



TITIEK BERNIYANTI

BIOMARKER TOKSISITAS

Paparan Logam Tingkat Molekuler



Diterbitkan atas kerja sama Airlangga University Press dengan PIPS Unair



BIOMARKER TOKSISITAS

Paparan Logam Tingkat Molekuler

Sebuah buku yang menyajikan solusi bagi siapapun yang mempelajari konsep-konsep bahaya paparan logam pada kesehatan manusia. Laju akumulasi logam berat ini di dalam tubuh pada banyak kasus lebih cepat dari kemampuan tubuh untuk membuangnya. Logam Berat memiliki potensi karsinogenik pada manusia. Paparan logam akan meningkatkan jumlah ROS endogen yang pada level rendah sebenarnya dibutuhkan dalam pemberian sinyal untuk perkembangan, pembelahan, apoptosis, pengaturan gen, proliferasi sel, dan pertumbuhan. Ketidakseimbangan antara produksi spesies reaktif dengan antioksidan akan menyebabkan terjadinya stres oksidatif, yang mampu memodulasi potensial redoks sel dan memodifikasi ekspresi gen serta berpartisipasi pada fase promosi tumor dalam proses karsinogenesis. Kelebihan buku ini adalah adanya beberapa topik yang sulit, namun penulis mampu menyajikan dan menjelaskannya dengan baik. Walaupun disajikan dalam bentuk tulisan sederhana, dan dilengkapi dengan bagan tidak berwarna.

Sumber buku ini tidak hanya berasal dari pengetahuan penulis atau beberapa buku lain, tetapi juga membahas beberapa hal yang dilakukan oleh penulis dalam penelitiannya. Terutama dampak buruk yang dapat terjadi akibat paparan logam. Apa yang dapat terjadi tersebut perlu disadari agar pencegahan dapat dilakukan dan beberapa kerusakan dapat diminimalkan.



Airlangga
University
Press

■ Pusat Penerbitan dan Percetakan
Universitas Airlangga

ISBN 978-602-473-044-4



9 786024 730444

BIOMARKER TOKSISITAS

Paparan Logam Tingkat Molekuler

Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

BIOMARKER TOKSISITAS

Paparan Logam Tingkat Molekuler

Dr. TITIEK BERNIYANTI, drg., M.Kes

*Ilmu Kesehatan Masyarakat
Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Airlangga*



Airlangga
University
Press

■ Pusat Penerbitan dan Percetakan
Universitas Airlangga

BIOMARKER TOKSISITAS PAPARAN LOGAM TINGKAT MOLEKULER

Titiek Berniyanti

Perpustakaan Nasional RI. Data Katalog Dalam Terbitan (KDT)

Berniyanti, T.

Biomarker Toksisitas: Paparan Logam Tingkat Molekuler/Titiek Berniyanti. -- Surabaya: Airlangga University Press, 2018.
xvi, 128 hlm. ; 23 cm

ISBN 978-602-473-044-4

1. Toksikologi.

I. Judul.

571.95

Penerbit

AIRLANGGA UNIVERSITY PRESS

No. IKAPI: 001/JTI/95

No. APPTI: 001/KTA/APPTI/X/2012

AUP 783.4/11.18

Cover: Erie; Layout: Tohir

Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115

Telp. (031) 5992246, 5992247

Fax. (031) 5992248

E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Bekerjasama dengan

Pusat Inovasi Pembelajaran dan Sertifikasi (PIPS) UNAIR

Kampus C Unair, Gedung Kahuripan Lt. 2, Ruang 203, Mulyorejo Surabaya 60115

Telp. (031) 59204244 Fax. (031) 5920532 E-mail: adm@pips.unair.ac.id

Dicetak oleh:

Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga (AUP)

(RK 569/12.17/AUP)

Cetakan pertama — 2018

Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT karena buku ini selesai disusun. Buku ini hadir sebagai solusi bagi mahasiswa serta siapa pun yang terkait dalam mempelajari konsep-konsep bahaya paparan logam pada kesehatan manusia, sehingga perlu disadari bahwa paparan tidak hanya akan merusak lingkungan kita, tetapi juga dapat memberikan dampak yang lebih parah pada manusia di sekitarnya.

Logam memiliki potensi karsinogenik pada manusia dan hewan coba. Paparan logam genotoksik dapat meningkatkan jumlah *Reactive Oxygen Species* (ROS) endogen. ROS pada level rendah sebenarnya dibutuhkan dalam pemberian sinyal untuk perkembangan, pembelahan, apoptosis, pengaturan gen, proliferasi sel, dan pertumbuhan. Selain itu, ROS juga memegang peranan penting dalam banyak reaksi fisiologis seperti oksidasi katalitik beberapa senyawa *endogenous* dan xenobiotik. Ketidakseimbangan antara produksi spesies reaktif dengan antioksidan akan menyebabkan terjadinya stres oksidatif (*oxidative stress*).

Oxidative stress dapat memodulasi potensial redoks sel dan memodifikasi ekspresi gen serta berpartisipasi pada fase promosi tumor dalam proses karsinogenesis. Serangan spesies reaktif pada saat stres oksidatif akan menyebabkan kerusakan oksidatif (*oxidative damage*) pada beberapa atau semua target molekul, yaitu lipid, protein, DNA, dan lain-lain, serta menghasilkan ketidakstabilan kromosom, mutasi genetik, dan atau modulasi pertumbuhan sel yang dapat berakhir dengan kanker.

Apabila buku ini dilihat sekilas terutama dari judulnya, maka dimungkinkan dalam hati pembaca akan berkata “buku tentang logam sudah banyak beredar.” Meskipun banyak ditemukan buku yang bertema sama dengan buku ini, namun diharapkan buku ini dapat memberikan warna tambahan lain sebagai sumber referensi bagi pembaca. Salah satu kelebihan buku ini adalah adanya beberapa topik yang sulit, namun penulis mampu menyajikan dan menjelaskannya dengan baik. Selain itu, sumber

buku ini tidak hanya berasal dari pengetahuan penulis atau beberapa buku lain, tetapi juga membahas beberapa hal yang dilakukan oleh penulis dalam penelitiannya. Terutama dampak buruk yang dapat terjadi akibat paparan logam. Apa yang dapat terjadi tersebut perlu disadari agar pencegahan dapat dilakukan dan beberapa kerusakan dapat diminimalkan.

Pembaca diharapkan tidak hanya mengandalkan daftar isi saja untuk mencari poin penting, namun juga membaca serta menelusuri kalimat atau paragraf yang sekiranya menyentuh dan merupakan poin yang dibutuhkan. Sebab dimungkinkan ada beberapa kalimat, paragraf, maupun poin secara umum yang dibutuhkan oleh pembaca yang berada di bab lain.

Mengingat buku ini adalah karya pertama dari penulis yang diterbitkan oleh penerbit berkelas dan diakui oleh banyak kalangan akademisi, buku ini juga tidak terlepas dari beberapa kendala dan kesulitan terutama yang bersifat teknis, misalnya penyusunan bahasa, format buku, dan keterbatasan pengalaman penulis dalam bidang penulisan buku. Selain itu, dalam penyelesaiannya dibutuhkan kerja keras dan penuh kehati-hatian penulis, sehingga buku ini diharapkan bersih dari beberapa kejahatan ilmiah, salah satunya adalah plagiarisme.

Sebagai penutup, apabila terdapat beberapa kesalahan yang ditemukan dalam buku ini, maka kesalahan tersebut murni berasal dari penulis sendiri dan apabila terdapat beberapa kebenaran serta nilai manfaat yang terkandung dalam buku ini, maka hal tersebut adalah semata-mata karena adanya bantuan dari berbagai pihak, tentunya atas sifat kasih Allah SWT.

Akhir kata, guna penyempurnaan buku ini, kritik, dan saran dari pembaca sangat penulis nantikan.

Surabaya, Februari 2018

Endah Laksmiwati

PRAKATA

Puji syukur kepada Allah SWT, karena atas rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan buku dengan judul “BIOMARKER TOKSISITAS PAPARAN LOGAM TINGKAT MOLEKULER” walaupun dalam bentuk yang masih sangat terbatas. Buku ini disusun sebagai pertanggungjawaban terlaksananya penelitian sehingga dapat melanjutkan penelitian pada tahap selanjutnya.

Penulis ingin mengucapkan ucapan terima kasih kepada Direktorat Riset dan Pengabdian kepada Masyarakat, Direktorat Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi sebagai pemberi dana sehingga penelitian ini dapat terlaksana dan dilanjutkan untuk disusun menjadi sebuah buku.

Penulis menyadari bahwa masih banyak yang perlu dituangkan dalam buku ini. Tahap selanjutnya dalam proses pelaksanaan, buku ini masih jauh dari kata “kesempurnaan”. Oleh karena itu, kritik, dan saran dari pembaca sangat penulis harapkan guna perbaikan penulisan selanjutnya.

Penulis

Titiek Berniyanti

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	v
Prakata	vii
Daftar Gambar	xi
Daftar Tabel	xiii
PENDAHULUAN	1
DEFINISI DAN SEJARAH TOKSIKOLOGI	5
PROSES TOKSIKOLOGI MASUK DALAM LINGKUNGAN KESEHATAN MASYARAKAT	8
RUANG LINGKUP TOKSIKOLOGI	10
HUBUNGAN DOSIS RESPONS	15
KLASIFIKASI BERDASARKAN TOKSIKAN	17
Kategori Senyawa Racun Berdasarkan Sifat Kimia	17
Pembagian Logam Berat Berdasarkan Sudut Pandang Toksikologi	19
Kategori Senyawa Racun Berdasarkan Sumber Bahan Pencemar Logam Berat	20
PENGARUH PAPARAN BAHAN TOKSIK DALAM TUBUH	23
MEKANISME KERJA ZAT TOKSIK	23
FASE KERJA TOKSIKAN	24
HAL YANG MEMBUAT SENYAWA MENJADI BERACUN	32
PAPARAN LOGAM	37
PAPARAN LOGAM DALAM TUBUH	37
<i>OXIDATIVE DNA DAMAGE</i> AKIBAT PAPARAN LOGAM	42
KARSINOGENESIS KIMIA	47
PEMBAGIAN TRANSFORMASI METABOLIK SECARA KLASIK	49
PERLUNYA MENGUKUR <i>OXIDATIVE DNA DAMAGE</i>	51

LOGAM DALAM TUBUH	55
NIKEL	61
Pengertian Nikel.....	61
Sifat Nikel.....	61
Kegunaan Nikel.....	61
Efek Kesehatan dari Pekerjaan yang Terpajan dengan Nikel dan Persenyawaannya	62
Sumber Pencemaran Nikel.....	62
Cara Pemaparan Nikel	63
Nikel dalam Laboratorium Gigi.....	63
Toksistas Nikel dalam Tubuh.....	64
Distribusi Nikel dalam Tubuh.....	69
Sasaran Organ yang Terpapar Nikel.....	69
Teratogenesis Nikel.....	69
Genotoksistas Nikel.....	70
Metabolisme Nikel dalam Tubuh.....	70
Proses Ekskresi Nikel.....	73
Gangguan Fungsi Imun Akibat Konsumsi Makanan yang Mengandung Logam	74
Efek Karsinogenik	74
KROMIUM.....	74
Pengertian Kromium	74
Sifat Kromium	76
Kegunaan Kromium	76
Efek Toksik Logam Kromium dan Persenyawaannya	77
Sumber Pencemaran Kromium	78
Toksistas Kromium pada Tubuh manusia.....	79
Efek Kromium pada Tubuh Manusia.....	80
Metabolisme Kromium dalam Tubuh	82
Faktor yang Memengaruhi Daya Racun Kromium.....	83
Mekanisme Kerja Kromium.....	84
Kadar Batas Aman Kromium	86
Dampak Kromium terhadap Lingkungan	87

KOBALT	88
Pengertian Kobalt.....	88
Sifat Kobalt.....	88
Sumber Kobalt	89
Efek Kesehatan dari Pekerjaan yang Terpajan dengan Kobalt dan Persenyawaannya	90
Konsentrasi Kobalt dalam Darah.....	90
Metabolisme Kobalt dalam Tubuh.....	91
Gangguan Kesehatan Akibat Paparan Kobalt.....	92
BIOMARKER TOKSISITAS LOGAM TINGKAT MOLEKULER	
DI TEMPAT KERJA.....	95
DAFTAR PUSTAKA	105
GLOSARIUM	121
INDEKS	125

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Ekotoksikologi merupakan studi multidisipliner mengenai efek toksik substansi pada spesies dalam sistem kompleks	11
Gambar 2	Skema hubungan antara respons terhadap polutan pada tingkat organisasi biologis dengan peningkatan waktu respons, peningkatan kesulitan untuk mengetahui hubungan respons dengan bahan kimia spesifik, dan <i>increasing importance</i>	12
Gambar 3	Sumber, distribusi, transpor, dan transformasi polutan serta respons terhadap polutan pada organisme, populasi, dan komunitas, serta ekosistem.....	14
Gambar 4	Mekanisme kerja zat toksik.....	24
Gambar 5	Skema fase toksikokinetika pada proses biotransformasi	26
Gambar 6	Jalur metabolik untuk bahan kimia asing	38
Gambar 7	ROS dari logam dan perannya dalam perkembangan kematian sel.....	43
Gambar 8	ROS dan perannya dalam perkembangan kanker	44

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Disiplin ekotoksikologi dan beberapa topik penelitian.....	11
Tabel 2	Hubungan antara tingkat alkohol darah dengan efek tertentu	16
Tabel 3	Reaksi hipersensitivitas terhadap dan paparan beberapa logam.....	73

PENDAHULUAN

Restorasi yang berbahan dasar logam di bidang kedokteran gigi sejak tahun 1949 hingga saat ini, lebih banyak menggunakan logam campuran atau *alloy NiCr dan CoCr* ($\pm 80\%$). Tuangan dengan bahan dasar *alloy* dalam bidang prostetik gigi secara ekstensif digunakan pada beberapa aplikasi karena sangat dapat diterima atau biokompatibel, berkekuatan tinggi, cukup *tarnish* dan resisten terhadap korosi (Ferracane, 2001; Von Fraunhofer, 2013; McCabe dan Walls, 2008). Akan tetapi, sejalan dengan keuntungan yang didapat, *alloy* secara konstan menghasilkan paparan dari bahan-bahan yang berbahaya yang digunakan dan dilepaskan seperti, pelarut, asam non organik, *alloy*, keramik, dan metakrilat, serta dari ketidaktepatan kondisi kerja dan pelindung pada pekerja (Asharani *et al.*, 2008).

Studi yang dilakukan oleh Hariyani *et al.* (2015) menunjukkan nilai yang melebihi baku mutu untuk kromium (*chromium/Cr*), nikel (*nickel/Ni*), dan kobalt (*cobalt/Co*) pada darah para teknisi gigi di Surabaya. Hasil studi melaporkan adanya prosedur kerja yang tidak memenuhi standar keamanan dan keselamatan kerja. Teknisi gigi hanya menggunakan sarung tangan dan masker yang tidak direkomendasi mampu berfungsi sebagai pelindung terhadap paparan debu yang berasal dari Cr, Ni, dan Co pada saat bekerja. Kenyataan lain yang terjadi pada beberapa tahun terakhir ini, 22% teknisi gigi di suatu institusi di Surabaya meninggal akibat kanker paru-paru dan gagal ginjal kronis, yang diduga merupakan penyakit akibat paparan Cr. Menumpuknya logam di dalam tubuh tidak dapat dihancurkan, sedangkan ekskresi membutuhkan waktu bertahun-tahun.

Rongga mulut memiliki hubungan yang erat dengan rongga hidung sebagai kesatuan jalur mekanisme pernapasan dalam menjalankan fungsinya, rongga hidung yang terpapar oleh suatu substansi genotoksik juga akan menyebabkan rongga mulut terpapar. Penumpukan substansi genotoksik yang mengendap di rongga mulut oleh karena paparan yang

terjadi dalam waktu yang lama dapat menyebabkan adanya perubahan struktur DNA (Haryani *et al.*, 2008).

Cr, Ni, dan Co memiliki potensi karsinogenik pada manusia dan hewan coba. Paparan Ni secara inhalasi terbukti menyebabkan tumor pada saluran pernapasan hewan coba dan manusia (Dunnick *et al.*, 1995). Lison *et al.* (2001) melaporkan efek karsinogenik pada hewan coba yang dipapar oleh logam Co selama 2 tahun, selain itu logam Co juga menimbulkan efek genotoksik. Paparan logam genotoksik dapat meningkatkan jumlah *Reactive Oxygen Species* (ROS) endogen. Ion logam Cr, Ni, Co, dan vanadium dapat menghasilkan radikal hidroksil ($-OH$) melalui reaksi Fenton dan Haber-Weis. Radikal hidroksil tersebut dapat menyebabkan terjadinya kerusakan DNA (Valko *et al.*, 2005). Kerusakan oksidatif DNA yang diperantarai oleh ROS berperan penting dalam berbagai penyakit termasuk kanker (Merzenich *et al.*, 2001).

Radikal bebas memiliki sifat yang sangat reaktif sehingga dapat menyebabkan oksidasi lebih lanjut pada molekul di sekitarnya. Jika radikal bebas dan hasil oksidasi bereaksi dengan kompleks molekul di dalam sel terutama kromosom, maka rantai kromosom menjadi terputus dan susunan basa nukleotida berubah. Perubahan tersebut mengakibatkan terjadinya kerusakan pada *Deoxyribonucleic Acid* (DNA). Kerusakan lebih lanjut akibat dari kerusakan DNA adalah dapat mengakibatkan pembelahan sel tertunda, modifikasi, dan perubahan sel secara permanen, serta peningkatan kecepatan pembelahan sel sehingga dapat menginduksi terjadinya tumor (Shantiningsih dan Diba, 2015).

Penelitian yang dilakukan oleh Hariyani *et al.* (2015) menunjukkan bahwa *Malondyaldehyde* (MDA) yang dihasilkan pada penelitian ini cukup tinggi dengan nilai rata-rata dan simpangan baku sebesar $8,34 \pm 6,81$. Hal ini menggambarkan bahwa aktivitas radikal bebas di dalam sel merupakan salah satu petunjuk terjadinya stres oksidatif akibat radikal bebas (Asni *et al.*, 2009). Uji beda antara akumulasi paparan logam dengan MDA menunjukkan nilai berbeda sangat signifikan sedangkan pada uji hubungan yang dilakukan antara akumulasi paparan logam berat dan MDA, didapatkan korelasi yang kuat dalam bentuk linier positif dengan koefisien korelasi sebesar 0,80. Kadar MDA diukur dengan menggunakan spektrofotometer dapat diperiksa baik di dalam plasma, jaringan, maupun urine. Pada orang normal, kadar MDA kurang dari 1,03 nmol/ml dan 2

kali nilai tersebut merupakan suatu patologis. Akumulasi paparan pada penelitian ini menghasilkan radikal bebas reaktif, seperti radikal •OH dan *singlet oxygen* yang mampu menginisiasi terjadinya peroksidasi lemak.

Tingginya konsentrasi logam sangat terkait dengan pembentukan radikal bebas. Radikal bebas memiliki sifat yang sangat reaktif sehingga dapat menyebabkan oksidasi lebih lanjut pada molekul di sekitarnya. Pembentukan secara langsung maupun tidak langsung pada organisme hidup, mampu menginduksi produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS terdiri dari superoksida (O_2^-), radikal bebas hidroksil (OH_2^-), dan hidrogen peroksida (H_2O_2) serta radikal peroksil ($RCOO^-$). ROS terus menerus dibentuk dalam jumlah besar di dalam sel melalui jalur metabolik tubuh yang merupakan proses biologis normal karena berbagai rangsangan, misalnya logam, radiasi, tekanan parsial oksigen (PO_2) tinggi, dan paparan zat-zat kimia tertentu, serta infeksi maupun inflamasi. Semua ROS merupakan oksidan kuat dengan derajat berbeda-beda.

Akumulasi ROS menyebabkan stres oksidasi dan akan menginduksi ketidakseimbangan sel redoks. Ketidakseimbangan antara terbentuknya ROS dengan kapasitas pertahanan antioksidan dapat memengaruhi komponen sel utama, yaitu “lemak”. Radikal hidroksil (OH^-) merupakan molekul yang paling reaktif dan dapat bereaksi dengan protein, asam nukleat, dan lipid, serta molekul lain sehingga dapat mengubah struktur serta menimbulkan kerusakan jaringan. ROS bereaksi dengan komponen asam lemak dari membran sel sehingga terjadi reaksi berantai yang dikenal dengan peroksidasi lemak yang mengarah pada terbentuknya MDA. MDA merupakan metabolit dari salah satu indikator yang paling sering digunakan sebagai indikasi peroksidasi lemak (Nielsen *et al.*, 1997).

MDA merupakan salah satu produk final dari peroksidasi lipid. Senyawa ini terbentuk akibat degradasi radikal bebas OH terhadap asam lemak tak jenuh yang nantinya ditransformasi menjadi radikal yang sangat reaktif. Proses terbentuknya MDA dapat dijelaskan sebagai berikut, radikal bebas oksigen (O_2^-) diproduksi melalui proses enzimatik dan non enzimatik. Sel-sel tubuh yang dapat membentuk radikal bebas oksigen dan H_2O_2 adalah sel polimorfonuklir, monosit, dan makrofag.

Radikal bebas yang terbentuk akan bereaksi dengan *Superoxide Dismutase* (SOD) dan ion Cu^{2+} menjadi H_2O_2 . H_2O_2 ini banyak diproduksi di mitokondria dan mikrosom dan dapat menembus membran sel. SOD

adalah enzim yang mengatalisis superoksida dismutasi menjadi oksigen dan peroksida hidrogen. SOD merupakan enzim penting dalam pertahanan sel terhadap paparan oksigen. Oksigen diperlukan untuk mempertahankan hidup, namun proses metabolisme oksigen dalam sel akan menciptakan unsur-unsur destruktif yang disebut radikal bebas. Radikal bebas atau oksidan, secara kimia tidak seimbang, membawa elektron bebas yang dapat merusak molekul dalam sel kita ketika mencoba untuk mencapai keseimbangan—berpotensi merusak sel itu sendiri.

Pada stres oksidatif radikal bebas, oksigen yang terbentuk tentu berlebihan begitu juga dengan H_2O_2 yang terbentuk banyak, sehingga sistem proteksi tubuh seperti enzim katalase dan *Glutathione peroxidase* tidak dapat lagi menetralkan semua radikal bebas oksigen yang terbentuk. Selanjutnya, jika H_2O_2 bereaksi dengan ion Fe^{2+} dan Cu^{2+} , maka terbentuklah radikal bebas hidroksil melalui reaksi Fenton dan Haber-Weiss. Radikal hidroksil adalah spesies yang sangat reaktif. Membran sel terdiri atas banyak komponen penting yaitu fosfolipid, glikolipid, (keduanya mengandung asam lemak tak jenuh), dan kolesterol. Asam lemak tak jenuh ini sangat peka terhadap radikal hidroksil.

Kemampuan radikal hidroksil ini akan membentuk reaksi rantai dengan satu atom hidrogen dari membran sel dan terbentuk peroksida lipid. Kelanjutan dari reaksi ini adalah terputusnya rantai asam lemak menjadi senyawa aldehida yang memiliki daya perusak yang tinggi terhadap sel-sel tubuh antara lain *Malondyaldehide*, 4-hidroksinenal, etana, dan pentana. Demikian pula dengan DNA dan protein juga mengalami kerusakan yang seringkali cukup hebat (Yoshikawa dan Naito, 2002). Selain itu juga akan menghasilkan berbagai produk akhir yang bersifat radikal dan juga merusak makromolekul lain di sekitarnya. Kerusakan peroksidatif tersebut dapat dirambatkan oleh reaksi rantai berulang. Apabila proses tersebut tidak diredam oleh *scavenger* alamiah, kerusakan akan terjadi pada berbagai struktur penting asam lemak tak jenuh pada membran fosfolipid.

Stres oksidatif akan terjadi apabila ROS yang dihasilkan lebih besar dibanding yang dapat diredam oleh mekanisme pertahanan sel. Apabila senyawa-senyawa tersebut tidak diredam, maka oksigen akan berbalik menjadi racun bagi tubuh. Enzim SOD dikatakan mampu memperbaiki efek tekanan (stres) oksidatif, yaitu mengatalisis perubahan superoksida menjadi hidrogen peroksida dan oksigen (Farombi *et al.*, 2007).

Hasil pemeriksaan 8-Hidroksi-2'Deoksiguanosin (8-OHdG), dalam serum darah sampel yang bekerja dengan logam pada penelitian yang dilakukan penulis menunjukkan hasil rerata konsentrasi 8-OHdG yang cukup tinggi dibandingkan dengan kondisi normal. Pada uji korelatif antara akumulasi kontak logam dengan konsentrasi 8-OHdG didapatkan nilai negatif, tetapi pada uji statistik dengan *Independent sample t test* didapatkan $\alpha = 0,00$ H_0 diterima. Pada uji, ini didapatkan perbedaan yang signifikan antara akumulasi kontak dengan logam. Dampak yang timbul akibat tingginya akumulasi logam ditunjukkan dengan perbedaan yang sangat signifikan antara akumulasi logam dengan kadar 8-OHdG, walaupun tidak pada korelasinya. Peningkatan kerja enzim dan proses perbaikan DNA atau *DNA repair* kemungkinan dapat terjadi atau memerlukan penelitian lebih lanjut untuk sampel yang berjumlah lebih besar atau yang memerlukan paparan lebih lama. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Matsui (2000) pada pasien penderita kanker stadium II yang sedang mengalami pengobatan, juga didapatkan korelasi yang negatif, di mana diduga proses pengobatan berperan dalam perbaikan DNA dan menurut 8-OHdG berperan pada fase awal karsinogenesis.

8-OHdG diekskresikan secara normal oleh tubuh sebagai salah satu cara perbaikan DNA yang mengalami kerusakan akibat ROS (*Endogenous*). Semakin tinggi paparan pada sumber ROS, maka semakin tinggi pula tingkat kerusakan DNA yang terjadi. Paparan jangka panjang dengan mekanisme perbaikan yang tidak efektif dapat meningkatkan probabilitas kerusakan DNA yang berujung pada pembentukan kanker. Dengan dilakukannya deteksi dini terhadap risiko tersebut, kerusakan DNA dapat dicegah lebih lanjut sehingga tidak mengakibatkan terjadinya kanker.

DEFINISI DAN SEJARAH TOKSIKOLOGI

Disiplin ilmu toksikologi dikembangkan untuk menjelaskan aksi dan perilaku zat toksik dalam hal ini paparan bahan kimia seperti Cr, Ni, dan Co (racun) terhadap manusia. Masalahnya karena kebanyakan zat kimia adalah racun. Manusia berada dalam hubungan yang terus menerus dengan agen-agen toksik. Agen-agen toksik ini dapat dijumpai dalam makanan yang dimakan, air yang diminum ataupun udara yang dihirup. Agen agen tersebut dapat diserap oleh saluran lambung usus, paru-paru, dan atau kulit

tergantung pada sifat-sifat fisika maupun kimianya. Tubuh kita mempunyai kemampuan untuk memetabolisme dan mengeluarkan senyawa-senyawa ini ke dalam urine, empedu, dan udara. Namun demikian, apabila kecepatan penyerapan melebihi kecepatan ekskresinya, maka senyawa toksik itu akan menumpuk ke satu konsentrasi kritis di dalam badan yang mengakibatkan efek toksik dari agen tersebut terlihat. Dari kenyataan di atas, muncul satu cabang ilmu yang dikenal sebagai **TOKSIKOLOGI**.

Toksikologi adalah ilmu pengetahuan yang mempelajari efek merugikan dari bahan kimia terhadap organisme hidup. Potensi efek merugikan yang ditimbulkan oleh bahan kimia sangat beragam dan bervariasi sehingga ahli **toksikologi** mempunyai spesialis kerja bidang tertentu. Definisi yang lebih luas lagi adalah studi tentang deteksi, keberadaan, sifat-sifat, dan pengaruh, serta regulasi bahan-bahan toksik. Toksisitas sendiri jarang sekali, bahkan hampir tidak pernah, didefinisikan sebagai kejadian molekuler tunggal tetapi lebih sebagai rangkaian kejadian mulai dari paparan, berlanjut ke distribusi dan metabolisme, dan selanjutnya terjadi interaksi dengan sel makromolekul (biasanya DNA atau protein) dan berakhir dengan ekspresi bahan toksik (Baynes dan Hodgson, 2004). Efek samping ini dapat bervariasi dimulai dari iritasi kulit sampai kerusakan hati, anomali kongenital atau bahkan kematian. Zat kimia yang dipelajari berasal dari sumber daya alam dan juga industri. Bab ini akan memfokuskan kajian pada efek toksikologi dari agen lingkungan pada kesehatan manusia seperti efek paparan logam berat pada kerusakan tingkat molekuler sampai terjadinya suatu penyakit atau kanker.

Ahli toksikologi bekerja dalam bidang akademis, industri, dan pemerintahan. Ahli toksikologi akademi melakukan penelitian dasar tentang efek samping zat kimia, melatih generasi berikutnya tentang toksikologi, dan mengajar toksikologi kesehatan masyarakat, medis, farmasi, dan murid kedokteran hewan. Para ahli toksikologi dalam perusahaan farmasi mengidentifikasi efek samping dari obat baru sebelum obat-obat tersebut diuji secara klinis dan mereka mencari cara bagaimana memodifikasi obat-obat tersebut untuk menjadikan minimal racun.

Paracelsus, bapak toksikologi, adalah orang yang pertama kali mengungkapkan konsep awal dari toksikologi, bahwa semua bahan mempunyai kemungkinan beracun, dan dosislah yang menyebabkan suatu bahan menjadi beracun. Menurut Paracelsus Philippus Aureolus

Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493–1541), seorang ahli fisika yang dihormati hingga hari ini, menyatakan, “*Alle Ding sind Gift und nichts ohn Gift, allein die Dosis macht das ein Ding kein Gift ist*” (semua bahan adalah racun, dan tidak ada bahan tanpa racun, dan hanya dosis yang tepat yang membuat bahan menjadi tidak beracun). Kalimat ini mungkin dapat diganti, semua bahan adalah racun, dan dosislah yang membuat pengobatan menjadi berbeda dengan racun, atau bahkan lebih sederhana. Dosislah yang membuat racun. Meskipun racun seperti *strychnine*, sianida, atau gas saraf yang langsung menuju ke pikiran, setiap senyawa dapat menyebabkan keracunan. Tentu saja, semua senyawa tidak sama dengan racun, beberapa mempunyai efek dalam dosis yang sangat sedikit dan yang lainnya membutuhkan dosis yang sangat tinggi. Dalam satu sisi, garam meja (natrium klorida/NaCl) yang digunakan secukupnya bukanlah merupakan suatu masalah dalam diet manusia, tapi mengonsumsi setengah cangkir garam tiap hari pada akhirnya akan menyebabkan elektrolit yang tinggi, ma salah ginjal, atau bahkan kematian. Di sisi lain, mencerna potasium sianida (KCN) dalam jumlah yang sedikit (satu gram) dapat membunuh manusia. Hal ini merupakan pekerjaan dari toksikologi untuk menentukan toksisitas yang terkait dengan senyawa yang bermacam-macam.

Tuangan *base metal* dengan bahan dasar *alloy* dalam bidang prostetik gigi misalnya, dipilih karena dipilih karena lebih dapat diterima atau biokompatibel, berkekuatan tinggi, cukup *tarnish* dan resisten terhadap korosi. Akan tetapi, sejalan dengan keuntungan yang didapat selama proses pembuatan *dental prosthetic*, paparan *alloy*, dan ditambah ketidaktepatan kondisi kerja dan perlindungan pada pekerja, menghasilkan paparan yang berbahaya bagi kesehatan pekerja. Akumulasi logam yang tertinggi biasanya terdapat dalam organ detoksifikasi (hati) dan ekskresi (ginjal). Akibat yang ditimbulkan dari toksisitas logam ini dapat berupa kerusakan fisik (erosi, degenerasi, dan nekrosis) dan gangguan fisiologis (gangguan fungsi enzim dan gangguan metabolisme).

Informasi toksisitas ini, ketika digabungkan dengan informasi tentang keuntungan potensial dari senyawa, memungkinkan kita untuk memutuskan apakah senyawa ini dapat diterima untuk penggunaan tertentu dan berapakah dosis (untuk pengobatan) atau paparannya (dari zat kimia lain) yang diperbolehkan.

PROSES TOKSIKOLOGI MASUK DALAM LINGKUNGAN KESEHATAN MASYARAKAT

Toksikologi secara umum sangat penting bagi kesehatan lingkungan dan kesehatan masyarakat. Ahli-ahli kesehatan masyarakat mengelola sumber daya yang diperlukan untuk menjaga kesehatan, mencegah penyakit, dan menangani penyakit. Ditemukannya bahan kimia atau kontaminan lingkungan yang membahayakan manusia di lingkungan, secara nyata akan meningkatkan perhatian ahli kesehatan masyarakat.

Bidang toksikologi akan mengkaji apakah suatu senyawa akan menimbulkan efek buruk. Hal ini penting bagi ahli kesehatan masyarakat untuk dapat memahami konsep kunci yang digunakan ahli toksikologi dalam membuat suatu penentuan. Jika ada suatu paparan, melalui jalur apa senyawa tersebut memasuki tubuh? Seberapa banyak senyawa yang masuk? Ke manakah senyawa tersebut di dalam tubuh? Apa yang mereka lakukan saat sampai pada organ tertentu? Apakah efek fisiologis yang mengikuti dan jika sesuai, apa bentuk pengobatan yang ada? Bagaimana tubuh mengatasi senyawa tersebut? Apakah tersimpan pada organ tertentu, dan dimetabolisme dan dibersihkan? Dibekali dengan prinsip ilmiah dari toksikologi, pekerja profesional kesehatan masyarakat dapat membuat keputusan yang bijaksana bagaimana menangani paparan tertentu (Baynes dan Hodgson, 2004).

Beberapa dekade yang lalu banyak senyawa yang hanya dapat dideteksi pada konsentrasi yang tinggi, misalnya *part per million* (ppm) sistem deteksi dewasa ini seperti kromatografi gas dan cairan, spektrometri massa, dan spektrometri penyerapan atom memiliki tingkat sensitivitas sampai satu juta kali. Sebagai hasilnya, bahan kimia berbahaya sekarang sering ditemukan pada sampel lingkungan, tetapi biasanya muncul pada tingkat yang masih sangat rendah. Ini penting untuk mengingat, bahwa dosis, bukan satu satunya toksikan di dalam sampel yang menjadikannya beracun, jika konsentrasi 10 *part per billion* suatu senyawa tertentu dibutuhkan untuk menyebabkan suatu campuran senyawa baru menjadi beracun, sedangkan hanya 1 *part per trillion* saja dari suatu senyawa tersebut yang terdeteksi, maka hal ini tidak akan menyebabkan efek buruk. Artinya, suatu senyawa tertentu dengan konsentrasi 1 *part per trillion* tersebut tidak akan menyebabkan suatu senyawa campuran baru menjadi beracun. Dengan

demikian salah satu pertanyaan penting yang harus ditanyakan adalah, seberapa banyak senyawa tersebut ada di lingkungan?

Toksikologi terintegrasi dalam praktik kesehatan masyarakat dalam beberapa jalan. Sebagai contoh, dalam menyediakan air minum yang aman untuk sebuah komunitas tersebut, klorinasi efektif dalam mengurangi kontaminasi mikrobiologi di air, tetapi dapat menyebabkan munculnya senyawa organik berklorin yang dikenal dengan produk sampingan dari disinfektan. Toksikologi dapat membantu dalam mengenali senyawa ini, menilai risiko yang mereka timbulkan, dan menyeimbangkan risiko tersebut dengan risiko kontaminan mikrobiologi.

Alasan lain adalah manusia harus meningkatkan apresiasi terhadap toksikologi karena kita terekspos dengan berbagai zat kimia setiap hari. Kita mencerna zat kimia dalam makanan yang dimakan dan kita menghirup partikel dalam udara yang dihirup. Banyak orang secara tidak sengaja mencerna obat farmasetikal dan rekreasional dengan sedikit atau tanpa pengetahuan yang cukup tentang kemungkinan efek sampingnya. Pemahaman mengenai toksikologi dapat mengklarifikasi beberapa isu dan membantu kita membuat pilihan yang sehat. Toksikologi adalah ilmu yang sangat komprehensif yang menggambarkan dan berkontribusi pada spektrum keilmuan yang luas dan aktivitas manusia.

Di satu sisi, toksikologi berkontribusi pada konsep metode dan filosofi untuk melayani kebutuhan ahli toksikologi, apakah itu untuk riset atau aplikasi toksikologi pada kemaslahatan manusia. Pada sisi yang lain toksikologi berkontribusi pada beberapa kelompok spektrum keilmuan seperti kimia, biokimia, patologi, fisiologi, epidemiologi, imunologi, ekologi, dan biomatematika yang telah lama penting.

Adapun pada dua atau tiga dekade ini, toksikologi berkontribusi sangat dramatik pada biologi molekuler. Toksikologi juga berkontribusi secara signifikan pada beberapa kelompok keilmuan, yaitu aspek kedokteran sebagai kedokteran forensik, toksikologi klinik, farmasi dan farmakologi, kesehatan masyarakat, dan higiene industri. Toksikologi juga berkontribusi pada kedokteran hewan dan aspek pertanian yang telah mengembangkan dan menggunakan secara aman bahan kimia pertanian. Kontribusi toksikologi pada studi lingkungan sangat penting pada akhir-akhir ini. Jelasnya, toksikologi pada prinsipnya merupakan suatu ilmu terapan yang

didedikasikan untuk meningkatkan kualitas hidup dan perlindungan lingkungan.

RUANG LINGKUP TOKSIKOLOGI

Sesungguhnya toksikologi merupakan perpaduan berbagai ilmu sehingga untuk mempelajarinya harus dibekali dengan ilmu-ilmu yang lain. Dasar pembagian ruang lingkup pokok kajian toksikologi adalah cara pemejanan dan pokok atau masalah yang dikaji. Cara pemejanan dibagi atas pemejanan yang disengaja dan pemejanan yang tidak disengaja, sedangkan pokok masalah yang dikaji dibedakan berdasarkan bidang yang dikaji dalam toksikologi secara umum, seperti masalah lingkungan, ekonomi, dan kehakiman/forensik. Pada dasarnya ruang lingkup toksikologi terbagi atas tiga, yaitu toksikologi lingkungan, toksikologi ekonomi, dan toksikologi kehakiman.

