

MEKANISME BIOTRANSFORMASI XENOBIOTIK

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

- **Xenobiotika**, yaitu istilah umum yang digunakan untuk menyatakan zat asing yang masuk ke dalam tubuh. Xenobiotika dapat memberikan berbagai keuntungan, seperti obat-obatan) atau dapat bersifat racun (seperti timbal).
- **Toksikan**, yaitu segala jenis bahan yang dapat memberikan efek yang berlawanan (merugikan). Zat toksik dapat berada dalam bentuk fisik (seperti radiasi), kimiawi (seperti sianida), ataupun biologis (bisa ular).
- Xenobiotika dapat diartikan sebagai zat asing, bahan kimia yang tidak terdapat dalam sistem biologis, atau bahan kimia yang memiliki fungsi rendah atau tidak memiliki fungsi untuk mempertahankan fungsi normal sel atau biokimia (Klaassen, 2008).

- Ekosistem situ, muara, lautan berfungsi sebagai penampungan xenobiotic (bahan kimia organic , “foreign compounds”, drugs, toksikan, dan bahan pencemar lain).

Contoh:

- Luapan debu dari gunung berapi
- Herbisida dan pestisida dalam kegiatan pertanian
- Limbah pemukiman dan industry
- Kebocoran minyak atau tumpahan akibat pengeboran, tabrakan kapal tanker
- Meledaknya pusat pembangkit listrik tenaga nuklir

Dampak yang ditimbulkan

- Spesies vertebrata dan invertebrate perairan akan menderita pengaruh langsung
- Hewan perairan menjadi sumber makanan manusia telah terkontaminasi xenobiotic beracun (kandungan karsinogen dan mutagen)

Ikan memiliki kemampuan untuk bioakumulasi, biotransformasi, intoksikasi, dan detoksifikasi yang tujuannya untuk menaikkan atau menurunkan derajat toksisitas limbah (xenobiotik).

Disisi lain mampu untuk membentuk bahan yang lebih reaktif , mutagenik, karsinogenik, dan sangat beracun

Metabolisme (biotransformasi) bertujuan untuk:

- Merubah ciri-ciri fisikokimia toksikan, terutama sifat lipofilnya
- Pembentukan senyawa hidrofil (peningkatan polaritas)
- Mempermudah ekskresi toksikan

Proses metabolisme atau yang juga disebut sebagai biotransformasi merupakan

mekanisme dasar pertahanan tubuh terhadap toksikan (xenobiotika). Pada metabolisme terjadi proses-proses sebagai berikut:

- Eliminasi zat dalam bentuk asal melalui proses ekskresi
- Modifikasi struktur untuk meningkatkan sifat hidrofilitas
- Modifikasi struktur untuk detoksifikasi zat
- Mekanisme pertahanan lainnya, seperti kekebalan tubuh dan daya toleransi

Metabolisme atau biotransformasi terdiri dari dua (2) tipe, yaitu:

- **Detoksifikasi**

Detoksifikasi adalah proses dimana xenobiotika dikonversi menjadi bentuk yang kurang toksik. Detoksifikasi merupakan salah satu mekanisme pertahanan alamiah yang dimiliki organisme. Secara umum, proses detoksifikasi merubah senyawa toksikan yang lipofil menjadi senyawa yang lebih polar (hidrofil) agar lebih mudah diekskresikan.

