

Target Organ (1)

MOOC 2022

Tujuan Pembelajaran

- Mahasiswa mampu mengumpulkan, mengorganisasi, menjelaskan kembali, dan menganalisis informasi mengenai anatomi, fisiologi dan fungsi organ sasaran; patofisiologi kelainan organ sasaran akibat pajanan toksikan, jenis toksikan, efek kesehatan, serta deteksi dan evaluasi organ sasaran yang dapat terkena dampak buruk toksikan.

Kenapa perlu mempelajari target organ efek toksik?

- Organ sasaran menjadi sangat krusial untuk dipelajari → untuk mendeteksi kerusakan pada bagian tubuh (organ) yang spesifik menjadi sasaran toksikan tertentu.
- Beberapa organ yang banyak menjadi target toksikan antara lain paru-paru, hati, kulit, ginjal, mata, dan sistem reproduksi.
- Kelainan organ sasaran akibat pajanan toksikan harus dideteksi sedini mungkin agar tidak menimbulkan kerusakan parah pada setiap organ sasaran.

A. ORGAN DAN TOKSISITAS SELEKTIF

- Efek toksik suatu zat dapat terjadi karena kemampuannya berikatan dengan sistem biologi tertentu dan dapat menyebabkan perubahan biokimiawi atau struktural baik langsung atau tidak langsung yang dapat mengganggu fungsi dari sistem tersebut.

- Untuk dapat menimbulkan efek toksik →
 - mengikat zat endogen → enzim glutation diikat oleh obat parasetamol
 - meniru zat endogen → enzim-enzim tertentu terbentuklah disisteinil-Hg-komplek (Cys-Hg-Cys) Senyawa ini mirip dengan zat endogen sistein (Cys-Cys) → keracunan sel hati
 - Terakumulasi → logam berat
 - Mem-blok masuknya zat2 yg dibutuhkan sel

- Timbulnya efek toksik karena zat meniru zat endogen dimanfaatkan oleh manusia untuk membunuh mikroba patogen.
- Contoh : Antimikroba gol.Sulfa → mirip dg PABA → suatu senyawa yang sangat dibutuhkan oleh mikroorganisme untuk sintesis asam folat yang selanjutnya diperlukan untuk sintesis DNA

B. PENYEBAB TERJADINYA SELEKTIVITAS ORGAN

- Secara umum toksisitas selektif dari zat kimia terjadi karena:
 - Organ mengakumulasi xenobiotik melalui berbagai jalur transporter → ginjal
 - Merusak zat endogen yang sangat dibutuhkan oleh sistem biologi → radikal bebas
 - Adanya kemampuan mengikat organ atau bagian organ sehingga kehilangan fungsinya → Senyawa radikal bebas

- Organ terpapar xenobiotik lebih banyak dari organ yang lain, contohnya adalah hepar, ginjal, dan paru-paru
- Organ mempunyai enzim-enzim yang sangat penting dan rentan terhadap adanya zat asing, misalnya hepar mempunyai banyak enzim untuk proses metabolisme.
- Merupakan tempat metabolisme xenobiotik

1. SSP

- Timbulnya efek toksik pada sistem saraf yang dapat mengganggu fungsi dan keutuhan SSP kemungkinan melalui hambatan :
 - sintesis protein
 - propagasi impuls saraf
 - aktivitas neurotransmitter
 - pemeliharaan lapisan myelin

Zat toksik dpt merusak ssp dg cara :

- *Blocking agents*
- *Depolarising agents*
- *Stimulan*
- *Depresan*
- *Antagonis Reseptor*
- *Penghambat Asetilkolinesterase*
- *Anoksia*
- *Zat Demyelinasi*

2. DARAH

- Darah terdiri dari plasma/cair (60-40 %) dan padat (40 – 60%).
- Zat padat terdiri dari sel darah merah (eritrosit), sel darah putih (leukosit), dan platelet (trombosit).

a. Sel Darah Merah

- Kondisi seperti kekurangan asam folat, vitamin B12, besi, kobalt, dan depresi sumsum tulang belakang menyebabkan hambatan produksi eritrosit
- Zat kimia seperti surfaktan dapat merusak membran eritrosit, sehingga dapat menyebabkan kekurangan eritrosit.