1. Toksikologi lingkungan

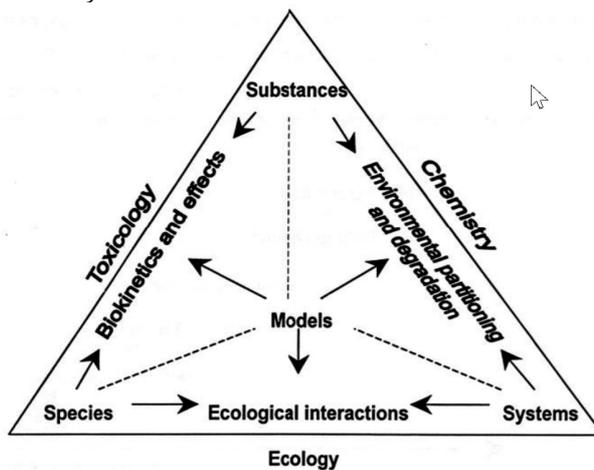
Merupakan multidisiplin bidang ilmu cabang toksikologi yang merupakan studi dampak bermacam-macam zat kimia yang berpotensi merugikan, dan tidak disengaja ditemukan pada jaringan biologi (lebih khusus jaringan hidup manusia) serta muncul sebagai polutan lingkungan bagi organisme hidup. Istilah lingkungan mencakup udara, tanah, dan air.

Polutan adalah suatu zat yang didapatkan dalam lingkungan yang mempunyai efek merugikan bagi kehidupan organisme, khususnya manusia, dan sebagian merupakan perbuatan manusia. Pada dasarnya efek yang merugikan ini timbul melalui empat proses, yaitu pelepasan ke lingkungan, transpor oleh biota dengan atau tanpa transportasi bahan-bahan kimia, pengeksposan oleh organisme baik satu maupun lebih dari satu target, dan kemudian timbullah respons individu, populasi, ataupun komunitas. Jadi pada dasarnya *environmental toxicology* tidak lepas dari ekotoksikologi (Wright, 2002).

Ekotoksikologi dikembangkan sebagai subdisiplin ilmu toksikologi lingkungan dan lebih bermanfaat jika ditafsirkan sebagai “studi efek merugikan/berbahaya zat kimia dalam ekosistem”.

Ekotoksikologi ➡ dari kata Ekologi dan Toksikologi
 ↓ timbul karena adanya
 efek bahan kimia di lingkungan (ekosistem) ➡ organisme

Ekotoksikologi adalah suatu disiplin ilmu yang mempelajari efek toksik substansi (*substances*) pada *non human species* dalam suatu kompleks sistem (*system*) (Gambar 1).



Gambar 1 Ekotoksikologi merupakan studi multidisipliner mengenai efek toksik substansi pada spesies dalam sistem kompleks. (Sumber: Leuween dan Vermeire, 2007)

Berikut disajikan beberapa topik penelitian yang berasal dari disiplin ilmu ekotoksikologi pada Tabel 1.

Tabel 1. Disiplin ekotoksikologi dan beberapa topik penelitian

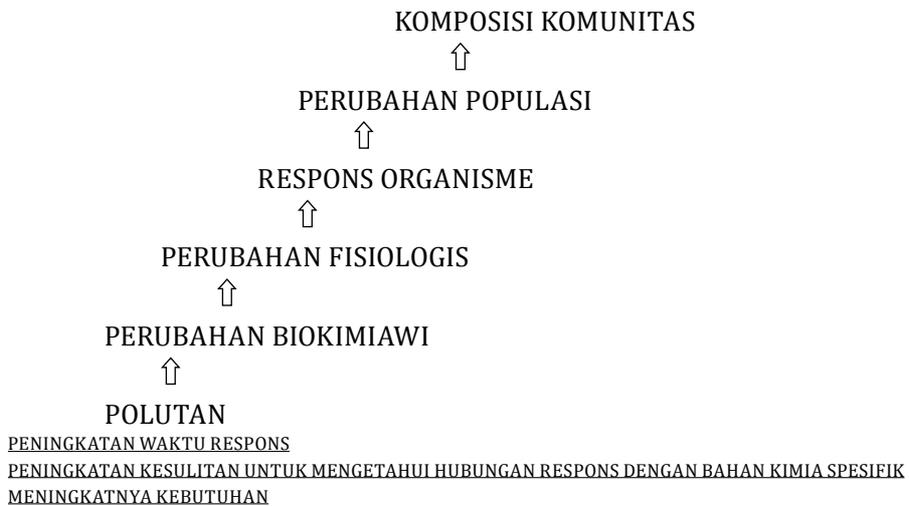
Chemistry	Toxicology	Ecology	Mathematic
<i>Exposure assessment</i>	<i>Effect assessment</i>	<i>Community structure</i>	<i>Environmental fate models</i>
<i>Transpor</i>	<i>Modes of toxic action</i>	<i>Community Function</i>	<i>Population Dynamic</i>
<i>Partitioning</i>	<i>Bioaccumulation</i>	<i>Population Dynamic</i>	<i>Nutrient Cycle</i>
<i>Transformation</i>	<i>Biotransformation</i>	<i>Nutrient Cycle</i>	<i>Various interactions</i>
<i>SARs/QSARs</i>	<i>Extrapolation</i>	<i>Various interactions</i>	

Sumber: (Leuween dan Vermeire, 2007)

Efek ekotoksikologis yang dipelajari merupakan respons pada tingkat organisasi biologis, dari tingkat molekuler-ekosistem (Gambar 2). Berdasarkan gambar tersebut, perubahan biokimiawi merupakan salah satu respons molekuler yang dapat dipelajari. Respons biokimiawi terjadi dalam waktu paling singkat, setelah organisme mengalami pemaparan suatu bahan kimia (polutan). Selain itu, respons tersebut merupakan respons yang paling mudah untuk mengetahui hubungan respons dengan bahan kimia spesifik. Namun, berdasarkan relevansi ekologis, respons biokimiawi menunjukkan relevansi yang paling rendah.

Adanya polutan dalam suatu lingkungan (ekosistem), dalam waktu singkat, dapat menyebabkan perubahan biokimiawi suatu organisme. Selanjutnya perubahan tersebut dapat memengaruhi perubahan fisiologis dan respons organisme, perubahan populasi, komposisi komunitas, dan fungsi ekosistem (Gambar 2).

Perubahan biokimiawi sampai dengan ekosistem menunjukkan adanya peningkatan waktu respons terhadap bahan kimia dan peningkatan kesulitan untuk mengetahui hubungan respons dengan bahan kimia spesifik. Berdasarkan Gambar 2, apabila terjadi perubahan komposisi komunitas, hal



Gambar 2 Skema hubungan antara respons terhadap polutan pada tingkat organisasi biologis dengan peningkatan waktu respons, peningkatan kesulitan untuk mengetahui hubungan respons dengan bahan kimia spesifik, dan *increasing importance*. (Sumber: Walker *et al.*, 2006)

tersebut diawali dengan adanya perubahan biokimiawi individu-individu dari populasi penyusun komunitas, yang selanjutnya diikuti perubahan fisiologis, respons organisme (kematian dan kemampuan reproduksi), dan perubahan populasi yang pada akhirnya memengaruhi komposisi komunitas.

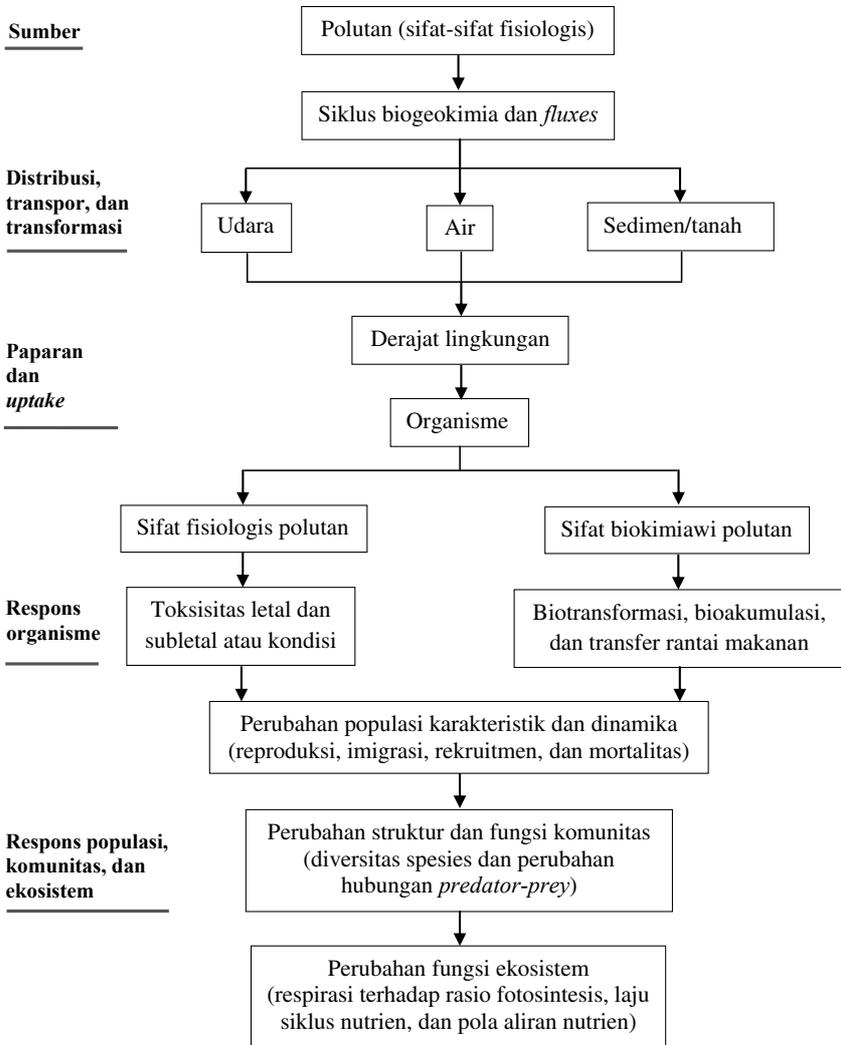
Gambar 3 menunjukkan sumber, distribusi, transpor, dan transformasi polutan serta efek (respons) pada individu, populasi, komunitas, dan ekosistem. Berdasarkan gambar tersebut, polutan dilepaskan dari sumber polutan ke dalam ekosistem, selanjutnya mengalami proses distribusi dan transpor melalui daur atau siklus biogeokimia serta mengalami transformasi, baik secara fisik atau biologis. Polutan tersebut kemudian dapat diserap oleh organisme dan dapat menyebabkan efek letal (kematian) dan subletal. Dalam tubuh organisme, polutan dapat mengalami biotransformasi dan bioakumulasi. Selanjutnya, terjadi perubahan karakteristik dan dinamika populasi (reproduksi, imigrasi, rekrutmen, dan mortalitas), struktur dan fungsi komunitas (diversitas spesies dan perubahan hubungan *predator-prey*), dan fungsi ekosistem (respirasi terhadap rasio fotosintesis, laju siklus nutrisi, dan pola aliran nutrisi).

Rute masuknya polutan ke dalam lingkungan sebagai berikut:

- a. Secara alami
 - 1) Mengikuti daur biogeokimia
 - 2) Pelapukan batuan
 - 3) Aktivitas/letusan gunung berapi
- b. Disebabkan oleh aktivitas manusia
 - 1) Pelepasan *unintended* (kecelakaan nuklir, penambangan, dan kecelakaan kapal)
 - 2) Pembuangan berbagai jenis limbah ke lingkungan secara sengaja maupun tidak sengaja
 - 3) Aplikasi *biocide* dalam penanganan hama dan vektor

Secara umum kita perlu mengingat bahwa contoh polutan organik adalah **xenobiotik** (senyawa asing). Disebut xenobiotik karena tidak memiliki peranan dalam biokimiawi normal makhluk hidup. Karena dampak zat toksik akan sulit dideteksi dalam ekosistem atau komponennya, dan umumnya kita tidak mau menunggu sampai respons toksik teramati dalam lingkungan secara menyeluruh, maka terdapat pertimbangan untuk menggunakan probe biokimia yang dikenal sebagai biomarker.

Biomarker adalah respons biologi terhadap zat kimia (zat toksik) di lingkungan yang menunjukkan ukuran paparan dan terkadang juga berupa efek toksik. Respons biomarker dapat terlihat dalam tingkat molekuler, seluler, atau organisme. Pendekatan saat ini adalah menggunakan respons sebenarnya pada tingkat organisme atau yang lebih rendah.



Gambar 3. Sumber, distribusi, transpor, dan transformasi polutan serta respons terhadap polutan pada organisme, populasi, dan komunitas, serta ekosistem. (Sumber: Francis, 1994).

2. Toksikologi forensik

Merupakan cabang toksikologi yang mengkaji aspek medis dan aspek hukum atas pengaruh berbahaya zat kimia pada manusia. Toksikologi ini menekunkan diri pada aplikasi atau pemanfaatan ilmu toksikologi untuk kepentingan peradilan. Melakukan analisis kualitatif maupun kuantitatif dari racun sebagai bukti fisik dan menerjemahkan temuan analisisnya ke dalam ungkapan apakah ada atau tidaknya racun yang terlibat dalam tindak kriminal yang dituduhkan, sebagai bukti dalam tindak kriminal (forensik) di pengadilan. Jadi, toksikologi kehakiman ini lebih menekankan aspek medis dan aspek hukum dari bahan-bahan berbahaya yang baik secara sengaja maupun tidak sengaja diekspos (Barile, 2010; Wirasuta dan Niruri, 2012)

3. Toksikologi ekonomi

Merupakan cabang toksikologi yang menguraikan pengaruh berbahaya zat kimia, yang dengan sengaja dipejankan pada jaringan biologi dengan maksud untuk mencapai pengaruh atau efek khas, seperti: obat, zat tambahan makanan dan pestisida. Suatu zat dikatakan racun bila zat tersebut menyebabkan efek yang merugikan pada penggunanya. Namun dalam kehidupan sehari-hari, yang dikatakan racun adalah zat dengan risiko kerusakan yang relatif besar, dalam hal ini perlu diperhatikan bahwa sola dosis *facit venenum* (Paracelsus) diartikan sebagai kehadiran suatu zat yang berpotensi toksik di dalam organisme belum tentu menghasilkan keracunan. Hampir pada setiap manusia dapat dinyatakan jumlah tertentu dari timbel, air raksa, dan *Dichloro-diphenyl-trichloroethane* (DDT). Namun demikian, zat ini tidak menimbulkan gejala keracunan selama jumlah yang diabsorpsi berada di bawah konsentrasi yang toksik. Sebaliknya, bila zat tersebut diabsorpsi dalam jumlah yang besar, maka zat ini dapat menimbulkan gejala keracunan. Berdasarkan uraian di atas dapat disimpulkan bahwa pembuktian racun pada konsentrasi yang subtoksik mempunyai arti penting karena dengan mengetahui adanya bahaya pada saat yang tepat, maka dapat dihindari eksposisi yang lebih lanjut sehingga kerusakan dapat dihindari.

HUBUNGAN DOSIS RESPONS

Pernyataan ini menuntun kita dalam studi mengenai **dosis** dan **respons**. Pada studi dosis dan respons muncul istilah LD_{50} yang akan

Tabel 2. Hubungan antara tingkat alkohol darah dengan efek tertentu

Konsentrasi darah	Respons
20–30 mg%	Sebagian besar mungkin tidak menunjukkan besarnya efek ambang batas
50 mg%	Stimulasi dalam hal perilaku dan peningkatan kepercayaan diri
100 mg%	Koordinasi terganggu, kepribadian berubah, dan sulit untuk memutuskan sesuatu dengan tepat, <i>cut off legal</i> untuk <i>Driving With Influence</i> (DWI)
150 mg%	Selain efek pada 100 mg%, perubahan suasana hati dan erupsi emosional terkait terjadi (setengah dari orang-orang pada tingkat ini jelas mabuk)
200 mg%	Semua fungsi otak terganggu dan individu tersebut secara pasti dapat dinyatakan dalam kondisi mabuk
300 mg%	Individu tipe <i>stuporous</i> yang secara efektif menjalani anestesi
400 mg%	Mulai hadir dalam keadaan koma
> 400 mg%	Kematian akibat pernapasan berhenti

Keterangan: 200 mg% = 250 mg/dl = 2,5 mg/l = 0,250%

dibahas lebih rinci pada bagian ini. Sangat penting untuk dicatat bahwa perilaku dosis-respons suatu bahan digambarkan sebagai, peningkatan dosis akan meningkatkan efek sampai efek maksimal tercapai (apapun efek tersebut).

Pada tahapan ini, konsep dosis-respons dapat dipermudah dengan penggambaran mengenai efek alkohol terhadap manusia seperti yang ditunjukkan dalam Tabel 1. Dapat diketahui bahwa peningkatan dosis alkohol menunjukkan efek yang semakin jelas dan berat. Dalam hal ini, efek dinyatakan sebagai respons.

LD₅₀ menunjukkan dosis berbahaya, sedangkan 50 persen, merupakan dosis dengan zat kimia yang dapat membunuh 50 persen bagi siapapun yang mengonsumsinya. LD₅₀ rendah untuk zat kimia menandakan bahwa dibandingkan dengan senyawa lain, dibutuhkan bahan kimia yang lebih sedikit untuk menyebabkan keracunan, lebih *potent* atau dalam bahasa yang lebih umum dapat dikatakan lebih beracun. Sebagai contoh, LD₅₀ untuk beberapa zat kimia dinyatakan dalam istilah dosis per kilogram dari berat badan sebagai berikut:

1. *Glyphosate* (Roundup) 5.600 mg/kg
2. Meja garam (Natrium klorida) 2.400 mg/kg

3. <i>Pseudoephedrine</i>	660 mg/kg
4. <i>Acetaminophen (Tylenol)</i>	500 mg/kg
5. <i>Chlorpyrifos (Dursban)</i>	18 mg/kg
6. Sodium sianida	10 mg/kg
7. <i>VX nerve gas</i>	1 mg/kg
8. Racun <i>anemone</i> laut	0,001 mg/kg

KLASIFIKASI BERDASARKAN TOKSIKAN

Ada tiga cara besar untuk mengategorikan senyawa racun, yaitu berdasarkan sifat kimia, sumber paparan, dan efeknya dalam kesehatan manusia, sehingga membantu kita dalam memahami toksikologi.

Kategori Senyawa Racun Berdasarkan Sifat Kimia

Berdasarkan daya hantar panas dan listriknya, semua unsur-unsur kimia yang terdapat dalam susunan Berkala Unsur dapat dibagi atas dua golongan yaitu golongan logam dan non logam. Berdasarkan identitasnya, unsur logam dibagi menjadi dua, yaitu unsur logam ringan (memiliki densitas kurang dari 5 gram/cm³) dan unsur logam berat (memiliki densitas lebih besar dari 5 gram/cm³).

Logam berat adalah unsur-unsur kimia dengan bobot jenis lebih besar dari 5gr/cm³, terletak di sudut kanan bawah sistem periodik, mempunyai afinitas yang tinggi terhadap unsur S, dan bernomor atom 22 sampai 92 dari periode 4 sampai 7. Aplikasi yang bervariasi baik pada industri, domestik, agrikultur, medis dan teknologi mengarah pada distribusi yang sangat luas di lingkungan, sehingga perlu lebih dipikirkan efek potensial yang mungkin terjadi pada kesehatan dan lingkungan. Adapun sifat-sifat logam secara umum dapat disebutkan sebagai berikut:

1. Sulit didegradasi sehingga mudah terakumulasi dalam lingkungan perairan dan keberadaannya secara alami sulit terurai (dihilangkan).
2. Dapat terakumulasi dalam organisme termasuk kerang dan ikan, dan akan membahayakan kesehatan manusia yang mengonsumsi organisme tersebut.
3. Mudah terakumulasi di sedimen sehingga konsentrasinya selalu lebih tinggi dari konsentrasi logam dalam air, akibatnya sedimen dapat menjadi sumber pencemar potensial dalam skala waktu tertentu.

Keberadaan logam di badan perairan dipengaruhi oleh beberapa faktor lingkungan di antaranya adalah suhu, pH, dan salinitas. Dalam lingkungan perairan, bentuk logam antara lain berupa ion bebas, pasangan ion organik, dan ion kompleks. Kelarutan logam dalam air dikontrol oleh pH air. Kenaikan pH menurunkan logam dalam air, karena kenaikan pH mengubah kestabilan dari bentuk karbonat menjadi hidroksida yang membentuk ikatan dengan partikel pada air, sehingga akan mengendap membentuk lumpur (Palar, 1994).

Miller *et al.* (1995), menyatakan bahwa kepekatan garam yang tinggi, yaitu kation alkali dan alkalin dapat bersaing untuk penyerapan pada partikel padat dengan cara mengganti ion logam yang telah diserap. Menurut Widowati *et al.* (2008), penggunaan logam sebagai bahan baku berbagai jenis industri untuk memenuhi kebutuhan manusia akan memengaruhi kesehatan manusia melalui 2 jalur, yaitu:

1. Kegiatan industri akan menambah polutan logam dalam lingkungan udara, air, tanah, dan makanan.
2. Perubahan biokimia logam sebagai bahan baku berbagai jenis industri dapat memengaruhi kesehatan manusia.

Logam berat sebagai polutan dapat menimbulkan efek gangguan terhadap kesehatan manusia, tergantung bagian mana dari logam berat tersebut yang terikat dalam tubuh serta besarnya dosis paparan yang masuk ke dalam jaringan tubuh makhluk hidup melalui beberapa jalan, yaitu: saluran pernapasan, pencernaan, dan penetrasi melalui kulit. Di dalam tubuh, logam diabsorpsi oleh darah dan berikatan dengan protein darah yang kemudian didistribusikan ke seluruh jaringan tubuh. Akumulasi logam yang tertinggi biasanya terjadi dalam proses detoksifikasi (hati) dan ekskresi (ginjal). Akumulasi logam berat dalam tubuh organisme tergantung pada konsentrasi logam berat dalam air/lingkungan, suhu, keadaan spesies, dan aktivitas fisiologis (Connel dan Miller 1995).

Toksisitas logam berat tersebut tergantung pada beberapa faktor, termasuk dosis, rute paparan, spesies bahan kimia, seperti juga umur, jenis kelamin, genetik, dan status nutrisi dari individu yang terpapar. Efek toksik dari logam berat mampu menghalangi kerja enzim sehingga mengganggu metabolisme tubuh, menyebabkan alergi, bersifat mutagen, teratogen atau karsinogen bagi manusia maupun hewan (Widowati *et al.*, 2008).

Sifat logam berat sangat unik, tidak dapat dihancurkan secara alami dan cenderung terakumulasi dalam rantai makanan melalui proses biomagnifikasi. Dalam perairan, logam berat dapat ditemukan dalam bentuk terlarut dan tidak terlarut. Logam berat terlarut adalah logam yang membentuk kompleks dengan senyawa organik dan anorganik, sedangkan logam berat yang tidak terlarut merupakan partikel-partikel yang berbentuk koloid dan senyawa kelompok metal yang teradsorpsi pada partikel-partikel yang tersuspensi (Purnama, 2009).

Pembagian Logam Berat Berdasarkan Sudut Pandang Toksikologi

Jenis pertama adalah **logam berat esensial**, di mana keberadaannya dalam jumlah tertentu sangat dibutuhkan oleh organisme hidup, namun dalam jumlah yang berlebihan dapat menimbulkan efek racun. Contoh logam berat ini adalah Zn, Cu, Fe, Co, Mn, dan lain sebagainya. Jenis kedua adalah **logam berat tidak esensial atau beracun**, di mana keberadaannya dalam tubuh masih belum diketahui manfaatnya atau bahkan dapat bersifat racun, seperti Hg, Cd, Pb, Cr, Ni dan lain-lain (Darmono, 1995). Logam berat ini dapat mencemari lingkungan.

Sebagian dari logam berat bersifat esensial bagi organisme air untuk pertumbuhan dan perkembangan hidupnya, antara lain dalam pembentukan hemoglobin dalam sistem darah dan enzimatis pada biota. Akan tetapi, bila jumlah dari logam berat masuk ke dalam tubuh dengan jumlah berlebih, maka akan berubah fungsi menjadi racun bagi tubuh (Darmono, 1995). Berdasarkan sifat kimia dan fisiknya, tingkat atau daya racun logam berat terhadap hewan air dapat diurutkan (dari tinggi ke rendah) sebagai berikut merkuri (Hg), kadmium (Cd), seng (Zn), timbel (Pb), krom (Cr), nikel (Ni), dan kobalt (Co). Daftar urutan toksisitas logam paling tinggi ke paling rendah terhadap manusia yang mengonsumsi ikan adalah sebagai berikut: $Hg^{2+} > Cd^{2+} > Ag^{2+} > Ni^{2+} > Pb^{2+} > As^{2+} > Cr^{2+} > Sn^{2+} > Zn^{2+}$.

Pengelompokan logam berat didasarkan pada:

1. Tinggi rendahnya racun, yaitu (Darmono, 1995):
 - a. Bersifat toksik tinggi yang terdiri atas unsur Hg, Cd, Pb, Cu, dan Zn.
 - b. Bersifat toksik sedang terdiri atas unsur Cr, Ni, dan Co.
 - c. Bersifat toksik rendah terdiri atas unsur Mn dan Fe.

2. Urutan daya racun, yaitu:
 - a. Kelas B, yaitu sangat beracun seperti Hg, Pb, Sn, dan Cu:
 - 1) Paling efektif untuk berikatan dengan gugus sulfhidril (-SH).
 - 2) Dapat menggantikan posisi ion logam antara.
 - 3) Bersama dengan logam antara dapat larut dengan lemak: mampu berpenetrasi pada membran sel sehingga ion logam dapat menumpuk/terakumulasi, contoh: Hg, Pb, dan Sn).
 - 4) Dalam *metalloprotein* menunjukkan reaksi redoks: Cu^{2+} dan Cu^{+3}
 - b. Kelas antara, yaitu daya racun sedang seperti Ni dan Zn
 - c. Kelas A, yaitu daya racun rendah seperti Mg
3. Mekanisme terjadinya keracunan logam berat

Dalam bidang kesehatan kerja, dikenal istilah keracunan akut dan keracunan kronis. Keracunan akut didefinisikan sebagai suatu bentuk keracunan yang terjadi dalam jangka waktu yang singkat atau sangat singkat. Peristiwa keracunan akut ini terjadi apabila individu atau biota secara tidak sengaja menghirup atau menelan bahan beracun dalam jumlah yang besar. Adapun keracunan kronis didefinisikan dengan terhirup atau tertelannya bahan beracun dalam dosis rendah tetapi dalam jangka waktu yang panjang.

Kasus-kasus keracunan yang disebabkan oleh logam berat, sering terjadi pada orang-orang yang bekerja dalam bidang industri, laboratorium, bidang pertanian, dan pembangunan. Peristiwa keracunan itu biasanya disebabkan oleh kelalaian penderita ataupun oleh kecelakaan kerja seperti:

 - a. Memblokir atau menghalangi kerja gugus fungsi biomolekul esensial untuk proses biologi, seperti protein dan enzim
 - b. Menggantikan ion-ion logam esensial yang terdapat dalam molekul terkait
 - c. Mengadakan modifikasi atau perubahan bentuk gugus aktif yang dimiliki oleh biomolekul

Kategori Senyawa Racun Berdasarkan Sumber Bahan Pencemar Logam Berat

Logam berat adalah komponen alamiah lingkungan yang mendapatkan perhatian berlebih akibat ditambahkan ke dalam tanah dalam jumlah yang

semakin meningkat dan bahaya yang mungkin ditimbulkan. Limbah Logam Berat atau *heavy metal* termasuk golongan limbah B3 (Limbah atau Bahan Berbahaya dan Beracun). Berdasarkan BAPEDAL (1995), B3 adalah setiap bahan sisa (limbah) suatu kegiatan proses produksi yang mengandung B3 karena sifat (*toxicity, flammability, reactivity, dan corrosivity*) serta konsentrasi atau jumlahnya yang baik secara langsung maupun tidak langsung dapat merusak, mencemarkan lingkungan, atau membahayakan kesehatan manusia.

Logam-logam berat pada umumnya bersifat racun sekalipun dalam konsentrasi rendah. B3 adalah isu lingkungan yang menjadi perhatian banyak pihak, utamanya bagi industri-industri di tanah air. Masalah limbah logam berat sangat serius diperhatikan mengingat dampak yang ditimbulkannya begitu nyata bagi kehidupan makhluk hidup, termasuk manusia. Adapun senyawa racun berdasarkan sumber bahan pencemar dapat dikategorikan sebagai berikut:

1. Sumber dari Alam

- a. Kadar Pb yang secara alami dapat ditemukan dalam bebatuan sekitar 13 mg/kg. Khusus Pb yang tercampur dengan batu fosfat dan terdapat di dalam batu pasir (*sand stone*) kadarnya lebih besar yaitu 100 mg/kg. Pb yang terdapat di tanah berkadar sekitar 5–25 mg/kg dan di air bawah tanah (*ground water*) berkisar antara 1–60 µg/L. Secara alami Pb juga ditemukan di air permukaan. Kadar Pb pada air telaga dan air sungai adalah sebesar 1–10 µg/L. Dalam air laut, kadar Pb lebih rendah daripada dalam air tawar. Laut bermuda yang dikatakan terbebas dari pencemaran mengandung Pb sekitar 0,07 µg/L. Kandungan Pb dalam air danau dan sungai di USA berkisar antara 1–10 µg/L. Secara alami, Pb juga ditemukan di udara yang kadarnya berkisar antara 0,0001–0,001 µg/m³. Tumbuh-tumbuhan termasuk sayur-mayur dan padi-padian dapat mengandung Pb, penelitian yang dilakukan di USA menunjukkan kadarnya berkisar antara 0,1–1,0 µg/kg berat kering.
- b. Kadar *cadmium* (Cd) dalam strata lingkungan, Cd dan persenyawaannya ditemukan di banyak lapisan lingkungan. Seperti pada daerah-daerah penimbunan sampah, aliran air hujan, dan air buangan. Kadmium masuk ke dalam *freshwater* dari sumber yang berasal dari industri. Air sungai dan irigasi untuk pertanian yang

mengandung kadmium akan terjadi penumpukan pada sedimen dan lumpur. Sungai dapat mentranspor kadmium pada jarak hingga 50 km dari sumbernya. Kadmium dalam tanah bersumber dari alam dan sumber antropogenik. Kadmium yang berasal dari alam berasal dari batuan atau material lain seperti *glacial* dan *alluvium*. Kadmium yang terdapat dalam tanah berasal dari antropogenik, yaitu dari endapan penggunaan pupuk dan limbah. Sebagian besar kadmium dalam tanah berpengaruh pada pH, larutan materi organik, logam yang mengandung oksida, tanah liat, dan zat organik zat anorganik. Rata-rata kadar kadmium alamiah di kerak bumi sebesar 0,1–0,5 ppm.

2. Sumber dari Industri

Industri yang berpotensi sebagai sumber pencemaran Pb adalah semua industri yang memakai Pb sebagai bahan baku maupun bahan penolong, misalnya:

- a. Industri pengecoran maupun pemurnian, menghasilkan timbel konsentrat (*primary lead*) dan *secondary lead* yang berasal dari potongan logam (*scrap*).
- b. Industri baterai banyak menggunakan logam Pb, terutama *lead antimony alloy* dan *lead oxides* sebagai bahan dasarnya.
- c. Industri bahan bakar banyak menggunakan Pb berupa *tetra ethyl lead* dan *tetra methyl lead* sebagai *anti knock* pada bahan bakar, sehingga baik industri maupun bahan bakar yang dihasilkan merupakan sumber pencemaran Pb.
- d. Industri kabel memerlukan Pb untuk melapisi kabel. Saat ini pemakaian Pb di industri kabel mulai berkurang, walaupun masih digunakan campuran logam Cd, Fe, Cr, Au dan As yang juga membahayakan untuk kehidupan makhluk hidup.
- e. Industri kimia menggunakan bahan pewarna. Pada industri ini, seringkali dipakai Pb karena toksisitasnya relatif lebih rendah jika dibandingkan dengan logam pigmen yang lain. Sebagai pewarna merah pada cat biasanya dipakai *red lead*, sedangkan untuk warna kuning dipakai *lead chromate*.
- f. Limbah Industri pengecoran logam dan semua industri menggunakan Hg sebagai bahan baku maupun bahan penolong seperti industri klor alkali, peralatan listrik, cat, termometer,

tensimeter, industri pertanian, dan pabrik detonator. Kegiatan lain yang merupakan sumber pencemaran Hg adalah praktik dokter gigi yang menggunakan amalgam sebagai bahan penambal gigi. Selain itu, bahan bakar fosil juga merupakan sumber Hg pula.

3. Sumber dari Transportasi

Hasil pembakaran dari bahan tambahan (aditif) Pb pada bahan bakar kendaraan bermotor menghasilkan emisi Pb anorganik. Logam berat Pb yang bercampur dengan bahan bakar tersebut akan bercampur dengan oli dan melalui proses di dalam mesin sehingga logam berat Pb akan keluar dari knalpot bersama dengan gas buang lainnya.

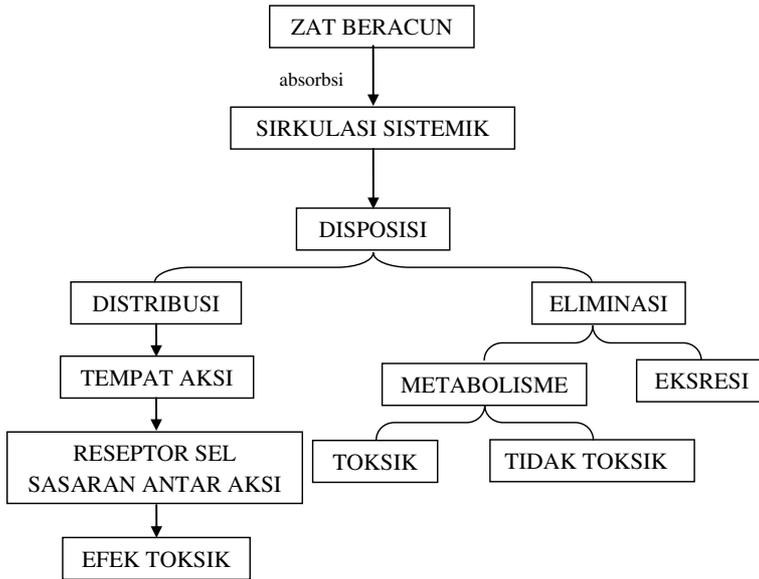
PENGARUH PAPARAN BAHAN TOKSIK DALAM TUBUH

Setelah terpapar xenobiotik (zat kimia asing dalam tubuh), langkah berikutnya yang menentukan respons dengan bahan kimia adalah **absorpsi dalam tubuh, distribusi pada tubuh, metabolisme, dan ekskresi**, sehingga **efek toksik** akan muncul. Pemahaman tentang risiko dari terpaparnya bahan kimia dan bagaimana mengurangi risiko tersebut memerlukan pemahaman **toksikokinetika**. Toksikokinetika merupakan ilmu yang mempelajari mengenai kinetika zat toksik atau mempelajari pengaruh tubuh terhadap zat toksik. Suatu kerja toksik pada umumnya merupakan hasil dari sederetan proses fisika, biokimia, dan biologi yang sangat rumit dan kompleks.

MEKANISME KERJA ZAT TOKSIK

Suatu kerja toksik pada umumnya adalah hasil dari sejumlah besar proses, sebagiannya sangat kompleks. Pada berbagai kerja toksik, mekanisme kerjanya dapat dibedakan atas dua jenis, yaitu:

1. Kerja toksik, yang dilandasi oleh interaksi kimia antara suatu zat atau metabolitnya dengan substrat biologi dalam pengertian pembentukan suatu ikatan kimia kovalen atau berasaskan suatu perubahan kimia dari substrat biologi sebagai akibat dari suatu perubahan kimia zat. Mekanisme ini jarang terjadi untuk zat yang digunakan sebagai terapeutik.
2. Efek toksik, karena terjadi interaksi yang reversibel antara zat asing dengan substrat biologi. Hal ini mengakibatkan suatu perubahan



Gambar 4. Mekanisme kerja zat toksik

fungsi, yang lazimnya hilang bila zat tersebut dieliminasi dari plasma. Kerja farmakodinamika kebanyakan obat bertumpu pada interaksi yang reversibel. Zat yang bekerja bolak-balik, diutamakan dalam terapi karena mereka kemudian meninggalkan organisme, setelah bekerja tanpa menimbulkan kerusakan kimia yang berlangsung lama.

FASE KERJA TOKSIKAN

Adapun rute penyerapan zat toksik ini melalui 3 cara yaitu:

1. *Ingestion* (toksikan dimodifikasi oleh enzim, pH, dan mikroba).
2. *Respiration* (toksikan yang masuk melalui udara/*airborne toxicants*).
3. *Body surface* (toksikan yang larut dalam lemak seperti *carbon tetrachloride* dan *organophosphate*)

Suatu kerja toksik pada umumnya merupakan hasil dari sederetan proses fisika, biokimia, dan biologi yang sangat rumit dan kompleks. Proses ini umumnya dikelompokkan ke dalam tiga fase yaitu: fase eksposisi, fase toksokinematika, dan fase toksodinamika yang akan dijelaskan sebagai berikut.

1. Fase Eksposisi

Fase eksposisi disebut juga fase farmasetika. Pada fase eksposisi, toksikan dapat diubah melalui reaksi kimia menjadi senyawa yang lebih toksik atau kurang toksik dari senyawa awal. Apabila objek biologi mengalami kontak dengan suatu zat kimia, maka efek biologi atau efek toksik hanya akan terjadi setelah zat tersebut terabsorpsi. Absorpsi suatu zat sangat tergantung pada konsentrasi dan jangka waktu kontak antara zat yang terdapat dalam bentuk yang dapat diabsorpsi dengan permukaan organisme yang berkemampuan untuk mengabsorpsi zat. Zat kimia yang dapat terabsorpsi umumnya bagian zat yang berada dalam bentuk terlarut dan molekulnya terdispersi. Pada obat disebut farmasetika yaitu bagian dari dosis zat aktif yang tersedia untuk diabsorpsi. Pada pencemaran lingkungan disebut dosis efektif, yaitu bagian dosis yang dapat diabsorpsi yang akan menentukan derajat eksposisi yang efektif.

