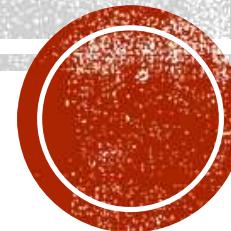
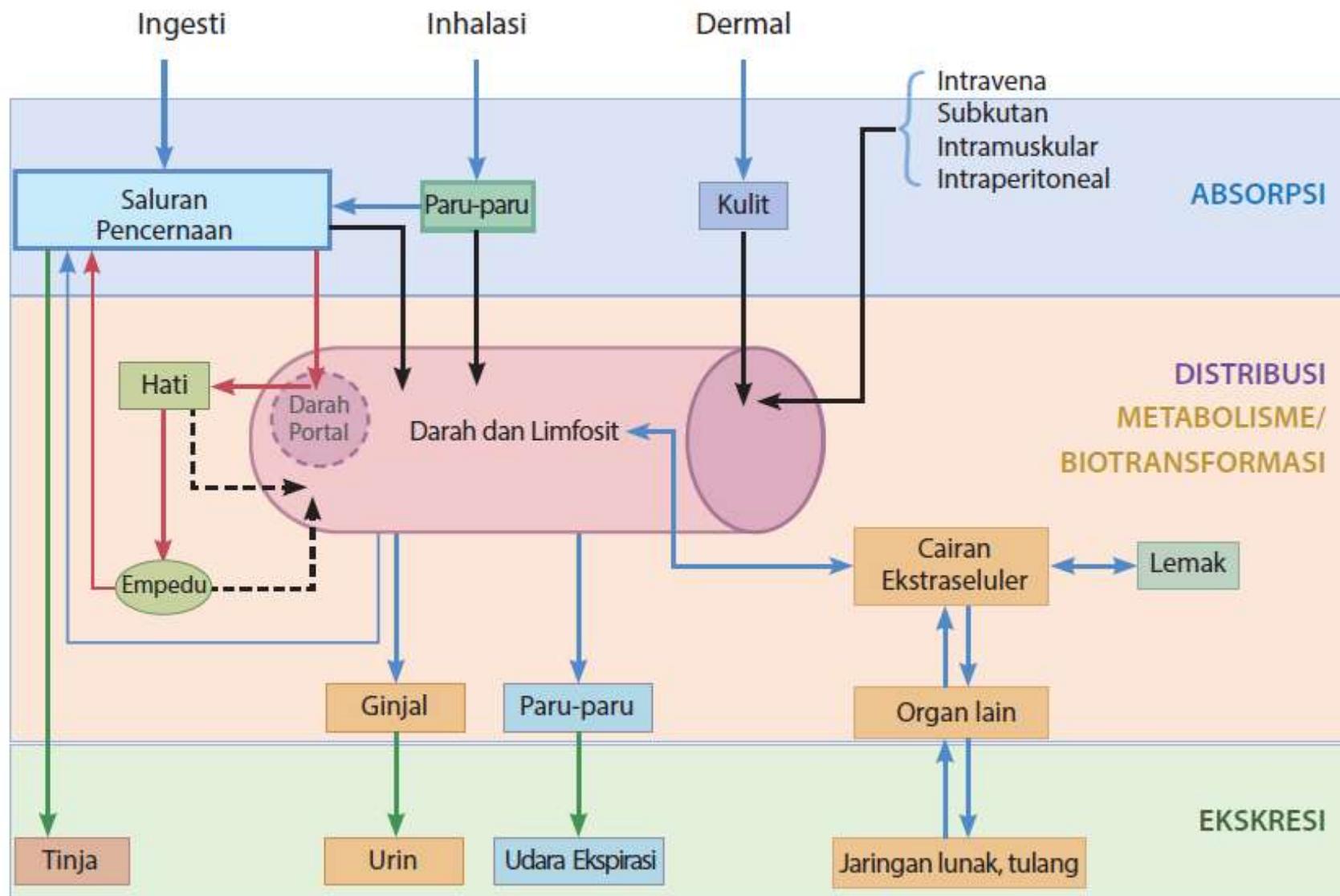


Mata Kuliah Ekotoksikologi Perairan

ABSORPSI, DISTRIBUSI, DAN EKSRESI TOKSIKAN

OLEH : RIZHA BERY PUTRIANI, S.Pi., M.Si





Gambar Rute Absorpsi, Distribusi, dan Ekskresi Toksikan di Dalam Tubuh.