- CO, Hb, nitrit, nitrat, amin aromatis, dan senyawa klorat dapat mengoksidasi besi yang ada pada Hb membentuk methemoglobin.
- Arsen, metilen blue, naftalen, fenilhidrazin, dan primaquin dapat mengikat membran eritrosit dan dapat mendenaturasi hemoglobin.

b. Protombin (Platelet)

- Beberapa zat dapat mengganggu proses pembekuan darah, seperti obat antikanker yang mendepresi sumsum tulang belakang sehingga mempengaruhi produksi platelet, warfarin mencegah pembentukan fibrin dan asam salisilat mengurangi agregasi trombosit.

c. Sel Darah Putih (Leukosit)

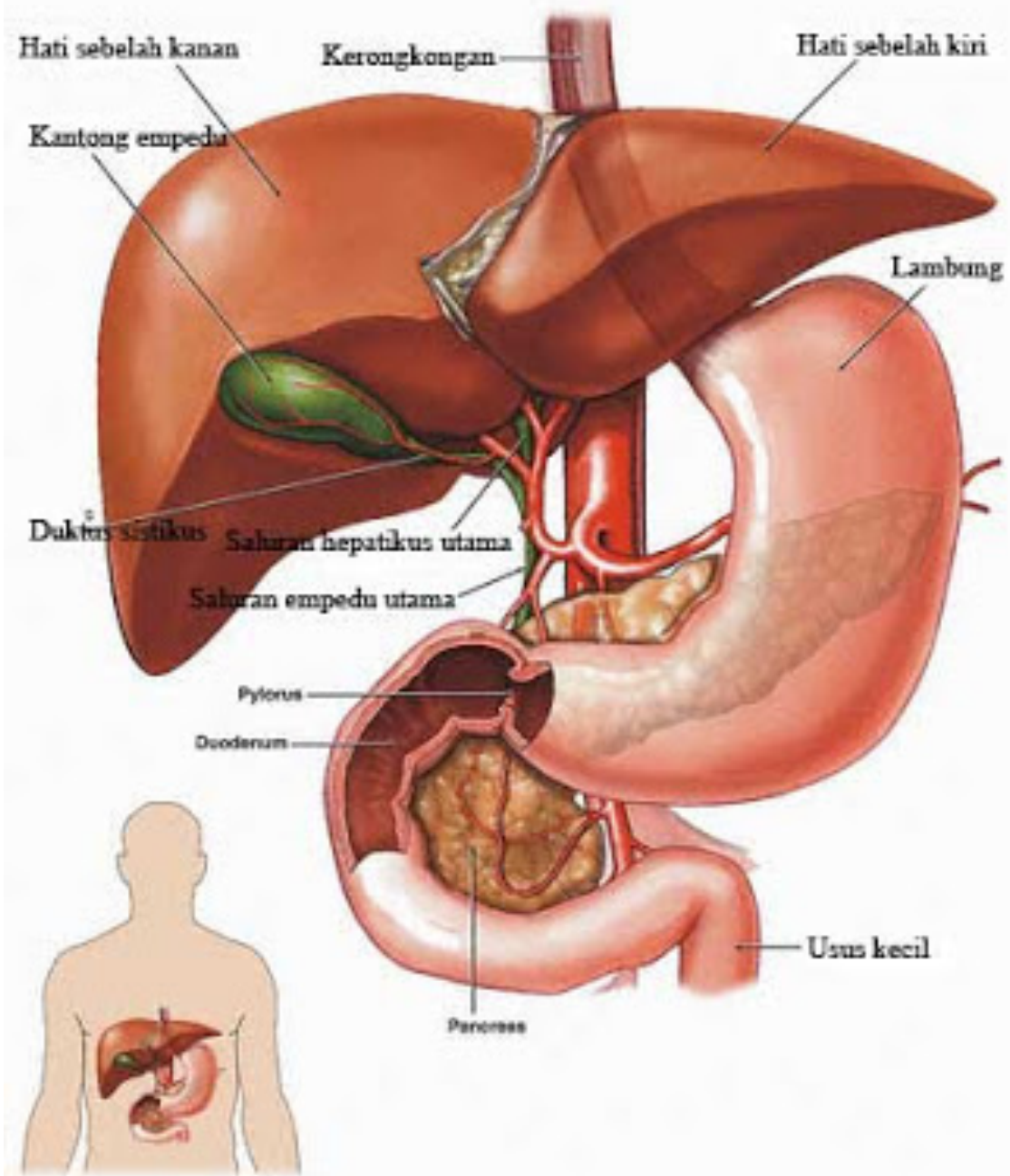
- Tugas utama dari leukosit adalah melakukan fagositosis terhadap pecahan-pecahan sel dan mikroorganisme patogen.
- Zat seperti benzene dan kloramfenikol dapat menyebabkan proliferasi leukosit yang berlebihan sehingga mengganggu fungsinya.