Apabila organisme air mengalami kontak dengan zat kimia toksik, maka jenis zat toksik tersebut berpengaruh terhadap daya absorpsi dan toksisitasnya. Selama fase eksposisi, zat kimia toksik dapat berubah menjadi senyawa yang lebih toksik atau kurang toksik melalui reaksi kimia tertentu.

2. Fase Toksikokinetika

Terdapat dua proses yang berperan penting pada fase toksikokinetika atau farmakokinetika:

- a. Invasi/transpor (absorpsi, distribusi, dan ekskresi) dan evasi (biotransformasi dan ekskresi) yang sangat menentukan daya kerja zat. Pada fase toksokinetika akan dapat ditentukan jumlah molekul yang dapat mencapai reseptor. Proses transpor zat kimia dalam tubuh organisme dapat berlangsung melalui:
 - 1) Transpor pasif yaitu pengangkutan zat kimia melalui difusi pasif zat kimia terlarut melintasi membran sel. Laju difusi dipengaruhi oleh gradien konsentrasi di kedua sisi membran sel dan juga dipengaruhi oleh tetapan difusi zat.
 - 2) Transpor aktif yaitu pengangkutan melalui sistem transpor khusus dengan bantuan molekul pengemban atau molekul pembawa. Jumlah molekul yang dapat ditransportasi persatuan waktu

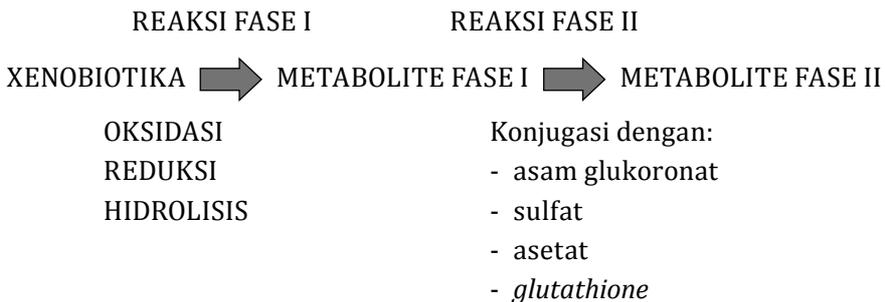
tergantung pada kapasitas sistem yaitu jumlah tempat ikatan dan angka pertukaran tiap-tiap tempat ikatan tersebut. Apabila konsentrasi zat kimia dalam sistem transpor terus menerus meningkat, maka akhirnya akan tercapai suatu titik jenuh sehingga laju transpor tidak meningkat terus menerus tetapi akan mencapai titik maksimum.

- b. Perubahan metabolik atau biotransformasi dapat dibedakan menjadi dua fase reaksi yaitu reaksi fase I (reaksi penguraian) dan reaksi fase II (reaksi konjugasi). Reaksi penguraian meliputi pemutusan hidrolitik, oksidasi, dan reduksi. Reaksi penguraian akan menghasilkan atau membentuk zat kimia dengan gugus polar yaitu gugus —OH,—NH₂—NH₂ atau —COON. Pada reaksi konjugasi, zat kimia yang memiliki gugus polar akan dikonjugasi dengan pasangan reaksi yang terdapat dalam tubuh organisme sehingga berubah menjadi bentuk terlarut dalam air dan dapat diekskresikan oleh ginjal. Reaksi konjugasi umumnya bersifat reaksi detoksifikasi.

Berikut dijelaskan masing-masing proses pada fase toksikokinetika:

- a. Absorpsi

Sekali seseorang berkontak dengan senyawa toksik, maka senyawa tersebut akan mendapatkan akses masuk ke dalam tubuh. Hal ini tidak cukup bagi senyawa untuk hanya dapat berkontak dengan kulit, terhirup ke paru-paru, atau memasuki jalan intestinal, tetapi senyawa tersebut juga harus benar-benar melintasi penghalang biologis dan setiap karakteristik jalur penghambat yang memengaruhi absorpsi.



Gambar 5. Skema fase toksikokinetika pada proses biotransformasi

Sistem gastrointestinal dibentuk untuk absorpsi nutrisi dan memiliki area penampang yang luas dengan beberapa mekanisme transpor. Sayangnya, senyawa toksik dapat mengambil manfaat dari sistem ini untuk masuk ke dalam tubuh. Toksik dapat diabsorpsi dari alveolus pada paru. Alveolus adalah fungsi unit dari paru dan tempat untuk pertukaran gas antara udara dan suplai darah. Alveolus memperbolehkan difusi dari cairan atau air dari suatu senyawa. Sebagai tambahan, senyawa cairan air larut pada dinding mukosa dan selanjutnya akan diabsorpsi. Gas cairan lemak juga dapat melintasi aliran darah pada alveolus. Partikel besar dan tetesan aerosol akan diberikan pada bagian atas dari paru di mana silia mencoba untuk mengeluarkannya. Partikel kecil dan aerosol menembus lebih dalam, mencapai alveolus tempat absorpsi yang paling efisien. Kulit menggambarkan kunci rute ketiga dari terpaparnya toksik. Meskipun kulit berguna sebagai penahan dari toksik yang berupa cairan, toksik cairan lemak juga benar-benar dapat menembus kulit dan aliran darah.

b. Distribusi

Sekali memasuki aliran darah, toksik akan berdistribusi ke dalam tubuh. Jika toksik berupa cairan lemak, kadang akan terbawa pada lingkungan cairan dari aliran darah yang berhubungan dengan protein darah seperti albumin. Toksik mengikuti aturan difusi, berpindah dari area dengan konsentrasi tinggi ke area dengan konsentrasi rendah. Bahan kimia yang diabsorpsi pada intestinal lalu didorong menuju hati melalui vena porta pada proses yang disebut *first-pass*, dan mungkin akan masuk pada metabolisme. Jumlah yang terbatas dari bahan kimia akan diekskresi oleh ginjal atau empedu.

c. Metabolisme

Beberapa toksik akan memasuki perubahan metabolik atau biotransformasi, yaitu proses yang diperantarai oleh enzim. Sebagian besar biotransformasi terbentuk pada hati yang terdapat banyak enzim metabolik. Semua sel pada tubuh memiliki kemampuan untuk memetabolisme xenobiotik. Secara umum, transformasi metabolik akan menghasilkan polar dan sedikit cairan lemak. Produk metabolik adalah cairan pada urine yang memfasilitasi ekskresi. Contohnya, benzena dioksidasi menjadi fenol dan *glutathione* yang berkombinasi dengan halogen menjadi non toksik dan asam merkapturik metabolik.

Bagaimanapun, transformasi metabolik akan menghasilkan peningkatan produksi toksik. Suatu contoh oksidasi metanol (senyawa non toksik bentuk asli) menjadi formaldehida (senyawa yang sedikit toksik, terutama pada saraf optik).

d. Ekskresi

Biotransformasi cenderung membuat senyawa menjadi lebih polar dan kurang larut dalam lemak. Pada umumnya reaksi biotransformasi mengubah xenobiotik lipofil menjadi senyawa yang lebih polar sehingga akan lebih mudah diekskresi dari dalam tubuh organisme. Karena sel pada umumnya lebih lipofil dari pada lingkungannya, maka senyawa-senyawa lipofil akan cenderung terakumulasi di dalam sel. Senyawa lipofil ini akan tinggal dalam waktu yang cukup di dalam tubuh, yaitu terdeposisi di jaringan lemak. Pada prinsipnya senyawa yang hidrofil akan dengan mudah terekskresi melalui ginjal. Ekskresi ini adalah jalur utama eliminasi xenobiotik dari dalam tubuh. Oleh sebab itu, oleh tubuh sebagian besar senyawa-senyawa lipofil terlebih dahulu diubah menjadi senyawa yang lebih bersifat hidrofil, agar dapat dibuang dari dalam tubuh. Bioakumulasi xenobiotik di dalam sel pada tingkat yang lebih tinggi dapat mengakibatkan keracunan sel (sitotoksik), namun melalui reaksi biotransformasi terjadi penurunan kepolaran xenobiotik sehingga akan lebih mudah diekskresi dari dalam sel, oleh sebab itu keracunan sel akan dapat dihindari. Karena hal inilah, kemudian didapatkan keuntungan, yaitu bahwa racun dapat lebih mudah dikeluarkan dari tubuh.

Jalur utama ekskresi racun dan metabolik yaitu melalui ginjal.

Ginjal memetabolisme racun dengan cara yang sama pada saat metabolisme larutan serum, yaitu melalui filtrasi pasif glomerulus, difusi pasif tubular, dan sekresi aktif tubular. Molekul yang lebih kecil dapat mencapai tubulus melalui filtrasi pasif glomerulus, hal ini dikarenakan pori-pori kapiler glomerulus dapat memungkinkan molekul dengan ukuran sampai sekitar 70.000 Dalton untuk melewatinya. Namun, molekul tersebut haruslah molekul yang tidak memiliki ikatan dengan protein serum besar, dikarenakan molekul yang berikatan dengan protein serum besar harus melalui sekresi aktif pada tubular untuk dapat dikeluarkan.

Aparatus sekretori tubular tampak memiliki proses terpisah baik untuk anion organik maupun kation organik, dan seperti sistem transportasi aktif lainnya, proses ini juga dapat mengalami saturasi dan pemblokiran kompetitif. Akhirnya, difusi pasif pada tubulus hanya dapat dilewati oleh serum sampai batas tertentu saja, terutama pada basa organik tertentu. Difusi pasif juga terjadi pada arah yang berlawanan, yaitu dari tubulus ke serum. Seperti jalur membran lainnya yang telah dibahas sebelumnya, molekul yang larut lemak akan diserap jauh lebih cepat daripada molekul polar dan ion pada lumen, hal inilah yang kemudian menjadi alasan mengapa zat basa urine dapat mempercepat ekskresi asam. Volume harian pada filtrat yang dihasilkan adalah sekitar 200 liter, yaitu lima kali total air dalam tubuh, hal ini menandakan bahwa proses filtrasi benar-benar efisien.

Organ ekskresi utama kedua adalah hati. Hati menempati posisi strategis karena merupakan sirkulasi portal yang berguna untuk mengirimkan senyawa yang akan diserap oleh saluran cerna. Selanjutnya, perfusi yang terjadi secara terus-menerus pada hati dan struktur kapiler akan mengakibatkan terjadinya filtrasi dalam darah. Jadi, ekskresi pada empedu berlangsung secara cepat dan efisien. Ekskresi bilier dianalogikan seperti sekresi pada tubulus renalis. Terdapat sistem transportasi khusus untuk asam organik, basa organik, senyawa netral, dan logam. Ini semua merupakan sistem transportasi aktif dengan kemampuan untuk membendung ikatan molekul protein. Pada akhirnya, pengambilan kembali zat yang telah larut dalam lemak dapat terjadi setelah sekresi, yakni melalui dinding usus.

Racun yang disekresi bersama empedu masuk ke saluran pencernaan dan sedikit direabsorpsi untuk kemudian disekresikan bersama kotoran. Bahan yang tertelan dan tidak diserap, serta bahan-bahan yang terbawa menuju ke saluran pernapasan juga ikut dikeluarkan bersama feses. Semua ini dapat terjadi karena adanya proses difusi pasif melalui dinding saluran pencernaan, meskipun mekanisme ini bukanlah mekanisme utama ekskresi.

Gas volatil (mudah menguap) dan uap diekskresikan terutama oleh paru-paru. Proses ini merupakan salah satu contoh dari difusi pasif, yang diatur oleh perbedaan antara plasma dan tekanan uap air pada alveolus. Gas volatil sangat larut dalam lemak dan akan bertahan dalam reservoir tubuh untuk beberapa waktu, kemudian bermigrasi dari jaringan adiposa menuju

plasma, kemudian menuju ke alveolus. Gas volatil yang kurang larut lemak akan dikeluarkan melalui ekshalasi saat terjadinya penurunan level plasma ke udara ambien. Menariknya, alveolus dan bronkus dapat mengalami kerusakan ketika uap seperti bensin dihembuskan, bahkan jika paparan awal terjadi perkutan atau rasa seperti menelan.

Jalur ekskresi lain, meskipun jumlahnya kecil (yang diekskresikan kecil artinya logam tidak seluruhnya dapat diekskresikan), namun masih dianggap penting karena berbagai alasan tertentu. Terjadinya ekskresi pada Air Susu Ibu (ASI) jelas akan menimbulkan risiko untuk bayi. Hal ini karena air susu lebih asam (pH 6,5) daripada serum, di mana senyawa dasar terkonsentrasi di dalam susu. Selain itu, karena kandungan lemak yang tinggi pada payudara (3–5%) dapat menyebabkan zat-zat berbahaya yang larut dalam lemak dan terkandung di dalam payudara seperti DDT, juga dapat ditransferkan kepada bayi. Beberapa racun, terutama logam, diekskresikan dalam keringat atau tertimbun dalam lapisan rambut, yang mungkin digunakan dalam diagnosis. Beberapa bahan yang disekresi dalam air liur juga dapat menimbulkan bahaya pada saluran pencernaan.

Untuk mengetahui bagaimana toksikokinetika dari suatu senyawa, maka perlu dilakukan penilaian terhadap paparan yang dihasilkan. Penilaian ini melibatkan ahli epidemiologi yang nantinya akan mempelajari kejadian suatu penyakit tertentu pada masyarakat sekitar, dan ahli toksikologi untuk mengetahui bagaimana senyawa tersebut masuk ke dalam tubuh dan peristiwa apa yang akan terjadi setelah itu.

Misal, senyawa X yang dideteksi merupakan produk samping dari suatu industri. Senyawa ini dapat diubah melalui reaksi kimia menjadi senyawa yang lebih toksik atau kurang toksik dari senyawa awal. Kemudian terhirup dan masuk ke dalam paru-paru untuk selanjutnya melintasi membran alveolus dan memasuki sirkulasi paru-paru. Setelah itu, menuju ke vena paru pada sisi kiri jantung dan kemudian menuju ke seluruh tubuh. Sebagian besar senyawa akan menuju ke hati, tempat di mana senyawa tersebut dapat diaktifkan menjadi epoksida reaktif, kemudian menuju ke ginjal dan diserap bersama dengan garam dan senyawa polar lain, lalu diangkat melintasi membran sel dari tubulus proksimal. Sebagian ada yang terakumulasi dan merusak makromolekul seluler.

Jika ahli toksikologi dapat menunjukkan bahwa senyawa X tersebut merusak ginjal dan ahli epidemiologi dapat mengidentifikasi bahwa

peningkatan paparan berkaitan dengan kejadian gagal ginjal dalam populasi tersebut, maka langkah-langkah regulasi dapat diambil untuk menghilangkan atau membatasi penggunaan senyawa ini. Toksikologi juga dapat sangat berguna untuk memantau perkembangan senyawa baru. Jika ahli toksikologi dapat menunjukkan bahwa senyawa baru (senyawa Z) memiliki efek pada tikus atau mencit, dan efek ini sama dengan efek yang dihasilkan oleh senyawa X, maka hal itu sangat mungkin untuk menunjukkan toksisitas yang sama pada manusia, sehingga pemilik pabrik diharapkan lebih bijaksana untuk menghentikan pengembangan senyawa tersebut. Pemahaman terhadap mekanisme ini juga dapat mengarah pada pengembangan bahan kimia serta obat-obatan yang lebih aman.

Genetik, lingkungan, dan fisiologis adalah faktor-faktor yang dapat memengaruhi reaksi biotransformasi (metabolisme). Faktor terpenting adalah genetik yang menentukan polimorfisme dalam oksidasi dan konjugasi dari xenobiotik, penggunaan dengan obat-obatan secara bersamaan, paparan polutan atau bahan kimia lain dari lingkungan, kondisi kesehatan dan umur. Faktor-faktor ini diduga bertanggung jawab terhadap penurunan efisiensi biotransformasi, perpanjangan efek farmakologi, dan peningkatan toksisitas.

3. Fase “Toksikodinamika”

Kerja dari xenobiotik terhadap organ sasaran yang dapat menyebabkan efek meliputi interaksi kimia antara molekul zat toksikan dan tempat kerja spesifik (reseptor). Konsentrasi zat aktif pada tempat sasaran menentukan kekuatan efek biologi yang dihasilkan. Fase toksikodinamika atau farmakodinamika meliputi interaksi antara molekul zat kimia toksik dengan tempat kerja spesifik yaitu reseptor, yang merupakan komponen sel atau organisme yang berinteraksi dengan toksin dan yang mengawali mata rantai peristiwa biokimia menuju terjadinya suatu efek toksik dari toksin yang diamati. Organ target dan tempat kerja tidak selalu sama, sebagai contoh: suatu zat kimia toksik yang bekerja pada sel ganglion pada sistem saraf pusat juga dapat menimbulkan efek kejang pada otot serat lintang.

Konsentrasi zat toksik menentukan kekuatan efek biologi yang ditimbulkan. Semakin tinggi konsentrasi akan meningkatkan potensi efek dari obat tersebut. Jika konsentrasi suatu obat pada jaringan tertentu tinggi, maka berarti tempat tersebut berlaku sebagai tempat sasaran yang

sebenarnya, yaitu tempat zat tersebut bekerja. Konsentrasi suatu toksin/obat pada tempat kerja "tempat sasaran" umumnya menentukan kekuatan efek biologi yang dihasilkan.

Toksikodinamika menentukan jumlah reseptor yang berinteraksi dengan toksikan melalui:

- a. Ikatan/*binding*
- b. Interaksi/*interaction*
- c. Induksi efek toksik/*induction of toxic effects*

Farmakodinamika dalam farmakologi, menjelaskan interaksi dinamis dari racun dengan target biologis dan efek biologisnya. Target biologis, juga dikenal sebagai situs aksi, dapat mengikat protein, saluran ion, DNA, atau berbagai reseptor lainnya. Ketika racun memasuki suatu organisme, maka dapat berinteraksi dengan reseptor-reseptor ini dan menghasilkan perubahan struktural atau fungsional. Mekanisme kerja racun, seperti yang ditentukan oleh sifat kimia bahan beracun, akan menentukan target reseptor apa dan efek toksik keseluruhan pada tingkat sel dan tingkat organisme.

HAL YANG MEMBUAT SENYAWA MENJADI BERACUN

Tidak semua senyawa toksik yang berada di dalam tubuh akan menimbulkan efek. Hal ini dikarenakan bahan toksik harus berinteraksi terlebih dahulu dengan target biologis sehingga dapat menyebabkan kerusakan. Bahan toksik, baik endogen maupun eksogen akan didistribusikan pada organ atau sel tertentu, namun hanya sedikit dari racun tersebut yang menimbulkan efek secara keseluruhan. Biasanya efek yang ditimbulkan hanya bersifat lokal atau dengan kata lain hanya menyebabkan keracunan pada organ atau sel tertentu.

Hal tersebut dapat terjadi dikarenakan adanya perbedaan kadar racun yang tersebar di dalam tubuh, sehingga apabila racun tersebut lebih banyak terdapat pada suatu organ X atau sel X, maka dampak terbesar akan dirasakan oleh organ X atau sel X tersebut. Misalnya, jantung dan paru-paru merupakan organ yang rentan terkontaminasi racun karena keduanya merupakan organ yang menerima volume darah terbesar di antara organ-organ lainnya. Sebaliknya, otak dan testis merupakan organ yang lebih

sulit untuk terkontaminasi oleh racun karena di dalamnya terdapat batas (*barrier*) antara jaringannya dengan darah. Namun, apabila otak telah terkontaminasi oleh racun, maka otak akan sangat sensitif terhadap racun tersebut yang memengaruhi metabolisme energi, karena kebutuhan yang tinggi untuk ATP (Adenosin Trifosfat), sumber energi utama sel.

Beberapa racun berinteraksi dengan target yang dibagi oleh sejumlah sel, jaringan, atau organ yang berbeda. Contoh yang baik dari jenis racun adalah senyawa seperti karbon monoksida dan sianida yang memengaruhi pemanfaatan seluler oksigen atau penyediaan senyawa energi tinggi seperti ATP. Karena setiap sel dan jaringan membutuhkan oksigen dan energi, senyawa ini memiliki kemampuan untuk merusak banyak sel dan jenis jaringan. Namun, sistem organ membutuhkan oksigen dan energi yang paling banyak dan paling rentan terhadap racun ini sehingga jantung dan otak dianggap sensitif terhadap efek racun sianida dan karbon monoksida.

Sebaliknya, beberapa racun lebih selektif dan terutama beracun untuk jenis sel atau sistem organ tertentu. Misalnya, herbisida *paraquat* khusus menargetkan paru-paru melalui penyerapan selektif oleh transporter diamina/poliamina. Setelah di paru-paru, *paraquat* mudah mengalami reaksi oksidasi-reduksi yang menghasilkan radikal bebas. Hal ini dapat mengakibatkan fibrosis paru-paru dan akhirnya kematian, karena kapasitas pernapasan berkurang. Paparan pada manusia kurang dari tiga gram *paraquat* telah terbukti mematikan. Dengan cara analog yang dopaminergik, neurotoxin MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahydropyridine) diubah di otak sehingga menjadi metabolit MPP beracun +(1-metil-4-phenylpyridinium), yang kemudian diangkat ke neuron dopamin oleh transporter dopamin. Sekali di dalam neuron dopamin, MPP + dapat terkonsentrasi dalam mitokondria dan dapat mengurangi ATP seluler sehingga mengakibatkan kematian neuron dopamin.

Racun lainnya secara khusus dirancang untuk menargetkan sistem organ tertentu, seperti halnya dengan insektisida. Kebanyakan insektisida dirancang untuk membunuh serangga melalui *hyper excitation* dari sistem saraf. Misalnya, metabolit okson insektisida organofosfat (malation dan temefos) diprediksi mempunyai efek fisiologis yang menghambat enzim *acetylcholinesterase*. Sayangnya, manusia memiliki enzim *acetylcholinesterase* yang sama dengan serangga yang ditargetkan untuk pemberantasan, sehingga menimbulkan kemungkinan yang dapat membahayakan manusia.

Insektisida organofosfat sering disebut sebagai organofosfat, pertama kali disintesis oleh Gerhardt Schrader, di Jerman, sebelum Perang Dunia II. Schrader berkepentingan untuk mengembangkan pestisida yang efektif, toksisitas tinggi, dan volatilitas dari beberapa senyawa awal sebagai agen senjata kimia. Setelah perang, kepentingan organofosfat sebagai insektisida diperbarui. Setelah melarang pestisida organoklorin pada 1970an, organofosfat menjadi kelas utama pestisida dengan berbagai kegunaan dalam pertanian dan rumah tangga.

Baru-baru ini, misalnya, insektisida malation organofosfat digunakan di kota New York untuk memerangi nyamuk yang diduga membawa virus *West Nile*. Insektisida organofosfat mengerahkan toksisitas mereka dengan menghambat enzim *acetylcholinesterase* dan meningkatkan tingkat *neurotransmitter Acetylcholine*.

Hal ini menyebabkan hiperstimulasi reseptor kolinergik dalam sistem saraf pusat dan perifer, yang mengarah ke tanda-tanda karakteristik keracunan kolinergik: hipersekresi (termasuk diare dan kelebihan produksi air liur, air mata, dan urine), konstriksi pupil, dan spasme saluran udara. Dengan intoksikasi akut, organofosfat menyebabkan kematian melalui depresi pusat pernapasan otak dan kelumpuhan diafragma.

Organofosfat memberikan contoh yang baik dalam kesehatan lingkungan. Banyak dari mereka sangat beracun dan memiliki kegunaan terbatas. Namun, kelas pestisida ini telah membantu mengurangi penyakit yang ditularkan serangga dan kerugian tanaman terkait serangga selama lima puluh tahun terakhir. Semua contoh sebelumnya merupakan toksisitas akut, yang sering terjadi pada dosis tinggi. Namun, manusia lebih sering terkena racun tingkat rendah untuk jangka waktu yang lama, dan meningkatkan kemungkinan toksisitas kronis yang bertentangan dengan toksisitas akut. Contoh toksisitas kronis adalah pengembangan emfisema atau kanker paru-paru karena beberapa tahun merokok. Dalam situasi ini, senyawa yang terkandung dalam asap rokok tidak segera menyebabkan hasil toksik akut. Namun, tahun paparan senyawa dalam asap rokok dapat memenuhi pertahanan pelindung tubuh dan mengakibatkan kerusakan pada paru-paru.

Contoh lain adalah hasil yang mungkin dari paparan jangka panjang dari bahan kimia *Acrylamide*, yang sering digunakan sebagai agen *waterproofing* dan untuk menghilangkan padatan dari air, seperti di pabrik pengolahan limbah. *Acrylamide* adalah *neurotoxicant* yang menyerang saraf sensorik dan motorik, terutama di ekstremitas, dan dapat menyebabkan kerusakan setelah sekali paparan dosis tinggi. Namun, setelah dibuktikan pada hewan laboratorium dan beberapa individu yang pekerjaannya terekspos oleh *acrylamide* jangka panjang, paparan *acrylamide* dengan dosis rendah pun dapat mengakibatkan kerusakan yang serupa. Pada tahun 2002, perhatian yang cukup besar diikuti oleh laporan media dan didapatkan informasi bahwa *acrylamide* terdapat dalam kentang goreng (Gorman, 2002). Penelitian selanjutnya oleh Becalski *et al.* (2003) menemukan bahwa asam amino dan glukosa dalam kentang goreng, dapat bergabung untuk membentuk *acrylamide*.

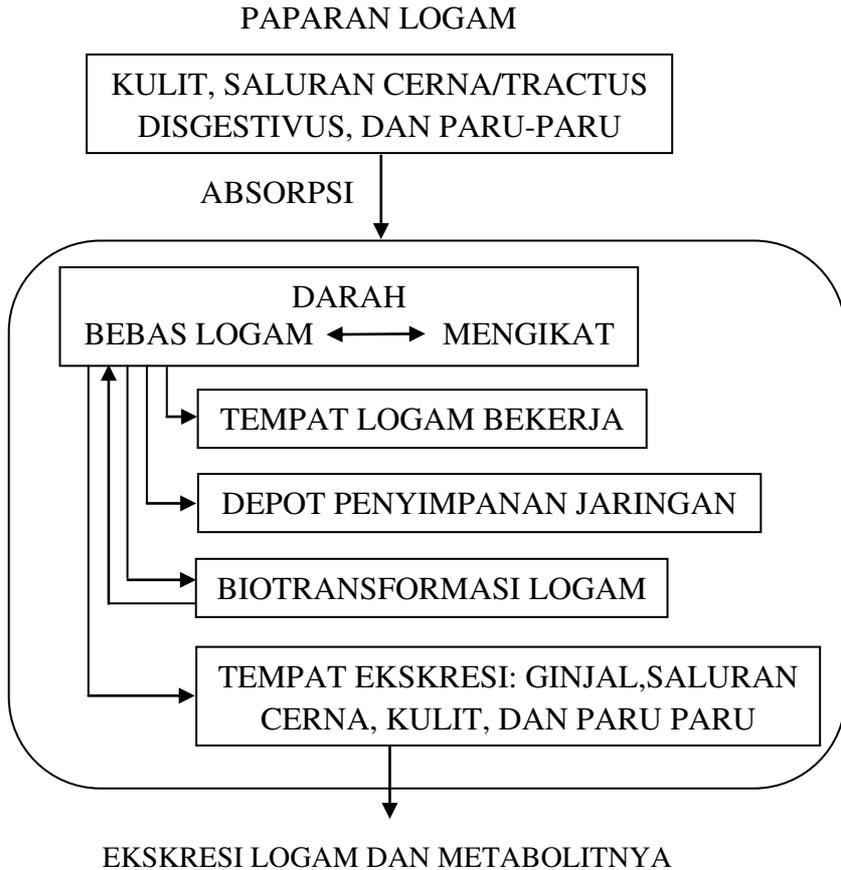
PAPARAN LOGAM

PAPARAN LOGAM DALAM TUBUH

Polusi yang memapar lingkungan maupun tubuh manusia di antaranya berasal dari erosi alamiah dari logam yang terkandung mineral dan sebagai hasil aktivitas manusia seperti *mining, smelting, fossil fuel combustion, and industrial application of metals*, termasuk laboratorium yang memproses Denture dengan bahan dasar tuangan logam untuk bidang kedokteran Gigi. Paparan yang paling tinggi biasanya terjadi di tempat kerja. Selain itu senyawa logam dapat larut dalam air dan akan mudah diserap oleh sayuran dan dikonsumsi oleh binatang.

Paparan dari bermacam-macam toksikan melalui udara, air, dan makanan dalam bentuk makanan tambahan, pestisida, dan polutan dapat mengalami fase eksposisi yang tersusun dari proses absorpsi awal dan fraksi toksin ke dalam bentuk substansi yang aktif. Substansi tersebut akan mengalami fase *toxocyrctic*, di mana substansi tersebut akan didistribusikan pada beberapa organ tubuh melalui darah. Sebagian akan dideposit pada lemak, sebagian dikeluarkan atau terjadi transformasi biologi (Gambar 6).

Logam campur untuk kedokteran gigi didefinisikan sebagai logam yang mengandung dua atau beberapa unsur sekurang-kurangnya satu di antaranya adalah logam dan semuanya sama-sama larut dalam keadaan dicairkan. Meskipun ada beberapa kemiripan antara karakteristik logam murni dengan logam campur, penambahan logam lain pada logam murni dalam hubungannya dengan aspek-aspek dasar tertentu, hasilnya akan lebih kompleks, yang masih belum dipertimbangkan dewasa ini. Sebagai contoh, sebagian besar logam campur memadat pada beberapa kisaran temperatur, bukan pada satu temperatur, seperti logam murni. Di dalam kisaran temperatur ini, terdapat 2 macam fase yaitu fase padat dan cair. Adanya lebih dari satu logam menyebabkan terjadinya reaksi tertentu pada keadaan padat yang tidak dapat terjadi pada logam murni, dan hal



Gambar 6. Jalur metabolik untuk bahan kimia asing. (Sumber: Berniyanti *et al.*, 2008)

ini secara langsung memengaruhi sifat logam campur. Dari sudut pandang biokompatibilitas, logam campur yang dominan nikel mengandung sejumlah kecil berilium (1,8% wt), suatu unsur yang relatif beracun.

Logam campur dapat diklasifikasikan menurut:

1. Penggunaan (digunakan sebagai *inlay*, logam penuh, mahkota dan jembatan, restorasi logam-keramik, gigi tiruan sebagian lepasan, dan implan).
2. Unsur utamanya (emas, paladium, perak, nikel, kobalt, atau titanium).
3. Kandungan logam mulia (sangat mulia, mulia, atau dominan logam dasar).

4. Tiga unsur utama (emas-paladium-perak, paladium-perak-timah, nikel-kromium-berilium, kobalt-kromium-molibdenum, titanium-aluminium-vanadium, atau besi-nikel-kromium).
5. Sistem fase yang dominan.

Restorasi yang menggunakan logam tuangan dikatakan sebagai restorasi rigid yaitu restorasi yang dibuat di laboratorium dental dengan menggunakan model cetakan gigi yang dipreparasi kemudian disemenkan pada gigi. Restorasi ini membutuhkan kunjungan berulang dan penempatan tumpatan sementara (Megremis *et al.*, 2003).

Komposisi restorasi rigid ada tiga jenis, yaitu *high noble alloy*, *noble alloy*, dan *base noble alloy*. Bahan yang paling sering digunakan dalam pembuatan protesa yang berasal dari logam adalah *base metal alloy* (Radi *et al.*, 2002). Bahan ini menggantikan *high noble alloy* karena harga bahan tersebut yang semakin naik. *Base metal alloy* tidak mengandung emas, platinum, atau *palladium*, komposisinya dibagi menjadi 2 bagian ditinjau dari bahan yang digunakan, yaitu *Co-Cr alloys* dan *Ni-Cr alloys* (McCabe dan Walls, 2008).

Nikel ditemukan oleh A. F. Cronstedt pada tahun 1751, merupakan logam berwarna putih keperak-perakan yang berkilat, keras dan mulur, tergolong dalam logam peralihan, sifat tidak berubah bila terkena udara, tahan terhadap oksidasi, dan mempunyai kemampuan mempertahankan sifat aslinya di bawah suhu yang ekstrim (Cotton dan Wilkinson, 1989). Nikel bersifat liat, dapat ditempa dan sangat kukuh, melebur pada 1455°C, serta bersifat sedikit magnetis (Vogel, 1985). Nikel merupakan senyawa yang tidak memiliki karakteristik bau atau rasa, terdapat di udara, menetap di tanah atau dikeluarkan dari udara dalam hujan. Sumber utama nikel adalah asap tembakau, knalpot mobil, pupuk, superfosfat, pengolahan makanan, dihidrogenasi lemak-minyak, limbah industri, peralatan masak *stainless steel*, pengujian perangkat nuklir, *baking powder*, pembakaran bahan bakar minyak, perawatan gigi dan jembatan.

Nikel sebagai pelapis logam tahan karat digunakan dalam berbagai aplikasi komersial dan industri, seperti: pelindung baja (*stainless steel*), pelindung tembaga, industri baterai, elektronik, aplikasi industri pesawat terbang, industri tekstil, turbin pembangkit listrik bertenaga gas, pembuat magnet kuat, pembuatan alat-alat laboratorium (NiChrom), kawat lampu listrik, katalisator lemak, pupuk pertanian, dan berbagai fungsi lain (Mokdad

et al., 2005). Walaupun reaktif dengan oksigen, nikel tidak mengalami korosi. Kondisi yang menguntungkan ini membuat nikel dapat digunakan secara luas dalam pengolahan baja. Baja yang dibuat dengan campuran nikel memiliki tingkat ketahanan korosi yang lebih tinggi dari baja biasa. Campuran dari nikel, krom, dan besi dapat menghasilkan baja tahan karat yang biasa disebut *Stainless Steel*.

Kata kromium berasal dari Bahasa Yunani (*chroma*) yang berarti warna. Dalam bahan kimia, kromium dilambangkan dengan Cr. Logam berat kromium (Cr) merupakan logam berwarna abu-abu, tahan terhadap oksidasi pada suhu tinggi, mengkilat, keras, bersifat paramagnetik, dan mempunyai bentuk senyawa-senyawa berwarna. Sumber-sumber kromium yang berkaitan dengan aktivitas manusia dapat berupa limbah atau buangan industri sampai buangan rumah tangga (Palar, 2008; Widowati *et al.*, 2008).

Kromium telah dimanfaatkan secara luas dalam kehidupan manusia. Logam ini banyak digunakan sebagai bahan pelapis pada bermacam-macam peralatan, mulai dari peralatan rumah tangga sampai mobil. Kromium juga banyak dibentuk menjadi *alloy*. Bentuk *alloy* dari kromium sangat banyak dan juga mempunyai fungsi pemakaian yang sangat luas dalam kehidupan (Palar, 2008). Persenyawaan lain dapat dibentuk dengan menggunakan logam kromium, seperti senyawa-senyawa kromat dan dikromat sangat banyak digunakan oleh perindustrian. Kegunaan yang umum dikenal dari senyawa-senyawa kromat dan dikromat antara lain litografi, tekstil, penyamakan, pencelupan, fotografi, zat warna, sebagai bahan peledak, dan sebagai geretan (korek api) (Palar, 2008).

Menurut Oxtoby *et al.* (2003), kromium dapat digunakan untuk: pengerasan baja; pembuatan *Stainless Steel*; pembentukan *alloy* karena sifatnya yang meningkatkan kekuatan, kekerasan, dan resistensi logam; *plating* (menyepuh logam) agar menghasilkan permukaan yang keras; pencegahan korosi; pemberian warna hijau pada kaca zamrud; aplikasi medis seperti Cr-51 dalam pengukuran volume darah dan kelangsungan hidup sel darah merah; pembuatan batu permata yang berwarna yang diperoleh dari kristal aluminium oksida yang dimasukkan ke dalam kromium; pencelupan, pewarnaan (*dyes and pigment*), dan pengawetan kayu. Selain itu, kromium juga dapat dimanfaatkan sebagai pigmen (khususnya krom kuning); pigmen merah untuk cat minyak (khususnya senyawa PrCrO_4); bahan baku dalam pembuatan kembang api; *mordant* dalam industri tekstil; katalis seperti

$K_2Cr_2O_7$ yang merupakan agen oksidasi dan digunakan dalam analisis kuantitatif serta penyamakan kulit. Dalam bidang biologi, kromium juga memiliki peran penting dalam metabolisme glukosa.

Co merupakan bahan yang jarang ditemukan, namun terdistribusi secara luas di lingkungan. Dengan titik leleh yang tinggi dan resistensinya terhadap oksidasi, *alloys* digunakan di banyak industri manufaktur terutama untuk pembuatan *artificial joint prosthesis*. (De Smet *et al.*, 2008). Co digunakan secara luas sebagai bahan *alloy* bersamaan dengan Ni, Cr, Mo, dan elemen bahan lain. Logam-logam ini terdapat pada berbagai barang yang beroperasi dengan temperatur yang tinggi. Co juga digunakan sebagai bagian dari bahan pembuat magnet, bahan pengikat pada produksi *tungsten carbide* karena kekuatannya serta *shock resistance*-nya, bahan pada *drill bits* dan alat-alat permesinan. Co secara *artificial* dapat memproduksi isotop yang biasanya digunakan pada *x-ray* untuk menginspeksi struktur internal dari suatu bahan atau material. *Cobalt oxide* digunakan pada industri kaca dan keramik. Katalis Co juga dipakai di berbagai industri (Clayton dan Clayton, 1994).

Seperti yang telah dijelaskan, bahwa paparan debu Co yang berasal dari tempat kerja biasanya terjadi pada industri pembuat *tungsten carbide* dan telah diketahui pula terjadi pada *diamond polishers* (Lahaye *et al.*, 1994) serta *Dental technician* (Sherson *et al.*, 1990). Co sebenarnya merupakan elemen kofaktor esensial dari makanan yang mengandung komponen B12 (*cyanocobalamin*), di mana setiap molekul dari vitamin tersebut mengandung satu atom *cobalt* (De Smet *et al.*, 2008).

