitokondria bagian dalam dan meningkatkan pembentukan radikal superoksida dan hidrogen peroksida. MeHg menghambat rantai transpor elektron, yang kemudian menginduksi pelepasan sitokrom c, yang menyebabkan kematian sel-sel otak (Jomova et. al., 2024).

Neuroinflamasi memainkan peran penting dalam kejadian, perkembangan, dan perkembangan penyakit neurodegeneratif seperti multiple sclerosis, penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, penyakit Huntington, dan gangguan lain yang secara signifikan memengaruhi otak dan sumsum tulang belakang. Neurotoksisitas yang diinduksi MeHg disertai dengan neuroinflamasi yang ditandai dengan aktivasi sel glia, terutama mikroglia dan astrosit. Konsentrasi MeHg yang rendah (hingga 5 μM) mengaktifkan ekspresi interleukin-6 (IL-6) dan monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 dalam lini sel astrositoma manusia U87MG. MCP-1 adalah anggota famili kemokin yang menarik dan mengaktifkan kemokin poten untuk monosit dan makrofag di lokasi inflamasi. Mekanisme ekspresi sitokin yang diinduksi MeHg melibatkan induksi stres oksidatif, siklik adenosin monofosfat (cAMP), serta fosfolipase A2 dan C sitosolik. Ekspresi sitokin yang diinduksi MeHg pada astrosit melibatkan pembentukan hidrogen peroksida yang berlebihan dan aktivasi faktor transkripsi seperti faktor nuklir kappa B (NF- κ B) dan faktor nuklir-faktor terkait eritroid-2 (Nrf-2). MeHg telah terbukti mengaktifkan Nrf2 dengan mengubah ekspresi NADPH-quinone oxidoreductase 1 (NQO1) (enzim metabolisme xenobiotik yang mendetoksifikasi stresor kimia) dan glutamat-sistein ligase, juga dikenal sebagai gamma-glutamilsistein sintetase (enzim pertama dan pembatas laju biosintesis glutathione) (Jomova et. al., 2024).

Potensi hubungan antara merkuri dan penyakit Alzheimer (AD) telah menjadi subjek berbagai penelitian. Tidak terdeteksi perbedaan kadar merkuri dalam cairan serebrospinal antara pasien AD dan kelompok control, tetapi kadar merkuri dalam darah pasien AD lebih tinggi daripada

kadar merkuri dalam darah kelompok kontrol. Beberapa penelitian yang mengevaluasi kadar merkuri dalam darah melaporkan hasil yang kontradiktif yaitu tidak ditemukan perbedaan kadar merkuri dalam urin antara pasien AD dan kelompok kontrol. AD adalah penyakit multifaktorial yang ditandai oleh peningkatan produksi ROS dan stres oksidatif yang dikatalisis oleh logam redoks (Cu, Fe) yang tidak terkontrol, adanya struktur abnormal plak amiloid (terdiri dari deposit ekstraseluler protein amiloid- β (A β)) dan kekusutan neurofibrilar (akumulasi abnormal protein tau), serta defisiensi asetilkolin yang disebabkan oleh aktivitas asetilkolinesterase yang terganggu (abnormal). Merkuri menghambat aktivitas berbagai enzim, yang dapat mengakibatkan induksi stres oksidatif. Merkuri diketahui dapat menimbulkan efek penghambatan pada enzim kinase yang diwujudkan dengan peningkatan jalur β -sekretase dari metabolisme protein prekursor amiloid (APP), sehingga mengakibatkan peningkatan pembentukan amiloid- β . Protein Tau (unit terkait tubulin) adalah protein yang berperan penting dalam perkembangan penyakit Alzheimer. Tau adalah protein terkait mikrotubulus yang melimpah di akson neuron. Mikrotubulus dibentuk oleh dimerisasi tubulin α dan β . Protein tau yang terkait mikrotubulus dan mengalami hiperfosforilasi merupakan komponen utama dari kekusutan neurofibrilar. Hiperfosforilasi tau yang diinduksi metilmerkuri disebabkan oleh aktivasi jalur pensinyalan kinase terminal-N (c-JNK) di korteks serebral. MeHg berinteraksi dengan gugus tiol dari α - dan β -tubulin, sehingga mengganggu struktur mikrotubulus, dan merkuri anorganik (Hg^{2+}) berinteraksi dengan fragmen tau, menyebabkan pembongkaran mikrotubulus (Jomova et. al., 2024).

Efek toksik merkuri paling sering berkaitan dengan sistem saraf pusat. Merkuri juga diketahui menyebabkan kardiotoxikitas. Intoksikasi metilmerkuri dikaitkan dengan penurunan komponen frekuensi rendah dari spektrum variabilitas denyut jantung dan peningkatan risiko infark miokard, hipertensi, aterosklerosis, dan patologi jantung lainnya. Batas bawah merkuri pada rambut terhadap risiko penyakit kardiovaskular adalah diperkirakan sekitar 2 $\mu\text{g/g}$. Hal sejalan dengan korelasi antara kadar merkuri pada rambut dan lipoprotein densitas rendah (LDL) teroksidasi.

Kadar LDL yang terlalu tinggi dalam darah dapat menyebabkan kolesterol mengendap di dinding arteri dan membentuk plak dalam proses yang disebut aterosklerosis. Aterosklerosis bermanifestasi sebagai pengerasan arteri yang dapat menyebabkan infark, stroke, pembekuan darah, atau aneurisma. Oksidasi LDL akibat merkuri mengganggu integritas membran fosfolipid mitokondria, mengakibatkan hilangnya potensi mitokondria dan pelepasan fosfatidilserin yang dianggap sebagai peristiwa awal yang mengarah pada apoptosis. Proses ini dimanifestasikan oleh disfungsi jantung dan gagal jantung. Merkuri mengganggu homeostasis kalsium intraseluler yang dapat memengaruhi kontraktilitas miosit. Miokarditis melibatkan peradangan otot jantung dan dapat diperburuk oleh merkuri, yang mengaktifkan sinyal proinflamasi seperti nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells (NF- κ B) (Jomova et. al., 2024).

Elemental merkuri belum ditemukan menyebabkan kanker pada orang dewasa. Tetapi senyawa merkuri organik kemungkinan dapat menyebabkan kanker pada manusia (ATSDR, 2024). Hasil studi epidemiologi yang mengevaluasi hubungan antara merkuri dan kanker masih belum jelas. Model eksperimental menunjukkan bahwa paparan merkuri dosis tinggi berkaitan dengan sitotoksitas, sementara paparan dosis rendah mengganggu sinyal reseptor estrogen, JNK, dan Nrf2 serta NADPH oksidase, yang mendukung proliferasi sel normal dan kanker. Setelah paparan merkuri dosis rendah, apoptosis ditekan, sinyal kelangsungan hidup ditingkatkan, dan mekanisme perbaikan DNA dihambat yang menyebabkan peningkatan kerusakan DNA dan risiko transformasi ganas (Jomova et. al., 2024).

Selain gejala khas keracunan merkuri yang umum seperti tremor, eksitabilitas, kelemahan otot, gangguan bicara, dan kondisi lainnya, terdapat kerusakan ginjal yang dicirikan dengan edema, proteinuria (kadar protein tinggi dalam urin), perubahan volume urin, dan gejala lainnya. Tingkat keparahan penyakit ginjal berkorelasi dengan jumlah merkuri yang terintoksikasi. Merkuri anorganik terakumulasi di ginjal sebagai kompleks Hg-sistein dengan rasio logam terhadap ligan 1:2 dalam bentuk kompleks

Cys-S-Hg-S-Cys. Kompleks Hg-sistein dapat diserap kembali oleh *transporter organic*. Salah satu perubahan epigenetik paling menonjol yang disebabkan oleh keracunan merkuri melibatkan modifikasi pascatranslasi histon dan metilasi DNA. Perubahan abnormal terjadi karena metilasi matriks proteolisis metaloproteinase 9, yang selanjutnya mendorong disrupsi sitoskeleton dan selanjutnya merusak fungsi ginjal (Jomova et. al., 2024). Merkuri terakumulasi di dalam ginjal dan merusak ginjal. Penderita kerusakan ginjal seringkali tidak menunjukkan gejala yang jelas hingga kerusakannya parah. Pada sebagian besar kasus, kerusakan ginjal dapat dipulihkan dan fungsi ginjal akan pulih secara bertahap setelah paparan dihentikan (ATSDR, 2024).

Sistem paru-paru sangat rentan terhadap keracunan merkuri karena sekitar 80% uap merkuri dapat masuk ke paru-paru dan menyebabkan peradangan paru-paru (pneumonitis), kesulitan bernapas, batuk, asma, dan nyeri dada, yang mengakibatkan gagal paru progresif. Paru-paru merupakan pintu masuk bagi distribusi merkuri ke seluruh tubuh. Penyakit paru-paru yang dimediasi merkuri berkaitan dengan uap merkuri (Hg^0), yang dapat dengan mudah diserap oleh paru-paru. Inhalasi merkuri dapat berdampak negatif terhadap respons imunologis melalui perubahan imunitas adaptif dan bawaan. Merkuri menyebabkan kerusakan pada lapisan epitel yaitu bagian dari membran alveolus yang berperan dalam pertukaran gas. Kerusakan jaringan akibat merkuri dapat memicu fibrosis paru, yang ditandai dengan akumulasi matriks ekstraseluler dan remodeling saluran napas yang berlebihan sehingga mengakibatkan jaringan parut paru dan sesak napas. Toksisitas paru yang dimediasi merkuri dapat memengaruhi sistem organ lain yang berhubungan dengan paru-paru. Sebuah studi melaporkan efek samping pernapasan pada individu dengan kandungan merkuri di rambutnya lebih dari 5 ppm, sementara konsentrasi kurang dari 1 ppm tampaknya aman (Jomova et. al., 2024).

Biomarker Pemeriksaan Merkuri

Merkuri anorganik merupakan spesies merkuri dominan yang diekskresikan dalam urin dan mencerminkan kontribusi asupan merkuri anorganik (jalur inhalasi dan konsumsi) dan merkuri anorganik yang terbentuk dari demetilasi merkuri termetilasi yang diserap. Pada populasi dengan sumber paparan utama merkuri anorganik, merkuri urin terbukti berkorelasi dengan paparan merkuri anorganik. Pengukuran total merkuri dalam urin telah digunakan sebagai biomarker paparan uap Hg^0 (ATSDR, 2024).

Merkuri urin dapat diukur sebagai laju ekskresi merkuri urin ($\mu\text{g}/\text{hari}$) berdasarkan sampel terukur dengan volume urin terukur atau sebagai konsentrasi ($\mu\text{g}/\text{L}$) berdasarkan sampel terukur dan tidak terukur, dengan atau tanpa penyesuaian konsentrasi kreatinin urin atau berat jenis. Penyesuaian kreatinin dan berat jenis ini bertujuan untuk menstandardisasi konsentrasi terukur terhadap variasi volume urin, yang dengan sendirinya dapat mengakibatkan konsentrasi atau pengenceran merkuri urin (ATSDR, 2024).

Porfirin urin telah dipelajari kegunaannya sebagai biomarker beban merkuri dalam tubuh. Merkuri dapat menghambat berbagai enzim dalam jalur sintesis heme, yang menyebabkan peningkatan ekskresi pentakarboksiporfirin, prekoproporfirin, dan koproporfirin urin. Ekskresi porfirin urin berkorelasi dengan ekskresi merkuri urin pada manusia. Uji klinis porfirin urin biasanya dilakukan untuk mendiagnosis porfria yaitu suatu gangguan metabolisme heme (ATSDR, 2024).

Merkuri dalam darah sebagian besar merupakan campuran metilmerkuri dan merkuri anorganik. Rata-rata geometrik merkuri total (berkisar 0,678–0,703 $\mu\text{g}/\text{L}$) dan metilmerkuri (berkisar 0,431–0,489 $\mu\text{g}/\text{L}$) yang diperkirakan untuk populasi AS berdasarkan data dari NHANES untuk periode 2011–2016 menunjukkan bahwa metilmerkuri mencakup sekitar 61–70% dari total merkuri dalam darah. Sebagian besar fraksi sisanya (30–39%) kemungkinan merupakan merkuri anorganik tetapi konsentrasi

rata-rata geometrik merkuri anorganik berada di bawah batas deteksi (0,27 µg/L), (ATSDR, 2024).

Paparan metilmerkuri dapat dideteksi dari pengukuran metilmerkuri dalam darah dan pengukuran total merkuri pada rambut dan kuku. Konsentrasi total merkuri dalam darah tidak dianggap sebagai metrik spesifik untuk paparan metilmerkuri karena paparan merkuri anorganik akan berkontribusi terhadap merkuri darah (BHg). Total merkuri dalam darah dapat digunakan sebagai metrik untuk paparan metilmerkuri pada populasi di mana metilmerkuri merupakan sumber paparan merkuri yang dominan. Pengukuran total merkuri dalam sel darah merah juga dapat berfungsi sebagai metrik paparan metilmerkuri karena sebagian besar metilmerkuri dalam darah lengkap berada di dalam sel darah merah. Rasio total merkuri dalam sel darah merah/plasma yang tinggi (>10) merupakan indikasi paparan metilmerkuri. Pengukuran total merkuri dalam plasma kurang bermanfaat sebagai metrik paparan metilmerkuri karena sebagian besar merkuri dalam plasma adalah merkuri anorganik, terlepas dari kontribusi metilmerkuri atau merkuri anorganik terhadap paparan merkuri total. Pengukuran total merkuri dalam urin tidak dianggap sebagai biomarker yang berguna untuk paparan metilmerkuri karena merkuri yang dikeluarkan dalam urin sebagian besar bersifat anorganik setelah terpapar metilmerkuri atau merkuri anorganik (ATSDR, 2024).

Belum ada biomarker efek spesifik yang teridentifikasi untuk kategori senyawa merkuri mana pun. Efek merkuri tidak hanya terjadi pada merkuri saja misalnya pada pekerja yang diketahui terpapar merkuri elemental tanda-tanda efek neurologis dapat menunjukkan bahwa paparan telah terjadi sehingga temuan klinis perlu dipadukan dengan biomarker paparan (ATSDR, 2024).

Kromium

Struktur Kromium dan Jenis Industri

Kromium (Cr) adalah unsur ke-24 dalam tabel periodik. Kromium adalah unsur logam transisi dengan konfigurasi elektron $[Ar]3d^54s^1$ yang mengandung satu elektron di setiap orbital 3d. Karena konfigurasi elektronnya, kromium dapat berada dalam bilangan oksidasi mulai dari -2 hingga +6. Secara kimia dan biologi, bilangan oksidasi yang paling penting adalah 0 (kromium unsur), +3 (kromium trivalen), dan +6 (kromium heksavalen) (Jomova et. al., 2024).

Kromium adalah logam yang secara alami terdapat dalam batuan, emisi vulkanik, air, dan tanah. Kromium yang terdapat dalam bijih sebagian besar berada dalam keadaan trivalen sebagai Cr^{3+} , tetapi selama proses industri kromium dapat direduksi menjadi kromium elemental Cr^0 atau dioksidasi menjadi kromium heksavalen Cr^{6+} atau Cr(VI). Jutaan pekerja industri di seluruh dunia, termasuk yang terlibat dalam pelapisan krom, pengelasan baja, dan industri terkait krom lainnya, dapat terpapar asap pengelasan yang sering mengandung kromium. Konsentrasi kromium di udara di daerah perkotaan dan daerah yang terkontaminasi berkisar dari 10 ng/m^3 hingga 450 ng/m^3 . Banyak pekerja di industri terpapar Cr^{3+} dan Cr^{6+} sebagai bahan yang larut atau tidak larut. Populasi umum berisiko mengalami keracunan kromium melalui menghirup udara, mengonsumsi makanan, dan minum air yang terkontaminasi kromium (Jomova et. al., 2024).

Logam kromium terutama digunakan untuk pembuatan baja dan paduan lainnya. Senyawa kromium, baik dalam bentuk kromium (III) maupun kromium (VI), digunakan untuk pelapisan krom, pembuatan pewarna dan pigmen, pengawetan kulit dan kayu, serta pengolahan air menara pendingin. Sejumlah kecil digunakan dalam lumpur pengeboran, tekstil, dan toner untuk mesin fotokopi (ATSDR, 2012).

Toksikokinetik Kromium

Kromium dapat masuk ke dalam organisme hidup melalui jalur inhalasi, oral, dan kontak kulit. Keracunan akut paling sering terjadi melalui jalur oral, sedangkan keracunan kronis terjadi melalui inhalasi dan kontak kulit. Spesies kromium yang terhirup mengiritasi saluran pernapasan, menyebabkan sensitisasi paru-paru, dan dapat meningkatkan risiko kanker paru-paru. Senyawa Cr(VI) yang kontak dengan kulit dapat menyebabkan dermatitis dan ulkus kulit. Tingkat keparahan keracunan akibat inhalasi bergantung pada ukuran partikel. Partikel yang lebih besar ($> 5 \mu\text{m}$) biasanya kurang larut dan mungkin lebih beracun daripada partikel yang lebih kecil ($< 5 \mu\text{m}$) yang diserap ke dalam aliran darah (Jomova et. al., 2024).

Toksisitas kromium heksavalensi (Cr(VI)) dalam bentuk CrO_4^{2-} telah didokumentasikan dengan baik selama lebih dari 2 abad dan diklasifikasikan sebagai karsinogen manusia. Toksisitas spesies Cr(VI) terutama dikaitkan dengan kemampuannya untuk meningkatkan stres oksidatif melalui berbagai mekanisme. Kapasitas penyerapan Cr(III) agak buruk, dan kromium memasuki sistem kehidupan terutama dalam bentuk heksavalensi. Spesies Cr(VI) secara struktural mirip dengan fosfat dan sulfat sehingga dapat memasuki sel melalui saluran anion transmembran yang dirancang untuk transportasinya. Cr(VI) dalam aliran darah diambil oleh eritrosit dan direduksi menjadi Cr(III) oleh berbagai reduktan biologis seperti antioksidan berbobot molekul kecil (askorbat, glutathion tereduksi (GSH), sistein) dan enzim antioksidan (superoksida dismutase (SOD, katalase)). Proses reduksi dari Cr(VI) ke Cr(III) dapat berlangsung melalui perantara pentavalensi/ tetravalensi. Askorbat merupakan reduktan biologis utama Cr(VI), yang menyumbang sekitar 80%, diikuti oleh glutathion tereduksi atau sistein (sisanya 20%). Pertahanan terhadap toksisitas Cr(VI) sudah dimulai di air liur dan lingkungan lambung melalui cairan lambung dan merupakan mekanisme perlindungan penting terhadap paparan oral. Berbeda dengan kromium heksavalensi, kromium trivalensi bersaing dengan besi dan berikatan langsung dengan transferrin, protein plasma pengangkut besi (Jomova et. al., 2024).

Sejak tahun 1950-an spesies kromium trivalen (Cr(III)) telah diklasifikasikan dalam jumlah kecil sebagai mikronutrien penting untuk metabolisme glukosa dan lipid. Tetapi beberapa penelitian melaporkan bahwa spesies Cr(III) berpotensi toksik dan karsinogenik. Suplemen Cr(III) yang aman menggunakan agen pengkelat seperti ligan picolinat (kompleks Cr(III)-picolinat) yang dapat mengurangi toksisitas ion logam Cr(III) hingga tingkat minimum. Hal ini analog dengan logam gadolinium yang sangat toksik. Gadolinium yang dikomplekskan dengan ligan yang sesuai memiliki toksisitas yang berkurang hingga minimum dan dapat digunakan sebagai agen kontras dalam pencitraan resonansi magnetik (MRI) (Jomova et. al., 2024).

Cr(VI) dapat menembus plasenta ke dalam sirkulasi janin. Setelah paparan inhalasi, kromium ditemukan dalam ASI sehingga wanita menyusui yang terpapar kromium dapat membahayakan bayi mereka. Cr(III) tersebar luas di dalam tubuh manusia, dengan jumlah terbesar diserap dalam bentuk kompleks Cr(III)-protein melalui sumsum tulang, paru-paru, ginjal, dan hati. Organ yang terdeteksi memiliki jumlah kromium tertinggi adalah paru-paru (Jomova et. al., 2024).

Sekitar 60% dari dosis Cr(VI) yang diserap diekskresikan terutama dalam bentuk Cr(III) melalui sistem ginjal dalam waktu 8 jam setelah tertelan. Sejumlah kecil diekskresikan melalui kuku, rambut, keringat, dan ekskresi empedu. Pembersihan kromium dari plasma biasanya cepat dan memakan waktu beberapa jam. Pembersihan jaringan lebih lambat dan mungkin memakan waktu beberapa hari. Sebagian kecil kromium yang tertelan diekskresikan melalui sistem empedu (Jomova et. al., 2024).

Efek Toksik Kromium terhadap Kesehatan

Bioakumulasi kromium dapat menyebabkan berbagai efek patofisiologis, yang paling umum adalah reaksi alergi, masalah pencernaan, perubahan fungsi sistem reproduksi pria, dan toksisitas neurologis, kardiovaskular, hepatologis, dan neuronal (ATSDR 2012).

Inhalasi kromium dikaitkan dengan peradangan jaringan bronkial, dan peningkatan pembersihan paru-paru mengakibatkan timbulnya asma, batuk, dan masalah pernapasan lainnya. Paparan uap atau partikel Cr(VI) jangka pendek mengakibatkan peradangan pada jaringan paru-paru yang biasanya berlangsung selama beberapa minggu. Paparan Cr(VI) kronis atau berulang menyebabkan neutrofilia saluran napas, ciri umum dari banyak penyakit paru inflamasi kronis. Toksisitas Cr(VI) pernapasan telah terbukti mengatur berbagai jalur inflamasi, seperti jalur MAPK, NF- κ B, dan Akt. Evaluasi oleh Pusat Penyakit Kerja Belanda mengungkapkan bahwa paparan inhalasi jangka panjang (lebih dari 10 tahun) dimanifestasikan oleh peradangan kronis pada saluran napas yang menyebabkan bronkitis, fibrosis paru, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), dan emfisema. Suatu studi mengungkapkan bahwa toksisitas kromium oksida (kelarutan rendah) jauh lebih lemah daripada toksisitas kromium sulfat dan $\text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3$ (kelarutan lebih tinggi). Toksisitas senyawa kromium umumnya meningkat seiring dengan kelarutannya (ATSDR 2012).

Iritasi kulit beracun yang paling sering dilaporkan menyebabkan luka bakar adalah senyawa kromium heksavalensi seperti kromium trioksida (CrO_3), natrium kromat (Na_2CrO_4), kalium kromat (K_2CrO_4), dan dikromat ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$). Luka bakar kulit dapat membuka jalur masuk bagi senyawa kromium ke dalam organisme dan meningkatkan toksisitas sistemik. Tak lama setelah paparan kulit terhadap kalium kromat, apoptosis fibroblas kulit yang dimediasi mitokondria dapat terjadi. Fibroblas manusia yang dikultur secara normal yang terpapar Cr(VI) menginduksi aktivasi kinase serin/treonin *ataxia-telangiectasia mutated* (ATM) yang memainkan peran penting dalam kematian sel sebagai respons terhadap stres genotoksik. Aktivasi ATM disertai dengan pembentukan kerusakan untai ganda DNA yang bergantung pada fase S. Dosis kromium yang mematikan menyebabkan jaringan parut dan menginduksi kerusakan jaringan kulit secara menyeluruh (ATSDR 2012).

Usus dapat menyerap senyawa kromium heksavalensi lebih mudah daripada senyawa Cr(III). Cairan lambung dengan mudah mereduksi

Cr(VI) yang tertelan menjadi spesies Cr(III) tetapi kapasitas penyerapannya dari usus terbatas sekitar 1% dibandingkan dengan senyawa Cr(VI) yang kapasitas penyerapannya sekitar 10%. Masalah gastrointestinal yang terkait dengan paparan Cr(VI) meliputi sakit perut, gastritis, tukak duodenum, dan gangguan hati seperti sirosis. Gejala praktis langsung dari konsumsi oral Cr(VI) meliputi mual, muntah, diare, sakit perut, dan demam. Dosis letal oral untuk rata-rata orang dewasa adalah sekitar 1–3 g senyawa Cr(VI). Paparan kronis dosis rendah Cr(VI) dalam air minum dapat menginduksi stres oksidatif pada jaringan target (ATSDR 2012).

Perubahan aktivitas bioelektrik dan mekanik miokardium, seperti yang dinilai dengan elektrokardiografi dan balistik jantung, ditemukan dalam sebuah studi tentang fungsi jantung pekerja paruh baya yang terpapar $K_2Cr_2O_7$. Efek paparan Cr(VI) pada berbagai konsentrasi (4,5–0,25 ppm) selama 24 jam menunjukkan penurunan fungsi kardiovaskular dan penurunan produksi protein penghambat kinase RAF (RKIP). Toksisitas Cr(VI) pada sel endotel vena umbilikal manusia (HUVEC) dan hemoglobin sapi (bHb) menginduksi stres oksidatif dan mengaktifkan kaskade JNK dan p38 MAPK, yang pada akhirnya mengakibatkan kematian sel yang dimediasi oleh jalur apoptosis mitokondria. Cr(VI) juga dapat berkontribusi pada toksisitas kardiovaskular dengan menyebabkan kerusakan pada HUVEC dan mengubah struktur bHb (ATSDR 2012).

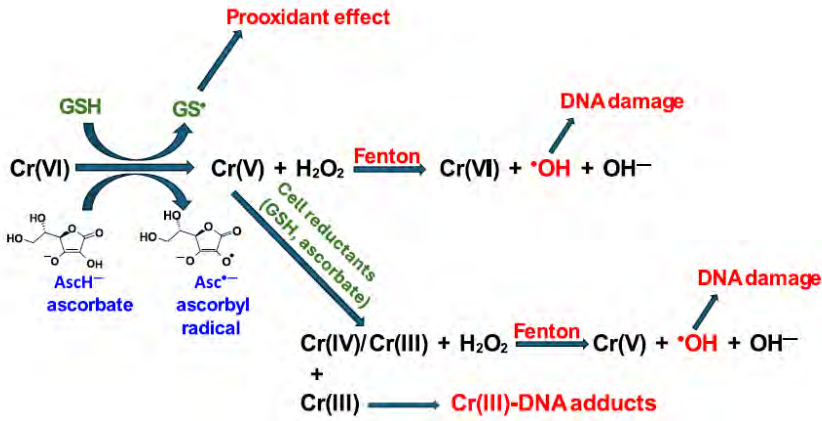
Cr(VI) menyebabkan ketidakseimbangan antara antioksidan dan ROS di testis yang diobati. Efek negatif Cr(VI) pada sistem reproduksi dapat diringankan dalam waktu 6 bulan setelah penghentian. Cr(VI) yang bergantung pada dosis memiliki efek merusak pada kesuburan wanita (ATSDR 2012).

Paparan kromium dalam industri paduan kromium, manufaktur kromium, pelapisan, dan pigmen dapat menyebabkan kanker pada manusia. Selain kanker lainnya, kromium heksavalensi telah dikaitkan dengan paparan kerja terhadap kanker paru-paru. Sejumlah bukti yang semakin banyak menunjukkan bahwa disregulasi jalur yang terkait dengan sel punca mungkin merupakan mekanisme potensial di balik karsinogenesis

kromium heksavalensi. Selain pertumbuhan tumor dan angiogenesis, sel yang ditransformasi oleh kromium heksavalensi juga menunjukkan penurunan ekspresi miR-143 sebanyak 35 kali lipat, regulator penting dari pensinyalan IGF-IR/IRS1 (ATSDR 2012).

Spesies Cr(VI) sebagian besar ada dalam bentuk anion kromat (CrO_4^{2-}) dan dapat masuk ke dalam sel melalui saluran anion transmembran yang digunakan untuk pengangkutan anion fosfat dan sulfat. Cr(VI) di dalam sel dapat mengalami serangkaian reaksi yang mengarah pada pembentukan spesies berbasis kromium beracun di lingkungan intraseluler. Reduktan Cr(VI) yang paling efisien secara *in vivo* adalah agen detoksifikasi seluler glutathione dan askorbat yang terdapat dalam konsentrasi yang cukup di dalam sel. Interaksi Cr(VI) dengan askorbat berlangsung melalui proses dua elektron dan menghasilkan pembentukan intermediat Cr(IV). Selain askorbat, lingkungan intraseluler sangat kaya akan glutathione tereduksi (GSH), yang berinteraksi dengan Cr(VI) dan secara perlahan mereduksi kromium heksavalensi menjadi spesies pentavalensi Cr(V). Spektrometer resonansi paramagnetik elektron (EPR) yang dirancang khusus untuk deteksi radikal bebas *in vivo* mengkonfirmasi keberadaan intermediat Cr(V) di hati dan darah sebagai hasil dari proses reduksi spesies Cr(VI) di lingkungan seluler. Studi ini secara meyakinkan mengkonfirmasi keterlibatan Cr(V) dan radikal bebas terkait dalam mekanisme toksisitas yang diinduksi Cr(VI). Proses reduksi spesies Cr(VI) dapat menghasilkan tidak hanya spesies Cr(V) tetapi juga spesies Cr(IV). Reduktan biologis seperti glutathione (GSH) atau askorbat (AscH^-) mereduksi Cr(VI) menjadi Cr(V) dengan pembentukan radikal glutathionil (GS^\cdot) dan askorbil (Asc^\cdot) secara bersamaan, sehingga meningkatkan stres oksidatif. Campuran kedua keadaan oksidasi kromium, Cr(V) dan Cr(IV), dengan adanya molekul pensinyalan seluler utama, hidrogen peroksida, dapat mengkatalisis pembentukan radikal hidroksil ($\cdot\text{OH}$) melalui reaksi Fenton. Radikal hidroksil merupakan mediator kerusakan DNA oksidatif. Berbagai aduk radikal hidroksil dengan basa DNA telah terdeteksi pada jaringan kanker, contoh yang paling representatif adalah *8-OH-guanine DNA adduct* (Jomova et. al., 2024).

Bentuk tereduksi dari spesies kromium, misalnya Cr(III), telah terbukti terlibat dalam reaksi siklik redoks dalam reaksi Fenton dan sebagai katalis dalam dekomposisi hidrogen peroksida, yang menghasilkan pembentukan radikal hidroksil. Toksisitas kompleks Cr(III) sangat bergantung pada lingkungan ion logam redoks. Ion Cr(III) yang dikomplekskan dengan ligan picolinat menetralkan muatan trivalen dan mengurangi toksisitas ion kromium (Jomova et. al., 2024).



Gambar 4. Reaksi redoks ion kromium dalam lingkungan biologis (Jomova et. al., 2024)

Dalam sebuah studi hepatotoksik dilaporkan bahwa Cr(VI) mengaktifkan sel Kupffer, yang dapat melepaskan sitokin proinflamasi seperti faktor nekrosis tumor TNF- α dan interleukin IL-6 dan IL-1 β serta mengaktifkan jalur pensinyalan faktor nuklir kappa B (NF- κ B) (p-IKK α/β dan p-p65). Cr(VI) dilaporkan mengaktifkan NF- κ B pada sel Jurkat, yang sering digunakan dalam studi leukemia sel T, kanker tertentu, dan HIV. Mekanisme yang diusulkan yang menghasilkan aktivasi NF- κ B melibatkan pembentukan ROS yang dihasilkan oleh siklus redoks antara Cr(V) dan Cr(IV) dalam reaksi Fenton. Aktivasi faktor transkripsi sensitif redoks—protein aktivator (AP-1)—yang diinduksi oleh Cr(VI) telah dikaitkan dengan fosforilasi p38 MAP kinase (MAPK) tetapi tidak dengan extracellular signal-regulated kinase (ERK). Eksperimen ini mengkonfirmasi bahwa faktor transkripsi sensitif redoks utama, NF- κ B dan AP-1, diaktifkan

sebagai respons terhadap peningkatan radikal hidroksil oleh reaksi Fenton yang dimediasi Cr(V)/Cr(IV) (Jomova et. al., 2024).

p53 adalah gen yang paling sering bermutasi pada kanker manusia, dan protein penekan tumor p53 melindungi sel dari tumorigenesis. Faktor transkripsi ini diketahui diaktifkan oleh berbagai rangsangan seperti ROS, radiasi, dan zat beracun. Garis sel kanker paru-paru non-sel kecil manusia (A549) yang diberi perlakuan dengan Cr(VI) terbukti mengaktifkan protein p53 melalui peningkatan pembentukan radikal hidroksil ($\cdot\text{OH}$). Radikal hidroksil dihasilkan oleh dismutasi hidrogen peroksida dalam reaksi Fenton, yang dikatalisis oleh sejumlah kecil kromium pentavalen Cr(V) yang direduksi dari kromium heksavalen oleh donor elektron esensial NADPH. Aktivasi p53 yang diinduksi kromium dikaitkan dengan fosforilasi situs Ser15 dan asetilasi situs Lys382 (Jomova et. al., 2024).

Toksisitas kromium sangat terkait dengan efek genotoksiknya. Kromium dapat mengubah metilasi DNA dan modifikasi histon, sehingga berdampak negatif pada epigenetika seluler. Kromium telah terbukti mengubah kadar H3K27Me3, H3K4Me3, dan H3K9Me3, yang secara epigenetik memodifikasi pengemasan DNA protein histon H3, menunjukkan trimetilasi pada residu lisin ke-27, ke-4, dan ke-9 dari protein histon H3. Perubahan kadar protein histon H3 dikaitkan dengan prognosis yang buruk pada beberapa penyakit kronis, termasuk kanker. Protein *mismatch repair* (MMR) memainkan peran penting dalam memperbaiki kesalahan DNA (misalnya mutasi titik). Genotoksisitas Cr(VI) telah dikaitkan dengan peningkatan kadar H3K9Me2 (di-metilasi pada residu lisin ke-9 dari protein histon H3), yang terdeteksi pada sel kanker paru-paru non-sel kecil manusia (A549). Hal ini mengakibatkan perubahan ekspresi protein MLH1, anggota keluarga protein *mismatch repair* yang terlibat dalam perbaikan ketidaksesuaian DNA. Dengan demikian, toksisitas kromium dapat berdampak negatif pada proses perbaikan DNA (Jomova et. al., 2024).

Histone deacetylase (HDAC) adalah enzim yang bertanggung jawab untuk menghilangkan gugus asetil dari residu lisin baik pada protein histon maupun non-histon. Cr(VI) dapat menghambat aktivitas HDAC. Kromium

dapat menginduksi ikatan silang antara histone deacetylase 1 (HDAC1) dan enzim DNA methyltransferase (DNMT1), membentuk kompleks HDAC1-DNMT1. Kondisi ini dan perubahan epigenetik lainnya dalam ekspresi gen dapat menjadi stimulus penting dalam karsinogenesis yang diinduksi kromium (Jomova et. al., 2024).

Reduksi kromat karsinogenik Cr(VI) oleh reduktan biologis seperti askorbat atau glutathion menghasilkan pembentukan ikatan silang Cr(III)-askorbat-DNA dan *adduct* biner kromium(III)-DNA di mana kromium berinteraksi dengan guanin pada posisi N7. Kedua *adduct* DNA kromium ini mendukung potensi mutagenik dan genotoksik dari spesies Cr(VI). Sementara *adduct* askorbat-Cr(III)-DNA menunjukkan tingkat mutagenisitas yang tinggi, *adduct* Cr(VI)-DNA menunjukkan tingkat genotoksitas yang tinggi dan tingkat mutagenisitas yang rendah (Jomova et. al., 2024).

Biomarker Pemeriksaan Kromium

Sebagai nutrisi penting, kromium biasanya terdapat dalam darah dan urin. Kromium dalam cairan tubuh (misalnya darah dan urin) adalah biomarker paparan yang dipilih. Rata-rata asupan kromium dari makanan pada populasi umum AS diperkirakan sebesar 0,505 µg/kg/hari (setara dengan 35,35 µg/hari dengan asumsi berat badan 70 kg), dengan kisaran 0,293–0,867 µg/kg/hari, tetapi hanya sedikit kromium dari makanan yang diserap ($\leq 3\%$) (ATSDR, 2012).

Paparan kromium dapat mengakibatkan peningkatan konsentrasi kromium dalam darah (darah utuh, serum, dan eritrosit), urin, udara yang dihembuskan, rambut, dan kuku. Peningkatan kromium dalam darah dan urin dianggap sebagai indikator paparan yang paling dapat diandalkan. Waktu paruh eliminasi urin untuk Cr(III) yang diserap berkisar antara 10–40 jam. Dengan asumsi waktu paruh eliminasi 40 jam, keadaan *steady state* konsentrasi plasma dan laju ekskresi urin kromium akan mencapai 95% dari tingkat *steady state* dalam waktu sekitar 7 hari. Setelah *steady state* tercapai jumlah kromium yang diekskresikan dalam urin setiap hari akan mencerminkan jumlah yang diserap setiap hari. Saat paparan dihentikan

kadar kromium dalam plasma dan urin akan mencapai 5% dari *steady state* dalam waktu 7 hari. Kinetika eliminasi Cr(III) yang diserap relatif cepat memiliki implikasi terhadap penggunaan plasma dan urin sebagai biomarker paparan kromium. Konsentrasi kromium dalam plasma dan urin sebagian besar akan mencerminkan paparan yang relatif baru (yaitu paparan yang terjadi beberapa minggu sebelum pengambilan sampel mungkin tidak terdeteksi dari pengukuran kromium plasma atau urin). Selama paparan yang relatif konstan atau berulang yang mencapai keadaan stabil dalam plasma, ekskresi kromium urin harian yang diukur pada satu hari dapat diharapkan berkorelasi tinggi dengan asupan kromium. Korelasi ini akan melemah dengan intermitensi yang lebih besar dalam paparan, dengan ketergantungan yang lebih besar pada waktu pengambilan sampel sehubungan dengan paparan terbaru. Prinsip umum di atas berlaku untuk paparan senyawa Cr(III) yang diserap, tetapi Cr(VI) yang diserap memiliki waktu retensi yang lebih lama dalam darah. Cr(VI) yang masuk ke dalam darah diambil oleh sel darah merah, direduksi menjadi Cr(III), dan membentuk *adduct* dengan hemoglobin sel darah merah dan protein lainnya. Kompleks-kompleks ini cukup stabil untuk tetap berada di dalam sel darah merah selama sebagian besar masa hidup sel darah merah. Setelah penyerapan Cr(VI) ke dalam darah, waktu paruh eliminasi kromium dalam darah akan jauh lebih lama daripada di plasma. Berdasarkan waktu paruh 30 hari dalam sel darah merah, dengan penghentian paparan dan penyerapan Cr(IV) maka kadar kromium dalam sel darah merah akan mencapai 5% dari kadar keadaan stabil sebelumnya dalam waktu 130 hari (ATSDR, 2012).

Meskipun kromium juga terakumulasi dalam sel darah putih, kromium eritrosit telah terbukti menjadi ukuran paparan kromium yang lebih sensitif. Peningkatan kadar kromium dalam plasma dapat mencerminkan paparan baru-baru ini dan paparan yang terjadi selama beberapa bulan terakhir (misalnya kromium yang tersimpan di dalam eritrosit selama masa hidup sel), sedangkan peningkatan kromium dalam urin terutama mencerminkan paparan selama 1–2 hari terakhir. Pengukuran kromium yang berbeda dalam plasma dan darah utuh (yang mencerminkan distribusi intraseluler

ke eritrosit) juga dapat berguna dalam membedakan paparan terhadap senyawa Cr(VI) atau senyawa Cr(III). Peningkatan kadar kromium dalam plasma dapat mengindikasikan paparan Cr(VI) dan Cr(III), sedangkan peningkatan kromium dalam eritrosit mengindikasikan paparan Cr(VI) karena Cr(III) tidak diserap oleh eritrosit (ATSDR, 2012).

Meskipun paparan kromium dapat menyebabkan peningkatan kadar kromium baik dalam darah maupun urin, hubungan antara kadar kromium dalam darah dan urin dapat bervariasi. Masuknya Cr(VI) ke dalam sel darah merah mencerminkan persaingan antara reduksi plasma menjadi Cr(III) dan penyerapan Cr(VI) oleh sel darah merah, dan bukan hasil atau konsekuensi dari habisnya kemampuan reduksi plasma. Kadar kromium dalam darah dan urin dapat bervariasi karena variabilitas kapasitas reduksi plasma. Ketika kadar Cr(VI) dalam plasma melebihi kapasitas reduksi plasma maka Cr(VI) masuk ke dalam eritrosit, direduksi, dan berikatan dengan hemoglobin. Ikatan tersebut bertahan selama masa hidup eritrosit (120 hari) sehingga penentuan tunggal kromium dalam eritrosit menandakan evaluasi longitudinal paparan untuk periode yang panjang di masa lalu (ATSDR, 2012).

Studi menunjukkan korelasi antara kadar kromium dalam serum dan urin dengan tingkat paparan kerja. Pada pekerja yang terpapar Cr(VI) sebagai kromium trioksida di industri pelapisan krom, korelasi signifikan ($r=0,71$) diamati antara tingkat paparan dan kromium urin pasca-shift; untuk paparan TWA $0,002 \text{ mg kromium(VI)/m}^3$, kadar kromium urin rata-rata adalah $5,2 \text{ } \mu\text{g/L}$ (tidak termasuk pekerja dengan kontaminasi kulit yang jelas). Korelasi signifikan diamati antara konsentrasi kromium di udara (diukur dengan alat pengambilan sampel pribadi; TWA 8 jam) dan kadar kromium dalam darah ($r=0,99$) dan urin ($r=0,89$) pada pekerja di fasilitas paduan kromium. Di daerah dengan paparan rendah, konsentrasi kromium di udara (jenis tidak ditentukan) adalah $5,75 \text{ } \mu\text{g/m}^3$; pada pekerja di daerah ini, konsentrasi kromium rata-rata dalam darah dan urin (durasi pengumpulan sampel tidak dilaporkan) masing-masing adalah $0,925$ dan $0,095 \text{ } \mu\text{g/dL}$. Di daerah dengan paparan tinggi, konsentrasi kromium di

udara adalah $7,25 \mu\text{g}/\text{m}^3$, pada pekerja di daerah ini, konsentrasi kromium rata-rata dalam darah dan urin masing-masing adalah $3,64$ dan $0,34 \mu\text{g}/\text{dL}$. Peningkatan kromium urin sebesar $12,2 \mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin di atas nilai sebelum paparan atau konsentrasi total $29,8 \mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin (nilai akhir shift) sesuai dengan konsentrasi Cr(VI) di udara sebesar $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dari asap pengelasan. Pemeriksaan kadar kromium di akhir shift menunjukkan korelasi antara kadar kromium dalam urin dan paparan senyawa Cr(VI) yang larut, tetapi tidak dengan kromat yang tidak larut atau senyawa Cr(III). Kadar kromium dalam serum dan urin berkorelasi dengan area kerja di pabrik penyamakan kulit, dengan konsentrasi tertinggi pada pekerja yang menangani kulit basah di departemen penyamakan krom dan pemerasan (ATSDR, 2012).

Kromium dalam urin dan darah juga telah digunakan sebagai biomarker untuk paparan lingkungan. Tetapi interpretasi hasil dapat dibatasi oleh beberapa faktor, termasuk bahwa paparan harus cukup sehingga konsentrasi urin dan darah lebih tinggi daripada kisaran konsentrasi latar belakang dan batas deteksi analitis, variabilitas antar dan intrapersonal yang tinggi, dan bentuk kimia yang berbeda memiliki bioavailabilitas yang berbeda. Selain itu, waktu paruh kromium yang pendek (misalnya, setidaknya 90% kromium yang diserap dieliminasi dalam waktu 24 jam) membuat sulit untuk menilai insiden paparan. Paparan tingkat rendah dan intermiten, seperti yang terjadi pada paparan lingkungan terhadap tanah, debu, dan air minum rumah tangga, mungkin tidak terdeteksi dengan pemantauan urin; tetapi pemantauan urin lebih mungkin mendeteksi paparan kontinu tingkat tinggi atau paparan inhalasi harian terhadap Cr(VI). Asupan kromium harus melebihi $2 \mu\text{g}/\text{hari}$ agar dapat membedakan paparan dari latar belakang. Variabilitas antarindividu yang besar (setinggi faktor 10) dan variabilitas intraindividu (setinggi faktor 3) dapat menghasilkan kesimpulan yang sangat bervariasi dan keliru mengenai perbedaan signifikan antar populasi (ATSDR, 2012).

Nikel

Struktur Nikel dan Jenis Industri

Nikel (Ni) memiliki nomor atom 28, dengan konfigurasi elektron $[\text{Ar}] 4s^2 3d^8$. Bilangan oksidasi yang paling sering ditemui adalah +2 dan +3. Nikel murni adalah logam keras berwarna putih keperakan, yang memiliki sifat-sifat yang membuatnya sangat diinginkan untuk dikombinasikan dengan logam lain untuk membentuk campuran yang disebut paduan. Beberapa logam yang dapat dipadukan dengan nikel adalah besi, tembaga, kromium, dan seng. Paduan ini digunakan dalam pembuatan koin logam dan perhiasan serta dalam industri untuk membuat barang-barang seperti katup dan penukar panas. Sebagian besar nikel digunakan untuk membuat baja tahan karat. Ada juga senyawa yang terdiri dari nikel yang dikombinasikan dengan banyak unsur lain, termasuk klorin, sulfur, dan oksigen. Banyak dari senyawa nikel ini larut dalam air (cukup mudah larut dalam air) dan memiliki warna hijau yang khas. Nikel dan senyawanya tidak memiliki bau atau rasa yang khas. Senyawa nikel digunakan untuk pelapisan nikel, untuk mewarnai keramik, untuk membuat beberapa baterai, dan sebagai zat yang dikenal sebagai katalis yang meningkatkan laju reaksi kimia (ATSDR, 2005).

Nikel adalah unsur yang terdapat secara alami dan banyak ditemukan di kerak dan inti bumi. Nikel terdapat di udara, air, sedimen, dan tanah dari berbagai sumber alami dan proses antropogenik. Nikel terdapat di alam terutama dalam bentuk mineral sulfida, oksida, dan silikat, dan merupakan unsur komersial penting dalam masyarakat industri. Pelepasan nikel antropogenik ke lingkungan terjadi secara lokal dari emisi penambangan logam, peleburan, dan pemurnian; dari aktivitas industri seperti pelapisan nikel dan pembuatan paduan; dari pembuangan lumpur, padatan, dan terak ke lahan; dan dari pembuangan sebagai limbah. Sumber dispensasi lainnya dapat berasal dari pembakaran bahan bakar fosil, pembakaran limbah, dan pembakaran kayu. Senyawa nikel dapat tidak larut dalam air, seperti oksida (misalnya nikel oksida hitam) dan sulfida (misalnya nikel

subsulfida), dengan yang terakhir sedikit larut dalam beberapa media. Kelompok ketiga senyawa nikel larut dalam air (misalnya nikel sulfat). Nikel metalik (logam nikel dan paduannya) adalah zat nikel dengan kelarutan dalam air yang sangat rendah atau tidak ada sama sekali. Nikel masuk ke lingkungan dan bersirkulasi melalui sistem melalui proses kimia dan fisik serta melalui mekanisme transportasi biologis organisme hidup. (ATSDR, 2005; Buxton et al., 2019).

Nikel sangat penting untuk pertumbuhan normal banyak spesies mikroorganisme dan tumbuhan. Sumber utama paparan nikel bagi masyarakat umum adalah melalui asupan makanan seperti cokelat, kopi, teh, kacang-kacangan, dan biji-bijian yang cenderung memiliki kadar Ni yang lebih tinggi secara alami dan dalam jumlah yang lebih sedikit dari air minum. Sumber paparan nikel lainnya bagi masyarakat umum termasuk produk yang umum digunakan seperti panci dan wajan masak, perhiasan, dan alat medis seperti alat bantu gigi dan prostesis sendi. Paparan masyarakat terhadap nikel dan senyawanya umumnya rendah (Buxton et al., 2019).

Toksikokinetik Nikel

Penyerapan, distribusi, dan eliminasi nikel dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti jalur paparan, bentuk fisik material (padat atau bubuk), pelepasan logam, dan dalam kasus debu atau bubuk, ukuran aerodinamis partikel nikel. Meskipun sebagian besar informasi yang tersedia secara historis berkaitan dengan partikel berukuran mikron dari zat yang mengandung nikel, studi terbaru telah meneliti toksikokinetika nanopartikel nikel untuk mengkarakterisasi bagaimana mereka berbeda dari partikel berukuran mikron yang sesuai (Buxton et al., 2019).

Penyerapan nikel melalui saluran pencernaan berasal dari nikel yang terdapat dalam minuman, air minum, dan makanan yang dikonsumsi. Nikel secara alami terdapat dalam bahan makanan karena penting bagi tumbuhan. Konsumsi tanah juga dimungkinkan, terutama pada anak kecil. Bagi masyarakat umum, konsumsi nikel melalui mulut merupakan jalur paparan yang paling relevan untuk penyerapan sistemik dan toksisitas.

Dalam lingkungan kerja, pembersihan mukosiliar debu nikel yang terhirup dan tertelan dapat memberikan kontribusi yang cukup besar terhadap penyerapan melalui saluran pencernaan. Penyerapan dan bioavailabilitas nikel yang tertelan melalui saluran pencernaan dipengaruhi oleh jenis matriks (makanan, tanah) yang dikonsumsi dan keberadaan makanan sebelumnya di dalam perut. Misalnya penyerapan nikel pada subjek yang berpuasa yang diberi nikel sulfat yang larut dalam air dalam air minum lebih tinggi (hingga 27%) daripada pada subjek yang diberi nikel sulfat dengan makanan (0,7–5%). Faktor lain seperti bentuk kimia nikel juga memengaruhi penyerapan. Secara umum senyawa nikel yang larut dalam air memiliki penyerapan oral yang lebih besar daripada zat nikel yang kurang larut (Buxton et al., 2019).

Inhalasi merupakan jalur paparan terpenting untuk partikel nikel di lingkungan kerja. Menyerupai dengan penyerapan gastrointestinal, senyawa nikel yang larut dalam air lebih mudah diserap di saluran pernapasan daripada senyawa yang kurang larut (Buxton et al., 2019).

Sebagian kecil nikel yang terpapar secara dermal diserap. Setelah terpapar secara dermal, ion nikel (Ni^{2+}) dan partikel dapat menembus kulit terutama pada saluran keringat dan folikel rambut. Ukuran partikel merupakan faktor pembatas penyerapan, partikel berukuran lebih kecil lebih mudah diserap daripada partikel berukuran lebih besar. Penyerapan nikel secara dermal dipengaruhi oleh zat pelarut seperti deterjen dan pelarut. Paparan nikel logam dalam bentuk masif (misalnya perhiasan) harus terjadi pelepasan ion Ni^{2+} sebelum penyerapan. Penelitian menunjukkan bahwa sekitar <2% senyawa yang larut dan <0,2% nikel logam dan tidak larut diserap (Buxton et al., 2019).

Distribusi dan eliminasi nikel dipengaruhi oleh rute pemberian dan pengikatan pada protein. Nikel dalam aliran darah terikat pada albumin dan metaloprotein, yang memodulasi distribusi dan eliminasi jaringan. Analisis postmortem nikel dalam jaringan manusia menunjukkan bahwa jumlah nikel yang diserap paling banyak didistribusikan ke paru-paru, kelenjar tiroid, dan kelenjar adrenal, dengan jumlah yang lebih sedikit

ke otak, ginjal, jantung, hati, limpa, dan pankreas. Nikel yang dihirup sebagian besar didistribusikan di saluran pernapasan (paru-paru, sinus hidung), diikuti oleh ginjal. Nikel larut yang dihirup dieliminasi terutama melalui urin, sementara pembersihan mukosiliar menyebabkan sebagian kecil partikel nikel yang kurang larut yang dihirup dieliminasi melalui feses. Nikel yang diserap secara oral didistribusikan ke ginjal, diikuti oleh hati, otak, dan jantung. Nikel yang diserap melalui saluran pencernaan diekskresikan terutama melalui urin; nikel yang tidak diserap dieliminasi bersama feses. Rambut adalah jaringan distribusi dan eliminasi lain untuk nikel yang diserap. Nikel juga dapat dihilangkan melalui keringat dan ASI. Sebagian besar nikel yang terpapar melalui kulit tidak diserap dan dengan demikian tidak tersedia untuk didistribusikan (Buxton et al., 2019).

Efek Toksik Nikel terhadap Kesehatan

Toksitas zat yang mengandung nikel dianggap berhubungan dengan bioavailabilitas ion logam (Ni^{2+}) pada lokasi target sistemik atau lokal. Efek kesehatan manusia utama yang menjadi perhatian terkait paparan nikel meliputi dermatitis kontak alergi nikel, karsinogenisitas pernapasan, toksisitas reproduksi, dan efek pernapasan non-kanker (Buxton et al., 2019).