Pemeriksaan darah terhadap efek toksik

- hematokrit (perbandingan antara eritrosit dengan volume darah)
- kadar Hb dalam darah
- jumlah sel darah merah tiap volume tertentu
- jumlah sel darah putih tiap volume tertentu
- jumlah protombin
- kadar zat tertentu dalam plasma (glukosa, urea atau Pb)

3. HATI (LIVER)

- Hati merupakan organ tubuh yang paling sering menerima jejas.
- Hal ini karena hati merupakan pintu gerbang semua bahan yang masuk ke dalam tubuh melalui saluran cerna
- toksikan yang masuk ke tubuh melalui saluran cerna setelah diserap oleh epitel usus akan dibawa oleh vena porta ke hati



- Sirosis dapat terjadi karena kerusakan sel hepar yang progresif.
- Sirosis menyebabkan disfungsi lever dengan manifestasi timbulnya pigmen kuning pada kulit → kadar bilirubin yang meningkat dalam darah dan disebut ikterus

Tes Kerusakan Hati

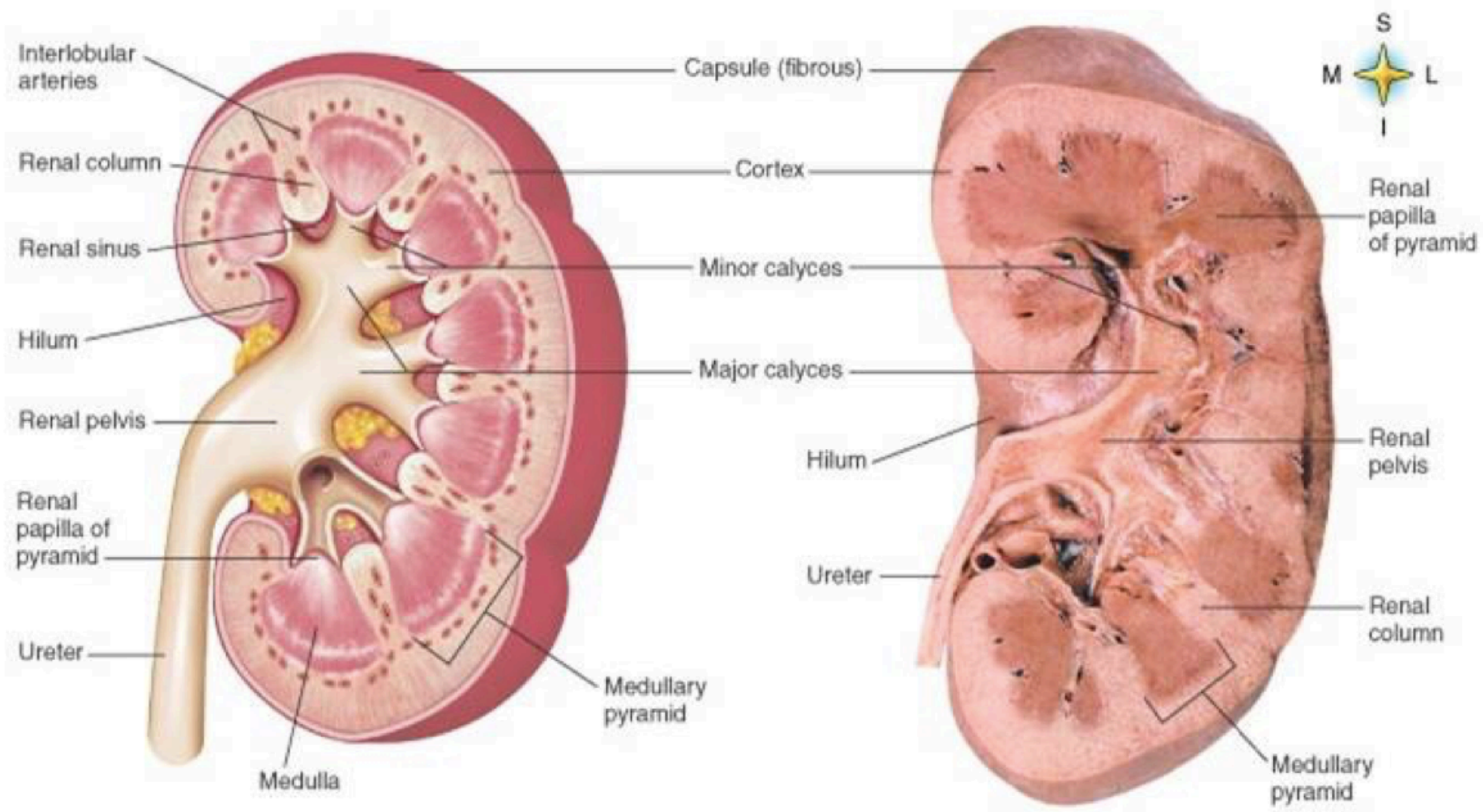
- *Protombin clot time*
- *Tes albumin serum*
- *Kadar bilirubin dan kecepatan kliren untuk mengetahui fungsi liver*
- *Uji kadar enzim tertentu*