(Garis **hitam** menunjukkan rute absorpsi menuju aliran darah; garis **biru** menunjukkan distribusi; garis **hijau** menunjukkan identifikasi jalur ekskresi akhir; garis **merah** menunjukkan sirkulasi enterohepatik)

(Sumber: C. Klaassen and Watkins III, 2015)

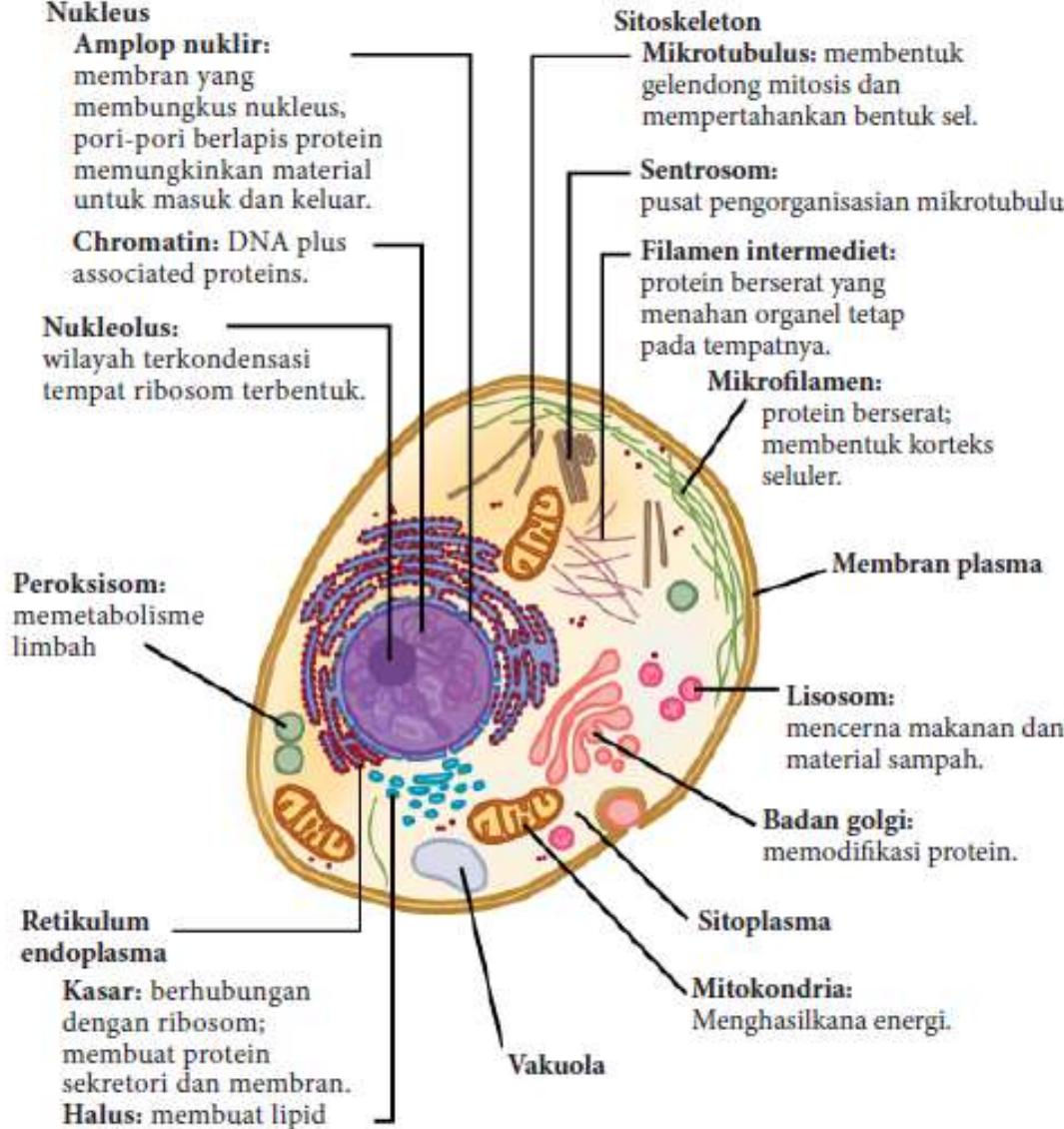
ABSORPSI

Absorpsi adalah suatu proses transfer toksikan (xenobiotika) melalui/melewati sistem (sel) organ tubuh hingga ke dalam darah atau sistem sirkulasi limfatik. Tempat utama terjadinya absorpsi adalah saluran pencernaan, paru-paru, dan kulit

Kemudahan suatu zat diabsorpsi ke dalam tubuh dapat berbeda-beda, tergantung dari beberapa faktor seperti berikut:

- ▶ Mekanisme pajanan ke target sistem organ
- ▶ Konsentrasi zat
- ▶ Sifat fisik dan kimia zat tersebut

Proses absorpsi sangat erat kaitannya dengan sistem organ manusia. Sel organ tersusun atas struktur dasar yaitu membran sel, nukleus (inti sel), ribosom, lisosom, peroksisom, dan mitokondria.



Gambar 4.3 Struktur Dasar Sel

(Sumber: Fowler, Roush and Wise, 2013)

Proses absorpsi (khususnya absorpsi toksikan), bagian sel yang berperan penting = membran sel.

Membran sel = lapisan terluar dari sel yang berfungsi untuk memisahkan sel dengan materi-materi di luar sel. Membran sel akan membantu sel agar bisa mempertahankan bagian dalam sel serta mengontrol senyawa yang keluar dan masuk ke dalam sel.

Mudah atau tidaknya suatu toksikan terabsorpsi ke dalam tubuh tergantung dari sifat permeabilitas membran. Permeabilitas membran merupakan kemampuan membran untuk mengatur lalu lintas zat kimia melalui membran. Ada tiga jenis permeabilitas, yaitu:

- **Permeabel**

Suatu membran dikatakan permeabel apabila pori-pori membran besar, sehingga molekul berukuran besar maupun kecil dapat melintasinya.