Nikel merupakan salah satu penyebab paling umum dermatitis kontak alergi. Diperkirakan 12–19% perempuan dan 3–6% laki-laki dalam populasi umum alergi terhadap nikel (yaitu sensitif terhadap nikel). Persentase yang lebih tinggi tercatat di klinik dermatologi. Alasan tingginya prevalensi sensitivitas nikel adalah karena penggunaan barang-barang konsumen yang melepaskan nikel yang bersentuhan langsung dan terus menerus dalam jangka waktu lama dengan kulit. Meskipun paparan dapat terjadi di beberapa lingkungan kerja (umumnya terkait dengan garam nikel yang larut), prevalensi sensitivitas nikel yang tinggi pada populasi umum terutama disebabkan oleh paparan dermal konsumen terhadap nikel yang dilepaskan dari barang-barang (misalnya, perhiasan, jam tangan, kacamata) yang terbuat dari bahan berlapis nikel atau paduan yang melepaskan nikel dalam jumlah tinggi (Buxton et al., 2019).

Nikel dapat menyebabkan dermatitis kontak alergi yang mengakibatkan peradangan area kulit pada individu yang sensitif yaitu alergi. Meskipun dermatitis kontak alergi nikel dapat menyebabkan nyeri, peradangan, dan ketidaknyamanan, namun tidak mengancam jiwa karena menyebabkan alergi tipe lambat (tipe 4), yang tidak dapat memicu syok anafilaksis, berbeda dengan beberapa jenis alergi lainnya (tipe 1, 2, atau 3). Perkembangan dermatitis kontak alergi nikel membutuhkan individu untuk menjadi sensitif secara imunologis terhadap nikel. Ini disebut fase induksi atau fase sensitisasi dan lamanya fase ini bervariasi antar individu. Fase ini dapat berlangsung selama 1–3 minggu, setelah kontak erat yang berkepanjangan selama beberapa hari hingga beberapa minggu melalui tindik atau pada kulit dengan benda yang mengandung nikel yang telah melepaskan sejumlah Ni^{2+} terlarut yang cukup ke kulit. Jumlah Ni^{2+} yang cukup untuk menginduksi sensitivitas bervariasi pada setiap individu. Jika kulit sudah rusak, sensitisasi dapat diinduksi lebih cepat dan dengan jumlah Ni^{2+} terlarut yang lebih rendah. Suhu, keberadaan kondisi alergi lainnya, jenis kelamin, dan usia juga dapat menjadi faktor penentu untuk kerentanan, jumlah Ni^{2+} yang dibutuhkan untuk reaksi, dan waktu untuk mengembangkan sensitisasi terhadap nikel. Induksi sensitisasi nikel paling sering berasal dari tindik tubuh tetapi juga lebih mungkin terjadi jika paparan kulit terhadap nikel dikombinasikan dengan iritan dan/atau kelembapan yang juga dapat mengganggu penghalang kulit (Buxton et al., 2019).

Seseorang yang sensitif terhadap nikel, ketika terpapar kembali Ni^{2+} pada kulit dalam jumlah yang cukup, dapat mengalami respons alergi dalam beberapa jam. Hal ini disebut fase elisitasi, yang sering terjadi pada konsentrasi Ni^{2+} yang lebih rendah daripada yang dibutuhkan untuk menginduksi sensitisasi pada awalnya. Elisitasi dermatitis kontak alergi nikel biasanya hanya terjadi di tempat paparan tetapi juga dapat terjadi pada kulit yang jauh dari tempat kontak dengan nikel saat ini (misalnya, di lokasi tempat reaksi sensitisasi nikel sebelumnya terjadi) (Buxton et al., 2019).

Ion nikel yang dilepaskan dari senyawa nikel, logam nikel, dan berbagai paduan dapat memicu reaksi kulit ketika diserap ke dalam kulit. Ion

Ni^{2+} ini kemudian dapat mengikat dan mengaktifkan sel epitel seperti sel Langerhans atau sel dendritik di lapisan basal epidermis. Sel-sel ini menghasilkan sitokin atau kemokin, memicu reaksi imun kompleks yang mengaktifkan sel kolorektal penyaji antigen dan sel T. Sebagai bagian dari proses ini, migrasi sel penyaji antigen yang diaktifkan ke kelenjar getah bening yang mengalir terjadi, di mana nikel yang terikat sebagai haptan, disajikan kepada sel T CD4-positif alami. Nikel berbeda dari haptan klasik karena kemampuannya untuk membentuk ikatan koordinatif dengan protein dan untuk secara langsung mengaktifkan sel imun bawaan manusia melalui reseptor toll-like (TLR) 4. Paparan nikel di masa mendatang dalam jumlah yang cukup tinggi (di atas ambang batas) akan menyebabkan aktivasi sel T spesifik nikel. Migrasi sel-sel ini ke dalam aliran darah memicu tanda-tanda reaktivitas alergi yang terlihat setelah beberapa jam terpapar Ni^{2+} . Urutan kejadian dan interaksi yang tepat antara sel penyaji antigen dan sel imun yang terlibat dalam alergi nikel masih terus dikaji (Buxton et al., 2019).

Dampak kesehatan paling serius akibat paparan nikel, seperti bronkitis kronis, penurunan fungsi paru-paru, dan kanker paru-paru serta sinus hidung, terjadi pada orang yang menghirup debu yang mengandung senyawa nikel tertentu saat bekerja di kilang nikel atau pabrik pengolahan nikel. Kadar nikel di tempat kerja tersebut jauh lebih tinggi daripada kadar normal (latar belakang) di lingkungan. Kanker paru-paru dan sinus hidung terjadi pada pekerja yang terpapar lebih dari 10 mg nikel/ m^3 sebagai senyawa nikel yang sulit larut (seperti nikel subsulfida). Paparan senyawa nikel yang mudah larut dalam air (larut) juga dapat menyebabkan kanker jika terdapat senyawa nikel yang sulit larut (kurang larut), atau jika terdapat bahan kimia lain yang dapat menyebabkan kanker. Konsentrasi senyawa nikel yang larut dan kurang larut yang ditemukan menyebabkan kanker adalah 100.000 hingga 1 juta kali lebih besar daripada kadar nikel normal di udara di Amerika Serikat. Departemen Kesehatan dan Layanan Kemanusiaan AS (DHHS) telah menetapkan bahwa logam nikel dapat diperkirakan sebagai karsinogen dan senyawa nikel dikenal sebagai karsinogen bagi manusia. Badan Internasional untuk Penelitian Kanker (IARC) telah menetapkan bahwa beberapa senyawa nikel bersifat

karsinogenik bagi manusia dan bahwa nikel logam mungkin bersifat karsinogenik bagi manusia. EPA telah menetapkan bahwa debu kilang nikel dan nikel subsulfida adalah karsinogen bagi manusia. Klasifikasi kanker ini didasarkan pada studi terhadap pekerja nikel dan hewan laboratorium (ATSDR, 2005).

Paparan oral manusia terhadap senyawa nikel terlarut dalam kadar tinggi melalui lingkungan sangatlah kecil kemungkinannya. Nikel diperkirakan diserap dari saluran pencernaan sebagai senyawa lipofilik dengan berat molekul rendah. Penyerapan nikel dari usus bergantung pada berbagai ligan dan ion yang ada. Misalnya makanan sangat mengurangi penyerapan nikel. Dalam plasma, nikel diangkut dengan cara mengikat albumin dan ligan ultrafiltrasi, yang meliputi polipeptida kecil dan asam amino, misalnya histidin. Situs pengikatan nikel pada albumin terdiri dari gugus amino terminal, dua atom nitrogen peptida pertama di N-terminus, dan nitrogen imidazol dari histidin pada posisi ketiga dari N-terminus. Nikel bersaing dengan tembaga untuk situs pengikatan albumin ini. Dalam plasma, nikel juga ditemukan terikat pada nikeloplasmin, suatu α -makroglobulin, tetapi nikel yang terkait dengan nikeloplasmin tidak mudah dipertukarkan, dan protein ini tidak dianggap berperan dalam pengangkutan nikel. Pada tingkat fisiologis, tidak ada jaringan yang mengakumulasi nikel yang diberikan secara oral secara signifikan (ATSDR, 2005).

Peran fisiologis nikel pada manusia belum teridentifikasi. Peran yang paling mungkin adalah sebagai kofaktor dalam metaloenzim atau metalloprotein, atau sebagai kofaktor yang memfasilitasi penyerapan zat besi (ion Fe^{3+}) di usus. Dukungan untuk peran nikel dalam enzim berasal dari identifikasi enzim yang mengandung nikel pada tumbuhan dan mikroorganisme. Jenis enzim yang mengandung nikel yang telah diidentifikasi adalah urease, hidrogenase, metilkoenzim M reduktase, dan karbon monoksida dehidrogenase. Nikel mungkin juga berperan dalam fungsi kelenjar endokrin seperti yang ditunjukkan oleh pengaruhnya terhadap kadar prolaktin (ATSDR, 2005).

Penggantian nikel dengan unsur-unsur esensial lainnya juga dapat berkontribusi pada efek buruk nikel. Nikel dapat menggantikan magnesium dalam langkah-langkah tertentu dalam aktivasi komplemen. Misalnya penggantian nikel dengan magnesium dapat meningkatkan pembentukan enzim C3b, Bb hingga 40 kali lipat, yang memperkuat aktivasi jalur komplemen. Nikel juga telah terbukti mengaktifkan kalsineurin, fosfatase yang mengikat seng dan besi, dan biasanya diaktifkan oleh mangan. Ada beberapa bukti bahwa nikel mungkin berperan dalam pelepasan prolaktin dari kelenjar pituitari (ATSDR, 2005).

Mekanisme karsinogenisitas nikel belum ditetapkan secara pasti, karsinogenisitas nikel mungkin merupakan hasil dari faktor genetik dan/atau faktor epigenetik langsung (misalnya perubahan konformasi) atau tidak langsung (misalnya pembentukan radikal oksigen). Senyawa nikel tertentu mendorong proliferasi sel, yang akan mengubah lesi DNA yang dapat diperbaiki menjadi mutasi yang tidak dapat diperbaiki. Nikel dianggap genotoksik, tetapi memiliki potensi mutagenik yang rendah. Kerusakan DNA yang disebabkan oleh nikel telah mengakibatkan pembentukan aberasi kromosom yang dapat mengakibatkan penghapusan gen penuaan atau gen penekan tumor. Senyawa nikel juga ditemukan sebagai penginduksi lemah pertukaran *sister chromatid* (ATSDR, 2005).

Meskipun nikel memiliki afinitas yang relatif lemah terhadap DNA, nikel memiliki afinitas yang tinggi terhadap protein kromatin, khususnya histon dan protamin. Pengikatan ion nikel dengan heterokromatin menghasilkan sejumlah perubahan termasuk kondensasi, hipermetilasi DNA, penekanan gen, dan penghambatan asetilasi histon. Perubahan ini telah terbukti mengganggu ekspresi gen. Metilasi DNA dapat menyebabkan gen-gen penting tergabung ke dalam heterokromatin di mana gen tersebut tidak dapat lagi diekspresikan. Beberapa perubahan dalam ekspresi gen dapat dimediasi oleh faktor transkripsi yang diaktifkan. Nikel telah terbukti mengubah beberapa faktor transkripsi termasuk *hypoxia-inducible transcription factor* (HIF-1), *activating transcription factor* (ATF-1) yang terlibat dalam inaktivasi trombospondin-1, yang menekan angiogenesis, dan faktor

transkripsi NF-KB yang terlibat dalam ekspresi molekul adhesi yang dapat diinduksi. Efek epigenetik terkuat pada nikel telah dikaitkan dengan HIF-1. Faktor transkripsi HIF-1 terlibat dalam regulasi gen yang diinduksi hipoksia yang terlibat dalam transformasi sel, promosi dan perkembangan tumor, angiogenesis, perubahan metabolisme, dan apoptosis. HIF-1 α , salah satu subunit HIF-1, diekspresikan secara berlebihan baik pada tumor primer maupun metastatik. Hal ini diinduksi sebagai respons terhadap hipoksia dan paparan nikel. Senyawa nikel yang larut maupun tidak larut juga telah terbukti menginduksi ekspresi gen Cap43 (juga disebut NDRG2), yang membutuhkan aktivasi HIF-1 α . Terdapat juga bukti bahwa ion nikel menghambat perbaikan DNA. Nikel meningkatkan genotoksisitas sinar ultraviolet, sinar-X, cis- dan trans-platinum, dan mitomisin C. Mekanisme mendasar bagaimana nikel memengaruhi perbaikan DNA masih belum jelas. Ion nikel dapat bersaing dengan ion seng untuk mengikat protein pengikat *finger* DNA-seng, yang mengakibatkan perubahan struktural pada DNA yang mencegah enzim perbaikan untuk mengikat. Nikel juga dapat berinteraksi langsung dengan enzim yang dibutuhkan untuk perbaikan DNA (ATSDR, 2005).

Pengikatan nikel pada protein histon di dalam heterokromatin dapat menghasilkan radikal oksigen. Radikal oksigen ini kemudian dapat menyebabkan kerusakan basa, putus rantai DNA, dan ikatan silang protein DNA. Bukti yang tersedia menunjukkan bahwa mekanisme ini akan memainkan peran kecil (jika ada) dalam karsinogenisitas nikel karena kerusakan akan terbatas pada daerah heterokromatin DNA, yang tidak memiliki gen aktif. Namun, ion nikel dapat membentuk kompleks dengan sejumlah ligan seluler termasuk asam amino, peptida, dan protein yang menghasilkan radikal oksigen. Spesies oksigen reaktif (ROS) yang dihasilkan dapat merusak DNA secara nonselektif, kemungkinan mengakibatkan perubahan genetik pada gen aktif (ATSDR, 2005).

Biomarker Pemeriksaan Nikel

Penentuan nikel dalam urin, feses, serum, rambut, dan mukosa hidung telah digunakan untuk menunjukkan paparan manusia terhadap senyawa nikel. Kadar nikel dalam serum dan urin merupakan biomarker paparan nikel yang paling berguna. Kadar nikel dalam urin dan serum dapat memberikan informasi paling lengkap tentang tingkat paparan nikel jika rute, sumber, dan durasi paparan diketahui, jika identitas kimia dan sifat fisikokimia senyawa nikel diketahui, dan jika informasi fisiologis (misalnya, fungsi ginjal) dari populasi yang terpapar diketahui. Pada populasi umum, konsentrasi nikel rata-rata dalam serum dan urin masing-masing adalah 0,2 dan 1–3 µg/L ((ATSDR, 2005).

Kadar nikel dalam urin dan serum pekerja yang menghirup senyawa nikel yang larut mencerminkan jumlah nikel yang diserap dalam 1 atau 2 hari sebelumnya. Berkaitan dengan pemantauan nikel setelah paparan senyawa terlarut, korelasi terbaik antara konsentrasi paparan dan kadar urin ditemukan dengan pengambilan sampel urin “akhir shift” atau pengambilan sampel urin “pagi berikutnya”. Korelasi ditemukan antara nikel urin dan nikel plasma pada pekerja, dengan kadar nikel dalam urin sekitar 8 kali lebih tinggi daripada kadar plasma (ATSDR, 2005).

Senyawa nikel yang kurang larut cenderung tetap berada di mukosa hidung (waktu paruh ≈3,5 tahun), sehingga kadar nikel dalam urin dan plasma relatif rendah. Pada pekerja yang terpapar nikel di pabrik baterai, korelasi positif juga ditemukan antara konsentrasi nikel di udara dan konsentrasi nikel dalam feses. Konsentrasi nikel yang tinggi ditemukan dalam feses pekerja yang terpapar debu nikel yang mengandung partikel besar (akibat pembersihan mukosiliar yang lebih besar dari paru-paru ke saluran pencernaan (ATSDR, 2005).

Analisis kandungan nikel dalam rambut memberikan bukti paparan di masa lalu dan bukan perubahan paparan nikel baru-baru ini (ATSDR, 2005).

Sensitisasi terhadap nikel menghasilkan perubahan pada antibodi serum (peningkatan IgG, IgA, dan IgM serta penurunan IgE) yang dapat

dipantau untuk menentukan apakah telah terjadi paparan nikel. Perubahan ini ditemukan pada individu yang tersensitisasi dan yang tidak tersensitisasi (ATSDR, 2005).

Antibodi terhadap hidroksimetil urasil, basa DNA teroksidasi, ditentukan pada pekerja yang terpapar nikel dan kadmium, serta pada tukang. Dibandingkan dengan kelompok kontrol, peningkatan signifikan antibodi ini dicatat pada pekerja yang paling banyak terpapar. Pemantauan pribadi terhadap 12 pekerja yang terpapar nikel dan kadmium menunjukkan koefisien korelasi antara konsentrasi paparan dan antibodi sebesar 0,4699 untuk kadmium dan 0,7225 untuk nikel. Antibodi terhadap hidroksimetil urasil tidak meningkat di antara tukang las. Tingkat antibodi pada populasi kontrol untuk pekerja nikel-kadmium dan untuk tukang las berbeda, menunjukkan pentingnya menentukan distribusi biomarker baru pada kelompok kontrol untuk setiap populasi yang dipelajari. Studi pendahuluan ini menunjukkan bahwa antibodi terhadap produk DNA teroksidasi mungkin merupakan biomarker yang berguna untuk nikel dan logam lain yang menyebabkan stres oksidatif (ATSDR, 2005).

Sebuah studi pendahuluan menggunakan sitometri pencitraan dari apusan hidung yang diperoleh dari pekerja nikel menunjukkan bahwa metode ini mungkin berguna untuk mendeteksi lesi prakanker dan kanker. Dengan metode ini, di mana sel-sel diperoleh dengan swab bagian dalam hidung, para peneliti mampu membedakan antara pekerja yang terpapar nikel dengan apusan mukosa normal dan mencurigakan yang tidak displastik dan mereka yang memiliki lesi displastik (ATSDR, 2005).

Mangan

Struktur Mangan

Mangan (Mn) memiliki nomor atom 25, dengan konfigurasi elektron [Ar] $3d^5 4s^2$ dan dikenal memiliki berbagai bilangan oksidasi yang paling umum yaitu +2, +3, +4, +6, dan +7, dengan +2 sebagai yang paling stabil karena konfigurasi $3d^5$ (setengah terisi) memberikan stabilitas ekstra, dan

bilangan oksidasi tinggi seperti +7 pada KMnO_4 (Kalium permanganat) sangat kuat sebagai oksidator.

Mangan adalah unsur yang terdapat secara alami dan merupakan nutrisi penting. Membentuk sekitar 0,1% kerak bumi, mangan merupakan unsur ke-12 yang paling melimpah dan logam ke-5 yang paling melimpah. Mangan tidak terdapat di alam dalam bentuk unsur murni, tetapi sebagian besar ditemukan sebagai oksida, karbonat, dan silikat dalam lebih dari 100 mineral, dengan pirolusit (mangan dioksida) sebagai bentuk alami yang paling umum (ATSDR, 2012).

Sebagai nutrisi penting, beberapa sistem enzim dilaporkan berinteraksi dengan atau bergantung pada mangan untuk fungsi katalitik atau pengaturannya. Dengan demikian, mangan diperlukan untuk pembentukan tulang rawan dan tulang yang sehat serta siklus urea; mangan membantu pemeliharaan mitokondria dan produksi glukosa. Mangan juga memainkan peran kunci dalam penyembuhan luka (ATSDR, 2012). Mangan (Mn) adalah unsur jejak esensial dalam berbagai fungsi seluler dalam tubuh, berfungsi sebagai kofaktor dari beberapa enzim seperti glutamin sintetase dan Mn superoksida dismutase (MnSOD). Asupan referensi harian mangan (2,3 mg/hari untuk pria dan 1,8 mg/hari untuk wanita) diperlukan untuk fungsi fisiologis dan diperoleh melalui diet teratur. (Pajarillo et al., 2022).

Mangan terdapat dalam bentuk anorganik dan organik. Sebagai bahan penting dalam pembuatan baja, mangan anorganik juga digunakan dalam produksi baterai kering, kaca dan kembang api, dalam pembuatan bahan kimia, dalam industri kulit dan tekstil, serta sebagai pupuk. Pigmen anorganik yang dikenal sebagai mangan violet (kompleks mangan amonium pirofosfat) hampir selalu digunakan dalam kosmetik dan juga ditemukan dalam cat tertentu. Bentuk organik mangan digunakan sebagai fungisida, aditif bahan bakar minyak, penghambat asap, aditif anti-ketukan dalam bensin, dan agen pencitraan medis (ATSDR, 2012).

Toksikokinetik Mangan

Mangan dibutuhkan oleh tubuh dan ditemukan hampir pada semua makanan. Orang dewasa mengonsumsi antara 0,7 dan 10,9 mg mangan per hari dalam makanan. Vegetarian mengonsumsi mangan yang lebih tinggi yang terkandung dalam kacang-kacangan, biji-bijian, dan polong-polongan daripada non-vegetarian. Asupan mangan dari air minum jauh lebih rendah daripada asupan dari makanan. Meskipun asupan mangan harian melalui makanan dapat sangat bervariasi, manusia dewasa umumnya mempertahankan kadar mangan dalam jaringan yang stabil melalui pengaturan penyerapan gastrointestinal dan ekskresi hepatobilier (ATSDR, 2012).

Jumlah mangan yang diserap melalui saluran pencernaan pada manusia bervariasi, biasanya rerata sekitar 3–5%. Data mengenai fraksi penyerapan relatif untuk berbagai senyawa mangan tidak ditemukan, tetapi tampaknya tidak ada perbedaan yang mencolok antara retensi mangan yang dikonsumsi dalam makanan (5% pada hari ke-10) atau air (2,9% pada hari ke-10). Pada manusia, penyerapan mangan cenderung lebih besar dari mangan klorida (dalam air demineralisasi) daripada dari makanan (dilabeli secara intrinsik atau ekstrinsik dengan ^{54}Mn), tetapi waktu paruh biologis mangan dari mangan klorida atau makanan adalah sama. Pada orang dewasa, suplementasi diet dengan mangan sulfat selama 12–35 minggu pada tingkat sekitar 2 kali lipat asupan diet normal menyebabkan penurunan 30–50% dalam penyerapan dosis pelacak $^{54}\text{MnCl}_2$ (ATSDR, 2012).

Sebuah studi menunjukkan pada bayi cukup bulan berusia 2–18 minggu, mangan diserap dari ASI dan susu formula sapi yang tidak diberi suplemen atau diberi suplemen zat besi, tembaga, seng, dan yodium. Asupan mangan lebih besar pada bayi yang diberi susu formula daripada bayi yang diberi ASI karena kandungan mangan yang lebih tinggi dalam susu formula. Namun bayi yang diberi ASI mempertahankan lebih banyak asupan mangan harian mereka (40%) daripada bayi yang diberi susu formula (20%). Penyerapan mangan dari laktoferin yang dimediasi

reseptor menyebabkan penyerapan mangan dari ASI pada bayi manusia (ATSDR, 2012).

Penyerapan mangan di saluran pencernaan bergantung pada usia. Bayi prematur mempertahankan proporsi mangan yang lebih tinggi daripada orang dewasa. Perbedaan retensi mangan dalam jaringan yang bergantung pada usia tersebut juga dapat disebabkan oleh perbedaan kemampuan ekskresi atau perubahan terkait usia dalam tingkat asupan makanan zat besi dan mangan. Bayi prematur dan bayi cukup bulan memiliki ekskresi mangan aktif, bahkan beberapa bayi memiliki keseimbangan mangan negatif (ATSDR, 2012).

Salah satu penentu utama penyerapan mangan adalah asupan zat besi dari makanan, dengan kadar zat besi yang rendah menyebabkan peningkatan penyerapan mangan. Penyerapan mangan oleh subjek anemia adalah 7,5% sedangkan pada subjek non-anemia penyerapannya adalah 3,0%. Hal ini karena baik zat besi maupun mangan diserap oleh sistem transportasi yang sama di usus. Aktivitas sistem ini diatur secara terbalik oleh kadar asupan zat besi dan mangan dari makanan. Interaksi antara zat besi dan mangan hanya terjadi antara zat besi non-heme dan mangan. Peningkatan asupan makanan zat besi non-heme tetapi bukan zat besi heme, menurunkan biomarker status mangan (konsentrasi mangan serum dan aktivitas superoksida dismutase yang bergantung pada mangan limfosit) (ATSDR, 2012).

Paparan mangan dari udara dianggap dapat diabaikan dibandingkan dengan asupan dari makanan, meskipun orang-orang dalam pekerjaan tertentu mungkin terpapar pada tingkat yang jauh lebih tinggi daripada masyarakat umum. Secara umum, tingkat penyerapan melalui inhalasi merupakan fungsi dari ukuran partikel, karena ukuran menentukan tingkat dan lokasi pengendapan partikel di saluran pernapasan. Mangan dari partikel yang lebih kecil yang mengendap di saluran pernapasan bagian bawah sebagian besar diserap ke dalam darah dan cairan limfa, sedangkan mangan dari partikel yang lebih besar atau partikel berukuran nano yang mengendap di mukosa hidung dapat langsung diangkut ke otak melalui

saraf olfaktori atau trigeminal. Alternatifnya, partikel yang mengendap di saluran pernapasan bagian atas atau bawah dapat dipindahkan oleh transportasi mukosiliar ke tenggorokan, di mana partikel tersebut ditelan dan masuk ke dalam lambung. Penyerapan mangan yang tersimpan di paru-paru diperkirakan lebih tinggi untuk bentuk mangan yang larut dibandingkan dengan bentuk mangan yang relatif tidak larut (ATSDR, 2012).

Setelah terpapar melalui inhalasi, mangan dapat diangkut ke ujung saraf presinaptik olfaktori atau trigeminal di mukosa hidung dengan pengiriman selanjutnya ke otak, melintasi lapisan epitel paru-paru ke dalam darah atau cairan limfa, atau melintasi lapisan epitel gastrointestinal ke dalam darah setelah pembersihan elevator mukosiliar dari saluran pernapasan. Mangan ditemukan di otak dan semua jaringan mamalia lainnya, dengan beberapa jaringan menunjukkan akumulasi mangan yang lebih tinggi daripada yang lain, misalnya hati, pankreas, dan ginjal biasanya memiliki konsentrasi mangan yang lebih tinggi daripada jaringan lain (ATSDR, 2012).

Satu-satunya studi pada manusia yang tersedia mengenai paparan mangan melalui kulit membahas laporan kasus seorang pria yang terbakar oleh larutan asam panas yang mengandung 6% mangan. Para penulis berspekulasi bahwa penyerapan mangan telah terjadi di area luka bakar karena pria tersebut memiliki kadar mangan urin yang sedikit meningkat (11–14 vs. 1–8 mg/L). Dalam kebanyakan kasus, penyerapan mangan melalui kulit yang utuh diperkirakan sangat terbatas (ATSDR, 2012).

Mangan merupakan komponen normal dari jaringan dan cairan manusia. Sebagian besar konsentrasi jaringan berkisar antara 0,1 dan 1 µg mangan/g berat basah, dengan kadar tertinggi di hati, pankreas, dan ginjal, dan kadar terendah di tulang dan lemak. Kadar mangan dalam darah, urin, dan serum subjek sehat yang tidak terpapar yang tinggal di wilayah Lombardy di Italia utara masing-masing adalah $8,8 \pm 0,2$, $1,02 \pm 0,05$, dan $0,6 \pm 0,014$ µg/L. Konsentrasi mangan serum pada pria dan wanita sehat di Wisconsin masing-masing adalah 1,06 dan 0,86 µg/L. Studi paparan kerja kronis menunjukkan bahwa tingkat paparan inhalasi yang lebih tinggi

umumnya berkorelasi dengan tingkat mangan dalam darah atau urin yang lebih tinggi untuk kelompok tertentu, tetapi pengukuran individu tidak sesuai dengan paparan individu atau bukan merupakan prediktor paparan yang dapat diandalkan (ATSDR, 2012).

Penyerapan mangan berlebih telah terjadi pada manusia setelah paparan oral yang diduga melalui diet ketika individu tersebut menderita penyakit hati kronis atau disfungsi hati lainnya (sirosis, shunt portakaval, dll.). Dalam kasus ini mangan berlebih menumpuk di daerah-daerah tertentu di otak yang ditentukan oleh MRI berbobot T1 atau analisis aktivasi neutron. Mangan lebih banyak menumpuk di ganglia basal, terutama globus pallidus, dan substantia nigra (ATSDR, 2012).

Studi klinis yang melibatkan pasien kanker atau sukarelawan sehat telah menganalisis kegunaan mangafodipir sebagai agen kontras untuk identifikasi tumor perut tertentu. Melalui perbedaan sinyal dari studi pencitraan maka dapat diamati lokasi dan proporsi relatif mangan di antara dua atau lebih jaringan. Beberapa penelitian telah menunjukkan keberadaan kualitatif mangan di hati karena peningkatan sinyal di organ tersebut setelah pemberian mangafodipir 0,17–0,83 mg mangan/kg pada MRI berbobot T1. Dua penelitian menunjukkan bahwa hati manusia menyerap lebih banyak mangan dari mangafodipir dibandingkan organ lain, sinyal dari hati kira-kira 2 kali lipat jumlah dari limpa setelah pemberian dosis 0,55 mg mangan/kg, sinyal hati setelah pemberian dosis 0,55 mg mangan/kg telah mencapai peningkatan 100% dibandingkan sinyal dasar dalam waktu 20 menit setelah pemberian dosis, sedangkan sinyal maksimal dari organ lain hanya 80% di pankreas, ~30% di limpa, ~90% di medula ginjal, dan 50% di pleksus koroid, semuanya pada dosis yang sama. Korteks ginjal adalah satu-satunya jaringan lain yang mencapai peningkatan 100% dibandingkan sinyal dasar pada dosis 0,55 mg mangan/kg. Pemberian dosis 0,25 mg mangan/kg (dosis yang digunakan secara klinis untuk pengujian MRI pasien saat ini) menghasilkan pola distribusi yang serupa, meskipun sinyalnya menurun dibandingkan dengan dosis yang lebih tinggi. Sinyal dari korteks ginjal pada dosis yang lebih rendah memiliki maksimum 80%

di atas sinyal dasar, sedangkan sinyal di hati pada dosis ini adalah ~75% dari nilai dasar (ATSDR, 2012).

Beberapa studi menunjukkan bahwa hati mengakumulasi jumlah mangan tertinggi dari dosis mangafodipir yang diberikan. Ini merupakan keterbatasan penting karena otak, target utama neurotoksisitas mangan, mungkin tidak mengakumulasi sejumlah besar mangan hingga jauh kemudian. Tetapi meskipun akumulasi mangan di otak setelah pemberian mangafodipir mirip dengan akumulasi dari mangan klorida, mangan tersebut tidak ada setelah 2 minggu, sedangkan mangan dari senyawa anorganik masih ada, meskipun dalam jumlah yang berkurang, 3 bulan setelah pemberian dosis. Data ini menunjukkan bahwa dosis tunggal mangafodipir secara klinis kemungkinan besar tidak akan menyebabkan akumulasi mangan yang persisten di otak (ATSDR, 2012).

Mangan mampu berada dalam sejumlah keadaan oksidasi, dan data terbatas menunjukkan bahwa mangan anorganik dapat mengalami perubahan keadaan oksidasi di dalam tubuh. Keadaan oksidasi ion mangan dalam beberapa enzim adalah Mn(III), sementara sebagian besar asupan mangan dari lingkungan adalah sebagai Mn(II) atau Mn(IV). Pengukuran mangan dalam jaringan dan cairan menggunakan *electron spin resonance* (ESR) yang mendeteksi elektron tak berpasangan dalam Mn(II), Mn(III), dan Mn(IV). Mn(II) diubah menjadi tingkat oksidasi lain (kemungkinan Mn(III)), tetapi mungkin juga pembentukan kompleks antara Mn(II) dan molekul biologis (garam empedu, protein, nukleotida, dll.) dan dapat mengakibatkan hilangnya sinyal ESR tanpa oksidasi ion mangan (ATSDR, 2012).

Oksidasi mangan terjadi di dalam tubuh. Ceruloplasmin manusia menyebabkan oksidasi Mn(II) menjadi Mn(III) secara *in vitro*, dan meskipun proses tersebut tidak dipelajari secara *in vivo*, hal ini kemungkinan merupakan mekanisme oksidasi mangan dalam darah. Oksidasi mangan menyebabkan pergeseran pengikatan mangan secara *in vitro* dari α_2 -makroglobulin ke transferrin dan pembersihan Mn(II)- α_2 -makroglobulin dari sapi secara *in vivo* jauh lebih cepat daripada

pembersihan Mn(III)-transferrin. Hal ini menunjukkan bahwa laju dan tingkat reaksi reduksi/oksidasi mangan mungkin merupakan penentu penting retensi dan toksisitas mangan dalam tubuh (ATSDR, 2012).

Pada manusia, infus dosis klinis MnDPDP ($5 \mu\text{mol/kg}$ atau $0,25 \text{ mg/kg}$) dengan cepat didefosforilasi menjadi mangan dipiridoksil monofosfat (MnDPMP). Metabolit ini telah diukur dalam darah manusia secepat 18 menit setelah dimulainya infus agen kontras, dan masih dapat diukur 1,3 jam setelah dimulainya infus. MnDPMP tidak teramati dalam darah setelah 18 menit pertama. Monofosfat kemudian sepenuhnya didefosforilasi menjadi mangan dipiridoksil etilendiamin (MnPLED); senyawa ini telah diisolasi dalam darah dari 18 menit setelah dimulainya infus hingga 40 menit setelah dimulainya infus. Transmetalasi MnDPDP, MnDPMP, atau MnPLED dengan seng dapat terjadi, membentuk ZnDPDP, ZnDPMP, atau ZnPLED. ZnDPDP telah diidentifikasi dalam aliran darah selama 18 menit pertama infus $0,25 \text{ mg mangan/kg}$ sebagai MnDPDP. ZnDPMP telah terdeteksi dalam darah dari 18 hingga 40 menit setelah dimulainya infus, dan ZnPLED telah diukur dalam darah dari 18 menit hingga 8,33 jam setelah dimulainya infus. Metabolit utama yang terdeteksi dalam urin adalah ZnPLED (ATSDR, 2012).

Pada manusia, mangan yang diserap dikeluarkan dari darah oleh hati yang berkonjugasi dengan empedu dan diekskresikan ke dalam usus. Sekresi empedu adalah jalur utama mangan mencapai usus, dan sebagian besar diekskresikan dalam feses. Namun sebagian mangan di usus diserap kembali melalui sirkulasi enterohepatik (ATSDR, 2012).

Jalur utama eliminasi mangan dari tubuh adalah eliminasi feses melalui ekskresi hepatobilier, sedangkan kontribusi dari eliminasi pankreas, urin, dan laktasi diperkirakan kecil. Manusia yang menelan sejumlah kecil mangan radioaktif (biasanya sebagai mangan klorida) mengeluarkan mangan tersebut dengan waktu paruh retensi seluruh tubuh selama 13–37 hari (ATSDR, 2012).

Sejumlah kecil mangan juga dapat ditemukan dalam urin, keringat, dan susu. Ekskresi mangan dalam urin pada pria sehat adalah $7,0 \text{ nmol/g}$

kreatinin ($7,0 \text{ nmol} = 385 \text{ ng} = 0,385 \text{ }\mu\text{g}$) sedangkan pada wanita adalah $9,3 \text{ nmol/hari}$. Ekskresi mangan dalam urin tidak responsif terhadap asupan mangan oral. Beberapa bayi yang diberi ASI dan susu formula mengalami keseimbangan mangan negatif karena ekskresi feses yang tinggi (ATSDR, 2012).

Pada manusia yang menghirup mangan klorida atau mangan tetroksida, sekitar 60% dari bahan yang awalnya mengendap di paru-paru dikeluarkan melalui feses dalam waktu 4 hari. Pekerja pria yang terpapar secara kronis dilaporkan memiliki kadar mangan dalam urin yang secara signifikan lebih tinggi daripada orang yang tidak terpapar, misalnya pekerja pengecoran logam pria memiliki kadar mangan rata-rata $5,7 \text{ }\mu\text{g/L}$ dibandingkan dengan $0,7 \text{ }\mu\text{g/L}$ pada kelompok kontrol yang tidak terpapar. Studi lain telah melaporkan peningkatan kadar mangan dalam urin yang signifikan pada pria yang terpapar debu dan asap mangan di udara secara kerja. Perbedaan dalam ekskresi urin mungkin disebabkan oleh perbedaan durasi atau tingkat paparan (ATSDR, 2012).

Efek Toksik Mangan terhadap Kesehatan

Paparan kronis terhadap kadar mangan yang tinggi, terutama melalui lingkungan kerja dan lingkungan sekitar mengakibatkan akumulasinya di ganglia basal otak yang menyebabkan gangguan neurologis yang disebut sebagai penyakit mangan dengan gejala menyerupai penyakit Parkinson. Paparan kronis terhadap kadar Mn yang tinggi melalui inhalasi pada penambang di Afrika Selatan berkontribusi pada keparahan gejala mirip parkinsonisme, seperti defisit motorik serta peningkatan depresi dan kecemasan. Studi klinis juga menunjukkan bahwa peningkatan kadar Mn berkorelasi dengan defisit kognitif dan memori pada anak-anak dan orang dewasa yang menunjukkan adanya hubungan antara toksisitas mangan dan gangguan neurokognitif seperti penyakit Alzheimer dan demensia. Pasien dengan kadar mangan yang meningkat secara patologis menunjukkan cacat perilaku dan gangguan neurologis ireversibel (Pajarillo et al., 2022).

Bentuk anorganik mangan meliputi mangan klorida (MnCl_2), mangan sulfat (MnSO_4), mangan asetat (MnOAc), mangan fosfat (MnPO_4), mangan dioksida (MnO_2), mangan tetroksida (Mn_3O_4), dan mangan karbonat (MnCO_3). Penekanan efek kesehatan telah diberikan pada senyawa yang mengandung mangan anorganik dalam keadaan oksidasi Mn(II), Mn(III), atau Mn(IV) karena bentuk-bentuk inilah yang paling sering ditemukan di lingkungan dan tempat kerja. Terdapat bukti pada manusia bahwa efek neurologis yang merugikan dapat terjadi akibat paparan berbagai senyawa mangan; sebagian besar informasi tentang perbedaan toksisitas antar spesies mangan ini berasal dari laporan dan eksperimen paparan akut pada dosis yang sangat tinggi. Mangan dalam bentuk permanganat menghasilkan efek toksik terutama melalui kapasitas oksidasinya. Tetapi karena kecenderungannya untuk mengoksidasi bahan organik, ion permanganat tidak stabil di lingkungan sehingga kemungkinan paparan terhadap spesies ini di sekitar lokasi pembuangan limbah dianggap sangat rendah (ATSDR, 2012).

Metilsiklopentadienil mangan trikarbonil (MMT) adalah aditif bahan bakar yang dikembangkan pada tahun 1950-an untuk meningkatkan tingkat oktan bensin sehingga meningkatkan sifat anti-ketukan bahan bakar. Paparan MMT diperkirakan terutama melalui inhalasi atau jalur oral, meskipun paparan kerja bagi petugas SPBU atau mekanik mungkin lebih signifikan melalui penyerapan dermal. Mesin yang menggunakan bensin yang mengandung MMT dan dilengkapi dengan konverter katalitik terutama mengeluarkan mangan dalam bentuk fosfat dan sulfat anorganik dan sejumlah kecil mangan dioksida dapat terdeteksi. Temuan dan pengamatan bahwa MMT sangat tidak stabil dalam cahaya dan cepat terdegradasi di udara menunjukkan bahwa paparan manusia terhadap mangan dari penggunaan MMT dalam bensin kemungkinan besar terjadi dalam bentuk anorganik sebagai akibat dari pembakaran MMT, kecuali bagi orang yang terpapar secara profesional terhadap bensin yang tidak terbakar yang mengandung MMT. Terdapat beberapa laporan bahwa kadar MMT di lingkungan meningkat seiring dengan kepadatan lalu lintas, oleh

karena itu paparan inhalasi dan/atau konsumsi terhadap senyawa induk dimungkinkan (ATSDR, 2012).

Transport Mn di dalam SSP terutama dilakukan oleh keluarga protein yang dikenal sebagai protein makrofag terkait resistensi alami (Nramp) dan transporter logam divalen-1 (DMT-1). Transport melalui protein ini terutama berupa bentuk Mn^{2+} (bentuk tereduksi yang dominan di seluruh tubuh). Protein DMT-1 banyak terdapat di ganglia basal, yang berkontribusi pada peningkatan kadar Mn yang signifikan dalam kondisi kelebihan. Protein ini juga merupakan transporter utama yang menyebabkan lewatnya Mn melintasi sawar darah-otak. Protein ini juga diekspresikan lebih banyak seiring bertambahnya usia individu (ATSDR, 2012).

Transport Mn^{3+} (bentuk teroksidasi) terjadi melalui transferrin dalam aliran darah dan diangkut melintasi membran sel melalui kompleks reseptor transferrin. Reseptor transferrin terletak pada sel-sel sawar darah otak, neuron, dan sel-sel lain dari sistem saraf pusat (SSP). Kemampuan Mn teroksidasi untuk diangkut melalui transferrin merupakan salah satu cara defisiensi Fe berkontribusi terhadap manganisme, mengingat kadar transferrin meningkat dalam kondisi defisiensi zat besi. Lebih lanjut, defisiensi Fe dapat menyebabkan peningkatan regulasi transporter penyerapan Mn di usus seperti DMT-1, yang menyebabkan kelebihan Mn (ATSDR, 2012).

Protein penting Mn lainnya yang diketahui di SSP meliputi protein pengangkut seng, pengangkut dopamin (DAT), saluran kalsium, pengangkut kolin, dan pengangkut sitrat. Pengangkut DAT sangat umum di ganglia basal bersama dengan protein DMT-1. Ekspresi DAT telah terbukti berhubungan langsung dengan paparan Mn dari lingkungan. Mn telah terbukti masuk ke dalam sel melalui saluran kalsium yang dioperasikan oleh penyimpanan (SOCC), yang ada di sel endotel di SSP, sehingga menambah jalur masuk Mn ke otak (ATSDR, 2012).

Sel menggunakan saluran yang dikenal sebagai ATPase 13A2, SLC30A10, Ferroportin, dan SPCA1 untuk mengeksport Mn. Hubungan antara defisiensi pada saluran pengeluaran ini telah dikaitkan dengan perkembangan parkinsonisme herediter yang disebabkan oleh Mn. Protein

SLC30A10 diekspresikan di hati dan sel-sel ganglia basal. Di dalam hati, fungsi protein SLC30A10 untuk mengeluarkan Mn dalam empedu hilang, bersamaan dengan ketidakmampuan neuron ganglia basal untuk mengeluarkan Mn dari sitosolnya (ATSDR, 2012).

Sitotoksitas mangan berasal dari pemicuan apoptosis pada sel yang mengakumulasi dosis Mn yang toksik. Mitokondria adalah organel yang mengakumulasi banyak Mn pada saat paparan kronis. Mn memicu gangguan mitokondria dengan mendorong masuknya kalsium, yang menyebabkan hilangnya fungsi dan permeabilitas terminal membran mitokondria. Mn juga menginduksi produksi spesies oksigen reaktif di dalam mitokondria, yang mengakibatkan peningkatan ekspresi protein apoptotik dan peningkatan protein antioksidan intraseluler untuk mengurangi kaskade (ATSDR, 2012).

Mn menginduksi keadaan pro-inflamasi dalam sel glial melalui produksi interleukin dan Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-A). Selain itu terdapat peningkatan produksi oksida nitrat dan ekspresi sintase oksida nitrat (NOS) pada astrosit, yang dapat menyebabkan variasi morfologi astrosit dan perkembangan astrositosis Alzheimer Tipe 2 pada sel globus pallidus (ATSDR, 2012).

Kadar Mn yang beredar normal dalam darah berkisar antara 4 hingga 15 mikrogram per liter. Organ dengan kepadatan Mn tertinggi meliputi hati, tulang, pankreas, kelenjar adrenal, dan kelenjar pituitari. Konsentrasi tinggi di hati dan pankreas kemungkinan berhubungan dengan peran Mn dalam ekskresi. Kadar ini bervariasi tergantung pada usia pasien, jenis kelamin, dan risiko paparan (ATSDR, 2012).

Bentuk Mn yang dominan dalam tubuh manusia adalah dalam bentuk Mn^{2+} tereduksi. Bentuk Mn ini diangkut melalui sirkulasi melalui albumin, beta-globulin, dan membentuk kompleks dengan asam dan basa lemah. Setelah masuk ke dalam SSP, Mn disirkulasikan dalam bentuk kompleks dengan sitrat dan diangkut melintasi membran oleh transporter sitrat. Transportasi langsung ke SSP diduga terjadi melalui pleksus koroid,

mengingat kadar cairan serebrospinal (CSF) memperoleh Mn lebih cepat daripada sel parenkim SSP (ATSDR, 2012).

Globus pallidus sebagai target utama akumulasi Mn toksik dalam kondisi kelebihan, selanjutnya diikuti oleh substantia nigra, thalamus, caudate, putamen, hippocampus, komponen aksonal, dan sel kortikal. Mn juga memiliki kecenderungan untuk menginfiltrasi astrosit. Komponen seluler yang paling sering terpengaruh meliputi mitokondria dan nukleus. Paparan kronis menyebabkan infiltrasi mitokondria dengan magnitude tertinggi, sedangkan paparan akut cenderung terakumulasi di dalam nukleus dan nucleolus (ATSDR, 2012).

Ekskresi Mn terutama terjadi melalui saluran empedu bersamaan dengan ekskresi urin dalam jumlah yang lebih sedikit. Waktu paruh ($t_{1/2}$) Mn di ganglia basal telah terbukti sekitar beberapa hari hingga satu minggu, sedangkan waktu paruh ($t_{1/2}$) di aliran darah adalah beberapa jam (ATSDR, 2012).

Toksisitas mangan (manganisme) jarang terjadi, namun penting untuk mengenali konsekuensi paparan Mn akibat pekerjaan, kecelakaan, atau iatrogenik. Efek toksik utama yang disebabkan oleh logam ini adalah efek samping ekstrapiramidal yang sangat mirip dengan gejala sindrom Parkinson. Efek buruk ini merupakan akibat dari pengendapannya pada komponen spesifik ganglia basal dan perubahan aktivitas enzim neuron dopaminergik. Efek menonjol lainnya termasuk kardiotoxikitas, hepatotoksisitas, dan peningkatan angka kematian pada bayi (ATSDR, 2012).

Penyebab manganisme yang paling sering didokumentasikan meliputi penggunaan nutrisi parenteral total kronis pada pasien yang sakit kritis, konsumsi air sumur yang terkontaminasi, dan paparan melalui pekerjaan di bidang pengelasan, peleburan, dan pertambangan. Logam ini mudah diserap melalui saluran usus, dan penyerapannya bervariasi berdasarkan tingkat asupan makanan, dengan metabolisme empedu dan pankreas yang memengaruhi ekskresi. Namun mekanisme ini dilewati dengan pemberian intravena, karena potensi terjadinya manganisme dengan sediaan intravena yang mengandung logam esensial tersebut (ATSDR, 2012).

Biomarker Pemeriksaan Mangan

Mangan dapat diukur dengan sensitivitas yang baik dalam cairan dan jaringan biologis, dan kadar dalam darah, urin, feses, dan rambut. Namun penentuan biomarker serum optimal untuk toksisitas mangan terbukti sulit. Mengingat bahwa mangan terutama diekskresi melalui mekanisme empedu, kadar urin sangat rendah pada kondisi awal dan tidak berkorelasi secara andal dengan kadar toksik serum. Karena waktu paruh mangan yang pendek, kadar darah juga sulit diukur, dan paparan kronis tidak secara konsisten menghasilkan hasil yang diharapkan dan bermakna secara klinis. Pengambilan sampel saliva juga menghasilkan variasi yang signifikan pada mereka yang terpapar kadar mangan yang sama, sehingga menjadikannya penanda non-spesifik untuk toksisitas. Lebih lanjut, studi yang menggunakan konsentrasi mangan pada rambut dan kuku sebagai penanda toksisitas kembali menunjukkan hasil yang tidak konsisten, dengan beberapa studi menunjukkan korelasi yang andal dan studi lain menunjukkan kurangnya keandalan. Pengambilan sampel kuku mungkin berguna untuk mengukur paparan selama beberapa bulan, tetapi tidak terlalu bermanfaat setelahnya. Penelitian yang lebih baru menunjukkan adanya korelasi yang cukup baik antara paparan mangan dan kadar mangan pada rambut dan kuku, sekaligus melengkapi anggapan bahwa kadar Mn dalam saliva tidak berkorelasi baik dengan paparan (ATSDR, 2012).

Kemampuan biomarker yang menjanjikan diilustrasikan dengan mengukur kadar serum Mn dan Fe secara bersamaan. Rasio Mn terhadap Fe baik dalam plasma (pMIR) maupun eritrosit (eMIR) terkait dengan paparan mangan di udara.

Tulang merupakan penyerap mangan alami, sehingga menjadikannya organ yang ideal untuk mempelajari efek paparan logam alami tersebut menggunakan analisis aktivasi neutron yang mampu mengukur konsentrasi mangan secara andal dalam tulang tangan.

Dalam konteks paparan baru-baru ini atau yang sedang berlangsung, MRI juga terbukti bermanfaat secara klinis bersamaan dengan pemindaian tulang baru. Mangan terakumulasi di dalam struktur ganglia basal. Globus

pallidus dapat dianalisis secara spesifik dengan menghitung sinyal berbobot T1 dan membandingkannya dengan materi putih kortikal frontal, yang disebut sebagai indeks pallidal. Paparan mangan kemudian dapat dikaitkan dengan tingkat intensitas sinyal yang dikuantifikasi oleh peningkatan indeks pallidal. Studi-studi ini tidak berkorelasi dengan hasil biologis, karena tidak satu pun dari populasi yang dianalisis menunjukkan efek klinis manganisme. Para peneliti yang sama juga mempelajari penggunaan studi resonansi magnetik yang ditingkatkan dengan spektroskopi. Teknologi ini memungkinkan kuantifikasi konsentrasi molekul di bagian mana pun dari otak. Spektroskopi resonansi magnetik menunjukkan peningkatan kadar GABA di talamus dan ganglia basal pasien. Penelitian yang dipresentasikan pada konferensi neurotoksisitas mangan tahun 2016 menggambarkan metodologi baru untuk identifikasi manganisme, termasuk penggunaan fMRI, pemindaian PET, dan metode baru menggunakan kadar mangan dan feritin dalam darah untuk mendeteksi akumulasi konsentrasi logam beracun di globus pallidus.

Prolaktin serum dapat digunakan sebagai biomarker aksi mangan pada neurotransmisi dopamin. Mangan bekerja pada sistem dopaminergik tuberoinfundibular yang memberikan penghambatan tonik terhadap sekresi prolaktin. Kadar prolaktin serum yang diamati pada pekerja yang terpapar mangan secara okupasional terbukti konsisten dengan studi mekanistik karena kadarnya secara signifikan lebih tinggi daripada pekerja yang tidak terpapar. Masih belum jelas apakah kadar prolaktin serum menunjukkan paparan baru-baru ini atau kumulatif. Tetapi satu penelitian tentang nilai prolaktin sebagai biomarker telah dipertanyakan karena kadar prolaktin serum tidak meningkat pada pekerja yang terpapar mangan di udara secara kronis (ATSDR, 2012).

Aktivitas superoksida dismutase (MnSOD) yang bergantung pada mangan dalam limfosit meningkat seiring dengan peningkatan asupan mangan. Telah disarankan bahwa enzim ini, bersamaan dengan kadar mangan serum, dapat membantu dalam menilai tingkat paparan mangan yang rendah dan sedang. MnSOD telah terbukti meningkat pada wanita

yang mengonsumsi 15 mg suplemen mangan/hari. MnSOD penting sebagai kemungkinan biomarker karena kadarnya dapat dikaitkan dengan kerusakan oksidatif. Sensitivitasnya sebagai biomarker bergantung pada faktor-faktor yang menginduksi stres oksidatif atau memengaruhi ketersediaan hayati mangan, termasuk diet tinggi asam lemak tak jenuh ganda dan olahraga fisik yang berat (ATSDR, 2012).

Efek kesehatan merugikan utama yang terkait dengan paparan mangan adalah efek pernapasan (radang paru-paru, pneumonia, penurunan fungsi paru-paru, dll.) dan sindrom neurologis manganisme serta efek neurologis praklinis. Meskipun efek pernapasan serupa dalam banyak studi paparan yang berbeda, tidak ada biomarker efek spesifik selain penurunan fungsi paru-paru. Penyakit yang berkembang sepenuhnya dapat didiagnosis berdasarkan pola gejala dan tanda neurologis yang khas, tetapi tanda dan gejala awal tidak spesifik untuk mangan. Pemeriksaan neurologis dan psikomotorik yang cermat bersamaan dengan paparan mangan yang diketahui dapat mendeteksi peningkatan kejadian tanda-tanda praklinis efek neurologis pada orang yang tampak sehat. Namun tanda-tanda ini tidak cukup spesifik untuk efek praklinis mangan untuk secara andal mengidentifikasi apakah seseorang telah terpapar kadar berlebih dalam jangka waktu yang lama. Selain itu, saat ini belum ada indikator biokimia yang tersedia untuk mendeteksi efek neurotoksik awal mangan. Tidak ada biomarker spesifik yang secara jelas menunjukkan paparan jangka panjang terhadap mangan berlebih (ATSDR, 2012).