4. JANTUNG

- Sebagai alat pemompa darah ke seluruh tubuh.
- Gas seperti CO dan metana dapat mengganggu ketersediaan oksigen sehingga mengganggu metabolisme dan kerja jantung
- Digoksin dapat meningkatkan kekuatan kontraksi miokardium sehingga dapat timbul takikardi

5. GINJAL

- Ginjal mempunyai bagian fungsional yang disebut nefron yang terdiri dari glomerulus, tubulus proksimal, lengkung Henle dan tubulus distal serta kandung kemih
- Ginjal menghasilkan urin yang merupakan jalur utama ekskresi toksikan



- Ginjal mempunyai volume aliran darah yang tinggi, mengkonsentrasi toksikan pada filtrat, dan membawa toksikan melalui sel tubulus, serta mengaktifkan toksikan tertentu. Akibatnya ginjal merupakan organ sasaran utama dari efek toksik

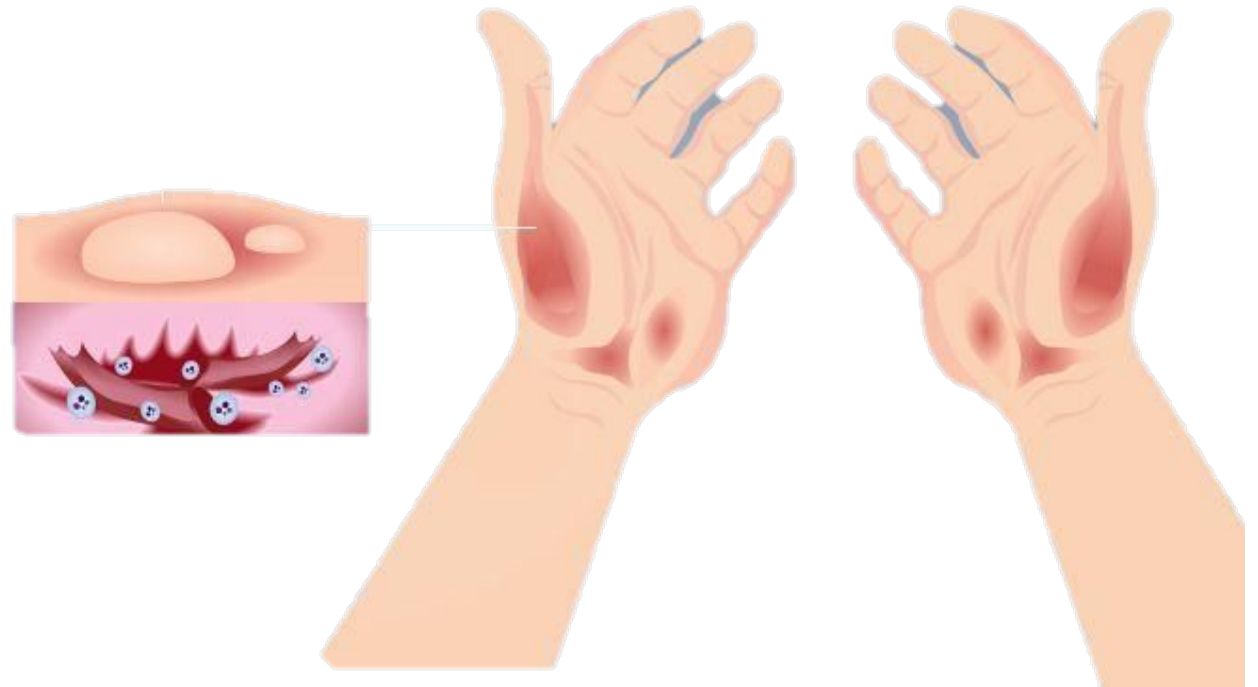
- Fungsi ginjal antara lain alat ekskresi, mengatur jumlah cairan tubuh dan tekanan darah
- Zat-zat yg dapat mempengaruhi fungsi ginjal → Cd^{++} , Mg^{++} , Pb^{++} , CCl_4 , kloroform, tetrakloretilen, dan bromobenzen mempengaruhi fungsi tubulus dan menyebabkan nekrosis

Target Organ (2)

MOOC 2022

6. Kulit

- Toksikan masuk melalui kulit dengan **cara kontak**
- Toksikan yang berhasil kontak dengan kulit dan masuk ke dalam tubuh mengalami proses **distribusi** ke seluruh organ tubuh hingga **muncul efek sistemik**.



Daya tahan kulit terhadap penetrasi zat asing (terutama toksikan) bergantung pada

- ketebalan dan pori-pori epidermis;
- langsung atau tidak langsungnya toksikan masuk ke dalam tubuh;
- karakteristik fisik toksikan (berat molekul dan kelarutan);
- konsentrasi cairan saat kontak dengan kulit;
- area kulit yang terpajan, baik kontak langsung dengan toksikan, maupun kontak tidak langsung melalui media udara;
- kontamina;
- durasi pajanan;
- adanya penghalang/pelindung (*barrier*);
- peran kulit sebagai tempat penyimpanan toksikan;
- keutuhan kulit atau sebaliknya tingkat kerusakan pada kulit;
- tingkat difusi pada epidermis;
- tingkat penyerapan toksikan melalui folikel rambut dan kelenjar keringat;
- tingkat biotransformasi kulit; dan
- aliran darah pada kulit.