- **Semipermeabel**

Suatu membran dikatakan semipermeabel jika pori-pori membran lebih kecil, sehingga hanya molekul yang berukuran kecil yang mampu melintasinya.

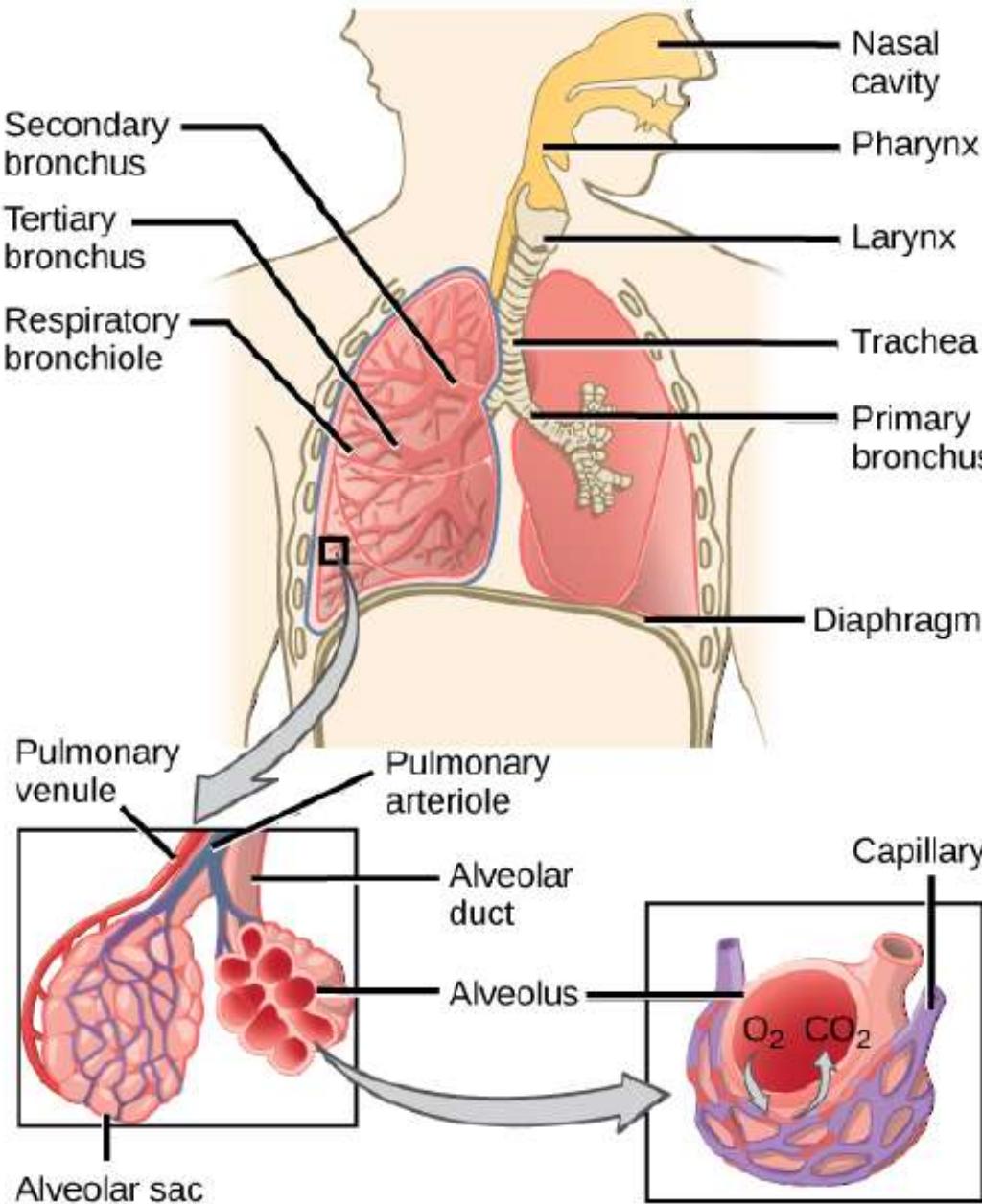
- **Nonpermeabel**

Suatu membran dikatakan nonpermeabel apabila tidak ada lubang di dalam membran, sehingga tidak ada molekul yang dapat melintasinya.

Absorpsi melalui Saluran Pencernaan

- Lambung = tempat penyerapan yang paling signifikan, terutama untuk asam lemah yang bersifat *diffusible*, *nonionized*, dan *lipid-soluble*. basa lemah akan sangat terionisasi dalam asam lambung sehingga basa lemah tidak mudah diserap di lambung.
- Usus
asam lemah akan muncul dalam bentuk yang terionisasi, sehingga sulit diserap.
basa lemah akan muncul dalam bentuk yang tidak terionisasi sehingga lebih mudah diserap.

Absorpsi melalui Sistem Pernapasan



Gambar Sistem
Pernapasan
Manusia



Gas air mata di Stadion Kanjuruhan



Paru-paru merupakan organ tempat terjadinya pertukaran oksigen dengan karbondioksida melalui difusi membran pada pulmo dan jaringan tubuh.