Parkinsonisme idiopatik dan manganisme dapat sulit dibedakan karena beberapa kesamaan gejalanya. Parkinsonisme idiopatik ditandai oleh neurodegenerasi pada jalur dopaminergik nigrostriatal, sedangkan kerusakan yang disebabkan oleh manganisme terjadi pascasinaptik terhadap sistem nigrostriatal. PET dengan ¹⁸F-dopa memungkinkan diferensiasi antara manganisme dan parkinsonisme idiopatik pada pasien terisolasi dengan paparan mangan dengan mengindeks integritas jalur dopaminergik nigrostriatal (ATSDR, 2012).

Suatu studi mengevaluasi aktivitas monoamine oxidase (MAO) platelet dan dopamine β -hydroxylase (DBH) serum pada 11 pria yang terpapar mangan secara kerja melalui inhalasi di pabrik ferroalloy. Secara umum pekerja yang terpapar memiliki aktivitas MAO yang lebih rendah, tetapi aktivitas DBH yang serupa, dibandingkan dengan 15 pria kontrol yang tidak terpapar. Namun hubungan dosis-efek positif diamati pada kelompok yang terpapar antara *Cumulative Exposure Index* (CEI) dan aktivitas DBH ($r^2=0,40$, $p<0,05$). CEI memperhitungkan rerata konsentrasi mangan yang dapat dihirup atau total dalam debu setiap tahun, karakteristik ventilasi setiap area kerja, jumlah tahun yang dihabiskan setiap pekerja di area tertentu, dan semua area yang pernah dikunjungi pekerja selama riwayat pekerjaannya. DBH yang merupakan ekspresi pelepasan katekolamin, mungkin meningkat secara bergantung pada dosis sebagai respons terhadap penurunan pergantian MAO (ATSDR, 2012).

Penurunan ekskresi urin 17-ketosteroid (sebagai konsekuensi dari penurunan produksi testosteron) telah dicatat pada banyak pasien dengan tanda-tanda neurologis manganisme, tetapi belum ditentukan apakah perubahan ini dapat dideteksi sebelum terjadinya efek neurologis. Meskipun ekskresi urin mangan umumnya tidak berhubungan dengan asupan mangan oral, telah menyarankan bahwa konsentrasi mangan dalam serum dikombinasikan dengan aktivitas superoksida dismutase yang bergantung pada mangan limfosit, dapat membantu dalam menilai tingkat paparan mangan yang rendah dan sedang. Superoksida dismutase mangan diaktifkan oleh mangan, sehingga sensitif terhadap keseimbangan mangan secara keseluruhan. Peningkatan konsentrasi mangan akan memengaruhi peningkatan kadar superoksida dismutase mangan. Tidak ada hubungan yang jelas antara aktivitas superoksida dismutase dan efek berbahaya mangan, sehingga potensi kegunaan teknik ini sebagai biomarker efek memerlukan evaluasi lebih lanjut. (ATSDR, 2012)

Clara cell protein CC16 merupakan biomarker potensial untuk efek paru-paru akibat paparan MMT. Kerusakan sel Clara oleh MMT menyebabkan penurunan signifikan pada kadar protein ini dalam BALF, tetapi

tidak memengaruhi kadarnya dalam serum. Protein ini juga dapat dikuantifikasi dalam serum atau urin. Tetapi belum ada studi dosis-respons pada biomarker potensial ini yang telah dilakukan. Protein ini hanya dipelajari setelah pemberian MMT secara intraperitoneal. Tidak diketahui apakah kadar CC16 akan berubah setelah jalur paparan lainnya (ATSDR, 2012).



BAB 3

PELARUT ORGANIK

Senyawa Aromatik

Senyawa aromatik merupakan kelompok senyawa organik yang memiliki ciri khas berupa aroma tertentu serta stabilitas kimia yang unik (Andi et al., 2025). Keberadaannya telah lama menarik perhatian para ilmuwan dan ahli kimia karena tidak hanya ditemukan dalam berbagai produk alami, tetapi juga banyak diaplikasikan pada produk sintetis. Peran sentral senyawa ini dalam kimia organik menjadikannya salah satu kelas senyawa yang sangat penting untuk dipelajari. Ciri utama yang membedakan senyawa aromatik dari senyawa organik lainnya adalah adanya *aromaticity*, yaitu kestabilan khusus yang timbul dari susunan elektron pi yang terkonjugasi dalam struktur sikliknya.

Susunan ini menciptakan kestabilan ekstra serta sifat kimia yang khas, sehingga membuat senyawa aromatik lebih tahan terhadap reaksi adisi dan cenderung mengalami reaksi substitusi. Hal ini memungkinkan struktur cincin aromatik tetap terjaga meskipun senyawa tersebut mengalami transformasi kimia. Contoh senyawa aromatik yang paling dikenal adalah benzena, yang terdiri dari enam atom karbon dalam bentuk cincin dengan ikatan rangkap berselang-seling. Benzena dan turunannya, seperti toluena, naftalena, fenol, serta anilin, menjadi bahan dasar penting dalam sintesis berbagai senyawa organik. Kehadiran senyawa-senyawa ini sangat vital dalam berbagai industri, mulai dari farmasi, agrokimia, hingga ilmu material.

Dari segi sifat fisik dan kimia, senyawa aromatik umumnya memiliki stabilitas yang lebih tinggi dibandingkan senyawa non-aromatik dengan bobot molekul sebanding. Senyawa ini juga cenderung memiliki titik didih lebih tinggi serta tingkat reaktivitas yang berbeda, di mana reaksi substitusi lebih dominan dibandingkan reaksi adisi. Sifat khas inilah yang menjadikan senyawa aromatik sangat bernilai, baik dalam penelitian ilmiah maupun aplikasi industri, karena kestabilannya dapat dimanfaatkan untuk menghasilkan produk-produk dengan ketahanan dan kualitas yang lebih baik (Eka Cahya et al., 2024). Dengan keunikan struktur, sifat, dan aplikasinya, senyawa aromatik tetap menjadi salah satu topik penting dalam kimia organik modern, sekaligus membuka jalan bagi berbagai inovasi dalam pengembangan bahan baru dan teknologi di berbagai bidang.

Benzena

Struktur Benzena dan Jenis Industri

Benzena, atau benzol, merupakan hidrokarbon aromatik (C_6H_6) berbentuk cairan jernih tak berwarna dengan bau manis khas. Struktur molekulnya terdiri atas enam atom karbon yang membentuk cincin heksagonal planar, dengan masing-masing karbon terikat pada satu atom hidrogen. Senyawa ini sangat mudah menguap, mudah terbakar, dan hanya sedikit larut dalam air, menjadikannya hidrokarbon sederhana namun memiliki stabilitas

ikatan pi siklik kontinu yang unik. Karakteristik khusus ini memastikan benzena memenuhi aturan *Hückel*, sehingga ia digolongkan sebagai hidrokarbon aromatik yang sangat penting dalam kimia organik. Secara alami, benzena terdapat dalam minyak bumi dan merupakan salah satu bahan dasar petrokimia yang paling vital di seluruh dunia. Stabilitas ikatan rangkap terdelokalisasi ini (resonansi) memberikan energi yang sangat rendah dan menjadikannya kurang reaktif terhadap reaksi adisi dibandingkan alkena siklik biasa. Karena ikatan pi yang terdelokalisasi tersebut, benzena tidak memiliki ikatan tunggal dan rangkap tiga yang diskrit, melainkan enam ikatan yang identik, dengan panjang di antara ikatan tunggal dan rangkap. Sifat kimia yang stabil ini membuatnya menjadi pelarut non-polar yang sangat baik untuk banyak senyawa organik (Suryanayana *et al*, 2017).

Dalam bentuk murni, senyawa ini digunakan sebagai prekursor dalam produksi turunan kimia yang lebih kompleks, seperti etilbenzena, kumena, sikloheksana, dan nitrobenzena. Produksi global turunan-turunan ini mencapai miliaran kilogram per tahun, menegaskan peran yang sangat vital dari benzena dalam sektor industri manufaktur. Dalam penggunaannya, benzena menjadi bahan dasar penting bagi industri plastik, resin, serat sintesis (seperti nilon), pewarna, deterjen, obat-obatan, dan pestisida. Salah satu turunan utamanya adalah etilbenzena yang digunakan untuk membuat stirena, yang pada gilirannya merupakan bahan baku utama polistirena atau plastik EPS. Namun, benzena juga banyak ditemukan di udara, tanah, maupun air sebagai polutan, baik dari proses alami (misalnya letusan gunung berapi) maupun antropogenik (misalnya emisi industri dan pembakaran bahan bakar). Sebagai senyawa organik volatil (VOC) dengan tekanan uap yang tinggi, keberadaannya dalam bensin kini diawasi ketat dan penggunaannya sebagai aditif bahan bakar dibatasi secara global karena sifat karsinogenik yang berbahaya. Karena sifat volatilnya, benzena dapat dengan mudah berpindah dari tanah atau air permukaan ke atmosfer.

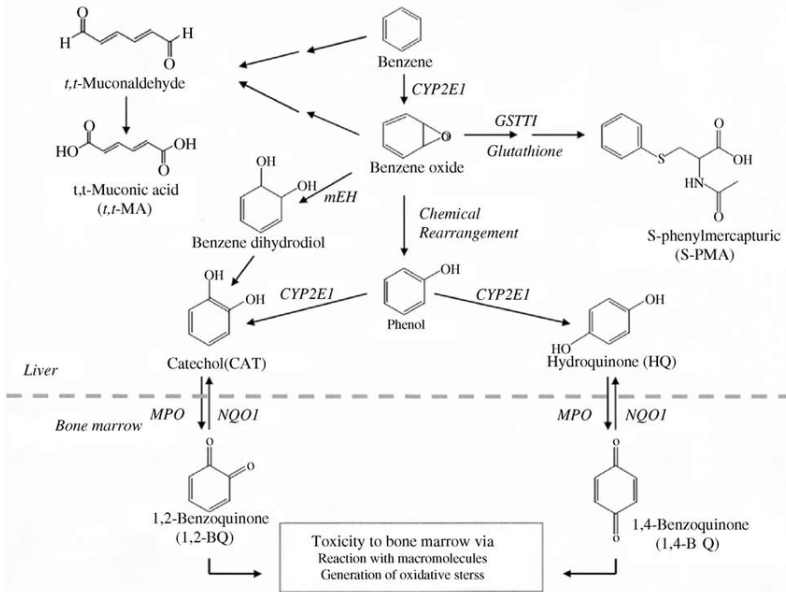
Toksikokinetik Benzena

Toksikokinetika adalah proses kinetika atau pergerakan toksikan di dalam tubuh, meliputi 4 tahapan proses yaitu Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi (ADME) (Luttrell, Jederberg and Still, 2008). Prinsip ADME menguraikan bagaimana suatu zat masuk ke dalam tubuh (absorpsi), menyebar ke berbagai organ dan jaringan (distribusi), diubah menjadi bentuk lain (metabolisme), dan dikeluarkan dari tubuh (ekskresi). Proses-proses ini menentukan bagaimana zat tersebut mempengaruhi organisme dan seberapa cepat tubuh dapat membersihkan zat tersebut (Setyawati, 2019).

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2024) menjelaskan rute utama paparan benzena pada manusia adalah melalui inhalasi atau pernapasan, meskipun kontak secara oral dan dermal juga memungkinkan. Volatilitasnya yang tinggi membuat benzena mudah menguap, menciptakan uap yang cenderung menumpuk di udara tertutup, terutama di lingkungan industri. Penyerapan melalui paru-paru sangat efisien, dengan perkiraan 40% hingga 50% benzena yang terhirup dapat diserap ke dalam aliran darah sistemik. Setelah masuk, benzena cepat terdistribusi, terutama ke jaringan lemak karena sifatnya yang lipofilik dan mudah larut dalam lemak, serta ke organ yang memiliki pasokan darah tinggi seperti sumsum tulang. Pekerja di sektor minyak bumi, manufaktur ban, cat, karet, percetakan, serta pembuatan sepatu, termasuk lingkungan laboratorium, memiliki risiko tinggi mengalami paparan kronis di lingkungan kerja. Sumber utama paparan bagi manusia berasal dari asap rokok (sekitar 50% paparan di AS), emisi kendaraan bermotor, stasiun pengisian bahan bakar, serta emisi industri, menunjukkan bahwa paparan terjadi baik di tempat kerja (*occupational*) maupun lingkungan umum (*environmental*) (ATSDR, 2024).

Metabolisme benzena terjadi terutama di hati melalui aksi enzim CYP2E1 yang bertanggung jawab mengubahnya menjadi metabolit pertamanya, benzena oksida. Reaksi oksidasi ini merupakan langkah bioaktivasi kritis yang mengubah benzena yang relatif inert menjadi spesies yang reaktif dan toksik. Benzena oksida kemudian diubah lebih lanjut menjadi berbagai metabolit reaktif seperti fenol (hidroksilasi pertama), hidrokuinon, dan

katekol dengan bantuan enzim lain termasuk NQO1, GSH (*Glutathione*), dan *Mieloperoxidase* (MPO). Fenol, sebagai produk utama, dapat dikonversi menjadi metabolit yang sangat reaktif seperti 1,2-benzoquinone dan 1,4-benzoquinone yang dikenal sebagai metabolit ultimat yang paling merusak. Benzoquinon ini adalah zat elektrofilik yang kuat, mampu mengikat secara kovalen pada makromolekul biologis seperti DNA, RNA, dan protein penting di sel darah dan sumsum tulang. Metabolit-metabolit reaktif tersebut diketahui mengganggu jalur biokimia penting dalam tubuh, terutama memicu kerusakan kromosom dan mutasi somatik pada sel darah dan sumsum tulang. Pada paparan dosis rendah, benzena cepat dimetabolisme dan diekskresikan, di mana detoksifikasi yang dimediasi oleh GSH berperan penting dalam mengkonjugasikan metabolit reaktif; namun, pada dosis tinggi, jalur metabolisme menjadi jenuh (saturasi). Kejenuhan ini menyebabkan benzena tidak terdetoksifikasi secara efektif, menumpuk di jaringan lemak, atau dikeluarkan dalam bentuk tidak berubah melalui udara pernapasan, sehingga meningkatkan risiko toksisitas sistemik jangka panjang.



Gambar 5. Benzena: jalur metabolisme dan toksisitas (Qingshan, et al. 2005)

Efek Toksik Benzena terhadap Kesehatan

Toksikodinamika menggambarkan interaksi dinamis suatu zat beracun dengan target biologis dan efek biologisnya. Target biologis, juga dikenal sebagai tempat kerja, dapat berupa protein pengikat, saluran ion, DNA, atau berbagai reseptor lainnya. Ketika suatu zat beracun masuk ke dalam organisme, ia dapat berinteraksi dengan reseptor-reseptor ini dan menghasilkan perubahan struktural atau fungsional. Mekanisme kerja zat beracun, sebagaimana ditentukan oleh sifat kimia zat beracun tersebut, akan menentukan reseptor mana yang ditargetkan dan efek toksik secara keseluruhan pada tingkat seluler dan tingkat organisme (Boelsterli, 2003).

Mahdalena dkk (2024) efek toksik paling utama dari benzena adalah hematotoksisitas, yakni kerusakan serius pada sumsum tulang, pabrik penghasil sel darah dan darah perifer. Kerusakan ini mengganggu hematopoiesis normal, proses pembentukan sel darah, yang menyebabkan penurunan produksi semua jenis sel darah. Kondisi ini mencakup anemia (kekurangan sel darah merah atau hemoglobin), leukopenia (penurunan sel darah putih, meningkatkan kerentanan infeksi), limfositopenia, serta berbagai kelainan sel darah lainnya yang secara kolektif mengindikasikan kegagalan sistem hematologi. Paparan kronis dan berkepanjangan sangat erat dikaitkan dengan perkembangan keganasan hematologi, termasuk leukemia mielogen akut (*AML*), limfoma *non-Hodgkin*, serta *multiple myeloma* pada orang dewasa. Secara spesifik, benzena diklasifikasikan sebagai karsinogen dengan kemampuan tinggi dalam memicu kanker darah dan penyakit kronis lainnya, menunjukkan tidak adanya ambang batas aman yang dapat diterima. Bukti epidemiologis dari studi kohort pekerja industri, klinis, dan laboratorium secara konsisten menunjukkan keterkaitan benzena dengan kondisi serius seperti anemia aplastik, sindrom mielodisplastik (*MDS*), serta potensi penyakit kardiovaskular sekunder.

Perkembangan riset kini menekankan toksikologi molekuler untuk memahami mekanisme dasar toksisitas benzena di tingkat sel dan gen. Salah satu jalur penting dalam toksisitas adalah oksidasi biologis yang menghasilkan benzena oksida yang bersifat stabil. Benzena oksida ini,

bersama metabolit selanjutnya seperti benzoquinon, dikenal sebagai metabolit elektrofilik yang sangat reaktif. Senyawa ini mampu berinteraksi dengan DNA dan protein struktural sel, menimbulkan aduk DNA (ikatan kovalen antara metabolit dengan DNA) yang menyebabkan mutasi berbahaya, menjelaskan peran utama metabolit oksidatif dalam sifat karsinogenik benzena. Genotoksisitas ini terjadi melalui berbagai mekanisme, termasuk pemutusan untai DNA (*DNA strand breaks*), gangguan *topoisomerase II*, yang merupakan enzim penting dalam replikasi DNA, dan perubahan pola metilasi DNA yang memengaruhi ekspresi gen yang menekan tumor. Selain itu, metabolit ini diketahui mengganggu fungsi mikrotubulus, yang merupakan komponen vital selama pembelahan sel (mitosis), mengakibatkan aneuploidi (jumlah kromosom yang tidak normal) dan aberasi kromosom struktural. Penelitian lebih lanjut telah menemukan bahwa paparan kronis benzena terbukti menimbulkan aberasi kromosom yang terukur pada leukosit dan sel punca sumsum tulang, dan kerusakan ini sangat berkorelasi dengan peningkatan insiden leukemia dan gangguan mielodisplastik, menegaskan benzena sebagai ancaman mutagenik yang serius.

Efek reproduksi akibat benzena pada manusia masih menjadi subjek penelitian, namun beberapa studi menunjukkan adanya gangguan pada fungsi reproduksi. Pada wanita, paparan telah dikaitkan dengan gangguan siklus menstruasi, penurunan kesuburan, hingga peningkatan risiko keguguran spontan. Bagi pria, paparan benzena berdampak negatif pada kualitas sperma, termasuk penurunan jumlah, motilitas, konsentrasi, serta volume semen. Bukti kerusakan DNA pada sperma pekerja yang terpapar telah dilaporkan, diperkuat oleh studi pada hewan yang menemukan penurunan berat testis dan kelainan janin. Evaluasi melalui pendekatan *Weight of Evidence* menunjukkan benzena tidak bekerja secara langsung pada jalur hormon seperti estrogen, androgen, maupun tiroid.

Biomarker Pemeriksaan Benzena

Paparan benzena pada manusia dapat dideteksi melalui berbagai metode *biomonitoring*, termasuk pengukuran langsung pada napas, darah, atau

urine. Pengukuran langsung benzena (senyawa induk) biasanya hanya efektif dalam 24 jam pertama pasca-paparan karena senyawa ini cepat dieliminasi dari tubuh melalui pernapasan dan biotransformasi di hati. Analisis benzena dalam udara napas (*breath analysis*) dapat memberikan gambaran paparan yang baru terjadi, namun metode ini memerlukan peralatan yang spesifik dan sensitif untuk menangkap senyawa yang mudah menguap. Untuk pemantauan jangka panjang yang lebih praktis, ilmuwan mengukur produk oksidasi enzimatis atau metabolitnya yang terkonjugasi dan terakumulasi dalam urine, yang secara efektif mencerminkan tingkat dan durasi paparan akumulatif selama beberapa hari. Metabolit-metabolit ini berfungsi sebagai biomarker paparan internal yang paling andal, karena mewakili dosis toksik yang benar-benar berhasil masuk dan diproses oleh tubuh (Baselt, 2004).

Contoh metabolit yang diukur meliputi asam mukonat (*trans,trans-muconic acid*), asam fenilmerkapturat (*S-phenylmercapturic acid*), fenol, katekol, hidrokuinon, dan 1,2,4-trihidroksibenzena. Di antara metabolit ini, asam fenilmerkapturat (S-PMA) dan asam mukonat (t,t-MA) dianggap sebagai biomarker yang paling spesifik dan sensitif untuk paparan benzena tingkat rendah. Asam mukonat merupakan produk metabolisme dari *trans,trans-mukonaldehida*, yang sendiri merupakan metabolit toksik sekunder dari benzena. Adanya metabolit-metabolit ini dalam urine, yang diukur menggunakan teknik seperti Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (HPLC) dan spektrometri massa, memungkinkan pemantauan paparan bahkan beberapa hari setelah paparan berakhir, sehingga sangat berharga dalam konteks keselamatan kerja. *American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH) (2009) menetapkan batas paparan biologis (*Biological Exposure Indices - BEIs*) untuk pekerja, yang spesifik mengacu pada konsentrasi metabolit tertentu dalam sampel biologis (misalnya, 500µg/g kreatinin untuk asam mukonat) sebagai indikator keberhasilan upaya pengendalian paparan.

Sejarah mencatat bahwa aktivitas karsinogenik benzena pertama kali diidentifikasi oleh farmakolog Swedia, C. G. Santesson, pada tahun 1897

melalui penelitian terhadap pekerja pabrik ban. Lima puluh tahun kemudian, *American Petroleum Institute* (API) pada tahun 1948 dengan tegas menyatakan bahwa satu-satunya konsentrasi benzena yang benar-benar aman adalah nol. Saat ini, *International Agency for Research on Cancer* (IARC) menempatkan benzena pada Grup 1 sebagai “terbukti karsinogenik pada manusia” dan secara resmi diakui oleh DHHS. Karena risiko yang teridentifikasi, *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) menetapkan batas paparan di ruang kerja sebesar 1 ppm selama 8 jam per hari. Regulasi ini diperkuat dengan batasan paparan jangka pendek 5 ppm selama 15 menit, mengingat risiko 5 kematian akibat leukemia per 1.000 pekerja pada paparan 1 ppm seumur hidup.

Selain melalui paparan udara, benzena juga dapat masuk ke dalam tubuh manusia lewat konsumsi air yang terkontaminasi. Kasus kontaminasi besar pernah terjadi di Harbin, Tiongkok (2005), ketika Sungai Songhua terkontaminasi benzena akibat ledakan pabrik di dekatnya. Pipa plastik yang terpapar panas juga dapat menjadi sumber pencemaran di sistem air minum, yang menunjukkan perlunya pengawasan infrastruktur. Bahkan, dalam kondisi tertentu, interaksi antara asam benzoat dan vitamin C dalam minuman ringan dapat menghasilkan benzena dalam jumlah kecil. *United States Environmental Protection Agency* (EPA) menetapkan batas maksimum benzena dalam air minum sebesar 0,005 mg/L, menegaskan perlunya pengendalian ketat pada sumber air dan bahan makanan.

Toluena

Struktur Toluena dan Jenis Industri

Toluena, juga dikenal sebagai toluol, merupakan senyawa hidrokarbon aromatik tersubstitusi dengan rumus kimia $C_6H_5CH_3$ (Meckenstock et al., 2016). Senyawa ini diperoleh dari minyak mentah maupun tar batubara melalui proses penyulingan minyak bumi, menjadikannya turunan benzena monosubstitusi. Toluena disingkat sebagai $PhCH_3$, di mana Ph melambangkan gugus fenil yang terikat pada gugus metil (CH_3). Nama sistematis

menurut IUPAC adalah metilbenzena, menunjukkan perannya sebagai bahan baku utama dalam industri kimia. Senyawa ini sangat penting dalam industri karena strukturnya yang sederhana namun serbaguna, menjadikannya pelarut dan prekursor kimia yang esensial.

Toluena dihasilkan secara komersial melalui beberapa metode, termasuk reformasi katalitik nafta ringan dan pyrolysis bensin. Keberadaan gugus metil pada cincin benzena membuatnya jauh lebih reaktif daripada benzena dalam reaksi substitusi elektrofilik aromatik. Struktur ini juga menjelaskan mengapa toluena cenderung lebih mudah dioksidasi dibandingkan benzena, yang memfasilitasi penggunaannya dalam sintesis kimia tertentu. Selain itu, gugus metil berperan penting dalam meningkatkan volatilitas dan sifat lipofilik senyawa ini dibandingkan dengan induknya, benzena. Pemahaman mendalam tentang struktur kimia toluena sangat krusial untuk memprediksi perilaku dan peran toksikologisnya dalam sistem biologis (Jörg et al., 2005).

Pada kondisi suhu kamar, toluena menampakkan diri sebagai cairan yang tidak berwarna dan sangat mudah menguap serta tidak larut dalam air. Senyawa ini memiliki sifat mudah terbakar dan ditandai dengan aroma khas seperti pelarut cat, yang bisa dideteksi pada ambang batas bau sekitar 2,9 hingga 8 ppm. Dengan berat molekul sebesar 92,15, volatilitas tinggi toluena menjadikannya cepat tersebar di udara saat terjadi paparan di lingkungan kerja. Kandungan toluena dalam bensin mencapai kisaran 5–7% dari total berat, sehingga pelepasannya ke lingkungan menjadi signifikan. Persentase yang tinggi ini membuatnya menjadi salah satu sumber utama emisi atmosfer, yang pada akhirnya memicu paparan luas bagi masyarakat.

Senyawa ini diklasifikasikan sebagai senyawa organik volatil (VOC), berkontribusi pada pembentukan ozon di permukaan tanah dan kabut asap perkotaan. Toluena memiliki tekanan uap yang relatif tinggi, yang memastikan difusi cepat ke udara, baik di lingkungan indoor maupun outdoor. Kontribusi toluena dalam formulasi bensin berperan sebagai agen anti-ketukan yang efektif, meningkatkan kinerja mesin pembakaran internal. Namun, saat kendaraan bermotor beroperasi, pelepasan uap toluena yang

belum terbakar ke atmosfer menjadi masalah serius. Upaya regulasi terus dilakukan untuk membatasi kandungan toluena dalam produk konsumen dan bahan bakar demi mitigasi dampak lingkungan dan kesehatan.

Toluena termasuk salah satu bahan kimia dengan tingkat produksi tertinggi di dunia. Kegunaan utamanya adalah sebagai prekursor untuk produksi benzena dan xilen melalui reaksi hidrodealquilasi dan transalkilasi. Ia juga berfungsi sebagai pelarut yang efektif untuk cat, pernis, perekat, tinta cetak, dan berbagai bahan kimia antara, menunjukkan peran sentralnya dalam manufaktur modern. Selain itu, toluena adalah aditif bensin yang penting untuk meningkatkan angka oktan, memberikan kontribusi besar terhadap kinerja bahan bakar. Dalam industri, senyawa ini juga ditemukan pada produk umum seperti cat kuku, pembersih kuas, penghapus noda, hingga bahan peledak TNT (Jörg et al., 2005).

Sebagai pelarut, toluena unggul karena kemampuannya melarutkan banyak zat organik non-polar tanpa bereaksi dengannya, menjadikannya ideal untuk berbagai proses coating dan ekstraksi. Dalam industri polimer, ia digunakan dalam pembuatan poliuretan dan bahan kimia seperti TDI (*Toluene Diisocyanate*). Produksi massal toluena di seluruh dunia menunjukkan ketergantungan yang signifikan dari sektor petrokimia global pada senyawa serbaguna ini. Karena peran gandanya sebagai bahan baku dan pelarut, fluktuasi harga minyak mentah sangat memengaruhi biaya produksi toluena di pasar internasional.

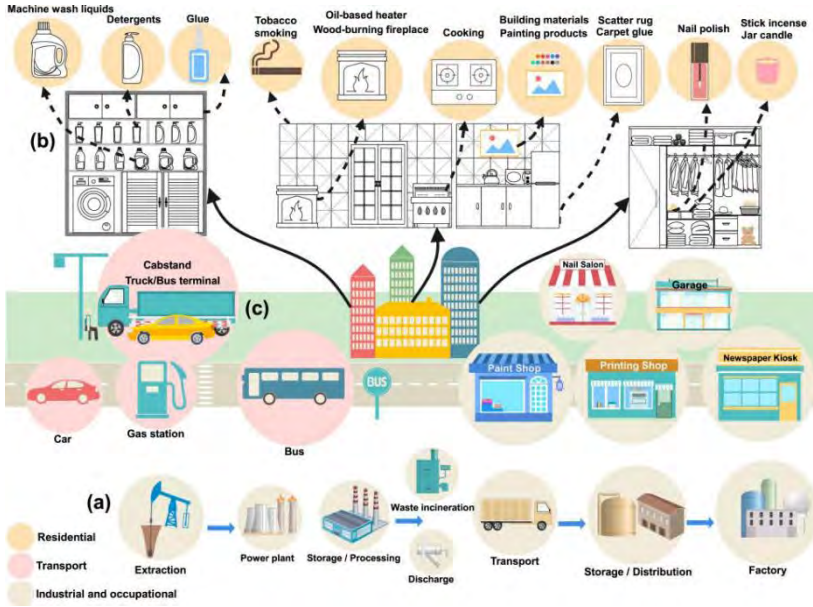
Di samping kegunaan industri, toluena juga memiliki berbagai aplikasi laboratorium dan khusus yang unik. Senyawa ini merupakan pelarut yang efektif untuk nanomaterial karbon, seperti nanotube dan fullerene, yang penting dalam penelitian material canggih. Ia juga digunakan sebagai bahan semen untuk kit polistirena serta berfungsi sebagai pendingin pada perangkat dingin natrium dalam sistem reaktor nuklir tertentu. Dalam biokimia, senyawa ini pernah digunakan untuk melisis sel darah merah guna mengekstrak hemoglobin untuk analisis lebih lanjut. Bahkan, pada masa lalu, toluena sempat dimanfaatkan dalam proses menghilangkan kokain dari daun coca untuk formulasi awal sirup Coca-Cola.

Toluena sangat dihargai dalam penelitian karena memiliki konstanta dielektrik yang rendah, sehingga sering digunakan untuk kalibrasi instrumen optik. Dalam skala pilot plant, toluena juga dimanfaatkan sebagai media perpindahan panas karena stabilitas termalnya yang baik pada suhu tinggi. Kasus historis penggunaannya untuk ekstraksi kokain dari daun coca merupakan contoh bagaimana sifat pelarutnya dimanfaatkan sebelum bahaya toksisitasnya dipahami sepenuhnya. Contoh lain dari penyalahgunaan non-rekreasional terjadi di Australia, di mana toluena pernah dicampur ke dalam bensin hingga 60% untuk menghindari pajak bahan bakar.

Toluena secara umum menggantikan benzena sebagai pelarut utama dalam banyak produk karena dianggap memiliki tingkat toksisitas yang relatif lebih rendah dan belum terbukti karsinogenik menurut EPA. Meskipun demikian, zat kimia ini secara serius sering disalahgunakan sebagai inhalan dengan tujuan untuk memicu efek euforia atau sniffer's high. Produk yang umum disalahgunakan secara rekreasional (ngelem) meliputi lem kontak, pengencer cat, dan pulpen koreksi yang mudah diakses. Dalam kasus penyalahgunaan, konsentrasi uap yang dihirup dapat melonjak hingga 50 kali lipat dari batas aman yang ditetapkan untuk lingkungan industri. Data menunjukkan bahwa penyalahgunaan ini banyak terjadi pada anak-anak dan remaja di Amerika Utara, khususnya pada laki-laki dengan rasio 10:1 dibandingkan perempuan (Cruz et al., 2009).

Penyalahgunaan toluena dikategorikan sebagai *abuse of volatile substances* dan sering menjadi masalah sosial yang rumit, terutama di kalangan masyarakat kurang mampu atau terabaikan. Efek psikoaktif yang cepat, murah, dan mudah diaksesnya produk-produk ini menjadikannya pilihan inhalan yang populer di kalangan remaja. Praktik sniffing yang dilakukan berulang kali meningkatkan risiko paparan kumulatif dan kerusakan organ yang tidak dapat dipulihkan. Sebagai respons, banyak negara telah memberlakukan pembatasan penjualan produk yang mengandung toluena tinggi, sering kali menargetkan anak di bawah umur. Konsentrasi ekstrem

yang dihirup selama penyalhgunaan jauh melampaui kemampuan tubuh untuk detoksifikasi, memicu kondisi toksisitas akut.



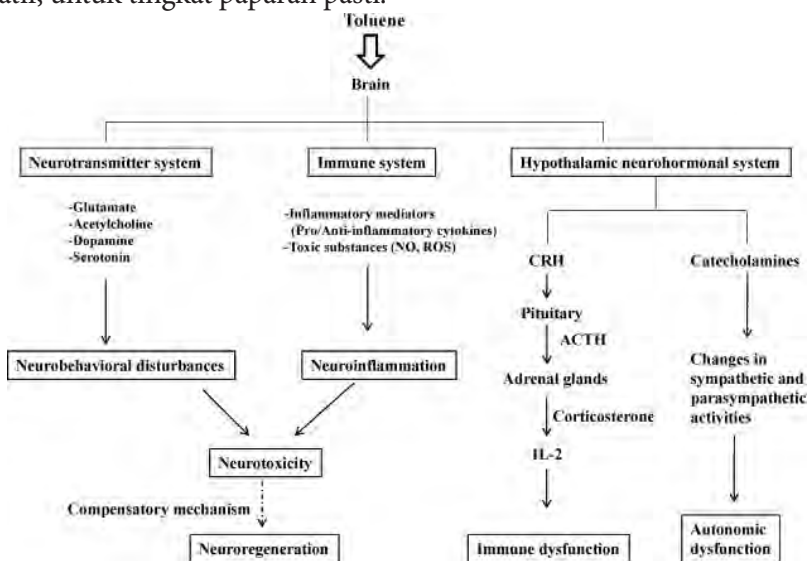
Gambar 6. Sumber emisi BTEX antropogenik (a) Lingkungan industri dan pekerjaan (b) Sumber perumahan (c) Sumber terkait transportasi (Meysam, et al. 2024).

Toksikokinetik Toluena

Toluena diserap dengan sangat cepat ke dalam tubuh manusia, utamanya melalui paru-paru dan saluran pencernaan, meskipun penyerapan sebagian kecil juga terjadi melalui kulit. Karena sifatnya yang lipofilik, toluena cepat terdistribusi dan menembus jaringan lemak, termasuk otak, sebelum dimetabolisme di hati. Toluena bertindak sebagai antagonis nonkompetitif pada reseptor NMDA, yang menjelaskan efek euforia dan disosiatifnya pada SSP. Selain itu, senyawa ini berfungsi sebagai modulator positif reseptor GABAA dan mengganggu saluran ion berpintu tegangan, memengaruhi keseimbangan saraf secara signifikan. Metabolit utama dari proses ini adalah asam hippurat, yang selanjutnya dikeluarkan dari tubuh melalui

urin, menjadikannya biomarker paparan biologis yang umum digunakan (Rajput et al., 2025).

Di hati, metabolisme toluena melibatkan oksidasi oleh enzim sitokrom P450 (khususnya CYP2E1), yang menghasilkan benzil alkohol. Benzil alkohol ini kemudian diubah lebih lanjut menjadi asam benzoat dan akhirnya dikonjugasikan dengan glisin untuk membentuk asam hippurat. Sekitar 60–80% toluena yang diserap diekskresikan sebagai asam hippurat, sementara sisanya diekskresikan tidak berubah melalui pernapasan. Waktu paruh eliminasi toluena bervariasi tergantung pada jaringan, tetapi akumulasi di jaringan lemak bisa memakan waktu berhari-hari untuk dibersihkan. Kecepatan metabolisme yang berbeda-beda antar individu menyebabkan biomarker seperti asam hippurat menjadi indikator kualitatif, bukan kuantitatif, untuk tingkat paparan pasti.



Gambar 7. Target Organ (Win Shwe, et al. 2010)

Efek Toksik Toluena terhadap Kesehatan

Paparan toluena, baik dalam dosis akut maupun kronis, memiliki efek merusak yang signifikan terhadap sistem saraf pusat (SSP). Gejala keracunan akut mencakup iritasi pada mata, kulit, dan saluran pernapasan,

selain gangguan neurologis seperti pusing, tremor, dan halusinasi visual maupun auditori. Paparan dosis rendah hingga sedang secara konsisten menimbulkan gejala sementara seperti kelelahan, mual, hilangnya nafsu makan, dan gangguan pendengaran/penglihatan warna. Pada tingkat paparan tinggi, inhalasi jangka pendek dapat menyebabkan kehilangan kesadaran, pneumonitis kimia, aritmia ventrikel, dan berpotensi memicu depresi pernapasan hingga kematian. Oleh karena itu, tingkat keparahan gejala akut sangat bergantung pada konsentrasi dan durasi paparan uap yang terjadi .

Efek euforia dan disosiatif pada paparan akut disebabkan oleh interaksi toluena dengan berbagai jalur neurotransmitter di otak. Gejala akut sering berkembang pesat, mulai dari rasa mabuk ringan hingga kehilangan kontrol motorik yang parah. Aritmia ventrikel adalah penyebab utama kematian mendadak pada inhalant abuse, seringkali dipicu oleh peningkatan sensitivitas miokard terhadap katekolamin. Selain itu, pneumonitis kimia dapat terjadi jika toluena cair terhirup, menyebabkan kerusakan parah pada jaringan paru-paru. Efek inhalan akut dapat menyerupai intoksikasi alkohol, tetapi risikonya jauh lebih besar karena potensi toksisitas kardiovaskular langsung (Cruz et al., 2009).

Pada kasus penyalahgunaan inhalan dengan dosis tinggi dan kronis, risiko kerusakan permanen pada SSP sangatlah tinggi dan mengancam jiwa. Kerusakan neurologis kronis ini ditandai oleh temuan demielinisasi difus, di mana lapisan pelindung sel saraf mulai rusak secara meluas, serta atrofi otak. Hasil pencitraan MRI pada pasien penyalahgunaan kronis sering menunjukkan kerusakan permanen pada serebelum, yang mengindikasikan gangguan serius pada koordinasi motorik dan keseimbangan tubuh. Selain kerusakan neurologis, paparan kronis juga diketahui dapat menginduksi berbagai gangguan metabolik dan kerusakan ginjal yang signifikan. Toksisitas sistemik dapat memicu asidosis tubulus ginjal distal dan hipokalemia, yang berujung pada kelumpuhan dan ketidakseimbangan elektrolit yang parah.

Kerusakan permanen pada serebelum (disebut cerebellar atrophy) dapat menyebabkan ataksia, kesulitan berjalan, dan disartria (gangguan bicara). Selain SSP, toluena kronis juga merusak organ lain, termasuk hati dan sumsum tulang, meskipun efek hepatotoksik dan hematotoksik tidak sejelas benzena. Kerusakan ginjal akibat asidosis tubulus ginjal distal (RTA) menyebabkan hilangnya kalium dan bikarbonat, yang menyebabkan asidosis metabolik dan hipokalemia yang fatal. Komplikasi ginjal dan neurologis ini menunjukkan betapa berbahayanya paparan toluena jangka panjang bagi fungsi vital tubuh.

Karena risiko kerusakan permanen ini, banyak negara, termasuk negara-negara Uni Eropa, telah memberlakukan larangan penjualan produk yang mengandung kadar toluena lebih dari 0,5% untuk membatasi akses penyalahgunaan. Meskipun demikian, secara lingkungan, toluena menunjukkan potensi penting untuk bioremediasi, sebuah proses alami yang bermanfaat. Beberapa jenis bakteri dan jamur, seperti *Cladophialophora*, *Exophiala*, dan *Cladosporium sphaerospermum*, diketahui mampu mendegradasi toluena dengan memanfaatkannya sebagai sumber karbon dan energi. Penegakan diagnosis paparan umumnya dilakukan melalui pemeriksaan kadar toluena dalam darah vena serta analisis metabolitnya dalam urin. Penatalaksanaan kasus toksisitas utamanya adalah terapi suportif, meliputi penghentian paparan total dan koreksi gangguan metabolik, hidrasi, serta pemantauan ketat fungsi vital.

Teknik bioremediasi menawarkan solusi ramah lingkungan untuk membersihkan tanah dan air yang tercemar toluena, memanfaatkan kemampuan mikroorganisme tertentu. Dalam konteks medis, tidak ada antidotum spesifik yang tersedia untuk toksisitas toluena, sehingga penanganan berfokus pada stabilisasi fisiologis pasien. Koreksi asidosis metabolik dan hipokalemia merupakan prioritas tinggi untuk mencegah aritmia jantung dan kelumpuhan. Secara keseluruhan, upaya pencegahan—melalui regulasi produk dan pendidikan publik bersama dengan penanganan medis suportif yang cepat, adalah kunci untuk memitigasi dampak buruk toluena.

Biomarker Pemeriksaan Toluena

Biomarker utama untuk paparan toluena adalah asam hipurat urin (Hippuric Acid - HA), namun karena dipengaruhi makanan, ortokresol urin (o-Cresol) dan toluena dalam darah kini lebih direkomendasikan, terutama o-Cresol karena hanya sedikit dipengaruhi asupan makanan. Toluena dimetabolisme menjadi asam benzoat dan kemudian diekskresikan dalam urin sebagai asam hipurat, namun o-Cresol urin menjadi biomarker yang lebih spesifik dan reliabel untuk memantau paparan kerja, dengan batas paparan biologis (BEI) 0,3 mg/g kreatinin (ACGIH, 2023).

Metabolit toluena dan cara pengukurannya:

1. Asam Hipurat Urin (HA)

Toluena dimetabolisme menjadi asam benzoat, lalu dikonjugasikan dengan glisin dan diekskresikan sebagai asam hipurat. Kelemahan pemeriksaan biomarker HA dipengaruhi konsumsi makanan (misal: asam benzoat), membuatnya kurang ideal untuk pengukuran paparan spesifik.

2. Ortokresol Urin (o-Cresol)

Merupakan metabolit lain dari toluena. Keunggulan hanya sedikit dipengaruhi makanan, sehingga lebih spesifik untuk paparan toluena. BEI (*Biological Exposure Index*): 0,3 mg/g kreatinin (ACGIH 2023).

Batas paparan biologis (BEI) toluena menurut ACGIH 2023:

1. Toluena Darah: 0,02 mg/L
2. Toluena Urin: 0,03 mg/L

Untuk pemantauan paparan toluena di lingkungan kerja, ortokresol urin dan toluena darah/urin adalah biomarker yang lebih disukai daripada asam hipurat karena spesifisitasnya yang lebih tinggi, meskipun asam hipurat tetap menjadi metabolit utama (ATSDR, 2017).

Xilena

Struktur Xilena dan Jenis Industri

Xilena, yang secara kimia dikenal sebagai dimetilbenzena, merupakan senyawa aromatik penting dengan rumus $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4$ yang berasal dari substitusi dua atom hidrogen pada cincin benzena oleh gugus metil. Proses substitusi ini menghasilkan tiga isomer struktural utama, yaitu orto-, meta-, dan para-xilena, yang bila bercampur sering disebut xylol. Secara fisik, xilena berwujud cairan tidak berwarna, mudah terbakar, agak berminyak, dan memancarkan bau khas aromatik. Senyawa ini sangat bernilai dalam skala industri, tetapi campurannya yang dikenal sebagai mixed xylenes juga mengandung etilbenzena. Seperti benzena dan toluena, xilena juga menjadi komponen utama dalam berbagai bahan bakar seperti bensin dan minyak bakar (Shannon et al., 2007).

Proses substitusi pada cincin benzena menentukan penamaan dari ketiga isomer xilena berdasarkan posisi gugus metil, yakni pada posisi 1,2; 1,3; atau 1,4. Xilena diklasifikasikan sebagai hidrokarbon aromatik dan berperan sebagai intermediat kunci dalam berbagai sintesis kimia. Sifat kimianya menunjukkan volatilitas yang lebih rendah dibandingkan benzena, namun memiliki tingkat kemudahan terbakar yang tinggi sehingga memerlukan penanganan khusus. Xilena berfungsi sebagai pelarut non-polar yang unggul, menjadikannya ideal untuk melarutkan senyawa organik yang bersifat lipofilik. Keberadaannya di dalam bahan bakar meningkatkan nilai oktan (*octane rating*) pada bensin, yang menuntut pemantauan kesehatan dan lingkungan yang cermat.

Sebagai petrokimia penting, xilena diproduksi secara global melalui proses reforming katalitik dan karbonisasi batubara. Mixed xylenes umumnya mengandung xilena sebesar 0,5–1% dalam minyak mentah dan diproduksi dalam volume jutaan ton per tahun di fasilitas besar di seluruh dunia. Dalam industri BTX (benzena, toluena, xilena), p-xilena adalah produk paling bernilai karena menjadi prekursor utama untuk pembuatan asam tereftalat, bahan baku utama poliester dan botol PET. o-Xilena

dimanfaatkan secara khusus untuk menghasilkan anhidrida ftalat, sedangkan m-xilena kurang banyak permintaannya karena hanya menghasilkan asam isoftalat. Secara komersial, xilena yang diperdagangkan seringkali tercemar senyawa organik lain dalam jumlah kecil, seperti etilbenzena, toluena, dan fenol, yang perlu diperhatikan dalam aplikasinya (Fabri, 2000).

Sumber utama xilena adalah melalui reforming naphtha minyak bumi, dengan proses pirolisis dan coal tar sebagai sumber sekunder yang penting. Proses BTX telah lama diakui sebagai rute petrokimia inti untuk memproduksi xilena dalam skala industri yang besar. p-Xilena memerlukan proses pemisahan dengan kemurnian tinggi menggunakan teknologi khusus, seperti kristalisasi atau adsorpsi, untuk memenuhi kebutuhan industri polimer. Permintaan besar untuk p-xilena didorong oleh perannya sebagai prekursor dimetil tereftalat (DMT) dan asam tereftalat (PTA), yang esensial untuk serat poliester. Kontaminasi xylol komersial dengan zat seperti etilbenzena, toluena, dan fenol dapat memengaruhi titik didih dan kinerja pelarutnya secara keseluruhan.

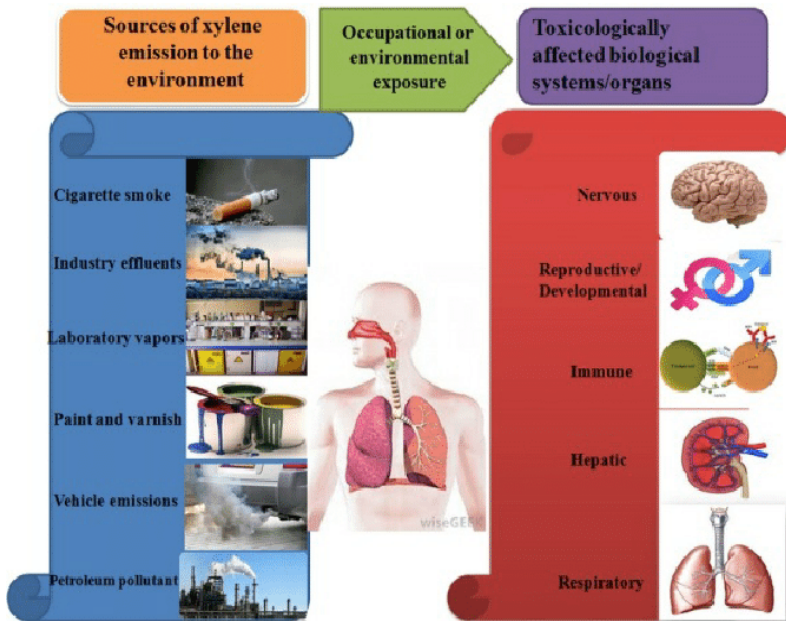
Xilena memiliki aplikasi yang luas sebagai pelarut dalam berbagai sektor industri, termasuk percetakan, industri karet, produksi perekat, serta formulasi pengencer cat dan pernis. Dalam kegiatan konservasi seni, xilena sering dipilih karena kemampuannya memberikan proses pengeringan yang lebih lambat pada pelarut, menjadikannya agen yang serbaguna. Senyawa ini juga berfungsi sebagai agen pembersih yang efektif untuk material sensitif seperti baja, wafer silikon, dan sirkuit terpadu. Penggunaan xilena di laboratorium juga vital, antara lain sebagai bath pendingin dengan es kering dan sebagai penghilang minyak imersi pada lensa mikroskop. Selain itu, dalam proses histologi, xilena bertindak sebagai agen clearing esensial untuk menghilangkan parafin dari jaringan sebelum dilakukan pewarnaan.

Sebagai pelarut polimer sintesis yang efektif, xilena ideal untuk formulasi pelapis dan lapisan pelindung, seperti cat dan pernis industri. Dalam industri percetakan, ia dihargai karena sifatnya yang cepat kering dan kemampuan pelarutan pigmen yang kuat dalam tinta. Kekuatan

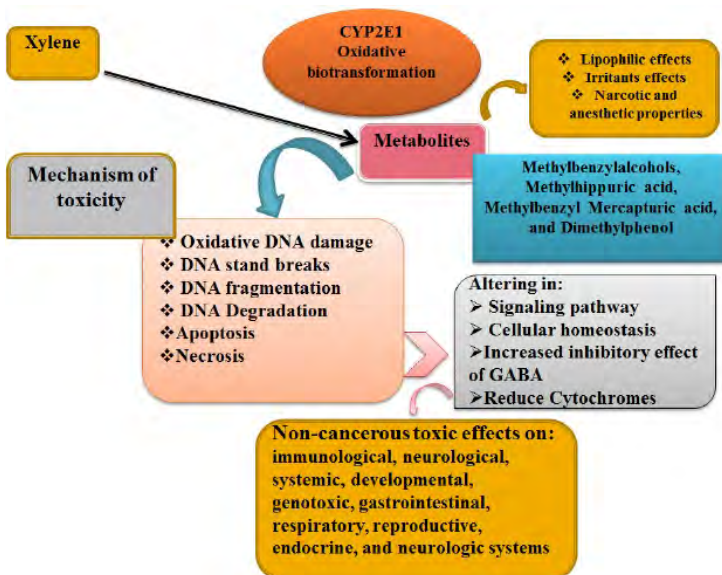
pembersihannya juga dimanfaatkan dalam industri minyak bumi untuk melarutkan deposit parafin yang terbentuk di dalam pipa penyaluran minyak. Kecepatan penguapan xilena yang terkontrol memberikan manfaat untuk menghasilkan lapisan film yang halus pada berbagai finishing industri. Pemanfaatan m-xilena untuk membuat resin alkid merupakan salah satu contoh pemanfaatan turunannya dalam industri polimer dan pelapis (Sulistiyono, 2015).

Toksikokinetik Xilena

Xilena dikategorikan sebagai pelarut dengan toksisitas akut sedang, di mana nilai LD50 oral pada tikus telah tercatat sekitar 4300 mg/kg. Penyerapan ke dalam tubuh terjadi terutama melalui inhalasi, sebagian kecil melalui saluran pencernaan, dan relatif sedikit melalui kontak dermal. Setelah diserap, senyawa ini akan didistribusikan sesuai dengan aliran darah dan kandungan lipid jaringan, yang mempengaruhi ketersediaannya di berbagai organ. Metabolisme utama xilena berlangsung di hati dengan bantuan enzim sitokrom P-450, yang mengubahnya menjadi asam metilhipurat sebagai metabolit utama. Sebagian besar metabolit ini diekskresikan melalui urin dalam dua fase, cepat dan lambat dengan eliminasi sekitar 70–80% selesai dalam 24 jam (Fabri, 2000).



Gambar 8. Jalur pelepasan xilena ke lingkungan dan efek toksiknya terhadap kesehatan manusia dari perspektif sistem biologis. (Niaz, et al.2015)



Gambar 9. Metabolisme xilena, mekanisme toksitas, dan efek kesehatan toksik pada sistem biologis. (Niaz, et al.2015)

Penyebaran xilena ke seluruh tubuh cepat, dipicu oleh sifatnya yang lipofilik, sehingga mudah menembus membran biologis termasuk sawar darah-otak. Distribusi awal terjadi secara cepat ke organ-organ yang perfusinya baik, seperti otak dan hati, diikuti oleh akumulasi yang lebih lambat pada jaringan lemak. Proses biotransformasi di hati dimulai dengan oksidasi gugus metil yang dikatalisis oleh sistem enzim sitokrom P-450, terutama CYP2E1. Jalur oksidasi minor menghasilkan xilenol melalui hidroksilasi cincin, namun jalur utama melibatkan konjugasi dengan glisin untuk membentuk asam metilhipurat (MHA). Pola ekskresi dua fase mencerminkan eliminasi cepat dari kompartemen sentral dan eliminasi yang lebih lambat dari jaringan yang kaya lipid.

Ambang bau xilena bervariasi tergantung pada jenis isomernya, dengan nilai 3,7 ppm untuk m-xilena, 0,17 ppm untuk o-xilena, dan 0,47 ppm untuk p-xilena. Paparan bersama dengan pelarut organik lain, seperti metil etil keton atau toluena, diketahui dapat meningkatkan kadar xilena dalam darah. Interaksi ini menunjukkan adanya kompetisi enzimatik di hati, yang juga dibuktikan dengan penurunan ekskresi asam metilhipurat setelah paparan bersama. Selain itu, konsumsi alkohol juga terbukti dapat memperlambat metabolisme xilena, memperpanjang durasi keberadaannya dalam sistem tubuh. Xilena merupakan iritan kulit yang dapat menghilangkan minyak alami tubuh dan meningkatkan permeabilitas kulit terhadap bahan kimia lain, sehingga memerlukan perlindungan diri.