Dermatitis Kontak Iritan



Dermatitis Kontak Alergik

Gangguan Pigmen



Ulserasi

Kanker Kulit



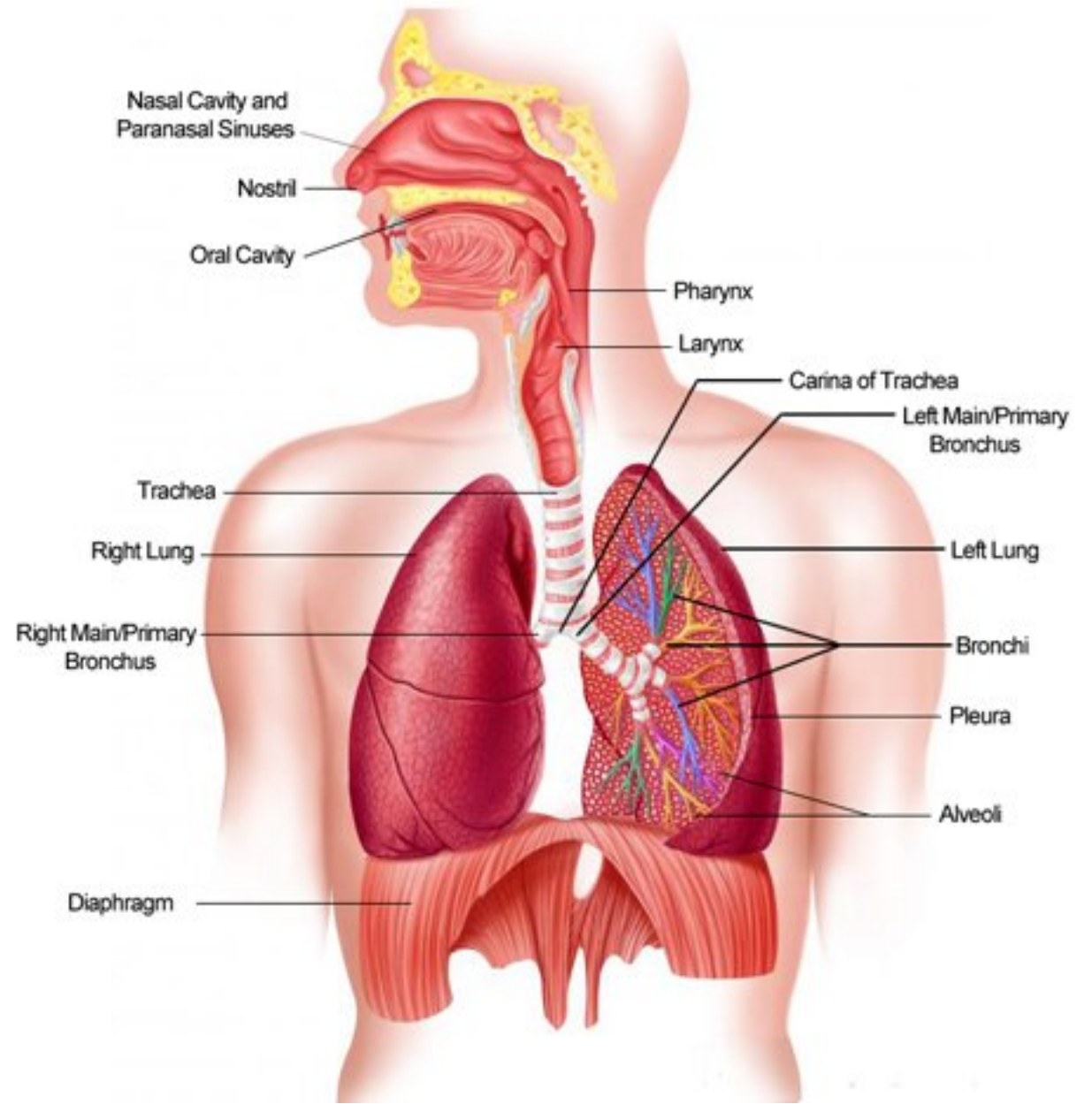
Chloracne

7. Sistem Pernapasan

Sistem pernapasan memiliki berbagai macam fungsi penting bagi tubuh manusia , di antaranya :

- Pertukaran gas.
- Pertahanan terhadap toksikan.
- Proses biotransformasi menggunakan enzim sitokrom p-450 (misalnya bagi toksikan parakuat dan 4-apomeanol akan membentuk radikal bebas dan epoksid yang akan merusak sel paru-paru).
- Ekskresi toksikan, melalui mekanisme ekspirasi.
- Pengatur kadar angiotensin, amin biogenik, dan prostaglandin.