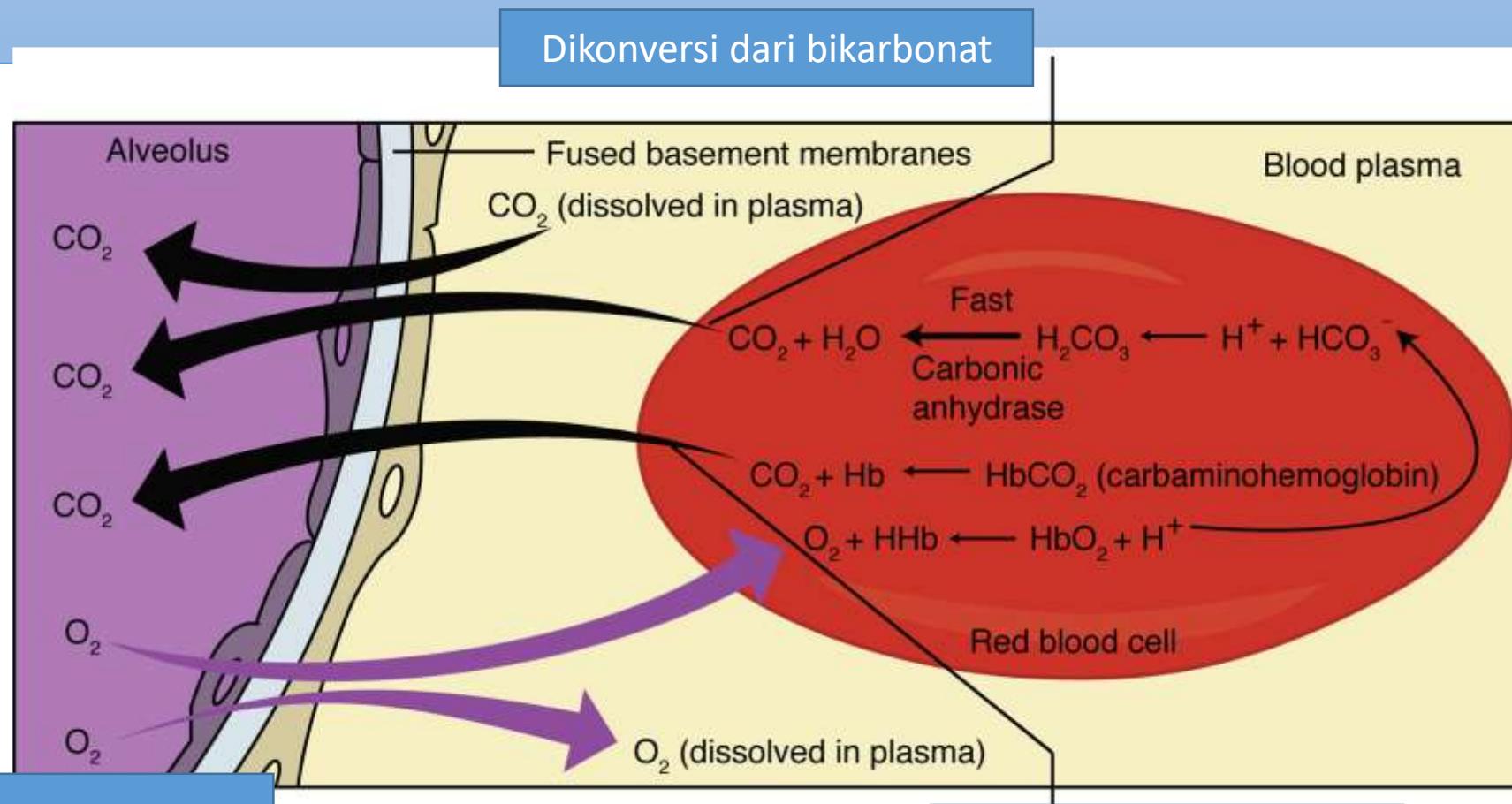
Difusi oksigen dan karbondioksida dalam tubuh terjadi karena adanya perbedaan tekanan pada kedua macam gas tersebut, yaitu gas berdifusi dari yang bertekanan tinggi ke rendah

Pertukaran gas tersebut dapat bersifat eksternal maupun internal.

Respirasi eksternal mekanisme absorpsi melalui membran kapiler pulmonal, pada peristiwa ini terjadi pertukaran gas antara udara dalam alveoli dan udara dari dalam darah

Mekanisme difusi pada respirasi eksternal adalah sebagai berikut: (Sumber: Betts *et al.*, 2013)

- Difusi oksigen dari udara ke darah, terjadi karena tekanan oksigen pada alveoli tinggi dan tekanan oksigen pada kapiler-kapiler pulmonalis rendah.
- Difusi karbondioksida dari darah ke udara, terjadi karena tekanan karbondioksida pada alveoli rendah dan tekanan karbondioksida pada kapiler pulmonalis tinggi.