Ambang bau rata-rata sekitar 1,0 ppm pada xilena umumnya lebih rendah daripada batas paparan kerja, yang seharusnya memberikan peringatan alami akan kehadirannya di udara. Namun, paparan yang berkepanjangan pada konsentrasi tinggi dapat menyebabkan kelelahan penciuman (olfactory fatigue), menjadikan bau sebagai indikator keamanan yang tidak dapat diandalkan. Co-paparan dengan pelarut lain, seperti metil etil keton (MEK) atau toluena, menghambat metabolisme xilena karena kompetisi enzim P-450 yang sama. Penghambatan metabolisme ini mengakibatkan konsentrasi xilena yang lebih tinggi dan berdurasi lebih lama dalam darah, memperburuk efek pada SSP. Pada kulit, xilena melarutkan lapisan

pelindung lipid (*stratum corneum*), menyebabkan kekeringan dan retak (*defatting*), yang secara signifikan meningkatkan penyerapan dermal.

Efek Toksik Xilena terhadap Kesehatan

Efek utama paparan xilena adalah depresi pada sistem saraf pusat (SSP), yang menunjukkan gejala serupa dengan keracunan hidrokarbon volatil lain. Gejala ini mencakup sakit kepala, pusing, kelelahan, mual, gangguan memori, hingga kehilangan koordinasi dan euforia ringan pada paparan 200–500 ppm. Paparan akut juga sering menyebabkan iritasi pada mata, kulit, dan saluran pernapasan, serta dapat memicu hiperemia konjungtiva dan kekeruhan kornea jika terjadi kontak langsung. Paparan kronis dikaitkan dengan potensi gangguan fungsi paru dan munculnya gangguan neuropsikiatrik ringan, termasuk insomnia dan gangguan pendengaran. Dalam kasus paparan sangat tinggi yang jarang terjadi, dampak yang berpotensi fatal dapat timbul akibat komplikasi seperti edema paru dan nekrosis hati (Draper & Bamio, 2009).

Mekanisme depresi SSP terjadi karena xilena bertindak seperti anastesi umum, yang memengaruhi fluiditas membran saraf. Efek neurologis ini, seperti kelelahan dan inkoordinasi, menimbulkan risiko kecelakaan yang signifikan di lingkungan kerja. Uap pelarut yang kuat juga mengiritasi seluruh saluran pernapasan, memicu batuk dan kesulitan bernapas. Perkembangan vakuola kornea yang khas pada stroma anterior adalah tanda pasti dari paparan mata secara langsung. Paparan jangka panjang pada tingkat rendah dapat menyebabkan gejala neuropsikiatrik yang persisten, seperti perubahan suasana hati dan insomnia, yang dikenal sebagai solvent ensefalopati. Kasus yang sangat parah dapat memicu krisis sistemik yang mengancam jiwa, ditandai dengan edema paru non-kardiogenik dan nekrosis hati yang parah.

Secara umum, xilena tidak diklasifikasikan sebagai zat genotoksik maupun karsinogenik berdasarkan data ilmiah yang tersedia. Meskipun demikian, pada konsentrasi yang sangat tinggi, senyawa ini berpotensi menimbulkan toksisitas hati dan ginjal, meskipun efek ini biasanya bersifat

sementara. Untuk memantau paparan pekerja, xilena dapat dideteksi dalam darah dan udara alveolar, tetapi biomarker utama yang paling umum digunakan adalah asam metilhipurat dalam urin. Konsentrasi biomarker urin ini menunjukkan korelasi yang baik dengan tingkat paparan kerja, khususnya jika sampel dikumpulkan pada akhir shift kerja. *Biological Exposure Index* (BEI) yang diakui untuk xilena telah ditetapkan sebesar 1,5 g asam metilhipurat per gram kreatinin urin sebagai standar pengawasan.

Konsensus internasional menyatakan bahwa xilena tidak menyebabkan mutasi genetik (genotoksisitas) dalam pengujian standar, yang menjadi dasar penting klasifikasinya. Namun, paparan tinggi secara akut dapat membebani kapasitas metabolisme hati dan ginjal, menyebabkan toksisitas sementara. Organ-organ ini menunjukkan peningkatan enzim sementara dan gangguan fungsi ringan, yang umumnya dapat pulih setelah paparan dihentikan. Toksisitas transient ini menekankan pentingnya mempertahankan batas paparan di bawah tingkat yang menyebabkan kelebihan beban metabolik. Biomonitoring MHA dalam urin menawarkan ukuran yang lebih stabil dari total dosis yang diserap, dibandingkan pengukuran xilena di udara alveolar. Kepatuhan terhadap BEI sangat penting untuk mencegah timbulnya masalah kesehatan terkait xilena, baik yang akut maupun kronis.

Dalam kasus paparan mata, tata laksana klinis yang paling utama adalah melakukan irigasi segera dan terus menerus menggunakan larutan saline atau Ringer laktat. Apabila terjadi edema kornea yang signifikan, terapi steroid topikal dapat dipertimbangkan oleh profesional medis untuk meminimalkan kerusakan. Untuk paparan inhalasi akut, penanganan bersifat suportif, dan eliminasi yang ditingkatkan tidak direkomendasikan karena tidak adanya antidot khusus. Xilena mengalami reaksi kimia pada gugus metil dan cincin aromatiknya, menghasilkan turunan seperti ester ftalat yang memiliki peranan besar dalam industri polimer. Secara keseluruhan, meskipun xilena memegang peran vital dan strategis dalam industri kimia modern, sifat toksiknya menuntut pengawasan ketat dan penerapan standar keselamatan kerja yang konsisten demi melindungi kesehatan masyarakat dan pekerja.

Prinsip penanganan klinis pada keracunan akut adalah suportif, mengingat tidak adanya antidot spesifik yang tersedia untuk xilena. Untuk paparan mata, kecepatan dan durasi irigasi dengan saline sangat penting dalam mencegah kerusakan jangka panjang pada kornea. Paparan inhalasi memerlukan pemindahan segera dari sumber kontaminasi dan tindakan untuk memastikan oksigenasi serta jalan napas yang adekuat. Eliminasi yang ditingkatkan (*enhanced elimination*), seperti dialisis, tidak efektif karena sifat xilena yang sangat lipofilik dan distribusinya yang cepat ke jaringan. Jika gejala sistemik atau neurologis menetap, pemantauan fungsi pernapasan dan jantung secara berkelanjutan menjadi sangat diperlukan. Adalah kewajiban industri untuk memastikan kepatuhan yang ketat terhadap standar keselamatan dan kesehatan kerja (OSHA), termasuk penggunaan alat pelindung diri (APD) yang tepat, seperti sarung tangan tahan pelarut.

Biomarker Pemeriksaan Xilena

Biomarker xilena adalah senyawa hasil metabolisme xilena dalam tubuh, terutama asam metilhippurat (MHA) dalam urin, yang digunakan untuk mengukur tingkat paparan xilena pada seseorang, menunjukkan gejala seperti sakit kepala atau kelelahan. Penelitian juga mengidentifikasi biomarker genetik potensial seperti perubahan ekspresi gen dan pola metilasi DNA, namun MHA di urin adalah biomarker yang umum diukur (Kim et al, 2016).

Asam Metilhippurat (MHA) Ini adalah biomarker utama paparan xilena. xilena dimetabolisme menjadi MHA (seperti 2-MHA dan 3,4-MHA) yang kemudian diekskresikan dalam urin. Pengukuran MHA diukur dalam urin menggunakan teknik seperti *liquid chromatography-tandem mass spectrometry* (LC-MS/MS) untuk kuantifikasi akurat, seringkali disesuaikan dengan kreatinin urin. (Ridcho dan Ema, 2018).

Etilbenzena

Struktur Etilbenzena dan Jenis Industri

Etilbenzena merupakan anggota penting dari keluarga hidrokarbon aromatik, dikenal karena cincin benzena yang terikat pada gugus etil ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$). Kehadiran cincin aromatik ini memberikan stabilitas kimia sekaligus menentukan sifat kelarutannya yang hidrofobik dan volatilitas tinggi. Secara fisik, ia adalah cairan tidak berwarna yang memiliki bau manis yang khas, sering digambarkan mirip dengan bensin atau pelarut aromatik lain. Klasifikasi sebagai cairan mudah terbakar Kelas 3, Kelompok Pengemasan II, menekankan perlunya penanganan yang sangat hati-hati selama transportasi dan penyimpanan. Sifat fisik ini, termasuk titik didihnya yang relatif rendah, mendukung perannya sebagai komponen yang mudah menguap dalam banyak formulasi industri dan bahan bakar (ATSDR, 2010).

Table 1. Occupational exposure limits (OELs) dan biological exposure indices (BEIs) BTEX (Soleimani, 2020)

Chemicals	TLV-TWA ^a (ppm)	PEL-TWA ^b (ppm)	REL-TWA ^c (ppm)	Metabolites	BEIs ^d	Sampling time
Benzene	0.5	1.0	0.1	tt-MA	500 µg/g creatinine	End of shift
				PMA	25 µg/g creatinine	End of shift
Toluene	20	200	100	Toluene in blood	0.02 mg/L	Prior to last shift of workweek
				Toluene in urine	0.03 mg/L	End of shift
				o-cresol	0.3 mg/g creatinine	End of shift
Ethylbenzene	20	100	100	MA + PGA	0.15 g/g creatinine	End of shift at end of workweek
Xylene	100	100	100	MHA	1.5 g/g creatinine	End of shift

^aACGIH – threshold limit value-time weighted average

^bOSHA – permissible exposure limit-time weighted average

^cNIOSH – recommended exposure limit-time weighted average

^dBEIs – biological exposure indices

Senyawa ini diproduksi dalam volume yang sangat tinggi secara global, dengan ratusan metrik ton dihasilkan setiap tahun di Amerika Serikat saja, mencerminkan nilai strategisnya. Sebagian besar produksi diarahkan untuk sintesis stirena, namun sisa etilbenzena yang tidak bereaksi sering ditemukan sebagai kontaminan di produk sampingan. Pelepasan ke lingkungan terjadi secara berkelanjutan, terutama dari proses industri dan pembakaran tidak sempurna, seperti pada emisi knalpot kendaraan bermotor. Keberadaannya dalam bahan bakar bensin sebagai aditif atau kontaminan alami menjamin paparan publik yang luas melalui pompa

bensin dan kualitas udara di perkotaan. Dengan demikian, etilbenzena dikategorikan sebagai bahan kimia berprioritas tinggi yang memerlukan pemantauan ketat, baik di tempat kerja maupun di lingkungan umum.

Di lingkungan, volatilitas tinggi etilbenzena menyebabkan senyawa ini cepat berpindah dari air atau tanah ke atmosfer, menjadikannya polutan udara utama. Proses degradasi utamanya terjadi di udara, di mana ia bereaksi dengan radikal hidroksil yang dihasilkan oleh sinar matahari (fotodegradasi). Reaksi kimia ini biasanya memakan waktu sekitar tiga hari untuk mengurai senyawa tersebut menjadi produk yang lebih sederhana. Produk hasil penguraian ini, sayangnya, sering berkontribusi pada pembentukan kabut asap (smog) fotokimia yang membahayakan kualitas udara perkotaan. Dalam hal air tanah, etilbenzena sangat rentan terhadap kebocoran tangki penyimpanan bawah tanah, karena mobilitasnya yang tinggi di lapisan tanah (ATSDR, 2010).

Konsentrasi etilbenzena menunjukkan disparitas yang signifikan antara lingkungan luar dan dalam ruangan, mencerminkan sumber paparannya yang berbeda. Sementara udara pedesaan menunjukkan konsentrasi median serendah 0,01 ppb, udara di dalam ruangan dapat mencapai 1,0 ppb, berpotensi karena pelepasan dari produk-produk konsumen. Kehadirannya dalam air tanah menjadi perhatian serius, terutama di sekitar lokasi pembuangan limbah atau sumur rumah tangga yang terletak dekat kebocoran bahan bakar. Meskipun etilbenzena terurai di perairan permukaan, laju degradasi di air tanah cenderung lambat, memungkinkan persistensi kontaminasi yang lebih lama. Dengan sifat eksplosifnya dan kemampuan membentuk uap berbahaya, penanganannya tidak hanya melibatkan risiko toksikologi tetapi juga risiko keselamatan kerja yang parah.

Fungsi utama etilbenzena terletak pada perannya yang hampir eksklusif sebagai bahan baku dalam industri stirena, yang merupakan monomer vital. Stirena yang dihasilkan kemudian digunakan untuk memproduksi polistirena, sebuah bahan plastik termoplastik yang aplikasinya sangat luas, termasuk kemasan dan isolasi. Dehidrogenasi katalitik etilbenzena adalah proses yang sangat efisien, yang telah menjadi tulang punggung industri

polimer selama beberapa dekade. Ketergantungan industri global terhadap etilbenzena untuk stirena sangat tinggi, mencapai lebih dari 99% total produksinya per tahun, seperti yang tercatat pada 2012. Ini menjadikan etilbenzena sebuah komoditas petrokimia yang strategis dan indikator penting bagi kesehatan sektor manufaktur plastik (ATSDR, 2010).

Dalam sektor energi, etilbenzena berfungsi sebagai aditif bensin yang efektif, berperan sebagai anti-knock agent yang meningkatkan kualitas pembakaran bahan bakar. Penambahan senyawa ini membantu menaikkan angka oktan bensin, yang memungkinkan mesin beroperasi pada rasio kompresi yang lebih tinggi tanpa mengalami ketukan merusak. Fungsi kimia penting lainnya adalah perannya sebagai prekursor dalam produksi etilbenzena hidroperoksida melalui proses autooksidasi. Hidroperoksida ini sangat berharga sebagai inisiator radikal dalam reaksi polimerisasi dan juga sebagai reagen untuk sintesis senyawa lain. Kontribusi ganda etilbenzena pada sektor energi dan bahan kimia menunjukkan utilitasnya yang luas melampaui produksi stirena.

Sebagai pelarut aromatik, etilbenzena menunjukkan daya larut yang sangat baik untuk berbagai resin dan polimer, menjadikannya komponen penting dalam formulasi cat dan tinta. Sifatnya yang mudah menguap membantu mempercepat proses pengeringan pada cat dan lapisan, sebuah karakteristik yang dihargai dalam industri pelapis. Dalam produksi karet sintetis dan selulosa asetat, senyawa ini digunakan untuk melarutkan bahan baku kompleks, memfasilitasi proses manufaktur yang efisien. Penggunaan yang kurang umum tetapi vital adalah injeksi etilbenzena ke dalam tanah untuk membantu pemulihan gas di lapangan minyak dan gas alam, memanfaatkan kekuatan solvasi hidrokarbonnya. Ragam aplikasi ini menegaskan bahwa paparan pekerja terjadi tidak hanya di pabrik stirena, tetapi juga di berbagai fasilitas produksi lain.

Keberadaan etilbenzena sebagai komponen asap rokok merupakan jalur paparan konsumen yang tidak terhindarkan, menambah kekhawatiran kesehatan masyarakat. Meskipun dalam jumlah kecil, paparan dari asap rokok, baik aktif maupun pasif, berkontribusi pada total beban etilbenzena

dalam tubuh. Skala produksi etilbenzena yang masif di Amerika Serikat dan seluruh dunia menggarisbawahi posisinya sebagai fondasi ekonomi dalam sektor petrokimia. Nilai ekonominya yang tinggi sering kali berlawanan dengan upaya regulasi yang ketat, menyoroti konflik kepentingan antara pertumbuhan industri dan perlindungan kesehatan. Oleh karena itu, etilbenzena mewakili studi kasus kompleks di mana manfaat industri harus diseimbangkan secara hati-hati dengan risiko toksikologi dan lingkungan yang ditimbulkannya.

Toksikokinetik Etilbenzena

Pernapasan adalah rute utama paparan manusia. Etilbenzena diserap dengan cepat dan efisien melalui paru-paru. Sekitar 49-64% dari uap yang dihirup ditahan (retensi) oleh tubuh. Cairan etilbenzena juga dapat diserap melalui kulit. Kecepatan penyerapan melalui kulit dilaporkan sekitar 22-33 mg/cm²/jam (IARC, 2000).

Sifatnya yang lipofilik (larut lemak), etilbenzena mudah didistribusikan ke seluruh tubuh melalui aliran darah. Senyawa ini cenderung menumpuk di jaringan lemak, sumsum tulang, hati, dan ginjal (ATSDR, 2010).

Metabolisme etilbenzena terjadi terutama di hati melalui enzim sitokrom P450 (CYP2E1 dan CYP1A2). Proses utama melalui rantai samping etilbenzena dioksidasi menghasilkan 1-feniletanol. 1-feniletanol kemudian diubah menjadi asam mandelat (mandelic acid) dan asam fenilgliksilat (phenylglyoxylic acid). Metabolit lainnya termasuk asam benzoat dan konjugat glukuronida (EPA, 1999).

Pada sistem ekskresi mayoritas metabolit (terutama asam mandelat ~64-71% dan asam fenilgliksilat ~19-25%) dikeluarkan melalui urine, sebagian kecil etilbenzena yang tidak berubah diekskresikan melalui napas dan sebagian besar metabolit dikeluarkan dari tubuh dalam waktu 48 jam. (ATSDR, 2004).

Efek Toksik Etilbenzena terhadap Kesehatan

Sifat ototoksik etilbenzena adalah temuan toksikologi yang paling menonjol, membedakannya dari hidrokarbon aromatik lain yang umumnya lebih dikenal karena efek neurotoksik. Bahkan pada tingkat paparan yang tidak menyebabkan gejala sistemik lainnya, etilbenzena terbukti secara spesifik menargetkan dan merusak koklea di telinga bagian dalam. Bukti eksperimental menunjukkan bahwa etilbenzena memiliki potensi yang sangat tinggi, dengan ambang dosis ototoksik yang tergolong rendah, hanya 300–400 ppm yang diberikan selama lima hari. Ini menjadikan etilbenzena salah satu zat kimia industri yang paling kuat dalam menginduksi kerusakan pendengaran, bahkan lebih poten daripada toluena dalam beberapa studi. Oleh karena itu, data ini memberikan landasan kuat untuk merevisi standar paparan kerja yang sudah ada, yang mungkin tidak cukup melindungi sistem pendengaran.

Mekanisme toksik etilbenzena di telinga bagian dalam telah dipelajari secara mendalam, terutama oleh Cappaert et al., yang berfokus pada struktur koklea. Hasil studi konsisten menunjukkan kerusakan yang sangat selektif pada sel rambut luar (outer hair cells), yang berfungsi sebagai amplifier mekanik koklea. Kematian sel-sel ini mengakibatkan pola kehilangan pendengaran yang khas pada frekuensi menengah, yang sangat memengaruhi kemampuan membedakan ucapan dalam kondisi bising. Kerusakan ini diasumsikan terjadi melalui mekanisme stress oksidatif atau interaksi langsung dengan membran sel yang kaya lipid pada sel rambut. Kesamaan kerusakan dengan yang disebabkan oleh toluena dan stirena menunjukkan adanya jalur metabolisme dan neurotoksisitas bersama di organ pendengaran (ATSDR, 2010).

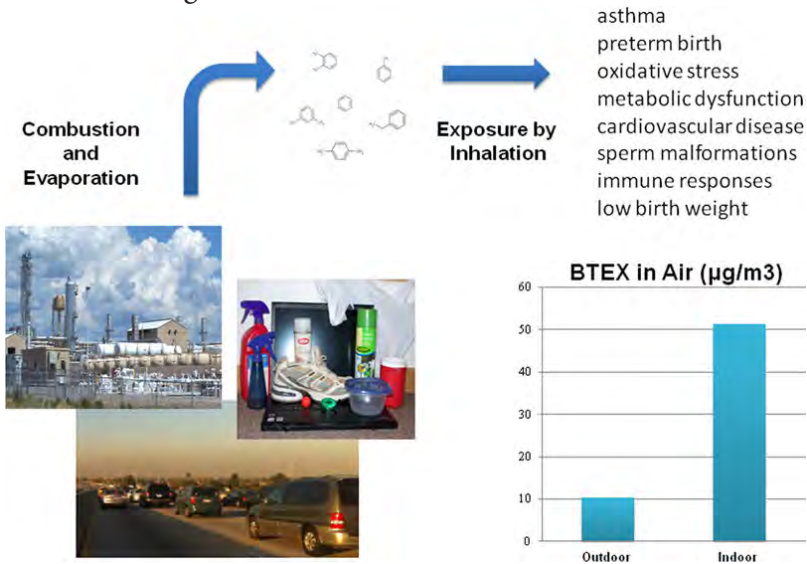
Tabel 2. Dampak kesehatan yang terkait dengan paparan inhalasi kronis terhadap konsentrasi BTEX (Faraji, 2017).

Compound	Health effects from inhalation exposure
Benzene	Neurological (central nervous system (CNS) depression: drowsiness, tremors)
	Respiratory and eye irritant
	Hematological (blood disorders- aplastic anemia)
	Reproductive/developmental (animals: low birth weight, bone marrow damage)
	Cancer (leukemia)
Toluene	Respiratory (throat irritation, chest constriction)
	Kidney, liver, eye effects
	Neurological (CNS toxicity)
Benzene Ethyl	Neurological (CNS depression: drowsiness, tremors)
	Kidney, liver impairment
	Reproductive/developmental effects
Xylenes	Eye, nose, skin, throat irritation
	Neurological (dizziness, memory loss, headache)
	Gastrointestinal (nausea, vomiting)

Penelitian juga menyoroti adanya variabilitas yang mencolok dalam sensitivitas ototoksik etilbenzena antar spesies hewan uji. Sebagai contoh, tikus telah terbukti sangat rentan terhadap efek merusak etilbenzena pada telinga, menjadikannya model utama untuk studi toksisitas. Sebaliknya, beberapa spesies lain, seperti marmot, menunjukkan resistensi relatif terhadap efek ototoksik yang sama, menyulitkan ekstrapolasi dosis paparan manusia. Selain paparan inhalasi, eksperimen lanjutan oleh Gagnaire dan Langlais (2005) menunjukkan bahwa pemberian etilbenzena secara oral juga dapat menimbulkan kerusakan parah pada sel rambut luar. Kerusakan sel rambut yang ditimbulkan melalui rute oral ini memperkuat bukti sifat sistemik etilbenzena dan tidak hanya terbatas pada rute pernapasan.

Sinergi antara paparan etilbenzena dan kebisingan adalah kekhawatiran terbesar dalam kesehatan kerja, mengingat kondisi ini sangat umum terjadi di lingkungan industri. Etilbenzena terbukti secara signifikan meningkatkan kerentanan telinga terhadap kerusakan yang disebabkan oleh *Noise-Induced Hearing Loss* (NIHL). Zat kimia ini diasumsikan melemahkan pertahanan antioksidan alami koklea, membuat sel rambut

lebih rentan terhadap kerusakan mekanis dan metabolis dari suara keras. Penemuan ini menunjukkan bahwa ambang batas aman yang ditetapkan untuk etilbenzena saja tidak akan memadai bagi pekerja yang juga terpapar tingkat kebisingan industri. Oleh karena itu, penilaian risiko di tempat kerja harus selalu memperhitungkan efek gabungan atau sinergis dari ototoksikan dan agen fisik.



Gambar 10. Emisi dari pembakaran bahan bakar bensin dan diesel merupakan penyumbang terbesar konsentrasi BTEX di atmosfer (Bolden, et al. 2015)

Isu karsinogenisitas etilbenzena masih menjadi perdebatan antara badan regulasi kesehatan internasional dan Amerika Serikat. *International Agency for Research on Cancer* (IARC) telah mengklasifikasikannya sebagai kemungkinan karsinogen manusia (Grup 2B), berdasarkan bukti yang cukup pada hewan tetapi terbatas pada manusia. Meskipun demikian, *Environmental Protection Agency* (EPA) Amerika Serikat belum secara definitif menetapkan etilbenzena sebagai karsinogen, yang mencerminkan ambiguitas data. Studi inhalasi jangka panjang yang dilakukan oleh *National Toxicology Program* (NTP) adalah sumber utama data ini, menunjukkan insiden tumor pada berbagai organ tikus dan mencit. Secara khusus,

tikus jantan menunjukkan peningkatan signifikan dalam tumor ginjal dan testis, yang merupakan indikasi adanya potensi karsinogenik melalui jalur paparan pernapasan (ATSDR, 2010).

Biomarker Pemeriksaan Etilbenzena

Biomarker utama untuk paparan etil benzena (*ethylbenzene*) adalah asam mandelat (*mandelic acid*), yang diukur dalam sampel urin. Asam Mandelat (*Mandelic Acid*) adalah metabolit utama etil benzena dalam tubuh manusia dan penanda yang paling umum direkomendasikan untuk pemantauan biologis.

Pengujian biasanya dilakukan pada sampel urin yang dikumpulkan selama empat jam terakhir dari shift kerja terakhir dalam seminggu kerja untuk menilai paparan kronis di tempat kerja.

Beberapa metode analitik, seperti kromatografi gas (GC) atau kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC), digunakan untuk menentukan konsentrasi asam mandelat dalam urin (ATSDR, 2010).

Asam Fenilglioksilat (*Phenylglyoxylic acid*) adalah metabolit lain yang dapat digunakan sebagai biomarker, sering dipertimbangkan bersama asam mandelat.

Untuk Etil Benzena dalam darah atau udara, senyawa etil benzena yang tidak berubah juga dapat dideteksi langsung dalam darah atau udara sebagai penanda paparan. Metode ini sering digunakan sebagai uji konfirmasi atau untuk menilai paparan terkini.

Pemantauan biologis ini membantu dalam menilai risiko kesehatan, karena paparan etil benzena jangka panjang dapat menyebabkan iritasi mata dan tenggorokan, serta berpotensi kerusakan hati dan ginjal, dan diduga bersifat karsinogenik pada manusia (Grup 2B) (IARC, 2010).

Senyawa Alifatik

Dalam kimia organik, hidrokarbon (senyawa yang hanya terdiri dari karbon dan hidrogen) diklasifikasikan menjadi dua kelompok utama, yaitu

senyawa aromatik dan senyawa alifatik. Istilah alifatik sendiri berasal dari bahasa Yunani *aleiphar* yang berarti lemak atau minyak, merujuk pada asal-usul strukturalnya. Senyawa alifatik mencakup hidrokarbon rantai terbuka, baik yang lurus maupun yang bercabang, serta senyawa siklik yang secara struktural tidak memiliki karakter aromatik. Dengan demikian, meskipun berbentuk cincin, senyawa dapat dikategorikan sebagai alifatik selama tidak menunjukkan sifat aromatik khas dari cincin benzena (Rumengan, 2024).

Senyawa alifatik dapat bersifat jenuh maupun tidak jenuh, yang ditentukan oleh jenis ikatan antar atom karbonnya. Senyawa jenuh disebut alkana, yang hanya memiliki ikatan tunggal antar karbon, dengan heksana sebagai salah satu contohnya yang paling umum. Senyawa tidak jenuh terdiri atas alkena dengan ikatan rangkap dua (misalnya heksena) dan alkuna dengan ikatan rangkap tiga (misalnya heksina). Kehadiran atom lain (heteroatom) seperti oksigen, nitrogen, sulfur, atau klorin pada rantai karbon akan membuat senyawa tersebut tidak lagi termasuk hidrokarbon murni. Namun, dalam praktik industrinya, senyawa ini tetap dapat disebut alifatik bila bagian hidrokarbonnya bersifat demikian, contohnya adalah amina alifatik yang dibedakan dari amina aromatik (Kurniasih, 2024).

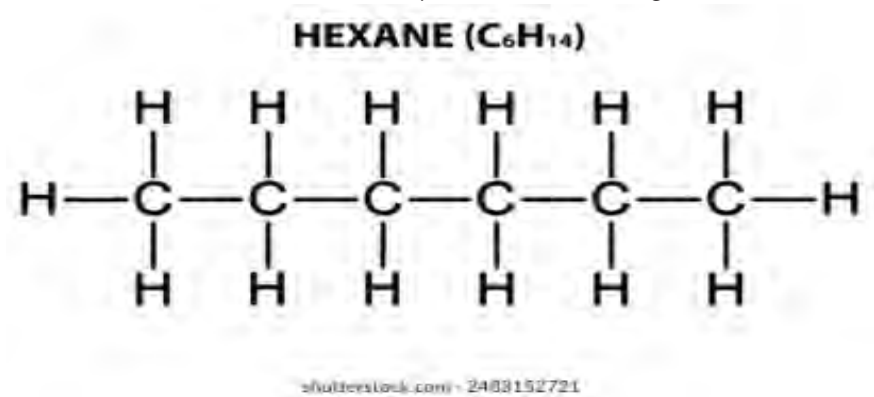
Sebagian besar senyawa alifatik memiliki sifat mudah terbakar, yang menjadikannya sebagai sumber energi yang sangat penting dalam kehidupan sehari-hari. Contoh penerapan yang sering dijumpai antara lain adalah metana pada gas alam yang digunakan untuk kompor dan pemanas, serta butana yang terdapat pada pemantik api dan tabung gas portable. Berbagai hidrokarbon alifatik juga merupakan komponen utama dalam bahan bakar cair untuk transportasi, seperti bensin, solar, dan bahan bakar jet. Di antara senyawa-senyawa alifatik ini, n-heksana merupakan salah satu pelarut alifatik penting yang secara khusus menonjol karena penerapannya yang luas di berbagai industri, namun membawa risiko toksisitas yang signifikan.

n-Heksana

Struktur n-Heksana dan Jenis Industri

n-Heksana didefinisikan sebagai pelarut organik yang berupa cairan tak berwarna, mudah menguap, dan memiliki bau khas yang dapat tercium. Secara kimia, senyawa ini tidak larut dalam air, namun dapat larut sempurna dalam pelarut organik lain seperti eter atau kloroform.

Struktur kimia n-heksana (C_6H_{14}) adalah rantai lurus enam atom karbon yang dihubungkan oleh ikatan tunggal, dengan masing-masing atom karbon mengikat atom hidrogen untuk memenuhi valensi empat, membentuk molekul hidrokarbon jenuh tak bercabang.



Gambar 11. Struktur kimia heksana (Jorgensen & Cohr, 1981)

Penggunaannya di industri umumnya lebih sering dilakukan dalam bentuk campuran hidrokarbon alifatik lain daripada dalam bentuk murni, yang secara signifikan memperluas aplikasinya. Zat ini banyak dipakai di berbagai sektor industri, termasuk pada industri karet untuk produksi ban dan lem, khususnya untuk perekatan sol sepatu, pita, dan perban. Selain itu, n-heksana juga esensial dalam industri pangan untuk ekstraksi minyak nabati, industri farmasi dalam pembuatan tablet, dan bertindak sebagai bahan baku penting dalam produksi polietilen dan polipropilen (Cravotto et al, 2022).

Tabel 3. Residu n-heksana dalam makanan dan produk makanan kesehatan (Cravotto et al, 2022).

Product	Type of Product	Highest Detected <i>n</i> -Hexane Concentration (mg/kg)	LOD; LOQ (mg/kg)	Analytical Method ^a	<i>n</i> -Hexane Concentration > LOQ/Total Analysed Products	Products Origin Country	References
Refined oil	Frying oil	0.009	0.003; 0.005	SPME-GC-FID	14/40	Iran	[108]
	Blended oil	0.010					
	Sunflower oil	0.005					
	Corn oil	0.018					
	Canola oil	0.043					
	Orujo oil	3	0.7; 2.3	HS-MS	2/50	Spain	[109]
	Primrose oil	0.70	0.004; 0.125	HS-GC-FID	3/14	Poland	[110]
	Soybean oil	1.4	N.A.; 0.5	HS-GC-FID	8/87	Korea	[111]
	Sesame oil	0.9					
	Chinese pepper oil	1.2					
	Rice-bran oil	0.7					
	Corn oil	0.6					
	Margarine	2.8					
	Refined oil	Olive oil	0.400	0.003; 0.005	SPME-GC-FID	12/16	N.A.
Rape seed oil		0.233					
Sunflower oil		0.005					
Soybean oil		0.055					
Pumpkin oil		0.056					
Grape seed oil		0.011					
Commercial frying oil		11.10	1.20; 5.05	HS-SPME-GC-FID	6/10	Iran	[113]
Semi-solid oil		10.00					
Sunflower oil		2.688	N.A.; 0.25	HS-GC-FID	3/4	Malaysia	[114]
Corn oil		0.358					
Sesame oil	0.602						
Palm oil	0.126						
Commercial foods and health food products	ω -3 Fatty acid containing oils	0.66	0.16; 0.47	HS-GC-MS	N.A./60	Korea	[115]
	γ -Linolenic acid containing oils	0.44					
	Conjugated linoleic acid	1.09					
	Lecithin	0.85					
	Octacosanol containing oils	0.54					
	Lutein	0.50					
	Extract of <i>Oenothera biennis</i>	0.26					
	Coenzyme Q-10	0.12					
	Phosphatidylserine	0.81					
	Commercial products containing annatto extracts as colourant	0.7					

Toksikokinetik n-Heksana

Toksikokinetik n-heksana melibatkan penyerapan terutama melalui inhalasi, distribusi cepat ke jaringan lemak dan saraf, serta metabolisme di hati menjadi 2,5-heksanedion (2,5-HD) yang bersifat neurotoksik. Metabolit ini menyebabkan polineuropati perifer melalui ikatan kovalen dengan protein neurofilamen. Ekskresi utamanya melalui urine, dengan 2,5-heksanedion digunakan sebagai biomarker paparan (Hamilton et al. 2024).

n-Heksana diserap dengan cepat melalui inhalasi (jalur utama di industri) dan dapat diserap melalui kulit atau saluran pencernaan, karena sifatnya yang lipofilik (larut lemak), senyawa ini mudah menembus sawar darah otak dan terdistribusi ke jaringan kaya lemak serta saraf perifer. Metabolisme (Biotransformasi) terjadi di hati melalui enzim sitokrom P450, mengubah n-heksana menjadi 2-heksanol, kemudian 2,5-heksanediol, dan akhirnya menjadi metabolit aktif 2,5-heksanedion (2,5-HD).

Mekanisme toksisitas 2,5-heksanedion menyebabkan ikatan silang abnormal pada protein neurofilamen di akson saraf, memicu pembengkakan dan degenerasi saraf (neuropati). Ekskresi metabolit 2,5-heksanedion (2,5-HD) terutama diekskresikan melalui urin dalam waktu 24-48 jam setelah paparan (Hamilton et al. 2024).

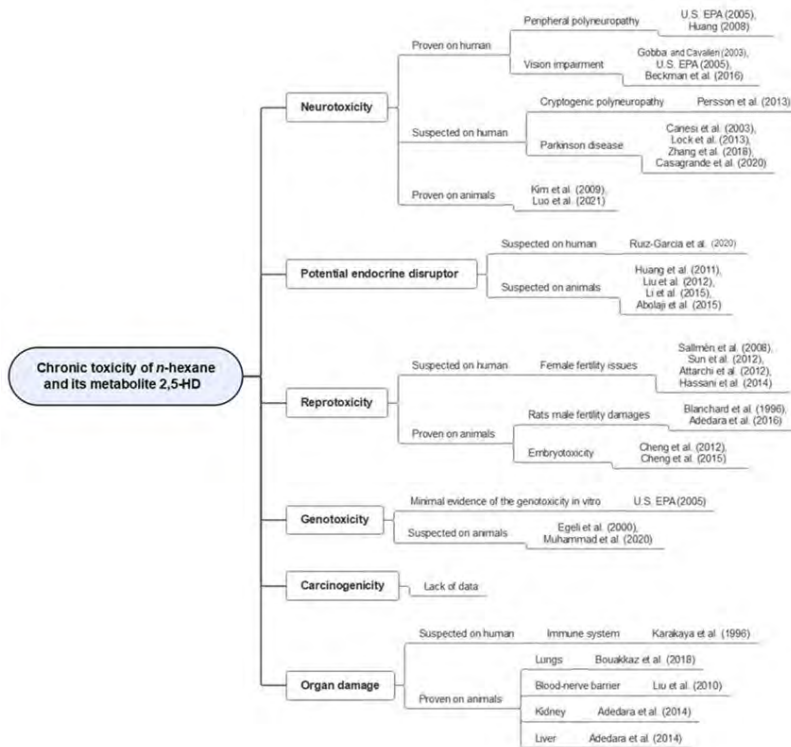
Efek Toksik n-Heksana terhadap Kesehatan

Efek toksik n-heksana muncul setelah zat ini melalui proses metabolisme oksidatif di hati, mengubahnya menjadi senyawa yang lebih berbahaya. Senyawa metabolit yang dihasilkan tersebut adalah 2,5-hexanedione, suatu zat yang dikenal memiliki sifat neurotoksik kuat yang menyerang sistem saraf. N-heksana merupakan pelarut organik yang lazim digunakan dalam berbagai produk seperti cat, pernis, lem, material percetakan, dan karet, sehingga potensi paparan dapat terjadi secara luas. Paparan utama pada manusia sering terjadi di lingkungan kerja melalui inhalasi uapnya, meskipun penggunaan lem secara rekreasional juga menjadi jalur penting. Dampak klinis yang paling menonjol dari paparan ini adalah munculnya neuropati perifer, meskipun penelitian lebih lanjut juga telah menunjukkan keterlibatan sistem saraf pusat.

Paparan n-heksana menimbulkan efek toksik yang dapat diklasifikasikan menjadi akut (jangka pendek) dan kronis (jangka panjang). Efek akut pada sistem saraf pusat (SSP) meliputi narcosis, sakit kepala, mual, dan pusing, yang dapat berlanjut menjadi koma serta henti napas pada dosis yang sangat tinggi. Selain efek SSP, konsentrasi uap yang tinggi (sekitar 5000 mg/m^3) juga menyebabkan iritasi lokal pada kulit, mata, dan

saluran pernapasan, menimbulkan gejala yang mengganggu. Sementara itu, efek kronis yang paling khas adalah neuropati perifer, sering disebut Hexacarbon neuropathy, yang memanifestasikan dirinya sebagai gangguan sensorik dan motorik. Gejala dari kondisi ini mencakup mati rasa, kesemutan, kelemahan otot, serta fenomena foot drop dan kadang hand drop, yang menunjukkan kerusakan saraf yang signifikan.

Pada tingkat patologis, neuropati perifer ditandai dengan penurunan konduksi saraf motorik dan sensorik, yang dapat dideteksi melalui pemeriksaan klinis elektrofisiologis. Perubahan histopatologi yang khas melibatkan pembengkakan akson, penipisan selubung mielin, serta akumulasi neurofilamen yang merusak struktur saraf secara progresif. Efek toksik kronis juga dilaporkan pada mata, dengan beberapa laporan mencatat adanya kondisi maculopathy, meskipun temuan ini memerlukan verifikasi lebih lanjut dan bersifat kurang konsisten. Untuk organ lain seperti hati, terjadi penurunan kolinesterase serum dan perubahan kadar enzim hati, meski hasil studi mengenai kerusakan permanen bersifat tidak konsisten, dan kerusakan ginjal serta kardiovaskular tidak signifikan. Faktor risiko tambahan, seperti paparan bersamaan dengan pelarut lain (misalnya butanon), dapat mempercepat timbulnya polineuropati akibat akumulasi n-heksana di jaringan kaya lemak seperti otak, hati, dan ginjal.



Gambar 12. Toksisitas kronis n-heksana dan metabolitnya 2,5-HD (Cravotto et al, 2022)

Berbagai studi klinis telah dilakukan untuk menilai potensi n-heksana menyebabkan bangkitan dan keterlibatan sistem saraf pusat. Chang dan rekan-rekannya melakukan penelitian pada 22 pasien dengan polineuropati klinis, 5 pasien dengan polineuropati subklinis, dan 7 pekerja yang masih sehat sebagai kelompok kontrol. Hasil uji pattern-evoked visual evoked potentials (VEPs) pada pasien-pasien ini menunjukkan adanya pemanjangan latensi yang signifikan, yang mengindikasikan kelainan fungsi saraf. Pemanjangan latensi tersebut terdeteksi baik pada kelompok pasien dengan polineuropati klinis maupun pada kelompok subklinis, menunjukkan efek yang luas. Selain itu, kelompok dengan neuropati yang terbukti secara klinis juga menunjukkan penurunan amplitudo VEPs, mendukung dasar organik untuk gejala visual yang muncul akibat pajanan n-heksana.

Penelitian lebih lanjut dengan VEPs oleh peneliti lain juga menemukan perubahan reversibel pada latensi, meskipun keterlibatan saraf optik atau serebral secara langsung masih sulit dipastikan. Pemeriksaan menggunakan uji brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) menemukan adanya pemanjangan pada latensi interpeak I–V, yang menunjukkan adanya efek sentral di batang otak. Pemanjangan latensi interpeak ini ditemukan berkorelasi langsung dengan derajat keparahan polineuropati yang dialami pasien, menghubungkan tingkat keparahan perifer dengan perubahan sentral. Sementara itu, uji somatosensory evoked potentials (SEPs) mengungkapkan pemanjangan latensi absolut dan waktu hantaran sentral pada pasien polineuropati klinis maupun subklinis. Namun, interpretasi temuan SEP ini seringkali sulit karena adanya gangguan perifer yang mendasari, yang berpotensi menutupi bukti keterlibatan sistem saraf pusat secara murni.

Secara keseluruhan, kumpulan data dari studi memberikan bukti kuat bahwa gangguan neurologis akibat paparan n-heksana tidak hanya terbatas pada sistem saraf perifer. Temuan ini secara konsisten menunjukkan bahwa toksisitas n-heksana juga memiliki potensi besar untuk melibatkan sistem saraf pusat, termasuk batang otak, yang mengubah pemahaman patogenesis. Dengan demikian, dampak n-heksana jauh lebih kompleks daripada yang diperkirakan sebelumnya, yang mengharuskan pendekatan pencegahan dan diagnostik yang lebih komprehensif. Temuan-temuan klinis ini menegaskan urgensi dilakukannya pengawasan kesehatan yang ketat terhadap para pekerja yang memiliki risiko tinggi terpapar pelarut ini. Oleh karena itu, diperlukan langkah-langkah pencegahan yang ketat dan efektif untuk menghindari terjadinya kerusakan neurologis permanen pada populasi yang rentan (Hui Pan, et al. 2017).

Tabel 4. Keracunan n-heksana di pabrik farmasi obat tradisional Tiongkok: laporan kasus (Hui Pan, et al. 2017)

Data Elektromiografi

Table 1 Electromyography data

From: *n-Hexane intoxication in a Chinese medicine pharmaceutical plant: a case report*

Side	Muscle tested	Insertional activity	Spontaneous activity		Motor unit			Recruitment	Interference
			Fibs	Psw	Amp	Dur	Poly		
Right	Anterior tibialis	-	+/-	+/-	-	-	3+	↓	-
Right	Extensor digitorum brevis	-	2+	2+	-	-	3+	↓	-
Right	Rectus femoris	-	-	-	-	-	2+	↓	-
Right	First dorsal interosseus	-	-	-	-	-	3+	↓	-
Right	Biceps (long head)	-	-	-	-	-	0	-	-

- negative finding, *Amp* amplitude, *Dur* duration, *Fibs* fibrillation potentials, *Poly* polyphasic potentials, *Psw* positive sharp waves, ↓ reduced

Data kecepatan konduksi saraf

Table 2 Nerve conduction velocity data

From: *n-Hexane intoxication in a Chinese medicine pharmaceutical plant: a case report*

Motor nerve conduction studies					Sensory nerve conduction study				
Nerve	Segment	Latency (ms)	Amplitude (µV)	Velocity (m/s)	Nerve	Site	Latency (ms)	Amplitude (µV)	Velocity (m/s)
Median (left/right)	W	6.7/6.6	5.4/4.7		Median (left/right)	W	4.4/4.8	33.7/25.1	NA
	W-E	11.2/11.1	4.2/4.4	42/44		P	2.0/2.1	60.2/55.1	NA
	F-wave	31.16/32.67			Ulnar (left/right)	W	3.9/3.7	22.7/18.5	NA
Ulnar (left/right)	W	4.7/4.8	6.6/4.1		Radial (left/right)	W	3.3/3.4	20.1/15.7	NA
	W-E	8.5/8.5	6.0/3.4	42/43					
	BE-AE	10.7/10.9	6.1/3.3	45/42	Sural (left/right)	C	4.5/4.5	6.1/7.2	NA
	F-wave	30.54/30.66							
Radial (left/right)	BE	2.3/2.3	5.8/5.4		H reflex study				
	BE-AE	4.8/4.8	6.0/4.7	40/40	Nerve Latency (ms)				
Peroneal (left/right)	A	7.8/7.7	1.5/2.1		Tibial (left/right)				
	A-BF	18.3/18.2	1.0/0.4	28/29	NP/NP				
	F-wave	53.9/NP							
Tibial (left/right)	A	5.6/5.9	5.7/6.1						
	A-K	18.5/18.1	1.9/2.3	31/32					
	F-wave	64.82/64.35							

A ankle, AE above elbow, BE below elbow, BF below fibular head, C calf, E elbow, K knee, NA not available, NP no potential evoked, P palm, W wrist

Hasil pengambilan sampel konsentrasi n-Heksana di udara dalam ruang pencampuran.

Table 3 The sampling result of *n*-hexane concentration in the air in the mixing room

From: *n-Hexane intoxication in a Chinese medicine pharmaceutical plant: a case report*

Sample number	Sampling type	Flow rate (ml/minute)	Sampling time (minutes)	Sampling volume (m ³)		Adsorbed mass (mg)	Concentration (mg/ m ³) (ppm)	
				During sampling	NTP			
1	Workplace ^a	100.0	59	0.005900	0.005836	36.79	6304	1799
2	Workplace ^b	100.6	49	0.004929	0.004876	7.83	1607	456
3	Personal	98.4	59	0.005806	0.005742	2.42	422	120

NTP normal temperature and pressure. ^aThis sample placed near the stirring barrel tank had breakthrough. ^bThis sample was placed on the wall near the exhaust pipe

Biomarker Pemeriksaan n-Heksana

Biomarker utama untuk paparan n-heksana adalah 2,5-heksandion (2,5-HD) yang ditemukan dalam urin, karena n-heksana dimetabolisme menjadi senyawa ini di dalam tubuh, menjadikannya indikator yang lebih baik untuk mendeteksi kerusakan saraf akibat paparan jangka panjang daripada hanya pemantauan udara. Biomarker lain yang sedang diteliti termasuk senyawa pirol dan konjugat tiol-pirol dalam urin. Metode analisis yang sering digunakan adalah *Gas Chromatography* (GC) dan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) (Megawati dan Herdiana, 2016).

Tabel 5. Batas referensi heksana dan evaluasi toksikologi (Cravotto et al, 2022)

Toxicological Assessment	Toxicity Indicators	Codes and Values	References
ECHA registration dossier ^a	Hazard statements	H225, H304, H315, H336, H361f, H373, H411	[26]
Reference concentration for chronic inhalation exposure (general population) ^a	RfC (mg/m ³)	0.72	[47]
Reference dose for chronic oral exposure (general population, oral, pharmaceutical residue) ^a	RfD (mg/kg body weight human/day)	Not assessed due to lack of data	[47]
Permitted daily exposure (general population) ^a	PDE (mg/day for an average human of 50 kg)	2.9	[50]
Indicative occupational exposure limit values ^a	IOELV for 8 h of exposure (mg/m ³)	72	[51]
Maximum residue limits in the extracted foodstuff or food ingredient ^b	MRL in fat or oil or cocoa butter (mg/kg)	1	[9]
	MRL in food containing defatted protein and defatted flours (mg/kg)	10	
	MRL in defatted soya products as sold to the final consumer (mg/kg)	30	
	MRL in foodstuff containing solvent-extracted flavourings from natural flavouring materials (mg/kg)	1	
Maximum residue limit in animal feed materials ^b	MRL in feed materials (mg/kg)	1000	[52]

^a n-hexane (CAS 110-54-3); ^b hexane (EC number 925-292-5).

Tabel 6. Konsentrasi -2,5HD dalam urin populasi yang tidak terpapar secara pekerjaan (Cravotto et al, 2022)

Country	n	Mean Total 2,5-HD mg/L (Range)	Mean Free 2,5-HD mg/L (Range)	References
Mexico	32	N.A.	0.043	[25]
Italy	99	0.18 (0.06–0.40) ^a	0.031 (<0.012–0.078) ^a	[102]
China	8235	0.16 ^b (0.02–0.57) ^a	N.A.	[100]
Sweden	227	0.41	N.A.	[66]
Italy	108	0.37	N.A.	[70]
Italy	123	N.A. (0.08–0.95)	N.A.	[103]
Italy	22	0.44 (0.19–0.73)	0.022 (0.010–0.048)	[104]
Italy	26	0.56 (0.17–0.98)	N.A.	[105]
Japan	53	0.33	Not detected	[106]
Japan	55	1.47	Not detected	[107]
Germany	12	0.45 (0.12–0.78)	N.A.	[57]

^a 5th–95th percentiles; ^b median; N.A., not available.



BAB IV

PESTISIDA

Pada tahun 2022, penggunaan pestisida pertanian global mencapai 3,70 juta ton. Asia merupakan eksportir utama, dengan 3,5 juta ton senilai \$21,7 miliar. Amerika Serikat merupakan konsumen pestisida terbesar, dan permintaannya meningkat sebesar 10%, dari 1,71 juta ton pada tahun 2021 menjadi 1,89 juta ton pada tahun 2022 (EWG, 2023).

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengelompokkan toksisitas pestisida ke dalam kelas Ia (sangat berbahaya) hingga kelas III (relatif kurang berbahaya), serta satu kategori “bahan aktif yang tidak mungkin menimbulkan bahaya akut”. Klasifikasi ini terutama didasarkan pada LD50 oral dan dermal pada mamalia, sehingga dapat digunakan sebagai acuan penilaian risiko kesehatan (WHO, 2020). Pestisida kelas I biasanya dilarang atau sangat dibatasi di banyak negara maju karena risiko keracunan yang

tinggi, namun regulasi dan pengawasan masih lemah di sejumlah negara berkembang.

Tabel 7. Klasifikasi pestisida berdasarkan toksisitas

Tipe	Tingkat toksisitas	LD 50 pada tikus	
		Oral	Dermal
Ia	Ekstrim	< 50	< 50
Ib	Tinggi	5 - 50	50 - 200
II	Moderat	50 - 2000	200 - 2000
III	Ringan	> 2000	> 2000
IV	Tidak tampak gejala akut	5000 atau lebih tinggi	

Sekitar 99% kejadian keracunan terjadi di negara berkembang, di mana pelatihan penggunaan pestisida, literasi kimia, dan ketersediaan alat pelindung diri masih terbatas. Banyak petani menggunakan pestisida tanpa label berbahasa lokal, dosis tidak terstandar, atau wadah yang tidak aman (FAO, 2019). Kondisi ini meningkatkan paparan melalui inhalasi, kontak kulit, dan kontaminasi makanan saat bekerja.

Selain risiko langsung pada manusia, pestisida dapat menyebar ke lingkungan. Penyemprotan udara (aerial spraying) menyebabkan “drift”, yaitu pergerakan droplet oleh angin ke area di luar target. Curah hujan juga dapat melarutkan residu pestisida dan membawanya masuk ke tanah, mencemari air tanah, sungai, dan danau (Gavrilescu, 2005). Kontaminasi ini dapat berdampak pada organisme akuatik, burung, dan serangga penyerbuk seperti lebah.

Penggunaan pestisida selama beberapa dekade telah memberikan banyak manfaat bagi manusia. Aplikasi pestisida di lahan pertanian membantu melindungi tanaman dari serangan hama, gulma, dan penyakit, sehingga mengurangi kehilangan hasil panen. Manfaat utamanya meliputi pengendalian infeksi hama pertanian, pengelolaan vektor penyakit tanaman, serta penanganan organisme pengganggu dalam peternakan (Cooper & Dobson, 2007). Akibatnya, produksi pangan global meningkat

secara signifikan, terutama karena berkurangnya kerusakan tanaman akibat hama (Pimentel, 2009; FAO, 2022).

Selain untuk perlindungan tanaman, pestisida juga digunakan dalam pengendalian vektor penyakit pada manusia. Penyakit tular vektor disebabkan oleh mikroorganisme yang ditransmisikan melalui artropoda pengisap darah, seperti nyamuk, caplak, lalat pasir, dan lalat rumah. Contohnya malaria, demam berdarah, penyakit Lyme, dan leishmaniasis, yang menimbulkan beban kesehatan, ekonomi, dan sosial yang besar. Upaya pengendalian seperti penggunaan insektisida sintesis pada kelambu berinsektisida dan penyemprotan residual dalam ruangan telah membantu menekan angka penularan.

Meskipun intervensi tersebut efektif, strategi pengendalian vektor sering kali mengabaikan pengendalian fase larva. Padahal, pengelolaan habitat perkembangbiakan larva merupakan langkah penting untuk mencegah munculnya populasi vektor sebelum menimbulkan wabah. Integrasi pengendalian larva dengan metode lain, termasuk manajemen lingkungan dan pendekatan berbasis komunitas, dinilai dapat meningkatkan keberhasilan pencegahan penyakit berbasis vektor (CDC, 2022). Dengan demikian, diperlukan pendekatan terpadu agar manfaat pestisida tetap optimal dan berkelanjutan.

