

Efek Toksik dan Cara Menentukan Toksisitas Bahan Kimia

Satmoko Wisaksono

*Direktorat Pengawasan Nazaba, Ditjen POM, Departemen Kesehatan RI
Jakarta*

PENDAHULUAN

Perkembangan produk kimia yang cepat selama satu abad ini telah berhasil meningkatkan mutu kehidupan. Namun di sisi lain keadaan tersebut menimbulkan kerugian bagi masyarakat terutama mereka yang secara langsung berhubungan dengan bahan kimia.

Diperkirakan paparan bahan kimia di tempat kerja mengakibatkan 4% kematian karena kanker, dan bahkan dapat mencapai 80% untuk jenis kanker tertentu. Sebagian besar pekerja dapat menderita berbagai jenis penyakit yang disebabkan oleh bahan kimia. Efek jangka panjang akibat polusi bahan kimia terhadap makanan dan lingkungan sudah mulai disadari dan mendapat perhatian. Hal ini penting bagi setiap orang yang terlibat dalam pembuatan, penggunaan, penyimpanan, pengangkutan, dan pembuangan bahan kimia untuk menyadari bahaya dari bahan-bahan kimia terhadap kesehatan.

EFEK TOKSIK BAHAN KIMIA

Efek toksik atau toksisitas suatu bahan kimia dapat didefinisikan sebagai potensi bahan kimia untuk meracuni tubuh orang yang terpapar.

Potensi bahan kimia untuk dapat menimbulkan efek negatif terhadap kesehatan tergantung terutama pada toksisitas bahan kimia tersebut, dan besarnya paparan. Toksisitas merupakan sifat dari bahan kimia itu sendiri, sedangkan paparan tergantung dari bagaimana bahan itu digunakan, misalnya, apakah bahan dipanaskan, disemprotkan atau dilepaskan ke lingkungan kerja. Tetapi dalam menilai bahaya, perlu diperhitungkan juga kerentanan orang yang terpapar, yang dipengaruhi oleh antara lain jenis kelamin, umur; status gizi.

Beberapa konsep telah dikembangkan untuk membantu menggolongkan efek beracun bahan kimia, sebagai berikut:

Efek akut

Istilah efek akut dapat diartikan sebagai paparan singkat

dengan efek seketika. Namun paparan akut selain dapat menimbulkan efek akut, juga dapat mengakibatkan penyakit kronik, sebagai contoh kerusakan otak yang permanen dapat disebabkan oleh paparan akut senyawa timah putih trialkil atau karena keracunan karbon monoksida berat.

Efek kronik

Istilah kronik dapat diartikan sebagai paparan berulang dengan masa tunda yang lama antara paparan pertama hingga timbulnya efek yang merugikan kesehatan.

Efek akut dan kronik

Suatu bahan dapat mempunyai efek akut dan kronik sekaligus. Sebagai contoh paparan tunggal karbon disulfida dengan konsentrasi tinggi dapat mengakibatkan hilangnya kesadaran (efek akut), tetapi paparan berulang tiap hari selama bertahun-tahun dengan konsentrasi yang jauh lebih rendah yang jika dialami sebagai paparan tunggal tidak menimbulkan efek merugikan (efek kronik) dapat mengakibatkan kerusakan pada sistem saraf pusat dan tepi, juga jantung.

Efek dapat balik (*reversible*)

Efek yang hilang bila paparan berhenti/mereda. Sebagai contoh, dermatitis kontak, nyeri kepala dan mual karena terpapar pelarut.

Efek tidak dapat balik (*irreversible*)

Efek yang tidak akan hilang atau permanen meskipun bahan kimia penyebabnya telah mereda atau hilang. Sebagai contoh, penyakit kanker yang disebabkan oleh paparan bahan kimia.

Efek lokal

Efek berbahaya yang ditimbulkan oleh bahan kimia di bagian permukaan tubuh atau dapat masuk ke dalam tubuh. Sebagai contoh, luka bakar pada kulit.

Efek sistemik

Efek suatu bahan kimia pada organ tubuh atau cairan tubuh setelah penyerapan atau penetrasi ke dalam organ atau cairan tubuh. Sebagai contoh, masuknya bahan-bahan kimia seperti timbal, benzen, kadmium, raksa dan sebagainya dapat menyebabkan anemia, gangguan saraf, dan sebagainya.