Anatomi system Pernapasan



Bentuk Fisik Toksikan

Gas, yang merupakan substansi yang pada tekanan (p) dan suhu (t) kamar berada dalam fase gas. Misalnya adalah oksigen (O₂) dan karbondioksida (CO₂).

Uap (*vapor*), yang merupakan fase gas dari substansi (zat) cair, misalnya uap air (*water vapor*).

Aerosol, yang merupakan substansi yang stabil dari partikel padat atau cair di udara. Aerosol terdiri atas berbagai macam bentuk:

- o *dust*, merupakan partikel solid hasil *grinding*;
- o *fumes*, merupakan hasil pembakaran, misalnya *lead fumes*;
- o *smoke*, merupakan hasil pembakaran organik, misalnya rokok;
- o *mist and fog*, merupakan hasil kondensasi cairan pada partikel; dan
- o *smog*, merupakan kompleks gas dan partikel di udara (*smoke + fog*).

Klasifikasi Toksikan Paru-Paru

- Iritan paru-paru yang berat/parah (*severe pulmonary irritans*);
- Iritan paru-paru yang sedang (*mild irritans*);
- *Pulmonary sensitizer*;
- Debu fibrogenik (*fibrogenic dusts*):
- Agen yang menyebabkan pneumokoniosis
- Karsinogen paru-paru (*pulmonary carcinogens*):
- Inhibitor kolonesterase (*cholinesterase inhibitors*);
- *Methaemoglobin formers*: karbon monoksida;
- Asfiksian (*asphyxiants*):

Kelainan Paru-paru Akibat Toksikan Paru-paru

- Iritasi paru-paru;
- Asma/bronkitis;
- Pneumonia hipersensitif;
- Emfisema;
- Alergi alveolitis;
- Pneumokoniosis;
- Kanker paru-paru.

TOKSIKOLOGI SISTEM SARAF

1. Toksikan Penghambat Impuls Saraf
2. Toksikan Penyebab Anoksia
3. Toksikan Perusak Sistem Saraf
4. Toksikan Karsinogenik

1. Toksikan Penghambat Impuls Saraf

- *Blocking Agent*
- *Depolarizing Agent*
- Stimulan
- Depresan
- Antagonis Reseptor
- Antikolinesterase
- *Neuromuskular Blocking Agent*

2. Toksikan Penyebab Anoksia

- Anoksia Asfiksial
- Anoksia Iskemik
- Anoksia Sitotoksik

Toksikan Perusak Sistem Saraf

- Perusak Neuron (*neuronopathy agent*),
- Perusak Sarung Mielin
- Perusak Saraf Motor Perifer

Toksikan Karsinogenik

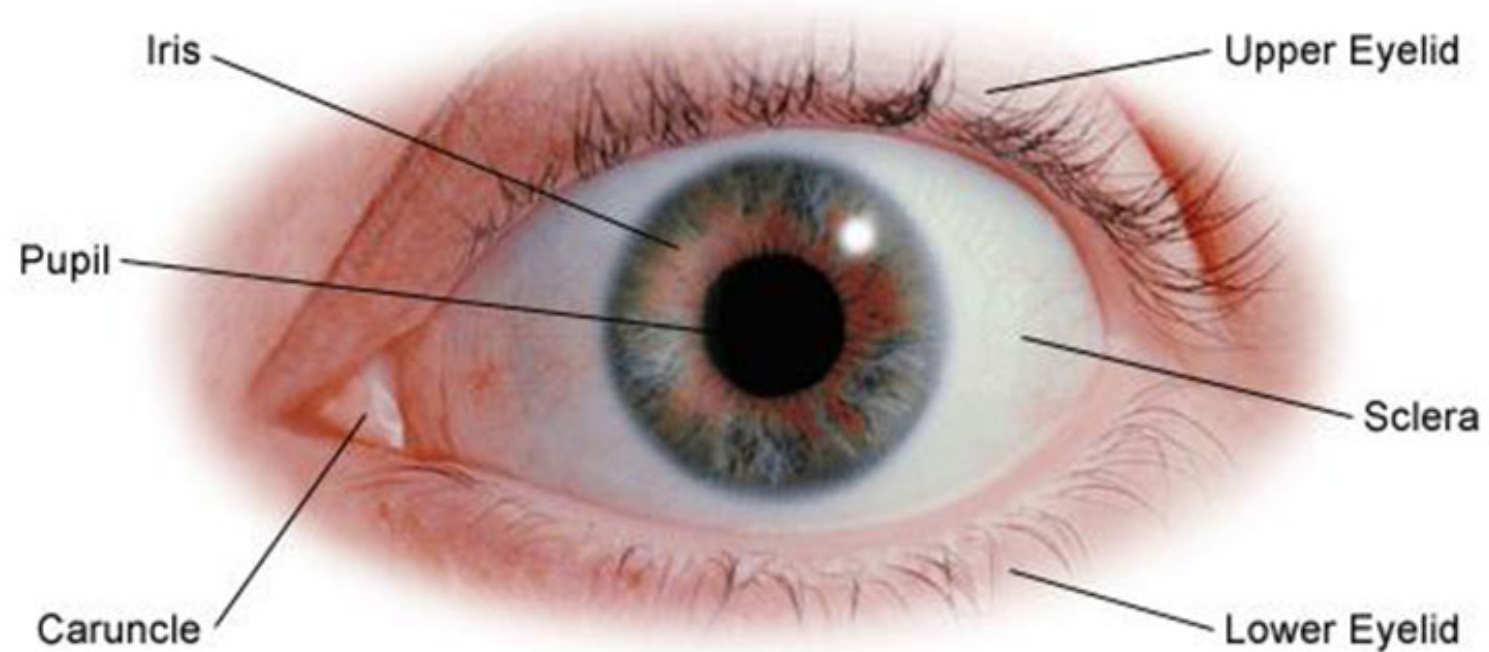
- Dapat menimbulkan astrositoma, oligodendroglioma, ependimoma, meduloblastomas meningomas, Schwannoma.
- Toksikan penyebab kanker otak seperti nitrosourea, dietilhidrazin, dan etilen oksida.