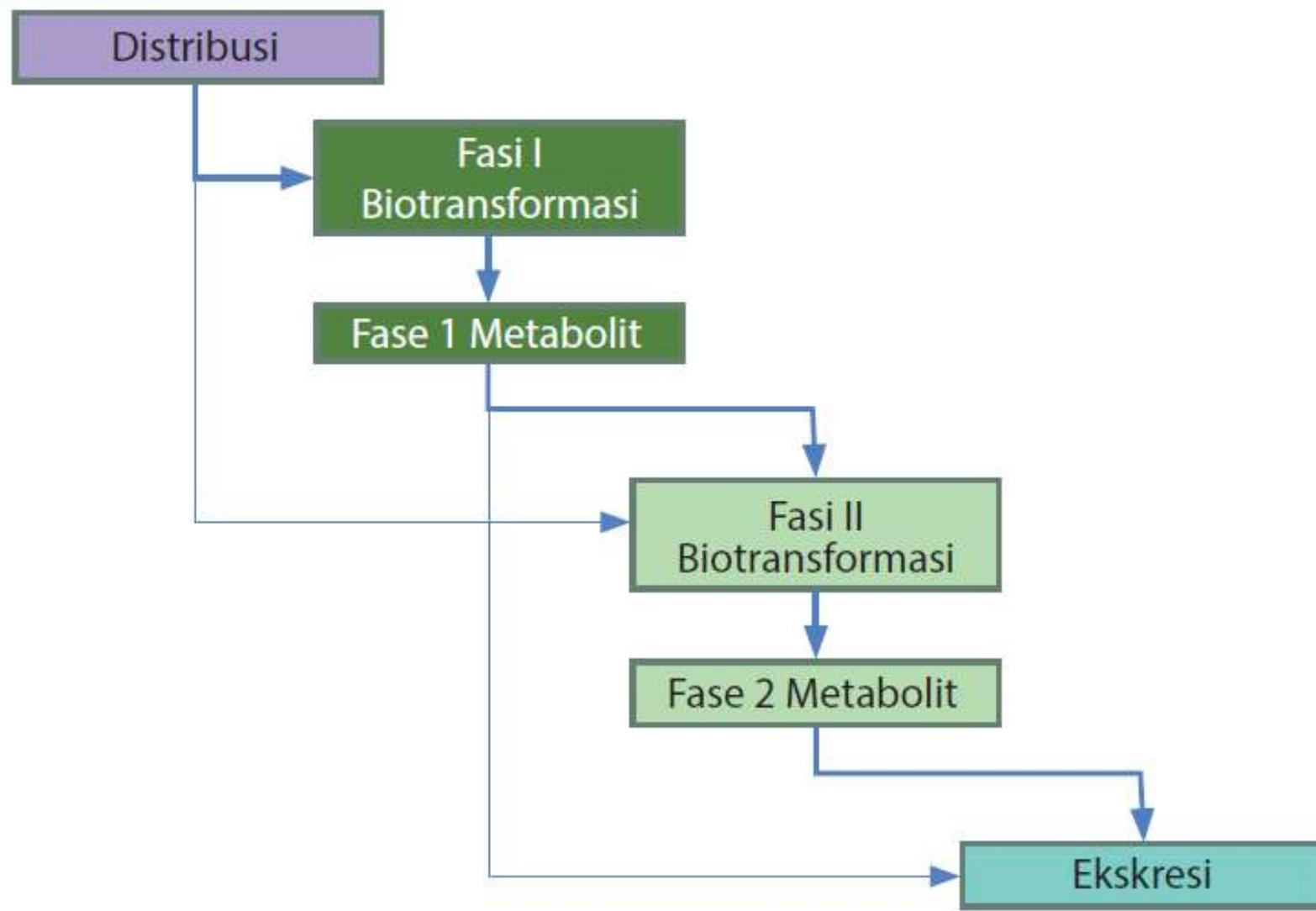
- **Bioaktivasi**

Bioaktivasi merupakan proses dimana xenobiotika dapat berubah menjadi bentuk yang lebih reaktif atau lebih toksik. Bioaktivasi merubah senyawa yang stabil secara kimia menjadi metabolit yang reaktif. Contohnya adalah Karbon Tetraklorida (CCl₄) secara cepat diproses dalam tubuh menjadi senyawa kimia toksik Triklorometil.

Biotransformasi xenobiotik dikatalisisi oleh berbagai sistem enzim yang terbagi menjadi empat kategori berdasarkan reaksi katalisasinya, yaitu:

- 1) Hidrolisis (enzim yang berperan misalnya carboxylesterase)
- 2) Reduksi (enzim yang berperan misalnya carbonyl reductase)
- 3) Oksidasi (enzim yang berperan misalnya cytochrome P450 [CYP])
- 4) Konjugasi (enzim yang berperan misalnya UDP-glucuronosyltransferase [UGT])

(Klaassen, 2013)



Gambar. Fase Biotransformasi
(Diadopsi dari Winder and Stacey, 2005)

Biotransformasi biasanya dibedakan menjadi dua bagian yaitu fase I dan fase II.