Efek sinergis

Efek gabungan dari lebih dari satu bahan kimia. Efek gabungan ini dapat lebih parah dari efek yang dimiliki oleh masing-masing bahan kimia.

Berdasarkan sifat bahayanya, toksisitas dapat digolongkan sebagai berikut:

Korosif

Merusak (membakar) jaringan hidup apabila kontak. Sebagai contoh, larutan asam pekat seperti sulfat atau basa seperti soda api dapat menimbulkan luka bakar.

Iritan

Menimbulkan iritasi setempat atau peradangan pada kulit, hidung, atau jaringan paru.

Sensitizer

Menimbulkan reaksi alergi. Seseorang yang peka terhadap bahan kimia akan mengalami reaksi alergi yang berat, sedang bagi individu yang tidak peka, dosis yang sama tidak akan membahayakan. Bagi individu yang peka, setiap pemaparan berikutnya apakah melalui kontak kulit atau inhalasi akan menimbulkan risiko kesehatan.

Asfiksian

Mengganggu pengangkutan oksigen ke jaringan tubuh. Sebagai contoh, antara lain karbon monoksida dan sianida.

Karsinogen

Penyebab kanker.

Mutagen

Dapat menimbulkan kerusakan DNA sel.

DNA adalah molekul pembawa informasi genetik yang mengendalikan pertumbuhan dan fungsi sel. Kerusakan DNA dalam sel telur atau sperma manusia dapat menurunkan kesuburan; aborsi spontan, cacat lahir, dan penyakit keturunan.

Teratogen

Suatu bahan kimia yang apabila berada dalam aliran darah wanita hamil dan menembus plasenta, mempengaruhi perkembangan janin dan menimbulkan kelainan struktur dan fungsional bawaan atau kanker pada anak.

Contoh yang telah diketahui secara luas sebagai teratogen adalah talidomid, yang pada tahun 1960an telah banyak menyebabkan kasus fokomelia (pegecilan lengan dan tungkai sedemikian rupa hingga tungkai dan lengan menempel langsung ke tubuh) pada bayi para wanita yang memakan obat tersebut selama tahap awal kehamilannya.

Fetotoksikan

Suatu bahan kimia yang berpengaruh buruk terhadap per-

kembangan janin sehingga bayi lahir dengan bobot yang rendah.

EFEK BAHAN KIMIA PADA SISTEM TUBUH

Bahan kimia dapat meracuni sel-sel tubuh atau mempengaruhi organ tertentu yang mungkin berkaitan dengan sifat bahan kimia atau berhubungan dengan tempat bahan kimia memasuki tubuh atau disebut juga organ sasaran.

Efek racun bahan kimia atas organ-organ tertentu dan sistem tubuh :

Paru-paru dan sistem pernafasan

Efek jangka panjang terutama disebabkan iritasi (menyebabkan bronkhitis atau pneumonitis)

Dalam luka bakar, bahan kimia dalam paru-paru yang dapat menyebabkan *udema pulmoner* (paru-paru berisi air), dan dapat berakibat fatal. Sebagian bahan kimia dapat mensensitisasi atau menimbulkan reaksi alergi dalam saluran nafas yang selanjutnya dapat menimbulkan bunyi sewaktu menarik nafas, dan nafas pendek.

Kondisi jangka panjang (kronis) akan terjadi penimbunan debu bahan kimia pada jaringan paru-paru sehingga akan terjadi fibrosis atau pneumokoniosis.

Hati

Bahan kimia yang dapat mempengaruhi hati disebut hipotoksik. Kebanyakan bahan kimia mengalami metabolisme dalam hati dan oleh karenanya maka banyak bahan kimia yang berpotensi merusak sel-sel hati.

Efek bahan kimia jangka pendek terhadap hati dapat menyebabkan inflamasi sel-sel (hepatitis kimia), nekrosis (kematian sel), dan penyakit kuning. Sedangkan efek jangka panjang berupa sirosis hati dari kanker hati.