8. TOKSIKOLOGI MATA

Bola mata diselubungi oleh tiga lapis jaringan utama, yaitu sklera, koroid, dan retina. Setiap jaringan utama itu terdiri atas jaringan berserat, pigmen, pembuluh darah, serat saraf, sel saraf, serta reseptor khusus. Bagian-bagian mata terdiri atas kornea, iris, cairan bola mata, lensa mata, retina, dan saraf optik.



Toksikan Mata berdasarkan Bagian Organ Sasaran



1. Kornea

- Toksikan kornea antara lain asam dan basa, detergen, pelarut organik, serta asap kabut/asbut (*smog*).
- Toksikan kornea golongan asam dapat menyebabkan tingkat kerusakan yang bervariasi pada kornea, mulai dari kerusakan kecil, kerusakan dangkal (masih dapat sembuh), keburaman kornea, hingga perforasi.
- Asam dapat membakar jaringan karena memiliki pH rendah dan mempunyai afinitas ion terhadap jaringan kornea. Sementara itu, toksikan golongan basa menimbulkan efek yang lebih lambat daripada asam.
- Toksikan golongan deterjen dihasilkan oleh industri ataupun rumah tangga.
- Toksikan golongan asap dan kabut merupakan campuran dari asap industri dan kabut. Toksikan golongan ini berasal dari hasil reaksi fotokimia dari gas buang mobil.

2. Iris, Cairan Bola Mata, dan Badan Siliaris

- Pada iris terdapat dua jenis saraf, yaitu saraf simpatis (berperan sebagai dilator) dan saraf parasimpatis (berperan sebagai konstriktor). Iris tersebut rentan terhadap cedera fisik dan iritasi kimia.
- Iritasi kimia dapat menimbulkan efek terhadap mata seperti kebocoran protein serum, fibrin, dan leukosit dari pembuluh darah, serta dapat pula diikuti dengan metaplasia fibroblas. Kerusakan berat akibat cedera fisik atau iritasi kimia dapat menyebabkan pembebasan butir melanin dari epitel posterior iris.
- pupil rentan terhadap toksikan jenis parasimpatomimetik dan simpatolitik.
- Peradangan yang terjadi pada iris dapat menghambat aliran cairan bola sehingga timbul tekanan intraokuler serta menginduksi terjadinya glaukoma.
- Saraf otot siliaris dilengkapi dengan saraf parasimpatis sehingga toksikan yang bekerja menghambat kolinesterase serta obat-obatan parasimpatolitik (misalnya atropin) dapat menyebabkan lensa mata terfiksasi pada berbagai keadaan akomodasi visual.

3. Lensa Mata

- Efek kerusakan yang dapat terjadi pada lensa mata antara lain katarak. Katarak dapat disebabkan oleh pajanan toksikan, misalnya 2,4-dinitrofenol, kortikosteroid, busulfan, triparanol, dan talium. Penyebab lain timbulnya katarak pada lensa mata adalah defisiensi nutrien seperti defisiensi triptofan, protein, vitamin E, riboflavin, dan asam folat. Sementara itu, kataraktogenik dapat timbul pada hewan seperti kelinci, unggas muda, dan tikus.