- **Fase I biotransformasi** mencakup reaksi oksidasi, reduksi, dan hidrolisis pada bahan kimia induk (Winder and Stacey, 2005). Pada fase I, biasanya terjadi penambahan gugus fungsi seperti -OH, -NH₂, -SH, atau -COOH, dan biasanya hanya menghasilkan sedikit peningkatan hidrofilisitas pada suatu (Klaassen and Watkins III, 2015)
- **Fase II biotransformasi** adalah reaksi konjugasi. Reaksi pada fase II mencakup *Glucuronyl transferase*, *Glutathione S-transferase*, *Sulfotransferase*, *Amino acid conjugase*, *Methyl transferase*, dan *N-Acetyl transferase* (Winder and Stacey, 2005). Fase II biotransformasi akan menghasilkan pembentukan ikatan kovalen antara gugus fungsi (baik pada senyawa induk atau pada metabolit fase I) dengan asam glukuronat, sulfat, *glutathione*, asam amino atau asetat. Konjugat ini bersifat sangat polar dan mudah diekskresikan melalui ginjal atau melalui empedu yang kemudian akan dikeluarkan bersama tinja (Luttrell, Jederberg and Still, 2008).

- Produk yang dihasilkan dari proses metabolisme atau biotransformasi disebut **metabolit**.
- Metabolit dibedakan menjadi 2, yaitu **metabolit aktif (hasil bioaktivasi)** dan **metabolit pasif (hasil detoksifikasi)**.
- Metabolit dapat digunakan sebagai penanda biologik (*biomarker*) pajanan toksikan di tempat kerja. Hasil metabolisme kemudian didistribusikan oleh darah untuk diekskresikan melalui urine atau feses, dapat juga dibawa menuju target organ, atau menuju tempat terakumulasinya metabolit-metabolit tersebut.

Efek toksik / farmakologik suatu xenobiotika tidak hanya ditentukan oleh sifat toksokinetik xenobiotika, tetapi juga tergantung kepada faktor yang lain seperti:

- 1) Bentuk farmasetika dan bahan tambahan yang digunakan
- 2) Jenis dan tempat eksposisi,
- 3) Keterabsorpsian dan kecepatan absorpsi,
- 4) Distribusi xenobiotika dalam organisme,
- 5) Ikatan dan lokalisasi dalam jaringan,
- 6) Biotransformasi (proses metabolisme), dan
- 7) Keterekskresian dan kecepatan ekskresi, dimana semua faktor di atas dapat dirangkum ke dalam parameter farmaseutika dan toksokinetika (farmakokinetika).

Distribusi xenobiotika di dalam tubuh umumnya melalui proses transpor, yang dapat di kelompokkan ke dalam dua proses utama,

- konveksi (transpor xenobiotika bersama aliran darah) dan
- transmembran (transpor xenobiotika melewati membran biologis).

Distribusi suatu xenobiotika di dalam tubuh dipengaruhi oleh:

- tercampurnya xenobiotika didalam darah,
- laju aliran darah, dan
- laju transpor transmembran

- Umumnya faktor tercampurnya xenobiotika di darah dan laju aliran darah ditentukan oleh **faktor psikologi**
- laju transpor transmembran umumnya ditentukan oleh faktor **sifat fisiko-kimia** xenobiotika
- Transpor transmembran dapat berlangsung melalui proses **difusi pasif, difusi terfasilitasi, difusi aktif, filtrasi melalui pore, atau proses fagositisis**

Pelepasan xenobiotika dari cairan plasma menuju cairan intraselular ditentukan beberapa faktor:

- Faktor biologis:
 - a. Laju aliran darah di organ dan jaringan,
 - b. Sifat membran biologis
 - c. Perbedaan pH antara plasma dan jaringan
- Faktor sifat molekul xenobiotika
 - a. Ukuran molekul
 - b. Ikatan antara protein plasma dan protein jaringan
 - c. Kelarutan
 - d. Sifat kimia

SUMBER :

Yulianto dan N Amaloyah. 2017. Toksikologi Lingkungan. Bahan ajar kesehatan lingkungan. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Batu, D.F.L. 2017. Ekotoksikologi Perairan. Penerbit IPB Press. Bogor

Kurniawidjaja, L.M., Fatma, L., Mila, T., Doni, H.R. 2021. Konsep Dasar Toksikologi Industri. Edisi 1. Depok. Penerbit: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia



THANK YOU