Ginjal dan saluran kencing

Bahan kimia yang dapat merusak ginjal disebut nefrotoksin. Efek bahan kimia terhadap ginjal meliputi gagal ginjal sekonyong-konyong (gagal ginjal akut), gagal ginjal kronik dan kanker ginjal atau kanker kandung kemih.

Sistem syaraf

Bahan kimia yang dapat menyerang syaraf disebut neurotoksin. Pemaparan terhadap bahan kimia tertentu dapat memperlambat fungsi otak. Gejala-gejala yang diperoleh adalah mengantuk dari hilangnya kewaspadaan yang akhirnya diikuti oleh hilangnya kesadaran karena bahan kimia tersebut menekan sistem syaraf pusat.

Bahan kimia yang dapat meracuni sistem enzim yang menuju ke syaraf adalah pestisida.

Akibat dari efek toksik pestisida ini dapat menimbulkan kejang otot dan paralisis (lumpuh). Di samping itu ada bahan kimia lain yang dapat secara perlahan meracuni syaraf yang menuju tangan dan kaki serta mengakibatkan mati rasa dan kelelahan.

Darah dan sumsum tulang

Sejumlah bahan kimia seperti arsen, benzen dapat merusak

sel-sel darah merah yang menyebabkan anemia hemolitik. Bahan kimia lain dapat merusak surnsum tulang dan organ lain tempat pembuatan sel-sel darah atau dapat menimbulkan kanker darah.

Jantung dan pembuluh darah (sistem kardiovaskuler)

Sejumlah pelarut seperti trikloroetilena dan gas yang dapat menyebabkan gangguan fatal terhadap ritme jantung. Bahan kimia lain seperti karbon disulfida dapat menyebabkan peningkatan penyakit pembuluh darah yang dapat menimbulkan serangan jantung.

Kulit

Banyak bahan kimia bersifat iritan yang dapat menyebabkan dermatitis atau dapat menyebabkan sensitisasi kulit dan alergi.

Bahan kimia lain dapat menimbulkan jerawat, hilangnya pigmen (vitiligo), mengakibatkan kepekaan terhadap sinar matahari atau kanker kulit.

Sistem reproduksi

Banyak bahan kimia bersifat teratogenik dan mutagenik terhadap sel kuman dalam percobaan. Disamping itu ada beberapa bahan kimia yang secara langsung dapat mempengaruhi ovarium dan testis yang mengakibatkan gangguan menstruasi dan fungsi seksual.

Sistem yang lain

Bahan kimia dapat pula menyerang sistem kekebalan, tulang, otot dan kelenjar tertentu seperti kelenjar tiroid.

Cara menentukan toksisitas bahan kimia

Dalam pengertian umum, toksisitas suatu bahan dapat didefinisikan sebagai kapasitas bahan untuk mencederai suatu organisme hidup.

Pengetahuan mengenai toksisitas suatu bahan kimia dikumpulkan dengan mempelajari efek-efek dari:

- Pemaparan bahan kimia terhadap binatang percobaan.
- Pemaparan bahan kimia terhadap organisme tingkat rendah seperti bakteri dan kultur sel-sel dari mamalia di laboratorium.
- Pemaparan bahan kimia terhadap manusia.

Studi terhadap binatang

- Uji toksisitas akut (LD_{50} dan LC_{50})

Uji standar untuk tosisitas akut (jangka pendek) adalah memberi binatang bahan kimia dengan jumlah yang semakin meningkat dalam kurun waktu 14 hari hingga binatang percobaan tersebut mati. Cara lain adalah dengan menaruh bahan kimia pada kulit binatang hingga suatu reaksi dapat teramati.

Jumlah bahan kimia yang menyebabkan kematian 50% binatang percobaan dikenal sebagai dosis mematikan bagi 50% binatang percobaan atau LD_{50} . Dalam percobaan dengan LD_{50} ini dapat dilakukan secara oral atau dermal tergantung pada metoda pemaparannya.

Dosis mematikan untuk inhalasi bahan kimia dalam bentuk gas atau aerosol juga dapat diuji. Dalam hal ini konsentrasi gas atau tiap yang membunuh separuh dari binatang dimasukkan

konsentrasi mematikan untuk 50% binatang percobaan atau disebut LC_{50} .