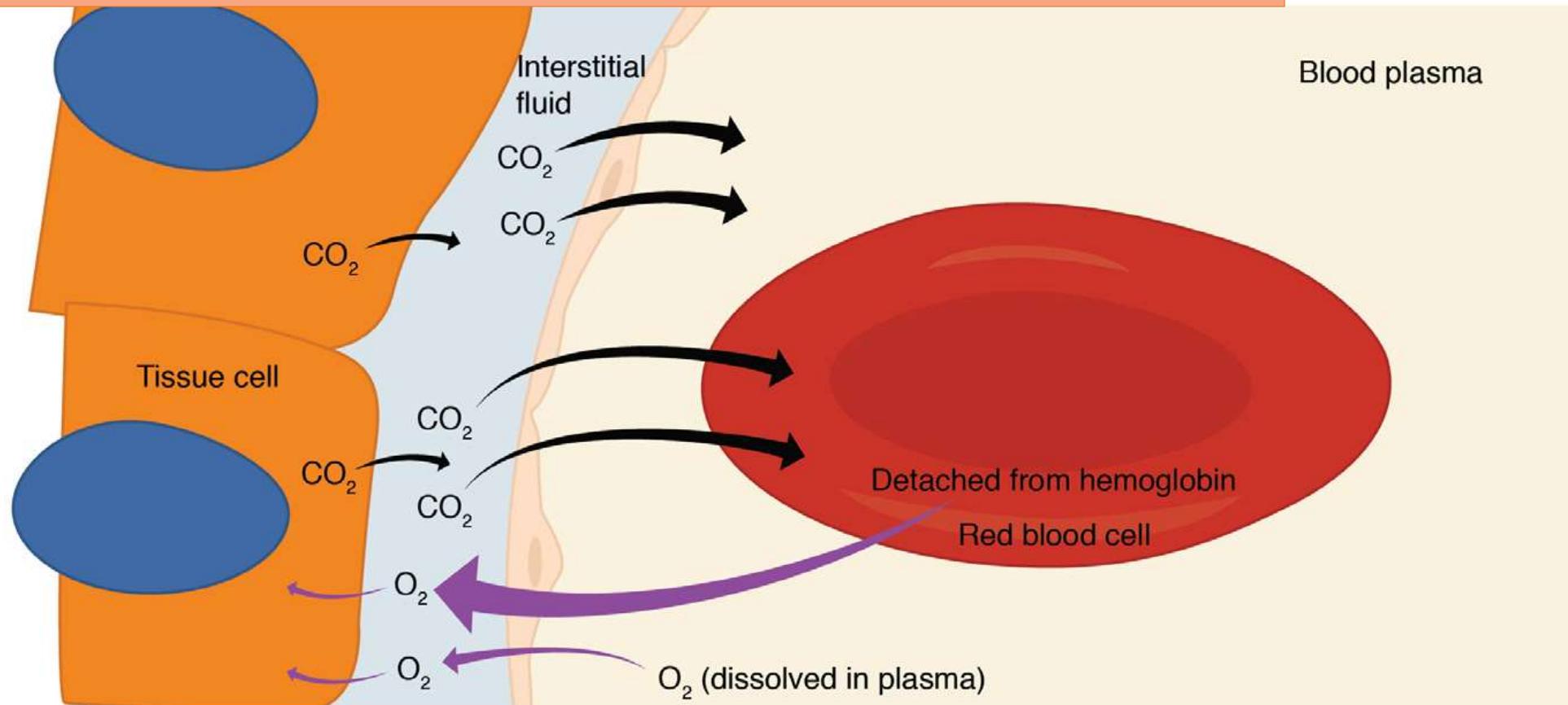


Mekanisme Difusi Respirasi Eksternal

Terlepas dari hemoglobin

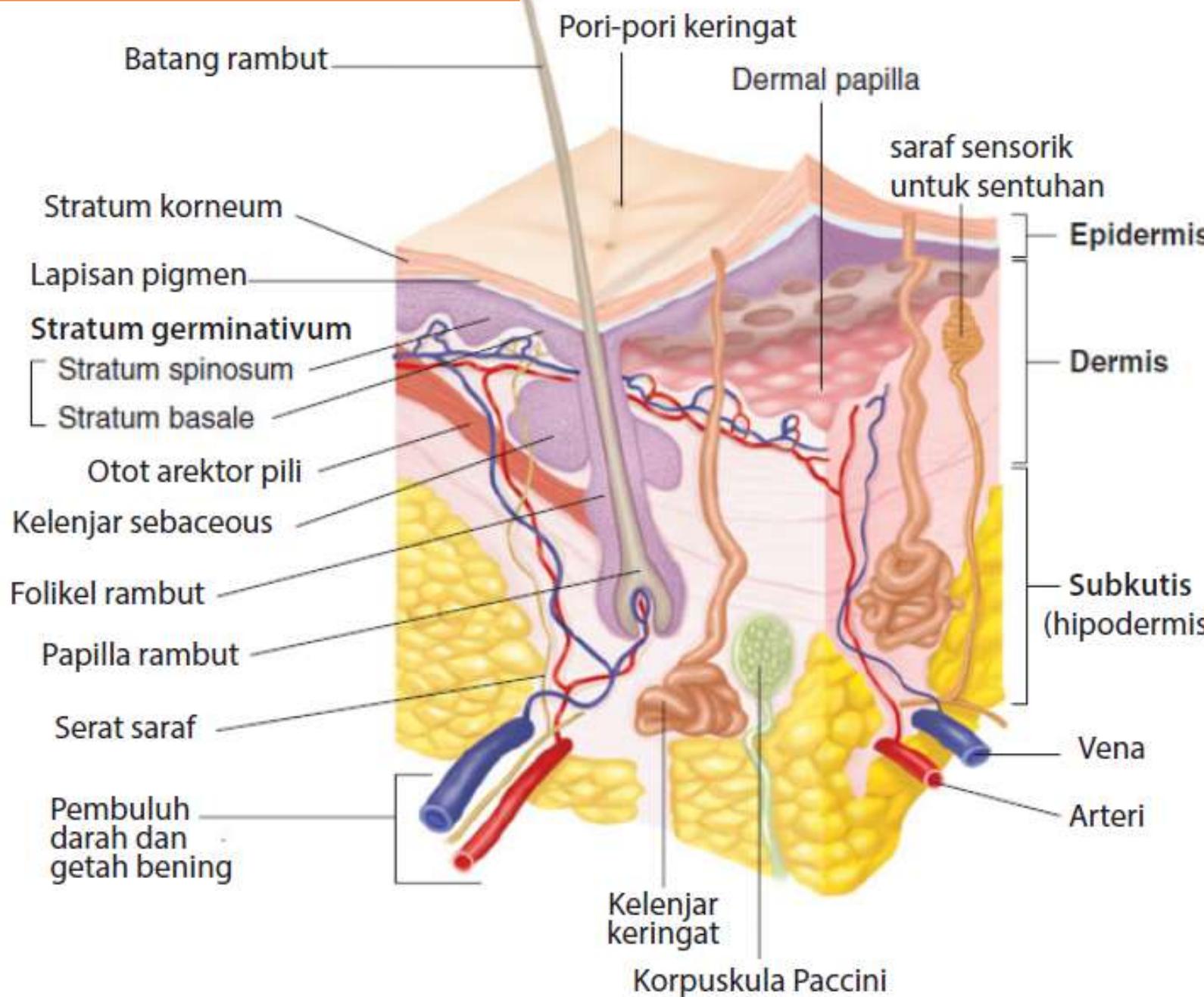
Mekanisme difusi pada respirasi internal adalah sebagai berikut:(Sumber: Betts *et al.*, 2013)

1. Difusi oksigen dari darah ke cairan jaringan (sel), terjadi ketika tekanan oksigen dalam kapiler-kapiler sistemik tinggi dan tekanan oksigen dalam cairan jaringan (sel) rendah.
2. Difusi karbodioksida dari cairan jaringan (sel) ke darah, terjadi ketika tekanan karbodioksida pada kapiler sistemik rendah dan tekanan karbodioksida pada cairan jaringan (sel) tinggi.



Mekanisme Difusi Respirasi Internal

ABSORPSI MELALUI KULIT



Ada beberapa faktor yang mempengaruhi penyerapan toksikan melalui kulit, meliputi

- integritas stratum korneum;
- kondisi hidrasi stratum korneum;
- suhu lingkungan;
- pelarut yang berfungsi sebagai pembawa; dan
- ukuran molekul (Klaassen and Watkins III, 2015).
- Beberapa zat kimia (toksikan) relatif lebih mudah diserap oleh kulit, contohnya seperti SARIN, CCl₄, insektisida, dan benzena.

DISTRIBUSI