Penelitian terhadap 1000 pemilik laboratorium gigi pada tahun 1978 mengungkapkan bahwa hanya 29% dari mereka yang menggunakan logam campur Ni-Cr atau Co-Cr untuk restorasi logam cor atau logam keramik. Pada tahun 1980 dan 1981, persentase laboratorium yang menggunakan *alloy* logam dasar ini meningkat menjadi 66% dan 70% karena tidak stabilnya harga logam mulia pada saat itu. Sebagian besar laboratorium gigi lebih memilih *alloy* Ni-Cr dibanding *alloy* Ni-Co-Cr. *Alloy* Ni-Cr-Be populer meskipun terdapat risiko toksisitas dari logam Berilium (Be) dan alergi dari logam Ni.

Kebanyakan *alloy* Ni-Cr digunakan untuk pembuatan mahkota gigi tiruan sebagian cekat yang mengandung Ni sebesar 61–81% wt, Cr sebesar 11–27% wt, dan Mo sebesar 2–5% wt (Anusavice, 2004).

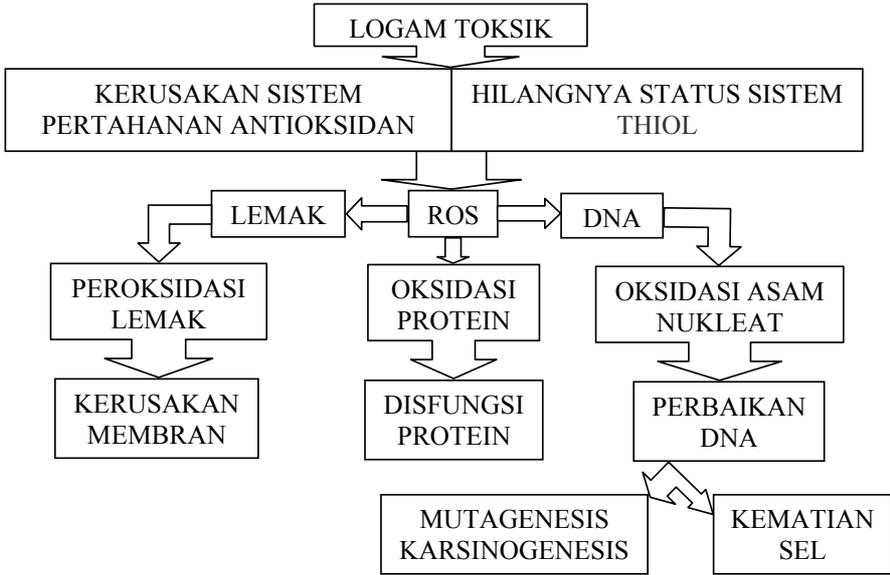
OXIDATIVE DNA DAMAGE AKIBAT PAPARAN LOGAM

Beberapa dari elemen logam berat tidak bermanfaat secara fisiologis bagi manusia. Pb, Hg, dan Cd merupakan contoh utama logam beracun tersebut, sedangkan logam yang lainnya penting bagi proses biokimia pada manusia. Misalnya, Zn merupakan kofaktor penting untuk beberapa reaksi enzimatik pada manusia, vitamin B12 mempunyai atom Co pada intinya, dan hemoglobin mengandung atom Fe. Begitu juga *copper*, *manganese*, *selenium*, *chromium*, dan *molybdenum* yang merupakan kelompok *trace elements* yang penting bagi nutrisi pada manusia. Elemen metal lainnya yang digunakan untuk pengobatan, seperti *aluminum*, *bismuth*, *gold*, *gallium*, *lithium*, dan *silver* merupakan bagian dari kelengkapan pengobatan di bidang media. Beberapa dari elemen ini mempunyai efek yang berbahaya jika digunakan dalam jumlah tertentu atau jika mekanisme penghilangannya terganggu.

Toksisitas dari logam tergantung dari beberapa faktor. Gejala spesifik bervariasi tergantung pada seberapa besar logam yang diabsorpsi dan apakah berupa paparan akut atau kronis. Umur dari seseorang juga memengaruhi toksisitas. Misalnya, seseorang yang masih muda lebih peka terhadap pengaruh paparan Pb yang mereka serap dibandingkan dengan persentase Pb yang mereka konsumsi. Hal tersebut juga akan berbeda pada orang dewasa karena otak mereka lebih plastis dan bahkan paparan yang singkat akan memengaruhi proses perkembangannya.

Rute paparan juga sangat penting, elemen merkuri relatif *inert* (lembam) pada saluran pencernaan dan juga diabsorpsi secara jelek melalui kulit, sehingga inhalasi atau injeksi merkuri elemental mempunyai efek yang buruk. Sebagian elemen dapat memberikan dampak racun yang berbeda tergantung pada bentuk kimianya. Sebagai contoh, barium sulfat pada dasarnya non toksik, di mana garam barium secara cepat diserap dan menyebabkan *hypokalemia* yang berpotensi fatal.

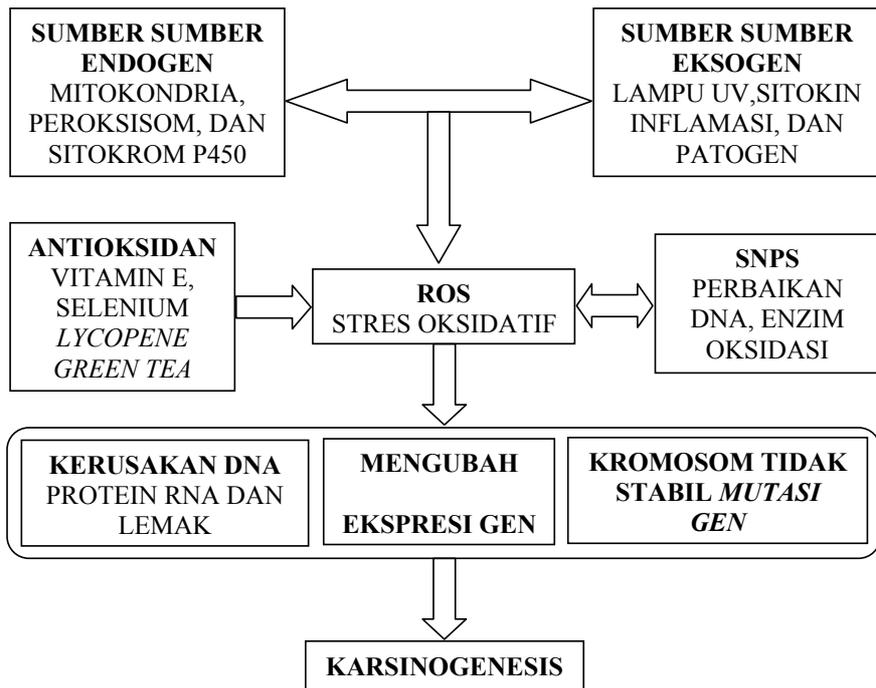
Logam berat dapat menimbulkan efek gangguan terhadap kesehatan manusia. Efek toksik dari logam berat mampu menghalangi kerja enzim sehingga mengganggu metabolisme tubuh, menyebabkan alergi, bersifat mutagen, teratogen, ataupun karsinogen. Logam yang memediasi pembentukan radikal bebas dapat menyebabkan bermacam-macam perubahan pada DNA, meningkatkan peroksidasi lipid, mengubah keseimbangan kalsium dan sulfhidril.



Gambar 7. ROS dari logam dan perannya dalam perkembangan kematian sel.

Logam juga memicu terjadinya keracunan dan kanker dengan penekanan pada oksigen dan nitrogen reaktif. ROS merupakan konsekuensi dari proses normal tubuh seperti metabolisme dan merupakan konsekuensi dari interaksi sumber-sumber toksik bahan-bahan penyebab kanker, obat-obat tertentu, dan radiasi. ROS dapat diproduksi dari sumber-sumber *endogenous* seperti mitokondria, peroksisom, dan aktivasi sel radang (Klaunig dan Kamendulis 2004); dan sumber-sumber eksogenus termasuk agen-agen lingkungan, serta dari pabrik farmasi dan bahan-bahan kimia. Akumulasi ROS akan menyebabkan stres oksidatif dan akan menginduksi ketidakseimbangan sel redoks. *Copper* (Cu), *chromium* (Cr), dan *cobalt* (Co) mengalami siklus reaksi redoks, sedangkan pada grup logam kedua, *mercury* (Hg), *cadmium* (Cd), dan *nickel* (Ni), rute utama terjadinya keracunan adalah adanya deplesi *glutathione* dan terikat pada grup sulfhidril dari protein. Ketidakseimbangan antara terbentuknya ROS dengan kapasitas pertahanan antioksidan dapat memengaruhi komponen sel utama, lemak, protein, dan DNA (Gambar 8).

ROS akan bereaksi dengan komponen asam lemak dari membran sel sehingga terjadi reaksi berantai yang dikenal dengan peroksidasi lemak



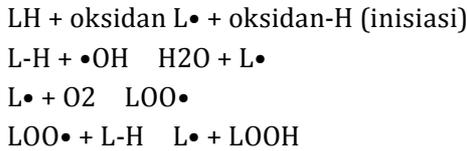
Gambar 8. ROS dan perannya dalam perkembangan kanker.

yang mengarah pada terbentuknya MDA. Lipid merupakan salah satu target utama dari radikal bebas. Lipid peroksidase dibentuk oleh serangan radikal pada residu *polysaturated fatty acid* dari fosfolipid, selanjutnya bereaksi dengan logam redoks.

Peroksidasi lipid merupakan proses degradasi oksidatif asam lemak yang bersifat autokatalitik kompleks, akibat reaksi asam lemak tak jenuh ganda penyusun fosfolipid membran sel dengan senyawa oksigen reaktif, membentuk hidroperoksida. Peroksidasi lemak tersebut akan menyebabkan terputusnya rantai asam lemak menjadi berbagai senyawa toksik dan menyebabkan kerusakan pada membran sel (Yunus, 2001). Proses ini berlangsung dalam beberapa tahap, yaitu inisiasi, propagasi, dan terminasi (Winarsi, 2007).

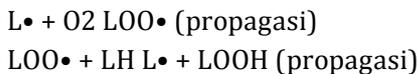
Lipid dinyatakan sebagai LH dan biasanya berupa asam lemak tak jenuh ganda. Peroksidasi asam lemak tak jenuh merupakan reaksi rantai radikal bebas yang diinisiasi oleh abstraksi atom hidrogen pada gugus

metilen rantai asam lemak. Inisiasi peroksidasi lipid dapat dipicu oleh senyawa kimia yang mampu mengekstraksi atom hidrogen. Radikal bebas reaktif seperti radikal •OH dan *singlet oxygen* dapat memulai peroksidasi lipid sebagaimana yang digambarkan dalam reaksi di bawah ini:



Inisiasi menyebabkan ekstraksi molekul hidrogen dari grup metilen lipid yang menghasilkan radikal lipid (L•). Radikal lipid bereaksi dengan O₂ dan selanjutnya membentuk radikal lipid peroksil (LOO•) yang bertindak sebagai inisiator selanjutnya. Radikal ini dapat bereaksi dengan asam lemak lainnya sehingga memicu reaksi rantai.

Hidrogen peroksida lipid yang terbentuk (LOOH) merupakan senyawa yang tidak stabil. Adanya logam katalisator seperti Fe dapat melanjutkan reaksi propagasi membentuk radikal lain yang lebih aktif. Reaksi propagasi dapat terhenti oleh keberadaan antioksidan pemutus rantai (Winarsi, 2007). Kecepatan reaksi propagasi ditentukan oleh energi disosiasi ikatan karbon-hidrogen rantai lipid sebagaimana tertulis di bawah ini:



Radikal karbon yang terbentuk pada reaksi inisiasi cenderung menjadi stabil baik melalui reaksi dengan radikal karbon maupun radikal lain yang terbentuk pada tahap propagasi. Tiga belas reaksi peroksidasi lipid, selain dipicu oleh katalis besi, juga dapat dipicu dan menghasilkan berbagai ROS. Apabila proses tersebut tidak diredam oleh *scavenger* alamiah, maka kerusakan akan terjadi pada berbagai struktur penting asam lemak tak jenuh pada membran fosfolipid. Selain itu, kerusakan peroksidatif tersebut dapat dirambatkan oleh reaksi rantai berulang. Peroksidasi lipid menghasilkan berbagai produk akhir yang bersifat radikal dan juga merusak makromolekul lain di sekitarnya maupun non radikal. Berikut disajikan reaksi yang terjadi pada proses peroksidasi lipid:

L• + L• produk non radikal (terminasi)

L• + LOO• produk non radikal (terminasi)

Produk tersebut antara lain lipid hidroperoksida, *4-hydroxy-2-alkenal* (*4-hydroxynoneal/HNE*, *acrolein* dan *crotonaldehyde*) dan *dicarbonyls* (MDA dan *glyoxal*) (Evans dan Cooke, 2006). Umumnya produk peroksidasi lipid ini diukur melalui kadar MDA dan etana (Winarsi *et al.*, 2007). MDA merupakan metabolit dari salah satu indikator yang paling sering digunakan sebagai indikasi peroksidasi lemak (Nielsen *et al.*, 1997).

Radikal bebas dan hasil oksidasi akan bereaksi dengan kompleks molekul di dalam sel terutama kromosom, kemudian rantai kromosom menjadi terputus dan susunan basa nukleotida berubah. Perubahan tersebut mengakibatkan terjadinya modifikasi atau kerusakan pada *Deoxyribonucleic Acid* (DNA), dan memengaruhi informasi genetik yang terkandung di dalamnya. Apabila sel tidak dapat melakukan perbaikan, maka akan terjadi gangguan perbaikan DNA dan berujung pada kematian sel (piknosis, karioreksis, dan kariolisis). Enzim selanjutnya akan tidak mampu mengenali molekul DNA dan memicu terbentuknya sel lain yang tidak dapat dikendalikan pertumbuhannya atau terjadi mutasi sel yang akan menjurus ke arah keganasan (sel kanker).

Deteksi kerusakan DNA biasanya diketahui sudah terlambat, pada saat itu kanker sudah mengalami metastasis (stadium tertentu). Adanya perkembangan ilmu dengan metode baru untuk mendeteksi secara dini terjadinya kanker, salah satunya dengan cara mengidentifikasi produk reaksi yang terbentuk ketika spesies reaktif secara kimiawi berinteraksi dengan DNA, mulai dikembangkan. Produk tersebut adalah *DNA adduct*, merupakan bagian dari genotoksisitas dan *biomarker* (penanda biologis) yang dapat digunakan sebagai indikasi terjadinya kerusakan DNA (genotoksik) akibat paparan senyawa-senyawa karsinogen/mutagen dalam jangka panjang. Senyawa yang dihasilkan selain dari kerusakan DNA adalah 8-OHdG yang merupakan bentuk modifikasi basa guanin DNA pada posisi C-8 akibat adisi radikal hidroksil dan dapat digunakan sebagai salah satu indikator toksisitas suatu bahan tertentu. Keberadaan 8-OHdG dalam darah atau urine menggambarkan tingkat kerusakan oksidatif yang terjadi pada DNA.

Mengetahui secara tepat bagaimana efek atau kerusakan DNA dan akibatnya yang dapat sangat merusak tubuh adalah sangat penting.

Pengertian atau mekanisme bagaimana pengaruh ini terjadi secara tepat penting untuk mencegah kerusakan atau mengetahui bagaimana menghentikan reaksi oksidatif yang dapat menyebabkan kerusakan tubuh pada tingkat tertentu.

Studi yang dilakukan oleh Kumar *et al.* (2010) dan Ishikawa *et al.* (2008) menunjukkan peranan penting *reactive oxygen species* dalam perkembangan tumor. Gambar 8 mengilustrasikan keluaran dari spesies oksigen reaktif ketika tidak diimbangi oleh pertahanan dari antioksidan sel. Stres oksidatif akan menyebabkan kerusakan DNA, protein, dan atau lipid yang akan berujung pada terjadinya perubahan pada ketidakstabilan kromosom, mutasi genetik, dan atau modulasi sel pertumbuhan yang selanjutnya menjadi kanker.

Rasio terjadinya kanker pada teknisi gigi akibat paparan sampai sekarang belum pernah dilakukan evaluasi, walaupun sebagian senyawa yang terdapat pada *alloys* yang digunakan seperti *chromium*, *nickel*, dan *cobalt* bersifat karsinogenik. Bahan-bahan seperti *cobalt-chromium-nickel alloys* yang digunakan dalam membuat jembatan atau mahkota juga berpotensi menyebabkan kerusakan sitogenetik pada teknisi gigi, terkait dengan *lymphocytes* dan *exfoliated* sel hidung. *Alloys* atau *methyl methacrylate* atau keduanya bertanggung jawab pada perkembangan *olfactory disorder* secara persisten pada pekerja laboratorium (Torbica dan Krstev, 2006).

KARSINOGENESIS KIMIA

Kanker yang timbul akibat dari adanya paparan bahan kimia telah diketahui sejak ratusan tahun. Kanker secara patologis didefinisikan sebagai pertumbuhan sel yang tidak terkendali, yang mencerminkan perubahan dalam genom sel atau ekspresi gen (atau keduanya). Bahan kimia akan menimbulkan terjadinya karsinogenesis yang akan terus berkembang secara bertahap.

Tahap pertama disebut inisiasi. Tahap ini bersifat ireversibel baik dalam perubahan genotipe maupun fenotipe sel. Pada fase ini, sel akan bergerak untuk menuju ke tahap selanjutnya atau justru hancur. Kehancuran biasanya dikarenakan kematian sel yang telah terprogram (sel mematikan diri). Pada tahap inisiasi, karsinogen kimia biasanya akan melalui mekanisme genotoksik dan langsung merusak DNA. Namun, dapat

juga terjadi kemungkinan bahwa DNA tidak dirusak secara langsung, akan tetapi jalur transduksi sinyalnya diubah, sehingga fenotipe akan berubah. Bahan kimia yang bekerja dengan cara ini disebut epigenetik.

Tahap kedua adalah tahap promosi. Tahap ini melibatkan faktor-faktor yang memfasilitasi pertumbuhan sel dan replikasi, seperti faktor makanan dan hormonal. Promosi tidak diperlukan untuk semua karsinogen kimia dan tidak seperti inisiasi, promosi bersifat reversibel. Contoh dari agen promosi adalah hormon estrogen. Hormon ini akan mengaktifkan jalur ekspresi gen pada organ target seperti payudara, dan karena hormon ini pula dapat terjadi peningkatan pertumbuhan tumor. Contoh promotor lainnya yaitu berbagai bahan kimia yang dapat menghambat kematian sel dan biasanya akan menghentikan aktivitas sel penginisiasi.

Tahap ketiga adalah tahap perkembangan/progresif. Perkembangan bersifat ireversibel, menyebabkan perubahan morfologi dalam struktur genom dan terjadinya pertumbuhan/replikasi pada sel yang telah mengalami perubahan. Tahap terakhir adalah metastasis. Sel yang telah berubah tersebut kemudian menyebar dari tempat asalnya menuju ke jaringan lain untuk memengaruhi serta mengubah jaringan tersebut dari bentuk aslinya.

Banyak karsinogen kimia yang telah terdeteksi keberadaannya oleh tubuh yang akan melakukan bioaktivasi untuk memberi efek kerusakan. Contoh pada *benzo(a)pyrene*, yang harus dikonversi menjadi metabolit epoksida untuk merusak DNA. Contoh karsinogen kimia lainnya adalah logam (misal arsenik, kromium, dan nikel), mineral (misal asbes), senyawa alifatik (misal formalin dan vinil klorida), dan senyawa aromatik (misal emisi oven kokas dan *naphthylamine*).

Meskipun banyak bahan kimia yang berpotensi untuk memicu terjadinya kanker, namun sejumlah mekanisme pertahanan dapat dilakukan guna mengurangi kerusakan sel. Banyak sistem enzim yang dapat mendetoksifikasi bahan toksik reaktif sebelum bahan toksik tersebut berikatan dengan molekul target. Mekanisme perbaikan DNA seringkali dapat memperbaiki kerusakan yang disebabkan oleh racun/bahan toksik. Jika DNA tidak diperbaiki, maka sel tersebut akan mematikan diri agar tidak sampai terjadi replikasi pada DNA yang telah berubah tersebut. Akhirnya, sistem kekebalan tubuh dapat mencari dan menghancurkan sel-sel yang

telah bertransformasi dari keadaan aslinya yang sebelumnya lolos dari mekanisme pertahanan lainnya.

PEMBAGIAN TRANSFORMASI METABOLIK SECARA KLASIK

Ada 4 kategori yaitu oksidasi, reduksi, hidrolisis, dan konjugasi. Transformasi terjadi pada tiga kelompok reaksi awal, yang dikenal sebagai reaksi fase I. Pada fase ini, terjadi peningkatan polaritas substrat dan juga peningkatan atau penurunan toksisitas. Konjugasi merupakan satu-satunya reaksi pada fase II, kelompok polar ditambahkan pada produk yang dihasilkan dari reaksi fase I. Kebanyakan bahan kimia sudah dapat ditangani pada dua tahap ini, meskipun beberapa di antaranya ada yang langsung menuju ke fase konjugasi.

Oksidasi adalah reaksi biotransformasi yang paling umum. Ada dua jenis reaksi oksidasi, yaitu penambahan langsung oksigen pada karbon, nitrogen, sulfur, atau ikatan lainnya, dan dehidrogenasi. Sebagian besar reaksi dilakukan oleh enzim mikrosomal, meskipun terdapat pula enzim mitokondria dan sitoplasma.

Reduksi merupakan biotransformasi yang jarang terjadi dibanding oksidasi, tetapi tetap terjadi terutama pada zat yang mengalami kelebihan potensi redoks pada tubuh. Konjugasi mengakibatkan bergabungnya toksin dengan unsur normal tubuh. Hasilnya adalah molekul tersebut menjadi lebih rendah kadar toksiknya dan lebih polar sehingga dapat lebih mudah diekskresi. Namun, konjugasi juga dapat berbahaya jika terjadi secara berlebihan dan menghilangkan unsur penting tubuh.

Hidrolisis adalah reaksi umum pada berbagai jalur biokimia. Ester dihidrolisis menjadi asam dan alkohol, serta amida dihidrolisis menjadi asam dan amina. Berbagai kombinasi dari reaksi ini dapat digunakan untuk menangani toksin yang sama.

Jalur metabolisme pada beberapa toksin sangat bervariasi, tergantung di spesies mana toksin itu berada, sehingga biasanya untuk mengetahui bagaimana reaksi toksin tersebut pada manusia, maka dilakukan suatu studi pada hewan yang memang memiliki karakteristik jalur metabolisme mirip dengan manusia. Sistem enzim yang paling menonjol untuk melakukan reaksi pada fase I adalah sistem sitokrom 450, juga dikenal

sebagai sistem oksigenasi fungsi campuran. Enzim ini ditemukan dalam retikulum endoplasma pada hepatosit dan sel-sel lain. Dalam beberapa tahun terakhir, kemajuan dalam bidang biologi molekuler telah sangat memperluas pemahaman mengenai sitokrom P450. Puluhan gen P450 yang berbeda telah diidentifikasi dan diurutkan serta telah dikategorikan ke dalam delapan kelompok berbeda, dan sebagian besar fungsi spesifiknya juga telah diidentifikasi. Misalnya, enzim CYP1A1 yang mengatur aktivitas *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons* (PAHs); enzim CYP2D6 yang bertanggung jawab untuk memetabolisme obat seperti obat *beta-blocker*, *tricyclic antidepressant* dan *debrisoquine*; dan enzim CYP2E1 yang berfungsi untuk bioaktivasi pada vinil klorida, metilen klorida, dan uretan. Enzim SOD mengatalisis perubahan superoksida menjadi hidrogen peroksida dan oksigen. Superoksida adalah suatu radikal bebas yaitu molekul yang memiliki elektron tak berpasangan. Oleh karena itu sangat reaktif dan reaktivitasnya dapat melukai molekul di dalam tubuh.

Penemuan ini telah membantu untuk menjelaskan “mengapa orang mengalami aktivitas metabolisme yang berbeda setelah terkena paparan zat toksin yang sama. Polimorfisme dalam gen yang mengode berbagai protein P450 telah terbukti menghasilkan fenotipe metabolik yang berbeda. Misalnya, seseorang dengan fenotipe CYP2D6 akan memiliki sedikit *metaboliser* untuk *debrisoquine* yang akan menimbulkan risiko merugikan terhadap berbagai reaksi obat, sedangkan apabila terdapat banyak *metaboliser* maka akan meningkatkan risiko kanker tulang, yang diakibatkan oleh produk metabolit karsinogen yang dihasilkan.

Setiap sistem enzim memiliki kapasitas yang terbatas. Ketika jalur yang umumnya selalu dilewati mengalami saturasi (kejenuhan), maka substrat yang tersisa dapat ditangani dan dilewatkan pada jalur alternatif (sebagian besar substrat dapat dimetabolisme oleh lebih dari satu sistem enzim). Namun, pada beberapa kasus, ketika sebuah jalur metabolisme yang umumnya dilewati mengalami kejenuhan, maka substrat yang belum termetabolisme akan bertahan di dalam tubuh dan memberi efek toksik. Salah satu bentuk saturasi enzim adalah penghambatan kompetitif. Hal ini mungkin menjadi mekanisme pada toksisitas, seperti saat pestisida organofosfat berkompetisi dengan asetilkolin untuk berikatan dengan molekul *cholinesterase*, atau saat logam seperti berilium bersaing dengan magnesium dan mangan untuk berikatan dengan enzim ligan.

Penghambatan kompetitif bagaimanapun juga, penting untuk memetabolisme toksin. Misalnya, metil alkohol yang dioksidasi oleh enzim alkohol dehidrogenase menjadi racun formaldehida pada saraf mata. Proses ini dapat dicegah dengan pemberian etanol dalam dosis besar, yang kemudian akan berkompetisi untuk berikatan dengan situs enzim dan memperlambat pembentukan metabolit beracun. Obat fomepizole juga bekerja dengan cara yang sama, secara selektif menghambat dehidrogenasi alkohol. Obat ini telah digunakan untuk mengobati keracunan yang diakibatkan oleh etilena glikol, mencegah pembentukan metabolit racun asam glikolat dan asam oksalat.

Sistem enzim yang memetabolisme xenobiotik bersifat tidak statis. Ketika kebutuhan tinggi, maka sintesis enzim dapat ditingkatkan, hal ini disebut dengan induksi enzim. Hasil dari peningkatan aktivitas enzim dapat membantu respons organisme dalam menanggapi paparan berikutnya, tidak hanya untuk xenobiotik saja melainkan untuk zat yang serupa juga. DDT dan metil kolinesterase adalah contoh dari zat yang diketahui berfungsi untuk memacu kerja enzim metabolik. Manusia memiliki kapasitas yang bervariasi dalam melakukan biotransformasi pada berbagai jalur. Dua jenis perbedaan yang telah disebutkan yaitu induksi enzim genetik. Faktor-faktor lain juga menjelaskan adanya perbedaan antar individu dalam melakukan metabolisme; di antaranya adalah kesehatan umum, status gizi, dan penggunaan obat-obatan.

PERLUNYA MENGUKUR *OXIDATIVE DNA DAMAGE*

Radikal bebas adalah suatu atom, gugus atom, atau molekul yang mempunyai elektron bebas yang tidak berpasangan di lingkaran luarnya, dan reaktif spesies lainnya yang secara konstan dihasilkan secara *in vivo* dan menyebabkan *oxidative DNA damage* pada biomolekul. Proses ini terjadi dan dikontrol hanya oleh keberadaan sistem *repair* dan *multiple* antioksidan serta penggantian kerusakan lipid dan protein (Grune dan Davies, 1997; Halliwell dan Gutteridge, 1999). DNA adalah target oksidasi biologis penting dan secara luas sudah diketahui bahwa kerusakan akibat *oxidative DNA damage* secara terus menerus merupakan kontributor terhadap umur perkembangan kanker seperti kanker kolon, payudara, rektum, dan prostat (Halliwell dan Gutteridge, 1999; Ames *et al.*, 1993).

Kerusakan DNA karena oksigen reaktif, klorin, dan spesies nitrogen menghasilkan multiplikasi oksidasi dasar yang berbeda dan produk modifikasi dasar lain yang diperbaiki oleh sistem enzim yang kompleks. Tidak ada kesepakatan atau ketentuan besaran produk oksidasi purine dan pirimidin yang bertahan di DNA dan tidak dapat diperbaiki. Sebagai contoh, nilai untuk level *8-hydroxylated guanine* pada *cellular DNA* pada beberapa studi adalah = 0,1/105 guanin dan pada studi yang lain = 100/105 guanin (Ames *et al.*, 1993). Data terakhir pada tingkat kerusakan produk akibat oksidasi DNA pada DNA seluler konsisten dengan konsep bahwa kerusakan dasar oksidasi DNA adalah kontributor utama pada risiko perkembangan kanker. *Reactive oxygen species* pastinya merangsang perkembangan tumor dengan mekanisme tambahan, termasuk dampak pada proliferasi sel, pencegahan apoptosis, *damage* pada *DNA repair enzymes*, kerusakan pada DNA polimerase menuju pada penurunan replikasi yang tepat, dan ikatan produk akhir peroksidasi lipid pada dasar DNA untuk menciptakan lesi mutagenik.

Efek mutagenik dari produk yang dihasilkan oleh serangan dari spesies reaktif residu *deoxyribose* pada DNA sangat berharga untuk dipertimbangkan. Jika kita menganggap bahwa kerusakan langsung pada basa DNA karena spesies reaktif memberikan kontribusi yang signifikan pada perkembangan kanker, maka agen yang dapat menurunkan jumlah kerusakan seharusnya juga mengurangi risiko perkembangan kanker.

Jadi, kerusakan langsung pada basa DNA atau *steady state oxidative DNA damage* pada sel manusia sangat penting sebagai "*surrogate marker*" atau *biomarker*) untuk memprediksi apa yang akan terjadi pada perkembangan kanker di kemudian hari. Sudah sangat dikenal bahwa inflamasi kronis, merokok, dan diet kaya lemak, serta kurang buah dan sayur berhubungan dengan meningkatnya insiden terjadinya kanker. Inflamasi kronik meningkatkan *oksidasi DNA damage* pada sel manusia. Merokok, diet tinggi lemak, dan karsinogen lainnya akan mempercepat pembentukan 8-OHdG pada binatang. Sedangkan konsumsi kecambah *brussel* pada manusia dan tikus, dan diet jus tomat atau sayuran pada manusia sehat dapat menurunkan *oxidative DNA damage*. Secara kontras, suplemen karoten tidak menurunkan *oxidative DNA damage* pada manusia, hal tersebut sesuai dengan fakta bahwa suplemen karoten tidak memberikan efek antikanker. Oleh karena itu, data data baru yang tersedia walaupun masih sangat terbatas, tentang bagaimana

oxidative DNA damage dipengaruhi oleh kondisi yang dikenal memengaruhi perkembangan kanker dan membenarkan penggunaan *oxidative DNA damage* sebagai biomarker terjadinya penyakit kanker.

LOGAM DALAM TUBUH

Kelainan neurologis adalah penyebab utama komplikasi kesehatan di kalangan populasi lanjut usia. Bagi banyak orang, kemunduran progresif sistem saraf yang terkait dengan penyakit Parkinson, sering berujung pada hilangnya kebebasan. Dengan produksi dopamin terhambat, penyebab utama perkembangan penyakit Parkinson disebabkan oleh kemerosotan kelenjar di otak yang dikenal dengan kandungan nigra. Akibatnya, individu yang menderita penyakit Parkinson akan mengalami gejala termasuk tremor, kekakuan, dan ketidakstabilan dengan duduk dan berjalan. Sementara kita tahu *substantia nigra* adalah pusat pengembangan penyakit Parkinson, tidak banyak yang diketahui tentang mengapa *substantia nigra* mulai menghambat produksi dopamin atau mulai memburuk. Ada beberapa penyedia layanan kesehatan yang sangat percaya bahwa pengembangan penyakit Parkinson dapat dikaitkan sebagian terhadap paparan logam berat yang lama. Faktanya, untuk individu dengan paparan lebih dari 20 tahun terhadap logam berat, tampaknya terdapat korelasi antara paparan tersebut dan peningkatan kejadian perkembangan penyakit Parkinson.

Sementara tubuh secara alami dapat membersihkan logam berat dari aliran darah, bila terkena logam berat yang berulang dan konsisten, tampaknya ada peningkatan risiko kejadian penyakit Parkinson. Dalam konsep ini diyakini bahwa, apabila logam berat mengekspos secara berulang dan konsisten, maka dapat menyebabkan pembentukan radikal bebas dan mengakibatkan kemunduran sistem saraf. Bila kemerosotan ini mulai sering, *substantia nigra* adalah kelenjar yang paling terpengaruh, walaupun banyak aspek lain dari sistem saraf pusat yang mungkin dapat terganggu. Jika Anda bekerja dalam profesi yang berbahaya terhadap lingkungan, atau hanya menangani bahan kimia berbahaya di rumah, maka penting bagi anda untuk memahami risiko kesehatan apa yang ada di cakrawala. Ketika dihadapkan dengan komplikasi yang terkait dengan paparan logam berat yang berulang

dan konsisten, maka terdapat risiko untuk mengembangkan komplikasi tersebut di kemudian hari.

Toksisitas yang semakin besar seringkali terkait dengan tingginya partisipasi dan aksinya sebagai katalis dalam menghasilkan ROS. Akumulasi ROS menyebabkan stres oksidatif dan akan menginduksi ketidakseimbangan sel redoks. Ketidakseimbangan antara terbentuknya ROS dengan kapasitas pertahanan antioksidan dapat memengaruhi komponen sel utama, yaitu lemak. Radikal hidroksil (OH⁻) merupakan molekul yang paling reaktif dan dapat bereaksi dengan protein, asam nukleat, dan lipid serta molekul lain sehingga dapat mengubah struktur serta menimbulkan kerusakan jaringan.

Penelitian selanjutnya yang dilakukan oleh Berniyanti *et al.* (2016) pada MDA, dihasilkan nilai *mean* dan simpangan baku (SD) cukup tinggi sekitar $8,34 \pm 6,82$ menggambarkan aktivitas radikal bebas di dalam sel sebagai salah satu petunjuk terjadinya stres oksidatif akibat radikal bebas. MDA merupakan metabolit dari salah satu indikator yang paling sering digunakan sebagai indikasi peroksidasi lemak (Nielsen *et al.*, 1997). Senyawa ini terbentuk akibat degradasi radikal bebas OH terhadap asam lemak tak jenuh yang nantinya ditransformasi menjadi radikal yang sangat reaktif. Proses terbentuknya MDA dapat dijelaskan sebagai berikut, radikal bebas oksigen O₂* diproduksi melalui proses enzimatik dan non enzimatik. Sel-sel tubuh yang dapat membentuk radikal bebas oksigen dan H₂O₂ adalah sel *polymorfonuclear*, monosit, dan makrofag. Kadar MDA diukur dengan menggunakan spektrofotometri. Kadar MDA dapat diperiksa baik di dalam plasma, jaringan, maupun urine.

Pada uji beda antara akumulasi paparan logam dengan MDA menunjukkan nilai berbeda yang sangat signifikan, sedangkan pada uji hubungan yang dilakukan antara akumulasi paparan logam berat dan MDA didapatkan korelasi yang kuat dalam bentuk linier positif dengan koefisien korelasi sebesar 0,80. Kadar MDA pada orang normal kurang dari 1,03 nmol/ml dan dua kali nilai tersebut adalah patologis.

Tingginya konsentrasi logam, sangat terkait dengan pembentukan radikal bebas. Selain itu, juga akan menghasilkan berbagai produk akhir yang bersifat radikal dan juga merusak makromolekul lain di sekitarnya. Kerusakan peroksidatif tersebut dapat dirambatkan oleh reaksi rantai berulang. Apabila proses tersebut tidak terendam oleh *scavenger* alamiah,

maka kerusakan akan terjadi pada berbagai struktur penting asam lemak tak jenuh pada membran fosfolipid. Akumulasi paparan ini akan menghasilkan radikal bebas reaktif, seperti radikal •OH dan *singlet oxygen* yang mampu menginisiasi terjadinya peroksidasi lemak. Stres oksidatif akan terjadi apabila ROS yang dihasilkan lebih besar dibandingkan yang dapat diredam oleh mekanisme pertahanan sel. Apabila senyawa-senyawa tersebut tidak diredam, maka oksigen akan berbalik menjadi racun bagi tubuh. Enzim SOD dikatakan mampu memperbaiki efek tekanan (stres) oksidatif, yaitu mengatalisis perubahan superoksida menjadi hidrogen peroksida dan oksigen (Farombi *et al.*, 2007).

Pembentukan secara langsung maupun tidak langsung pada organisme hidup, mampu menginduksi produksi ROS. ROS yang terdiri dari superoksida (O_2^-), radikal bebas hidroksil ($OH\cdot$), dan hidrogen peroksida (H_2O_2) serta radikal peroksil ($RCOO\cdot$). ROS terus menerus dibentuk dalam jumlah besar di dalam sel melalui jalur metabolisme tubuh yang merupakan proses biologis normal karena berbagai rangsangan, misalnya logam, radiasi, tekanan parsial oksigen (pO_2) tinggi, paparan zat-zat kimia tertentu, infeksi maupun inflamasi. Semua ROS merupakan oksidan kuat dengan derajat berbeda-beda.

Terbentuknya ROS dalam jumlah banyak tanpa diimbangi oleh jumlah antioksidan dapat memicu terjadinya kondisi stres oksidatif. Stres oksidatif pada molekul DNA menyebabkan terjadinya modifikasi atau kerusakan pada struktur DNA dan memengaruhi informasi genetik yang terkandung di dalamnya. Apabila sel tidak dapat melakukan perbaikan, maka akan terjadi gangguan perbaikan DNA dan berujung pada kematian sel (piknosis, karioreksis, dan kariolisis).