LD_{50} dan LC_{50} digunakan secara luas sebagai indeks toksisitas. Kriteria di bawah ini sering dipakai untuk maksud klasifikasi efek toksik akut pada binatang.

Tabel 1. Klasifikasi toksisitas akut pada binatang.

	LD_{50} oral Mencit (mg/kg)	LD_{50} dermal mencit atau kelinci (mg/kg)	LC_{50} inhalasi mencit ($mg/m^3/4$ jam)
Berbahaya (harmful)	200 – 2000	400 – 2000	2000 – 20000
Beracun	25 – 200	50 – 400	500 – 2000
Sangat beracun	> 25	< 50	< 500

Selain itu dengan skala Hodge dan Sterner dapat mengklasifikasikan toksisitas akut bahan kimia terhadap manusia.

Tabel 2. Klasifikasi toksisitas akut pada manusia.

No	Peringkat toksisitas	Dosis	Dosis mungkin mematikan bagi rata-rata orang dewasa
1	Praktis tidak beracun	> 15 g/kg	> 1 liter
2	Agak beracun	5 - 15 g/kg	0,5 - 1 liter
3	Toksitas sedang	0,5 - 5 g/kg	30 - 50 ml
4	Sangat beracun	50 - 500 mg/kg	3 - 30 ml
5	Luar biasa beracun (<i>extremely toxic</i>)	5 - 50 mg/kg	7 tetes - 3 ml
6	Super toksik	< 5 mg/kg	Dengan indoor (< 7 tetes)

Dalam menilai risiko kesehatan yang ditimbulkan oleh suatu bahan kimia tidak mungkin hanya berdasarkan atas LD_{50} dan LC_{50} . Karena LD_{50} dan LC_{50} suatu bahan kimia tidak menyajikan informasi tentang mekanisme atau type toksisitas. Suatu bahan kimia atau kemungkinan-kemungkinan efek jangka panjang atau kronik.

Jadi LD_{50} dan LC_{50} hanya merupakan indeks kasar toksisitas.

Dalam penentuan dosis tetap, berbagai lembaga internasional saat ini sedang memodifikasi atau mengganti uji LD_{50} dan LC_{50} dengan metode yang lebih sederhana, misalnya tatacara dosis tetap yang menggunakan lebih sedikit binatang percobaan.

Tatacara dosis tetap hanya dengan menggunakan jumlah binatang percobaan yang lebih sedikit dan dalam analisis penilaian toksisitas bahan kimia tanpa harus membiarkan binatang mati pada akhir percobaan.

Dasar pemikirannya adalah menguji bagaimana suatu set dosis bahan kimia mempengaruhi sekelompok binatang. Dosis didasarkan alas apa yang tidak diketahui mengenai sifat fisika dan kimia bahan yang sedang dinilai.

- Uji iritasi dan korosi

Uji iritasi dan korosi memberikan sejumlah informasi khas. Bahan kimia yang sedang diuji ditaruh di atas kulit binatang percobaan dan kemudian diperiksa selama beberapa hari untuk

melihat tanda-tanda seperti ruam kulit atau reaksi panas.

Pengujian dapat dilakukan pada mata binatang (dikenal dengan *Draize*)

- **Uji toksisitas sub kronik**

Secara normal uji toksisitas subkronik memerlukan studi inhalasi atau penelanan selama 90 hari untuk mengetahui efek-efek spesifik dan nyata dari bahan kimia pada organ dan biokimia dari binatang. Pengujian toksisitas sebaiknya dilakukan secara berulang-ulang dan diarahkan terutama untuk mendeteksi efek toksik yang secara jelas bukan akibat dari pemaparan kulit.

Pengujian secara kasar hanya berdasarkan pengamatan abnormalitas secara pengamatan kasar dengan mata telanjang, tetapi untuk pengujian yang lebih mendalam perlu pengambilan irisan suatu jaringan dan diperiksa di bawah mikroskop untuk mengetahui terjadi abnormalitas sel-sel dalam organ. Pada umumnya dalam pengujian perlu pengambilan cuplikan darah atau urin secara teratur dari binatang percobaan untuk pemeriksaan dan analisis. Pengujian-pengujian ini merupakan dasar bagi dosis yang digunakan dalam uji hayati kronik.