Beberapa faktor yang mempengaruhi distribusi toksikan adalah sebagai berikut:

- Laju aliran darah ke jaringan
- Pergerakan melewati saluran kapiler
- Pergerakan melewati membran sel
- Kemampuan jaringan untuk mengikat toksikan
- Transpor aktif jaringan
- Kelarutan dalam lemak

Penyimpanan Toksikan

a. Protein Plasma

- Beberapa protein plasma mengikat *xenobiotic* serta beberapa konstituen endogen tubuh. Albumin adalah protein utama dalam plasma dan dapat berikatan dengan banyak jenis senyawa dibandingkan dengan protein lain dalam plasma seperti globulin, lipoprotein, dan glikoprotein (Klaassen and Watkins III, 2015).

b. Hati dan Ginjal

- Hati dan ginjal memiliki kapasitas yang tinggi untuk mengikat banyak bahan kimia. Karakteristik ini mungkin terkait dengan fungsi metabolism dan ekskresi yang dimiliki oleh hati dan ginjal. Protein tertentu yang memiliki sifat pengikat spesifik teridentifikasi berada pada kedua organ ini, yaitu metallothionein. Metallothionein berperan pada pengikatan kadmium di hati dan ginjal serta transfer logam dari hati ke ginjal (Lu and Kacew, 2010).