Radikal bebas yang terbentuk akan bereaksi dengan SOD dan ion Cu^{2+} menjadi H_2O_2 . H_2O_2 ini banyak diproduksi di mitokondria dan mikrosom dan dapat menembus membran sel. SOD adalah enzim yang mengatalisis SOD menjadi O_2 dan H_2O_2 . SOD merupakan enzim penting dalam pertahanan sel terhadap paparan oksigen. Oksigen diperlukan untuk mempertahankan hidup, namun proses metabolisme oksigen dalam sel akan menciptakan unsur-unsur destruktif yang disebut radikal bebas. Radikal bebas atau oksidan, secara kimia tidak seimbang karena membawa elektron bebas yang dapat merusak molekul dalam sel kita ketika mencoba untuk mencapai keseimbangan dan dapat berpotensi merusak sel itu sendiri.

Pada stres oksidatif, radikal bebas oksigen yang terbentuk tentu berlebihan, begitu juga dengan H_2O_2 berlebihan, sehingga sistem proteksi tubuh seperti enzim katalase dan *glutathione peroxidase* tidak dapat lagi menetralkan semua radikal bebas oksigen yang terbentuk. Selanjutnya, jika H_2O_2 bereaksi dengan Fe^{2+} dan Cu^{2+} , maka terbentuklah radikal bebas hidroksil melalui reaksi Fenton dan Haber-Weiss. Radikal hidroksil adalah spesies yang sangat reaktif. Membran sel terdiri dari banyak komponen penting yaitu fosfolipid, glikolipid (keduanya mengandung asam lemak tak jenuh), dan kolesterol. Asam lemak tak jenuh ini sangat peka terhadap radikal hidroksil.

Kemampuan radikal hidroksil ini akan membentuk reaksi rantai dengan satu atom hidrogen dari membran sel dan terbentuk peroksida lipid. Kelanjutan dari reaksi ini adalah terputusnya rantai asam lemak menjadi senyawa aldehida yang memiliki daya perusak yang tinggi terhadap sel-sel tubuh antara lain malondialdehid, 4-hidroksinenal, etana, dan pentana. Demikian pula dengan DNA dan protein juga mengalami kerusakan yang seringkali cukup hebat (Yoshikawa dan Naito, 2002).

Hasil pemeriksaan 8-OHdG dalam serum darah sampel pada penelitian (Berniyanti *et al.*, 2016) menunjukkan hasil rerata konsentrasi 8-OHdG yang cukup tinggi dibandingkan dengan hasil rerata konsentrasi 8-OHdG pada kondisi normal. Pada uji korelatif antara akumulasi kontak logam dengan konsentrasi 8-OHdG didapatkan nilai negatif, tetapi pada uji statistik dengan *Independent Sample t Test* didapatkan $\alpha = 0.00$, H_0 diterima. Pada uji ini, didapatkan perbedaan yang signifikan antara akumulasi kontak dengan amalgam dan 8-OHdG. Hasil ini menunjukkan bahwa sudah ada perbedaan yang signifikan antara akumulasi kontak logam dengan 8-OHdG, tetapi akumulasi kontak logam yang menunjukkan korelasi semakin besar akumulasi semakin tinggi 8-OHdG belum terbukti.

Dampak yang timbul akibat tingginya akumulasi logam ditunjukkan dengan perbedaan yang sangat signifikan antara akumulasi logam dengan kadar 8-OHdG, walaupun tidak pada korelasinya. Proses perbaikan DNA atau RNA repair kemungkinan dapat terjadi atau memerlukan penelitian lebih lanjut untuk sampel yang lebih besar atau lebih lama paparan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Matsui *et al.* (2000) pada pasien penderita kanker stadium II yang sedang mengalami pengobatan juga didapatkan korelasi yang negatif, di mana diduga proses pengobatan

berperan dalam perbaikan DNA dan menurut, 8-OHdG berperan pada fase awal karsinogenesis.

8-OHdG diekskresikan secara normal oleh tubuh sebagai salah satu cara perbaikan DNA yang mengalami kerusakan akibat ROS (*Endogenous*). Semakin tinggi paparan pada sumber ROS, maka semakin tinggi pula tingkat kerusakan DNA yang terjadi. Paparan jangka panjang dengan mekanisme perbaikan yang tidak efektif dapat meningkatkan probabilitas kerusakan DNA yang berujung pada pembentukan kanker. Dengan dilakukannya deteksi dini terhadap risiko tersebut, kerusakan DNA dapat dicegah lebih lanjut sehingga tidak mengakibatkan terjadinya kanker.

Enzim selanjutnya akan tidak mampu mengenali molekul DNA dan memicu terbentuknya sel lain yang tidak dapat dikendalikan pertumbuhannya atau terjadi mutasi sel yang akan lebih menjerus ke arah keganasan (sel kanker). *Oxidative DNA damage* dimediasi oleh spesies oksigen reaktif dan berperan penting dalam terjadinya beberapa penyakit termasuk kanker (Merzenich *et al.*, 2001).

Kasus kanker baru di seluruh dunia menurut *international agency* untuk riset kanker, pada tahun 2008, terjadi sebanyak 12,7% dengan angka kematian sebesar 7,6 juta. Kanker paru-paru merupakan kejadian yang paling banyak (16,5% total kasus) pada kaum pria dan menjadi penyebab terbesar (22,5) kematian. Kanker pada tahun 2008 yang dapat dikaitkan dengan faktor genetik hanya 5–10% dari total kanker, di mana sisanya 90–95% dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan cara hidup (*life style*). Faktor gaya hidup mencakup aktivitas merokok, diet, (daging merah dan makanan yang digoreng), alkohol, paparan kimia, polutan lingkungan, infeksi, stres, obesitas, dan aktivitas fisik (Anand *et al.*, 2008). Faktor-faktor penyebab tersebut dapat menghasilkan spesies reaktif yang akan berinteraksi dengan makromolekul seperti DNA, protein, dan lipid.

Fabrizio *et al.* (2007) melakukan studi epidemiologi dan klinis pada 27 teknisi gigi yang bekerja di sekolah teknisi gigi di Roma, serta melakukan pemeriksaan neurologis dan menggali riwayat pekerjaan secara rinci di klinik. Hasilnya, dari 14 subjek yang menjalani pemeriksaan neurologis, 4 subjek mengalami tremor postural dan 1 subjek didiagnosis penyakit Parkinson, di mana memicu terbentuknya sel lain yang tidak dapat dikendalikan pertumbuhannya (sel kanker). Pembentukan stres oksidatif

merupakan salah satu indikator untuk melihat efek toksisitas dari logam berat.

Penelitian yang dilakukan oleh Chudobova *et al.* (2013) tentang logam, dalam hal ini Cr, Ni, dan Co dapat meningkatkan stres oksidatif. Stres oksidatif mempunyai efek yang spesifik terhadap sel, termasuk kerusakan oksidatif pada lipid, protein, dan DNA. Pembentukan senyawa 8-OHdG adalah hasil oksidasi terhadap nukleosida DNA dan merupakan salah satu indikator kerusakan DNA oleh suatu bahan karsinogenik. Kerusakan oksidatif DNA dapat dinyatakan sebagai kerusakan terhadap basa dan ikatan fosfodiester DNA akibat ketiadaan perbaikan dari *Base Excision Repair* (BER) dan enzim-enzim pengubah kerusakan basa oksidatif seperti DNA glikosilase, hidroksimetil urasil glikosilase dan 8-oxoG DNA glikosilase (Lunec *et al.* 2002). Terjadinya kerusakan DNA pada sel dapat berakibat pada kematian sel ataupun mutasi sel. Kematian sel atau yang dikenal dengan istilah nekrosis ditandai dengan perubahan pada inti sel yang berupa piknosis, karioreksis, dan kariolisis (Alvarez, 2010). Salah satu cara untuk melihat mutasi DNA adalah dengan cara pemeriksaan aberasi kromosom (Asharani *et al.*, 2009). Pemeriksaan aberasi kromosom dapat dilakukan dengan menggunakan uji mikronukleus. Terbentuknya mikronukleus merupakan indikasi terjadinya aktivitas mutagenik yang dapat merusak kromosom dan akhirnya akan memicu terjadinya kanker (Sumpena, 2009).

Oksidasi lipid paling banyak terjadi di membran sel, terutama asam lemak tidak jenuh yang merupakan komponen penting penyusun membran sel. Pengukuran tingkat oksidasi lipid diukur dengan menjumlahkan produk akhir, yaitu MDA yang merupakan produk oksidasi asam lemak tidak jenuh dan bersifat toksik terhadap sel. Pengukuran kadar MDA merupakan pengukuran aktivitas radikal bebas secara tidak langsung sebagai indikator stres oksidatif. Pengukuran ini dilakukan dengan tes *Thiobarbituric Acid Reactive Substances test* (TBARS test). Dari uraian di atas, tingginya toksisitas oleh paparan logam Cr, Ni, dan Co pada teknisi gigi di tempat kerja; deteksi pembentukan MDA; pembentukan senyawa senyawa 8-OHdG; dan pembentukan mikronukleus sel untuk dapat melihat terjadinya nekrosis sel dapat digunakan sebagai *biomarker* toksisitas paparan logam Co, Ni, dan Cr dalam upaya mendapatkan Kit diagnostik untuk pencegahan penyakit, utamanya adalah penyakit kanker.

NIKEL

Pengertian Nikel

Nikel adalah unsur logam berwarna putih perak, bersifat lentur, unsur dengan nomor atom 28, berlambang Ni, dan bobot atom 58,71. Nikel ditemukan oleh Axel Fredrik Cronstedt pada tahun 1751 dalam mineral yang disebutnya *kupfernickel* (nikolit). Nikel adalah komponen yang ditemukan banyak dalam meteorit dan menjadi ciri komponen yang membedakan meteorit dari mineral lainnya (Bell, 2018). Nikel merupakan garam dan alkali-alkali persenyawaan anorganik yang penting yaitu nikel oksida (NiO), nikel hidroksida (Ni(OH)₂), nikel subsulfida (Ni₃S₂), nikel sulfat (NiSO₄), dan nikel klorida (NiCl₂).

Sifat Nikel

Nikel memiliki beberapa, yaitu sifat berwarna putih keperak-perakan; mudah ditempa; sedikit feromagnetik; merupakan konduktor yang agak baik terhadap panas dan listrik; tahan karat; dalam keadaan murni, nikel bersifat lembek, akan tetapi jika dipadukan dengan besi, krom, dan logam lainnya dapat membentuk baja tahan karat yang keras; mempunyai titik lebur tinggi dan aliran rendah. Nikel tergolong dalam grup logam besi kobalt yang dapat menghasilkan *alloy* yang sangat berharga. Terpapar dengan logam nikel dan senyawa nikel yang terlarut tidak boleh melebihi 0,05 mg/cm³ (selama 8 jam kerja per hari–40 jam kerja per minggu). Uap dan debu nikel sulfida berisiko karsinogenik.

Kegunaan Nikel

Beberapa kegunaan nikel di antaranya untuk pembuatan baja tahan karat sebagai selaput penutup barang-barang yang dibuat dari besi atau baja; alat-alat laboratorium Fisika dan Kimia yang digunakan dalam bentuk paduan atau campuran untuk pembuatan alat-alat yang dipakai dalam industri mobil dan pesawat terbang; *alloy* tembaga-nikel berbentuk tabung yang banyak digunakan untuk pembuatan instalasi proses penghilangan garam untuk mengubah air laut menjadi air segar, membuat uang koin; baja nikel untuk melapisi senjata dan ruangan besi (deposit di bank); nikel yang sangat halus digunakan sebagai katalis untuk menghidrogenasi minyak

sayur (menjadikannya padat); *electroplating* (lapisan listrik): sebagai bahan tahan asam dan campuran magnetik serta pita magnetik; untuk pembedahan dan protesa gigi; untuk pigmen cat.

Efek Kesehatan dari Pekerjaan yang Terpajan dengan Nikel dan Persenyawaannya

Mayoritas produksi nikel digunakan untuk pembuatan *stainless* baja, paduan nikel, dan besi cor nikel yang terdiri dari benda-benda seperti koin, peralatan listrik, peralatan, mesin, persenjataan, perhiasan, tuangan dengan bahan dasar *alloy* dalam bidang prostetik gigi dan peralatan rumah tangga. Senyawa nikel digunakan juga untuk *electroplating electroforming*, baterai alkali nikel-kadmium, pewarna *mordant*, katalis, dan elektronik peralatan. Nikel mengandung paduan logam, baja bedah (0,5–30% Ni), emas putih (10–15% Ni), perak Jerman (10–15% Ni), *solders*, *hard-gold plating*, dan *sterling silver*. Sebagai hasil dari peningkatan konsumsi produk nikel yang mengandung senyawa nikel yang dilepas ke lingkungan pada semua tahap produksi dapat menjadi faktor berbahaya bagi kesehatan manusia. Konsentrasi rata-rata dari total nikel dalam air minum berkisar antara 3–7 $\mu\text{g}/\text{dm}^3$ tetapi kandungan di dalam pembuluh darah akan meningkat jika mengandung pelapisan nikel yang berkarat.

Paparan manusia terhadap lingkungan yang sangat tercemar nikel menyebabkan berbagai efek patologis. Kegiatan minum air dan makanan adalah sumber utama pemaparan pada manusia. Berikut beberapa efek kesehatan yang terpajan dengan Nikel dan persenyawaannya: meningkatnya risiko kanker paru, kanker sinus nasal, kanker laring, kanker lambung, risiko sarkoma; iritasi kronis saluran pernapasan atas dengan manifestasi sebagai rinitis, sinusitis, perforasi septum nasi, dan kehilangan sensasi penciuman (anosmia); fibrosis; pneumokoniosis; asma; peningkatan kerentanan infeksi pernapasan; dermatitis kontak alergi; efek toksik akut akibat pajanan terhadap nikel karbonil.

Sumber Pencemaran Nikel

Nikel didistribusikan secara luas di lingkungan, dan dapat ditemukan di udara, air, dan tanah. Sumber alami nikel atmosfer dihapus adalah debu dari emisi vulkanik dan pelapukan batuan dan tanah. Tingkat nikel di

udara ambien sekitar 6–20 ng/m³, tetapi tingkat Ni hingga 150 ng/m³ dapat berada di udara jika terkontaminasi oleh sumber antropogenik. Nikel dalam air berasal dari siklus biologis dan senyawa nikel solubilisasi dari tanah, serta dari sedimentasi nikel dari atmosfer. Air yang tidak terkontaminasi biasanya mengandung sekitar 300 ng Ni/dm³. Tanah pertanian mengandung sekitar 3–1000 mg Ni/kg⁻¹ tanah, tetapi konsentrasi Ni dapat mencapai hingga 24.000–53.000 Ni/kg⁻¹ Ni di tanah dekat kilang logam dan lumpur kering, masing-masing. Pada pH < 6,5; senyawa nikel dalam tanah relatif mudah larut, sedangkan pada pH > 6,7; sebagian besar nikel ada sebagai hidroksida tidak larut.

Cara Pemaparan Nikel

Berikut beberapa sumber pencemaran yang berasal dari nikel: menghirup udara atau debu yang mengandung bahan senyawa nikel; menggunakan perhiasan emas yang dilapisi bahan nikel; bekerja di tempat industri yang banyak mengandung bahan nikel tanpa menggunakan alat pelindung seperti masker, respirator, ventilasi, maupun penekan debu.

Nikel dalam Laboratorium Gigi

Nikel adalah suatu unsur kimia umum di banyak paduan logam dasar gigi, seperti yang digunakan untuk *crown*, protesa gigi tetap, gigi palsu parsial lepasan, dan beberapa peralatan ortodontik. Nikel juga digunakan dalam berbagai jenis *file* endodontik, meskipun durasi paparan melalui penggunaan *file* jauh lebih pendek. Penggunaan paduan berbasis nikel untuk *fixed orthodontic* di Amerika Serikat (AS) telah meningkat selama 30 tahun terakhir dan penggunaannya saat ini mencapai 30 dan 50% (Annusavice *et al.*, 2013).

Nikel memiliki aplikasi terbatas pada paduan gigi berbasis emas dan paladium, namun merupakan komponen umum pada paduan *dental alloy*. Nikel memiliki titik leleh 1453°C dan massa jenis 8,91 g/cm³. Bila digunakan dalam jumlah kecil dengan paduan berbasis emas, nikel memutihkan *alloy* dan meningkatkan kekuatan dan kekerasannya (Sakaguchi dan Powers, 2012).

Nikel dapat memasuki tubuh melalui inhalasi, oral, dan absorpsi di kulit. Jumlah nikel yang diserap oleh saluran pencernaan tergantung pada

jenis nikel pada makanan, isi, dan daya serap. Biasanya hanya 1–2% dari nikel yang tertelan diserap. Asupan harian nikel telah diperkirakan berada di kisaran 35–300 mg perhari (Valko *et al.*, 2005).

Nikel tidak hancur dalam tubuh, namun bentuk kimianya dapat diubah. Metabolisme nikel paling tepat dilihat mengingat pengikatannya untuk membentuk ligan dan pengangkutannya ke seluruh tubuh (Das *et al.*, 2008). Tidak ada alat kedokteran gigi yang benar-benar aman. Keamanan *alloy nickel* adalah relatif, pemilihan dan penggunaan alat atau bahan kedokteran gigi didasarkan pada asumsi bahwa keuntungan penggunaannya jauh melebihi risiko biologis yang diketahui. Bahan kedokteran gigi mengandung banyak komponen yang berbahaya bagi teknisi gigi, salah satunya adalah nikel.

Nikel dan senyawanya juga merupakan risiko utama bagi kesehatan. Salah satu risiko terjangkit paparan nikel adalah kontak alergi dermatitis. Dermatitis akibat kontak dengan cairan nikel sudah dilaporkan sejak tahun 1889. Penghirupan, penelanan, dan kontak kulit dengan nikel atau logam campur yang mengandung nikel seperti *nickel-chromium* (Ni-Cr), *nickel-cobalt-chromium* (Ni-Co-Cr), *nickel-chromium-beryllium* (Ni-Cr-Be) sering terjadi karena nikel ditemukan pada sumber-sumber lingkungan seperti udara.

Karena kekhawatiran akan potensi karsinogenik dari nikel, *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) menganjurkan *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) mengadopsi suatu standar untuk membatasi suatu pemajanan pekerja terhadap *alloy* nikel di laboratorium atau kantor sampai $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (udara) yang ditentukan sebagai suatu konsentrasi rata-rata menurut ukuran waktu kerja 10 jam (40 jam kerja dalam seminggu). Sedangkan standar OSHA yang ada menentukan konsentrasi rata-rata menurut ukuran waktu kerja sampai 8 jam adalah $1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Namun, potensi risiko karsinogenik dari nikel sangat kecil terjadi pada pasien dan dokter gigi dibandingkan teknisi gigi. Karena pemajanan terhadap uap nikel teknisi lebih besar dan lebih lama, oleh karena itu teknisi gigi harus mendapatkan fasilitas perlindungan yang memadai sehingga risiko tersebut dapat diminimalkan.

Toksisitas Nikel dalam Tubuh

Pembuangan limbah yang mengandung Ni mengakibatkan pencemaran Ni pada tanah, air, dan tanaman. Kadar nikel di perairan tawar alami adalah

0,001– 0,003 mg/L. Pada perairan laut berkisar antara 0,005–0,007 mg/L. Untuk melindungi kehidupan organisme akuatik, kadar nikel sebaiknya tidak melebihi 0,025 mg/L. Untuk air minum, kadar nikel < 0,1 mg/L. Nikel dalam jumlah kecil dibutuhkan oleh tubuh. Nikel cukup berperan bagi kesehatan tubuh sehingga tubuh dapat memproduksi sel darah merah dan hemoglobin sintesis.

Nikel merupakan zat gizi esensial yang berfungsi menstabilkan struktur asam nukleat dan protein serta sebagai kofaktor berbagai enzim. Nikel juga berperan mengatur kadar lipid dalam jaringan dan dalam sintesis fosfolipid. Selain itu, nikel juga merupakan aktivator enzim non spesifik. Tetapi, apabila nikel terdapat dalam jumlah yang terlalu tinggi, maka dapat berbahaya untuk kesehatan manusia. Pada umumnya orang dapat terpapar nikel di tempat kerja dalam produksi atau proses yang menggunakan bahan nikel atau dapat juga melalui kontak dengan perhiasan yang mengandung nikel, *stainless steel*, serta peralatan masak yang mengandung nikel atau bahan asam tembakau.

Nikel mempunyai efek merugikan bagi kesehatan yang bergantung pada rute paparan (inhalasi, oral, atau kulit) dan dapat diklasifikasikan menurut efek sistemik, imunologis, neurologis, reproduksi, perkembangan, atau karsinogenik setelah akut (01 hari), subklinis (10–100 hari), dan periode paparan kronis (100 hari atau lebih) (Das *et al.*, 2008).

Penghirupan nikel karbonil yang tidak disengaja umumnya menyebabkan efek toksisitas akut dalam dua tahap, segera dan tertunda. Gejala langsung meliputi sakit kepala, vertigo, mual, muntah, insomnia, mudah tersinggung, yang biasanya berlangsung beberapa jam, diikuti dengan interval asimtomatik 12 jam sampai 5 hari. Kemudian gejala yang tertunda muncul sesak dada, batuk tidak produktif, *dyspnoea*, sianosis, takikardia, palpitasi, berkeringat, gangguan penglihatan, vertigo, kelemahan, dan kelambanan. Toksisitas subkronis dalam evaluasi pengelasan paduan nikel tinggi, dilaporkan bahwa paparan nikel 6 jam terhadap nikel (0,07–1,1 mg nikel/m³) menyebabkan peningkatan iritasi saluran napas dan mata, sakit kepala, dan kelelahan. Paparan inhalasi kronis sebagian besar melibatkan paparan kerja terhadap debu nikel atau uap nikel akibat paduan nikel las. Umumnya, paparan inhalasi kronis pada debu nikel dan aerosol berkontribusi pada gangguan pernapasan seperti asma, bronkitis, rinitis, sinusitis, dan pneumokoniosis (Das *et al.*, 2008).

Bahaya yang berhubungan dengan paparan terhadap nikel di lingkungan kerja telah mengakibatkan gangguan fungsi tubuh terutama yang berasal dari inhalasi. Paparan nikel dapat terjadi melalui inhalasi, oral, dan kontak kulit. Manusia pada umumnya mengonsumsi makanan sebesar 150 mg/hari, rata-rata penyerapan nikel dari makanan pada orang dewasa sebesar 100–300 mg/hari.

Jumlah relatif nikel yang diserap oleh organisme tidak hanya ditentukan oleh jumlah yang terhirup, tertelan, atau dikelola, tetapi juga ditentukan oleh karakteristik fisik dan kimia dari senyawa nikel. Kelarutan merupakan faktor penting dalam semua rute penyerapan setelah penyerapan nikel karbonil berhubungan secara umum dengan penyerapan nikel senyawa larut dan penyerapan nikel senyawa tidak larut. Nikel karbonil merupakan senyawa nikel paling cepat dan benar-benar diserap baik oleh hewan maupun manusia (Grimsrud *et al.*, 2002).

Keracunan oleh nikel terdapat dalam tiga bentuk. **Pertama**, penghirupan debu nikel yang menyebabkan tumor ganas paru-paru. Nilai Ambang Batas (NAB) untuk nikel karbonil adalah 0,001 ppm atau 0,007 mg/m³. **Kedua**, oleh karena menghirup persenyawaan nikel karbonil semacam gas yang sangat beracun dan dapat mengakibatkan kematian oleh karena *hemorrhagic bronchopneumonia*. **Ketiga**, kontak dengan larutan, larutan garam nikel, yang terjadi di tempat pengolahan bijih atau galvanisasi yang mengakibatkan dermatitis.

Inhalation exposure adalah kondisi pemaparan nikel saat bekerja, pernapasan menjadi rute utama masuknya ke dalam tubuh manusia. Menghirup senyawa nikel (nikel partikulat) relatif tidak larut, aerosol yang berasal dari larutan nikel dan bentuk gas yang mengandung nikel (misalnya: nikel karbonil) (Duda dan Blaszczyk, 2008). Menghirup partikulat nikel adalah suatu proses penyerapan nikel melalui pernapasan dalam bentuk partikulat yang dipengaruhi oleh tiga proses di paru-paru yaitu proses deposisi, *clearance mukosiliar*, dan *clearance alveolar*. Pola pengendapan di saluran pernapasan berhubungan dengan ukuran partikel yang menentukan sejauh mana partikel dipengaruhi oleh sedimentasi dan difusi.

Pada manusia, sekitar 20–35% dari nikel kurang larut melalui inhalasi (nikel oksida dan nikel subsulfida) yang ditahan di paru-paru diserap ke dalam darah, sisanya tertelan, ekspektorasi, atau tetap di saluran pernapasan. Senyawa larut lebih mudah diserap dari saluran pernapasan,

yang ditandai dengan konsentrasi yang lebih tinggi pada nikel kemih yang ditemukan pada pekerja yang terpapar, misalnya nikel klorida atau nikel sulfat dibandingkan dengan mereka yang terkena senyawa nikel kurang larut. Nikel karbonil dalam toksikologi menempati posisi khusus karena cairannya mudah menguap dan merupakan senyawa *liposoluble*. Nikel karbonil adalah satu-satunya senyawa nikel yang menyebabkan gejala akut keracunan ketika dihirup (Herring *et al.*, 2012).

Paparan akut nikel dosis tinggi melalui inhalasi dapat mengakibatkan kerusakan berat pada paru-paru dan ginjal, serta gangguan gastrointestinal berupa mual, muntah, dan diare. Paparan kronis nikel secara inhalasi dapat mengakibatkan gangguan pada alat pernapasan, berupa asma, penurunan fungsi paru-paru, dan bronkitis.

Tingginya kadar nikel dalam jaringan tubuh manusia dapat mengakibatkan munculnya berbagai efek samping, yaitu akumulasi nikel pada kelenjar pituitari yang dapat mengakibatkan depresi sehingga mengurangi sekresi hormon prolaktin di bawah normal. Akumulasi nikel pada pankreas dapat menghambat sekresi hormon insulin. Konsumsi makanan yang mengandung nikel sebesar 600 mg/hari sudah menunjukkan toksisitas pada manusia (Sharma, 2013).

Oral exposure adalah penyerapan nikel dari saluran pencernaan yang terjadi setelah konsumsi makanan, minuman, atau air minum, yang tertelan mengikuti mukosiliar dari saluran pernapasan. Kebersihan individu yang buruk dan beberapa paparan di tempat kerja dapat berkontribusi terhadap terjadinya paparan melalui rongga mulut (*oral exposure*). Tingkat penyerapan nikel pada saluran pencernaan tergantung pada bentuk kimia dan dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti komposisi diet, atau interaksi dengan elemen lainnya. Senyawa nikel terlarut (yaitu nikel sulfat) lebih baik daripada senyawa nikel yang tidak larut yang diserap setelah konsumsi (dan atau inhalasi). Kontribusi dari senyawa yang sukar larut untuk penyerapan nikel total mungkin lebih signifikan setelah masuk melalui mulut dibandingkan setelah paparan inhalasi karena mereka lebih larut dalam cairan asam lambung (Foxall, 2009).

Nikel diabsorpsi alat pencernaan dalam jumlah kecil. Nikel kemudian ditransportasikan dalam plasma yang berikatan dengan albumin, asam amino, dan polipeptida. Ekskresi nikel terjadi melalui urine setelah 4–5 hari terpapar nikel. Paparan nikel per oral sebagian besar akan diekskresikan

melalui feses. Absorpsi nikel dalam makanan sebesar 1–10%. Ekskresi nikel dalam feses akan mengikat sesuai dengan peningkatan *intake* nikel dalam makanan.

Faktor-faktor yang memengaruhi penyerapan gastrointestinal adalah komposisi diet. Manusia tertelan nikel sulfat dalam air minum atau makanan, pada dosis antara 12 dan 50 mg/kg berat badan (satu pengobatan). Rata-rata penyerapan nikel sebesar 27 (\pm 17%) dari dosis air (lebih besar) dibandingkan dengan rata-rata penyerapan nikel sebesar 0,7 (\pm 0,4%) dari dosis yang sama dalam makanan. Peneliti juga melaporkan bahwa penyerapan nikel dapat ditekan dengan zat pengikat atau *chelating*, inhibitor kompetitif, atau reagen redoks. Di sisi lain, penyerapan nikel dapat ditingkatkan oleh zat yang meningkatkan pH, kelarutan, oksidasi atau oleh *chelating agen* yang diserap secara aktif. Misalnya, asam askorbat, asam sitrat, dan pektin (dari jus jeruk) dapat memengaruhi penyerapan jejak mineral; tanin (dalam teh dan kopi) dapat menghambat penyerapan zat besi dan seng; asam askorbat dapat menekan penyerapan nikel; dan agen pengompleks seperti *EDTA series* dapat menekan plasma nikel. Beberapa penulis telah menyarankan bahwa status gizi besi dapat memengaruhi penyerapan nikel (Heck dan Douthitt, 1982).

Dermal exposure adalah penyerapan nikel melalui kulit secara kuantitatif dalam patogenesis dermatitis kontak yang disebabkan oleh hipersensitivitas nikel (Foxall, 2009). Paparan nikel lewat kulit secara kronis dapat menimbulkan gejala antara lain dermatitis nikel berupa eksema (kulit kemerahan, gatal) pada jari-jari, tangan, pergelangan tangan, serta lengan. Durasi paparan nikel secara langsung pada kulit yang berlangsung lama inilah yang menentukan terjadinya alergi kontak.

Hipersensitivitas terhadap sulfat nikel tampak pada indeks stimulasi limfosit pada kultur sel mononuklear darah tepi (SMDT) yang distimulasi dengan alergen sulfat nikel. Uji tempel terhadap nikel, kadar IFN- γ , dan kecemasan *beck anxiety inventory* (BAI) secara statistik ($P < 0,05$) merupakan faktor risiko terjadinya *dermatitis numularis* (DN). Alergi terhadap nikel berperan sebagai faktor risiko timbulnya *dermatitis numularis* yang ditunjukkan dengan hasil uji tempel, indeks stimulasi limfosit, dan kadar sitokin IFN- γ .

Distribusi Nikel dalam Tubuh

Tingkat nikel dalam cairan biologis, rambut, dan beberapa bahan lain meningkat pada orang dengan paparan yang meningkat dan menurun dengan cepat ketika paparan dikurangi atau dihentikan. Pengukuran nikel terutama dalam serum, urine, atau rambut dapat berfungsi sebagai indeks dari paparan. Kisaran normal konsentrasi nikel dalam cairan tubuh atau jaringan (serum, darah, paru, dan ginjal) tidak secara signifikan dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, atau kehamilan (Duda dan Blaszczyk, 2008).

Sasaran Organ yang Terpapar Nikel

Kulit dan saluran pernapasan adalah organ target utama pada pemaparan nikel dalam pekerjaan. Kulit adalah senyawa yang memiliki potensi sensitivitas yang kuat yang dimanifestasikan oleh iritasi, eksim, dan dermatitis kontak alergi. Asupan dosis rendah nikel dapat menimbulkan dermatitis alergi pada individu yang peka (Cot, 2003).

Selain efek karsinogenik pada paru-paru dan rongga hidung, yang berhubungan dengan paparan nikel terhadap pernapasan lainnya adalah epitel displasia (mungkin mewakili lesi prakanker), perubahan patologi nasofaring (erosi septum hidung, perforasi, dan ulserasi), *hyperplastic* atau *polypoid rhinitis*, hiposmia dan anosmia, sinusitis kronis atau bronkitis, penurunan kapasitas residual paru, peningkatan frekuensi pernapasan, pneumokoniosis, fibrosis, dan alergi asma (Grimsrud, 2002).

Teratogenisitas Nikel

Hanya sedikit data yang tersedia pada reproduksi dan perkembangan efek nikel dalam manusia. Paparan inhalasi dapat meningkatkan aborsi spontan dan malformasi struktural. Transfer plasenta adalah di mana nikel telah terbukti dapat melewati plasenta manusia. Konsentrasi terukur segera setelah melahirkan telah ditemukan di berbagai jaringan janin (misalnya hati, ginjal, otak, jantung, paru-paru, otot rangka, dan tulang) dan dalam serum tali pusat, dengan konsentrasi rata-rata dari 12 bayi baru yang lahir adalah $3 \pm 1,2$ ug/L dan identik dalam serum ibu. Transfer plasenta dipengaruhi oleh usia kehamilan dan ketersediaan nikel dalam darah ibu. Nikel juga dapat ditemukan dalam ASI (Pedersen, 2007).

Genotoksisitas Nikel

Perubahan DNA bertanggung jawab atas proses karsinogenik yang diduga terjadi dalam gen. Mengingat bahwa respons positif diperoleh dalam tes *Sister-Chromatid Exchange* (SCE), maka percobaan tambahan harus dilakukan untuk menguji kemampuan senyawa nikel, seperti nikel karbonil untuk menampilkan sifat karsinogenik dan teratogenik serta untuk menandai terjadinya induksi mutasi gen pada sel mamalia (Pedersen, 2007). Pada penelitian terhadap hamster Cina terdapat penyimpangan kromosom yang diinduksi dalam sel sumsum tulang. Dilaporkan bahwa senyawa nikel menghasilkan hasil negatif di sebagian besar tes mutasi bakteri. Nikel diinduksi sehingga menyebabkan transformasi sel dan meningkatkan frekuensi pertukaran kromatid, namun tidak menyebabkan mutasi gen pada sel manusia. Dalam sel-sel hewan *in-vitro*, nikel mengalami transformasi dan diinduksi oleh sel yang kemudian terjadi mutasi gen dan kerusakan DNA, nikel juga menyebabkan pertukaran kromatid dan penyimpangan kromosom. Senyawa nikel terlarut umumnya memberikan hasil tes yang positif pada hewan dan manusia *in-vitro* (Cangul *et al.*, 2002).

Metabolisme Nikel dalam Tubuh

Nikel diambil oleh paru-paru dan melalui rute peroral, tetapi senyawa nikel terionisasi akan disaring melalui kulit sebelum masuk ke dalam tubuh sehingga jumlah nikel yang terserap berkurang. Setelah masuk ke dalam sirkulasi, sebanyak 75% nikel di plasma berupa protein, misalnya albumin, 2-macroglobulin, dan nickeloplasmin. Air garam nikel terlarut umumnya tidak karsinogenik karena air garam nikel tidak dapat menembus sel. Air senyawa nikel tidak larut dapat menghasilkan respons karsinogenik karena mereka secara aktif difagosit ke dalam sel. Senyawa nikel terlarut yang difagosit dapat dilepaskan secara perlahan-lahan, sehingga dapat menyebabkan konsentrasi nikel kemih tinggi bahkan beberapa minggu atau bulan setelah terpapar (McGregor, 2000).

Nikel dapat memasuki tubuh melalui inhalasi, konsumsi, dan penyerapan kulit, tetapi rute di mana nikel masuk sel ditentukan oleh bentuk kimianya. Sebagai contoh, nikel karbonil larut dalam lemak dapat melintasi membran sel dengan difusi atau melalui saluran kalsium, sedangkan partikel nikel tidak larut masuk ke dalam sel vertebrata oleh fagositosis.

Protein transportasi utama nikel dalam darah adalah albumin, tetapi nikel dapat mengikat histidin dan α 2-macroglobulin (Kasprzak *et al.*, 2003), dan dalam bentuk ini didistribusikan ke seluruh jaringan. Sejumlah nikel mengikat protein termasuk α 1-antitripsin, α 1-lipoprotein, dan prealbumin juga dijelaskan. Nikel tertinggi terkonsentrasi secara sistemik ditemukan dalam paru-paru, tulang, ginjal, otak hati, dan endokrin kelenjar. Nikel juga ditemukan dalam ASI, air liur, kuku, dan rambut. Nikel tidak terakumulasi dalam tubuh, melainkan diekskreskan dalam urine, tinja, empedu, dan keringat (McGregor, 2000).

Kontak dengan senyawa nikel dapat menyebabkan berbagai efek buruk pada kesehatan manusia, seperti alergi nikel dalam bentuk dermatitis kontak, fibrosis paru, jantung, dan penyakit ginjal serta kanker saluran pernapasan. Efek merugikan Nikel bergantung pada rute paparan (inhalasi, oral, atau kulit) dan dapat diklasifikasikan menurut efek sistemik, imunologis, neurologis, reproduksi, perkembangan, atau karsinogenik setelah akut (01 hari), subklinis (10-100 Hari), dan periode paparan kronis (100 hari atau lebih) (Das, 2008).

Penghirupan nikel karbonil yang tidak disengaja umumnya menyebabkan efek toksisitas akut dalam dua tahap, segera dan tertunda. Gejala langsung meliputi sakit kepala, vertigo, mual, muntah, insomnia, mudah tersinggung, yang biasanya berlangsung beberapa jam, diikuti dengan interval asimtomatik 12 jam sampai 5 hari. Kemudian gejala yang tertunda muncul-sesak dada, batuk tidak produktif, *dyspnoea*, sianosis, takikardia, palpitasi, berkeringat, gangguan penglihatan, vertigo, kelemahan, dan kelambanan. Toksisitas subkronis, dala, evaluasi pengelasan paduan nikel tinggi, dilaporkan bahwa paparan nikel 6 jam terhadap nikel (0,07–1,1 mg nikel/m³) menyebabkan peningkatan iritasi saluran napas dan mata, sakit kepala, dan kelelahan. Paparan inhalasi kronis sebagian besar melibatkan paparan kerja terhadap debu nikel atau uap nikel akibat paduan nikel las. Umumnya, paparan inhalasi kronis pada debu nikel dan aerosol berkontribusi pada gangguan pernapasan seperti asma, bronkitis, rinitis, sinusitis, dan pneumokoniosis (Das, 2008). Efek kronis bagi kesehatan adalah penyakit lain yang mungkin diakibatkan oleh paparan jangka panjang dengan konsentrasi polutan yang relatif rendah. Efek kesehatan akut umumnya terjadi akibat adanya paparan jangka pendek dari konsentrasi polutan yang tinggi dan individu yang terpapar memperlihatkan berbagai

gejala klinis seperti mual, muntah, perut tidak nyaman, diare, gangguan visual, sakit kepala, pusing, dan batuk. Jenis yang paling umum dari reaksi terhadap paparan nikel adalah ruam kulit pada tempat kontak. Kulit kontak dengan senyawa nikel logam atau larut dapat menghasilkan dermatitis alergi (Kasprzak *et al.*, 2003).