- **Uji hayati kronik (seumur hidup)**

Maksud dari uji hayati kronik (seumur hidup), untuk menentukan apakah bahan kimia dapat menimbulkan setiap efek kesehatan yang mungkin memerlukan waktu yang lama untuk menimbulkan suatu efek seperti kanker, atau paparan jangka panjang terhadap bahan kimia menimbulkan efek kesehatan pada organ seperti ginjal.

Percobaan ini dilakukan dengan memberikan dosis tertentu bahan kimia terhadap hewan percobaan melalui penelanan atau inhalasi terhadap bahan kimia yang sedang diuji selama masa hidupnya. Untuk mencit dapat memakan waktu hingga 2 tahun sedangkan untuk tikus sedikit lebih singkat. Dalam suatu uji khusus, 50 ekor mencit atau tikus dari tiap jenis kelamin diberi perlakuan paparan bahan kimia yang sedang diuji dengan dosis tinggi tetapi tidak mematikan. Binatang percobaan ini dibandingkan dengan binatang sebagai kontrol dalam jumlah yang sama dengan jumlah binatang percobaan dalam waktu yang sama. Binatang kontrol ini serupa dalam segala hal dengan binatang percobaan, perbedaannya bahwa binatang kontrol tersebut tidak diberi perlakuan pemaparan bahan kimia.

Suatu percobaan yang baik yaitu dengan memberikan perlakuan pemaparan untuk kedua jenis kelamin terhadap bahan kimia dengan dosis yang berbeda. Dalam suatu percobaan efek bahan kimia dapat menggunakan binatang percobaan hingga 500 ekor.

- **Uji Mutagenitas jangka pendek**

Bakteri dan sel binatang yang tumbuh dalam tabung uji dari koloni serangga buah-buahan atau serangga lain cocok untuk penyelidikan yang cepat dan murah dalam usaha mengetahui bahan kimia yang potensial mempunyai efek karsinogenik dan mutagenik. Uji yang paling baik dan paling banyak digunakan adalah uji mutagenitas *Salmonella* (umumnya dikenal sebagai uji Ames). Uji ini membutuhkan bakteri

yang tumbuh secara khusus di laboratorium dan memaparkannya terhadap bahan kimia yang diuji. Uji tersebut untuk mendeteksi mutasi dalam bakteri yaitu untuk uji efek mutagenik.

Terdapat sejumlah uji mutagenik jangka pendek yang lain atau pengujian mutagenitas (*mutagenicity assay*). Uji ini seringkali dirujuk sebagai uji *in vitro*.

Jadi uji ini dibedakan dengan uji *in vivo* yang menggunakan jaringan hidup seperti binatang dan manusia. Banyak bahan kimia dapat menyebabkan kanker pada binatang dan mungkin menimbulkan kanker pada manusia bersifat mutagenik.

- **Uji yang berhubungan dengan reproduksi**

Uji binatang percobaan untuk memeriksa efek yang merugikan dari suatu bahan kimia pada reproduksi memerlukan perlakuan pemaparan terhadap seekor atau kedua induk terhadap bahan kimia yang sedang diuji sebelum kawin, kemudian diamati efek-efeknya pada setiap keturunannya.

Kadang-kadang perlakuan paparannya diberikan pada seekor binatang yang sedang hamil.

Efek reproduksi dapat diklasifikasikan dengan hasil-hasil temuan seperti apakah keturunannya lebih sedikit jumlahnya, bobot tubuh yang lebih ringan atau dalam beberapa hal mengalami kerusakan. Uji multigenerasi kadang-kadang diperlukan untuk mendeteksi efek yang dapat diwariskan bagi generasi berikutnya.

- **Uji tingkah laku**

Efek bahan kimia terhadap percobaan tingkah laku binatang percobaan. Misalnya pemberian paparan bahan kimia terhadap hewan percobaan kemudian hewan percobaan dimasukkan dalam kotak maze (kotak dengan jalan ruwet) kemudian diamati tingkah laku hewan percobaan tersebut apakah terjadi perubahan tingkah laku dengan adanya efek bahan kimia terhadap otak dan saraf. Namun kerap kali percobaan ini menunjukkan efek tidak nyata.