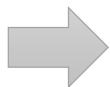
c. Lemak

- Sifat lipofilik yang dimiliki oleh suatu senyawa akan menyebabkan senyawa tersebut mengelami penetrasi oleh membrane sel dan penyerapan oleh jaringan secara cepat. Toksikan yang bersifat sangat lipofilik akan didistribusikan dan terkonsentrasi di lemak tubuh dimana mereka dapat disimpan dalam jangka waktu yang panjang. Senyawa yang biasanya disimpan pada jaringan lemak misalnya DDT, dieldrin, dan *polychlorinated biphenyls* (PCB) (Klaassen, 2013).

d. Tulang

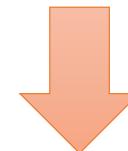
- Tulang adalah tempat penyimpanan utama bagi toksikan seperti fluorida, timbal, dan strontium. Penyimpanan terjadi melalui reaksi adsorpsi pertukaran antara cairan interstisial dan kristal hidroksiapatit dari mineral tulang.

METABOLISME



Perubahan zat-zat asing (xenobiotika) menjadi metabolit aktif (bioaktivasi) atau tidak aktif (detoksifikasi) yang dikatalisis oleh enzim

Metabolisme berkaitan : **persistensi** dan **biokonsentrasi**.



Sifat persisten (retensi) xenobiotika atau metabolitnya terhadap suatu perubahan

Pengambilan dan retensi xenobiotika langsung dari masa air oleh makhluk hidup melalui jalur pajanan seperti ingesti, atau insang maupun jalur epitel biota perairan

EKSKRESI

Toksikan dapat keluar dari dalam tubuh melalui berbagai macam cara, antara lain melalui **urin, empedu, ekspirasi, feses, cairan serebrospinal, air susu ibu (ASI), keringat, serta saliva**.

- **Urin**

Organ tubuh yang berperan penting terhadap ekskresi toksikan melalui urin adalah ginjal. Banyak toksikan yang dimetabolisme oleh ginjal menjadi lebih larut dalam air agar lebih mudah diekskresi melalui urin. Prosesnya berupa filtrasi glomerulus pasif, difusi tubuler pasif, dan sekresi tubuler aktif.

- **Empedu**

Ekskresi melalui empedu berasal dari metabolisme toksikan oleh organ hati. Hati merupakan organ terpenting dalam metabolisme toksikan, termasuk toksikan yang telah diabsorpsi melalui saluran pencernaan (*gastrointestinal tract/ GIT*), karena darah dari GIT akan melewati terlebih dahulu sebelum akhirnya sampai pada sirkulasi darah sistemik. Metabolit dari hati diekskresikan langsung ke empedu.

- **Paru-Paru**

Toksikan yang tetap berada pada suhu tubuh akan diekskresikan melalui paru-paru. Contoh toksikan yang diekskresikan melalui paru-paru antara lain:

- a. Cairan yang mudah menguap, misalnya dietil eter
- b. Gas dengan kelarutan rendah dalam darah, misalnya etilen
- c. Gas dengan kelarutan tinggi dalam darah, misalnya kloroform
- d. Gas anestesi dengan kelarutan tinggi, misalnya halotan dan metoksifluran

- **Feses**

Feses merupakan salah satu jalur ekskresi toksikan hasil metabolisme pada saluran gastrointestinal. Toksikan yang diekskresikan melalui feses umumnya berupa toksikan yang sangat lipofil, seperti insektisida organoklor, TCDD, dan PCB.

- **Air susu**

Ekskresi toksikan melalui air susu sangat berbahaya karena dapat memindahkan toksikan dari ibu kepada anaknya atau dari hewan (misalnya sapi) kepada manusia. Toksikan diekskresikan ke air susu melalui proses difusi.

- **Keringat dan saliva**

Keringat dan saliva merupakan jalur minor untuk ekskresi toksikan.

EFEK TOKSIK

- Efek toksik dapat bersifat spesifik (misalnya pada struktur seluler tertentu) ataupun nonspesifik (misalnya pada kontak dengan bahan korosif).

Berikut jenis-jenis spektrum efek toksik.

- **Efek Lokal atau Sistemik**
- **Efek Berpulih atau Nirpulih**
- **Efek Segera atau Efek Tertunda**
- **Efek Perubahan Morfologis atau Perubahan Fungsional**
- **Efek Alergi atau Efek Idiosinkrasi**
- **Respon Bertingkat atau Respon Kuantal**

Efek Lokal atau Sistemik

Efek	Gejala dan Tanda	Toksikan
Iritasi	Inflamasi pada kulit dan membran mukus pada hidung, mata, mulut, dan saluran pernapasan atas. Terkait dengan kelarutan zat pada kulit atau permukaan yang lembab	Larutan (kulit) Klorin, amonia, nitrogen dioksida, dan fosgen (membran mukus)
Korosif	Kerusakan permanen apa jaringan yang terkena kontak	Asam hidroklorik, asam sulfat, dan asam nitrat, dan sodium hidroksida
Asfiksia	Berkurangnya konsentrasi oksigen pada udara yang terhirup oleh perpindahan fisik (simple asfiksia) menuju ke hipoksia Berkurangnya transportasi oksigen di dalam tubuh oleh reaksi kimia (ASFiksia kimia)	Nitrogen dan hidrogen Karbon monoksida, hidrogen sulfida, dan sianida
Kerusakan Kulit (Toksisitas Dermal)	Iritasi, korosif, atau reaksi alergi Kulit yang mengandung banyak jaringan lemak dan bahan kimia yang dapat melarutkan lemak menyebabkan lemak pada kulit menghilang sehingga kulit menjadi kering, pecahpecah, dan kemungkinan dermatitis	Bahan kimia yang mengakibatkan korosi, iritasi atau alergi pada kulit Pelarut organik