Nikel dicerna dan diserap sebagian kecil oleh tubuh (Sunderman, 1988), diperkirakan sekitar 10% dari nikel dalam diet normal yang diserap. Penelitian telah menunjukkan bahwa resorpsi rata-rata nikel melalui diet normal adalah antara 20 dan 25% (Flyvholm, 1984). Efek yang merugikan kesehatan setelah paparan hanya terjadi ketika tingkat nikel melebihi banyaknya tingkat logam biasanya yang terkandung pada makanan atau air minum. Rute yang paling berbahaya dari paparan nikel adalah dengan inhalasi (Heck, 1982). Bentuk kimia dari logam dan kelarutan adalah faktor yang menentukan kunci dalam mekanisme toksisitas. Senyawa nikel yang larut dalam air dapat diserap oleh paru-paru ke dalam aliran darah dan dihapus oleh ginjal.

Senyawa nikel yang tidak larut dapat berakumulasi dan mengendap di paru-paru untuk waktu yang lama. Menghirup nikel terlarut menyebabkan iritasi pada hidung dan sinus dan juga dapat menyebabkan hilangnya rasa bau atau perforasi septum hidung. Paparan jangka panjang dapat menyebabkan asma, bronkitis atau penyakit pernapasan lainnya. Keracunan nikel yang paling akut disebabkan oleh $\text{Ni}(\text{CO})_4$. Paparan karbonil nikel dapat menyebabkan kepala-nyeri, mual, muntah, nyeri dada, dan masalah pernapasan, dalam kasus eksposur yang tinggi bahkan dapat menyebabkan pneumonia dan kematian. Menghirup nikel juga dapat menyebabkan kanker paru-paru, hidung, dan sinus (Valko *et al.*, 2005). Kanker tenggorokan dan perut juga telah dikaitkan dengan paparan inhalasi nikel.

Nikel subsulfida (Ni_3S_2) merupakan zat yang karsinogen bagi pernapasan. Ketika dihirup, partikel dari Ni_3S_2 masuk ke dalam paru-paru dan kontak dengan sel epitel. Partikel-partikel ini dibersihkan oleh sel makrofag yang terdapat di saluran pencernaan. Kondisi paparan nikel yang tinggi dapat menyebabkan kapasitas makrofag terganggu dan partikel (Ni_3S_2) dapat diambil ke dalam sel epitel pada proses endositosis. Dengan cara ini, nikel dikirimkan ke inti sel epitel paru dan dapat menyebabkan pewarisan perubahan dalam kromosom (Duda dan Blaszczyk, 2008).

Proses Ekskresi Nikel

Rute eliminasi untuk nikel dalam manusia (dan hewan) bergantung pada bentuk kimia dari senyawa dan jenis yang dikonsumsi. Ekskresi urine adalah rute utama bagi penghapusan nikel yang diserap. Ekskresi tinja terutama mencerminkan nikel yang diserap dari makanan dan melewati usus. Semua cairan tubuh tampaknya memiliki kemampuan untuk mengeluarkan nikel dan dapat ditemukan dalam air liur, keringat, air mata, dan susu. Rambut juga merupakan jaringan ekskretoris untuk nikel. Orang yang terkena senyawa nikel terlarut, konsentrasi nikel dalam cairan tubuh umumnya meningkat setelah terpapar, tetapi hubungan dengan intensitas paparan relatif rendah (Sunderman *et al.*, 1998).

Tabel 3. Reaksi hipersensitivitas terhadap dan paparan beberapa logam

Nama Logam	Hipersensitivitas	Reaksi	Indikator
Platina	I	Asma, konjungtivitas, urtikaria, anafilaksis	IgE (protein antibodi alergi) bereaksi dengan antigen dalam sel mast/basofil dan melepaskan amin vasoreaktif
Emas, garam organik	II	Trombositopenia	IgG (protein antibodi kekebalan tubuh) mengikat komplemen dan antigen dalam sel, mengakibatkan kerusakan sel
Uap merkuri	III	Glomerulonefritis, proteinuria	Antigen, antibodi, dan endapan komplemen terdapat pada permukaan epitel dasar glomerulus
Kromium, nikel, barium, dan zirkonium	IV	Dermatitis kontak, pembentukan granuloma	Sel T (sel penahan tubuh) yang sensitif bereaksi dengan antigen dan menyebabkan reaksi hipersensitivitas tertunda

Sumber: Duda dan Blaszczyk (2008)

Nikel diekskresikan dalam kotoran, tetapi hal ini merupakan hasil dari pembersihan mukosiliar nikel dari sistem pernapasan pada saluran gastrointestinal atau dari paparan oral melalui permukaan yang terkontaminasi (Duda dan Blaszczyk, 2008).

Gangguan Fungsi Imun Akibat Konsumsi Makanan yang Mengandung Logam

Konsumsi makanan yang mengandung bahan logam beracun dapat mengakibatkan penghambatan berbagai fungsi imun. Logam-logam lain seperti berilium, kromium, nikel, emas, merkuri, platina, dan zirkonium yang dapat menginduksi reaksi hipersensitivitas disajikan pada Tabel 3.

Efek Karsinogenik

Peningkatan risiko kanker paru-paru dan saluran hidung telah dilaporkan pada pekerja yang terpapar senyawa nikel selama memanggang, sintering dan kalsinasi proses di kilang di Inggris, Norwegia dan Kanada. Proses tersebut melibatkan paparan senyawa nikel tidak larut seperti nikel dan subsulfida oksida, dan juga garam larut seperti nikel sulfat.

Nikel terlarut juga dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker paru-paru dan hidung bagian dalam, misalnya pada pekerja elektrolisis dengan paparan yang diperkirakan sebesar 1–2 mg. *The IARC* menyimpulkan bahwa senyawa nikel diklasifikasikan sebagai grup karsinogenik bagi manusia. Tidak ada peningkatan yang signifikan pada kanker saluran pernapasan yang dilaporkan pada pengguna nikel elemental bubuk atau pekerja yang terlibat dalam pembuatan nikel (IARC, 1990).

KROMIUM

Pengertian Kromium

Kromium mempunyai nama lain yaitu *chromic acid, anhydrous chromic, chromium trioxide, chromium (VI) oxide, calcium chromate, lead chromate, potassium chromate, potassium bichromate, sodium chromate, sodium bichromate*, dan *zinc chromate*.

Kromium adalah salah satu kandungan dalam logam yang dapat menimbulkan genotoksik (racun). Tetapi bukti saat ini menunjukkan

bahwa senyawa kromium dapat menyebabkan karsinogenik dan non karsinogenik.

Kromium ada di alam dalam bentuk valensi Cr^{3+} dan valensi Cr^{6+} . Valensi Cr^{3+} merupakan bentuk yang paling banyak dijumpai. Kebanyakan di tanah dan di batuan mengandung sedikit sekali logam ini, yaitu dalam bentuk oksida, dan oleh pengaruh cuaca; oksidasi; dan kegiatan bakteri akan mengubah senyawa yang tidak larut menjadi larut. Valensi Cr^{3+} banyak digunakan dalam penyamakan kulit, sebagai katalis pada industri dan pewarna pada cat, fungisida, dan juga keramik serta pabrik gelas. Valensi Cr^{3+} merupakan unsur penting sebagai *trace element* dan masuk ke manusia melalui makanan. Kromium (III) adalah unsur esensial bagi manusia, dan apabila kekurangan unsur tersebut, maka dapat menyebabkan kondisi jantung mengalami gangguan dari metabolisme dan diabetes. Akan tetapi, terlalu banyak penyerapan kromium (III) juga dapat menyebabkan efek kesehatan, misalnya ruam kulit.

Valensi Cr^{6+} jarang ditemukan di alam, tetapi banyak dijumpai di perairan akibat dari kegiatan industri dan aktivitas domestik di air limbahnya. Senyawa Cr heksavalen banyak digunakan di industri terutama produksi Cr *alloy*, Cr metal, dan di industri kimia Cr merupakan agen oksidator. Kromium heksavalen tidak termasuk dalam zat esensial dan dapat menimbulkan efek yang berbahaya bagi manusia, yaitu melalui pernapasan dan pencernaan. Selain itu, kandungan total Cr dalam air minum yang diperbolehkan adalah kurang dari 0,005 mg/L.

Penelitian epidemiologi pada unsur ini dapat diasosiasikan dengan masuknya valensi Cr^{6+} ke dalam tubuh manusia sehingga dapat menyebabkan penyakit paru-paru terutama pada pekerja yang bekerja pada produksi Cr. Banyak data yang mengatakan bahwa Cr dapat juga menyebabkan kanker pada binatang. Selain itu, valensi Cr^{6+} dapat juga menyebabkan mutasi genetik. Kejadian mutagenik dapat dikurangi atau dihilangkan dengan minum zat reduktor seperti *gastric juice*. Pada saat bernapas, apabila terdapat kromium (VI), maka dapat menyebabkan iritasi dan hidung mimisan. Masalah kesehatan lainnya yang disebabkan oleh kromium (VI) adalah kulit ruam, sakit perut, dan bisul, masalah pernapasan, sistem kekebalan yang lemah, ginjal dan kerusakan hati, perubahan materi genetik, kanker paru-paru, dan kematian.

Studi pada binatang menemukan bahwa secara oral kromium valensi 3 tidak menyebabkan kanker ataupun menyebabkan mutasi genetik. Sedangkan kromium valensi 6 dapat menyebabkan kanker.

Sifat Kromium

Sifat Kromium ada 2 yaitu:

1. Sifat fisik

Sifat fisik dari kromium adalah zat padat berbentuk kristal (*crystalline solids*), logam berkilau, getas, dan keras, serta berwarna perak abu-abu. Ketika dipanaskan, kromium membentuk oksida kromat hijau. Logam ini tidak stabil pada oksigen dan segera menghasilkan lapisan oksida tipis.

2. Sifat kimia

Kromium adalah sebuah unsur kimia dalam tabel periodik yang memiliki lambang Cr dan nomor atom 24.

Kegunaan Kromium

Logam kromium banyak mempunyai kegunaan diantaranya adalah:

1. Sebagai zat penghambat/anti korosi (*corrosion inhibitor*), Kromium merupakan logam tahan korosi (tahan karat) dan dapat dipoles menjadi mengkilat. Dengan sifat ini, kromium (krom) banyak digunakan sebagai pelapis pada ornamen-ornamen bangunan, komponen kendaraan, baik seperti knalpot pada sepeda motor maupun sebagai pelapis perhiasan seperti emas. Emas yang dilapisi oleh kromium ini lebih dikenal dengan sebutan emas putih. Perpaduan kromium dengan besi dan nikel menghasilkan baja tahan karat.
2. Kromium trivalen (Cr (III), atau Cr³⁺) diperlukan dalam jumlah kecil dalam metabolisme gula pada manusia. Kekurangan kromium trivalen dapat menyebabkan penyakit yang disebut penyakit kekurangan kromium (*chromium deficiency*).
3. Zat warna (*pigment*)
4. Penyamakan kulit (*leather tanning*)
5. Proses pelapisan logam secara elektrik (*electroplating*)
6. Baja anti karat (*stainless steel*)
7. Semen (*cement*)

8. Antioksidan
9. Pengawet kayu (*wood preservation*)
10. Cat (*paint*)

Efek Toksik Logam Kromium dan Persenyawaannya

Logam kromium (Cr) dalam tabel periodik merupakan unsur dengan nomor atom 24 dan nomor massa 51,996. Atom tersebut terletak pada periode 4, golongan IVB, pertama kali ditemukan oleh Vauquelin (1797), berwarna putih, tidak terlalu liat, dan tidak dapat ditempa. Jika tidak terkena udara, maka akan terbentuk ion-ion kromium ($\text{Cr}_{(s)} + 2\text{HCl}_{(aq)} \rightarrow \text{Cr}^{2+}_{(aq)} + 2\text{Cl}^{-}_{(aq)} + \text{H}_2(\text{g})$). Umumnya, di alam ditemukan dalam bentuk persenyawaan dengan unsur lain dan sangat jarang ditemukan dalam bentuk unsur tunggal. Di alam, Cr ditemukan dalam bentuk *chromite* ($\text{FeO} \cdot \text{Cr}_2\text{O}_3$), tidak dapat teroksidasi oleh udara yang lembap dan proses pemanasan cairan. Logam kromium mudah larut dalam HCl, H_2SO_4 , dan asam perklorat serta mempunyai tingkat oksidasi yang berbeda-beda. Ion kromium yang telah membentuk senyawa mempunyai sifat yang berbeda sesuai dengan tingkat oksidasinya (Palar, 2004).

Kromium tersedia sebagai kromium (III) yang dikenal dengan kromium trivalen dan kromium (VI) yang lebih dikenal dengan kromium heksavalen. Kromium heksavalen lebih toksik dibandingkan kromium trivalen, baik paparan akut maupun kronis. Senyawa kromium masing-masing mempunyai peranan yang berbeda di lingkungan dan efek yang berbeda pula terhadap kesehatan manusia sesuai dengan bilangan oksidasinya. Dilaporkan bahwa kromium (VI) merupakan senyawa kromium yang paling berbahaya (misalnya kalium kromat K_2CrO_4 atau CrO_3) (Stoeppler, 1992). Sifat racun yang dibawa oleh logam ini juga dapat mengakibatkan terjadinya keracunan kronis (Palar, 2008).

Logam kromium adalah bahan kimia yang bersifat persisten, bioakumulatif, dan toksik yang tinggi serta tidak mampu terurai dalam lingkungan. Kromium sulit diuraikan, dan akhirnya diakumulasi dalam tubuh manusia melalui rantai makanan. Keracunan akut yang disebabkan oleh senyawa $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ pada manusia ditandai dengan kecenderungan terjadinya pembengkakan pada hati. Tingkat keracunan kromium pada manusia diukur melalui kadar atau kandungan kromium dalam urine,

kristal asam kromat yang sering digunakan sebagai obat untuk kulit. Akan tetapi, penggunaan senyawa tersebut seringkali mengakibatkan keracunan yang fatal (Palar, 2008). Pemberian senyawa kromium trivalen anorganik atau ekstrak ragi bir mengakibatkan penurunan kadar glukosa darah, kadar kolesterol, dan regresi plak aterosklerosis. Peningkatan sensitivitas insulin juga menghasilkan peningkatan penggabungan asam amino menjadi protein dan transportasi sel asam amino pada tikus yang menerima kromium tambahan.

Defisiensi Cr (III) dapat menyebabkan hiperglisemia, glukosuria, meningkatnya cadangan lemak tubuh, munculnya penyakit kardiovaskular, menurunnya jumlah sperma dan menyebabkan fertilisasi (Yuliani, 2009). Kromium (VI) memiliki bilangan oksidasi +6, bahaya bagi kesehatan manusia, terutama bagi orang-orang yang bekerja di industri baja dan tekstil. Orang yang merokok tembakau juga memiliki risiko yang lebih tinggi terpapar kromium. Kromium (VI) lebih toksik dibandingkan kromium (III), baik paparan akut maupun kronis (Yuliani, 2009). Tingkat toksisitas kromium (VI) sangat tinggi sehingga bersifat racun terhadap semua organisme pada konsentrasi > 0,05 ppm. Kromium (VI) bersifat karsinogenik dan dapat menyebabkan iritasi pada kulit manusia.

Sumber Pencemaran Kromium

Kromium dilepas ke lingkungan dari sumber alami dan antropogenik, dengan pelepasan terbesar terjadi dari industri. Industri dengan kontribusi terbesar terhadap pelepasan krom termasuk pengolahan logam, fasilitas penyamakan kulit, produksi kromat, pengelasan *stainless steel*, dan ferokrom, serta produksi pigmen krom. Tingkat kromium di perairan segar AS biasanya berkisar dari < 1 hingga 30 µg/L, dengan nilai median 10 µg/L. Pasokan air minum AS yang khas mengandung kadar kromium total dalam kisaran 0,2–35 µg/L namun, sebagian besar pasokan di AS mengandung < 5 µg/L kromium. Data pemantauan terbaru dari persediaan air minum di California menunjukkan bahwa 86% dari sumber yang diuji memiliki tingkat kromium (VI) di bawah 10 µg/L.

Pada bidang kedokteran gigi, logam kromium digunakan baik pada bidang ortodonsia maupun pada bidang prostodonsia, yaitu sebagai logam tuangan pada bidang prostodonsia atau kawat *stainless steel* pada

bidang ortodonsia. Logam ini pertama kali ditemukan oleh ahli metalurgi Inggris bernama Harry Brearley (tahun 1913). Pada awalnya, kromium ditambahkan pada baja rendah karbon dan menyebabkan baja tersebut menjadi tahan karat. Penelitian terus dikembangkan, pada tahun 1930an kromium mulai diproduksi. *Stainless steel* dalam metalurgi adalah *alloy* besi dengan kandungan kromium 10,5–11%. Penambahan kromium (Cr) bertujuan meningkatkan ketahanan korosi dengan membentuk lapisan oksida Cr_2O_3 di permukaan logam *stainless steel*. Unsur lain selain besi, karbon, dan kromium adalah nikel, molibdenum dan titanium dengan komposisi yang berbeda-beda sehingga menghasilkan variasi sifat mekanis dari beberapa produk *stainless steel* yang beredar di pasar.

Steel adalah suatu *alloy* yang terbentuk dari besi dan karbon dengan konsentrasi antara 0,5–2%. *Stainless steel* adalah suatu *steel* yang mengandung lebih dari 11% kromium, biasanya di antara 11,5–27%, dan dapat juga mengandung nikel, vanadium, molibdenum, dan niobium dalam jumlah terbatas. *Stainless steel* banyak diaplikasikan di industri, peralatan rumah tangga, medis, dan alat kedokteran gigi, salah satunya bidang ortodonsia. Sebelum *stainless steel* ditemukan, bahan dasar kawat, ligatur, dan braket ortodonsia terbuat dari emas 14–18 karat. Emas memiliki ketahanan korosi yang tinggi, tetapi harganya sangat mahal. Kepopuleran *stainless steel* semakin meningkat di kalangan *Ortodontist* karena memiliki kombinasi sifat mekanis yang baik, tahan korosi, dan harga ekonomis.

Paduan logam digunakan mulai tahun 1949, lebih dari 80% gigi tiruan sebagian menggunakan kobalt-kromium atau nikel-kromium (*alloy*). Menurut spesifikasi *American Dental Association (ADA)/American National Standard Institute (ANSI)*, berat kromium tidak boleh kurang dari 20% dari berat total. Berat total kromium, kobalt, dan nikel tidak boleh kurang dari 85%.

Toksisitas Kromium pada Tubuh manusia

Akumulasi kromium dalam tubuh manusia dapat mengakibatkan kerusakan dalam sistem organ tubuh. Efek toksisitas kromium (Cr) dapat merusak serta mengiritasi hidung, paru-paru, lambung, dan usus. Mengonsumsi makanan berbahan kromium dalam jumlah yang sangat besar menyebabkan gangguan perut, bisul, kejang, ginjal, kerusakan hati, dan bahkan kematian (Palar, 1994). Populasi umum terpapar kromium

dengan cara menghirup udara ambien, menelan makanan, dan minum air yang mengandung kromium.

Efek Kromium pada Tubuh Manusia

Efek kromium pada tubuh manusia antara lain:

1. Efek fisiologi

Kromium (III) merupakan unsur penting dalam makanan yang mempunyai fungsi menjaga agar metabolisme glukosa, lemak, dan kolesterol berjalan normal. Data kebutuhan kromium per hari sekitar 50–200 µg/hr. Defisiensi kromium jarang terjadi, umumnya hanya pada penderita diabetes, malnutrisi, dan mereka yang mendapat makanan melalui parenteral. Faktor utama terjadinya toksisitas dari kromium adalah “*oxidation state*” dan daya larutnya. Kromium (VI) mudah menembus membran sel dan akan terjadi reduksi di dalamnya. Organ utama yang terserang karena kromium adalah paru-paru, sedangkan organ lain yang dapat terserang adalah ginjal, hati, kulit, dan sistem imunitas (Vincent *et al.*, 2007). Kromium dapat ditransfer ke embrio melalui plasenta (Soemirat, 1994).

2. Efek pada kulit

Asam kromat, dikromat, dan kromium (VI) merupakan iritan kuat dan juga bersifat korosif. Bila terjadi kontak langsung, maka dapat menimbulkan alergi. Letak luka berada di akar kuku, persendian, dan selaput antara jari bagian belakang tangan dan lengan. Karakteristik luka karena kromium mula-mula melepuh (*papulae*), kemudian terbentuk luka dengan tepi yang meninggi dan keras. Penyembuhan luka lambat dapat terjadi selama beberapa bulan, dan luka tidak sakit diduga karena terdapat gangguan saraf perifer. Prevalensi Dermatitis Atopik (DA) di negara industri terus mengalami peningkatan sebanyak dua sampai tiga kali selama dua dekade terakhir. Prevalensi DA pada anak didapatkan sebesar 30%, sedangkan pada dewasa sebesar 2–10%. Sebagian besar pasien DA mengalami perbaikan pada masa anak, namun DA dapat menetap atau terjadi saat dewasa. Dermatitis alergi dengan eksim pernah dilaporkan terjadi pada pekerja percetakan, semen, metal, pelukis, dan penyamak kulit. Diperkirakan bahwa kromium (III) merupakan protein kompleks yang bertanggung jawab atas terjadinya reaksi alergi (Vincent *et al.*, 2007).

3. Efek pada saluran pernapasan

Efek iritasi paru-paru disebabkan karena menghirup debu kromium yang dihasilkan dari proses produksi dalam jangka panjang dan mempunyai efek terhadap iritasi kronis, penyumbatan dan hiperemia, *rhinitis* kronis, polip, trakheobronkhitis, dan faringitis kronis. Kromium dilaporkan juga dapat menyebabkan reaksi *delayed anaphylactic reaction*. Meskipun mekanisme terjadinya kelainan ini belum begitu jelas, namun onset terjadinya reaksi setelah terjadinya paparan secara inhalasi yang lambat. Kasus reaksi anafilaktoid idiopatik dan urtikaria/angioedema kronis terkait dengan pemaparan lingkungan dan pekerjaan harus diselidiki secara hati-hati, untuk dapat mencegah reaksi yang mengancam jiwa di masa depan.

Kromium (VI) ditemukan di zona pernapasan pada pekerja di bagian pengelasan dengan konsentrasi antara 3,8–6,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Pada pekerja pelapisan dan penyamakan kulit sering terjadi kasus luka pada mukosa hidung (mukosa bengkak, ulserasi septum, dan perforasi septum), hal ini terjadi apabila seseorang terpapar kromium secara periodik dengan konsentrasi paling sedikit sebesar 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dalam 8 jam kerja. AS mengizinkan kadar kromium sekitar 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dalam 8 jam kerja. Jangka pemajanan pekerja yang mengalami ulkus di mukosa hidung berkisar antara 5 bulan hingga 10 tahun.

4. Efek pada ginjal

Studi terhadap tukang las dan pelapisan kromium, pajanan lebih dari 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ mengakibatkan kerusakan pada tubulus renalis. Gangguan pada ginjal terjadi setelah menghirup dan menelan kromium. Pernah ditemukan kerusakan pada glomerulus ginjal. Kenaikan kadar Beta-2-mikroglobulin dalam urine merupakan indikator adanya kerusakan tubulus. *Urinary threshold* untuk efek nefrotik diperkirakan sebesar 15 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin (WHO, 2009).

5. Efek pada hati

Pemajanan akut kromium dapat menyebabkan nekrosis hepar. Apabila 20% tubuh terpapar asam kromat, maka akan mengakibatkan kerusakan berat pada hepar dan terjadi gagal ginjal akut. Inhalasi kronis kromium dapat juga mengakibatkan efek pada hepar. Hepatitis akut dengan kuning (*jaundice*) pernah dilaporkan pada pekerja wanita yang telah bekerja di pabrik pelapisan kromium selama 5 tahun. Pada

hasil tes didapatkan adanya kromium dalam jumlah besar dalam urine dan pada biopsi liver terlihat adanya kelainan (WHO, 2009).

6. Efek pada saluran pencernaan

Cara masuk kromium dapat melalui makanan atau tertelan. Jika tertelan dapat menyebabkan sakit perut dan muntah (Soemirat, 1994). Kandungan kromium dalam makanan berkisar antara 5–250 µg/kg. Makanan yang mempunyai kadar kromium tinggi adalah lada dan ragi bir (Schroeder *et al.*, 1962).

7. Efek karsinogenik

Studi epidemiologi berdasarkan Kohort jelas menunjukkan adanya daya karsinogen. Pemantauan pada pekerja di industri kromat menunjukkan bahwa sebanyak 18,2% pekerja menderita kanker paru yang bekerja lebih dari 1 tahun. Studi terhadap pekerja di industri pigmen kromium, pelapisan kromium, dan campuran ferokrom secara statistik terlihat adanya hubungan secara bermakna antara pekerja yang terpajan kromium dengan kanker paru-paru. Kanker paru timbul 20 tahun setelah terpajan kromium dengan jangka waktu pemaparan sekitar 2 tahun (Steinhagen, 2004).

8. Efek terhadap pertumbuhan dan reproduksi

Kromium (III) merupakan bahan esensial yang dapat menembus plasenta, kurang dari 0,5% kromium (III) ditemukan menembus plasenta pada tikus. Efek pada binatang terjadi *cleft palatum*, *hydrocephalus*, proses pembentukan tulang terhambat, bengkok, dan *incomplete neural tube closure* (Ozdener *et al.*, 2011).

Metabolisme Kromium dalam Tubuh

Senyawa $K_2Cr_2O_7$ yang larut dalam tubuh akan mengubah kondisi fisika-kimia tubuh dari kondisi normal. Kromium yang masuk ke dalam tubuh akan ikut dalam proses fisiologis atau metabolisme tubuh. Interaksi yang terjadi antara kromium dengan unsur biologis tubuh menyebabkan terganggunya fungsi tertentu yang bekerja dalam proses metabolisme karena ion Cr^{6+} yang telah masuk ke dalam sel seterusnya larut dalam darah (Palar, 2008).

Studi atau penelitian tentang metabolisme tubuh terhadap kromium pernah dilakukan dengan cara menyuntikkan larutan Na_2CrO_4 (natrium kromat- Cr^{6+}) dan $K_2Cr_2O_7$ (kalium dikromat- Cr^{6+}) serta $CrCl_3$ (kromium

klorida-Cr³⁺) terhadap marmut. Pada penelitian tersebut, larutan-larutan kromium diinjeksikan ke dalam batang tenggorokan marmut sebanyak 200 µg. Melalui studi atau penelitian tersebut, diketahui bahwa senyawa-senyawa Cr⁶⁺ dapat dihilangkan dengan cepat dari paru-paru. Pengamatan yang dilaksanakan selama 15 menit setelah waktu injeksi dilakukan, diketahui bahwa distribusi kromium dalam organ-organ tubuh sebagai berikut: 15% terakumulasi dalam paru-paru, 20% terakumulasi dalam darah, 5% terakumulasi dalam hati, ginjal, dan limpa (Balk *et al.*, 2007).

Setelah 24 jam masa injeksi dilakukan, 13% dari dosis yang masuk dibuang lewat urine, 11% tertinggal di paru-paru, 8% dalam darah, 1% dalam plasma darah, dan 3–4% tertinggal dalam hati dan ginjal (Balk *et al.*, 2007). Logam atau persenyawaan kromium yang masuk ke dalam tubuh akan ikut dalam proses fisiologis atau metabolisme tubuh. Logam atau persenyawaan kromium akan berinteraksi dengan bermacam-macam unsur biologis yang terdapat dalam tubuh. Interaksi yang terjadi antara kromium dengan unsur-unsur biologis tubuh dapat menyebabkan terganggunya fungsi-fungsi tertentu yang bekerja dalam proses metabolisme tubuh (Cropper *et al.*, 2009)

Senyawa-senyawa yang mempunyai berat molekul rendah seperti yang terdapat dalam sel darah rendah, dapat melarutkan kromium dan seterusnya ikut terbawa ke seluruh tubuh bersama peredaran darah. Senyawa-senyawa ligan penting yang terdapat dalam tubuh juga dapat mengubah kromium menjadi bentuk yang mudah terdifusi sehingga dapat masuk ke dalam jaringan. Di antara ligan-ligan tersebut adalah pirofosfat, metionin, serin, glisin, leusin, lisin, dan prolin. (Cropper *et al.*, 2009).

Faktor yang Memengaruhi Daya Racun Kromium

Beberapa faktor di bawah ini dapat memengaruhi daya kerja kromium:

1. Umur

Telah lama diketahui bahwa neonatus dan organisme yang sangat muda umurnya lebih rentan terhadap kromium dibandingkan dengan yang lebih dewasa. Untuk sebagian besar toksikan, organisme muda mempunyai 1,5 sampai 10 kali kesempatan lebih rentan daripada yang dewasa (Goldenthal, 1971). Anak-anak kecil sangat rentan terhadap toksikan, karena biasanya kepekaan dan tingkat penyerapan dalam

saluran cerna lebih besar. Selain itu dapat pula disebabkan oleh defisiensi berbagai jenis enzim detoksikasi (Loomis dan White, 1996).

Penelitian lain menunjukkan bahwa sejalan dengan bertambahnya umur, faktor-faktor diet misalnya, defisiensi protein, vitamin C dan vitamin D, menyebabkan mekanisme kerja enzim mengalami penurunan dan terganggunya fungsi ekskresi ginjal, sehingga menyebabkan manusia yang telah tua menjadi lebih rentan terhadap kromium dan zat toksik lainnya (WHO, 1981).

2. Berat badan

Sejumlah penelitian karsinogenesis telah menunjukkan bahwa pengurangan jumlah zat makanan dapat menurunkan kejadian tumor. Pentingnya diet pada karsinogenesis lebih jauh diperlihatkan oleh fakta bahwa tikus dan mencit yang diberi diet kaya lemak akan menyebabkan berat badannya naik dan lebih mudah terkena tumor, dibandingkan dengan yang diberi diet terbatas (Franck, 1995).

Distribusi zat toksik dalam tubuh dapat berubah karena meningkatnya lemak tubuh dan berkurangnya air dalam tubuh. Berat badan manusia sebagian besar dipengaruhi oleh adanya kandungan lemak. Defisiensi asam-asam lemak esensial dan protein dapat menekan aktivitas sistem oksidasi mikrosom (Loomis dan White, 1996).

3. Lama bekerja

Seperti halnya toksikan lain, efek toksik kromium berkaitan dengan tingkat dan lamanya pajanan. Umumnya, makin tinggi kadar kromium di udara dan makin lama pajanan, efek toksik akan lebih besar (Franck, 1995).

4. Jenis kelamin

Hewan jantan dan betina dari spesies yang sama biasanya bereaksi terhadap toksikan dengan cara yang sama pula. Tetapi terdapat perbedaan kuantitatif yang menonjol dalam kerentanan mereka, terutama pada tikus. Tikus betina juga lebih peka daripada tikus jantan terhadap organofosfat, pengebirian, dan pemberian hormon juga dapat menghilangkan perbedaan (Franck, 1995).

Mekanisme Kerja Kromium

Kromium heksavalen melewati membran sel melalui empat mekanisme yaitu, difusi pasif lewat membran, filtrasi lewat pori-pori membran, transpor

dengan perantaraan *carrier*, dan pencaplokan oleh sel (pinositosis) (Lu, 1995). Kromium heksavalen yang masuk melalui saluran pernapasan (paru-paru) dapat mudah menembus membran sel melalui sistem transportasi anion dan memiliki kemampuan meminjam atau mengurangi elektron pada kromium (III) (Yilmaz *et al.*, 2010). Sehingga kromium lebih aktif masuk menembus membran sel kemudian merusak sel tersebut. Kemudian kromium menembus sel epitel endotelial kapiler darah dan masuk dalam aliran darah hingga akhirnya ikut dalam proses metabolisme (Connel dan Miller, 1995).

Mekanisme kerja kromium (VI) sebagai berikut:

1. Absorpsi

Kromium (VI) dapat menembus dinding sel, sedangkan kromium (III) tidak dapat menembus langsung. Namun akan mengikat diri pada transferin, yaitu suatu protein yang mentranspor Fe dalam plasma. Senyawa kromium (III) umumnya jauh lebih sedikit diabsorpsi oleh tubuh dibandingkan senyawa-senyawa kromium (VI). Semua itu tergantung dari kelarutan senyawa tersebut. Sekitar 0,2–3% dari senyawa kromium (III) dan 1–10% kromium (VI) yang masuk melalui oral diabsorpsi oleh tubuh.

Partikel-partikel pigmen kromium, asap kromium dari pengelasan baja tahan karat, dan aerosol kabut asam kromat, umumnya lebih kecil dari 1 μm , mengakibatkan penetrasi alveolar maksimal. Kelarutan dalam air yang lebih tinggi meningkatkan ambilan dan toksisitas senyawa kromium.

2. Biotransformasi

Senyawa kromium (VI) tereduksi menjadi bentuk trivalen (III) dalam tubuh, kecepatan tergantung pada jumlah reduktor dalam organ yang terpapar dan dalam hal ini memengaruhi toksisitas serta ekskresi senyawa heksavalen (VI).

3. Ekskresi

Ekskresi kromium melalui urine tanpa ada retensi di organ. Sekitar 60% kromium (VI) yang diabsorpsi dikeluarkan dalam bentuk kromium (III) dalam waktu 8 jam setelah tertelan. Sepuluh persen akan diekskresi melalui empedu dan sebagian kecil melalui rambut, kuku, ASI, dan keringat.

Kadar Batas Aman Kromium

Implikasi klinik dapat terjadi apabila tercemar oleh kromium. Keracunan tubuh manusia terhadap kromium dapat berakibat buruk terhadap saluran pernapasan, kulit, pembuluh darah, dan ginjal. Efek kromium terhadap sistem saluran pernapasan (*respiratory sistem effects*) berupa kanker paru dan ulkus kronis/perforasi pada septum nasal. Pada kulit (*skin effects*), berupa ulkus kronis pada permukaan kulit. Pada pembuluh darah (*vascular effects*), berupa penebalan oleh plak pada pembuluh aorta (*atherosclerotic aortic plaque*). Sedangkan pada ginjal (*kidney effects*), kelainan berupa nekrosis tubulus ginjal.

Menurut Undang-undang Nomor 13 tahun 2003, tentang ketenagakerjaan, yang dimaksud Nilai Ambang Batas (NAB) adalah standar faktor bahaya di tempat kerja sebagai pedoman pengendalian agar tenaga kerja masih dapat menghadapinya tanpa mengakibatkan penyakit atau gangguan kesehatan dalam pekerjaan sehari-hari untuk waktu tidak lebih dari 8 jam sehari atau 40 jam seminggu.

Kadar logam dalam tubuh makhluk hidup, dapat dideteksi melalui darah, urine, rambut, dan kuku. Kadar logam dalam darah dan urine menunjukkan jumlah logam yang masuk saat pengukuran dilakukan atau suatu saat tertentu. Hal ini dikarenakan logam dalam darah mengalami ekskresi dan urine merupakan hasil ekskresi. Kadar logam dalam rambut dan kuku berhubungan dengan kadar logam dalam darah dan urine saat rambut dan kuku terbentuk. Dengan demikian rambut dan kuku merupakan bagian tubuh yang banyak mengakumulasi logam. Dalam melakukan pemeriksaan spesimen biologi, pemeriksaan terhadap kromium harus diperhatikan akan kemungkinan terjadinya kontaminasi dan kehilangan kromium selama pengumpulan, transportasi, dan penyimpanan. Pemakaian peralatan *stainless steel* dapat menaikkan kadar kromium karena adanya kromium yang larut dalam alat tersebut (Gani, 1997).

Secara alamiah kandungan kromium di lingkungan adalah kadar total kromium udara ambien $0.01 - 0.03 \mu\text{g}/\text{m}^3$ untuk udara *outdoor* di kota. Kadar total kromium air permukaan adalah 0.05 ppm dan kadar total Cr dalam tanah adalah 1.505 ppm. Sedangkan untuk limbah industri, konsentrasi maksimum yang diperbolehkan adalah 0.5 mg/L (Palar, 2008). Berikut Kandungan kromium yang diperbolehkan ada dalam tubuh manusia:

1. Kadar kromium dalam darah dan plasma
Kromium terdapat dalam eritrosit dan plasma. Kriteria *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa kadar normal kromium dalam darah berkisar antara 0,5 µg/L. Sedangkan menurut Departemen Kesehatan, dalam keadaan tidak terpajan kadar kromium berkisar antara 2,0–3,0 µg/100 ml.
2. Kadar kromium dalam urine
Kromium dalam urine menggambarkan penyerapan lebih dari 1–2 hari sebelumnya. Para pekerja dengan kandungan kromium dalam urine antara 40–50 µg/L menunjukkan bahwa mereka terpapar kromium udara dengan kadar 50 µg/m³. Pada populasi umum, konsentrasi kromium dalam urine antara 1,8–11 µg/L (WHO, 1988).
3. Kadar kromium dalam rambut dan kuku
Kadar kromium pada rambut dan kuku pada pemajanan yang tidak diketahui adalah 50–1.000 ppm. Pemeriksaan ini tidak bermakna secara klinis (Palar, 2008).

Dampak Kromium terhadap Lingkungan

Kromium relatif stabil di udara dan air, tetapi setelah kontak dengan biota, air, udara, dan tanah akan berubah menjadi bentuk kromium trivalen. Diperkirakan substansi kromium di dalam lingkungan sekitar $6,7 \times 10^6$ kg/tahun (WHO, 1988). Kromium pada umumnya berasal dari kegiatan-kegiatan perindustrian, kegiatan rumah tangga, dan dari pembakaran, serta mobilisasi bahan-bahan bakar.

Selain itu, sumber kromium (ATSDR, 1989) dapat berasal dari pabrik yang memproduksi semen yang mengandung kromium, pembakaran sampah di beberapa kota, sampah yang berbentuk lumpur, kendaraan bermotor (knalpot), menara AC yang menggunakan kromium sebagai inhibitor, limbah cair yang berasal dari lapis listrik, penyamakan kulit, dan industri tekstil, serta sampah dari industri yang menggunakan kromium.

Sebagian besar kromium di udara pada akhirnya akan menetap dan berakhir di perairan atau tanah. Kromium dalam tanah sangat melekat pada partikel tanah. Kromium dalam air akan menyerap pada endapan dan tidak dapat bergerak. Hanya sebagian kecil dari kromium di air yang pada akhirnya akan larut.