Residu pestisida dalam bahan pangan juga menjadi masalah kesehatan masyarakat. Paparan kronis dapat meningkatkan risiko keracunan, gangguan hormonal, mutasi genetik, dan kanker. Karena sifat karsinogenik dan toksisitas lingkungannya, beberapa pestisida seperti DDT dan ethylene dibromide telah dilarang oleh Environmental Protection Agency (EPA) (EPA, 2024). Environmental Working Group (EWG) juga menemukan konsentrasi residu pestisida tinggi pada 12 komoditas pangan, kemudian disebut sebagai “dirty dozen”, termasuk apel, stroberi, paprika, anggur, dan selada (EWG., 2023). Oleh karena itu, strategi pengelolaan hama masa depan harus mempertimbangkan keamanan pangan, kesehatan masyarakat, dan keberlanjutan lingkungan.

Pestisida dapat dikelompokkan berdasarkan cara masuk ke dalam tubuh yaitu sistemik dan kontak. Pestisida sistemik diserap oleh tanaman dan bergerak melalui xilem atau floem ke seluruh jaringan seperti daun, batang, akar, dan bunga. Pestisida kontak adalah jenis pestisida yang tetap berada di permukaan tanaman setelah diaplikasikan dan tidak masuk atau berpindah ke dalam jaringan tanaman.

Berbeda dengan pestisida kontak yang hanya berada di permukaan, pestisida sistemik memberikan perlindungan dari dalam. Serangga yang memakan jaringan tanaman akan menelan senyawa aktif dan mengalami gangguan fisiologis hingga mati. Kelompok ini sangat efektif untuk hama pengisap seperti aphid, wereng, dan whiteflies. Meski efisien, sifat sistemiknya dapat memengaruhi organisme non-target jika mereka memakan bagian tanaman yang terkontaminasi.

Karena pestisida kontak tidak ditranslokasikan melalui jaringan pembuluh, efektivitasnya bergantung pada kontak langsung antara pestisida dan organisme sasaran (Ware & Whitacre, 2004). Dengan demikian, jika hama tidak menyentuh atau tertimpa residu pestisida, maka efek toksiknya tidak terjadi.

Pestisida kontak biasanya diaplikasikan langsung pada daun, batang, atau bagian tanaman yang diserang, atau langsung pada hama. Mekanisme kerjanya dapat berupa:

1. Racun kontak, yaitu membunuh hama ketika tubuhnya bersentuhan dengan senyawa aktif contoh Cypermethrin, malathion
2. Racun lambung, Hama mati setelah memakan jaringan tumbuhan yang mengandung pestisida contoh spinosad, chlorantraniliprole
3. Fumigan/inhalasi, hama yang menghirup gas/vapor toksik akan mati contoh Phosphine, methyl bromide
4. Repelan, yaitu mengusir hama agar tidak menyerang tanaman contoh sitronelal, eugenol.

Jenis pestisida kontak sangat cocok digunakan ketika diperlukan pengendalian cepat (*immediate knockdown*), terutama pada serangan hama yang terlihat secara nyata di permukaan tanaman. Namun, karena tidak

menyebarkan ke bagian tanaman yang tidak terkena semprotan, perlindungan yang diberikan umumnya tidak bertahan lama. Pestisida perlu diaplikasikan ulang jika tanaman mengalami pertumbuhan baru atau terjadi reinfeksi (Ecobichon, 2001). Beberapa pestisida kontak juga mudah terurai oleh sinar matahari dan hujan sehingga intensitas aplikasi sering lebih tinggi dibandingkan pestisida sistemik.

Keterbatasan utama pestisida kontak adalah bergantung pada ketepatan aplikasi. Tanaman yang memiliki tajuk rapat, daun berlapis, atau populasi hama yang bersembunyi di bawah permukaan daun dapat mengurangi efektivitasnya. Oleh karena itu, penerapan teknik aplikasi yang baik, volume semprot yang cukup, dan kepatuhan terhadap petunjuk label sangat penting untuk mencapai hasil yang optimal dan aman bagi pengguna (Cooper & Dobson, 2007). Penggunaan alat pelindung diri dan praktik Good Agricultural Practices (GAP) juga menjadi perhatian penting untuk mengurangi paparan dan risiko keracunan (Damalas & Koutroubas, 2016).

Tabel 8. Karakteristik pestisida kontak

Aspek	Penjelasan
Cara kerja	Hanya bekerja saat kontak langsung
Target	Hama yang terkena semprotan atau menyentuh residu
Kelebihan	Reaksi cepat; kontrol instan
Kekurangan	Tidak melindungi pertumbuhan baru; perlu aplikasi ulang
Contoh	Pyrethrin, cypermethrin, malathion (formulasi tertentu)

Pestisida dapat diklasifikasikan berdasarkan organisme sasaran yang ingin dikendalikan, dan setiap kelompok pestisida diberi nama khusus yang menggambarkan fungsi serta mekanisme kerjanya. Klasifikasi ini mencakup berbagai kelompok seperti insektisida, fungisida, herbisida, rodentisida, nematisida, serta akarisida, yang masing-masing ditujukan untuk menekan hama tertentu sesuai kebutuhan pengendalian di lapangan. Selain itu, pestisida juga dibedakan berdasarkan tujuan

penggunaannya, misalnya *growth regulators* yang berfungsi menghambat atau merangsang pertumbuhan organisme pengganggu, defoliant yang menyebabkan luruhnya daun, desikan yang mempercepat pengeringan jaringan organisme sasaran, serta repelen dan atraktan yang dirancang untuk menolak atau menarik organisme tertentu. Kelompok-kelompok ini sering tumpang tindih, karena beberapa pestisida memiliki kemampuan mengendalikan lebih dari satu tipe hama dan oleh karena itu dapat dimasukkan ke dalam lebih dari satu kategori klasifikasi. Beberapa pestisida memiliki spektrum aktivitas yang luas sehingga dapat masuk ke lebih dari satu kelas berdasarkan sasaran atau fungsinya. Hal ini terjadi karena satu senyawa pestisida dapat memiliki kemampuan untuk mengendalikan lebih dari satu jenis organisme, sehingga penempatannya dalam kategori tertentu bersifat fleksibel (Ahmad et al., 2024; Lazarević-Pašti et al. 2025). Tabel 9. berikut menjelaskan klasifikasi pestisida berdasarkan organisme target dan fungsi penggunaannya.

Tabel 9. Jenis-jenis pestisida berdasarkan tujuan penggunaan

Kategori Pestisida	Definisi / Penjelasan	Contoh Senyawa
Insektisida	Insektisida adalah pestisida yang ditujukan untuk mengendalikan serangga yang merusak tanaman, vektor penyakit, atau hama penyimpanan. Banyak insektisida bekerja dengan mengganggu sistem saraf serangga atau menghambat fungsi vital lainnya.	Imidacloprid, permethrin, malathion
Akarisida	Akarisida digunakan untuk mengendalikan tungau dan kutu tanaman yang biasanya sulit diberantas dengan insektisida biasa. Beberapa pestisida dapat memiliki efek ganda sebagai insektisida dan akarisida, bergantung pada dosis dan formula.	Abamectin, fenpyroximate

Nematoda	Nematisida ditujukan untuk membunuh nematoda parasit tanaman, terutama yang menyerang akar dan menyebabkan kerusakan fisiologis. Beberapa bahan aktif dapat memiliki kegiatan multispektrum, sehingga diklasifikasikan dalam lebih dari satu kategori.	Aldicarb, fosthiazate
----------	--	-----------------------

Kategori Pestisida	Definisi / Penjelasan	Contoh Senyawa
Herbisida	Herbisida adalah pestisida yang ditujukan untuk mengendalikan gulma dan tanaman pengganggu yang bersaing dengan tanaman budidaya. Misalnya, 2,4-D merupakan herbisida selektif yang menyerang gulma berdaun lebar melalui gangguan hormon pertumbuhan tanaman.	2,4-D; glyphosate; atrazine
Fungisida	Fungisida digunakan untuk mengendalikan penyakit tanaman yang disebabkan oleh jamur dengan menghambat pertumbuhan miselium atau fungsi metabolik penting. Sebagian fungisida bersifat sistemik sehingga dapat melindungi seluruh jaringan tanaman.	Azoxystrobin, tebuconazole
Rodentisida	Rodentisida menargetkan hewan pengerat seperti tikus dan mencit, umumnya bekerja dengan mengganggu mekanisme pembekuan darah atau fungsi saraf.	Brodifacoum, warfarin
Moluskisida	Digunakan untuk mengendalikan siput dan bekicot yang menjadi hama pertanian, terutama pada tanaman hortikultura	Metaldehyde, iron phosphate
Repelan (pengusir hama)	Repelan adalah pestisida yang bekerja dengan mengusir hama sehingga mencegah kontak langsung tanpa membunuhnya. Repelan termasuk pestisida karena tujuan aplikasinya adalah perlindungan tanaman.	Eugenol, sitronelal

Kategori Pestisida	Definisi / Penjelasan	Contoh Senyawa
Atran (attractants)	Atraktan adalah bahan yang menarik hama melalui sinyal kimia seperti feromon sehingga memudahkan penangkapan atau pemantauan. Sama seperti repelan, zat ini dikategorikan sebagai pestisida karena digunakan dalam strategi pengendalian hama.	Feromon ngengat, umpan protein
Regulator Pertumbuhan Serangga (IGR)	IGR menghambat atau mengubah siklus hidup serangga dengan meniru atau mengganggu hormon pertumbuhan. Bahan ini digunakan untuk menekan populasi hama dengan efek yang lebih selektif.	Methoprene, pyriproxyfen
Defoliant	Defoliant digunakan untuk menyebabkan daun tanaman rontok, biasanya untuk mempermudah panen pada tanaman seperti kapas.	Thidiazuron
Desikan	Desikan mempercepat pengeringan jaringan tanaman atau hama, sehingga mematikan atau menurunkan viabilitas organisme target.	Paraquat
Pestisida Multikategori	Beberapa pestisida dapat masuk ke lebih dari satu kategori karena aktivitas multispektrumnya. Misalnya, aldicarb dapat bertindak sebagai insektisida, akarisisida, dan nematisida.	Aldicarb

Pestisida dapat dikelompokkan menjadi empat kelompok utama berdasarkan struktur kimia yaitu organoklorin, organofosfat, karbamat, dan piretroid sintetis. Selain itu, kelompok lain seperti neonicotinoid, fosfonat, triazin, serta fungisida triazol dan strobilurin juga banyak digunakan dalam pertanian modern. Penting untuk dipahami bahwa kategori-kategori tersebut tidak bersifat eksklusif, sehingga satu jenis pestisida dapat mencakup beberapa fungsi atau sasaran tergantung pada sifat kimia dan aplikasi penggunaannya. Selain itu, sistem klasifikasi dan regulasi pestisida dapat berbeda antarnegara atau antarwilayah, sehingga sangat penting untuk mengacu pada pedoman lokal untuk memastikan peraturan, batas residu,

dan persyaratan penggunaan yang berlaku secara spesifik pada wilayah tersebut (Ahmad et al., 2024; Lazarević-Pašti et al. 2025; Garud et al., 2024).

Tabel 10. Jenis-jenis pestisida berdasarkan tujuan penggunaan

Kelompok Pestisida	Ciri Kimia	Mekanisme Kerja	Contoh Senyawa	Sifat Lingkungan & Catatan
Organochlorines (Organoklorin)	Mengandung atom klorin; struktur stabil	Menyebabkan gangguan saraf → kejang & paralisis pada serangga	DDT, chlordane	Sangat persisten; bioakumulasi; banyak negara telah melarang penggunaannya
Organophosphates (Organofosfat)	Mengandung fosfor; turunan asam fosfat	Menghambat enzim AChE penting untuk fungsi saraf	Malathion, chlorpyrifos, diazinon, parathion	Persistensi sedang; lebih mudah terurai dibanding organoklorin; toksisitas akut tinggi pada manusia
Carbamates (Karbamat)	Mirip organofosfat tetapi struktur kimia berbeda	Menghambat AChE secara reversibel	Carbaryl, methomyl, propoxur	Persistensi rendah; lebih cepat terurai sehingga polusi lebih kecil
Synthetic Pyrethroids (Piretroid Sintetis)	Sintetis dari pyrethrin alami	Mengganggu saluran natrium pada sistem saraf serangga	Permethrin, cypermethrin	Tidak persisten; mudah terurai oleh cahaya; relatif lebih aman pada residu pangan

Kelompok Pestisida	Ciri Kimia	Mekanisme Kerja	Contoh Senyawa	Sifat Lingkungan & Catatan
Neonicotinoids	Analog nikotina; bersifat sistemik	Mengikat reseptor nikotinat ACh → paralisis & kematian	Imidacloprid, clothianidin, thiamethoxam	Efektif pada serangga pengisap; terkait penurunan populasi lebah bila disalahgunakan
Phosphonat (fosfonat)	Senyawa fosfonat	Menghambat jalur shikimat → menghambat sintesis asam amino aromatik	Glyphosate	Banyak digunakan; kontroversial terkait efek kesehatan & lingkungan
Triazines (Herbisida)	Struktur cincin triazin	Menghambat fotosintesis (Photosystem II)	Atrazine, simazine	Persistensi sedang; dapat mencemari air tanah
Fungicides: Triazoles & Strobilurins	Struktur aromatik spesifik; sistemik	Menghambat biosintesis sterol atau respirasi mitokondria jamur	Triazol: tebuconazole; Strobilurin: azoxystrobin	Diserap tanaman dan ditranslokasikan ke jaringan lain; efektif untuk banyak penyakit tanaman

Pajanan pestisida melalui kontak langsung, residu dalam pangan, maupun kontaminasi lingkungan dapat menimbulkan dampak kesehatan akut maupun kronis. Kondisi ini menegaskan pentingnya penggunaan pestisida yang bertanggung jawab dan berkelanjutan. Di berbagai negara berkembang, risiko kesehatan akibat paparan pestisida pertanian tergolong tinggi. Karena mekanisme kerja pestisida sering memengaruhi berbagai spesies biologis, senyawa ini berpotensi bersifat karsinogenik, sitotoksik, dan mutagenik (Mostafalou & Abdollahi, 2017).

Tingkat toksisitas suatu formulasi pestisida ditentukan oleh bahan aktifnya dan dapat dipengaruhi oleh senyawa inert maupun adjuvan yang meningkatkan efek toksiknya. Meskipun mekanisme molekuler yang menyebabkan perubahan biokimia belum sepenuhnya dipahami, berbagai studi menunjukkan bahwa sebagian besar pestisida memicu stres oksidatif.

Paparan pestisida menghasilkan reactive oxygen species (ROS) dan reactive nitrogen species (RNS), yang mengaktifkan sejumlah jalur sinyal termasuk apoptosis berbasis mitokondria. Aktivasi jalur ini melemahkan pertahanan antioksidan dan menyebabkan kerusakan pada protein, lipid, serta asam nukleat, sehingga mengganggu pensinyalan seluler dan meningkatkan risiko penyakit jangka panjang (Mostafalou & Abdollahi, 2017)

Pajanan pestisida akut dan kronis merupakan masalah kesehatan masyarakat global yang serius. Manifestasi keracunan akut dapat muncul dalam hitungan menit hingga jam setelah paparan, tergantung toksisitas dan rute masuk (inhalasi, ingesti, kulit, mata). Gejalanya meliputi gangguan gastrointestinal, neurologis (misalnya kejang atau koma), kardiovaskular, respirasi, hingga gejala lain seperti hipersalivasi dan inkontinensia. Tanpa penanganan cepat, keracunan akut dapat menyebabkan komplikasi berat bahkan kematian; kondisi ini terutama banyak terjadi pada pekerja pertanian di kawasan dengan praktik keselamatan yang kurang memadai.

Sebaliknya, pajanan kronis—baik secara okupasional, lingkungan, maupun dari pangan—terjadi pada kadar rendah tetapi berulang dalam jangka panjang. Pada populasi umum, diet merupakan jalur utama paparan pestisida, terutama dari residu pada buah, sayuran, dan produk hewani. Kontaminasi air minum juga dilaporkan di Belanda, Denmark, dan Irlandia, dengan konsentrasi melebihi batas kualitas yang ditetapkan. Paparan kronis telah dikaitkan dengan kanker (misalnya leukemia dan kanker payudara), gangguan neurologis (Parkinson, Alzheimer), gangguan pernapasan, diabetes, dan disrupsi endokrin. Kelompok pestisida seperti organoklorin, organofosfat, karbamat, serta piretroid memiliki sejarah keterkaitan kuat dengan berbagai penyakit tersebut.

Data biomonitoring Eropa (HBM4EU) menunjukkan bahwa 84% sampel anak dan dewasa mengandung residu dua atau lebih pestisida, dengan total 46 pestisida teridentifikasi. Konsentrasi lebih tinggi ditemukan pada anak. Sementara itu, laporan EFSA tahun 2021 dan 2022 menyatakan bahwa lebih dari 96% sampel pangan berada di bawah ambang Maximum Residue Limit (MRL), meskipun terdapat tantangan dalam mengevaluasi

risiko kumulatif residu pestisida . EFSA berupaya memperkuat sistem pengawasan, meningkatkan harmonisasi penilaian risiko, serta menyelesaikan evaluasi risiko kumulatif sebelum 2030. Secara global, tantangan pengendalian pestisida tetap besar, terutama di negara berkembang, sehingga kolaborasi WHO–FAO terus dilakukan untuk meningkatkan keamanan penggunaan pestisida.

Pestisida Organofosfat

Organofosfat merupakan senyawa organik yang mengandung fosfor dan banyak digunakan sebagai pestisida, insektisida, serta bahan industri. Meskipun gugus fosfat juga terdapat pada biomolekul esensial seperti DNA atau ATP, istilah *organophosphates* umumnya merujuk pada senyawa sintetis yang digunakan dalam pertanian, kesehatan masyarakat, dan produk industri. Mekanisme toksisitas utamanya adalah penghambatan enzim asetilkolinesterase (AChE), yang menyebabkan penumpukan asetilkolin di sinapsis dan menimbulkan gejala overstimulasi kolinergik. Selain efek neurotoksik yang bergantung pada AChE, beberapa organofosfat juga dapat memicu stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan respons inflamasi yang berkontribusi pada kerusakan jaringan saraf. Pemahaman terhadap mekanisme ini penting untuk pengembangan terapi penangkal yang lebih efektif, misalnya oksim generasi baru atau agen neuroprotektif tambahan (Aroniadou-Anderjaska et al., 2020; Aroniadou-Anderjaska et al., 2023).

Di antara berbagai jenis pestisida, senyawa organofosfor banyak digunakan dalam sektor pertanian sebagai insektisida, herbisida, dan pestisida karena sifatnya yang mudah terdegradasi, efektif dalam pengendalian hama, serta memiliki persistensi lingkungan yang lebih rendah dibandingkan senyawa organoklorin. Secara umum, organofosfat (OPPs) dianggap lebih aman dan memberikan dampak lingkungan yang lebih ringan daripada pestisida organoklorin. Paparan pestisida organofosfat (OPPs) dapat terjadi melalui inhalasi, penyerapan kulit, ingestinya, maupun kontak dengan mata. Laju penyerapan melalui inhalasi—misalnya saat proses pencelupan hewan, penyemprotan tanaman, atau kontak langsung dengan permukaan

yang terkontaminasi—biasanya lebih tinggi dibandingkan penyerapan melalui kulit. Pada kasus keracunan akut, kejadian sering berasal dari tertelan secara tidak sengaja atau konsumsi dengan tujuan bunuh diri, sehingga dosis yang masuk sangat tinggi dan dapat menyebabkan kematian. Pekerja dapat terpapar OPPs selama proses produksi, transportasi, pencampuran, pengisian, dan penyemprotan pestisida, serta ketika memanen tanaman yang telah disemprot. Rute paparan yang paling besar kemungkinannya adalah melalui kulit, sedangkan paparan melalui pernapasan relatif kecil kecuali saat menggunakan pestisida dalam bentuk aerosol atau penyemprotan udara (Saad et al., 2025)

Struktur Pestisida Organofosfat dan Target Penggunaan

Pestisida organofosfat adalah turunan ester organik fosfor, biasanya turunan amida atau tiol dari asam fosfat, fosfonat, fosfinat, atau tiofosfat, yang memiliki rantai samping tambahan berupa gugus sianida, gugus tiosianat, dan fenoksi. Senyawa ini merupakan zat biogenik maupun sintetis yang memiliki ikatan kovalen karbon-fosfor (C–P) yang inert secara kimia dan termal. Akibatnya, sebagian besar pestisida organofosfat menunjukkan ketahanan yang lebih besar terhadap disintegrasi kimia, hidrolisis termal, dan destruksi fotolitik dibandingkan organofosfat lain yang ditandai oleh ikatan O–P, N–P, atau S–P yang lebih reaktif. Struktur umum organofosfat terdiri dari atom fosfor yang terikat pada atom oksigen/sulfur terminal melalui ikatan rangkap (yaitu, gugus fosforil), bersama dengan dua gugus hidrofobik, kadang-kadang dijumpai gugus halida yang terikat pada gugus fosfor pusat (Saad et al., 2025)

Secara kimia, pestisida organofosfat dapat dikelompokkan menjadi beberapa tipe, seperti pada Tabel di bawah ini (Sud & Kaur, 2012).

Tabel 11. Pengelompokan pestisida organofosfat berdasarkan struktur kimia

Tipe	Contoh senyawa
Fosfat	Diklorofos
	Mevinfos
	Monokrotofos
Thiofosfat	Kloropirifos
	Diazinon
	Metilparation
Dithiofosfat	Azinfos
	Dimetoat
	Terbufos
Fosfonat	Triklorfon
Fosforamid	Asefat
	Fenamifos
	Methamidofos

Toksikokinetik Pestisida Organofosfat

Pestisida organofosfat dapat diserap melalui berbagai jalur, termasuk inhalasi, konsumsi, kontak mata, dan paparan kulit. Inhalasi menghasilkan penyerapan tercepat. Meskipun penyerapan sistemik bervariasi setelah paparan kulit, penyerapannya dapat diperparah oleh berbagai faktor seperti kulit yang luka, dermatitis, dan suhu lingkungan yang tinggi. Konsumsi oral sering dikaitkan dengan upaya bunuh diri yang disengaja pada orang dewasa dan juga dapat diamati pada pajanan yang tidak disengaja pada anak-anak. Pestisida ini dapat diserap dengan cepat melalui semua jalur—pernapasan, gastrointestinal, mata, dan kulit. Timbulnya gejala paling cepat setelah inhalasi. Waktu pasti untuk mencapai konsentrasi plasma puncak setelah paparan organofosfat tidak diketahui atau bervariasi karena jenis organofosfat sangat banyak. Perlu dicatat, kondisi pajanan murni tidak berlaku untuk semua senyawa organofosfat, terutama dalam kasus konsumsi volume tinggi, seperti yang terlihat pada upaya bunuh yang disengaja. Sebuah studi melibatkan pajanan klorpirifos (salah satu jenis

pestisida organofosfat yang banyak digunakan, termasuk di Indonesia) murni, yang berbeda dari pestisida pertanian dan mungkin mengandung zat aditif yang memengaruhi penyerapan dan distribusi organofosfat. Penelitian ini juga menggunakan klorpirifos murni, berbeda dengan pestisida pertanian yang mungkin mengandung zat aditif yang dapat memengaruhi penyerapan dan distribusi organofosfat (Nolan et al., 1984).

Penyerapan melalui kulit lebih lambat tetapi dapat mengakibatkan toksisitas parah jika paparan berkepanjangan dan dapat meningkat jika agen bersifat lipofilik dan dibantu oleh pelarut dan pengemulsi yang digunakan dalam formulasi (8). Konsumsi oral seringkali tidak disengaja oleh anak-anak tetapi biasanya dikaitkan dengan upaya bunuh diri oleh orang dewasa. Pestisida didistribusikan dan terakumulasi dengan cepat dalam lemak, hati, dan ginjal. Fosfotioat (P-S) lebih lipofilik daripada fosfat (P O) dan disimpan secara ekstensif dalam lemak. Fosfotioat dibiotransformasi menjadi analog fosfat aktifnya (P O) melalui desulfurasi oksidatif yang dimediasi oleh sitokrom P450. Oleh karena itu, munculnya gejala toksik setelah paparan pestisida fosfotioat tertunda. Sebagian besar pasien menunjukkan gejala dalam 12 jam setelah paparan jika agen penyebabnya bukan organofosfat yang larut dalam lemak (misalnya, fention) atau yang membutuhkan aktivasi metabolik (misalnya, paration) (7,9). Eliminasi lambat karena penyimpanan lemak yang ekstensif; untuk fosfotioat yang lebih lipofilik, proses ini dapat memakan waktu berhari-hari (Saad et al., 2025; Aroniadou-Anderjaska et al., 2023)

Efek Toksik Pestisida Organofosfat terhadap Kesehatan

Organofosfat (OP) merupakan organik fosfor yang memiliki spektrum aplikasi luas, terutama sebagai insektisida, agen veteriner, bahan industri, dan bahkan agen saraf. Tabel 12 menampilkan klasifikasi penggunaan OP berdasarkan targetnya, sekaligus menegaskan bahwa mekanisme umum sebagian besar OP—khususnya insektisida—berkaitan dengan inhibisi enzim asetilkolinesterase (AChE). Mekanisme ini menghasilkan akumulasi asetilkolin di celah sinaps, sehingga memicu stimulasi kolinergik yang

ganas pada organisme target. Literatur toksikologi menyatakan bahwa kelompok insektisida seperti chlorpyrifos, parathion, malathion, dan diazinon merupakan pro-insektisida yang diaktifkan oleh metabolisme serangga dan mamalia, dengan risiko signifikan terhadap kesehatan manusia apabila terpapar tanpa alat pelindung diri, baik pada skala akut maupun kronis.

Selain insektisida tanaman, OP juga digunakan sebagai acarisida/mitisida untuk hewan ternak dan pengolahan sarang lebah. Senyawa seperti coumaphos dan phoxim menunjukkan efektivitas tinggi terhadap arthropoda, tetapi tetap memiliki risiko toksisitas pada manusia yang menanggapi aplikasi tersebut. Di bidang pertanian tanah, OP seperti fenamiphos dan terbufos berperan sebagai nematisida yang diaplikasikan langsung pada tanah atau benih, di mana risiko paparan dermal atau inhalasi pada pekerja tetap menjadi perhatian. Pada penggunaan veteriner, beberapa OP seperti malathion dan fenthion digunakan untuk pengendalian ektoparasit pada ternak. Walaupun formulasi veteriner biasanya memiliki dosis lebih terkendali, kesalahan aplikasi dapat menimbulkan gejala kolinergik pada manusia yang berkontak dengan produk secara berulang.

Spektrum organofosfat tidak terbatas pada sektor pertanian. Sebagian ester fosfat organik seperti TCEP, TPP, dan TBP digunakan sebagai flame retardant atau plasticizer pada industri plastik dan pelapis. Meskipun tidak bekerja sebagai inhibitor AChE, kelompok ini kini diketahui memiliki potensi neurotoksisitas non-AChE, menginduksi stres oksidatif, serta menunjukkan sifat pengganggu endokrin. Pada ranah militer, agen saraf seperti sarin, soman, dan VX merupakan turunan organofosfat dengan potensi sangat tinggi yang menginhibisi AChE secara irreversibel, menyebabkan krisis kolinergik fatal bahkan pada paparan sangat kecil.

Melalui variasi target ini, tabel menunjukkan bahwa organofosfat tidak hanya relevan dalam konteks pestisida tetapi juga memiliki implikasi toksikologis luas pada sektor industri, lingkungan, dan kesehatan publik. Pemahaman kategori penggunaan ini penting untuk menilai potensi risiko paparan serta menentukan tindakan mitigasi dan kebijakan regulasi.

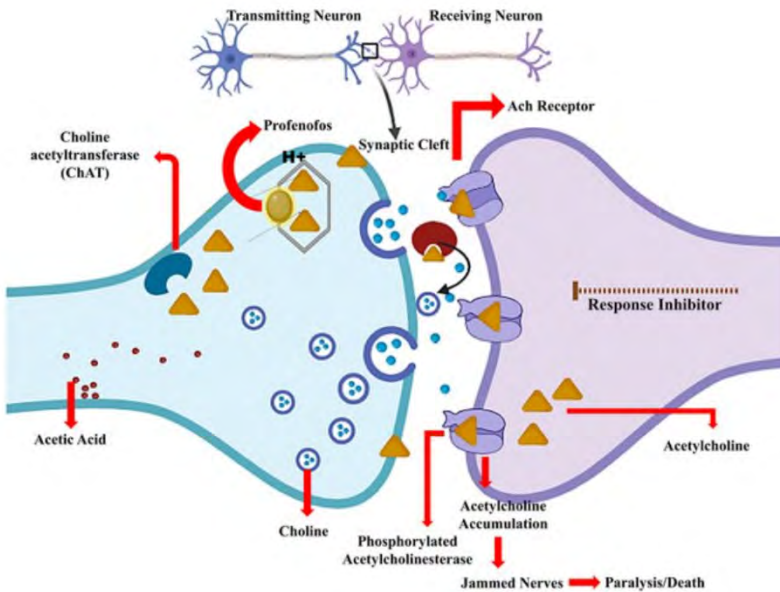
Tabel 12. Target penggunaan pestisida organofosfat

Target	Contoh Jenis Organofosfat	Contoh Penggunaan	Catatan
Hama serangga (insektisida)	Chlorpyrifos, malathion, parathion, diazinon	Pertanian & pengendalian vektor	Menghambat AChE serangga; risiko gangguan neurokognitif pada paparan kronis (Mangas et al., 2016; Saad et al., 2025).
Acarisida / mitisida	Coumaphos, phoxim, fenitrothion	Pengendalian tungau ternak	Efektivitas tinggi pada arthropoda dengan toksisitas potensial pada pekerja (Van Leeuwen et al., 2007; Van Leeuwen et al., 2015).
Nematisida	Fenamiphos, ethoprophos, terbufos	Perlakuan tanah/benih	Potensi paparan dermal & inhalasi dengan efek neurotoksik akut (Liu et al., 2024).
Agen perang (agen neurotoksik)	Sarin, Soman, VX	Agen kimia	Inhibisi AChE irreversibel menyebabkan krisis kolinergik berat (Mayer et al., 2025).
Flame retardant / plasticizer (OP esters)	TPP, TCEP, TBP	Industri plastik/pelapis	Dapat menyebabkan stres oksidatif & gangguan endokrin kronis (Kung et al., 2022; Pyambri et al., 2025).

Stimulasi reseptor asetilkolin (ACh) yang terus berlangsung akibat hambatan enzim asetilkolinesterase (AChE) menjadi dasar timbulnya gejala keracunan organofosfat (OPPs). Efek ini melibatkan reseptor muskarinik, nikotinik, serta sistem saraf pusat. Gejala muskarinik sering diingat melalui mnemonik SLUDGE (salivasi berlebihan, sering berkemih, lakrimasi, diare, kram gastrointestinal, muntah) atau DUMBELLS (diare, berkemih, miosis/kelemahan otot, bradikardia, sekresi bronkus berlebih/bronkopasme, muntah, lakrimasi, letargi, kejang/berkeringat). Pada reseptor nikotinik, tanda yang umum antara lain hipertensi, takikardia, fasikulasi, dan paralisis otot. Dampak pada sistem saraf pusat dapat berupa sakit kepala, gelisah, kantuk, kebingungan, tremor, kejang, hingga delirium. Secara biokimia, AChE adalah enzim serin protease yang berada pada celah

sinaps kolinergik, dekat daerah postsinaps. Gugus hidroksil pada residu serin di tempat aktif enzim melakukan serangan nukleofilik terhadap ACh sehingga terbentuk kompleks enzim–ACh. Kompleks ini kemudian terurai kembali menjadi enzim AChE bebas dan produk akhir berupa kolin serta asam asetat (Muñoz-Quezada et al., 2013; Saad et al., 2025).

Pada paparan organofosfat, mekanisme toksiknya didasarkan pada fosforilasi irreversibel terhadap enzim ini. Senyawa organofosfat berikatan secara kovalen dengan gugus –OH milik serin pada sisi aktif AChE sehingga terbentuk kompleks organofosfor–AChE. Setelah terjadi fosforilasi, enzim kehilangan kemampuannya menghidrolisis ACh, menyebabkan penumpukan ACh pada celah sinapsis. Akibatnya terjadi stimulasi berlebihan pada reseptor muskarinik dan nikotinik, serta gangguan transmisi saraf. Reaksi penghambatan ini berlangsung dalam tiga tahap, yaitu: (i) pembentukan awal kompleks enzim–fosfat, (ii) fosforilasi enzim, dan (iii) pelepasan lambat menuju enzim bebas (jika tidak mengalami *aging*) (Muñoz-Quezada et al., 2013; Saad et al., 2025)



Gambar 13. Mekanisme kerja pestisida organofosfat (Raj et al., 2023)

Pestisida organofosfat seperti profenofos mengganggu komunikasi normal antara dua sel saraf pada sinaps. Dalam kondisi fisiologis, neuron pengirim melepaskan asetilkolin ke celah sinaptik untuk membawa sinyal menuju neuron penerima. Setelah pesan dikirim, enzim asetilkolinesterase memecah asetilkolin menjadi kolin dan asam asetat, sehingga sinyal berhenti dan sistem saraf kembali ke keadaan istirahat. Namun, ketika profenofos masuk ke sinaps, senyawa ini mengikat dan memfosforilasi asetilkolinesterase hingga enzim tersebut tidak lagi mampu bekerja. Akibatnya, asetilkolin tidak dapat dipecah dan menumpuk di celah sinaptik. Penumpukan ini menyebabkan reseptor di neuron penerima terus terstimulasi, sehingga saraf bekerja tanpa henti. Stimulasi berlebihan ini akhirnya mengakibatkan saraf “macet”, memicu kegagalan fungsi otot, termasuk otot pernapasan, yang dapat berujung pada kelumpuhan dan kematian.

Organofosfat dan karbamat merupakan inhibitor kuat hidrolase ester karboksilat, termasuk asetilkolinesterase (ditemukan di jaringan saraf dan eritrosit) dan butirilkolinesterase (plasma atau pseudokolinesterase). Akibat penghambatan enzim ini, substrat asetilkolin terakumulasi. Stimulasi yang berkelanjutan dan akhirnya kelumpuhan reseptor asetilkolin menyebabkan tanda dan gejala klinis keracunan organofosfat, termasuk efek muskarinik, nikotinik, dan sistem saraf pusat. Manifestasi yang paling umum dari efek muskarinik pada sistem saraf parasimpatis (salivasi, lakrimasi, urinasi, diare, gangguan gastrointestinal, dan emesis) dapat diingat dengan akronim SLUDGE. Berkeringat disebabkan oleh penghambatan pada situs postganglionik simpatis. Efek muskarinik lain yang sering terlihat meliputi bradikardia, bronkorea, dan miosis. Efek nikotinik pada ujung saraf somatik meliputi fasikulasi otot, kelemahan, dan kelumpuhan, dan pada sinapsis otonom, hipertensi, takikardia, dan dilatasi pupil. Manifestasi pada sistem saraf pusat meliputi kegelisahan, sakit kepala, kantuk, kebingungan, bicara cadel, labilitas emosional, psikosis, ataksia, tremor, delirium, dan kejang. Namun, banyak pasien muda memiliki presentasi klinis yang berbeda: gejala muskarinik klasik yang biasanya berhubungan dengan orang dewasa mungkin tidak ada, dan manifestasi toksik utama adalah gejala sistem saraf pusat (Saad et al., 2025; Aroniadou-Anderjaska et al., 2023)

Dampak toksikologis organofosfat terhadap manusia, mencakup efek akut hingga kronis. Secara klasik, paparan OP pada dosis tinggi menghasilkan krisis kolinergik, yang merupakan karakteristik utama keracunan akut akibat inhibisi AChE. Gejala seperti miosis, bronkospasme, hipersalivasi, kejang, dan gagal napas terjadi akibat akumulasi asetilkolin pada reseptor muskarinik dan nikotinik. Agen seperti parathion dan sarin merupakan contoh khas penyebab manifestasi ini, sebagaimana dideskripsikan dalam literatur toksikologi klinis.

Selain efek akut, terdapat kondisi yang disebut Intermediate Syndrome (IMS), muncul 24–96 jam setelah paparan dan ditandai kelemahan otot proksimal serta risiko kegagalan napas. Kondisi ini sering ditemukan pada keracunan insektisida seperti chlorpyrifos dan parathion. Selanjutnya, paparan OP tertentu dapat menimbulkan Organophosphate-Induced Delayed Neuropathy (OPIDN), suatu neuropati aksonal yang muncul 1–3 minggu setelah paparan, akibat inhibisi enzim neurotoxicity target esterase (NTE). TOCP merupakan senyawa paling klasik yang berhubungan dengan OPIDN, tetapi beberapa OP insektisida juga dapat memicu kondisi serupa pada paparan tinggi.

Efek kronis OP tidak hanya berkaitan dengan inhibisi AChE. Bukti terbaru menunjukkan keterlibatan jalur stres oksidatif, inflamasi saraf, gangguan sinyal neurotropik, serta disrupsi hormonal. Hal ini menjelaskan mengapa paparan rendah jangka panjang terhadap chlorpyrifos dan diazinon dikaitkan dengan penurunan fungsi kognitif, gangguan perhatian, hingga perubahan perilaku. Pada paparan prenatal, efeknya dapat lebih berat, menyebabkan gangguan perkembangan saraf seperti penurunan IQ dan gangguan perilaku pada anak, sebagaimana ditunjukkan dalam studi kohort epidemiologi. Dampak sistemik lain meliputi gangguan kardiovaskular, hepatotoksitas, nefrotoksitas, imunotoksitas, serta gangguan reproduksi. Banyak OP ester industri (misalnya TPP, TCEP) memiliki potensi sebagai endokrin disruptor, yang memengaruhi fungsi tiroid dan jalur hormonal lainnya. Mekanisme ini menjelaskan hubungan OP dengan gangguan metabolisme, perubahan berat badan, hingga penurunan kualitas sperma pada studi manusia maupun hewan. Tabel 13 merangkung dampak toksisitas pestisida organofosfat pada manusia.

Tabel 13. Toksisitas pestisida organofosfat

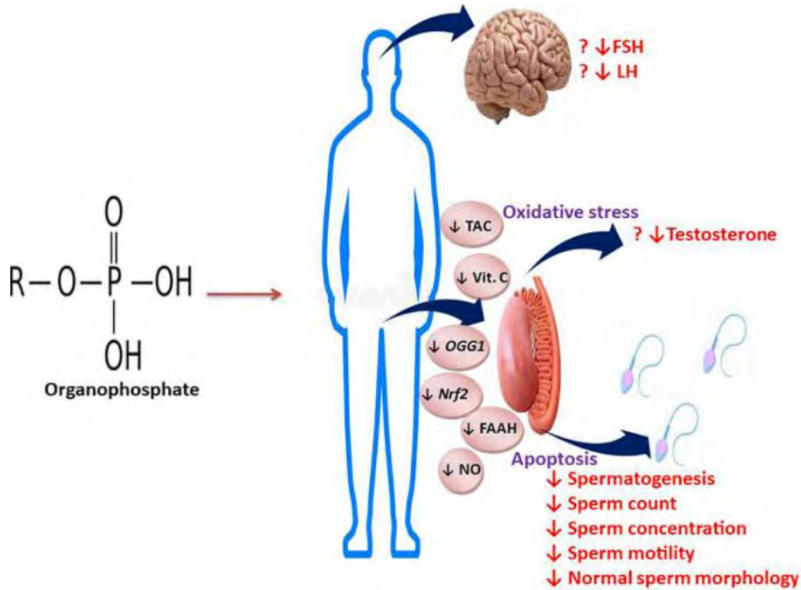
Kategori Dampak	Mekanisme Ilmiah	Manifestasi Klinis	Senyawa	Acuan
Efek akut kolinergik	Inhibisi AChE → akumulasi ACh	Miosis, kejang, gagal napas	Sarin, VX	Meyer et al., 2025
Intermediate Syndrome	Gangguan transmisi neuromuskular 24–96 jam	Kelemahan otot proksimal, ptosis	Chlorpyrifos, diazinon, dimethoat	Jayawardane et al., 2008; Lageju et al., 2022
OPIDN (Organophosphate-Induced Delayed Neuropathy)	Inhibisi NTE → degenerasi akson	Ataksia, neuropati perifer	TOCP, chlorpyrifos	(Mangas et al., 2016)
Gangguan neurokognitif kronis	Stres oksidatif & inflamasi	Penurunan memori & perhatian	Chlorpyrifos, diazinon	(Mangas et al., 2016; Nguyen et al., 2025;
Gangguan perkembangan saraf	Gangguan maturasi neuron & hormon tiroid	Penurunan IQ, gangguan perilaku	Chlorpyrifos	Peterson et al., 2025; Lizé et al., 2022
Efek kardiovaskular	Aktivasi muskarinik/ nikotinik	Bradikardia, aritmia	Sarin, campuran organofosfat	Shewale et al., 2012; Mulyana et al., 2020
Efek endokrin & metabolik	Disrupsi hormon tiroid & estrogen	Gangguan metabolik	TPP	Hu et al., 2023
Imunotoksisitas	Aktivasi microglia & sitokin	Inflamasi kronis	Malathion	Bernal-González et al., 2023
Hepatotoksik / nefrotoksik	Peroksidasi lipid hati & ginjal	SGOT/SGPT meningkat, kerusakan ginjal	Diazinon	Lari et al., 2015; Girón-Pérez et al., 2022; Shah & Iqbal., 2022
Efek reproduksi	Stres oksidatif gonad	Penurunan kualitas sperma	Fenthion, dichlorvos, chlorpyrifos, malathion	Hamed et al., 2023; Stapleton et al., 2025

Paparan organofosfat menyebabkan serangkaian gangguan biologis yang saling berhubungan pada sistem reproduksi pria. Mekanisme awal bermula dari inhibisi enzim asetilkolinesterase, yang membuat asetilkolin

menumpuk di sinapsis. Kondisi ini tidak hanya memengaruhi sistem saraf perifer, tetapi juga aksis hipotalamus–pituitari–gonad (HPG axis). Gangguan neurotransmisi di tingkat pusat dapat menekan pelepasan hormon gonadotropin, terutama FSH dan LH, yang keduanya berperan penting dalam stimulasi sel Sertoli dan sel Leydig. Ketika LH menurun, sel Leydig tidak mampu mempertahankan produksi testosteron, dan ketika FSH terhambat, proses spermatogenesis terganggu pada tahap-tahap awal. Selanjutnya, organofosfat memicu stres oksidatif berat pada jaringan testis. Hal ini terjadi karena peningkatan pembentukan reactive oxygen species (ROS) disertai penurunan kapasitas antioksidan endogen, seperti TAC (total antioxidant capacity) dan vitamin C. Penurunan protein penting dalam perbaikan DNA, seperti OGG1, serta penurunan faktor transkripsi Nrf2 memperburuk kerentanan sel terhadap kerusakan oksidatif. Penurunan FAAH dan NO dalam jaringan testis juga menunjukkan terjadinya disrupsi jalur endokannabinoid dan sinyal nitrat oksida, keduanya penting bagi fungsi sel germinal dan homeostasis jaringan gonad. Stres oksidatif yang tidak terkontrol inilah yang menyebabkan kerusakan struktural dan fungsional pada sel Leydig, sehingga sintesis testosteron semakin menurun (Hamed et al., 2023).

Kondisi tersebut juga meningkatkan apoptosis sel-sel testis, terutama sel spermatogonia, spermatosit, dan spermatid yang sedang berkembang. Kerusakan DNA, disfungsi mitokondria, serta akumulasi ROS menciptakan lingkungan yang tidak mendukung kelangsungan hidup sel germinal. Berbagai organofosfat seperti malathion, chlorpyrifos, dan diazinon terbukti menyebabkan peningkatan ekspresi marker apoptosis dan penurunan proliferasi sel spermatogenik. Akibatnya, jalur spermatogenesis menjadi terputus atau berjalan tidak efektif, sehingga produksi sperma yang matang dan fungsional menurun drastis. Efek akhir dari seluruh proses ini tercermin pada penurunan kualitas semen, yang ditunjukkan oleh berkurangnya jumlah sperma, konsentrasi sperma, motilitas, serta persentase morfologi normal. Kerusakan DNA spermatozoa juga lebih tinggi pada individu yang terpapar organofosfat, sehingga berpotensi mengurangi fertilitas bahkan ketika jumlah sperma terlihat normal secara

kasat mata. Secara keseluruhan, gambar tersebut merangkum hubungan antara paparan organofosfat dengan gangguan hormonal, stres oksidatif, kerusakan seluler, penurunan testosteron, dan berkurangnya kualitas sperma (Hamed et al., 2023).



Gambar 14. Mekanisme kerja pestisida organofosfat pada kualitas sperma dan fertilitas pria (Hamed et al., 2023)

Biomarker Pemeriksaan Pestisida Organofosfat

Biomonitoring paparan organofosfat pada pekerja bertujuan untuk menilai tingkat paparan internal (internal dose) yang benar-benar masuk ke dalam tubuh, yang sering kali tidak dapat diperkirakan secara akurat hanya dari data lingkungan atau penggunaan pestisida. Pada pekerja pertanian, penyemprot pestisida, pekerja industri formulasi, maupun pekerja pengendalian vektor, paparan OP dapat terjadi melalui rute inhalasi, dermal, dan oral. Karena organofosfat bekerja terutama melalui inhibisi asetilkolinesterase dan juga mekanisme non-kolinesterase, biomonitoring menjadi alat penting untuk deteksi dini, pencegahan keracunan, serta evaluasi efektivitas langkah pengendalian risiko di tempat kerja (Therkorn et al., 2020).

Marker biomonitoring yang paling klasik dan paling luas digunakan adalah aktivitas kolinesterase, khususnya asetilkolinesterase eritrosit (AChE) dan butirilkolinesterase plasma (BChE). AChE eritrosit dianggap mencerminkan inhibisi AChE pada sistem saraf karena sifat kinetik dan struktur enzimnya yang serupa dengan AChE neuronal. Penurunan aktivitas AChE eritrosit menunjukkan pajanan organofosfat yang signifikan dan bersifat relatif stabil, sehingga sering digunakan untuk pemantauan jangka menengah hingga panjang. Sebaliknya, BChE plasma lebih sensitif terhadap paparan akut dan berubah lebih cepat, sehingga berguna sebagai indikator awal pajanan. Namun, BChE memiliki variasi biologis yang lebih tinggi dan kurang spesifik terhadap efek neurotoksik dibandingkan AChE eritrosit (Mohammad et al., 2024; Assis et al., 2018)

Selain kolinesterase, biomonitoring modern juga banyak menggunakan metabolit organofosfat dalam urin, terutama dialkyl phosphate metabolites (DAPs) seperti dimethyl phosphate (DMP), diethyl phosphate (DEP), dan turunannya. Marker ini mencerminkan pajanan total terhadap berbagai OP, termasuk yang cepat dimetabolisme, dan sangat berguna untuk menilai paparan kronis dosis rendah. Kelebihan utama biomarker urin adalah metode yang non-invasif dan sensitif. Namun, kekurangannya adalah kurangnya spesifisitas senyawa, karena satu metabolit DAP dapat berasal dari beberapa jenis OP, serta waktu paruh yang pendek sehingga hanya mencerminkan paparan dalam beberapa hari terakhir (Neves et al., 2022; Lari et al., 2023).

Beberapa biomarker akibat pajanan organofosfat atau inhibitor kolinesterasi sudah dipublikasi di ACGIH, dirangkum dalam Tabel 14 berikut ini.

Tabel 14. Panduan marker biomonitoring pajanan pestisida organofosfat

Biomarker	Jenis Organofosfat yang Terkait	ACGIH BEI
<i>p</i> -Nitrophenol (PNP)	Parathion, Methyl parathion	BEI* ≤0,5 mg/L urin
<i>AChE activity</i>	Semua organofosfat yang menghambat AChE (termasuk chlorpyrifos)	≥70 % dari baseline (red cell)

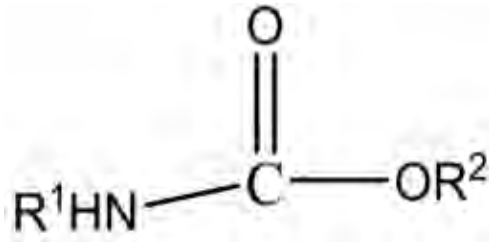
Untuk tujuan penelitian lanjutan dan penilaian mekanistik, biomonitoring dapat diperluas ke marker stres oksidatif dan kerusakan biologis, seperti peningkatan malondialdehyde (MDA), penurunan total antioxidant capacity (TAC), perubahan aktivitas enzim antioksidan (SOD, CAT, GPx), serta marker kerusakan DNA seperti 8-OHdG. Marker ini tidak spesifik untuk organofosfat, tetapi memberikan informasi penting mengenai efek biologis awal (early biological effects) dari pajanan OP, khususnya pada paparan kronis rendah yang tidak selalu disertai inhibisi kolinesterase yang nyata. Kekurangannya adalah interpretasi yang lebih kompleks karena dipengaruhi oleh faktor gaya hidup, nutrisi, dan penyakit penyerta. (Putri et al., 2025; Zepeda-Arce et al., 2017).

Dalam beberapa studi terbaru, biomonitoring juga mencakup marker endokrin dan reproduksi, seperti kadar testosteron, LH, FSH, serta parameter semen pada pekerja laki-laki (Roychoudhury et al., 2021). Marker ini mencerminkan efek kesehatan lanjutan (adverse health outcomes) dan bukan pajanan semata. Kelebihannya adalah relevansi klinis yang tinggi, tetapi kekurangannya adalah tidak cocok untuk deteksi dini karena perubahan hormonal biasanya muncul setelah pajanan kronis atau akumulatif.

Pestisida Karbamat

Struktur Pestisida Karbamat dan Target Penggunaan

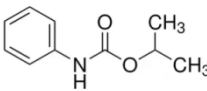
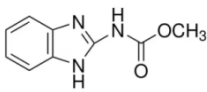
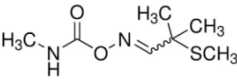
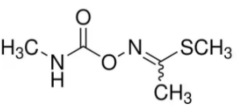
Pestisida karbamat mirip dengan pestisida OP dalam bentuk mekanisme dan strukturalnya. R2 adalah gugus aromatik atau alifatik. Ada tiga kelas utamapestisida karbamat yaitu: insektisida karbamat, di mana R1 adalah gugus metil; herbisida karbamat, di mana R1 adalah gugus aromatik; dan fungisida karbamat, di mana R1 adalah gugus benzimidazol. Secara umum, struktur karbamat digambarkan pada Gambar 15.



Gambar 15. Struktur umum karbamat

Hubungan antara aktivitas pestisida dan struktur kimia beberapa pestisida karbamat ditunjukkan pada Tabel 15.

Tabel 15. Pestisida karbamat dan pemanfaatannya

Aktivitas pestisida karbamat	Contoh senyawa	Struktur kimia
Herbisida	Profam	
Fungisida	Karbendazim	
Insektisida	Aldikarb	
	Methomyl	

Karakter sifat ionisasi asam-basa molekul organik sangat penting untuk menggambarkan transportasi dan transformasi lingkungannya atau memperkirakan potensi dampak lingkungannya. Untuk senyawa yang dapat terionisasi, kelarutan, fenomena partisi, dan reaktivitas kimia semuanya sangat bergantung pada keadaan ionisasi dalam setiap fase terkondensasi. pKa ionisasi senyawa organik merupakan informasi penting dalam penilaian paparan lingkungan. Ini dapat digunakan untuk menentukan derajat ionisasi dan kecenderungan yang dihasilkan untuk penyerapan ke tanah dan sedimen; Oleh karena itu, hal ini dapat menentukan mobilitas suatu senyawa, kinetika reaksi, bioavailabilitas, dan kompleksasi (Mdeni et al.,2022). Identitas kimia dan ringkasan sifat kimia dan fisik beberapa karbamat tercantum dalam Tabel 16 di bawah ini.

Tabel 16. Karakteristik fisikokimia beberapa senyawa karbamat (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)

Nama	Koefisien partisi (25 °C)	Berat molekul (g/mol)	Kelarutan dalam air (g/L)	Tekanan uap (mmHg, 25 °C)
Methomyl	3,98	162,21	10	$5,0 \times 10^{-6}$
Aldicarb	14,08	190,27	4,93	$2,9 \times 10^{-5}$ pada 20 °C
Carbofuran	Log K_{ow} 1,60-2,32	221,25	0,32	$5,4 \times 10^{-7}$
Carbaryl	229	201,22	0,11 pada suhu 22 °C	$1,36 \times 10^{-6}$

Toksikokinetik Pestisida Karbamat

Paparan pestisida karbamat dapat bersifat kronis atau akut dan diserap dari kulit, paru-paru, konjungtiva, membran mukosa, paru-paru, dan saluran pencernaan. Penyerapan melalui kulit tampaknya rendah dengan peningkatan penyerapan pada kasus gangguan kulit dan paparan karbamat yang sangat beracun. Data tikus menunjukkan puncak penghambatan kolinesterase dalam 30 menit setelah pemberian oral. Setelah paparan masif, pasien dapat menunjukkan gejala dalam 5 menit. Waktu timbulnya gejala

bergantung pada dosis paparan dan toksisitas karbamat yang diberikan. Karbamat yang sangat lipofilik akan terdistribusi ulang ke dalam simpanan lemak dari cairan ekstraseluler dengan cepat dan pada awalnya memiliki efek klinis yang berkurang.