4. Retina

Retina memiliki pola pigmen dan terkait dengan fungsi ketajaman mata, adaptasi pada keadaan gelap yang dapat dipengaruhi oleh toksikan jenis klorokuin, hidoksikloroluin, dan tioridazin. Sementara itu, penghambatan metabolisme protein dalam epitel pigmen dapat ditimbulkan oleh klorokuin dan hidrokuin yang menimbulkan efinitas yang kuat pada melanin. Terlepasnya sebagian retina dapat menyebabkan pecahnya pembuluh darah atau gangguan pada mekanisme pembekuan darah yang terjadi pada mata.

5. Saraf Optik

- Toksikan saraf optik mata cukup banyak jenis dan efeknya. Toksikan golongan metanol, CS₂, disulfiram, teambutol, dan talium dapat mengganggu visus. Kina, klorokuin, arsenik pentavalen, dan CO dapat menyebabkan penyempitan lapangan pandang. Sementara itu, penglihatan sentral dan perifer dapat terganggu akibat nitrobenzol.
- Khusus untuk metil merkuri, metil merkuri dapat menimbulkan efek berupa penyempitan lapangan pandang dengan efek toksik pada konteks visual, bukan pada konteks saraf.

9. TOKSIKOLOGI SISTEM REPRODUKSI

Kelainan Reproduksi

Kelainan pada sistem reproduksi, baik pada wanita maupun laki-laki (termasuk kelainan pada janin), sangat beragam. Beberapa contoh kelainan pada sistem reproduksi adalah gangguan menstruasi, infertilitas, cacat kromosom, abortus, malformasi, retardasi intrauterin, kematian fetus (janin), gangguan pada masa gestasi, rasio kelamin, gangguan spermatogenesis, impotensi, gangguan ejakulasi, kematian perinatal, keganasan, gangguan libido, dan menopause.

Infertilitas

- Sekitar 7–10% infertilitas dialami oleh para pasangan usia subur. Infertilitas tersebut dapat bersifat sementara, namun ada juga yang bersifat permanen. Gangguan berupa infertilitas ini dapat disebabkan oleh banyak hal, seperti keturunan/herediter (misalnya transformasi genetik), nutrisi, etnis, umur, iatrogenik, patologik (termasuk infeksi), lingkungan, gaya hidup (alkohol, rokok, kurang olahraga, dan stres), dan pajanan toksikan (terkait pekerjaan).

Malformasi

Malformasi terjadi di populasi dengan persentase sebesar 2–3%. Sejumlah 50% malformasi tampak segera setelah lahir. Penyebab malformasi (potensiasi) pada manusia beragam antara lain sebagai berikut.

Penyebab	Persentase (%)
Tidak diketahui	65-70%
Transmisi genetik	20%
Aberasi kromosom	3-5%
Lingkungan	
- Radiasi	<1%
- Infeksi	2-3%
- Metabolik maternal	1-2%
- Obat dan kimia	4-6%

Efek dan Toksikan Organ Reproduksi

1. Gangguan menstruasi, dengan toksikan antara lain anilin, benzena, kloropren, merkuri anorganik, *polychlorinated biphenyls* (PCB), stirena, dan toluena.
2. Aborsi atau infertil, dengan toksikan penyebab aborsi atau infertil antara lain gas anestesi, anilin, arsen (As), benzena, timbal (Pb), trikresil fosfat (TCP), sitotoksik, etilenoksida, dan formaldehida.
3. Pertumbuhan janin terhambat atau berat badan lahir rendah/BBLR (*low birth weight/LBW*), yang disebabkan oleh toksikan seperti karbonmonoksida, formaldehid, PCB, toluena, dan vinil klorida (VC).
4. Bayi lahir prematur, yang umumnya disebabkan oleh timbal (Pb), stres, dan panas.
5. Teratogenik, disebabkan oleh heksakloropren, radiasi, merkuri anorganik, dan vinil klorida (VC).
6. Kematian ibu, yang disebabkan oleh berilium (Be), dan benzena.
7. Keganasan, yang disebabkan oleh DES atau virus hepatitis B.

Efek gangguan reproduksi yang mungkin timbul pada pekerja laki-laki

1. Libido dan impoten, yang disebabkan antara lain oleh kloropren, mangan (Mn), timbal baik organik maupun anorganik, metil anorganik, toluena diisosianat, dan vinil klorida.
2. Tertis/infertil, dengan penyebabnya antara lain kloroprena, kepone, timbal organik atau organik, dan dibromo-kloropropan.
3. Spermatotoksisitas, yang antara lain disebabkan oleh karbaril, Cs₂, sitotoksik, panas, dibromo-kloropropan, radiasi, timbal (Pb), atau campuran toluendiamin/dinitro toluena.