Dalam perairan, kromium dapat masuk melalui dua cara yaitu secara alamiah dan non alamiah. Masuknya kromium secara alamiah dapat disebabkan oleh beberapa faktor fisika, seperti erosi yang terjadi pada batuan mineral. Masuknya kromium yang terjadi secara non alamiah lebih merupakan dampak atau efek dari aktivitas yang dilakukan oleh manusia. Sumber-sumber kromium yang berkaitan dengan aktivitas manusia dapat berupa limbah atau buangan industri sampai buangan rumah tangga (Palar, 2008 dan Widowati *et al.*, 2008).

Kromium tidak terakumulasi dalam tubuh ikan. Akan tetapi, pada konsentrasi tinggi, karena terjadi pembuangan produk-produk logam di permukaan air, maka dapat merusak insang ikan yang berenang di dekat titik pembuangan. Pada hewan dan manusia, kromium dapat menyebabkan masalah pernapasan, kemampuan yang lebih rendah untuk melawan penyakit, cacat lahir, infertilitas dan tumor (Morrison dan Murphy, 2005). Pemberian senyawa kromium trivalen anorganik atau ekstrak ragi bir mengakibatkan penurunan kadar glukosa darah dan kadar kolesterol serta regresi plak aterosklerosis.

KOBALT

Pengertian Kobalt

Kobalt adalah suatu unsur kimia dalam tabel periodik yang memiliki lambang Co dan nomor atom 27. Elemen ini biasanya hanya ditemukan dalam bentuk campuran di alam. Elemen bebasnya, diproduksi dari peleburan reduktif, adalah logam berwarna abu-abu perak yang keras dan berkilau. Kobalt bukan merupakan bahan dengan toksisitas tinggi, namun dosis besar dari kobalt akan mengakibatkan manifestasi klinis yang parah. Gejala akut seperti edema paru, alergi, mual, muntah, perdarahan, dan gagal ginjal dapat terjadi. Gejala kronis dapat melibatkan *syndrome* paru, kelainan pada kulit, serta kelainan tiroid. Konsentrasi serum kobalt akan meningkat di atas normal pada pasien dengan *joint prosthesis* yang mengandung kobalt.

Sifat Kobalt

Sifat Kobalt dapat diuraikan menjadi:

1. Sifat fisika logam Kobalt:
 - a. Logam berwarna abu-abu, sedikit berkilauan dan metalik
 - b. Sedikit magnetis

- c. Kobalt memiliki permeabilitas logam sekitar dua pertiga daripada besi
 - d. Melebur pada suhu 1490°C dan mendidih pada suhu 3520°C
 - e. Memiliki 7 tingkat oksidasi yaitu -1, 0, +1, +2, +3, +4, dan +5.
2. Sifat kimia logam Kobalt:
- a. Bereaksi lambat dengan asam encer menghasilkan ion dengan biloks +2
 - b. Pelarutan dalam asam nitrat disertai dengan pembentukan nitrogen oksida, reaksi yang terjadi adalah:

$$\text{Co} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{Co}^{2+} + \text{H}_2$$

$$3\text{Co} + 2\text{HNO}_3 + 6\text{H}^+ \rightarrow 3\text{Co}^{2+} + 2\text{NO} + 4\text{H}_2\text{O}$$
 - c. Kurang reaktif
 - d. Dapat membentuk senyawa kompleks
 - e. Senyawanya umumnya berwarna
 - f. Dalam larutan air, terdapat sebagai ion Co^{2+} yang berwarna merah
 - g. Senyawa-senyawa Co (II) yang tak terhidrat atau tak terdisosiasi berwarna biru
 - h. Ion Co^{3+} tidak stabil, tetapi kompleks-kompleksnya stabil baik dalam bentuk larutan maupun padatan
 - i. Kompleks-kompleks Co (II) dapat dioksidasi menjadi kompleks-kompleks Co (III)
 - j. Bereaksi dengan hidrogen sulfida membentuk endapan hitam
 - k. Tahan korosi

Sumber Kobalt

Mineral kobalt terpenting antara lain *smaltite* (CoAs_2), *cobaltite* (CoAsS), dan *lemacitte* (Co_3S_4). Sumber utama kobalt disebut "Speisses" yang merupakan sisa dalam peleburan bijih arsen dari Ni, Cu, dan Pb. Kobalt juga terdapat dalam meteorit. Bijih mineral kobalt yang penting ditemukan di Zaire, Maroko, dan Kanada. Survei badan geologis AS telah mengumumkan bahwa di dasar bagian tengah ke utara Lautan Pasifik kemungkinan kaya akan kobalt dengan kedalaman yang relatif dangkal, lebih dekat ke arah Kepulauan Hawaii dan perbatasan AS lainnya. Unsur kobalt di alam selalu didapatkan bergabung dengan nikel dan biasanya juga dengan arsenik.

Efek Kesehatan dari Pekerjaan yang Terpajan dengan Kobalt dan Persenyawaannya

Kobalt dikenal sebagai perangsang pembentukan sel darah merah yang baik. Ion Co^{+2} dalam kobalt klorida diketahui dapat meningkatkan produksi sel darah merah. Kobalt dalam bentuk Vitamin B_{12} juga mendukung proses metabolisme dan pembentukan sel darah merah. Tetapi, apabila kandungan kobalt yang diserap dalam tubuh berlebih maka akan menyebabkan serangan jantung, asma, gangguan pernapasan, dan kanker paru-paru.

Konsentrasi Kobalt dalam Darah

Konsentrasi logam kobalt yang lebih besar dari atau sama dengan $1,0 \mu\text{g}/\text{ml}$ mengindikasikan adanya kemungkinan paparan lingkungan atau tempat kerja. Konsentrasi kobalt yang berhubungan dengan toksisitas harus diinterpretasikan dalam konteks sumber paparan. Jika kobalt tertelan, pada konsentrasi lebih dari 5 ml akan memperlihatkan sumber paparan utama dan biasanya toksik.

Penggunaan protesa diketahui mengakibatkan kenaikan konsentrasi ion logam dalam sirkulasi. Kebanyakan kenaikan $4\text{--}10 \mu\text{g}/\text{ml}$ pada konsentrasi kobalt dalam serum berhubungan dengan protesa yang digunakan pada keadaan yang baik. Konsentrasi serum yang lebih dari $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ pada pasien dengan *cobalt-based implant* memperlihatkan signifikansi akibat penggunaan protesa. Namun, peningkatan *serum trace element concentration* tanpa disertai dengan informasi klinis yang kuat tidak dapat dipastikan penyebabnya akibat protesa atau keagalannya.

Manusia mungkin terpapar kobalt melalui udara, air, dan makanan yang mengandung kobalt. Kontak kulit dengan tanah atau air yang mengandung kobalt juga mungkin terjadi. Unsur ini bermanfaat bagi manusia karena merupakan bagian dari vitamin B_{12} yang penting untuk kesehatan. Kobalt juga digunakan dalam pengobatan anemia bagi wanita hamil karena mampu merangsang produksi sel darah merah. Total asupan harian kobalt bervariasi hingga sebanyak 1 mg . Namun, perlu diingat bahwa konsentrasi yang terlalu tinggi justru dapat merusak kesehatan. Konsentrasi tinggi kobalt yang terhirup melalui udara dapat menimbulkan berbagai keluhan seperti asma dan pneumonia. Hal ini terutama terjadi pada orang-orang yang bekerja dengan kobalt. Tanah dekat fasilitas pertambangan dan peleburan mungkin

memiliki kandungan kobalt yang tinggi, sehingga saat diasup melalui air atau tanaman yang terkontaminasi akan menimbulkan berbagai efek kesehatan. Efek kesehatan akibat penyerapan konsentrasi tinggi kobalt di antaranya:

1. Muntah dan mual
2. Masalah penglihatan
3. Masalah jantung
4. Kerusakan tiroid

Efek kesehatan juga dapat disebabkan oleh radiasi isotop radioaktif kobalt yang memicu kemandulan, rambut rontok, muntah, perdarahan, diare, koma, dan bahkan kematian. Radiasi ini antara lain digunakan pada pasien kanker untuk menghancurkan tumor. Debu kobalt juga menyebabkan berbagai keluhan seperti asma, batuk, sesak napas, penurunan fungsi paru, fibrosis nodular, hingga kematian.

Metabolisme Kobalt dalam Tubuh

Kobalt bukan merupakan toksin yang bersifat akumulatif, *intake* normal setiap harinya adalah sekitar 20–40 µg. Setelah terjadi absorpsi, kobalt terdistribusi terutama pada liver. Kobalt diserap sebagai komponen B12. Jumlah yang diserap disimpan dalam hati dan ginjal, memiliki fungsi untuk membentuk pembuluh darah serta pembangun vitamin B12. Mikroorganisme dapat membentuk vitamin B12, hewan memamah biak memperoleh kobalamin melalui hubungan simbiosis dengan mikroorganisme dalam saluran cerna. Manusia tidak dapat melakukan simbiosis ini, sehingga harus memperoleh kobalamin dari makanan hewani seperti hati, ginjal, dan daging. Makanan nabati mengandung sedikit kobalt, bergantung pada kandungan tanah tempat tumbuhnya.

Kobalt merupakan vitamin B12 (kobalamin). Vitamin ini diperlukan untuk mematangkan sel darah merah dan menormalkan fungsi semua sel. Kobalt mungkin juga berperan dalam fungsi berbagai enzim kobalt. Kobalt dalam tubuh terikat dalam vitamin B12 plasma darah dan mengandung kurang lebih 1 µg kobalt/100. Pencernaan dan penyerapan Kobalt terjadi melalui absorpsi pada bagian atas usus halus dan mengikuti mekanisme absorpsi, yaitu meningkat bila konsumsi besi rendah.

Ekskresi biasanya melalui urine dan sedikit melalui feces. Absorpsi pada *Gastrointestinal Tract* (GIT) terhadap kobalt sekitar 18%. Delapan hari setelah penetrasi secara parenteral atau melalui pembuluh darah, 56%, dan 11% dari kadar tersebut dieliminasi melalui urine dan feces, proses selanjutnya adalah dengan eliminasi 10% dari kadar kobalt dalam tubuh yang biasanya membutuhkan waktu hingga 2 tahun. Konsentrasi yang relatif tinggi juga ditemukan pada miokardium di jantung.

Konsentrasi 90 µg di udara telah terbukti mengakibatkan konsentrasi kobalt dalam urine menjadi sekitar 100 µg/l setelah bekerja. Tubuh bekerja untuk mengeluarkan setidaknya setengah dari konsentrasi tersebut dalam sehari. Konsentrasi normal dari kobalt di dalam darah dan urine dari *non occupational exposed person* adalah sekitar 0,1–2 µg/l. Level kadar kobalt dalam darah dan urine akan meningkat seiring dengan adanya *occupational exposure* dan mungkin dapat digunakan menjadi monitor biologis untuk melihat kadar paparan seseorang.

Gangguan Kesehatan Akibat Paparan Kobalt

Jika teknisi gigi tidak menggunakan proteksi diri yang baik, maka bagian dari *metal fillings*, debu keramik, dan debu akrilik, serta bahan lainnya yang terdapat di udara pada laboratorium gigi selama pengerjaan protesa dapat mengakibatkan gangguan pada kesehatan. Gangguan kesehatan akibat paparan kobalt di tempat kerja meliputi:

1. Gangguan paru-paru

Udara yang terdapat pada laboratorium gigi berpolusi tinggi akibat debu bekas penggerindingan, terutama debu yang sangat halus. Debu ini akan dapat berpenetrasi jauh ke dalam paru, hingga mengakibatkan kerusakan yang serius. Organ pertama yang akan terkena dampak dari paparan logam berat di tempat kerja pada teknisi gigi adalah organ paru. Saluran pernapasan akan terganggu. Selama proses penggerindingan, logam untuk pembuatan protesa tetap dan protesa sebagian merupakan bahan logam, partikel-partikel kecil baik dari *precious alloys* maupun *non-precious alloys* yang tersebar di udara. Sehingga partikel-partikel tersebut dapat terhirup melalui inhalasi. *Precious alloys* terdiri dari *gold*, *palladium*, *silver*, *copper*, platinum, serta sejumlah kecil zink, indium, dan

tin. Sedangkan saat penggerindingan *nonprecious alloys*, partikel seperti *cobalt, chromium, molybdenum alloys* dapat ditemukan di udara.

Paparan yang cukup lama terhadap debu anorganik tersebut dapat berkelanjutan menjadi pneumokoniosis, fibrosis pulmonalis, kanker paru, kanker sinus pranasal, dan kanker tenggorokan. Debu yang berasal dari *cobalt-chromium alloy* dan *cobalt-chromium-molybdenum alloy* dapat mengakibatkan pneumokoniosis dan kanker paru. Saat penggerindingan berlangsung, kontaminasi udara dari partikel logam dapat ditemui. Partikel seperti partikel keramik, karbid, dan partikel-partikel metal dapat berakibat pada terjadinya *pulmonary silicosis* dan gangguan jalan napas patologis yang lain, yaitu gangguan kontak dermatitis alergi.

Alergi kontak dermatitis telah menjadi salah satu penyakit yang paling sering terjadi akibat kontak dengan material di tempat kerja yang mengakibatkan sakit pada dokter gigi, teknisi gigi, dan perawat gigi. Interval waktu yang dibutuhkan selama kontak dengan material hingga mengakibatkan manifestasi klinis biasanya sekitar 12–24 jam. Alergi kontak dermatitis biasanya terjadi setelah kontak dengan alergen dan terjadi pada bagian *distal phalanges* dan permukaan jari. Keracunan kronik menimbulkan efek pada pernapasan seperti penurunan fungsi paru, *wheezing*, asma, pneumonia dan fibrosis menimbulkan kardiomiopati yang ditandai oleh berkurangnya fungsi.

BIOMARKER TOKSISITAS LOGAM TINGKAT MOLEKULER DI TEMPAT KERJA

Kehadiran xenobiotik di lingkungan terutama logam berat selalu merupakan risiko bagi organisme hidup. Namun, berbicara tentang paparan logam, terdapat kebutuhan untuk mendeteksi racun dalam organisme dan konsep keracunan terkait dengan perubahan organ tertentu beserta gejala klinisnya. Selain itu, hubungan antara tingkat racun dan respons racun dalam organisme sangat kompleks dan sulit diprediksi, karena tergantung pada beberapa faktor, yaitu toksikokinetik dan faktor genetik. Salah satu metode untuk mengukur paparan xenobiotik dan potensi dampaknya pada organisme hidup, termasuk manusia, adalah pemantauan pada penggunaannya yang disebut biomarker.

Pemantauan biologis memiliki kelebihan dibandingkan pemantauan lingkungan karena mengukur dosis internal senyawa. Perbedaan antar individu harus diperhitungkan baik dalam penyerapan, bioavailabilitas, ekskresi, maupun perbaikan DNA. Selain itu, perbedaan intraindividu, sebagai konsekuensi dari perubahan fisiopatologi tertentu yang terjadi dalam periode waktu tertentu, juga harus dipertimbangkan. Ini melibatkan sebuah kontrol biologis individual untuk mengevaluasi paparan xenobiotik tertentu.

Penggunaan penanda biologis ini dalam evaluasi risiko penyakit telah meningkat tajam dalam dekade terakhir. Biomarker adalah titik akhir yang dapat diamati yang mengindikasikan peristiwa dalam proses yang mengarah ke penyakit. Metode ini sangat berguna dalam evaluasi penyakit progresif yang manifestasi gejalanya lama setelah paparan dimulai.

Kajian tentang paparan logam dan dampaknya dapat diprediksi dengan biomarker tertentu yang mengidentifikasi adanya suatu

penyakit. Paparan konstan paduan logam berat selama proses pembuatan gigi berbahan dasar logam dengan konsentrasi tinggi logam Co, Ni, dan Cr (Hariyani *et al.*, 2015) sangat terkait dengan pembentukan radikal bebas. Radikal bebas memiliki sifat yang sangat reaktif yang dapat menyebabkan oksidasi lebih lanjut dari molekul sekitarnya. Pembentukan organisme hidup langsung atau tidak langsung, mampu menginduksi produksi ROS. Walaupun ketiga elemen tersebut (nikel, kromium, dan kobalt) memiliki potensi karsinogenik pada manusia dan hewan coba, nikel dan kromium memperoleh perhatian terbesar karena laporan atas potensi mereka untuk menimbulkan efek alergi, toksik atau karsinogenik. Interpretasi atas temuan tersebut harus dilakukan dengan hati-hati karena toksisitas yang terdokumentasi biasanya hanya berlaku pada bentuk terlarut dari elemen tersebut. Pada saat ini, hubungan apapun antara pelepasan suatu logam dan toksisitas metabolik, bakteriologis, imunologis atau karsinogenik dianggap sebagai dugaan semata, karena hubungan sebab dan akibat belum dibuktikan pada manusia.

Ion nikel dapat memengaruhi kemotaksis leukosit melalui perubahan bentuk, sambil menstimulasi neutrofil untuk menjadi asferis dan bergerak lebih lambat, serta menghambat aktivitas kontraktile yang bergantung pada ion kalsium dengan mendepolarisasi membran sel neutrofil. Larutan nikel (0,05 $\mu\text{mol/L}$) dan kobalt (0,01 $\mu\text{mol/L}$) ditemukan menghambat fagositosis bakteri oleh leukosit polimorfonuklear *in vitro*.

Nikel juga menghambat kemotaksis pada konsentrasi 2,5–50 ppm. Konsentrasi nikel dalam kisaran tersebut dilepaskan dari *dental alloy* dan diperlihatkan mengaktifkan monosit dan sel-sel endotel serta menekan atau mendukung pelepasan molekul adhesi interseluler oleh sel endotel. Sebagian besar literatur menyatakan bahwa keberadaan nikel berisiko menimbulkan respons inflamasi dalam jaringan lunak. Senyawa nikel dalam bentuk arsenida dan sulfida merupakan karsinogen, alergen, dan mutagen yang telah diakui.

Nikel dikatakan mampu menstimulasi terjadinya hipoksia, melalui up-regulasi suatu gen yang mengatur hipoksia, mengaktifasi jalur sinyal hipoksia melalui mediasi faktor transkripsi *Hypoxia-Inducible Factor* (HIF-1). Dengan adanya oksigen, proline 564 pada sub unit HIF-1 mengalami hidroksilasi oleh *prolyl hydroxylase*. Dalam menjalankan fungsinya, *prolyl hydroxylase* membutuhkan oksigen dan zat besi. Nikel berperan menggantikan zat besi

dan menginaktivasi enzim *prolyl hydroxylase*, sehingga terjadi hipoksia (Seeley *et al.*, 2017).

Rute berbeda yang mengarah ke kesimpulan yang sama telah dikemukakan, di mana stres oksidatif yang disebabkan oleh paparan suatu logam genotoksik dapat meningkatkan jumlah ROS endogen. Nikel diperantarai oleh induksi laktat dehidrogenase, lipid peroksidase, dan induksi reaksi Fenton serta Haber-Weis yang dapat menghasilkan radikal hidroksil ($\cdot\text{OH}$ dan OH) dan menyebabkan terjadinya kerusakan DNA (Valko *et al.*, 2005). Kerusakan oksidatif DNA yang diperantarai oleh ROS berperan penting dalam berbagai penyakit termasuk kanker (Merzenich *et al.*, 2001).

Proses reaksi Fenton melibatkan reaksi O_2^- dengan logam kelumit oksidatif dan pembentukan O_2 , yang selanjutnya bereaksi dengan hidrogen peroksida untuk membentuk hidroksi radikal dan OH^- . Hipotesis tambahan bagi stres oksidatif melibatkan induksi pembentukan asetaldehida oleh nikel, sementara bukti atas aksi oksidatif diilustrasikan oleh peningkatan reseptor laktoferin setelah pemaparan populasi sel terhadap nikel.

Nikel dalam beberapa penelitian menunjukkan konsentrasi nontoksik merangsang kerusakan basis DNA yang bersifat spesifik dan *single-strand scission*. Keterlibatan faktor transkripsi NF- κB dan AP-1 telah ditetapkan melalui penelitian yang menunjukkan bahwa sel-sel resisten nikel mengurangi level pengikatan kedua faktor tersebut ke sekuens DNA mereka. Kerusakan DNA akibat nikel juga dapat timbul secara tidak langsung melalui penghambatan enzim, seperti 8-OHdG dan 5'-*triphosphate pyrophosphatase*, yang mengembalikan perpecahan DNA. Pada konsentrasi nontoksik, nikel mendorong mutasi mikrosatelit, menghambat perbaikan eksisi nukleotida, dan meningkatkan metilasi genom total. Pengaruh tersebut pada ketidakstabilan genetik telah disebutkan sebagai dasar aksi karsinogenik dari nikel.

Rongga mulut memiliki hubungan yang erat dengan rongga hidung sebagai kesatuan jalur mekanisme pernapasan. Dalam menjalankan fungsinya, rongga hidung yang terpapar oleh suatu substansi genotoksik akan menyebabkan rongga mulut juga terpapar. Penumpukan substansi genotoksik yang mengendap di rongga mulut oleh karena paparan yang terjadi dalam waktu yang lama dapat menyebabkan adanya perubahan struktur DNA (Haryani *et al.*, 2008).

Nikel, kromium, dan kobalt memiliki potensi karsinogenik pada manusia dan hewan coba. Paparan nikel secara inhalasi terbukti menyebabkan tumor pada saluran pernapasan hewan coba dan manusia. Dunnick *et al.* (1995) dan Lison *et al.* (2001) melaporkan efek karsinogenitas pada hewan coba yang dipapar oleh kobalt selama 2 tahun selain itu kobalt juga menimbulkan efek genotoksik. Paparan logam genotoksik dapat meningkatkan jumlah ROS endogen. Ion logam kromium, kobalt, nikel, dan vanadium dapat menghasilkan radikal hidroksil ($\cdot\text{OH}$) melalui reaksi Fenton dan Haber-Weiss. Radikal hidroksil tersebut dapat menyebabkan terjadinya kerusakan DNA (Valko *et al.*, 2005). Kerusakan oksidatif DNA yang diperantarai oleh ROS berperan penting dalam berbagai penyakit termasuk kanker (Merzenich *et al.*, 2001).

Di bidang Kedokteran Gigi, kobalt-kromium mempunyai sifat *wear resistant* yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan semua jenis logam (Shi, 2006). *Wear resistance* yang tinggi dari biomaterial ini lebih baik daripada *wear resistance* yang rendah. *Wear resistance* yang rendah akan mempercepat keausan dari suatu biomaterial. Keausan merupakan faktor penting yang dapat mempercepat proses korosi, khususnya karena pecahnya lapisan pelindung (Traisnel *et al.*, 1990). Kobalt-kromium telah cukup dikenal di kedokteran gigi, namun sangat sedikit diketahui sifat dan pengaruh biologisnya sebagai material implan gigi. Campuran komposisi logam kobalt-kromium yang digunakan pada implan gigi adalah kobalt sebesar 27–30%, kromium sebesar 5–7%, molibdenum, dan komponen lainnya seperti mangan dan silikon kurang dari 1%, besi kurang dari 0,75%, nikel kurang dari 0,5%, karbon nitrogen, tungsten, fosfor, sulfur, boron, dan lain-lain (Hjalmarsson, 2009; Nouri *et al.*, 2010).

Secara alamiah, hampir semua logam akan mengalami proses korosi sebagai suatu reaksi elektrokimia dalam rangka mencapai kesetimbangan termodinamika. Efek yang kurang menguntungkan dari proses korosi adalah terlepasnya ion-ion logam (Geurtsen, 2002). Kondisi rongga mulut yang asam dapat meningkatkan proses terjadinya pelepasan ion. Ion logam yang terlepas akan bebas dan dapat menimbulkan toksisitas melalui mekanisme memengaruhi sifat enzimatis suatu sel atau toksik secara langsung melalui infiltrasi membran. Ion logam dalam *cobalt based alloy* yang terlepas akan terikat pada protein sel dan menyebabkan terjadinya koagulasi. Infiltrasi membran biasanya terjadi pada ukuran nanopartikel, sehingga partikel

dapat menembus membran sel dan merusak dari dalam sel (Okazakia dan Gotoh, 2008; Behl *et al.*, 2013). Ion logam yang terlepas berpengaruh terhadap metabolisme seluler dengan menghambat aktivitas enzim dehidrogenase dan menghambat pembentukan Adenosin Trifosfat (ATP) (O'Brien dan Briggs, 2002). Efek toksik dari pelepasan ion memungkinkan terjadinya reaksi jaringan.

Radikal bebas yang dihasilkan oleh logam memiliki sifat yang sangat reaktif sehingga dapat menyebabkan oksidasi lebih lanjut pada molekul di sekitarnya. Jika radikal bebas dan hasil oksidasi bereaksi dengan kompleks molekul di dalam sel terutama kromosom, maka rantai kromosom menjadi terputus dan susunan basa nukleotida berubah. Perubahan tersebut mengakibatkan terjadinya kerusakan pada DNA. Kerusakan lebih lanjut akibat dari kerusakan DNA, yaitu dapat mengakibatkan pembelahan sel tertunda, modifikasi, dan perubahan sel secara permanen, serta peningkatan kecepatan pembelahan sel sehingga dapat menginduksi terjadinya tumor (Shantiningsih dan Diba, 2015).

Logam dapat memengaruhi tumor supresor gen p53 pada beberapa tingkatan, selain efek tidak langsung (ROS menginduksi perubahan pada basis DNA, mengubah metabolisme lipid dan homeostasis kalsium) (Aimola, 2012; Hamann, 2012; Jomova dan Valko, 2011), p53 juga sensitif terhadap gangguan lokal yang disebabkan oleh ion logam itu sendiri. Redoks logam tidak aktif, seperti kadmium dan nikel menunjukkan toksisitasnya melalui ikatan dengan gugus sulfhidril protein dan penipisan *glutathione*. Di sisi lain, redoks logam aktif seperti kobalt adalah perangsang potensial terjadinya stres oksidatif, membentuk generasi radikal bebas.

Radikal bebas dapat bereaksi dengan komponen dalam sel seperti protein, peroksidasi lipid, dan *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) pada sel saluran pernapasan (Lodovici dan Bigagli, 2011). Radikal hidroksil ($\bullet\text{OH}$) memicu kerusakan DNA terutama ditandai dengan pembentukan 8-OHdG 8-OHdG (Valavanidis *et al.*, 2009). Mutasi yang secara umum terjadi karena ROS adalah transversi GC \rightarrow TA (Valvanidis *et al.*, 2009; Hong *et al.*, 2015). Gen p53 terlibat dalam berbagai proses biologis seperti regulasi gen yang terlibat dalam siklus sel, pertumbuhan sel setelah kerusakan DNA, dan apoptosis (Wang dan Shi., 2001). Dalam redoks logam tidak aktif, seperti kadmium dan nikel menunjukkan toksisitasnya melalui ikatan dengan gugus sulfhidril protein dan penipisan *glutathione*. Di sisi lain, redoks logam aktif

seperti kobalt adalah perangsang potensial terjadinya stres oksidatif dan menyebabkan generasi radikal bebas.

Pada kerusakan DNA, protein p53 akan mengaktifkan gen p21 dan gen *Growth Arrest and DNA Damage Inducible Protein* (GADD45) untuk memungkinkan terjadinya *repair* DNA. Apabila kerusakan DNA parah, maka protein p53 akan mengaktifkan gen untuk memicu proses apoptosis (Norbury dan Zhivotovsky, 2004; Lu *et al.*, 2013). Apoptosis adalah proses eliminasi sel secara aktif melalui jalur terprogram. Kedua jalur apoptosis yaitu intrinsik dan ekstrinsik, mengaktifkan *caspase 3*. *Caspase 3* adalah mediator kunci dalam proses apoptosis karena aktivasi *caspase 3* adalah aktivasi terakhir sebelum terjadi kematian sel sehingga *caspase 3* banyak digunakan sebagai indikator dalam deteksi apoptosis (Güven, *et al.*, 2015). *Caspase 3* merupakan variabel untuk mendeteksi apoptosis karena mekanisme apoptosis oleh p53 adalah *caspase dependent* (Putri *et al.*, 2018)

Logam nikel, kobalt, dan kromium juga mengakibatkan mutasi pada gen p53 melalui mekanisme peningkatan produksi ROS (Zhitkovich, 1998; Koedrith dan Rok Seo, 2011; Hong *et al.*, 2015). Dalam keadaan hipoksia ringan, HIF-1 dapat menurunkan regulasi p53. HIF-1 dapat mengganggu aktivitas p53 melalui *down regulation* dari protein supresor tumor *Homeodomain-Interacting Protein Kinase-2* (HIPK2). HIPK2 memfosforilasi p53 di serin 46 sebagai respons terhadap kerusakan DNA dan kemudian mengaktifkan fungsi apoptosisnya (Obacz *et al.*, 2013). Akumulasi nikel dapat menonaktifkan *prolyl hydroxylase* yang merupakan enzim yang berperan terhadap kepekaan adanya molekul oksigen. Nikel juga menurunkan jumlah askorbat intraseluler, yang merupakan kofaktor enzim *prolyl hydroxylase*. Hal tersebut selanjutnya dapat mengakibatkan HIF-1 teraktivasi. HIF-1 dapat menurunkan regulasi p53. Penurunan p53 menyebabkan gen target GADD45 tidak mengalami aktivasi. GADD45 merupakan gen yang berperan dalam perbaikan DNA. Jika GADD45 tidak teraktivasi, maka perbaikan DNA tidak dapat terjadi. Dengan terhambatnya perbaikan DNA, maka akan terjadi kerusakan kromosom yang selanjutnya berdampak pada terbentuknya mikronuklei.

Mutasi gen p53 secara umum berupa transversi GC-TA (Pan *et al.*, 2008). Mutasi sering terjadi pada kondisi kanker dan 60–70% mutasi terjadi pada gen p53 dengan 38% mutasi transversi G-T (Hollstein, 1991; Lubin *et*

al., 1995). Peningkatan kadar p53 mutan dapat menurunkan kadar p53 *wild* karena efek negatif dominan. Rohmaniar *et al.* (2017) menyatakan bahwa nilai p53 tipe *wild* rendah (0,282 ng/mg), walaupun kerusakan kromosom (ditandai dengan mikronulei) tinggi. Nilai kontrol pada p53 tipe *wild* menurut (Hideshima *et al.*, 2017; Putri *et al.*, 2018) adalah 4,9 ng/mg.

Protein p53 mutan tidak dapat menginduksi apoptosis pada DNA yang rusak, diduga hal ini yang menyebabkan transformasi sel menjadi kanker (Norbury dan Zhivotovsky, 2004). Perkembangan teknik biologi molekuler dapat menjelaskan bahwa salah satu penyebab terjadinya proses keganasan adalah kegagalan atau inaktivasi dari tumor supresor gen p53 (Kurniawan *et al.*, 2018) Jika inaktivasi pada tumor supresor gen p53, misalnya pada sel yang mengalami mutasi atau kehilangan gen p53, maka ekspresi P53 (protein P53) tidak terjadi atau ekspresi protein P53 terjadi, namun tidak dapat berfungsi sebagai pengaktivasi proses transkripsi pada beberapa gen target seperti gen (*Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1A* (CDKN1A) atau p21 (gen p21) dan GADD45 (Kumar *et al.*, 2010).

Tumor supresor gen p53 memainkan peran sentral dalam pengawasan kerusakan DNA, perbaikan DNA, atau menginduksi kematian sel alternatif sebagai solusi akhir dalam pemeliharaan integritas jaringan (Hale *et al.*, 1996; Levine 1997). Keterlibatan tumor supresor gen p53 tersirat dari adanya penurunan kerusakan sel yang disebabkan oleh iskemia, asam kainik, atau adrenaektomi pada tikus *knock-out* (Crumrine *et al.*, 1994; Morrison *et al.*, 1996; Sakhi *et al.*, 1994, Sakhi *et al.*, 1996) dan induksi kematian neuronal oleh overekspresi p53 (Jordan *et al.*, 1996; Slack *et al.*, 1996).

Peningkatan tumor supresor gen p53 dapat memberikan energi transaktif gen efektor yang produknya terlibat dalam perbaikan DNA (Tomasevic *et al.*, 1996). Salah satu gen yang bergantung pada p53 ini adalah GADD45, awalnya ditemukan dan diinduksi oleh agen-agen perusak DNA dan radiasi pengion (Smith dan Fornace, 1996; Ishikawa *et al.*, 2008). Sebagai tambahan, GADD45 berikatan langsung dengan proliferasi antigen inti sel (PCNA), komponen penting dari replikasi DNA dan mesin perbaikan eksisi nukleotida (Smith dan Fornace, 1996), dan yang telah terbukti menurunkan iskemia serebral pada hippocampal neuron CA1 yang sensitif terhadap serangan ini (Tomasevic *et al.*, 1996). Laporan ini menambahkan bobot lebih lanjut pada gagasan bahwa kegagalan stres atau respons perbaikan mungkin penting dalam kerusakan neuronal lambat selektif setelah episode iskemik

(Honkaniemi dan Sharp 1996; Tomasevic *et al.*, 1996). Dengan terhambatnya perbaikan DNA, maka akan terjadi kerusakan kromosom yang selanjutnya berdampak pada terbentuknya mikronuklei.

Perubahan DNA akibat zat genotoksik yang dapat dilihat pada sel mukosa bukal adalah mikronuklei (MN). MN dan *nuclear abnormalities* merupakan suatu biomarker untuk memonitor suatu individu atau populasi yang terpapar senyawa yang bersifat mutagenik, genotoksik, dan teratogenik (Torres *et al.*, 2013). Mikronuklei merupakan bentukan kecil di luar inti yang terpisah dari bentukan utamanya dan terbentuk selama pembelahan sel oleh kromosom atau fragmen kromosom yang terlambat (Syaifudin, 2008). Kegagalan tersebut terjadi pada saat pembagian kromosom saat siklus anafase pada fase mitosis (Nina *et al.*, 2008). Terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan frekuensi MN pada *Peripheral Blood Lymphocytes* (PBL), diasosiasikan dengan asupan diet dan konsentrasi plasma folat, vitamin B12, riboflavin, biotin, pantotenat, beta karoten, vitamin E, retinol, dan kalsium. *Nuclear abnormalities* merupakan gambaran yang menunjukkan adanya suatu diferensiasi seluler secara fisiologis dan juga terjadi selama kematian sel dengan kerusakan DNA. *Nuclear abnormalities* terdiri dari *karyorrhesis* (KR), *pyknotic nuclei* (PN), *karyolysis* (KL) (Torres, 2013). Mikronuklei pada lapisan bukal bagian superfisial dapat digunakan sebagai penanda adanya mutasi gen, oleh karena pada lapisan superfisial juga terdapat mikronuklei yang terbawa dari lapisan basal akibat regenerasi sel epitel normal (Bonassi *et al.*, 2005). Teknik mikronuklei (MN) pada sel bukal dapat mengevaluasi dengan jelas dan tepat munculnya kerusakan genetik yang muncul sebagai konsekuensi dari risiko pekerjaan atau lingkungan. Teknik tersebut dapat diandalkan, cepat, relatif sederhana, murah, dan invasif minimal serta tidak menyebabkan rasa sakit (Torres *et al.*, 2013).

Generasi stres oksidatif telah dianggap sebagai suatu mekanisme utama di balik toksisitas logam berat. Logam berat memiliki potensi menghasilkan produk akhir yang memiliki entitas kimia reaktif sangat tinggi, seperti radikal bebas yang memiliki kemampuan untuk menyebabkan peroksidasi lipid, kerusakan DNA, oksidasi kelompok protein sulfhidril, penipisan protein, dan beberapa efek lainnya. Logam berat ditemukan menghasilkan ROS, yang pada gilirannya menghasilkan efek racun dalam bentuk hepatotoksitas dan neurotoksisitas serta nefrotoksitas pada hewan dan manusia.

Beberapa spesies oksigen reaktif diperlihatkan pada Gambar 7. Sifat-sifat beberapa karakteristik mereka dan berdampak pada sistem seluler dirangkum dalam Tabel 1. Ulasan tentang biomarker ini merangkum informasi tentang logam berat yang menyebabkan ketidakseimbangan dalam sistem redoks, dalam tubuh, dan klinis, serta patofisiologi. Hal ini berimplikasi pada penggunaan produk alam dan sintetis tertentu untuk mengurangi toksisitas dan efek kesehatan yang dihasilkan melalui kerusakan oksidatif dan proses penyakit.

Analisis protein p53 mutan dengan menggunakan teknik elisa dapat digunakan sebagai alat diagnostik dan untuk membedakan keadaan tumor jinak dan ganas (Rohmaniar *et al.*, 2017). Elisa adalah metode yang digunakan untuk mendeteksi ekspresi protein. Elisa digunakan dalam penelitian ini dengan alasan karena metode yang sederhana, cepat, dan memberikan hasil kuantitatif (Ferrier *et al.*, 1999). Ion logam menyebabkan inhibisi ikatan DNA dan gangguan konformasi protein p53 yang dimurnikan dan diamati dengan metode biokimia (EMSA dan ELISA).