Efek	Gejala dan Tanda	Toksikan
Kerusakan pada Sistem Pernapasan (Toksisitas Pernapasan atau Paru)	Iritasi pada saluran udara, bersin-bersin, mimisan, mengi, batuk, penyumbatan saluran napas, dan sinus Bronkokonstriksi dan luka pada epithel Asma (bronkokonstriksi permanen) Peningkatan keluarnya mukus Kerusakan pada komponen sel di saluran napas dan alveoli	Sulfur dioksida Amonia Isosianat, formaldehid Sulfur dioksida, asap tembakau Hidrogen klorida, fosgen
Kerusakan pada Mata (Toksisitas Okuler)	Iritasi mata, laktasi, iritasi konjungtiva/konjungtivitis, kerusakan kornea dan iris	Pemutih, detergen, asam dan basa
Kerusakan pada Sistem Pencernaan (Toksisitas Gastrointestinal)	Iritasi lambung, mual, diare, sakit perut, kolik	Tertelan pestisida, hidrokarbon terklorinasi, makanan yang mengandung alergen, dan garam logam



Efek lokal adalah efek kesehatan yang timbul hanya pada bagian yang kontak dengan toksikan.

Efek sistemik adalah efek yang timbul pada organ sasaran yang letaknya jauh dari tempat kontak karena toksikan terbawa oleh darah, bisa pada satu atau beberapa organ sasaran.

Efek sistemik terjadi pada beberapa lokasi atau titik atau sistem. Contohnya Xylene menyebabkan kerusakan pada sistem saraf pusat dan hati, kadmium menyebabkan kerusakan ginjal, dan timbal menyebabkan kerusakan ginjal.



Efek Berpulih atau Nirpulih

- **Efek berpulih** adalah efek kesehatan yang dapat hilang sendiri (umumnya setelah tidak ada lagi kontak antara tubuh dan toksikan atau setelah semua toksikan diekskresi ke luar tubuh).
- **Efek nirpulih** adalah efek yang tidak dapat hilang dan akan menetap di dalam tubuh. Efek nirpulih ini dapat berupa timbulnya gangguan anatomi atau fisiologi, antara lain iritasi, radang, kanker, mutasi, sirosis, atau mengenai sistem saraf.

Efek Segera atau Efek Tertunda

- **Efek segera** adalah gangguan kesehatan yang langsung timbul segera setelah tubuh mengalami kontak dengan toksikan.
- **Efek tertunda** adalah efek yang tidak langsung timbul setelah kontak dengan toksikan, melainkan memerlukan waktu sebelum akhirnya menimbulkan efek.

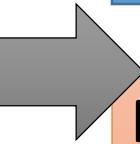
Efek Perubahan Morfologis atau Perubahan Fungsional

- **Efek morfologis** adalah perubahan bentuk atau morfologi tubuh manusia akibat pajanan toksikan. Misalnya kelainan kulit berupa ulkus atau borok akibat terpajan asam sulfat.
- **Efek fungsional** adalah efek yang menyerang atau mengakibatkan perubahan pada fungsi fisiologis tubuh, misalnya efek yang mengganggu sistem biokimiawi tubuh.

Efek Alergi atau Efek Idiosinkrasi

- 
- **Efek alergi** adalah efek yang muncul akibat terjadinya reaksi antara antigen (hapten + protein) dengan antibodi yang ada di dalam tubuh.
 - **Efek Idiosinkrasi** adalah efek yang muncul akibat terjadinya reaksi hipersensitif dari tubuh terhadap toksikan.

Respon Bertingkat atau Respon Kuantal

- 
- **Respon intensitas** dan/atau jenis efek yang timbul semakin meningkat seiring dengan dosis pajanan yang semakin meningkat.
 - **Respon kuantal** adalah efek yang kadang terjadi dan kadang tidak.

Sumber:

- NIH (2018a) Types of Systemic Toxic Effects. Available at: <https://toxtutor.nlm.nih.gov/03-003.html> (Accessed: 01 Oktober 2022).
- Winder, C. and Stacey, N. (2005) Occupational Toxicology. 2nd edn. CRC PRESS
- Klaassen, C. and Watkins III, J. B. (2015) Casarett & Doull's Essential of Toxicology. 3rd edn. McGraw-Hill Companies, Inc.
- Kurniawidjaja, L.M., Fatma, L., Mila, T., Doni, H.R. 2021. Konsep Dasar Toksikologi Industri. Edisi 1. Depok. Penerbit: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia
- <https://news.detik.com/berita/d-6338943/komnas-ham-temukan-info-gas-air-mata-kedaluwarsa-di-tragedi-kanjuruhan>
- <https://m.tribunnews.com/bisnis/2022/01/05/harga-rokok-tembus-hingga-rp-40-ribu-simak-daftar-harganya-berikut-ini>
- <https://hellosehat.com/hidup-sehat/berhenti-merokok/bahaya-vape/>



THANK YOU