Karbamat dimetabolisme di hati melalui hidrolisis, hidroksilasi, dan konjugasi, dan 90% diekskresikan melalui ginjal dalam hitungan hari. Data mengenai penetrasi karbamat ke SSP dan cairan serebrospinal masih saling bertentangan. Orang dewasa cenderung memiliki toksisitas SSP yang lebih rendah, sedangkan pada paparan anak-anak, depresi SSP seringkali merupakan gejala yang dominan. Yang penting, karbamat tidak mengalami “penuaan” yang terjadi selama fosforilasi organofosfat menjadi asetilkolinesterase, dan ikatan karbamat-kolinesterase terhidrolisis secara spontan dalam beberapa jam (Lee et al., 2014).

Efek Toksik Pestisida Karbamat terhadap Kesehatan

Pestisida karbamat menunjukkan toksisitas terutama melalui dua mekanisme utama: kolinergik dan non-kolinergik. Mekanisme kolinergik terjadi akibat karbamilasi reversibel pada residu serin di situs aktif asetilkolinesterase (AChE), menyebabkan penumpukan asetilkolin di sinaps dan neuromuskular junction. Pada manusia, hal ini memicu gejala krisis kolinergik—miosis, bronkospasme, hipersekresi, bradikardia, tremor, hingga paralisis. Walaupun ikatan karbamat bersifat reversibel (tidak menimbulkan "aging" seperti organofosfat), paparan dosis tinggi tetap dapat menimbulkan keracunan berat (Waseem et al., 2010; Silberman & Taylor, 2020).

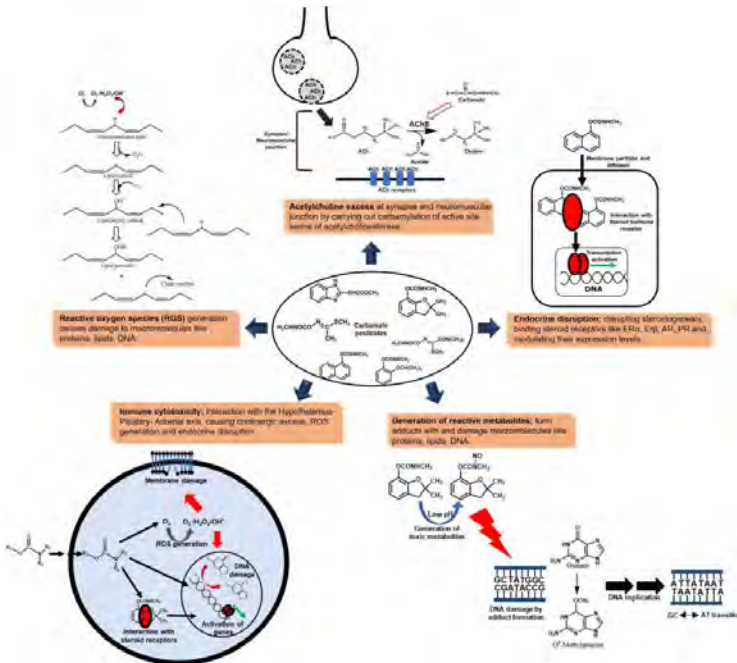
Asetilkolinesterase (AChE) biasanya menghidrolisis asetilkolin menjadi asam asetat dan kolin, yang menyebabkan terhentinya pensinyalan neurotransmitter. Karbamat menyebabkan penghambatan reversibel enzim asetilkolinesterase, yang terdapat di ganglia parasimpatis dan simpatis, sambungan terminal muskarinik parasimpatis, serabut simpatis yang terletak di kelenjar keringat, dan reseptor nikotinik pada sambungan neuromuskular skeletal. Kadar asetilkolin yang terus meningkat akibat penghambatan AChE menyebabkan peningkatan pensinyalan

neurotransmitter. Gejala sistem saraf pusat akibat peningkatan asetilkolin meliputi kebingungan, delirium, halusinasi, tremor, dan kejang. Peningkatan kadar asetilkolin dalam sistem saraf otonom meningkatkan aktivitas simpatis dan parasimpatis. Mnemonik klasik menekankan gejala parasimpatis akibat toksisitas karbamat dan OP. Misalnya, "DUMBBELS" berarti buang air besar, buang air kecil, miosis, bronkospasme atau bronkorea, emesis, lakrimasi, air liur.(Choudri & Charabi, 2019).

Penting untuk diingat bahwa gejala adrenergik berupa takikardia, hipertensi, dan midriasis juga dapat muncul akibat aktivasi reseptor nikotinic yang bergantung pada asetilkolin di ganglia simpatis. Kasus keracunan karbamat mungkin memiliki gejala parasimpatis yang dominan. Namun, presentasi otonom campuran sering terjadi. Reseptor nikotinic pada sambungan neuromuskular menyebabkan fasikulasi otot yang serupa dengan efek obat penghambat neuromuskular depolarisasi (misalnya, suksinilkolin), dan keracunan berat mengakibatkan paralisis flaksid. Karbamat juga dapat menyebabkan sindrom intermediet yang terlihat pada keracunan OP tetapi tidak menyebabkan toksisitas kronis atau sindrom tertunda, karena ikatan karbamat dihidrolisis dari asetilkolin secara spontan dan jarang menimbulkan gejala setelah 24 hingga 48 jam (Silberman & Taylor, 2023).

Selain aksi kolinergik, karbamat menimbulkan disrupsi endokrin melalui interaksi dengan reseptor estrogen ($ER\alpha/ER\beta$), progesteron, dan androgen. Beberapa karbamat seperti carbaryl, methomyl, oxamyl, dan carbendazim berperan sebagai agonis lemah reseptor steroid, menurunkan atau meningkatkan ekspresi gen terkait hormon, serta mengganggu biosintesis progesteron, estrogen, testosteron, dan kortisol. Efek ini relevan bagi manusia karena sel target seperti MCF-7 (mammary) dan Ishikawa (endometrium) merupakan model valid untuk meniru respons jaringan manusia. (Klotz et al., 1997; Cheng et al., 2006; Goad et al., 2004). Metabolisme karbamat juga memicu stres oksidatif, melalui pembentukan metabolit reaktif atau ROS yang mampu bereaksi dengan protein, lipid membran, dan DNA. Pada manusia, temuan berupa aduk

protein-karbamat (misalnya karbofuran-albumin) serta kerusakan DNA seperti O⁶-metilguanin menunjukkan potensi mutagenik. Selain itu, ROS menyebabkan peroksidasi lipid membran, disfungsi mitokondria, penurunan aktivitas enzim sitoprotektif, dan aktivasi jalur apoptosis. (Rehman et al., 2016; Banerjee et al., 2001; Lee et al., 2004). Eefek toksik di atas dapat digambarkan seperti pada Gambar 16 berikut ini.



Gambar 16. Toksisitas pestisida karbamat pada manusia (malhotra et al., 2021)

Pestisida karbamat juga memiliki karakter toksisitas yang berbeda antar senyawa. Efek toksik ini dirangkum pada Tabel 17. berikut ini.

Tabel 17. Karakteristik toksisitas pestisida karbamat

Senyawa Karbamat	Model Sel Manusia	Efek Utama	Ambang/ Tingkat Toksisitas	Referensi
Carbaryl	HUVEC, Jurkat T-cells	ROS , apoptosis, antiandrogenik, agonis ER/PR	500–1000 μM (HUVEC); 0–40 μM apoptosis T-cells	Saquib et al. 2021b; Li Q. et al. 2015
Carbofuran	HUVEC, limfosit manusia, fibroblas kucing (data relevan mekanisme)	ROS , DNA damage, apoptosis, LC50 rendah	LD50 limfosit \approx 18 μM ; sitotoksitas HUVEC pada 500–1000 μM	Saquib et al. 2021a; Naravaneni & Jamil 2005
Methomyl	HUVEC, limfosit manusia	ROS , DNA damage, apoptosis, SCE	500–1000 μM memengaruhi proliferasi; 1000 mg/L menyebabkan kematian sel limfosit	Saquib et al. 2021b; Valencia-Quintana et al. 2016
Metalaxyl & Pendimethalin	HUVEC	DNA damage, ROS , apoptosis	500–1000 μM	Saquib et al. 2021b
Carbendazim	A549 (epitel alveolar)	ROS , disfungsi mitokondria, apoptosis, G2/M arrest, perubahan α -tubulin	IC25 = 12.5 μM	Tollstadius et al. 2019
Pirimicarb	CHO-K1 (data mekanistik; relevan mutagen)	Aberasi kromosom, SCE , penurunan mRNA ER α	10–300 $\mu\text{g/ml}$	Soloneski & Larramendy 2010; Grünfeld & Bonefeld-Jørgensen 2004

Biomarker Pemeriksaan Pestisida Karbamat

Pajanan pada manusia terhadap pestisida golongan karbamat dapat terjadi melalui berbagai jalur—termasuk konsumsi makanan dan air yang terkontaminasi, inhalasi aerosol di lingkungan pertanian, dan paparan dermal pada pekerja pertanian. Karena karbamat cepat dimetabolisme dan dieliminasi, identifikasi paparan ini bergantung pada metode biomonitoring yang sensitif menggunakan sampel biologis seperti urin atau darah untuk mendeteksi metabolit spesifik atau indikator efek biologis.

Di China, penelitian pada urin ibu hamil dan anak-anak menunjukkan bahwa metabolit seperti carbofuranphenol terdeteksi pada hampir semua sampel dengan median sekitar $<1 \mu\text{g/L}$ namun beberapa individu menunjukkan konsentrasi jauh lebih tinggi. Konsentrasi ini secara konsisten dihubungkan dengan hasil kesehatan yang merugikan seperti berat lahir rendah, performa neurobehavioral yang lebih buruk pada usia dini, IQ yang lebih rendah pada usia 7 tahun, serta penundaan pertumbuhan fisik. Hal ini mengindikasikan bahwa paparan kronis rendah sekalipun, terutama selama periode perkembangan yang kritis, dapat memiliki efek biologis yang nyata pada manusia (Zhang et al., 2018; Zhang et al., 2019). Di Eropa (program biomonitoring nasional di Prancis), metabolit seperti propoxur dan 2-isopropoxyphenol ditemukan pada persentil tinggi (P95), meskipun frekuensi kuantifikasi lebih rendah dibandingkan studi di China (Tagne-Fotso et al., 2023). Ini menunjukkan bahwa di negara dengan regulasi lebih ketat, paparan karbamat masih terdeteksi tetapi pada tingkat yang lebih rendah di populasi umum. Di India, konsentrasi karbamat seperti carbaryl dan propoxur dalam darah dan urin pekerja pertanian menunjukkan pajanan okupasional yang lebih tinggi dibandingkan populasi umum, memperkuat pentingnya pemantauan pekerja yang terpapar secara langsung di lingkungan kerja (Kumar et al., 2022).

Dalam konteks biomonitoring pestisida, keberadaan metabolit dalam urin memiliki makna biologis yang jelas sebagai penanda paparan recent karena karbamat diekskresikan relatif cepat setelah metabolisme hepatis, sering kali dalam beberapa hari. Selain itu, selain penanda kimiawi dalam

urin, aktivitas kolinesterase dalam darah (AChE atau BuChE) juga dapat diukur sebagai penanda efek biologis paparan karbamat yang menghambat enzim tersebut secara reversibel (meskipun tingkat penghambatan ini lebih sering digunakan dalam diagnosis klinis toksisitas akut daripada biomonitoring populasi umum)(Fagundes et al., 2025). Hingga saat ini, belum ada panduan biomonitoring spesifik yang dikeluarkan oleh institusi resmi untuk pajanan karbamat pada pekerja.

Pestisida Piretroid Sintesis

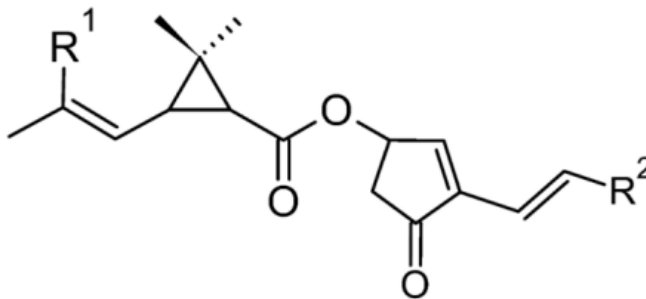
Senyawa piretrin dan piretroid adalah insektisida ester yang berasal dari *Chrysanthemum cinerariaefolium*, dengan profil keamanan yang baik pada manusia dibandingkan dengan pestisida lain. Piretrin alami telah digunakan sebagai insektisida selama berabad-abad, terutama untuk pengendalian kutu dan nyamuk. Piretrum dan piretrin alami telah disetujui untuk digunakan dalam produksi organik. Baik piretrin maupun piretroid sintesis telah terdaftar oleh Badan Perlindungan Lingkungan Amerika Serikat (EPA) sebagai pestisida untuk mengendalikan serangga yang tidak diinginkan di rumah, lanskap, dan lingkungan pertanian. Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (FDA) mengizinkan penggunaan senyawa ini untuk kutu rambut. Berbagai formulasi pestisida ini, seperti "bom serangga" bertekanan, dikombinasikan dengan bahan kimia lain, yang dikenal sebagai sinergis, untuk meningkatkan potensi dan persistensi di lingkungan.

Piretroid memiliki keunggulan dibandingkan piretrin alami, yang mendorong pengembangannya. Piretroid lebih tahan terhadap fluktuasi pasokan, karena piretrin alami perlu diekstraksi dari tanaman yang mungkin memiliki hasil panen yang buruk. Lebih lanjut, piretroid lebih tahan terhadap degradasi dibandingkan piretrin alami, menunjukkan potensi yang lebih besar, dan dapat diproduksi dengan hemat biaya dalam skala besar. Saat ini, piretroid mewakili sekitar 30% dari seluruh insektisida yang digunakan di seluruh dunia. Senyawa ini banyak digunakan untuk pengendalian hama pribadi dan komersial. Permetrin adalah piretroid

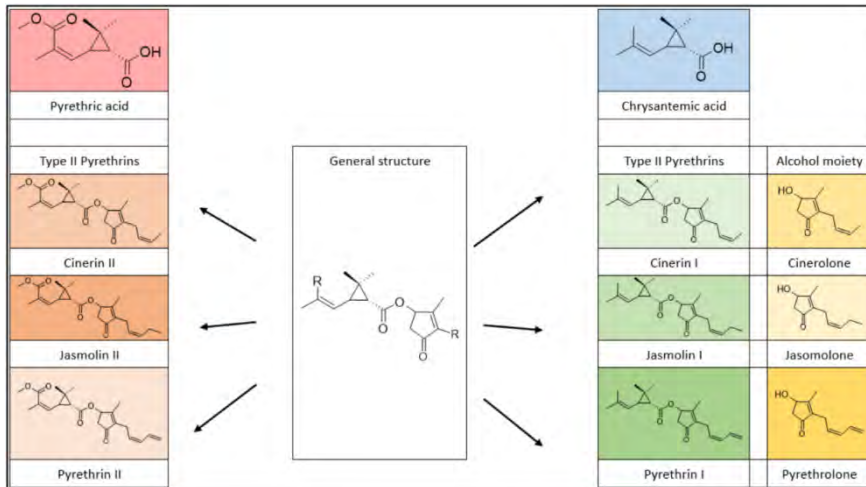
topikal yang digunakan untuk mengobati skabies dan kutu (Bao et al., 2020; Bradberry et al., 2025).

Struktur Pestisida Piretroid Sintesis dan Target Penggunaan

Piretrin alami adalah enam senyawa ester yang dihasilkan dari kondensasi satu alkohol dan asam, struktur umumnya ditunjukkan di bawah ini (Gambar 17). Setengah asamnya dapat berupa asam piretrat atau asam krisantemat, dan setengah alkoholnya dapat berupa salah satu hidroksi-sikloketon tak jenuh (retrolon): sinerolon, jasmolon, dan piretrolon. Jika senyawa tersebut mengandung asam piretrat dalam strukturnya, maka ketiga kombinasi asam-alkohol tersebut termasuk dalam kategori I piretrin, dan jika asam krisantemat digantikan oleh asam piretrat, maka ketiga senyawa sisanya termasuk dalam kategori II piretrin (Hodoşan et al., 2023).



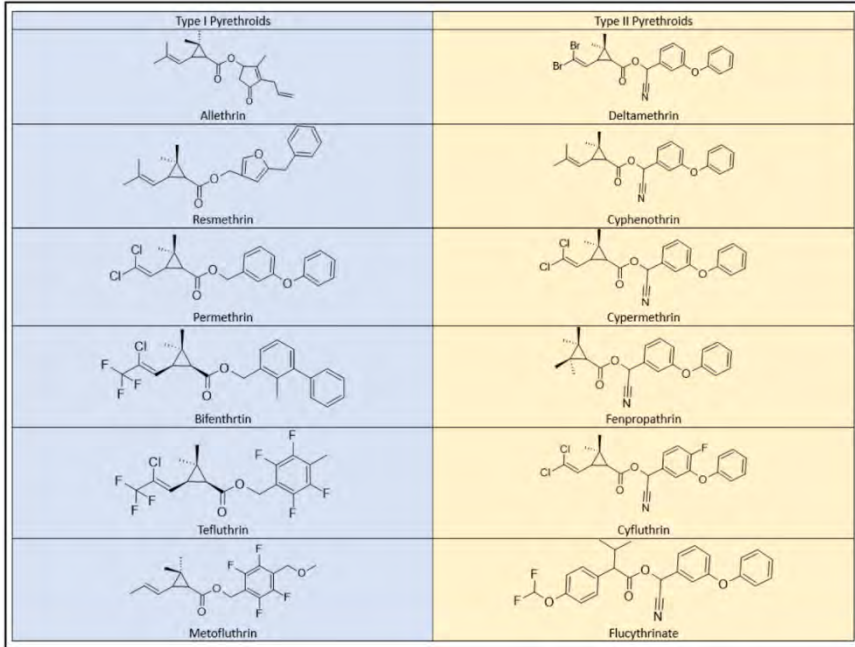
Gambar 17. Struktur umum piretrin.



Gambar 18. Klasifikasi piretroid

Pestisida piretroid diklasifikasikan dalam dua kategori yang berbeda, yaitu Tipe I dan Tipe II, berdasarkan toksisitas perilaku dan ada atau tidaknya gugus α -siano dalam struktur molekulnya (Ray et al., 2000). Pembagian ini juga digambarkan dalam penilaian toksisitas akut, di mana sebagian besar piretroid dikelompokkan ke dalam kelas I dan II, yang menunjukkan tingkat toksisitas masing-masing pada model hewan pengerat. Piretroid Tipe I, yang meliputi aletrin, permetrin, resmetrin, bifentrin, d-fenotrin, dan tetrametrin, tidak mengandung gugus α -siano dalam struktur kimianya. Akibatnya, mereka menunjukkan toksisitas yang relatif lebih rendah. Sebaliknya, piretroid Tipe II, seperti sipermetrin, deltametrin, sihalotrin (λ), siflutrin, dan fenvalerat (esfenvalerat), mengandung gugus α -siano, sehingga membuatnya jauh lebih toksik (Kazuya, 2019). Piretroid tipe II telah dikaitkan dengan produksi air liur, sindrom koreoatetosis-air liur (SK), dan disfungsi motorik pada mamalia (Ravula & Yenugu, 2021). Piretroid sintetis telah menggantikan piretrum alami karena efektivitas dan stabilitasnya yang lebih baik terhadap serangga, menjadikannya alat yang berharga untuk pengendalian hama. Berbagai piretroid sintetis komersial tersedia secara luas, termasuk bifentrin, permetrin, deltametrin, resmetrin, sumitrin, fenpropatrin, sihalotrin,

esfenvalerat, beta-sipermetrin, lambda-sihalotrin, D-fenotrin, D-sifenotrin, tetrametrin, dan aletrin.



Gambar 19. Jenis-jenis piretoid sintesis Tipe 1 dan Tipe 2 (Hodosan et al., 2023)

Toksikokinetik Pestisida Piretroid Sintetik

Piretrin dan piretroid umumnya memiliki bioavailabilitas yang lebih tinggi melalui konsumsi dibandingkan paparan kulit. Aditif dalam insektisida yang mengandung zat ini juga memengaruhi penyerapan, terutama piperonil butoksida, yang meningkatkan penyerapan pada manusia dan serangga. Hasil studi sebelumnya menunjukkan bahwa kurang dari 2% sipermetrin, suatu piretroid tipe II, diserap melalui kulit, sementara 19% hingga 50% diserap melalui konsumsi. Formula yang mengandung piperonil butoksida meningkatkan laju penyerapan melalui kulit hingga sekitar 8% dan penyerapan melalui saluran cerna hingga lebih dari 70%. Piretroid cepat dibersihkan di hati, meskipun piperonil butoksida juga memperlambat

metabolisme ini. Metabolit nontoksik selanjutnya diekskresikan dalam urin (Poole & Schaffer, 2025).

Mekanisme kerja utama piretrin dan piretroid adalah aktivasi dan pembukaan saluran natrium yang bergantung pada voltase yang berkepanjangan, menghasilkan arus ekor dan depolarisasi yang berkepanjangan. Piretrin tipe II lebih poten, menyebabkan depolarisasi yang lebih lama. Saluran natrium yang bergantung pada voltase serangga memiliki sensitivitas yang lebih tinggi terhadap piretroid, dan senyawa ini sekitar 2000 kali lebih toksik bagi serangga dibandingkan manusia. Piretrin tipe I memiliki koefisien suhu negatif, yang menunjukkan potensi yang lebih tinggi pada suhu yang lebih rendah daripada suhu normal manusia. Sebaliknya, piretroid tipe II memiliki koefisien suhu positif, lebih poten pada suhu yang lebih tinggi, dan dengan demikian lebih mungkin menyebabkan toksisitas pada manusia (Khan & Akram, 2014; Ramchandra et al., 2019; Hodjati & Curtis, 1999).

Piretrin dan piretroid juga bertindak sebagai antagonis pada kanal γ asam amino-butirat (GABA) klorida di dalam sistem saraf pusat dan perifer. Afinitas ini kemungkinan menyebabkan gejala salivasi dan koreoatetosis yang menjadi dasar penamaan sindrom CS (choreoathetosis-salivation syndrome) yang disebabkan oleh piretroid tipe II. Efek antagonis yang sama pada kanal GABA klorida ini kemungkinan berperan dalam aktivitas kejang yang diamati setelah paparan piretroid tipe II yang signifikan (Narahashi, 1992). Manifestasi klinis yang terkait dengan mekanisme aksi ini bervariasi. Paparan pada kulit dapat bermanifestasi sebagai parestesia dan dermatitis kontak. Paparan pada mata dapat menyebabkan lakrimasi berlebihan. Konsumsi piretroid lebih mungkin menyebabkan toksisitas dan dapat menyebabkan salivasi berlebihan, mual, muntah, nyeri epigastrik, perubahan status mental, fasikulasi otot, kejang, gangguan pernapasan, dan edema paru (He et al., 1989).

Efek Toksik Pestisida Piretroid Sintetik terhadap Kesehatan

Keracunan piretroid terutama disebabkan oleh gangguan saluran natrium dan klorida. Piretroid tipe I menyebabkan gejala khas yang dikenal sebagai sindrom tipe I, sementara piretroid tipe II, yang ditandai dengan gugusan tambahan dalam struktur kimianya, menimbulkan sindrom tipe II [88]. Beberapa kasus kardiotoxicitas yang diinduksi piretroid telah dilaporkan, terutama terkait dengan praletrin, pestisida rumah tangga yang umum digunakan untuk mengendalikan nyamuk, kecoa, dan lalat rumah (Hodoşan et al., 2023).

Keracunan piretroid pada manusia dapat disebabkan oleh paparan di tempat kerja melalui kontak kulit, inhalasi semprotan, atau konsumsi senyawa piretroid. Dalam seri kasus keracunan piretroid akut terbesar yang dipublikasikan, yang terdiri dari 573 kasus, 229 kasus disebabkan oleh paparan di tempat kerja dan 344 kasus disebabkan oleh paparan tidak disengaja, terutama konsumsi. Gejala yang umum dilaporkan meliputi parestesia wajah, gatal-gatal pada kulit, rasa terbakar pada kulit, pusing, mual, muntah, dan kasus fasikulasi otot yang lebih parah (He et al., 1989).

Dilaporkan tiga kasus toksisitas paru berat setelah menghirup insektisida berbasis piretroid yang memerlukan rawat inap dan terapi oksigen. Salah satu kasus ini meninggal dunia. Namun demikian hubungan sebab akibat sulit dipastikan, semua kasus ini menunjukkan riwayat paparan piretroid (berulang) yang jelas terkait dengan interstitial lung disease (ILD). Tidak ditemukan penyebab lain ILD maupun infeksi pada kasus ini. Lebih lanjut, penelitian pada mamalia maupun hewan akuatik mengonfirmasi toksisitas piretroid (paru). Terjadinya toksisitas bergantung pada dosis tetapi juga terkait dengan kerentanan individu (Vorselaars et al., 2021).

Berdasarkan paparan akut piretroid pada penelitian hewan, dijumpai dua toksidrom berbeda (Tabel 18). Paparan piretroid tipe I mengakibatkan hipereksitabilitas refleks dan tremor halus, atau sindrom T atau sindrom tipe I. Sedangkan gejala inkoordinasi, koreoatetosis, kejang, efek langsung pada otot rangka dan jantung, serta kelenjar ludah, juga dikenal sebagai

koreoatetosis-salivasi atau sindrom tipe II yang disebabkan oleh piretroid tipe II (Dorman & Beasley, 1991). Keracunan akut jarang menimbulkan risiko yang mengancam jiwa, tetapi keracunan parah dengan risiko kematian dapat terjadi jika senyawa piretroid tertelan dalam jumlah besar. Manifestasi yang mengancam jiwa yang disebutkan dalam literatur adalah kejang, koma, edema paru, dan perdarahan (Ramchandra et al., 2019). Gejala klinis intoksikasi piretroid sintesis dapat dirangkum dalam Tabel 18. berikut ini

Tabel 18. Keluhan klinis intoksikasi piretroid sintesis

Sindrom Tipe I – “T syndrome”	Sindrom Tipe II – “CS syndrome”
Tremor halus yang berat	Koreoatetosis
Hiper-eksitabilitas refleks yang nyata	Salivasi (hipersalivasi)
Aktivasi simpatis	Tremor kasar
Parestesia (pada pajanan dermal)	Peningkatan tonus ekstensor
-	Hiper-eksitabilitas refleks sedang
-	Aktivasi simpatis

Paparan jangka panjang terhadap piretroid dapat berdampak buruk pada sistem saraf pusat (SSP), yang ditunjukkan oleh berbagai gejala subjektif dan penurunan kinerja neurokognitif. Namun demikian, tidak ditemukan bukti adanya hubungan antara paparan piretroid dan penurunan fungsi neuromotor (Hansen et al., 2017). Penelitian epidemiologi di Perancis menunjukkan bahwa pajanan piretroid tidak berhubungan dengan risiko asma pada laki-laki, baik asma alergi maupun non-alergi. Namun, pada perempuan yang pernah terpapar piretroid, risiko asma meningkat secara bermakna. Paparan ini meningkatkan risiko asma alergi hingga sekitar 80% dan asma non-alergi sekitar 40%, dengan peningkatan terbesar terlihat pada paparan jenis fenprothrin, tralomethrin, fenvalerate, permethrin, dan deltamethrin. Analisis lebih lanjut pada perempuan yang memiliki riwayat tinggal di lingkungan pertanian sejak kecil menunjukkan bahwa mereka yang tinggal di kebun anggur memiliki peningkatan risiko asma yang lebih kuat, sedangkan mereka yang tinggal di peternakan sapi justru

menunjukkan hubungan yang lebih lemah. Paparan piretroid di lingkungan kerja berkaitan dengan peningkatan risiko asma pada perempuan, tetapi tidak pada laki-laki (Baldi et al., 2025).

Dalam studi potong lintang terhadap penyemprot pestisida di Bolivia, tidak ditemukan hubungan antara paparan piretroid dan gejala klinis diabetes. Namun, ketika dilihat melalui pemeriksaan HbA1c, prevalensi gangguan regulasi glukosa ($\text{HbA1c} \geq 5,6\%$) jauh lebih tinggi pada kelompok penyemprot, yaitu 61,1%, dibandingkan hanya 7,9% pada kelompok kontrol yang tidak terpapar. Hasil ini menghasilkan odds ratio yang sangat tinggi, menunjukkan bahwa para penyemprot — terutama mereka yang hanya menggunakan piretroid — memiliki kemungkinan lebih besar mengalami pradiabetes. Selain itu, pada kelompok yang hanya terpapar piretroid, terdapat kecenderungan bahwa semakin tinggi paparan kumulatif (jumlah total jam penyemprotan), semakin besar risiko terjadinya gangguan regulasi glukosa. Studi ini menunjukkan peningkatan tajam prevalensi pradiabetes pada para penyemprot pestisida dan mengindikasikan adanya kemungkinan hubungan antara paparan piretroid jangka panjang dan gangguan regulasi glukosa (Hansen et al., 2014). Namun demikian, karena desain penelitian ini menggunakan potong lintang, diperlukan penelitian lanjutan untuk memastikan temuan ini.

Biomarker Pemeriksaan Pestisida Piretroid Sintetik

Paparan terhadap pyrethroid sintesis merupakan hal yang luas terjadi di populasi umum, terutama di negara-negara dengan penggunaan pestisida intensif baik untuk pertanian maupun pengendalian vektor hama. Pyrethroid merupakan kelas insektisida sintesis yang banyak digunakan karena efektivitasnya terhadap serangga dan relatif rendahnya toksisitas akut dibandingkan kelas pestisida lain, serta stabilitasnya dalam berbagai lingkungan domestik. Karena pyrethroid dimetabolisme dengan cepat dalam tubuh manusia, biomonitoring urin metabolit pyrethroid telah menjadi metode utama untuk menilai tingkat paparan agregat dari semua jalur paparan (ingesti, inhalasi, dan kontak dermal) dalam populasi manusia.

Metabolit-metabolit urin seperti 3-phenoxybenzoic acid (3-PBA), cis-dan trans-dichlorovinyl-2,2-dimethylcyclopropane carboxylic acids (DCCA), serta fluorofenoksi-3-phenoxybenzoic acid (4-F-3PBA) umumnya digunakan untuk tujuan ini karena mereka merupakan produk biotransformasi dari berbagai pyrethroid yang digunakan secara luas (Hsieh and Kwok, 2025).

Penelitian biomonitoring modern menunjukkan bahwa analisis metabolit urin pyrethroid telah berhasil mendeteksi eksposur di banyak populasi berbeda, termasuk kelompok umum maupun yang berisiko tinggi. Studi pilot di Eropa, misalnya, melaporkan tingkat deteksi metabolit 3-PBA pada sebagian besar peserta, dengan geometric mean urin 3-PBA sekitar 0,21 ng/mL, dan metabolit lain seperti cis-DCCA serta trans-DCCA juga ditemukan pada rentang konsentrasi yang dapat diukur. Deteksi ini lebih sering dijumpai pada individu yang melaporkan penggunaan insektisida di rumah atau paparan domestik lainnya, menunjukkan bahwa penggunaan insektisida domestik juga menjadi sumber paparan yang signifikan (Wacławik et al., 2025)

Pentingnya biomonitoring pyrethroid juga ditegaskan oleh temuan dari tinjauan global bahwa paparan pyrethroid hampir ubiquitous di berbagai populasi dunia, di mana faktor seperti diet, paparan rumah tangga, dan aplikasi pertanian berkontribusi pada tingkat metabolit urin yang terdeteksi. Studi lain secara sistematis melaporkan bahwa median nilai 3-PBA pada anak dan orang dewasa secara konsisten muncul di berbagai lokasi dengan kisaran beberapa $\mu\text{g/g}$ kreatinin tergantung kelompok dan pola paparan, menunjukkan bahwa paparan pyrethroid bersifat umum dan perlu terus dipantau untuk mengevaluasi implikasi kesehatannya secara jangka panjang ((Hsieh and Kwok, 2025).

Namun demikian, hingga saat ini belum ada panduan resmi untuk program biomonitoring pajanan piretroid sintesis. Pemeriksaan marker usulan dapat dijumpai di beberapa artikel ilmiah. Pemeriksaan marker biomonitoring ini antara lain:

Tabel 19. Penelitian biomarker pajanan piretroid sintesis

Pyrethroid / Kelas	Biomarker Urin Utama	Rentang Konsentrasi Tipikal	Interpretasi Paparan
Permethrin & Cypermethrin	3-Phenoxybenzoic acid (3-PBA)	~0.7–0.2 ng/mL (umum) di populasi umum (Waclawik et al., 2025)	3-PBA adalah biomarker umum paparan berbagai pyrethroid; sering digunakan sebagai indikator paparan agregat
Deltamethrin	cis-DCCA / trans-DCCA	~0.44–0.08 ng/mL (pilot studi Eropa) (Waclawik et al., 2025)	DCCA mengindikasikan paparan spesifik terhadap pyrethroid dengan struktur cyclopropane
Cyfluthrin	4-Fluoro-3-phenoxybenzoic acid (4-F-3PBA)	~0.1–0.05 ng/mL. LOD dalam studi (Waclawik et al., 2025)	Biomarker lebih spesifik untuk senyawa pyrethroid tertentu
Generik piretroid	3-PBA, DCCA, DBCA	Beberapa studi menunjukkan -3PBA terdeteksi pada %99–66 populasi (Waclawik et al., 2025)	Tingginya persentase deteksi menandakan paparan luas di masyarakat

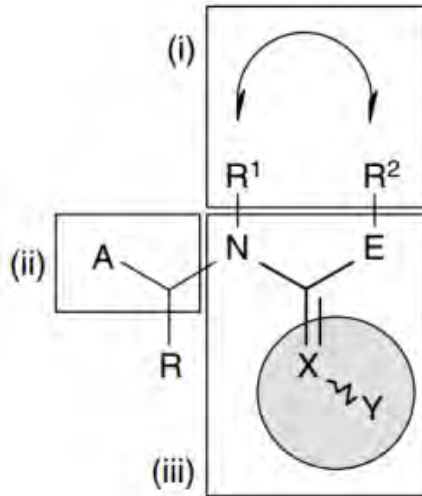
Catatan: 3-phenoxybenzoic acid (3-PBA), cis-dan trans-dichlorovinyl-2,2-dimethylcyclopropane carboxylic acids (DCCA), serta fluorofenoksi-3-phenoxybenzoic acid (4-F-3PBA)

Pestisida Neonikotinoid

Struktur Pestisida Neonikotinoid dan Target Penggunaan

Dengan mempertimbangkan bagian farmakofornya, neonikotinoid yang ada di pasaran dapat dibagi menjadi senyawa rantai terbuka dan neonikotinoid yang memiliki sistem cincin seperti senyawa beranggota lima dan enam yang berbeda dalam karakteristik molekulnya (Tabel 20).

Struktur kimia keseluruhan untuk neonicotinoid rantai terbuka dan sistem cincin terdiri dari segmen yang berbeda (Gambar 20).



Gambar 20. Segmen struktural neonicotinoid (Nauen et al., 2001)

Tabel 20. Struktur umum pestisida neonicotinoid

Struktur gugus A-CHR	Nama kimia dari gugus ini	Singkatan
	6-Kloro-pirid-3-ilmetil	CPM
	2-Kloro-1,3-tiazol-5-ilmetil	CTM
	(±)-6-Tetrahidro-fur-3-ilmetil	TFM

* campuran enansiomer R dan S

Istilah 'neonicotinoid' awalnya diusulkan oleh Izuru Yamamoto untuk IMI dan insektisida terkait untuk membedakan ligan AChR yang lebih baru yang aktif secara insektisida ini dari insektisida nikotinoid yang lebih tua (istilah yang juga diusulkan oleh Yamamoto pada tahun 1960-an), misalnya alkaloid tumbuhan (S)-nikotin, yang memiliki MoA serupa. Hingga saat ini, berbagai istilah telah digunakan dalam literatur untuk membagi insektisida penting ini, dalam banyak kasus berdasarkan fragmen strukturalnya. Neonicotinoid merupakan golongan insektisida yang paling banyak digunakan di dunia karena aksi sistemiknya yang tahan lama dan efektivitas pengendalian hama yang tinggi. Pestisida ini dapat diaplikasikan melalui berbagai metode, seperti penyemprotan daun, injeksi batang, atau perendaman akar, sehingga dapat diserap ke seluruh jaringan pembuluh tanaman untuk memberikan perlindungan sistemik terhadap beberapa hama serangga (Mota et al., 2024).

Neonicotinoid dapat digolongkan menjadi 3 generasi seperti pada Tabel 21.

Neonicotinoid secara selektif menarget reseptor saraf serangga — yaitu nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) neuron. Pada serangga, nAChR berfungsi sebagai saluran ion (ionotropic receptor) yang biasanya diaktifkan oleh neurotransmitter alami acetylcholine (ACh), memungkinkan masuknya ion Na^+ , K^+ , dan Ca^{2+} ke dalam sel, dan memediasi transmisi saraf normal. Neonicotinoid bertindak sebagai “agonis palsu” terhadap nAChR — mereka mengikat reseptor dan memicu aktivasi saluran ion tersebut, bahkan ketika ACh alami telah terdegradasi atau tidak ada. Karena neonicotinoid tidak cepat diurai oleh enzim seperti ACh, efek aktivasi ini menjadi jauh lebih lama dan intens, menyebabkan overstimulasi neuron (Thany, 2025).

Aktivasi berlebihan dari nAChR oleh neonicotinoid menyebabkan lonjakan drastis konsentrasi kalsium intraseluler (Ca^{2+}). Peningkatan Ca^{2+} ini kemudian memicu berbagai jalur pensinyalan seluler: enzim seperti CaMKII (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II) dan kinase lain diaktifkan, yang bisa menyebabkan pelepasan kalsium tambahan dari

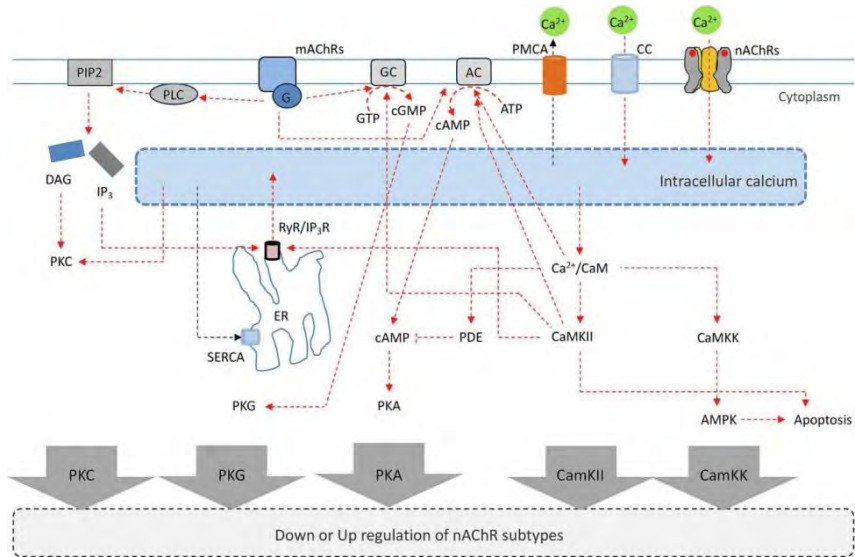
cadangan seluler (misalnya retikulum endoplasma), disfungsi mitokondria, stres oksidatif, dan kematian sel saraf. Efek ini mengganggu fungsi normal neuron, akhirnya menyebabkan kelumpuhan atau kematian pada serangga (Thany, 2025).

Tabel 21. Klasifikasi neonicotinoid dan karakteristiknya

Generasi	Karakteristik	Senyawa	Referensi
Pertama	Dikembangkan pada tahun 1980an	Imidakloprid Asetamiprid	Zhao et al., 2020
	Komponen kloropiridilmetil (6-kloropiridin-3-ilmetil) sebagai substituen		
	Agonis parsial reseptor asetilkolin		
Kedua	Dikembangkan pada tahun 1990an	Thiamethoksam	Shi et al, 2022 Li et al., 2020
	Komponen klorothiazolilmetil (2- klorothiazol-5-ilmetil) sebagai substituen	Klotianidin Thikloprid	
	Target reseptor nikotinik asetilkolin di saraf pusat	Nitenpyram	
Ketiga	Dikembangkan pada tahun 2002	Dinotefuran	Li et al., 2021
	Gugus tetrahidro-3-furilmetil sebagai konstituen		
	Bekerja sebagai agonisreseptor asetilkolin nikotinik di saraf pusat		
Keempat	Terdaftar di Cina, tetapi tidak di Amerika dan Eropa	Siklosafriid Guadipir	Zhang et al., 2017
	Digunakan untuk mengendalikan hama pengisap dan penggerek	Imidaklotis Paichongding	Thompson et al., 2020
	Diperkenalkan tahun 2008		

Karena nAChR insekta memiliki afinitas jauh lebih tinggi terhadap neonicotinoid dibanding nAChR mamalia, insektisida ini relatif selektif terhadap serangga dibanding vertebrata. Hal ini menjelaskan

mengapa neonicotinoid dapat membunuh serangga dengan efektif tanpa menimbulkan toksisitas akut yang sama besar pada mamalia pada dosis normal. Namun, selektivitas ini bukan mutlak — tergantung pada sub tipe reseptor, keberadaan reseptor sensitif vs resisten, serta kemampuan serangga untuk memetabolisme dan mengeluarkan senyawa tersebut (misalnya melalui enzim sitokrom P450) (Taillebois et al., 2018).



Gambar 21. Diagram umum yang mengilustrasikan regulasi nAChR neuron serangga melalui jalur intraseluler yang bergantung kalsium (Thany, 2025).

Influksi kalsium dimediasi oleh saluran kalsium berpintu tegangan (VGCC), reseptor asetilkolin nikotinik (nAChR), dan saluran kalsium lainnya (CC), seperti reseptor potensial transien tipe C (TRPC). Pelepasan kalsium dari penyimpanan internal dimediasi oleh reseptor inositol trifosfat (IP3R) dan reseptor ryanodin (RyR). Efluks kalsium (panah hitam) dimediasi oleh ATPase kalsium membran plasma (PMCA), dan ATPase kalsium retikulum sarkoplasma/endoplasma (SERCA). PIP2, fosfatidilinositol-4,5-bifosfat; PLC, fosfolipase C; mAChRs, reseptor asetilkolin muskarinik; G, protein G; AC, adenilat siklase; VGCC, saluran kalsium berpintu tegangan; DAG, diasilgliserol; IP3, inositol trifosfat; PKC, protein kinase C; PKA, protein kinase A; cAMP, AMP siklik; PDE, fosfodiesterase;

CaM, kalmodulin; CaMK, CaM-kinase; CaMKK, CaMK-kinase; AMPK, protein kinase yang diaktifkan AMP; nAChR, reseptor asetilkolin nikotinik; GC: guanylyl siklase; PKG: protein kinase yang bergantung pada cGMP (Thany, 2025)

Toksikokinetik Pestisida Neonikotinoid

Dari sekian banyak neonikotinoid, imidakloprid adalah yang paling menonjol. Imidakloprid (1-((6-kloro-3-piridinil) metil)-N-nitro-2-imidazolidinimina) adalah insektisida neonikotinoid kristal tak berwarna, yang termasuk dalam senyawa kloronitroguanidin, dengan titik leleh 143,8 °C. Imidakloprid adalah senyawa polar, stabil secara kimia dalam kondisi netral dan asam, tetapi terurai secara bertahap dalam larutan alkali (Chen et al, 2019). Imidakloprid diakui sebagai pestisida yang bermanfaat untuk pengendalian hama, terutama untuk serangga bermulut tajam dan penghisap getah (Pang et al., 2020). Imidakloprid digunakan untuk melindungi tanaman pangan, lahan gambut, dan tanaman hias dari hama, seperti rayap dan kutu, dengan bekerja pada reseptor nikotiniknya, yaitu protein alosterik transmembran yang berperan penting dalam tubuh melalui transduksi sinyal kemoelektrik ke seluruh sistem saraf. Melalui ketidakseimbangan ion kalsium, disfungsi mitokondria, stres oksidatif, dan efek pada DNA, imidakloprid menyebabkan kegagalan sistem saraf yang pada akhirnya menyebabkan kematian (Changeux & Pass, 2009).

Imidakloprid memiliki karakteristik toksikokinetik yang menunjukkan bahwa senyawa ini diserap dengan cepat setelah tertelan, terlihat dari kadar plasma yang sudah tinggi pada saat pasien tiba di fasilitas kesehatan. Pada kasus paparan dosis besar, kadar plasma tetap meningkat atau bertahan tinggi hingga 10–15 jam setelah paparan, suatu pola yang mengindikasikan kemungkinan adanya proses absorpsi yang berlangsung lambat dari saluran cerna atau eliminasi yang menjadi jenuh sehingga mengikuti kinetika orde nol. Setelah masuk ke dalam sirkulasi, imidakloprid mengalami fase distribusi yang relatif cepat ke jaringan, sejalan dengan sifat lipofilnya yang sedang, dan sebagian besar berada dalam

bentuk bebas karena ikatan protein plasmanya rendah. Di hati, imidakloprid menjalani metabolisme oksidatif dan reduktif yang menghasilkan berbagai metabolit seperti 5-hydroxy-imidacloprid, olefin-imidacloprid, dan desnitro-imidacloprid, meskipun data metabolit pada manusia masih terbatas. Ekskresi terjadi terutama melalui urin dalam bentuk senyawa induk dan metabolitnya, dengan waktu paruh yang diperkirakan berkisar antara 8 hingga 12 jam, namun dapat memanjang bila dosis yang tertelan sangat besar (Mohamed et al., 2009).

Efek Toksik Pestisida Neonikotinoid

Toksikodinamik imidakloprid terutama dipengaruhi oleh mekanismenya sebagai agonis pada reseptor nikotinic asetilkolin, dengan afinitas tinggi pada serangga tetapi jauh lebih rendah pada mamalia. Pada manusia, aktivasi reseptor ini dapat menimbulkan gejala seperti mual, muntah, pusing, palpitasi, atau tremor, dan berbeda dengan insektisida organofosfat, imidakloprid tidak menyebabkan krisis kolinergik karena tidak menghambat enzim asetilkolinesterase. Pada kasus yang berat, terutama bila kadar plasma tinggi bertahan lama, dapat muncul manifestasi sistemik seperti hipotensi, asidosis metabolik, gangguan kesadaran, atau depresi pernapasan. Sebagian besar efek tersebut muncul akibat aktivasi nAChR di sistem saraf otonom serta kemungkinan kontribusi stres oksidatif dan gangguan mitokondria yang telah ditunjukkan pada studi eksperimental. Dengan demikian, profil toksikokinetik yang memperlihatkan absorpsi cepat namun eliminasi yang melambat pada dosis besar, serta toksikodinamik yang tidak sepenuhnya setara dengan insektisida kolinergik klasik, menjelaskan mengapa sebagian besar kasus keracunan imidakloprid pada manusia bersifat ringan sampai sedang, tetapi masih memungkinkan terjadinya komplikasi serius pada paparan dosis tinggi (Zhang et al., 2025; <https://www.boerenlandvogels.nl>).

Pada kasus keracunan akut, manifestasi klinis paling banyak berasal dari sistem gastrointestinal. Sebanyak 62,0% pasien menunjukkan sedikitnya satu gejala gastrointestinal, dengan mual atau muntah sebagai keluhan

yang paling dominan (53,2%). Nyeri abdomen ditemukan pada 20,9% kasus, sedangkan sensasi terbakar di tenggorokan dilaporkan oleh 7,0% pasien. Pola ini konsisten dengan karakteristik imidakloprid sebagai neonicotinoid yang sering menimbulkan iritasi gastrointestinal setelah tertelan.

Kelompok gejala kardiovaskular muncul pada sebagian kecil pasien. Total 8,2% pasien mengalami gejala kardiovaskular, dengan hipertensi sebagai temuan terbanyak (5,1%), diikuti takikardia (1,9%) dan bradikardia (1,3%). Hipotensi hanya terjadi pada 1,3% pasien, dan tidak ditemukan kasus henti jantung pada subjek yang selamat. Hal ini menunjukkan bahwa ketidakstabilan hemodinamik berat jarang terjadi pada pasien yang bertahan hidup.

Manifestasi dari sistem saraf pusat ditemukan pada 12,7% pasien. Keluhan yang paling umum adalah pusing (3,2%) dan sakit kepala (2,5%), sedangkan koma tidak dilaporkan pada kelompok ini. Hal tersebut mencerminkan bahwa efek neurotoksik imidakloprid pada pasien yang selamat umumnya bersifat ringan.

Gejala respirasi jarang dilaporkan, dengan tidak adanya kasus sesak napas pada kelompok yang bertahan hidup, menunjukkan bahwa gangguan pernapasan berat tidak menjadi ciri utama pada kasus nonfatal.

Beberapa gejala lain ditemukan dalam frekuensi rendah, termasuk otot berkedut (2,5%), diaforesis (2,5%), salivasi berlebih (3,8%), dan parestesia (1,9%). Temuan-temuan ini menggambarkan adanya keterlibatan ringan sistem kolinergik dan neuromuskular, namun tidak berkembang menjadi kondisi yang mengancam jiwa.

Secara keseluruhan, pola gejala pada pasien yang selamat menunjukkan dominasi keluhan gastrointestinal dan gejala neurologis ringan, sementara disfungsi kardiovaskular dan respirasi berat tampak jarang. Temuan ini mendukung bahwa keracunan imidakloprid pada sebagian besar kasus nonfatal cenderung menghasilkan manifestasi toksisitas ringan hingga sedang. Temuan manifestasi klinis pada keracunan imidakloprid akut, dijelaskan pada Tabel 22 berikut ini.

Tabel 22. Manifestasi klinis pasien keracunan imidakloprid akut

Manifestasi Klinis	Pasien (n = 158)
Gastrointestinal	
– Semua gejala GI	98 (62,0%)
– Mual/muntah	84 (53,2%)
– Nyeri abdomen	33 (20,9%)
– Sensasi terbakar di tenggorokan	11 (7,0%)
Kardiovaskular	
– Semua gejala CV	13 (8,2%)
– Takikardia	3 (1,9%)
– Bradikardia	2 (1,3%)
– Hipertensi	8 (5,1%)
– Hipotensi	2 (1,3%)
– Henti jantung	0
Sistem saraf pusat	
– Semua gejala SSP	20 (12,7%)
– Pusing	5 (3,2%)
– Sakit kepala	4 (2,5%)
– Koma	0
Respirasi	
– Sesak napas	0
Lain-lain	
– Otot berkedut	4 (2,5%)
– Diaforesis	4 (2,5%)
– Salivasi	6 (3,8%)
– Parestesia	3 (1,9%)

Beberapa senyawa nikotinoid dapat dibandingkan, karena memiliki karakteristik masing-masing, yang dideskripsikan pada Tabel 23 berikut ini.

Tabel 23. Perbandingan penggunaan jenis-jenis pestisida neonikotinoid

Neonicotinoid	Keterangan	Referensi
Imidakloprid	<ul style="list-style-type: none"> - Kristal tak berwarna, digunakan untuk mengendalikan serangga dengan alat mulut menusuk dan mengisap - Aplikasi mencakup penyemprotan daun, perlakuan tanah, dan perlakuan benih Melindungi tanaman, rumput, dan tanaman hias dari hama seperti rayap dan kutu - Mempengaruhi organisme non-target seperti penyerbuk dan serangga menguntungkan lainnya - Menyebabkan gangguan sistem saraf, gagal napas, penurunan kesadaran, disorientasi, mengantuk, hipokalemia, dan lainnya 	Shadnia & Moghaddam, 2008
Klotianidin	<ul style="list-style-type: none"> - Digunakan terhadap serangga pengisap dan pengunyah, termasuk hemiptera, thysanoptera, orthoptera, coleoptera, lepidoptera, diptera, hymenoptera, isoptera, dll. - Melindungi sayuran, tanaman lapangan, rumput, dan tanaman hias - Diterapkan sebagai perlakuan benih atau semprotan; tersedia dalam bentuk granul, bubuk, atau konsentrat larut 	Xu et al., 2016

Neonicotinoid	Keterangan	Referensi
Acetamiprid	<ul style="list-style-type: none"> - Memiliki toksisitas rendah pada mamalia; toksisitas berat dapat muncul jika tertelan - Efek kesehatan yang dilaporkan: hipotensi, mual, muntah, hiperglikemia, sesak napas, pusing, dll. 	Pirasath et al., 2021
Thiacloprid	<ul style="list-style-type: none"> - Moderat berbahaya dan kemungkinan bersifat karsinogenik - Efek kesehatan: mual, muntah, takikardia, hipertensi, midriasis dengan hilangnya refleks cahaya, kelumpuhan pernapasan, henti jantung 	Vinod et al., 2015
Thiamethoxam	<ul style="list-style-type: none"> - Mengendalikan serangga penusuk dan pengisap seperti aphid, leafhopper, dan whitefly - Banyak digunakan pada tanaman lapangan, pakan, buah, rempah, sayuran, serta penggunaan non-agrikultur - Tersedia dalam berbagai merek dan konsentrasi - Pada keracunan thiamethoxam meningkatkan resiko gagal ginjal akut dan gangguan endokrin 	EPA, 2020 Ramanathan et al., 2020

Biomarker Pemeriksaan Pestisida Neonikotinoid

Neonikotinoid merupakan kelas insektisida yang paling banyak digunakan secara global karena efektivitasnya dalam mengendalikan hama dan tingkat toksisitasnya yang relatif rendah pada vertebrata dibandingkan kelas insektisida lain. Walaupun demikian, penggunaan yang luas dan persistensi senyawa ini di lingkungan menyebabkan mereka terdeteksi dalam makanan, air, serta produk pertanian sehingga meningkatkan kemungkinan paparan manusia melalui rute oral, dermal, atau inhalasi. Untuk menilai sejauh mana paparan terjadi pada populasi manusia dan mengestimasi potensi risiko kesehatan, pendekatan biomonitoring telah

dikembangkan dengan mengukur konsentrasi neonicotinoid atau metabolitnya dalam matriks biologis seperti urin, plasma, dan bahkan ASI.