- **Studi epidemiologis**

Studi epidemiologis menyelidiki kesehatan sekelompok orang atau menetapkan apakah mereka terpengaruh oleh paparan bahan kimia di tempat kerja atau dalam lingkungan umum. Dalam studi ini perlu perbandingan penyakit yang timbul akibat bahan kimia pada sekelompok orang yang terpapar dengan orang-orang yang tidak terpapar dalam kurun waktu tertentu.

Dua metode penyelidikan yang paling umum dalam epidemiologi adalah studi kontrol kasus dan studi kohor. Studi kontrol kasus relatif lebih sederhana pelaksanaannya dan penggunaannya sedikit meningkat untuk menyelidiki penyebab penyakit terutama bagi penyakit yang jarang terjadi.

Pada dasarnya metode ini membandingkan orang yang jatuh sakit atau akibat lainnya dengan suatu kelompok kontrol yang sesuai, yang tidak dipengaruhi oleh penyakit tersebut atau akibatnya dalam suatu usaha untuk mengidentifikasi penyebab.

Studi kohor juga disebut sebagai studi lanjutan atau studi insiden dengan melekat pada sekelompok penduduk (suatu kohor) yang digolongkan dalam sub kelompok berdasarkan

pemaparan terhadap suatu penyebab penyakit yang potensial atau akibat dari perbedaan dalam paparan (misalnya terhadap bahan kimia) kemudian diperiksa dan diukur kemudian penduduk keseluruhan ditindak lanjuti untuk melihat bagaimana perkembangan penyakit atau akibat selanjutnya antara kelompok yang terpapar dan tidak terpapar. Meskipun penyelidikan epidemiologis memberi bukti yang paling dapat dipercaya bahwa suatu bahan kimia tertentu mempunyai efek merugikan kesehatan pada suatu populasi, namun penyelidikan semacam ini memiliki beberapa kelemahan. Hal ini dikarenakan selain biaya yang mahal, juga membutuhkan jumlah pekerja yang terpapar dalam jumlah besar untuk menjamin kesahihan perhitungan-perhitungan statistik.

Di samping itu, studi epidemiologis mungkin tidak dapat mendeteksi kasus-kasus mengenai peranan dari kasus satu bahan kimia tertentu ketika para pekerja terpapar terhadap campuran bahan kimia. Oleh karena informasi yang diberikan dalam studi epidemiologis sangat terbatas, maka tindakan pencegahan hendaknya dianjurkan berdasarkan atas studi binatang. Teori dengan menggunakan uji binatang adalah bahwa manusia dan binatang seperti mencit, tikus atau anjing memiliki biokimia dasar dan proses-proses hayati yang sama.

Uji binatang memungkinkan untuk menguji toksisitas suatu bahan kimia sebelum manusia terpapar.

KESIMPULAN

Setiap bahan kimia mempunyai efek dan target sasaran organ tubuh yang akan rusak baik secara lokal, sistemik, akut, dapat pulih atau tidak dapat pulih.

Dalam penentuan toksisitas suatu bahan kimia yang terbaik adalah dengan melakukan studi dengan menggunakan binatang percobaan karena uji binatang memungkinkan untuk menguji toksisitas suatu bahan kimia sebelum manusia terpapar.

KEPUSTAKAAN

1. IPCS. User's Manual For the IPCS Health and Safety Guides, Published by WHO the International Programme on Chemical Safety. (1996).
2. IPCS. Risk Assessment Training Module. Prepared by The Edinburgh Control for Toxicology. (1997).
3. Budiawan, Franizal Nur. Criteria for Prioritization of Risk Assessment, Training Course on Risk Assessment, WHO. (1998).
4. Atmawidjaja Sudana. Toksikologi Bahan Berbahaya, Workshop Sentra Informasi Keracunan Propinsi Jawa Barat, Kanwil Kesehatan Departemen Kesehatan. (1997).
5. Dempsey JL. Guidelines to The Risk Assessment of Public Health Aspects of Human Risk From Exposure to Chemicals, Training Course on Risk Assessment, WHO. (1998).
6. Dempsey JL. Hazard Assessment and Dose Response, Training Course on Risk Assessment, WHO. (1998)
7. Dempsey JL. Exposure Assessment and Risk Characterization, Training Course on Risk Assessment, WHO. (1998).