Studi besar menunjukkan bahwa paparan neonicotinoid pada populasi umum memang umum terjadi. Misalnya, analisis biomonitoring terhadap populasi di Amerika Serikat menemukan bahwa hampir separuh individu memiliki biomarker neonicotinoid yang terdeteksi dalam urin, dengan metabolit N-desmethyl-acetamiprid dan 5-hydroxy-imidacloprid paling sering terdeteksi, sementara parent compound seperti imidacloprid dan clothianidin terdeteksi kurang dari 10% populasi. Hal ini menunjukkan paparan lingkungan sehari-hari terhadap neonicotinoid meskipun pada tingkat rendah (Ospina et al., 2019).

Dalam studi di Jepang, partisipan sehat yang diberi dosis kecil deuterium-label dari neonicotinoid seperti acetamiprid, clothianidin, dinotefuran, dan imidacloprid menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa dieliminasi dalam urin dalam beberapa hari setelah paparan, dengan fraction excreted yang berbeda-beda antar senyawa. Imidacloprid, misalnya, hanya sekitar 10% dari dosis yang dikeluarkan dalam bentuk utuh, sementara metabolit seperti desmethyl-acetamiprid dieliminasi lebih lambat. Studi ini memungkinkan hubungan antara dosis masuk dan kadar biomarker urin dibuat secara kuantitatif sehingga dapat digunakan untuk memperkirakan daily intake dari neonicotinoid (Harada et al., 2016).

Penelitian biomonitoring lainnya menegaskan bahwa metabolit sering kali lebih sering terdeteksi dibanding senyawa induknya, karena metabolit cenderung lebih polar dan diekskresikan ke urin dalam jumlah lebih tinggi. Studi di populasi Irlandia melaporkan bahwa metabolit utama seperti N-desmethyl-acetamiprid dan imidacloprid-olefin terdeteksi pada persentase yang lebih tinggi daripada senyawa induk, sehingga metabolit-metabolit ini merupakan kandidat biomarker yang lebih sensitif untuk menilai paparan sehari-hari (Wrobel et al., 2025). Selain urin, biomonitoring juga telah diperluas ke matriks lain seperti air susu ibu (ASI). Survei nasional di Tiongkok melaporkan konsentrasi neonicotinoid dan metabolitnya dalam ASI, dengan dominasi metabolit acetamiprid-N-desmethyl,

memperlihatkan bahwa paparan melalui konsumsi makanan dan lingkungan dapat menjalar sampai ke bayi menyusui, meski pada tingkat yang umumnya diperkirakan rendah risiko (Chen et al., 2020).

Beberapa biomarker pernah diuji untuk program biomonitoring sebagai berikut

Tabel 24. Marker-marker biomonitoring pajanan neonicotinoid

Jenis Pekerja / Populasi	Neonicotinoid / Metabolit yang Diukur	Matriks Biologis	Temuan Utama Biomonitoring	Keterangan
Petani dan aplikator pestisida (Jepang)	Imidakloprid, Acetamiprid, Clothianidin, Dinotefuran, Thiamethoxam	Urin	Konsentrasi urin neonicotinoid dan metabolitnya lebih tinggi dibanding populasi umum, terutama setelah hari aplikasi	Urin merupakan matriks sensitif untuk pajanan akut dan subakut akibat kontak kerja (Harada et al., 2016; Ueyama et al., 2014)
Pekerja pertanian (Asia Timur)	N-desmethyl-acetamiprid	Urin	Metabolit lebih sering terdeteksi daripada senyawa induk	Metabolit lebih representatif untuk pajanan kronik dibanding parent compound (Harada et al., 2016)

Jenis Pekerja / Populasi	Neonikotinoid / Metabolit yang Diukur	Matriks Biologis	Temuan Utama Biomonitoring	Keterangan
Petani penyemprot insektisida (Cina)	Imidakloprid, imidakloprid-olefin	Urin	Kadar meningkat signifikan pasca penyemprotan dan menurun dalam 48–72 jam	Mendukung penggunaan biomonitoring urin untuk evaluasi pajanan jangka pendek (Zhang et al., 2019)
Pekerja pertanian (Eropa)	Acetamiprid, Thiacloprid	Urin	Deteksi metabolit lebih konsisten dibanding senyawa induk	Pajanan kerja bersifat berulang dan dosis rendah (Hines et al., 2017)
Pekerja formulasi pestisida	Clothianidin, Thiamethoxam	Plasma dan urin	Parent compound terdeteksi pada plasma segera setelah pajanan	Plasma dapat digunakan pada pajanan intensitas tinggi atau insidental (Ichikawa et al., 2019)
Pekerja pertanian musiman	Campuran neonikotinoid	Urin (pre- dan post-shift)	Peningkatan kadar post-shift dibanding pre-shift	Berguna untuk evaluasi efektivitas APD dan praktik kerja (Ueyama et al., 2014)
Pekerja rumah kaca	Imidakloprid, Acetamiprid	Urin	Pajanan kronik tingkat rendah terdeteksi sepanjang musim tanam	Risiko akumulasi pajanan berulang meskipun kadar individual rendah (Klarich et al., 2017)

Pestisida Organoklorin

Struktur Pestisida Organoklorin dan Target Penggunaan

Insektisida organoklorin merupakan kelompok pestisida yang terdiri dari hidrokarbon alifatik maupun aromatik yang disubstitusi dengan atom klorin. Kelompok ini umumnya dibagi menjadi tiga golongan utama, yaitu *dichlorodiphenyl ethanes*, siklodiena (*cyclodienes*), serta turunan benzena dan sikloheksana terklorinasi. Insektisida ini dikenal memiliki massa molekul yang tinggi, stabilitas yang sangat baik, serta ketahanan terhadap degradasi fotolitik, biologis, maupun kimia, disertai polaritas yang relatif moderat. Kemiripan struktur kimia di antara senyawa-senyawa tersebut menyebabkan kemiripan sifat fisikokimia, khususnya dalam hal persistensi, bioakumulasi, dan toksisitas.

Persistensi dan kemampuan bioakumulasi insektisida organoklorin berpotensi memengaruhi kondisi lingkungan sekitarnya. Berbagai jalur dapat menyebabkan pelepasan senyawa ini ke dalam ekosistem, termasuk pembuangan limbah industri, emisi dari fasilitas produksi, absorpsi oleh vegetasi, serta infiltrasi ke dalam tanah yang pada akhirnya dapat mencemari air tanah. Sifatnya yang sangat lipofilik membuat senyawa-senyawa ini mudah berikatan dengan jaringan lemak manusia dan hewan, serta terakumulasi dalam organ tertentu seperti hati atau ginjal, sehingga menimbulkan kekhawatiran besar terkait dampak kesehatannya. Waktu tinggal (*residence time*) insektisida organoklorin di tanah merupakan ilustrasi terbaik dari potensi bahaya ini: DDT masih dapat terdeteksi 8–12 tahun setelah aplikasi, sedangkan aldrin dan heptaklor bertahan selama 4–12 tahun (Grimalt et al., 2004; Olisah et al., 2020; El-Shamawi et al., 2010).

Senyawa organoklorin telah dilarang produksi dan penggunaannya di banyak negara karena konsekuensi serius yang ditimbulkannya, sebagaimana tercantum dalam Konvensi Stockholm. Namun, penggunaannya masih bertahan di beberapa wilayah yang kurang terindustrialisasi, seperti di sejumlah negara Afrika dan Asia, dan dapat berpindah ke kawasan lain melalui berbagai mekanisme lingkungan. Saat ini di Indonesia, masih

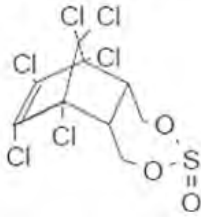
dijumpai pestisida organoklorin yang masih ditemukan dipasar adalah endosulfan.

Insektisida organoklorin merupakan kelompok racun neurotoksik yang dapat dengan mudah menembus lapisan epidermis serangga karena sifatnya yang lipofilik. Senyawa ini menimbulkan efek neurotoksik pada sistem saraf pusat maupun perifer dengan cara mengganggu pergerakan ion natrium pada saluran natrium (sodium channels) di akson. Gangguan tersebut menyebabkan ion natrium bocor melalui membran saraf dan menghasilkan “potensial sekunder” negatif yang bersifat destabilisasi, sehingga memicu terjadinya impuls berulang pada neuron—fenomena yang dikenal sebagai efek *knock-down*. Serangga akhirnya mati akibat produksi neurotoksin endogen serta kelelahan fisiologis (Le Goff & Giraudo, 2019; Coats., 1990).

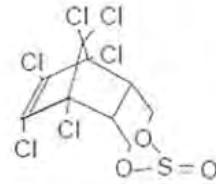
Endosulfan (6,7,8,9,10,10-heksakloro-1,5,5a,6,9,9a-heksahidro—6,9-metana-2,4,3-benzodioksatiepina-3-oksida) adalah pestisida organoklorin siklodiena. Endosulfan digunakan sebagai insektisida berspektrum luas terhadap berbagai serangga dan tungau di bidang pertanian dan sektor terkait. Endosulfan digunakan pada sayuran, buah-buahan, padi, kapas, jambu mete, teh, kopi, tembakau, dan tanaman kayu dari serangga. Selain itu, endosulfan juga digunakan sebagai pengawet kayu dan untuk mengendalikan lalat tsetse dan rayap. Penggunaan endosulfan di seluruh dunia meningkat seiring dengan pelarangan/pembatasan penggunaan pestisida organoklorin yang lebih persisten seperti DDT dan Endrin. Dilaporkan bahwa pestisida ini merupakan salah satu pestisida yang paling umum digunakan di India dalam beberapa tahun terakhir, khususnya pada tanaman padi dan kapas untuk melawan hama thrips, penggerek batang, ulat daun, ulat buah kapas, dan ulat pucuk. Dalam bentuk murni, endosulfan terdapat sebagai kristal tak berwarna, tetapi produk teknisnya berupa kristal berwarna kecokelatan dengan sedikit bau sulfur dioksida. Secara teknis, endosulfan merupakan campuran dua isomer— α -endosulfan dan β -endosulfan dengan rasio 7:3. Endosulfan tingkat teknis mengandung 94% α -endosulfan dan β -endosulfan beserta senyawa terkait lainnya,

seperti endosulfan alkohol, endosulfan eter, dan endosulfan sulfat (Singh SN, 2017).

α -endosulfan



β -endosulfan



Gambar 22. Struktur kimia α dan β -endosulfan

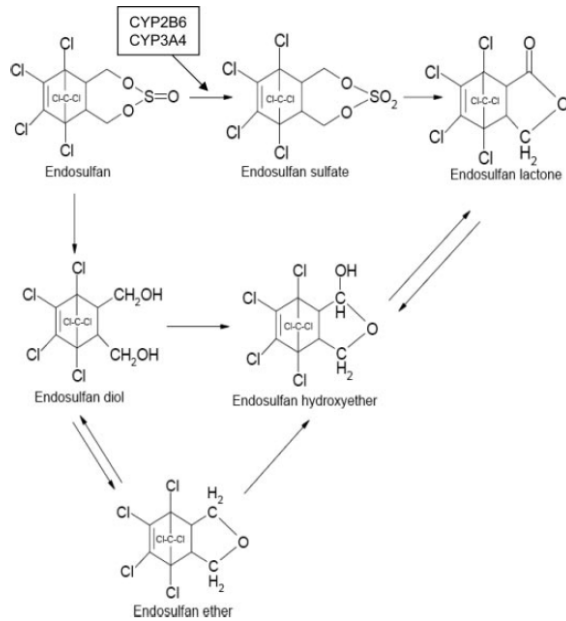
Toksikokinetik Pestisida Organoklorin

Endosulfan dapat memasuki tubuh manusia melalui berbagai jalur, termasuk ingesti, baik dari makanan yang terkontaminasi maupun melalui ASI. Selain itu, senyawa ini dapat menembus kulit, terhirup melalui udara, serta melalui transfer transplasenta dari ibu ke janin. Paparan dapat bersifat tidak disengaja akibat lingkungan atau pangan yang tercemar, bersifat okupasional, maupun disengaja melalui konsumsi untuk tujuan bunuh diri (Menezes et al., 2017; Sanghi et al., 2003; Hayat et al., 2019; Jindal & Sankhyan, 2012).

Berbagai bahan pangan dilaporkan mengandung endosulfan, termasuk buah dan sayuran yang tumbuh di tanah terkontaminasi. Dalam madu terdeteksi α -endosulfan sebesar 10,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dan β -endosulfan 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pada madu dari lokasi 125–550 m dari bekas gudang pestisida. Dalam daging ikan sungai, misalnya temuan terdeteksi kandungan endosulfan 17,95–26,05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pada ikan rohu dari Sungai Thamirabarani. Endosulfan juga ditemukan pada udang yang dijual di pasar ikan Jepang, baik dari perairan pesisir Jepang maupun Laut Cina Selatan, dengan kadar antara 2,87 hingga 18,00 ng/g bobot kering. Selain dari pangan, endosulfan dapat terdeteksi di udara kawasan pertanian maupun perkotaan, bahkan hingga wilayah subarktik, serta dapat berasal dari tembakau yang terkontaminasi

(Ben Mukiibi et al., 2021; Arisekar et al., 2021; Kido et al 2025; Ugranli et al., 2016).

Sifat endosulfan yang sangat lipofilik menyebabkan senyawa ini cepat diserap dan mudah terdistribusi ke berbagai jaringan, termasuk sistem saraf pusat. Senyawa ini terakumulasi terutama dalam jaringan adiposa (Milesi et al., 2020; Lee et al., 2015). Namun demikian, kadar serum endosulfan tidak berkaitan dengan indeks massa tubuh (Fan et al., 2025). Endosulfan juga terdeteksi dalam darah (termasuk darah tali pusat), urin, ASI, dan plasenta pada populasi terpapar. Dengan pelepasan lambat dari depot lemak, durasi efek toksik endosulfan menjadi lebih panjang, meskipun waktu paruh biologisnya berkisar 1–7 hari (Cabrera-Rodriguez et al., 2019). Metabolisme endosulfan menghasilkan berbagai metabolit yang lebih polar, seperti diol, eter, lakton, dan sulfat, yang dapat ditemukan dalam urin manusia. Endosulfan dimetabolisme menjadi metabolit tunggal, endosulfan sulfat, oleh Human Liver microsome. Metabolisme ini terutama dimediasi oleh CYP2B6 dan CYP3A4. Setelah terbentuk endosulfan sulfat, selanjutnya diubah menjadi endosulfan lakton. Endosulfan sulfat juga bisa terbentuk melalui jalur lain, yaitu endosulfan diol. Jalur metabolisme endosulfan diusulkan oleh Casabar et al., 2006 yang dijelaskan pada Gambar 23. Senyawa induk dan metabolitnya dieliminasi melalui jalur utama yaitu urin dan feses (Neild et al., 2011; Berdowska & Bandurska., 2025).



Gambar 23. Usulan metabolisme endosulfan pada manusia

Efek Toksik Pestisida Organoklorin terhadap Kesehatan

Endosulfan disebut antagonis asam γ -aminobutirat (GABA) non-kompetitif. Insektisida ini tidak berikatan langsung dengan situs pengikatan GABA. Sebaliknya, endosulfan berikatan dengan saluran klorida yang terhubung dengan reseptor GABA, sehingga menghambatnya. Dengan cara ini, endosulfan menghambat perlekatan GABA pada reseptornya. Secara fisiologis, pengikatan GABA pada reseptornya menyebabkan masuknya ion klorida ke dalam neuron, sehingga menyebabkan hiperpolarisasi membran sel dan, sebagai akibatnya, mengurangi eksitabilitas neuron. Endosulfan menurunkan efek postsinaptik penghambatan GABA pada reseptornya. Selain itu, endosulfan dapat menghambat Ca- dan Mg-ATPase, yang menyebabkan akumulasi ion kalsium dan menyebabkan pelepasan neurotransmitter eksitatori yang berlebihan. Endosulfan juga dapat menyebabkan stres oksidatif dengan menginduksi spesies oksigen

reaktif (ROS) dan peroksidasi lipid membran (Sohn et al., 2004). Stres oksidatif dapat menyebabkan modifikasi komponen seluler yang ireversibel, yang menyebabkan kerusakan atau bahkan kematian sel (Zervos et al., 2011; Berdowska & Bandurska., 2025).

Endosulfan adalah insektisida organoklorin yang sangat toksik dengan spektrum efek kesehatan yang luas. Efek paling menonjol adalah neurotoksisitas, terutama karena senyawa ini mengganggu keseimbangan neurotransmisi eksitatorik sehingga meningkatkan risiko kejang berat termasuk status epileptikus. Di tingkat seluler, endosulfan terbukti memiliki efek genotoksik serta meningkatkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), yang dapat memicu mutasi dan instabilitas genom. Hal ini menjelaskan mengapa paparan kronis endosulfan dikaitkan dengan risiko kanker dan gangguan reproduksi. Sebagai endocrine disruptor, endosulfan dapat meniru atau menghambat kerja estrogen dan androgen, menghasilkan berbagai gangguan sistem reproduksi pada pria, wanita, dan janin. Beberapa penelitian menunjukkan hubungan paparan dengan cacat lahir seperti *neural tube defects*, meskipun ada studi yang hasilnya tidak konsisten untuk prematuritas. Pada sistem kardiovaskular, paparan endosulfan dapat melemahkan fungsi endotel yang berperan penting dalam menjaga integritas pembuluh darah, serta meningkatkan risiko hiperkoagulasi. Efek lain mencakup kerusakan ginjal sekunder akibat rhabdomyolysis, gangguan fungsi hipofisis, dan peningkatan mediator inflamasi seperti IL-8. Secara keseluruhan, bukti yang disajikan menunjukkan bahwa endosulfan memiliki profil toksik multidimensi yang melibatkan sistem saraf, endokrin, reproduksi, imunitas, vaskular, ginjal, dan berpotensi bersifat karsinogenik. Dengan pertimbangan toksisitas yang luas, dan sulit untuk dihancurkan, penggunaan endosulfan dan organoklorin sudah sangat terbatas. Secara lebih detail dijelaskan dalam Tabel 25 berikut ini.

Tabel 25. Toksisitas pestisida organoklorin

Sistem/Organ yang Terpengaruh	Temuan Utama	Mekanisme	Referensi
Sistem Saraf (Neurotoksisitas)	Mual, muntah, sakit kepala, agitasi, parestesia, kejang fokal & umum, status epileptikus; gangguan kognitif; defisit perilaku; gangguan penglihatan	Menurunkan ambang kejang melalui hiperstimulasi SSP; kerusakan korteks frontal & oksipital tanpa kerusakan retina/optik	Moon et al., 2009; Karatas et al., 2006; Richardson et al., 2019; Qi et al., 2022
Risiko ALS	Peningkatan risiko amyotrophic lateral sclerosis	Risiko meningkat seiring peningkatan 10 ng/g serum α -endosulfan	Talbott et al, 2024
Sistem Reproduksi Pria	Stres oksidatif epididimis, kerusakan kromatin sperma, penurunan jumlah & motilitas sperma, infertilitas; pubertas terlambat pada anak laki-laki	Disrupsi hormon (androgen & estrogen), peningkatan ROS; kadar testosteron lebih rendah, LH lebih tinggi	Milesi et al., 2020; Saiyed et al., 2003
Sistem Reproduksi Wanita & Perkembangan Fetus	Penurunan tingkat kehamilan & jumlah implantasi; transfer ke janin; gangguan pertumbuhan janin; risiko prematuritas (temuan tidak konsisten); peningkatan risiko NTDs	Efek estrogenik dosis rendah; penurunan progesteron; kadar endosulfan tinggi pada plasenta bayi dengan NTD	Milesi et al., 2020; Ren et al., 2011; Pathak et al., 2010; Tyagi et al., 2015; Kalra et al., 2016; Felisbino et al., 2024

Sistem/Organ yang Terpengaruh	Temuan Utama	Mekanisme	Referensi
Sistem Endokrin (Hipofisis & Aksis Hormonal)	Penurunan ekspresi TSH, GH, prolaktin, LH; defisiensi ACTH dan GH pada manusia	Efek pada kanal Ca ²⁺ tipe L; peningkatan NOS1 & NOS2 (nitrosative stress)	Caride et al., 2010; Coskun et al., 2012
Kanker	Meningkatkan risiko berbagai kanker: payudara, prostat, tiroid, kulit, gastrointestinal, dll.; prognosis lebih buruk pada pasien kanker	Aktivasi PI3K/ AKT & EMT via CCL5/CCR5; penurunan protein pro-apoptosis (TP53, p53, APAF1); kompetisi dengan tiroksin; peningkatan ROS	Thammineni et al., 2025; Sharma et al., 2023; Sasikala et al., 2023; Kiyani et al., 2023; Attaullah et al 2018; Kalinina et al., 2022
Sistem Kardiovaskular	Peningkatan permeabilitas endotel, hilangnya fungsi barrier vaskular; penurunan viabilitas HUVEC; hiperkoagulasi	Kerusakan endotel, peningkatan konversi fibrinogen-fibrin, peningkatan agregasi platelet, penurunan antitrombin III	Talbott et al, 2024; Wei et al., 2017
Ginjal & Otot (Rhabdomyolysis)	Rhabdomyolysis → nekrosis tubular akut → gagal ginjal	Apoptosis pada sel tubular (HK-2): aktivasi caspase-3, BAX, APAF-1; pelepasan sitokrom c; peningkatan IL-6/ IL-8	Caride et al., 2010; Yadla et al., 2013

Sistem/Organ yang Terpengaruh	Temuan Utama	Mekanisme	Referensi
Efek Imun & Inflamasi	Peningkatan kadar IL-8 pada wanita sehat	Korelasi positif antara paparan β -endosulfan dari makanan dan IL-8, biomarker inflamasi	Wang et al., 2021
Genotoksisitas	Induksi DNA strand breaks, peningkatan micronuclei, sister chromatid exchange; kerusakan DNA berbasis ROS; gangguan perbaikan DNA dan misrepair	Terjadi pada HepG2, K562, dan Reh; memicu instabilitas genom	Lu et al., 2000; Li et al., 2011

Biomarker Pestisida Organoklorin

Pada kebanyakan Negara pestisida organoklorin sudah dilarang penggunaannya sehingga tidak dipergunakan lagi pada bidang pertanian.

Pestisida Campuran

Pestisida merupakan senyawa kimia yang dirancang untuk mengendalikan organisme yang merugikan tanaman, sebagai herbisida, insektisida, fungisida dan tujuan yang lain. Di lapangan, petani sering mencampur beberapa pestisida dalam satu aplikasi untuk memperluas spektrum pengendalian terhadap berbagai organisme target dan menghemat waktu aplikasi (misalnya menggabungkan fungisida dan insektisida campuran antar insektisida dengan beda mekanisme kerja). Praktik ini dikenal sebagai penggunaan *cocktail* pestisida, di mana lebih dari satu bahan aktif diaplikasikan bersamaan sesuai kebutuhan agronomis tertentu, misalnya musim hujan dengan banyak hama dan penyakit (Adad et al., 2015).

Penggunaan pestisida dalam bentuk pencampuran bukan hanya mencampurkan bahan aktif yang berbeda, tetapi juga sering melibatkan adjuvan — bahan tambahan yang meningkatkan penetrasi, penyebaran,

atau stabilitas larutan semprot pada permukaan tanaman. Penelitian telah menunjukkan bahwa adjuvan yang dicampur bersama pestisida dalam tangki semprot dapat menurunkan tegangan permukaan larutan, meningkatkan kontak dan penetrasi bahan aktif ke jaringan target, serta mempertahankan deposit pestisida yang lebih baik pada daun atau tubuh hama sehingga meningkatkan efikasi kendali hama atau penyakit pada tanaman tertentu. Interaksi ini secara mekanistik dapat meningkatkan efektivitas aplikasi bahkan pada dosis yang lebih rendah dibandingkan dengan aplikasi pestisida tunggal tanpa adjuvan (Zhao et al., 2022).

Namun, pencampuran pestisida tidak hanya terkait dengan adjuvan, tetapi juga hubungan antar bahan aktif itu sendiri. Kombinasi dua atau lebih pestisida dan/atau adjuvan dapat menghasilkan interaksi sinergis, aditif, atau antagonis pada hasil pengendalian hama — di mana sinergisme dapat meningkatkan hasil kontrol secara keseluruhan, sedangkan antagonisme justru menurunkan efektivitas jika bahan yang dicampur saling mengurangi aktivitas satu sama lain. Penelitian review tentang kompatibilitas pestisida dan pupuk dalam campuran tangki menunjukkan bahwa pemilihan kombinasi yang tepat memerlukan pemahaman tentang sifat fisik-kimia dan kompatibilitas biologis produk yang dicampur serta pemantauan interaksi mereka, karena banyak campuran dapat menghasilkan kompetisi atau perubahan perilaku bahan aktif yang tidak diinginkan meskipun tujuan awalnya adalah memperluas spektrum kendali hama (Gandini et al., 2020; Moraes et al., 2019).

Tujuan penggunaan pestisida secara campuran antara lain:

1. mengendalikan berbagai jenis hama sekaligus dalam satu aplikasi,
2. meningkatkan efisiensi waktu dan biaya dengan mengurangi jumlah aplikasi terpisah, dan
3. dalam beberapa kasus mencegah *resistance* hama terhadap satu jenis bahan aktif dengan strategi kombinasi (misalnya dalam kasus fungisida tertentu).

Walaupun aplikasi campuran dapat meningkatkan kontrol hama di lapangan, hal ini juga mempersulit profil paparan karena pekerja terpapar

berbagai senyawa simultan yang masing-masing memiliki mekanisme aksi dan profil toksikologi yang berbeda (Hernandez et al., 2012).

Selain alasan praktis seperti pengurangan jumlah aplikasi terpisah, penggunaan pestisida secara campuran juga didorong oleh tujuan meningkatkan efisiensi kendali terhadap organisme yang memiliki resistensi atau toleransi terhadap satu jenis bahan aktif saja. Kombinasi bahan aktif dengan mekanisme kerja yang berbeda dapat mengatasi populasi hama dengan sensitivitas berbeda, sehingga kontrol hama lebih konsisten pada berbagai kondisi lapangan. Pendekatan ini sering disebut dalam literatur sebagai strategi resistensi, di mana pencampuran atau rotasi bahan aktif dimaksudkan untuk memperlambat evolusi resistensi pada hama, gulma, atau patogen dengan menarget jalur biologis yang berbeda secara simultan dibandingkan aplikasi tunggal berulang yang meningkatkan tekanan seleksi resistensi (Sparks, 2013; Bielza et al., 2006).

Dalam konteks efisiensi agronomi dan ekonomi, praktik pencampuran pestisida juga membantu petani mengoptimalkan input pertanian. Pencampuran yang tepat dapat mengurangi waktu dan tenaga kerja yang diperlukan dalam manajemen hama yang kompleks, menurunkan penggunaan bahan aktif yang berlebihan, sekaligus memaksimalkan hasil panen apabila kombinasi tersebut secara sinergis memperluas spektrum kemampuan kendali terhadap berbagai organisme target. Beberapa studi agronomi juga menunjukkan bahwa campuran pestisida terpadu — misalnya insektisida dan herbisida — mampu menekan populasi hama secara lebih efektif dibandingkan aplikasi tunggal pada kondisi tertentu, meningkatkan efisiensi kendali sekaligus potensi keuntungan ekonomis bagi petani dibandingkan perlakuan terpisah (Dass et al., 2018). Namun, perlu dicatat bahwa keberhasilan ini sangat tergantung pada kompatibilitas produk, dosis yang tepat, waktu aplikasi sesuai fase pertumbuhan tanaman, dan pengetahuan teknis pengguna aplikasi (Gandini et al., 2020)

Toksikokinetik Pestisida Campuran

Secara mekanistik, paparan pestisida campuran menginduksi perubahan biologis melalui beberapa jalur toksikologi yang saling terkait. Salah satu mekanisme utama yang sering diamati adalah inhibisi enzim kolinesterase oleh senyawa organofosfat dan karbamat, yang menyebabkan akumulasi asetilkolin di sinaps saraf dan berpotensi memicu gangguan neurologis akut maupun subakut pada pekerja yang terpapar (Kori et al., 2019). Selain itu, berbagai kelas pestisida juga dapat memicu stres oksidatif lewat peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan gangguan sistem antioksidan endogen, yang terlihat dari peningkatan biomarker peroksidasi lipid (misalnya MDA) dan perubahan aktivitas enzim antioksidan seperti glutathione peroksidase, superoksida dismutase, atau katalase dalam darah pekerja (Lozano-Paniagua et al., 2018). Studi pada pekerja agrikultur menunjukkan simultan penurunan aktivitas kolinesterase dan perubahan biomarker stres oksidatif pada individu yang terpapar pestisida secara kronis, menegaskan bahwa mekanisme toksikologis ini berkontribusi pada efek biologis jangka panjang termasuk disfungsi fungsi hati, ginjal, serta kerusakan DNA dan sel (Ledda et al., 2021).

Interaksi toksikologis dari campuran pestisida tidak selalu bersifat aditif sederhana; dua atau lebih bahan aktif bisa berinteraksi secara aditif, sinergis, atau bahkan antagonis, tergantung pada mekanisme aksi serta bagaimana satu senyawa memodulasi metabolisme atau efekturnya. Interaksi ini dapat mengubah kinetika dan toksisitas bahan aktif, sehingga efek campuran tidak selalu bisa diprediksi dari data bahan tunggal saja. Dalam banyak kasus, kombinasi pestisida dapat memperburuk efek toksik dibanding paparan individual pada dosis serupa (Hernandez et al., 2012).

Efek Toksik Pestisida Campuran terhadap Kesehatan

Pajanan campuran pestisida telah dikaitkan dengan berbagai gejala akut (misalnya iritasi kulit, mata, gangguan pernapasan) dan perubahan biologis seperti penurunan aktivitas enzim kolinesterase—indikator paparan organofosfat dan karbamat—yang menunjukkan risiko gangguan sistem

saraf. Selain itu, studi observasional pada pekerja pertanian menunjukkan asosiasi terhadap disfungsi hati dan ginjal serta berbagai parameter biokimia yang berubah akibat paparan kompleks. Temuan ini konsisten dengan gambaran paparan kronis di mana pestisida campuran tidak hanya memengaruhi sistem saraf melalui mekanisme kolinesterase tetapi juga melibatkan organ lain yang mencerminkan efek multisistemik paparan lingkungan kerja (Nanhah et al., 2025; Bandanaa et al., 2024; Najafi et al., 2025).

Mekanisme biologis di balik dampak kesehatan ini melibatkan beberapa jalur toksikologis yang saling berinteraksi. Selain inhibisi kolinesterase yang mengganggu transmisi sinaptik di sistem saraf, paparan pestisida campuran juga dikaitkan dengan aktivasi stres oksidatif, inflamasi sistemik, dan gangguan fungsi imun. Analisis meta-analisis menunjukkan bahwa paparan pestisida memicu respons inflamasi — yang tercermin dari peningkatan biomarker seperti protein C-reaktif — yang dapat memicu atau memperburuk kerusakan jaringan perifer dan organ dalam jangka panjang. Disfungsi imun ini, bersama dengan mekanisme metabolik yang terganggu, menjelaskan hubungan epidemiologis antara paparan pestisida campuran dan kejadian penyakit kronis seperti gangguan neurologis, gangguan metabolik, serta risiko kanker yang meningkat, sebagaimana diindikasikan oleh literatur tinjauan epidemiologis global (Shekar et al., 2024; Fierro-Barrientos et al., 2025).

Selain efek akut seperti iritasi kulit, gangguan pernapasan, dan perubahan fungsi enzim kolinesterase, bukti epidemiologis terbaru menunjukkan bahwa paparan pestisida campuran dalam jangka panjang berkaitan dengan gangguan fungsi tubuh yang lebih luas dan kronis. Misalnya, studi sistematis dan meta-analisis terhadap pekerja pertanian di berbagai lokasi menunjukkan bahwa paparan pestisida meningkatkan risiko hipertensi dan penyakit kardiovaskular melalui mekanisme stres oksidatif, gangguan neuroendokrin, dan disrupsi endokrin — kondisi yang diperburuk oleh penggunaan pestisida tanpa perlindungan yang memadai dan pemakaian berulang kali di lapangan. Pada kelompok pekerja agrikultur, prevalensi

hipertensi lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol, mempertegas hubungan kronis antara pajanan pestisida dan disfungsi kardiovaskular (Suratman et al., 2025).

Dampak kesehatan kronis paparan pestisida campuran juga tercermin dari bukti bahwa paparan luas terhadap berbagai kelas pestisida — termasuk organofosfat, herbisida dan insektisida — dikaitkan dengan perubahan pada sistem imun dan mikrobioma usus. Studi *exposome* menunjukkan bahwa pajanan pestisida dapat menyebabkan disrupsi sistem imun dan stres oksidatif yang kronis pada individu yang terekspos, sekaligus memengaruhi ekspresi protein yang berperan dalam inflamasi dan respons imun. Perubahan pada mikrobioma usus juga dilaporkan pada pekerja yang terpapar organofosfat, yang dapat berkontribusi pada gangguan metabolik dan penyakit kronis lainnya melalui jalur biotransformasi xenobiotik dan modulasi fungsi sistem imun (Zhang et al., 2024; de Morais Valentim et al., 2025).

Pajanan pestisida campuran secara kronis — terutama pada pekerja pertanian yang sering terpapar campuran berbagai kelas bahan aktif melalui inhalasi, dermal, dan rute lain — dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit tidak menular secara konsisten dalam studi epidemiologis dan biologis. Beberapa penelitian dirangkum pada Tabel berikut ini.

Tabel 26. Penelitian penggunaan pestisida campuran secara kronis dan penyakit yang mungkin muncul

Penyakit Kronis	Ukuran Efek (OR / RR/ PR)	Jenis / Kelompok Pestisida Campuran	Ringkasan Temuan Utama	Pustaka
Parkinson's disease	RR 1,28–1,95	Campuran insektisida (organofosfat, organoklorin), herbisida (paraquat, mancozeb), fungisida	Pajanan kerja jangka panjang terhadap berbagai kelas pestisida meningkatkan risiko PD; efek lebih kuat pada petani dengan paparan multipel	Gunnarsson & Bodin, 2019
Alzheimer's disease / gangguan kognitif	OR 1,34 (95% CI 1.08–1.67)	Campuran organofosfat, karbamat, organoklorin	Paparan kronis pestisida campuran dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit neurodegeneratif dan penurunan kognitif	Yan et al., 2016

Penyakit Kronis	Ukuran Efek (OR / RR/PR)	Jenis / Kelompok Pestisida Campuran	Ringkasan Temuan Utama	Pustaka
Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	RR 1,88–2,20	Campuran insektisida dan herbisida (multi-class occupational exposure)	Meta-analisis menunjukkan hubungan konsisten antara paparan pestisida kerja dan peningkatan risiko ALS	Gunnarsson & Bodin, 2019
Non-Hodgkin lymphoma	OR 1,27 (95% CI 1,03–1,55)	Campuran insektisida, phenoxy herbisida, organofosfat, karbamat dan lindan	paparan kerja terhadap campuran pestisida agrikultur dengan peningkatan risiko 27 % kejadian NHL	Francisco et al., 2023
Multiple myeloma & soft-tissue sarcoma	Risiko meningkat (konsisten)	Campuran organoklorin, fenoksi-herbisida, insektisida	Pekerja agrikultur dengan paparan jangka panjang menunjukkan peningkatan risiko kanker jaringan lunak	Alavanja & Bonner, 2012

Penyakit Kronis	Ukuran Efek (OR / RR/PR)	Jenis / Kelompok Pestisida Campuran	Ringkasan Temuan Utama	Pustaka
Diabetes mellitus tipe 2	OR 1,19 (95% CI 1,11–1,28)	Campuran organoklorin, dan piretroid	Peningkatan risiko diabetes melitus berkaitan dengan pajanan organoklorin dan piretroid	Chen et al., 2025
Hipertensi & penyakit kardiovaskular	1,64 (95% CI: 1,35–1,99)	Prefonovos, klorpirifos	Pajanan pestisida campuran meningkatkan risiko hipertensi melalui stres oksidatif dan disrupsi endokrin	Suratman et al., 2020
Penyakit paru kronis (asma, obstruktif)	PR: 1,06; 95% CI 1,0 to 1,13	Campuran herbisida parakuat, insektisida aerosol	Pajanan inhalasi kronis pestisida campuran berkaitan dengan gangguan respirasi jangka panjang	Díaz-Criollo et al., 2020

Biomarker Pemeriksaan Pestisida Campuran

Di Eropa menunjukkan bahwa paparan terhadap pestisida dalam bentuk campuran merupakan kejadian umum bukan pengecualian: data urin manusia menunjukkan bahwa sebagian besar peserta memiliki lebih dari satu residu pestisida, dengan beberapa individu terdeteksi hingga 13 pestisida berbeda dalam satu sampel urin. Hal ini menunjukkan bahwa pekerja di area pertanian dan komunitas di sekitarnya secara simultan terpapar

berbagai bahan aktif melalui diet, inhalasi, atau dermal (Ottensmeyer et al., 2022).

Selain di Eropa, pajanan terhadap campuran pestisida dalam kerja pertanian terjadi luas di berbagai negara dengan pola penggunaan pestisida yang kompleks. Sebagai contoh, studi di petani di Bolivia menunjukkan bahwa sekitar 75 % dari pekerja pertanian melaporkan mengombinasikan beberapa jenis pestisida saat aplikasi, sering tanpa penggunaan alat pelindung diri yang tepat, dan konsentrasi biomarker metabolit pestisida dalam urin menunjukkan tingkat paparan yang tinggi terhadap organofosfat, piretroid, dan herbisida seperti 2,4-D (Cuenca et al., 2019; Jørs et al., 2006). Temuan ini menunjukkan bahwa petani sering terpapar berbagai kelas bahan aktif secara bersamaan melalui kontak dermal dan inhalasi selama penyemprotan, persiapan, dan rekayasa ulang tugas lapangan.

Penelitian biomonitoring lain juga menguatkan gambaran ini: studi di Maroko menggunakan pengukuran marker urin dengan LC-MS/MS menemukan bahwa petani memiliki konsentrasi pestisida tertinggi dibandingkan kelompok tidak terpapar dan penduduk umum, dan meskipun hanya sebagian dipaparkan secara langsung, bukti paparan pestisida terdeteksi bahkan pada individu yang tinggal dekat area pertanian, menunjukkan adanya *exposure gradient* yang melibatkan lintasan dermal, inhalasi, serta kontaminasi lingkungan (Ben Khadda et al., 2025). Selain itu, analisis genotoksitas pada pekerja pertanian di Kolombia menemukan bahwa berbagai campuran pestisida terdeteksi dalam darah, urin, dan serum pekerja, dan paparan ini dikaitkan dengan peningkatan kerusakan DNA yang terukur melalui *comet assay* (Varona-Urbe et al., 2016; Remor et al., 2008). Temuan-temuan ini mempertegas bahwa paparan campuran pestisida pada pekerja pertanian bersifat kronis, multirute, dan kompleks, serta berimplikasi pada risiko kesehatan yang lebih tinggi daripada evaluasi terhadap bahan tunggal saja.

Selain pengukuran residu pestisida dalam urin atau darah yang menunjukkan pajanan pestisida campuran, biomonitoring juga mencakup evaluasi

berbagai biomarker biologis untuk menilai efek pajanan di tingkat molekular dan seluler. Biomonitoring modern tidak hanya mengukur konsentrasi bahan aktif atau metabolitnya, tetapi juga penanda efek awal seperti inhibisi enzim, perubahan parameter hematologis, modifikasi DNA, dan stres oksidatif yang dapat terjadi sebelum manifestasi klinis jelas muncul. Teknik biomonitoring mutakhir yang diterapkan pada pekerja pertanian saat ini melibatkan pengukuran berbagai biomarker sekaligus untuk memetakan pajanan internal secara komprehensif dan mengukur respons fisiologis yang mungkin mengindikasikan paparan kronis atau akumulatif dari campuran pestisida. Hal ini penting untuk mengevaluasi risiko terhadap kesehatan pekerja, karena paparan campuran sering menghasilkan pola perubahan biologis yang lebih kompleks dibandingkan pajanan terhadap satu bahan saja arus biomonitoring modern (Moreira et al., 2025).



BAB V

STRATEGI PENGENDALIAN BAHAYA

Produksi bahan kimia dan industri yang menggunakannya terus berkembang, sehingga meningkatkan potensi pajanan di tempat kerja. Di sisi lain, masuknya bahan kimia baru setiap tahun menyebabkan mekanisme pengendalian pajanan, seperti penerapan nilai ambang batas pajanan kerja, mengalami kesulitan untuk mengimbangi perkembangan tersebut (ILO, 2021). Oleh karena itu, pengendalian bahaya kimia sangat penting dan harus dilakukan secara komprehensif serta diperlukan tindakan yang mendesak melalui penerapan berbagai langkah pencegahan yang efektif guna melindungi pekerja, keluarga mereka, serta masyarakat luas.

Strategi pengelolaan bahan kimia di tingkat tempat kerja bertujuan untuk memastikan penggunaan bahan kimia yang aman, melindungi pekerja, serta meminimalkan dampak terhadap lingkungan. Secara umum,

strategi ini dapat dibagi menjadi tiga langkah utama yang saling berkesinambungan (ILO, 2021).



Gambar 24. Tiga Langkah Utama Pengelolaan Bahan Kimia di Tempat Kerja (ILO, 2021)

1. Langkah pertama adalah identifikasi bahan kimia yang ada di tempat kerja. Pada tahap ini, seluruh bahan kimia yang digunakan atau dihasilkan harus diinventarisasi dan diklasifikasikan berdasarkan bahaya kesehatan, bahaya fisik, dan bahaya lingkungan. Informasi mengenai bahaya tersebut diperoleh dari label bahan kimia dan Safety Data Sheet (SDS). Selain itu, perlu ditentukan area kerja yang berpotensi terpapar, jenis pajanan yang mungkin terjadi, serta perkiraan tingkat pajanannya. Tahap ini juga mencakup evaluasi dampak dan penentuan tindakan pencegahan serta pengendalian yang sesuai. Informasi yang diperoleh kemudian disampaikan kepada seluruh pekerja melalui prosedur komunikasi bahaya.
2. Langkah kedua adalah penilaian risiko (risk assessment). Setelah bahaya diidentifikasi, dilakukan penentuan potensi pajanan di tempat kerja. Penilaian ini mencakup analisis bagaimana, seberapa sering, dan seberapa besar pekerja dapat terpapar bahan kimia tersebut. pajanan dapat dinilai melalui kegiatan pemantauan lingkungan kerja, atau dengan menggunakan alat dan sistem yang memungkinkan estimasi pajanan berdasarkan jumlah bahan yang digunakan, potensi pelepasan

ke lingkungan kerja, serta karakteristik fisik dan kimia dari bahan tersebut.

3. Langkah ketiga adalah penerapan langkah pengendalian risiko. Berdasarkan hasil penilaian risiko, ditetapkan tindakan pengendalian dan perlindungan yang paling sesuai. Pengendalian ini harus didukung oleh program pemantauan yang berkelanjutan untuk memastikan efektivitasnya. Selain itu, diperlukan pelatihan dan edukasi bagi pekerja yang berpotensi terpapar, sistem pencatatan dan dokumentasi, pemantauan kesehatan (medical surveillance), perencanaan tanggap darurat, serta prosedur pembuangan limbah yang aman.

Dengan mengikuti ketiga langkah tersebut dan menerapkan hirarki pengendalian secara konsisten, pengelolaan bahan kimia di tempat kerja dapat dilakukan secara sistematis, efektif, dan berkelanjutan, sehingga keselamatan dan kesehatan pekerja tetap terjaga (ILO, 2021).

Identifikasi Bahaya

Identifikasi bahaya merupakan proses untuk menentukan apakah paparan terhadap suatu zat dapat menimbulkan dampak merugikan tertentu terhadap kesehatan manusia atau organisme di lingkungan.

Dampak merugikan didefinisikan oleh International Programme on Chemical Safety (IPCS) sebagai perubahan pada morfologi, fisiologi, pertumbuhan, reproduksi, perkembangan, atau masa hidup suatu organisme yang mengakibatkan penurunan kapasitas fungsional, berkurangnya kemampuan untuk beradaptasi terhadap stres tambahan, atau meningkatnya kerentanan terhadap pengaruh berbahaya dari faktor lingkungan lainnya.

Identifikasi Bahaya Potensial di Tempat Kerja

Bahaya suatu bahan kimia ditentukan oleh sifat intrinsiknya, yaitu kemampuannya untuk mengganggu proses biologis normal pada organisme hidup, maupun kemampuannya untuk menimbulkan bahaya fisik seperti

terbakar, meledak, atau bersifat korosif. Bahan kimia dapat diklasifikasikan berdasarkan jenis dan tingkat keparahan bahayanya melalui kriteria yang telah ditetapkan serta penilaian sistematis terhadap hasil uji dan literatur ilmiah yang tersedia.

Menurut OSHA, salah satu akar penyebab utama terjadinya cedera kerja, penyakit akibat kerja, dan insiden keselamatan adalah kegagalan dalam mengidentifikasi atau mengenali bahaya yang sudah ada atau yang seharusnya dapat diperkirakan sebelumnya. Oleh karena itu, elemen kunci dari program keselamatan dan kesehatan kerja (K3) yang efektif adalah adanya proses yang proaktif, sistematis, dan berkelanjutan untuk mengidentifikasi serta menilai bahaya di tempat kerja.

Penilaian bahaya bertujuan untuk mengidentifikasi jenis dampak merugikan yang dapat ditimbulkan oleh suatu zat kimia atau campuran zat kimia terhadap organisme, populasi, atau ekosistem. Oleh karena itu, data bahaya bersifat universal dan dapat digunakan dalam penilaian risiko maupun upaya pengendalian risiko. Dengan demikian, pencarian dan pengumpulan data bahaya yang tersedia merupakan langkah awal yang penting dalam proses penilaian risiko. Pedoman ini menitikberatkan pada dampak terhadap sistem biologis dan tidak membahas bahaya fisik, seperti sifat mudah terbakar, mudah meledak, atau sifat pengoksidasi, serta risiko yang terkait dengan sifat-sifat tersebut.

Proses Identifikasi dan Penilaian Bahaya

Identifikasi di tempat kerja dilakukan terhadap aktivitas kerja yang berpotensi menimbulkan pajanan, jenis pajanan yang mungkin terjadi, serta tingkat pajanannya. Hasil identifikasi tersebut digunakan untuk mengevaluasi potensi dampak dan menentukan langkah pencegahan serta pengendalian awal yang diperlukan, sekaligus sebagai dasar dalam komunikasi bahaya kepada pekerja.

Selanjutnya dilakukan penilaian risiko yang bertujuan untuk menentukan tingkat risiko akibat pajanan bahan kimia di tempat kerja. Penilaian ini dilakukan dengan menganalisis kemungkinan terjadinya pajanan serta

tingkat keparahan dampak yang dapat ditimbulkan. Potensi pajanan dapat ditentukan melalui pemantauan lingkungan kerja atau melalui pendekatan berbasis estimasi, dengan mempertimbangkan jumlah bahan kimia yang digunakan, kondisi proses kerja, kemungkinan pelepasan bahan kimia ke lingkungan kerja, serta sifat fisik dan kimia dari bahan tersebut.

Untuk mengidentifikasi dan menilai bahaya, pemberi kerja dan pekerja perlu melakukan langkah-langkah berikut:

1. **Mengumpulkan dan meninjau informasi bahaya**
Mengumpulkan data mengenai bahaya yang ada atau berpotensi muncul di tempat kerja, seperti:
 - a. Data kecelakaan kerja dan penyakit akibat kerja
 - b. Laporan inspeksi sebelumnya
 - c. Lembar Data Keselamatan Bahan (Safety Data Sheet/SDS)
 - d. Keluhan atau masukan dari pekerja
2. **Melakukan inspeksi tempat kerja secara awal dan berkala**
Inspeksi dilakukan untuk mengidentifikasi bahaya baru maupun bahaya yang berulang, mencakup aspek fisik, kimia, biologis, ergonomi, dan psikososial.
Contoh: Pemeriksaan rutin area produksi dapat menemukan kabel listrik terkelupas atau lantai licin yang berpotensi menyebabkan tersengat listrik atau terpeleset.
3. **Menyelidiki cedera, penyakit, insiden, dan kejadian nyaris celaka (near miss).** Setiap kejadian harus dianalisis untuk menemukan:
 - a. Bahaya yang mendasarinya
 - b. Penyebab langsung dan tidak langsung
 - c. Kelemahan dalam sistem manajemen K3*Contoh:* Near miss berupa hampir terjatuhnya pekerja dapat mengindikasikan masalah penerangan atau tata letak area kerja yang buruk.
4. **Mengelompokkan insiden serupa dan mengidentifikasi tren**
Insiden yang memiliki karakteristik serupa dianalisis bersama untuk melihat pola atau tren, misalnya peningkatan cedera punggung atau iritasi kulit.

5. **Mempertimbangkan bahaya pada kondisi darurat atau pekerjaan tidak rutin.** Bahaya tidak hanya muncul saat operasi normal, tetapi juga saat:
 - a. Pemeliharaan mesin
 - b. Proses pembersihan
 - c. Keadaan darurat seperti kebakaran atau kebocoran bahan kimia
6. **Menentukan tingkat keparahan dan kemungkinan terjadinya insiden**
Setiap bahaya dinilai berdasarkan:
 - a. Tingkat keparahan dampak (cedera ringan hingga fatal)
 - b. Probabilitas kejadian

Pengendalian Bahaya

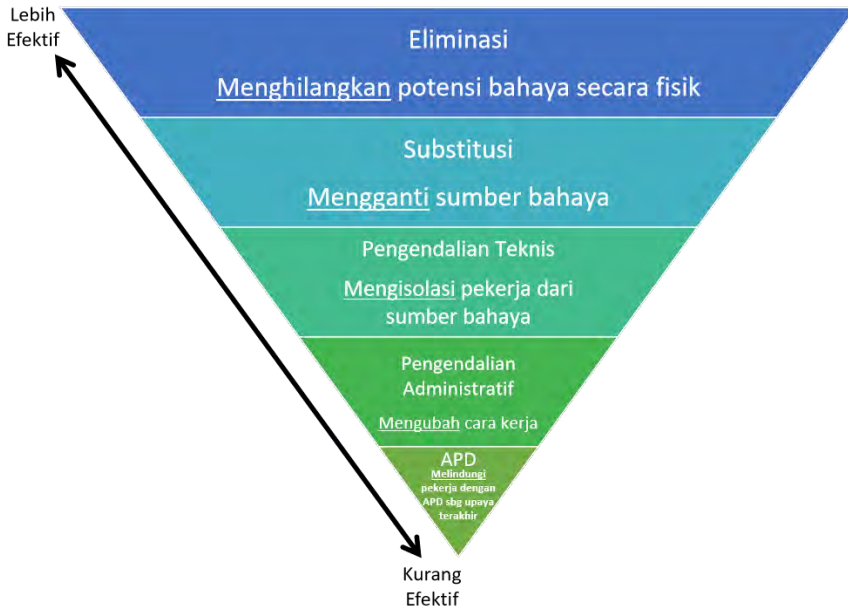
Setelah bahaya diidentifikasi dan tingkat risiko ditetapkan, tahap selanjutnya adalah penerapan langkah pengendalian risiko. Pengendalian ditentukan berdasarkan hasil penilaian risiko dan diarahkan untuk mengurangi atau menghilangkan paparan bahan kimia di tempat kerja. Efektivitas pengendalian perlu dievaluasi secara berkala melalui kegiatan pemantauan. Selain itu, penerapan pengendalian harus didukung oleh program pelatihan bagi pekerja, sistem pencatatan dan dokumentasi yang memadai, pemantauan kesehatan pekerja, perencanaan tanggap darurat, serta prosedur pengelolaan dan pembuangan limbah bahan kimia.

Dalam pelaksanaan pengendalian risiko, digunakan hirarki pengendalian bahaya sebagai prinsip dasar dalam pemilihan tindakan pengendalian.

Hirarki Pengendalian Bahaya

Hirarki pengendalian bahaya adalah kerangka sistematis yang digunakan untuk mengurangi dan mengelola risiko di lingkungan kerja. Berdasarkan standar ISO 45001, pendekatan ini dirancang untuk meningkatkan keselamatan dan kesehatan kerja dengan cara mengeliminasi bahaya secara langsung serta mengurangi dan mengendalikan risiko yang tersisa. Hirarki pengendalian disusun menurut tingkat efektivitas dan keandalan, dimulai dari metode yang paling efektif hingga metode yang paling rendah, sehingga

memprioritaskan perlindungan maksimal bagi pekerja. Pendekatan berjenjang ini secara fundamental memastikan bahwa perusahaan berupaya keras untuk menghilangkan bahaya sebelum mengandalkan solusi yang kurang permanen atau bersifat individu.



Gambar 25. Hirarki Pengendalian Bahaya di Tempat Kerja (ILO, 2021)

Prinsip utama hirarki ini adalah pencegahan proaktif, di mana solusi struktural lebih diutamakan daripada mengandalkan perilaku pekerja. Hirarki pengendalian bahaya yang disusun dari yang paling efektif hingga yang paling rendah efektivitasnya.

Menurut Bochkovsky, 2020 dan ILO 2021, tingkatan hirarki pengendalian bahaya meliputi:

1. Eliminasi

Eliminasi secara garis besar yaitu menghilangkan bahan kimia berbahaya secara fisik dari proses kerja. Eliminasi adalah strategi pengendalian risiko yang paling efektif, dengan tujuan menghapus sepenuhnya sumber bahaya dari tempat kerja. Pendekatan ini menjamin bahwa bahaya tidak lagi ada, sehingga potensi risiko kecelakaan atau cedera di lingkungan kerja menjadi nol. Jika suatu bahaya dapat dihilangkan,

ini merupakan solusi permanen yang paling menguntungkan dalam jangka panjang bagi keselamatan operasional perusahaan.

Contohnya, untuk mengurangi risiko kerja di ketinggian, pekerjaan dapat dilakukan dari permukaan yang lebih rendah dengan menggunakan peralatan yang sesuai, sehingga bahaya jatuh dapat dihilangkan. Oleh karena itu, selalu dilakukan kajian mendalam untuk melihat kemungkinan menghilangkan suatu tugas atau proses yang melekat bahaya di dalamnya. Meskipun paling efektif, eliminasi seringkali menjadi tingkat pengendalian yang paling sulit untuk diterapkan karena dapat memerlukan perubahan mendasar pada desain proses atau tata letak fasilitas. Contoh lain dari eliminasi adalah menghilangkan kebutuhan untuk memasuki tangki penyimpanan dengan memasang sistem pembersihan otomatis *Clean-In-Place* (CIP) yang terintegrasi. Hal ini secara permanen menghilangkan bahaya yang terkait dengan ruang terbatas (*confined space*), gas berbahaya, dan prosedur penyelamatan yang rumit. Keputusan untuk eliminasi harus diambil pada tahap desain proyek, karena lebih mudah dan lebih hemat biaya untuk membuat perubahan pada awal perencanaan.

2. Substitusi

Substitusi melibatkan penggantian metode, bahan, atau peralatan berisiko tinggi dengan alternatif yang memiliki risiko yang lebih aman. Walaupun sumber bahaya tidak sepenuhnya dihilangkan, tingkat bahaya dan potensi pajanannya dapat dikurangi secara signifikan melalui perubahan ini. Prinsip utama dari substitusi adalah memilih solusi yang dapat mencapai hasil yang sama, namun dengan profil risiko yang jauh lebih rendah bagi para pekerja. Misalnya, penggunaan tangga untuk pekerjaan tinggi dapat diganti dengan alat angkat mekanis atau scissor lift untuk meminimalkan risiko jatuh secara drastis. Pilihan lain mencakup mengganti bahan kimia yang sangat beracun dengan bahan yang kurang berbahaya atau menggunakan peralatan berdaya listrik rendah sebagai pengganti peralatan berbahan bakar.

Penting untuk dicatat bahwa substitusi harus dilakukan dengan hati-hati untuk memastikan tidak ada bahaya baru yang tidak terduga yang timbul dari materi atau proses pengganti. Sebagai contoh konkret di bidang industri, cairan pembersih berbasis pelarut organik yang mudah terbakar dan berbahaya dapat diganti dengan pembersih berbasis air yang efektif namun tidak mudah meledak atau beracun. Proses ini mendorong konsep *Inherently Safer Design* dengan mengurangi karakteristik bahaya bawaan dari sistem.

3. Pengendalian teknis (engineering controls)

Pengendalian teknik atau rekayasa bertujuan untuk mendesain ulang alat, mesin, atau lingkungan kerja agar lebih aman dan mengurangi paparan bahaya. Metode ini bekerja dengan memisahkan pekerja dari bahaya melalui perubahan fisik yang permanen pada fasilitas atau proses kerja yang sedang berlangsung. Pengendalian rekayasa dianggap sangat andal karena implementasinya tidak bergantung pada perilaku atau disiplin individu pekerja. Contohnya termasuk pemasangan peralatan khusus seperti *guardrail* permanen yang mengurangi risiko jatuh saat bekerja di ketinggian atau penambahan pengaman (*guard*) pada mesin berbahaya.

Penerapan sistem ventilasi lokal untuk menghilangkan kontaminan udara atau penggunaan sensor otomatis pada mesin juga termasuk dalam kategori penting ini. Sistem isolasi atau penahanan (*containment*) adalah bentuk rekayasa teknik yang efektif, seperti penutup kedap suara untuk mengurangi kebisingan atau penggunaan bilik bertekanan negatif untuk pekerjaan berisiko biologi. Metode ini meminimalkan paparan pekerja secara pasif; setelah terpasang dengan benar, pengendalian ini memerlukan sedikit intervensi atau pengawasan berkelanjutan. Rekayasa Teknik merupakan investasi awal yang tinggi namun menawarkan perlindungan yang konsisten dan berkelanjutan, jauh lebih unggul daripada mengandalkan pelatihan semata.

4. Pengendalian administratif

Pengendalian administratif secara garis besar yaitu mengubah cara kerja, seperti mencakup prosedur, aturan, dan kebijakan kerja yang membatasi dan mengatur pajanan pekerja terhadap bahaya. Berbagai kebijakan ini adalah pengaman penting ketika pengendalian Eliminasi, Substitusi, dan Rekayasa Teknik tidak sepenuhnya menghilangkan risiko di tempat kerja. Implementasi prosedur kerja yang aman (*Safe Operating Procedures*) dan pelatihan yang berkesinambungan merupakan elemen kunci dari langkah ini untuk memastikan semua pihak mengerti aturannya.

Penandaan area berisiko, rotasi kerja untuk mengurangi durasi pajanan, larangan penggunaan ponsel di lokasi tertentu, atau pemasangan rambu dan poster keselamatan adalah contoh spesifiknya. Karena sifatnya yang bergantung pada kepatuhan manusia, pengendalian ini memerlukan pengawasan ketat dan komunikasi yang efektif untuk memastikan efektivitasnya di lapangan. Sistem perizinan kerja (*Permit to Work*) adalah contoh utama kontrol administratif yang memastikan bahwa pekerjaan berisiko tinggi dianalisis, disetujui, dan dipantau sebelum dan selama pelaksanaannya. Pembatasan waktu kerja untuk tugas-tugas berulang atau berbahaya juga termasuk dalam kategori ini, yang dirancang untuk mengurangi kelelahan dan potensi kesalahan manusia. Kualitas pengendalian administratif sangat ditentukan oleh komitmen manajemen dan keterlibatan aktif semua personel di lapangan.

5. Alat Pelindung Diri (APD)

APD merupakan garis pertahanan terakhir dan dianggap sebagai tingkat pengendalian paling rendah dalam hirarki tersebut. Peralatan ini dipakai oleh pekerja untuk melindungi diri dari risiko yang tidak dapat dihilangkan sepenuhnya oleh metode pengendalian yang lebih tinggi sebelumnya. APD hanya mengurangi kemungkinan cedera akibat pajanan dan tidak menghilangkan bahaya itu sendiri, sehingga penggunaannya harus dipertimbangkan sebagai pilihan terakhir.

Oleh sebab itu, program APD harus didukung oleh pelatihan yang tepat mengenai cara penggunaan, perawatan, dan penyimpanan yang benar. Contohnya termasuk kacamata las, sarung tangan, helm, dan sepatu keselamatan yang harus selalu diperiksa kondisinya sebelum digunakan untuk memastikan perlindungan optimal.

Keterbatasan utama APD adalah bahwa ia dapat gagal karena berbagai alasan, termasuk kerusakan fisik, penggunaan yang tidak benar, atau ukuran yang tidak sesuai (*poor fit*). Misalnya, masker pernapasan yang tidak disegel dengan benar pada wajah tidak akan memberikan perlindungan yang memadai terhadap partikel berbahaya, meskipun itu adalah APD yang benar. Oleh karena itu, ketergantungan pada APD harus diminimalisir dan hanya berfungsi sebagai lapisan pelindung tambahan atau sementara. Kontrol ini harus dipasangkan dengan program pemeliharaan yang ketat untuk memastikan semua APD diganti atau diperbaiki sebelum masa kedaluwarsa atau kerusakan terjadi.

Kerangka ini menjadi tulang punggung manajemen risiko K3 yang efektif, menekankan bahwa bahaya harus dihilangkan pada sumbernya. Kegagalan untuk menerapkan hirarki ini secara bertahap dapat menyebabkan ketergantungan berlebihan pada APD, yang secara statistik merupakan bentuk perlindungan yang paling rentan terhadap kegagalan.

Dengan memahami dan mengaplikasikan hirarki pengendalian bahaya secara ketat dan berurutan, organisasi tidak hanya memenuhi kewajiban hukum mereka, tetapi juga berinvestasi dalam kesejahteraan jangka panjang sumber daya manusia mereka. Penerapan bertahap ini mencerminkan sebuah mandat ganda: memastikan kepatuhan minimum terhadap peraturan sekaligus menunjukkan komitmen etis mendalam terhadap keselamatan. Mengalokasikan sumber daya pada tingkat yang lebih tinggi, seperti eliminasi dan substitusi, adalah indikator *due diligence* tertinggi, yang secara signifikan mengurangi potensi denda, waktu henti operasional (*downtime*), dan biaya litigasi yang terkait dengan kecelakaan kerja.

Lebih jauh dari sekadar kepatuhan, pendekatan ini menumbuhkan budaya keselamatan yang positif di mana setiap pekerja merasa dihargai, yang pada akhirnya meningkatkan moral dan retensi karyawan. Jadikan eliminasi sebagai tujuan utama dan APD sebagai pertahanan terakhir, bukan satu-satunya solusi. Strategi ini menuntut adanya pergeseran pola pikir dari "mengelola risiko" menjadi "menghilangkan bahaya pada sumbernya" (*designing out*), sebuah investasi yang mahal di awal namun menghasilkan efisiensi dan keamanan berkelanjutan. Mengandalkan APD secara berlebihan justru menciptakan rasa aman yang palsu dan rentan terhadap kegagalan akibat faktor manusia seperti ketidakpatuhan atau kerusakan peralatan. Oleh karena itu, hanya dengan komitmen penuh pada lima tingkat hirarki—dengan fokus struktural pada rekayasa—kita dapat mewujudkan ambisi bersama untuk menciptakan lingkungan kerja yang nol kecelakaan dan sepenuhnya berkelanjutan.

Penerapan Program Pengelolaan Bahan Kimia yang Aman dan Berkelanjutan

International Labour Organization (ILO) merekomendasikan sebuah kerangka umum (*general blueprint*) yang dapat digunakan oleh tempat kerja untuk mengelola bahan kimia secara sistematis. Program ini berfungsi sebagai kerangka umum dalam menjamin keselamatan dan kesehatan kerja terkait penggunaan bahan kimia. Dalam penerapannya, peraturan dan pedoman nasional tetap harus menjadi acuan utama.

Program ini terdiri atas beberapa elemen utama beserta komponen pendukung sebagai berikut:

Tabel 27. Kerangka Umum Elemen Program Pengelolaan Bahan Kimia (ILO, 2021)

Elemen Program	Komponen
Kewajiban Umum, Tanggung Jawab, dan Peran	<ul style="list-style-type: none"> - Penetapan peran otoritas berwenang; - Tanggung jawab pemberi kerja, pekerja, dan pemasok; - Pemenuhan hak-hak pekerja

Klasifikasi dan Pelabelan sesuai GHS	<ul style="list-style-type: none"> - Kriteria klasifikasi bahaya; - Metode klasifikasi bahan kimia; - Ketentuan pelabelan pada wadah bahan kimia berbahaya
--------------------------------------	---

Elemen Program	Komponen
Lembar Data Keselamatan Bahan Kimia (SDS)	<ul style="list-style-type: none"> - Penyediaan informasi dan pelatihan; - Isi dan kelengkapan SDS
Pengendalian Operasional	<ul style="list-style-type: none"> - Penilaian kebutuhan pengendalian; - Pengendalian bahaya kesehatan; - Pengendalian bahan mudah terbakar, reaktif, atau eksplosif; - Pengelolaan dan pembuangan bahan kimia
Perancangan dan Instalasi	<ul style="list-style-type: none"> - Sistem tertutup bila memungkinkan; - Pemisahan area proses berbahaya; - Peralatan yang meminimalkan pelepasan bahan kimia; - Ventilasi lokal dan umum
Sistem dan Praktik Kerja	<ul style="list-style-type: none"> - Pengendalian administratif; - Pembersihan dan pemeliharaan peralatan; - Penyimpanan bahan kimia yang aman
Perlindungan Perorangan	<ul style="list-style-type: none"> - Penyediaan APD; - Fasilitas kebersihan; - Perawatan APD dan pakaian kerja; - Pelatihan penggunaan APD
Informasi dan Pelatihan	<ul style="list-style-type: none"> - Informasi melalui label dan SDS; - Pelatihan penanganan aman; - Pelatihan keadaan darurat; - Akses informasi tambahan
Pemeliharaan Pengendalian Teknik	Prosedur pemeliharaan agar pengendalian teknik berfungsi optimal
Pemantauan Paparan	<ul style="list-style-type: none"> - Metode pengukuran; - Strategi pemantauan dan pencatatan; - Analisis dan pemanfaatan data

Elemen Program	Komponen
Surveilans Kesehatan dan Medis	- Pemeriksaan kesehatan; - Pencatatan data kesehatan; - Evaluasi program berdasarkan hasil
Prosedur Darurat dan Pertolongan Pertama	- Perencanaan keadaan darurat; - Prosedur penanganan; - Ketersediaan fasilitas P3K
Investigasi dan Pelaporan Insiden	- Investigasi kecelakaan dan penyakit akibat kerja; - Identifikasi penyebab; - Pelaporan sesuai peraturan

Program pengelolaan bahan kimia di tempat kerja mencakup elemen-elemen berikut:

1. Kewajiban Umum, Tanggung Jawab, dan Peran
Tempat kerja harus menetapkan peran otoritas yang berwenang serta menjabarkan tanggung jawab dan kewajiban pemberi kerja, pekerja, dan pemasok. Selain itu, hak-hak pekerja dalam aspek keselamatan dan kesehatan kerja harus dijamin dan dilindungi.
2. Klasifikasi dan Pelabelan Bahan Kimia sesuai GHS
Bahan kimia wajib diklasifikasikan berdasarkan tingkat dan jenis bahayanya menggunakan kriteria dan metode yang sesuai dengan Sistem Harmonisasi Global (GHS). Setiap bahan kimia berbahaya harus diberi label yang jelas dan informatif pada wadahnya.
3. Lembar Data Keselamatan Bahan Kimia (Safety Data Sheet/SDS)
SDS harus tersedia untuk setiap bahan kimia berbahaya dan memuat informasi lengkap mengenai sifat bahaya, cara penanganan, penyimpanan, serta tindakan darurat. SDS juga menjadi dasar dalam pemberian informasi dan pelatihan kepada pekerja.
4. Pengendalian Operasional
Dilakukan identifikasi dan penilaian risiko untuk menentukan kebutuhan pengendalian serta upaya pengurangan atau penghilangan bahaya. Pengendalian meliputi bahaya kesehatan, bahan mudah terbakar, bahan reaktif atau eksplosif, serta pengelolaan limbah dan pembuangan bahan kimia secara aman.

5. Perancangan dan Instalasi Fasilitas
Sistem kerja harus dirancang dengan mengutamakan penggunaan sistem tertutup apabila memungkinkan. Proses berbahaya perlu ditempatkan di area terpisah untuk membatasi paparan, didukung dengan peralatan dan praktik kerja yang meminimalkan pelepasan bahan kimia, serta sistem ventilasi lokal dan umum yang memadai.
6. Sistem dan Praktik Kerja
Pengendalian administratif perlu diterapkan melalui prosedur kerja yang jelas. Selain itu, dilakukan pembersihan dan pemeliharaan rutin terhadap peralatan pengendali serta penyediaan fasilitas penyimpanan bahan kimia yang aman dan sesuai.
7. Perlindungan Perorangan
Pemberi kerja wajib menyediakan alat pelindung diri (APD) yang sesuai, fasilitas kebersihan dan kesejahteraan pekerja, serta memastikan praktik perawatan APD dan pakaian kerja. Pekerja juga harus mendapatkan pelatihan mengenai penggunaan APD secara benar.
8. Penyediaan Informasi dan Pelatihan
Pekerja harus diberikan akses terhadap informasi bahaya melalui label dan SDS, serta dilatih mengenai penanganan bahan kimia yang aman, prosedur tanggap darurat, dan cara memperoleh informasi tambahan yang relevan.
9. Pemeliharaan Pengendalian Teknik
Praktik dan prosedur pemeliharaan harus diterapkan untuk memastikan seluruh pengendalian teknik tetap berfungsi dengan baik dan efektif dalam mencegah paparan.
10. Pemantauan Paparan
Dilakukan pengukuran paparan bahan kimia menggunakan metode yang sesuai, disertai strategi pemantauan dan pencatatan yang sistematis. Data hasil pemantauan harus dianalisis dan digunakan sebagai dasar pengambilan keputusan.

11. Surveilans Kesehatan dan Medis

Pemeriksaan kesehatan pekerja dilakukan sesuai dengan tingkat risiko paparan. Hasil pemeriksaan dicatat dengan baik dan digunakan untuk menilai efektivitas program pengelolaan bahan kimia.

12. Prosedur Darurat dan Pertolongan Pertama

Tempat kerja harus memiliki perencanaan untuk mengantisipasi keadaan darurat yang melibatkan bahan kimia, dilengkapi dengan prosedur penanganan yang jelas serta ketersediaan fasilitas dan peralatan pertolongan pertama di lokasi kerja.

13. Investigasi dan Pelaporan Insiden

Setiap kecelakaan kerja, penyakit akibat kerja, maupun insiden lainnya harus diselidiki untuk mengetahui penyebab dan kelemahan sistem yang ada. Pelaporan kepada instansi berwenang dilakukan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Peran Monitoring

Monitoring bagi pekerja merupakan salah satu elemen vital dalam sistem manajemen perusahaan, khususnya dalam kaitannya dengan penerapan Kesehatan dan Keselamatan Kerja (K3). Proses monitoring kadang seringkali dianggap merepotkan dan memakan waktu terutama ketika perusahaan memiliki jumlah pekerja yang besar dengan berbagai jenis pekerjaan, namun ini tidak boleh diabaikan karena *monitoring* bukan hanya sekadar aktivitas pengawasan yang bersifat reaksional. Sebaliknya, *monitoring* adalah sebuah mekanisme strategis yang proaktif untuk menjamin kelangsungan produktivitas, keselamatan, serta keberlanjutan usaha dalam jangka panjang. *Monitoring* yang efektif membantu perusahaan beralih dari budaya keselamatan yang hanya bereaksi terhadap kecelakaan menjadi budaya yang secara aktif mencegahnya (Hasyti, 2018).

Penerapan *monitoring* yang konsisten terhadap lima faktor utama yaitu fisika, kimia, biologi, ergonomi, dan psikologi menjadi fondasi strategis yang memberikan manfaat ganda yang signifikan. Dari sudut pandang pekerja, mereka merasakan perlindungan yang lebih nyata terhadap

keselamatan dan kesehatannya, yang pada gilirannya menumbuhkan rasa aman, kepercayaan, dan loyalitas terhadap perusahaan. Lingkungan kerja yang aman dan sehat memungkinkan mereka untuk fokus pada pekerjaan tanpa kekhawatiran yang mengganggu, sehingga dapat mencapai potensi maksimal mereka.

Monitoring bagi pekerja juga berfungsi untuk mendeteksi potensi bahaya di tempat kerja jauh sebelum bahaya tersebut menyebabkan insiden. Melalui *monitoring* yang dilakukan secara rutin, perusahaan dapat mengidentifikasi pola-pola risiko yang tersembunyi. Dengan langkah preventif tersebut, perusahaan dapat secara signifikan mengurangi kemungkinan terjadinya kecelakaan maupun penyakit akibat kerja. Pekerja pun merasa lebih aman dan terlindungi karena menyadari bahwa kesehatan dan keselamatannya menjadi prioritas utama perusahaan, sehingga tercipta lingkungan kerja yang kondusif, transparan, dan penuh kepercayaan.

Monitoring bagi pekerja tidak hanya berkaitan dengan evaluasi kinerja semata, tetapi juga mencakup aspek yang lebih luas, yakni pemantauan kualitas lingkungan kerja. Berdasarkan Pasal 5 Permenaker No. 5 Tahun 2018, *monitoring* kualitas lingkungan kerja mencakup lima faktor utama, yaitu fisika, kimia, biologi, ergonomi, dan psikologi. Kelima faktor ini harus diperhatikan secara menyeluruh karena memiliki pengaruh langsung terhadap keselamatan, kesehatan, serta produktivitas pekerja (Kemnaker RI, 2018).



DAFTAR PUSTAKA

- Adad, L. M., de Andrade, H. H., Kvitko, K., *et al.* (2015). Occupational pesticide exposure and toxicogenetics. *Genetics and Molecular Biology*, 38(3), 308–315. <https://doi.org/10.1590/S1415-475738320140336>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2005). Toxicological profile for nickel. U.S. Department of Health and Human Services.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2007). Toxicological profile for arsenic. U.S. Department of Health and Human Services.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2010). Toxicological profile for ethylbenzene. U.S. Department of Health and Human Services.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2012a). Toxicological profile for cadmium. U.S. Department of Health and Human Services.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2012b). Toxicological profile for chromium. U.S. Department of Health and Human Services.

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2012c). Toxicological profile for manganese. U.S. Department of Health and Human Services.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2020). Toxicological profile for lead. U.S. Department of Health and Human Services.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2024a). Toxicological profile for mercury. U.S. Department of Health and Human Services.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2024b). Toxicological profile for benzene, toluene, and xylene. U.S. Department of Health and Human Services.
- Agibayeva, A., Guney, M., Karaca, F., *et al.* (2022). Analytical methods for physicochemical characterization and toxicity assessment of atmospheric particulate matter: A review. *Sustainability*, 14(20), 13481. <https://doi.org/10.3390/su142013481>
- Ahmad, M. F., Ahmad, F. A., Alsayegh, A. A., *et al.* (2024). Pesticides impacts on human health and the environment with their mechanisms of action and possible countermeasures. *Heliyon*, 10(7), e29128. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29128>
- Alavanja, M. C., & Bonner, M. R. (2012). Occupational pesticide exposures and cancer risk: A review. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 15(4), 238–263. <https://doi.org/10.1080/10937404.2012.632358>
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists. (2023). Threshold limit values (TLVs®) and biological exposure indices (BEIs®). ACGIH.
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists. (2024). Biological exposure indices (BEIs): Adopted by ACGIH with intended changes. ACGIH.
- Andi, B., Megawati, M., Hestina, H., *et al.* (2025). *Kimia organik dasar*. Yayasan Tri Edukasi Ilmiah.

- Anka, A. U., Usman, A. B., Kaoje, A. N., et al. (2022). Potential mechanisms of some selected heavy metals in the induction of inflammation and autoimmunity. *European Journal of Inflammation*, 20. <https://doi.org/10.1177/1721727X221122719>
- Arisekar, U., Jeya Shakila, R., Shalini, R., et al. (2021). Pesticides contamination in the Thamirabarani, a perennial river in peninsular India: Ecotoxicological and human health risk assessment. *Chemosphere*, 267, 129251. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.129251>
- Aroniadou-Anderjaska, V., Apland, J. P., Figueiredo, T. H., et al. (2020). Acetylcholinesterase inhibitors (nerve agents) as weapons of mass destruction: History, mechanisms of action, and medical countermeasures. *Neuropharmacology*, 181, 108298. [10.1016/j.neuropharm.2020.108298](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108298)
- Aroniadou-Anderjaska, V., Figueiredo, T. H., de Araujo Furtado, M., et al. (2023). Mechanisms of organophosphate toxicity and the role of acetylcholinesterase inhibition. *Toxics*, 11, 866. <https://doi.org/10.3390/toxics11100866>
- Assis, C. R. D., Linhares, A. G., Cabrera, M. P., et al. (2018). Erythrocyte acetylcholinesterase as biomarker of pesticide exposure: New and forgotten insights. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(19), 18364–18376. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-2303-9>
- Attaullah, M., Yousuf, M. J., Shaukat, S., et al. (2018). Serum organochlorine pesticide residues and risk of cancer: A case-control study. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 25, 1284–1290. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.10.023>
- Balali-Mood, M., Naseri, K., Tahergorabi, Z., et al. (2021). Toxic mechanisms of five heavy metals: Mercury, lead, chromium, cadmium, and arsenic. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 643972. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643972>

- Bolden, A. L., Kwiatkowski, C. F., & Colborn, T. (2015). New look at BTEX: are ambient levels a problem?. *Environmental science & technology*, 49(9), 5261–5276. <https://doi.org/10.1021/es505316f>
- Briffa, J., Sinagra, E., & Blundell, R. (2020). Heavy metal pollution in the environment and their toxicological effects on humans. *Heliyon*, 6(9), e04691. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04691>
- Cruz, S. L., Soberanes-Chávez, P., Páez-Martínez, N., et al. (2009). Toluene has antidepressant-like actions in two animal models used for the screening of antidepressant drugs. *Psychopharmacology*, 204(2), 279–286. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1462-2>.
- Damalas, C. A., & Eleftherohorinos, I. G. (2011). Pesticide exposure, safety issues, and risk assessment indicators. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(5), 1402–1419. <https://doi.org/10.3390/ijerph8051402>
- Das, S., & Mondal, P. (2024). Industrial wastewater treatment for metal removal: A review. Elsevier.
- Dhananjayan, V., & Ravichandran, B. (2018). Organochlorine pesticide residues in blood samples of agricultural workers in India. *Environmental Research*, 165, 226–232. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.04.012>
- Dhouib, I., Annabi, A., Jallouli, M., et al. (2016). Toxic effects of pesticide exposure on human health: A review. *Journal of Environmental Science and Health, Part C*, 34(4), 325–354.
- Ding, G., Shi, R., Gao, Y., et al. (2017). Pyrethroid pesticide exposure and risk of childhood acute lymphocytic leukemia in Shanghai. *Environmental Science & Technology*, 51(22), 13454–13461. <https://doi.org/10.1021/es303362a>
- El-Khawaga, O. A., & Abd El-Aziz, N. M. (2019). Chronic exposure to heavy metals and oxidative stress in humans. *Toxicology Reports*, 6, 102–110.

- European Chemicals Agency. (2023). Guidance on information requirements and chemical safety assessment. ECHA.
- European Food Safety Authority. (2022). The 2020 European Union report on pesticide residues in food. *EFSA Journal*, 20(3), e07215. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7215>
- Farina, M., Avila, D. S., & Rocha, J. B. T. (2013). Aspects of mercury toxicity and neurotoxicity. *Toxicology Letters*, 221(3), 163–172. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.02.006>
- Fenga, C., Gangemi, S., Teodoro, M., et al. (2016). 8-Hydroxydeoxyguanosine as a biomarker of oxidative DNA damage in workers exposed to pesticides. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 11, 1–7.
- Franco, R., Li, S., Rodriguez-Rocha, H., et al (2010). Molecular mechanisms of pesticide-induced neurotoxicity: Relevance to Parkinson's disease. *Chemico-Biological Interactions*, 188(2), 289–300. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.06.003>
- García, F. P., Ascensão, A. A., & Magalhães, J. (2020). Oxidative stress and human disease: The role of environmental pollutants. *Antioxidants*, 9(7), 620. <https://doi.org/10.3390/antiox9070620>
- Gavrilescu, M. (2004). Removal of heavy metals from the environment by biosorption. *Engineering in Life Sciences*, 4(3), 219–232. <https://doi.org/10.1002/elsc.200420026>Digital
- Grandjean, P., & Landrigan, P. J. (2014). Neurobehavioral effects of developmental toxicity. *The Lancet Neurology*, 13(3), 330–338. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70278-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70278-3)
- Gupta, R. C. (Ed.). (2018). *Toxicology of organophosphate and carbamate compounds*. Academic Press.
- Gupta, R. C., & Milatovic, D. (2012). Organophosphates and carbamates. In R. C. Gupta (Ed.), *Veterinary toxicology* (2nd ed., pp. 607–631). Academic Press.

- Hernández, A. F., Parrón, T., & Alarcón, R. (2011). Pesticides and asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 11(2), 90–96. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283445939>
- Hernández, A. F., Parrón, T., Tsatsakis, A. M., et al. (2013). Toxic effects of pesticide mixtures at a molecular level: Their relevance to human health. *Toxicology*, 307, 136–145. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.06.009>
- Hodgson, E., & Levi, P. E. (1996). Organophosphates and carbamates. In E. Hodgson & P. E. Levi (Eds.), *A textbook of modern toxicology* (2nd ed.). Appleton & Lange.
- Huang, M., Li, H., Zhang, L., et al. (2021). Exposure to heavy metals and risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Pollution*, 272, 115997. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115997>
- International Agency for Research on Cancer. (2012). Arsenic, metals, fibres, and dusts (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 100C). World Health Organization.
- International Agency for Research on Cancer. (2017). Some organophosphate insecticides and herbicides (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 112). World Health Organization.
- International Labour Organization. (2021). Safety and health in agriculture. ILO.
- Jaishankar, M., Tseten, T., Anbalagan, N., et al. (2014). Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdisciplinary Toxicology*, 7(2), 60–72. <https://doi.org/10.2478/intox-2014-0009>
- Jaga, K., & Dharmani, C. (2003). Sources of exposure to and public health implications of organophosphate pesticides. *Pan American Journal of Public Health*, 14(3), 171–185. <https://doi.org/10.1590/s1020-49892003000800004>

- Kim, K.-H., Kabir, E., & Jahan, S. A. (2016). Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Science of the Total Environment*, 575, 525–535. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.09.009>
- Klaassen, C. D. (Ed.). (2019). *Casarett & Doull's toxicology: The basic science of poisons* (9th ed.). McGraw-Hill Education.
- Landrigan, P. J., Fuller, R., Acosta, N. J. R., et al. (2018). The Lancet Commission on pollution and health. *The Lancet*, 391(10119), 462–512. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32345-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32345-0)
- Lee, D. H., Jacobs, D. R., Jr, & Porta, M. (2006). Could low-level background exposure to persistent organic pollutants contribute to the social burden of type 2 diabetes?. *Journal of epidemiology and community health*, 60(12), 1006–1008. <https://doi.org/10.1136/jech.2006.053389>
- Li, Z., Ma, Z., van der Kuijp, T. J., et al. (2014). A review of soil heavy metal pollution from mines in China: Pollution and health risk assessment. *Science of the Total Environment*, 468–469, 843–853. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.08.090>
- López, O., Hernández, A. F., Rodrigo, L., et al. (2007). Changes in antioxidant enzymes in humans with long-term exposure to pesticides. *Toxicology Letters*, 171(3), 146–153. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2007.05.004>
- Mansour, S. A. (2004). Pesticide exposure—Egyptian scene. *Toxicology*, 198(1–3), 91–115. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.01.036>
- Mostafalou, S., & Abdollahi, M. (2013). Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 268(2), 157–177. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.01.025>
- Moreira, J. C., Jacob, S. C., Peres, F., et al. (2002). Evaluation of health effects in workers exposed to pesticides in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, 1310–1301 ,(5)18.

- National Institute for Occupational Safety and Health. (2019). NIOSH pocket guide to chemical hazards. Centers for Disease Control and Prevention.
- National Research Council. (2006). Human biomonitoring for environmental chemicals. National Academies Press.
- Needham, L. L., Barr, D. B., & Calafat, A. M., et al. (2005). Characterizing children's exposures to environmental chemicals: An overview of selected research findings and future directions. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 15(6), 473–486.
- Nriagu, J. O. (1988). A silent epidemic of environmental metal poisoning? *Environmental Pollution*, 50(1–2), 139–161. [https://doi.org/10.1016/0269-7491\(88\)90189-3](https://doi.org/10.1016/0269-7491(88)90189-3)
- Oliveira, M., Usall, J., & Viñas, I., et al. (2014). Methods for pesticide residue analysis in food matrices: A review. *Food Chemistry*, 153, 219–231.
- Organisation for Economic Co-operation and Development. (2020). Guidance document on pesticide residue analytical methods. OECD Publishing.
- Pope, C. N., Karanth, S., & Liu, J. (2005). Pharmacology and toxicology of cholinesterase inhibitors: Uses and misuses of a common mechanism of action. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 19(3), 433–446. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2004.12.048>
- Rai, P. K., Lee, S. S., & Zhang, M., et al. (2019). Heavy metals in food crops: Health risks, fate, mechanisms, and management. *Environment International*, 125, 365–385. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.02.003>
- Rizzati, V., Briand, O., & Guillou, H., et al. (2016). Effects of pesticide exposure on metabolic disorders and obesity: A review. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 436, 136–146.

- Sánchez-Bayo, F., & Wyckhuys, K. A. G. (2019). Worldwide decline of the entomofauna: A review of its drivers. *Biological Conservation*, 232, 8–27. <https://doi.org/10.1016/j.biocon.2019.01.020>
- Sharma, A., Kumar, V., & Shahzad, B., et al. (2019). Worldwide pesticide usage and its impacts on ecosystem. *SN Applied Sciences*, 1, 1446. <https://doi.org/10.1007/s42452-019-1485-1>
- Singh, S., Kumar, V., & Thakur, S., et al. (2018). Toxicity of heavy metals: A review on human health effects. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 6(6), 7101–7114.
- Solomon, K. R., Giesy, J. P., & Jones, P. D. (2000). Probabilistic risk assessment of agrochemicals in the environment. *Crop Protection*, 19(8–10), 649–655. [https://doi.org/10.1016/S0261-2194\(00\)00086-7](https://doi.org/10.1016/S0261-2194(00)00086-7)
- Thundiyil, J. G., Stober, J., & Besbelli, N., et al. (2008). Acute pesticide poisoning: A proposed classification tool. *Bulletin of the World Health Organization*, 86(3), 205–209.
- Tchounwou, P. B., Yedjou, C. G., & Patlolla, A. K., et al. (2012). Heavy metal toxicity and the environment. *EXS*, 101, 133–164. https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4_6
- United Nations Environment Programme. (2019). *Global chemicals outlook II: From legacies to innovative solutions*. UNEP.
- United States Environmental Protection Agency. (2023). *Integrated risk information system (IRIS)*. U.S. EPA.
- Vardavas, A. I., Linardakis, M. K., & Hatzis, C. M., et al. (2016). Environmental pesticide exposure and metabolic health outcomes: A systematic review. *Environmental Research*, 151, 148–158.
- Vasseghian, Y., Dragoi, E.-N., & Almomani, F., et al. (2021). A global review of heavy metal contamination in agricultural soils: Sources, risks, and remediation strategies. *Chemosphere*, 275, 130050. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130050>

- Wang, Y., Qiao, M., & Liu, Y., et al. (2019). Organophosphate pesticide exposure and human health risk assessment: A review. *Environmental International*, 126, 516–527. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.02.045>
- World Health Organization. (2010). *The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2009*. WHO Press.
- World Health Organization. (2020). *Preventing disease through healthy environments: Exposure to hazardous chemicals*. WHO.
- World Health Organization. (2023). *Lead poisoning and health*. WHO.
- Zhang, W., Jiang, F., & Ou, J. (2011). Global pesticide consumption and pollution: With China as a focus. *Proceedings of the International Academy of Ecology and Environmental Sciences*, 1(2), 125–144.
- Zhou, Y., Levy, J. I., & Hammitt, J. K. (2013). The influence of geographic location on population exposure to environmental pollutants. *Environmental Health Perspectives*, 121(8), 901–906. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205511>



PROFIL PENULIS



Dr. Dra. Apt. Bertha Pangaribuan, Msi. lahir di Medan. Saat ini berdomisili di Jakarta. Ia menyelesaikan pendidikan dasar hingga menengah di Jakarta, kemudian melanjutkan studi di Universitas Padjadjaran Bandung pada program studi Farmasi, dan memperoleh gelar Master of Sains dan Doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Makassar di tahun 2004 dan 2006.

Sejak tahun 2008 Bertha Pangaribuan aktif berkecimpung dalam pengembangan layanan dan keilmuan Kedokteran Okupasi di Prodia, dengan memulai didirikannya Klinik Kedokteran Okupasi pertama di Indonesia yang berlokasi di daerah 'segitiga emas' Jakarta, serta beberapa cabang lainnya. Pengembangan kedokteran okupasi sangat erat kaitannya dengan keilmuan toksikologi industri, juga menjadi fokus yang dilakukan oleh Bertha. Hingga akhirnya di tahun 2012 ia berhasil mendirikan Laboratorium Toksikologi Industri pertama di Indonesia, yang berdiri dibawah naungan PT. Prodia Occupational Health Indonesia.

Selain berkariier secara profesional sebagai *Director* di PT. Prodia Occupational Health Indonesia, Bertha Pangaribuan juga aktif sebagai

Pengajar di Program Studi MKK dan PPDS Kedokteran Okupasi FKUI Jakarta untuk mata kuliah toksikologi dan *biological monitoring*. Ia juga sebagai nara sumber dalam berbagai kegiatan ilmiah seperti penelitian, seminar, pelatihan dan *workshop* yang terkait dengan bidang keilmuan toksikologi industri.

Diluar aktivitas profesional, Bertha aktif mengikuti kegiatan seminar dan kongres yang diselenggarakan nasional maupun internasional di bidang *toxicology* dan *occupational medicine*, serta menjadi anggota *International Commission on Occupational Health* (ICOH). Ia percaya bahwa setiap individu memiliki potensi, dengan kerja keras dalam menuntut ilmu akan membantu setiap individu dalam mencapai tujuan hidup yang lebih besar dan dapat memberi dampak positif bagi lingkungan sekitarnya.



Mulyana, Dr., Apt. M.Kes., dilahirkan di Kota Bandung Propinsi Jawa Barat. Penulis menempuh pendidikan Sarjana Farmasi tahun 2001-2005 dan Profesi Apoteker tahun 2006-2007 di Universitas Padjadjaran, Bandung. Sedangkan pendidikan Master Ilmu Biomedik dan Pendidikan Doktorat ditempuh di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada

Tahun 2011-2012 dan 2014-2016 dengan fokus pada bidang toksikologi. Pada tahun 2015, bersamaan dengan pendidikan doktorat, penulis juga mendapatkan beasiswa dari International Federation of Clinical Chemistry, ke Paris, Perancis. Selesai menjalankan pendidikan formal, penulis juga aktif mengikuti pendidikan berkelanjutan melalui seminar dan pelatihan dalam dan luar negeri seperti International Union of Toxicology (IUTox), European Society of Toxicology (Eurotox), Asian Society of Toxicology (AsiaTox), European Food Chemistry, Southeast Asian Ministers of Education Organization (SEAMEO), Indonesian Occupational Medicine Update (IOMU), Indonesian Industrial Hygiene Association (IIHA), dll.

Pertama kali berkiprah, penulis bergabung dengan SanClinEq Laboratory di Bandung pada tahun 2007-2008 sebagai Clinical Staff. Kemudian Penulis bergabung dengan PT. Prodia Occupational Health Institute sejak tahun 2008 hingga sekarang. Penulis mendapat kepercayaan sebagai Assistant Manager to Operational Dept. di Prodia Occupational Health institute tahun 2009-2012. Kemudian tahun 2012-2016, penulis mengemban tugas sebagai Occupational and Environmental Toxicology Laboratory Manager dan Operasional Manager. Tahun 2016-sekarang, penulis mendapat kepercayaan sebagai Research and Product Development Manager. Penulis berfokus pada bidang toksikologi industri dan okupasi melalui pengembangan pemeriksaan terutama di industri minyak dan gas bumi, dan industri pertambangan logam (nikel, emas), analisis dan dampak risiko serta kaitannya dengan kesehatan pekerja.

Selain aktif sebagai praktisi dan peneliti di PT. Prodia Occupational Health Indonesia, penulis juga aktif sebagai akademisi menjadi Dosen

Tamu di Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran Bandung, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia, dan beberapa sekolah tinggi lain. Dalam aktivitasnya sebagai akademisi, penulis juga sudah membimbing mahasiswa S1, S2 dan PPDS yang berminat dalam bidang toksikologi. Beberapa artikel ilmiah sudah dipublikasi di jurnal-jurnal ilmiah di dalam maupun luar negeri. Untuk menghubungi penulis, dapat menghubungi melalui email mulyana@prodiaohi.co.id.



Taufik Hidayatullah, S.Si., M. Farm., adalah seorang profesional di bidang kesehatan yang memiliki latar belakang akademik dan pengalaman dokumentasi yang mumpuni, khususnya dalam sistem manajemen mutu baik di klinik dan laboratorium. Ia menyelesaikan pendidikan sarjananya di bidang Biologi dari Universitas Pakuan pada periode tahun 2006-2011,

dalam masa pendidikannya ia mendapatkan beasiswa pendidikan selama 4 tahun dari *The Nagao Natural Environmental Foundation* (NEF) Jepang dan karir profesionalnya dimulai sebagai *Occupational Health Representative* di *Prodia Occupational Health Institute International* pada tahun 2011.

Semangatnya yang tinggi dan ketertarikannya dengan hal-hal baru di bidang kesehatan dan lingkungan kerja membawanya mendapatkan kepercayaan dari Prodia OHI untuk melanjutkan studi Magister Farmasi Klinik di Universitas Padjadjaran yang berhasil diselesaikannya pada periode tahun 2017-2019. Dalam tesisnya, ia meneliti mengenai Hubungan Faktor Okupasi terhadap Aktivitas *Asetilkolinesterase Eritrosit* (AChE) dan Gen *Apolipoprotein E4* (*ApoE4*) terhadap Fungsi Kognitif pada Petani yang Menggunakan Pestisida Organofosfat. Hasil penelitiannya tersebut telah dipublikasikan dalam jurnal ilmiah, salah satunya di *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia* (*Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*).

Saat ini, Taufik menjabat sebagai *Quality Management System Manager* di *Prodia Occupational Health Indonesia* sejak 2019, di mana ia bertanggung jawab secara profesional dalam memimpin dan mengelola sistem manajemen mutu perusahaan baik di klinik serta laboratorium kesehatan dan pengujian sesuai standar persyaratan dari dalam dan luar negeri.

Di luar aktifitas profesionalnya, kontribusi keilmuan dan keterlibatan Taufik dalam sistem manajemen mutu mengantarkannya ke dalam kegiatan manajemen audit. Ia juga berperan dan terdaftar di Badan Penyelenggara Jaminan Produk Halal (BPJPH) sebagai Pendamping Proses Produk Halal (P3H) sejak 2022 serta memiliki kompetensi sebagai Penyelia Halal (*Halal*

Supervisor) dan Auditor Halal yang telah tersertifikasi oleh Badan Nasional Sertifikasi dan Profesi (BNSP) sejak tahun 2023 dan 2025.

Dengan latar belakang dan keaktifannya dalam bekerja, sesuai dengan motto hidupnya yang totalitas tanpa batas, dedikasi tiada henti dengan layanan sepenuh hati menjadikan Taufik sebagai salah satu sosok yang berperan penting dalam mendukung sistem manajemen mutu perusahaan khususnya kemajuan layanan kesehatan dan lingkungan kerja berbasis okupasi di Indonesia.



Anandani Widarini, Apt., M.Farm. adalah seorang tenaga kesehatan yang mempunyai pengalaman kerja di perusahaan penyedia jasa layanan laboratorium klinik terbesar di Indonesia serta perusahaan di bidang pelayanan kesehatan kerja, kedokteran okupasi dan keamanan pangan. Penulis menempuh pendidikan Sarjana Farmasi tahun 1991-1996 dan Profesi Apoteker tahun 1996-1997 di Universitas Padjadjaran, Bandung. Tahun 2016-2018 penulis melanjutkan pendidikan Magister Farmasi Program Studi Farmasi Klinik di Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran dengan tesis berjudul Hubungan Paparan Logam Berat dengan Protein Surfaktan Paru dan Fungsi Paru pada Pekerja Pengecatan Mobil Informal.

Sejak tahun 1997 sampai 2009 penulis telah bekerja sebagai assistant manager Departemen Pengembangan dan Penelitian, kepala bidang Operasional Wilayah 7, manager cabang Balikpapan, dan assistant manager Departemen TQA di PT Prodia Widyahusada. Pada tahun 2009 penulis mengelola klinik Kedokteran Okupasi pertama di Indonesia yang berlokasi di Jakarta Selatan. Klinik ini merupakan cabang pertama dari PT. Prodia Occupational Health Institute International yang merupakan salah satu perusahaan Prodia Group. Layanan yang diberikan berupa pemeriksaan khusus kesehatan kerja dan kedokteran okupasi yang mulai berkembang di Indonesia.

Saat ini, penulis bekerja sebagai manager di Departemen TQC PT Prodia Occupational Health Indonesia sejak 2023. Tanggung jawab penulis meliputi merencanakan, mengarahkan dan mengelola kualitas pengujian laboratorium klinik, laboratorium industrial toksikologi dan laboratorium pangan agar memenuhi standar yang berlaku.



Wahyu Purwita Sari, Apt., M.Farm. adalah seorang profesional di bidang kesehatan dan laboratorium dengan pengalaman dalam manajemen operasional, sistem mutu, serta penerapan standar internasional. Penulis menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi di Universitas Padjadjaran pada tahun 2007, kemudian menempuh Pendidikan Profesi Apoteker di universitas yang sama dan lulus pada tahun 2009. Pendidikan magister diselesaikannya pada bidang Farmasi Klinik – Biokimia Klinik di Universitas Padjadjaran pada tahun 2017-2019. Pendidikan magister tersebut ditempuh dengan dukungan dan kepercayaan dari perusahaan tempat penulis bernaung sebagai bagian dari pengembangan kompetensi profesional.

Secara profesional, penulis memiliki pengalaman sebagai Quality Assurance Supervisor di industri farmasi, di mana ia terlibat dalam evaluasi mutu produk, validasi proses, serta dukungan data mutu untuk keperluan registrasi produk. Penulis kemudian berkarir di PT Prodia Occupational Health Indonesia (OHI) mulai tahun 2011. Penulis saat ini menjabat sebagai Branch Manager di PT Prodia OHI. Dalam peran tersebut bertanggung jawab dalam pengelolaan operasional klinik *medical check-up*, laboratorium klinik, serta laboratorium toksikologi industri. Tanggung jawabnya mencakup pengelolaan sumber daya, peningkatan mutu layanan, efisiensi operasional, serta pengawasan kepatuhan terhadap standar akreditasi dan sistem manajemen mutu laboratorium.

Minat dan keahlian penulis berfokus pada sistem jaminan kualitas klinik dan laboratorium, khususnya penerapan dan kepatuhan terhadap standar ISO 9001 dan ISO 17025. Penulis berperan aktif dalam implementasi ISO 17025 untuk kegiatan pengujian laboratorium, termasuk pengujian air, *biological monitoring* dan pemantauan lingkungan kerja. Selain itu, penulis memiliki pengalaman dalam audit internal, pengelolaan dokumen mutu, analisis data operasional, serta perbaikan berkelanjutan proses laboratorium.

Di luar aktivitas profesionalnya, Penulis memiliki minat besar dalam pengembangan diri dan pembelajaran berkelanjutan. Penulis gemar membaca buku fiksi, mendengarkan berbagai jenis musik, serta mempelajari hal-hal baru yang memperluas wawasan dan perspektif. Ia juga aktif mengikuti berbagai seminar dan webinar dengan beragam topik, baik di bidang kesehatan, manajemen, maupun pengembangan diri, sebagai upaya untuk terus meningkatkan kompetensi dan kualitas profesionalnya.



PROFIL EDITOR



Dra. Endang W. Hoyaranda, Apt. adalah seorang Farmasis lulusan ITB. Setelah menjadi pengajar selama 7 tahun di tempat ia belajar di Bandung, Endang kemudian hijrah ke Jakarta dan mengawali karirnya di bidang laboratorium medik di Prodia. Diawali sebagai Manajer Penelitian dan Pengembangan, kemudian sebagai Direktur

Operasi, dan selanjutnya sebagai Direktur Utama. Ia kemudian terlibat dalam proses pelebaran bidang laboratorium medik ke bidang uji klinik, kedokteran okupasi, industry diagnostik *in vitro*, dan saat ini menjabat sebagai komisaris dari tiga belas entitas anak Prodia, selain menjabat sebagai Direktur dari perusahaan induk seluruh Prodia Group.

Selain pekerjaan utamanya, Endang aktif dalam asosiasi yang bergerak di bidang laboratorium medik, bidang penelitian klinis, bidang ke-komisaris-an dan ke-direktur-an, serta pelayanan sosial lainnya seperti Yayasan Pendidikan Dwituna Rawinala dimana ia saat ini menjadi Ketuanya. Endang juga adalah seorang penulis. Bukunya berjudul *Merawat Simfoni Kerja* diterbitkan di tahun 2018.



drg. Ferry Sandra, Ph.D., MIPM, PBO, FIMMA meraih gelar dokter gigi dari Universitas Indonesia pada tahun 1996 dan gelar Doctor of Philosophy (Ph.D.) dari Kyushu University pada tahun 2001. Setelah itu, Ferry melanjutkan program postdoctoral di Harvard Medical School. Selain itu, Ferry juga memperoleh sertifikasi dalam bidang *Master of International Project Management* (MIPM). Minat riset Ferry mencakup berbagai bidang, seperti Biokimia, Biologi Molekuler, Patologi, *Stem Cell* dan Biologi Kanker serta Pensinyalan Sel.

Saat ini, Ferry bertugas sebagai pengajar di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti. Selain itu, Ferry juga aktif sebagai Wakil Presiden *Asian Cellular Therapy Organization* (ACTO) dan Wakil Ketua *Indonesian Association for the Study of Medicinals* (IASMED).

Dalam rangka memajukan ilmu biomedis di Indonesia, Ferry telah mendirikan 9 pusat penelitian yang menjembatani lingkungan akademik dan industri. Ferry juga telah menjadi keynote speaker di lebih dari 300 seminar, memublikasikan lebih dari 231 artikel ilmiah dan buku, serta membimbing 50 mahasiswa pascasarjana. Publikasinya telah memperoleh lebih dari 3860 sitasi dengan H-indeks sebesar 30 pada berbagai jurnal yang diakui secara internasional dan terindeks Web of Science/ Scopus.



MONITORING BAHAYA BAHAN KIMIA DI TEMPAT KERJA

'Exposure' atau pajanan bahan kimia lebih sering tidak disadari, tidak dipedulikan, atau tidak ditangani dengan layak. Salah satu alasannya karena tidak terdapat panduan yang memberikan informasi yang memadai dan lengkap. Kerap kali tindakan diambil ketika pajanan terlanjur mengakibatkan efek yang tidak bisa disembuhkan. Padahal keselamatan kerja harusnya tidak dipandang sekadar sebagai slogan, melainkan kunci keberlangsungan hidup. Buku *Monitoring Bahaya Bahan Kimia di Tempat Kerja* hadir sebagai panduan praktis pertama di Indonesia dan bermanfaat terutama bagi pengambil keputusan di perusahaan, namun juga bagi pekerja, dan praktisi K3 untuk memahami, mengidentifikasi, serta mengendalikan risiko pajanan bahan kimia di lingkungan kerja.

Disusun dengan bahasa yang jelas dengan referensi standar keselamatan internasional, buku ini membahas metode monitoring, teknik evaluasi, serta strategi pencegahan yang dapat diterapkan di berbagai sektor industri. Dengan pendekatan yang sistematis, pembaca akan dibekali pengetahuan untuk menciptakan tempat kerja yang aman, sehat, dan berkelanjutan.

Sebuah referensi penting bagi siapa pun yang peduli pada keselamatan kerja dan perlindungan lingkungan.

Kesehatan

ISBN 978-634-05-0080-6



9 786340 500806