DAFTAR PUSTAKA

- Aimola, P., Carmignani, M., Volpe, A.R., Benedetto¹, A.D., Claudio, L., B. Waalkes, M.P., Bokhoven, A.V., Tokar E.J., dan Paolo C.,P. 2012. Cadmium induces p53-dependent apoptosis in human prostate epithelial cells. *PLoS ONE*, vol. 7, no. 3, pp. 336–347.
- Alvarez, M. 2010. *Reasons For Action And Practical Reasoning. Ratio (new series) XXIII*, 23, pp. 355–373.
- Ames, B.N., Shigenaga, M.K., dan Hagen, T.M. 1993. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 90, no. 17, pp. 7915–7922.
- Anand, P., Kunnumara, A.B, Sundaram, Harikumar, K.B., Tharakan, S.T, Lai, O.K, Sung, B., dan Anggarwai, B.B. 2008. Cancer is preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceutical Research*, vol. 25, no. 9, pp. 2097–2116.
- Anusavice, K.J. 2004. *Phillips Buku Ajar Ilmu Bahan Kedokteran Gigi, 10th ed.*, Penerbit Buku Kedokteran, hal. 251–263.
- Anusavice, K.J. Philip, R.W, Shen, C., dan Rawls, H.R. 2013. *Phillips' Science of Dental Materials, 12th ed.* USA: Elsevier Saunders, Missouri, pp. 63–65, 93–94, 100–104, 107–108, 474–482.
- Asharani, P.V., Kah Mun, G.L., Hande, M.P., dan Suresh, V. 2008. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. *American Chemical Society*, vol. 3, no. 2, pp. 279–290.
- Asharani, P.V., Low Kah Mun, G., Hande, M.P., dan Valiyaveetil, S. 2009b. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. *ACS Nano*, vol. 24, no. 3, pp. 279–290.
- Asni, E., Harahap, I.P., Prijanti, A.R., Wanandi, S.I., Jusman, S.W.A.R., dan Mohamad, S. 2009. Pengaruh hipoksia berkelanjutan terhadap kadar

- malondialdehid,*glutation* tereduksi, dan aktivitas katalase ginjal tikus. *Maj Kedokt Indon*, vol. 59, no. 12, hal. 595–600.
- ATSDR. 1989. *Toxicological Profile For N-Nitrosodimethylamine*, U.S. Public Health Service In collaboration with U.S. Environmental Protection Agency (EPA).
- Balk, E.M., Tatsioni, A., Lichtenstein, A.H., Lau, J., dan Pittas, A.G. 2007. Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care*, vol. 30, no. 8, pp. 2154–2163.
- BAPEDAL, Keputusan Kepala Bapedal No. 3 Tahun 1995 Tentang: Persyaratan Teknis Pengelolaan Limbah Bahan Berbahaya Dan Beracun: 1–18.
- Barile, F.A. 2010. *Clinical Toxicology: Principles and Mechanisms, 2nd Edition*, Informa Health Care.
- Baynes, R.E., dan Hodgson, E. 2004. *Absorption and Distribution of Toxicants, in A Textbook of Modern Toxicology, Third Edition (ed E. Hodgson)*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA.
- Becalski, A., Lau, B.P., Lewis, D., Seaman, S.W., Hayward, S., Sahagian, M., Ramesh, M., and Leclerc, Y. 2004. Acrylamide in French Fries: Influence of Free Amino Acids and Sugars. *J. A gric. Food Chem.* vol. 52, no. 12, pp. 3801–3806.
- Behl, B, Papageorgiou, I, Browna, C, Hall, R, Tipper, JL, Fisher, J, dan Ingham, E. 2013. Biological effects of cobalt-chromium nanoparticles and ions on dural fibroblasts and dural epithelial cells. *Biomaterials*, vol. 34(14), pp. 3547–3558.
- Bell, T. 2018. *Metal Profile: Nickel, The Balance*.
- Berniyanti, T. dan Hariyani, N. 2008. Side Effects of Mercury in Dental Amalgam. *Majalah Kedokteran Gigi*, vol. 41, no. 1, Jan-March.
- Berniyanti, T. dan Hariyani, N. 2016. Indonesia Research and Innovation Expo. *Acara Dies Natalis UNAIR ke-62*, pada tanggal 10–12 November. Surabaya: Universitas Airlangga
- Bonassi, S., Znaor, A., Ceppi, M., Lando, C., Chang, W.P., Holland, N., Volder, M.K., Errol, Z., Sadayuki, B., Barale, R., Bigatti, M.P., Bolognesi C., Wasilewska, A.C., Fabianova, E., Fucic, A., Hagmar, L., Joksic, G., Martelli. A., Migliore,

- L. Mirkova, E., Scarfi, M.R., Zijno, A., Norppa, H., dan Fenech, M. 2007. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis*, vol. 28 no.3 pp. 625–631.
- Cangul, H., Broday, L., Salnikow, K., Sutherland, J., Peng W., Zhang Q., Poltaratsky V., Yee, H., Zoroddu, M.A., dan Costa, M. 2002. Molecular mechanisms of nickel carcinogenesis. *Toxicol. Lett.*, vol. 127, no. 1–3, pp. 69–75.
- Chen, S.W., Dziuk, P.J., dan Francis, B.M. 1994. Effect of four environmental toxicants on plasma Ca and estradiol 17 β and hepatic P450 in laying hens. *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 13, no. 5, pp. 789–796.
- Chudobova, D., Dobes, J., Nejdil, L., Maskova, D., Rodrigo, M.A.M., Nedecky, B-R, Krystofova, O., Kynicky, J., Konecna, M., Pohanka, Miroslav, Hubalek, J., Zehnalek, J., Klejdus, B., Kizek, R., dan Adam, V. 2013 Oxidative stress in *Staphylococcus aureus* treated with silver(i) ions revealed by spectrometric and voltammetric assays. *International Journal Of Electrochemical Science*, vol. 8, no. 4, pp. 4422–4440.
- Clayton, G.D dan Clayton, F.E. 1994. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, Toxicology Volume 2, Part E Edition*. USA: Wiley Interscience.
- Connel, D.W dan Miller, G.J. 1995. *Kimia dan Ekotoksikologi Pencemaran*, Cetakan Pertama. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Connell, D.W. 1995. *Bioakumulasi Senyawaan Xenobiotik*. Jakarta: UI Press.
- COT (Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment). 2003. Nickel leaching from kettle elements into boiled water. Annex A TOX/2003/02, 3-11. Diakses dari <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/2003-02.pdf> pada tanggal 05 Mei 2018.
- Cotton, F.A dan Wilkinson. 1989. *Kimia Anorganik Dasar*, Cetakan Pertama. Jakarta: UI-Press hlm. 657–665.
- Cropper, S., Huxham, C., Ebers, M., dan Ring, P.S. 2009. *The Oxford Handbook of Inter-Organizational Relations*, Oxford Handbooks Online 9780199282944.
- D'Amelio, M., Cavallucci, V., dan Cecconi, F. 2010. Neuronal caspase-3 signaling: not only cell death. *Cell death and Diff.*, vol. 17, no. 7, pp. 1104–1114.

- Kelleher, P., Pacheco, K., dan Newman, L.S. 2000. Inorganic Dust Pneumonias: The Metal-Related Parenchymal Disorders. *Environ Health Perspect*, vol. 108, Suppl, 4, pp. 685–696.
- Darmono. 1995. *Logam dalam Sistem Biologi Makhluk Hidup*. Jakarta: UI-Press.
- Das, K.K., Das, S.N., dan Dhundasi, S.A. 2008. Nickel, its adverse health effects & oxidative stress. *Indian J Med Res*. vol. 128, no. 4, pp. 412–425.
- David, G., Ivailo, T., Marcus, W., Feldman, and Luba, K. 2003. Features of evolution and expansion of modern humans inferred from genome wide microsatellite markers. *Am J Hum Genet*, vol. 72, pp. 1171–1186.
- Davidson, T., Zhang, Q., Chen, C.L., Su, W., dan Costa, M. 2003. The involvement of hypoxia-inducible transcription factor-1-dependent in nickel carcinogenesis. *Cancer Research*, vol. 63, no. 13, pp. 3524–3530.
- De Smet, K., De, Haan, R., Calistri, A., Campbell, P.A., Ebramzadeh, E., Pattyn, C., dan Gill, H.S. 2008. Metal ion measurement as a diagnostic tool to identify problems with metal-on-metal hip resurfacing. *J Bone Joint Surg Am.*, suppl. 4, pp. 202–208.
- Duda, C.A dan Blaszczyk, U. 2008. The impact of nickel on human health. *J. Elementol*, vol. 13, no. 4, pp. 685–696.
- Dunnick, J.K., Elwell, M.R., Radovsky, A.E., Benson, J.M., Hahn, F.F., Nikula, K.J., Barr, E.B., dan Hobbs, C.H. 1995. Comparative carcinogenic effects of nickel subsulfide, nickel oxide, or nickel sulfate hexahydrate chronic exposures in the lung. *Cancer Res*, vol. 55, no. 15, pp. 5251–5256.
- Evans, M.D dan Cooke, M.S. 2006. *Lipid and protein mediated oxidative damage to DNA*. In: Singh, K.S., editor. *Oxidative stress, disease, and cancer*. Singapura: Mainland Press, pp. 201–220.
- Fabrizio, E., Vanacore, N., Valente, M., Rubino, A., dan Meco, G. 2007. High prevalence of extrapyramidal signs and symptoms in a group of Italian dental technicians. *BMC Neurology*, vol. 7, no. 24.
- Farombi, E.O., Adelowo, O.A., dan Ajimoko, Y.R. 2007. Biomarkers of oxidative stress and heavymetal levels as indicators of environmental pollution in African cat fish (*Clarias gariepinus*) from Nigeria Ogun river. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 4, no. 2, pp. 158–165.

- Ferracane, J.L. 2001. *Materials in dentistry: principles and applications*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Ferrier, C.M., de Witte, H.H., Straatman, H., van Tienoven, D.H., van Geloof, W.L., Rietveld, F.J.R., Sweep, C.G.J., Ruiter, D.J., dan van Muijen, G.N.P. 1999. Comparison of immunohistochemistry with immunoassay (ELISA) for the detection of components of the plasminogen activation system in human tumour tissue. *Br J Cancer*. vol. 79, no. 9–10, pp. 1534–1541.
- Flyvholm, M.A., Nielsen, G.D., dan Andersen, A. 1984. Nickel content of food and estimation of dietary intake. *Z Lebensm Unters Forsch*, vol. 179, no. 6, pp. 427.
- Foxall, K. 2009. *Nickel-Toxicological overview*. Health Protection Agency (HPA)
- Francis, B. 1994. *Clinical Toxicology: Principles And Mechanisms (H/C)*, Publisher: TAYLOR & FRANCIS Edition: 1ST-2010
- Frank, Lu. C. 1995. *Toksikologi Dasar, Asas, Organ, Sasaran, dan Penilaian Resiko*, diterjemahkan oleh Nugroho, E., 2nd Ed. Jakarta: Indonesia University Press, hal. 358.
- Frieden, dan Earl. 1984. *Biochemistry of the Essential Ultratrace Elements*. US: Springer.
- Gani, A.A. 1997. Studi penentuan kadar timbal (Pb) dalam rambut. Jember: Universitas Negeri Jember.
- Geurtsen, W. 2002. Biocompatibility of dental casting alloys. *Critical Review of Oral Biology Med*, vol. 13, no. 1, pp. 71–74.
- Goldenthal, E.I. 1971. A compilation of LD50 values in newborn and adult animals. *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 18, no. 1, pp. 185–207.
- Grimsrud, T.K., Berge, S.R., Haldorsen, T., dan Andersen A. 2002. Exposure to different forms of nickel and risk of lung cancer. *Am J Epidemiol*, vol. 156, no. 12, pp. 1123–1132.
- Grune, T dan Davies, K.J. 1997. Breakdown of oxidized proteins as a part of secondary antioxidant defenses in mammalian cells. *Biofactors*, vol. 6, no. 2, pp. 165–172.

- Güven, A.S., Sancakdar, E., Uysal, E.B., Kaya, A., Oflaz, M.B., Karapinar, H., Boalat, F., Tuzcu, N., Devenci, K., dan Cevit, O. 2015. Evaluation of serum perforin, caspase-3, sFasI and M-30 levels as apoptotic markers in children with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Pediatr Infect Dis J*, vol. 34, no. 2, 208–213.
- Hale, A.J., Smith, C.A., Sutherland, L.C., Stoneman, E.A., Longhorne, V.L., Culhane, A.C., dan Williams, G.T. 1996. Apoptosis: molecular regulation of cell death. *Eur. J. Biochem.* vol. 236, no. 1, pp. 1–26.
- Halliwell, B dan Gutteridge, J.M.C. 1999. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 3rd ed. New York: Oxford University Press, pp. 617–783.
- Hamann, I., König, C., Richter, C., Jahnke, G., Hartwig, A. 2012. Impact of cadmium on hOGG1 and APE1 as a function of the cellular p53 status. *Mutation research/Fundamental and Molecular Mechanisms and Mutagenesis*, vol. 736, issue 1–2, pp. 56–63.
- Hariyani, N., Berniyanti, T., dan Setyowati, D. 2015. Occupational environmental controls on the level of Co, Ni and Cr among dental technicians. *Int J Env Sci and Dev*, vol. 6, no. 9, pp. 643–647.
- Heck, R.K.Z dan Douthitt, R.A. 1982. Research modelling implications of conceptual frameworks in family management. *Journal of Consumer Studies & Home Economics*, vol. 6, no. 3, pp. 265–276.
- Herring, M.P., Puetz, T.W., O'Connor, P.J., dan Dishman, R.K. 2012. Effect of exercise training on depressive symptoms among patients with a chronic illness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, vol. 172, no. 2, pp. 101–111.
- Hideshima, T., Cottini, F., Nozawa, Y., Seo, H-S., Ohguchi, H., Samur, M.K., Cirstea, D., Mimura, N., Iwasawa, Y., Richardson, P. G., Munshi, N.C. Chauhan, D., Masefski, W., Utsugi, T., Paganon, S. D., dan Anderson, K.C. 2017. p53-related protein kinase confers poor prognosis and represents a novel therapeutic target in multiple myeloma. *Blood*, vol. 129, no. 10, pp. 1308–1319.
- Hjalmarsson, L. 2009. *On Cobalt-Chrome Frameworks in Implant Dentistry*, Goeteborg University: Goeteborg.
- Hollstein, M., Sidransky, D., Vogelstein, B, dan Harris, C.C. 1991. p53 mutations in human cancers. *Science*; vol. 253, no. 5015, pp. 49–53.

- Hong, H.L., Hoenerhoff, M.J., Ton, T-V., Herbert, R.A., Kissling, G.E., Hooth, M.J., Behl, M., Wifft, K.L., Smith-Roe, S.L., Silis, R.C, dan Pandiri, A.R. 2015. Kras, Egfr, and Tp53 Mutations in B6C3F1/N Mouse and F344/NTac Rat Alveolar/Bronchiolar Carcinomas Resulting from Chronic Inhalation Exposure to Cobalt Metal. *Toxicol Pathol.* vol. 43, no. 6, pp. 872–882.
- Honkaniemi, J dan Sharp, F.R. 1996. Global ischemia induces immediate-early genes encoding zinc finger transcription factors. *Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism*, no. 16, pp. 557–565.
- IARC. 1990. Chromium, nickel and welding. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, vol. 49, no. 1–648.
- Ishikawa, K1., Takenaga, K., Akimoto, M., Koshikawa, N., Yamaguchi, A., Imanishi, H., Nakada, K., Honma, Y, dan Hayashi, J.Y. 2008. ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis. *Science*, vol. 320, no. 5876. pp. 661–664.
- Jomova, K dan Valko, M. 2011, Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, vol. 283, no. 2–3, pp. 65–87.
- Jordan, J., Galindo, M.F., Prehn, J.H.M., Weichselbaum, R.R., Beckett, M., Ghadge, G.D., Roos, R.P., Leiden, J.M., dan Miller, R.J. 1996. p53 expression induces apoptosis in hippocampal pyramidal neuron cultures. *J. Neurosci.* vol. 17, no. 4, pp. 1397–1405.
- Kasprzak, K.S., Sunderman, F.W.Jr., dan Salnikow, K. 2003. Nickel carcinogenesis. *Mutat Res*, vol. 533, no. 1–2, pp. 67–69.
- Klaunig, J.E dan Kamendulis, L.M. 2004. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, vol. 44, pp. 239–267.
- Klaunig, J.E., Kamendulis, M.L., dan Xu, Y. 2000. Epigenetic mechanisms of chemical carcinogenesis. *Human & Experimental Toxicology*, vol. 19, pp. 543–555.
- Koedrith, P dan Seo, Y.R. 2011. Advances in carcinogenic metal toxicity and potential molecular markers. *Int J Mol Sci*, vol. 12, no. 12, pp. 9576–9595.
- Kumar, V., Makkar, H.P.S., Amselgruber, W., dan Becker, K., 2010. Physiological, haematological, and histopathological responses in common carp (*Cyprinus carpio* L.) fingerlings fed with differently detoxified *Jatropha curcas* kernel meal. *Food Chem Toxicol*, vol. 48, no. 8–9, pp. 2063–2072.

- Kurniawan, J., Rahaju, P., dan Soehartono, S. 2018. Pengaruh ekspresi p53 dan HIF1 terhadap peningkatan laktat jaringan nasofaring pada pasien karsinoma nasofaring. *Oto Rhino Laryngologica Indonesiana, Indonesian Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery*, vol. 48, no. 1, pp. 74–87.
- Lahaye, D., Demedts, M., van den Oever, R., dan Roosels, D. 1984. Lung diseases among diamond polishers due to cobalt? *Letters to the editor, The Lancet*, vol. 323, issue 8369, pp. 156–157.
- Leeuwen, C.J. van dan Vermeire, T.G. 2007. *Risk Assessment of Chemicals: An Introduction*. Springer Netherlands
- Levine, A.J. 1997. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell*, vol. 88, no. 3, pp. 323–331.
- Li, P.A. dan Heflich R.H. 2000. *Genetic Toxicology*. United States: CRC Press.
- Lodovici, M dan Bigagli, E. 2011. Review Article Oxidative Stress and Air Pollution Exposure. *Journal of Toxicology*, volume 2011, p. 9.
- Loomis, J.B dan White, D.S. 1996. Economic benefits of rare and endangered species: summary and meta-analysis. *Ecological Economics*, vol. 18, pp. 197–206.
- Lorente, L., Martín, M., Argueso, M., Ramos, L., Solé-Violán, J., Riano-Ruiz, M., Jimenez, A., dan Borreguero-Leon, J.M. 2015. Serum caspase-3 levels and mortality are associated in patients with severe traumatic brain injury. *BMC Neurology*, vol. 15, no. 228, pp. 1–6.
- Lu, F.C. 1995. *Toksikologi dasar: Asar, organ sasaran, dan penilaian resiko*, terjemahan dari Basic Toxicology: Fundamentals, target organs, and risk assessment, oleh Nugroho, E., Bustami, Z.S., dan Darmansya, I. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Lu, K.H, Li, W., Liu, H.X., Sun, M., Zhang, M.L., Wu, W.Q., Xie, W.P., dan Hou, Y.Y. 2013. Long non-coding RNA MEG3 inhibits NSCLC cells proliferation and induces apoptosis by affecting p53 expression. *BMC Cancer*, vol. 13, p. 461.
- Lu, H., Ouyang, W., dan Huang, C. 2006. Inflammation, a key event in cancer development. *Mol Cancer Res*, vol. 4, no. 4, pp. 221–233.

- Lubin, R., Schlichtholz, B., Teillaud, J.L., Garay, E., Bussel, A., dan Wild, C.P. 1995a. P53 antibodies in patients with various types of cancer: assay, identification and characterization. *Clin Cancer Res*, vol. 1, no. 12, pp. 1463–1469.
- Lubin, R., Zalcman, G., Bouchet, L., Tredanel, J., Legros, Y., Cazals, D., Hirszh, A., dan Soussi, T. 1995b. Serum p53 antibodies as early markers of lung cancer. *Nat Med*, vol. 1, no. 7, pp. 701–702.
- Lunec, J., Holloway, K.A., Cooke, M.S., Faux, S., Griffiths, H.R., dan Evans, M.D. 2002. Urinary 8-oxo-2'-deoxyguanosine redox regulation of DNA repair in vivo. *Free Radic Biol Med*, vol. 33, no. 7, pp. 875–885.
- Matsui, A., Ikeda, T., Enomoto, K., Hosoda, K., Nakashima, H., Omae, K., Watanabe, M., Hibi, T., dan Kitajima, M. 2000. Increased formation of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in human breast cancer tissue and its relationship to GSTP 1 and COMT genotypes. *Cancer Lett*, vol. 151, no. 1, pp. 87–95.
- McCabe, J.F dan Walls, A.W.G. 2008. *Applied Dental Material, Ninth Edition*. UK: Blackwell Munksgaard.
- McGregor, C.A. 2000. *Directory of feeds and feed ingredients*. Hoard's Dairyman Books, W. D. Hoard and Sons Company.
- Merzenich, H., Hartwig, A., Ahrens, W., Beyersmann, D., Schlepegrell, R., Scholze, M., Timm, J., dan Jöckel, Kh. 2001. Biomonitoring on carcinogenic metals and oxidative dna damage in a cross-sectional study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 10, no. 5, pp. 515–522.
- Miller, R.L., Pinkerton, A.B., Hurlburt P.K., dan Abney K. D. 1995. Extraction of cesium and strontium into hydrocarbon solvents using tetra-c-alkyl cobalt dicarbollide, *Journal of Solvent Extraction and Ion Exchange*. vol. 13, no. 5, pp. 813–827.
- Mokdad, A.H., Marks, J.S., Stroup, D.F., dan Gerberding, J.L. 2005. Correction: Actual causes of death in the United States, 2000. *The Journal Of The American Medical Association*, vol. 293, no. 3, pp. 293–294.
- Morrison, R.D dan Murphy, B.L. 2005. *Introduction to Environmental Forensics 3rd Edition*, eBook ISBN: 9780124047075.

- Munir, M. 2008. Pemanfaatan Abu Batu bara (*Fly Ash*) untuk *Hollow Block* yang Bermutu dan Aman bagi Lingkungan. *Tesis*. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Nielsen, F., Mikkelsen, B.B., Nielsen, J.B., Andersen, H.R., dan Grandjean, P. 1997. Plasma malondialdehyde asbiomarker for oxidative stress: reference interval and effect of life-style factors. *Journal Clinical Chemistry*, vol. 43, no.7, pp. 1209–1214.
- Norbury, C.J dan Zhivotovsky, B. 2004.DNA damage-induced apoptosis. *Oncogene*, vol. 23, no. 16, pp. 2797–2808.
- Nouri, A., Hodgson, P.D., dan Wen, C. 2010. *Biomimetic poroustitanium scaffolds for orthopaedics and dental application*. Croatia: *In Tech*, pp. 415–450.
- Obacz, J., Pastorekova, S., Vojtesek, B., dan Obacz, H.R., *et al*. 2013. Cross-talk between HIF and p53 asmediators of molecular responses to physiological and genotoxic stresses. *Molecular Cancer*, vol. 14, no. 1, pp. 12–93.
- O'Brien, B.J dan Briggs, A.H. 2002. Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: an introduction to statistical issues and methods. *Statistical Methods in Medical Research*, vol. 11, no. 6, pp. 455–468.
- Okazakia, Y dan Gotoh, E. 2008, Metal release fromstainless steel, Co–Cr–Mo–Ni–Fe andNi–Ti alloys in vascular implants. *J Cor Sci*, vol. 50, no. 12, pp. 3429–3348.
- Oxtoby, D. W., Gillis, H.P., dan Nactrieb, N.H. 2003. *Prinsip-prinsip Kimia Modern, Edisi Keempat Jilid 2*. Jakarta: Erlangga.
- Ozdener, Y., Birsen, A., Aygün, F., dan Füsün, Y. 2011. Effect of hexavalent chromium on the growth and physiological and biochemical parameters on Brassica oleracea L. var. acephala DC. *Acta biologica Hungarica*, vol. 62, no. 4, pp. 463–476.
- Palar, H. 1994. *Pencemaran dan Toksikologi Logam Berat*. Jakarta: Penerbit Rineka Cipta, hal. 23–56.
- Palar, H. 2008. *Pencemaran dan Toksikologi Logam Berat*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Palar, H. 2004. *Pencemaran dan Toksikologi Logam Berat*. Jakarta: Rineka Cipta.

- Pan, J., Plant, J.A., Voulvoulis, N., Oates, C.J., dan Ihlenfeld, C. 2010. Cadmium levels in Europe: implications for human health. *Environ Geochem Health*, vol. 32, no. 1, pp. 1–12.
- Pedersen, C., Boersma, M. G., dan Stein, H. H. 2007. Digestibility of energy and phosphorus in ten samples of distillers dried grains with solubles fed to growing pigs. *J. Anim. Sci.*, vol. 85, no. 5, pp. 1168–1176.
- Picket, G dan Hanlon, J.J. 2008. *Public Health: Administration and Practice*, 9th ed. Jakarta: EGC.
- Purnama, C. 2009. *Penelitian Pembuatan Prototipe Pengolahan Limbah Menjadi Biogas*. Diakses dari <http://www.sttal.ac.id/index.php/lppm/64-biogas>, pada tanggal 15 Maret 2014.
- Putri I. L., Berniyanti T., dan Rahayoe, R.P. 2018. Analysis of TP53 mutants due to chromiummetal exposure on dental technicians at Surabaya Laboratory Journal of International Dental and Medical Research, Ectodermal Dysplasia Group-Turkey, Will be publish at the third issue of 2018.
- Radi, R., Cassina, A., dan Hodara, R. 2002. Nitric oxide and peroxy nitrite interactions with mitochondria. *Biol Chem*, vol. 383, no. 3–4, pp. 401–409.
- Rohmaniar, P., Berniyanti, T., dan Rahayu, R.P. 2017. The correlation between the use of personal protective equipment and level p53 wild of dental technicians in Surabaya. *Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi)*, vol. 50, no. 1. pp. 19–22.
- Roth, C., Pantel, K., Müller, V., Rack, B., Kasimir-Bauer, S., Janni, W., Schwarzenbach, H. 2011. Apoptosis-related deregulation of proteolytic activities and highserum levels of circulating nucleosomes and DNA in blood correlate with breast cancer progression. *BMC Cancer*, vol. 11, no. 4, pp. 1–12.
- Sakaguchi, R.L dan Powers, J.M. 2012. *Craig's Restorative Dental Materials*, 13th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, pp. 89–92.
- Sakhi, S., Bruce, A., Sun, N., Tocco, G., Baudry, M., dan Schreiber, S.S. 1994. p53 induction is associated with neuronal damage in the central nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* vol. 91, no. 16, pp. 7525–7529.

- Sakhi, S., Gilmore, W., Tran, N.D., dan Schreiber, S.S. 1996. p53-deficient mice are protected against adrenalectomy-induced apoptosis. *NeuroReport*, vol. 8, no. 1, pp. 233–235.
- Salnikow, K dan Zhitkovich, A. 2008. Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium. *Chem. Res. Toxicol*, vol. 21, no. 1, pp. 28–44.
- Schroeder, H.A., Balassa, J.J, dan Tipton, I.H. 1962. Chromium in Nutrition and Metabolism. *J.Chronic Disease*, vol. 15, pp. 941–964.
- Seeley, T.W., Sternlicht, M.D., Klaus, S.J., Neff, T.B., dan Liu, D.Y. 2017. Induction of erythropoiesis by hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors without promotion of tumor initiation, progression, or metastasis in a VEGF-sensitive model of spontaneous breast cancer. *Hypoxia (Auckl)*, vol. 10, no. 5, pp. 1–9.
- Shantiningsih, R.R dan Diba, S.F. 2015. Efek aplikasi *patch* gingiva mukoadesif β -carotene akibat paparan radiografi panoramik. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*, vol.1, no.2, hal. 186–192.
- Sharma, A.D. 2013. Low Nickel Diet in Dermatology. *Indian J Dermatol*. vol. 58, no. 3, p. 240
- Sherson, D. Maltbaek, N., dan Heydorn, K. 1990. A dental technician with pulmonary fibrosis: A case of chromium-cobalt alloy pneumoconiosis? *European Respiratory Journal*, vol. 3, no. 10, pp. 1227–1229.
- Shi, D. 2006. Introduction to Biomaterials 1st Edition. Beijing: Tsinghua University Press, pp. 94–95.
- Slack, R.S., Belliveau, D.J., Rosenberg, M., Atwal, J., Lochmuller, H., Aloyz, R., Haghighi, A., Lach, B., Seth, P., Cooper, E., dan Miller, F.D. 1996. Adenovirus-mediated gene transfer of the tumor suppressor p53 induces apoptosis in postmitotic neurons. *J. Cell Biol*, vol. 135, no. 4, pp. 1085–1096.
- Smith, M.L dan Fornace, A.J., Jr. 1996. Mammalian DNA damage inducible genes associated with growth arrest and apoptosis. *Mutation Research*, vol. 340, no. 2–3, pp. 109–124.
- Soemirat, J. 1994. *Kesehatan lingkungan*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.

- Steinhagen, 2004 dalam Gupta, J. 2007. C. *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*. UK: Elsevier.
- Stoeppler, M. 1992. *Hazardous Metals in The Environment*. London: Elsevier Science Publishers B.V.2.
- Sumpena, Y. 2009. Uji Mutagenisitas Benzo (alfa) piren dengan Metode Mikronukleus pada Sumsu Tulang Mencit Albino (*Mus musculus*). *Cermin Dunia Kedokteran*, vol. 36, no. 1, p. 167.
- Sunderman, F.W. Jr, Dingle, B., Hopfer, S.M., dan Swift T. 1988. Acute nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulfate and nickel chloride. *Am J Ind Med*. vol. 14, no. 3. pp. 257–266.
- Syaifudin, M. 2008. Pemanfaatan teknik *premature* chromosome condensation dan uji mikronuklei dalam dosimetri biologi. *Prosiding Seminar Nasional Keselamatan, Kesehatan dan Lingkungan IV dan International Seminar on Occupational Health and Safety I*. Depok: PTKMR, Badan Tenaga Nuklir Nasional, FKM, UI.
- Tomasevic, G., Stubberod, P., dan Wieloch, T. 1996. DNA damage and repair. Changes in the tumor suppressor protein p53 and the proliferative nuclear antigen (PCNA) in the rat brain following transient cerebral ischemia. *In Pharmacology of cerebral ischemia. Edited by J. Kriegstein dan H. Oberpichler-Schwenk*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Germany. pp. 1–5.
- Torbica, N dan Krstev, S. 2006. World at work: Dental laboratory technicians. *Occup Environ Med*, vol. 63, no. 2, pp. 145–148.
- Torres, N.P., Lee, A.Y., Giaever, G., Nislow, C., dan Brown, G.W. 2013. A high-throughput yeast assay identifies synergistic drug combinations. *Assay Drug Dev Technol*, vol. 11, no. 5, pp. 299–307.
- Traisnel, M., Le Maguer, D., Hildebrand, H.F., dan Iost, A. 1990. Corrosion of Surgical Implant. *Clinical Material*, vol. 5, issue 2–4, pp. 309–318.
- Valavanidis, A, Vlachogianni, T, dan Fiotakis, C. 2009. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. vol. 27, no. 2, pp. 120–139.

- Valko, M., Morris H., dan Cronin M.T. 2005. Metals, toxicity, and oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry*, vol. 12, no. 10, pp. 1161–1208.
- Vincent, J.L., Patel, G.H., Fox, M.D., Snyder, A.Z., Baker, J.T., Van Essen, D.C., Zempel, J.M., Snyder, L.H., Corbetta, M., dan Raichle, M.E. 2007. Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature*, vol. 447, no. 7140, pp. 83–86.
- Vogel. 1985. *Buku Teks Analisis Anorganik Kualitatif Makro dan Semimikro Bagian II, Edisi Kelima*. Jakarta: PT Kalman Media Pustaka, hal. 378–379.
- Von Fraunhofer, J.A. 2013. *Dental Materials at A Glance, 2nd Ed*. Queensland: John Wiley & Sons, Inc.
- Walker, C.H., Hopkin, S.P., Sibly, R.M, dan Peakall. D.B. 2006. *Principles of Ecotoxicology*. Taylor and Francis Group. CRC Press.
- Wang, S. dan Shi, X. 2001. Molecular mechanisms of metal toxicity and carcinogenesis. *Molecular and Cellular Biochemistry*, vol. 222, no. 1–2, pp. 3–9.
- WHO. 1988. *The Challenge of Implementation: District Health Systems for Primary Health Care, Part A and Part C*. Geneva, pp. 7–11 dan pp. 65–67.
- WHO. 2009. *World Health Statistics*. Diakses dari http://www.who.int/world_health_statistic2009/data/en pada tanggal 10 Oktober 2017.
- Widowati, W., Sastiono, A., dan Jusuf, R.R. 2008. *Efek Toksik Logam*. Yogyakarta: Penerbit Andi, hal. 109–110, 119–120, 125–126.
- Winarsi, H. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*. Yogyakarta: Penerbit Kanisius.
- Wirasuta, I.M.A.G dan Niruri, R. 2006. *Buku Ajar Toksikologi Umum*. Bali: Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana.
- Wright, A. D. 2002. *Environmental Toxicology*. United Kingdom: Cambridge University Press.
- Yilmaz, S., Cemal, T., dan Tahsin, T. 2010. Uptake and distribution of Hexavalent Chromium in tissues (gill, skin, and muscle) of freshwater fish *oreochromis aureus*. *Journal of Environmental Chemistry and Ecotoxicology*, vol. 2, no. 3, pp. 28–33.

- Yoshida, T., Okazaki, T., Hughes, P.E., Schneider, E.L., dan Mori, N. 1996. Cloning of rat GADD45 gene and induction analysis following ionizing radiation in vivo. *FEBS Lett*, vol. 380, no. 1-2, pp. 87-92.
- Yoshikawa, T dan Naito, Y. 2002. What is oxidative stress? *JMAJ*, vol. 45, no. 7, pp. 271-276.
- Yuliani, D. 2009. Penentuan Kadar Logam Mangan (Mn) dan Kromium (Cr) dalam Air Minum Hasil Penyaringan Yamaha *Water Purifer* dengan Metode Spektrofotometri Serapan Atom. Departemen Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. *Skripsi*. Medan: Universitas Sumatera Utara.
- Yunus, M. 2001. Pengaruh antioksidan vitamin C TerhadapMDA eritrosit tikus wistar akibat latihan anaerobik. *Jurnal Pendidikan Jasmani*, vol. 9, no. 1, pp. 9-16.
- Zhitkovich, A., Voitkun, V., Kiuz, T., dan Costa, M. 1998. Utilization ofDNA-Protein Cross-Links as a Biomarker of Chromium Exposure. *Environ Health Perspect*. no. 106, pp. 969-974.
- Zhivotovsky, L.A., Underhill, P.A., Cinniog̃lu, C., Kayser, M., Morar, B., Kivisild, T., Scozzari, R., Cruciani, F., Destro-Bisol, G., Spedini, G., Chambers, G.K., Herrera, R.J., Yong, K.K., Gresham, D., Toumev, I., Feldman, M.W., Kalaydjieva, L. 2004. The effective mutation rate at Y chromosome short tandem repeats, with application to human population-divergence time. *Am J Hum Genet*, vol. 74, no. 1, pp. 50-61.

GLOSARIUM

8-OHdG (8-Hidroksi-2-Deoksiguanosin)	marker terhadap genotoksisitas DNA karena logam
<i>Alloy</i>	bahan yang terdiri dari campuran dua atau lebih unsur logam
<i>Alloy Ni-Cr (Nickel-Chromium)</i>	bahan yang memiliki kandungan terbesar campuran logam nikel dan kromium disertai kandungan kecil logam lainnya
<i>Alloy Co-Cr (Cobalt-Chromium)</i>	bahan yang memiliki kandungan terbesar campuran logam nikel dan kromium disertai kandungan kecil logam lainnya
Antioksidan	senyawa atau zat yang dapat menghambat, menunda, mencegah atau memperlambat reaksi oksidasi dari radikal bebas
<i>Chromium (Cr)</i>	suatu unsur kimia dalam tabel periodik dan nomor atom 24 dengan berat atom sebesar 51,99 g/mol
<i>Cobalt (Co)</i>	suatu unsur kimia dalam tabel periodik dan nomor atom 27 dengan berat atom sebesar 58,93 g/mol
Dermatitis alergi	peradangan kulit yang terjadi setelah kulit terpajan dengan bahan alergen
Detoksifikasi	proses pengeluaran racun dari dalam tubuh
Dosis	kadar dari sesuatu (kimiawi, fisik, biologis) yang dapat memengaruhi suatu organisme secara biologis
DNA (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)	sejenis biomolekul yang menyimpan dan menyandi instruksi-instruksi genetika setiap organisme yang berperan penting dalam pertumbuhan, perkembangan, dan fungsi organisme tersebut

Ekskresi	pengeluaran zat-zat sisa pada <i>ginjal</i> manusia yang dilakukan melalui pembentukan urine
Ekosistem	penggabungan dari setiap unit biosistem yang melibatkan interaksi timbel balik antara organisme dan lingkungan fisik
<i>High noble alloy</i>	bahan dengan campuran logam sangat mulia $\geq 60\%$ wt dan kandungan emas $\geq 40\%$ wt
Kanker	penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel secara tidak terkendali, yang memiliki kemampuan untuk menyusup dan merusak sel-sel sehat
Karsinogenik	zat yang menyebabkan penyakit kanker
Kariolisis	ciri kematian sel berupa hilangnya materi sel
Karioreksis	ciri kematian sel berupa fragmentasi kromosom
Kematian sel	peristiwa penting dalam perkembangan dan pertumbuhan homeostasis dan jaringan organisme multiseluler
Keracunan	masuknya suatu zat ke dalam tubuh kita yang dapat mengganggu kesehatan
Komunitas	sebuah kelompok sosial dari beberapa organisme yang berbagi lingkungan, umumnya memiliki ketertarikan dan habitat yang sama
<i>Malondialdehyde (MDA)</i>	metabolit hasil peroksidasi lipid oleh radikal bebas
Metabolit	setiap zat yang terlibat dalam metabolisme (baik sebagai produk metabolisme maupun diperlukan untuk proses metabolisme)
Metabolisme	pertukaran zat antara suatu sel atau suatu organisme secara keseluruhan dengan zat antara suatu sel atau organisme secara keseluruhan dengan lingkungannya
Metastasis	penyebaran kanker dari suatu organ tubuh ke organ tubuh lain
Mutagen	agen alam atau buatan manusia (fisik atau kimia) yang dapat mengubah struktur atau urutan DNA

<i>Nickel</i> (Ni)	suatu unsur kimia dalam tabel periodik dan nomor atom 28 dengan berat atom sebesar 58,71 g/mol
<i>Noble Alloy</i> (N)	campuran logam mulia dengan komposisi logam mulia $\geq 25\%$ wt
Organisme	segala jenis makhluk hidup (tumbuhan, hewan, dan sebagainya).
Penyakit Parkinson	degenerasi sel saraf secara bertahap pada otak bagian tengah yang berfungsi mengatur pergerakan tubuh
Piknosis	ciri kematian sel berupa inti sel yang mengecil
Polutan	bahan/benda yang menyebabkan pencemaran, baik secara langsung maupun tidak langsung.
Populasi	sekumpulan individu dengan ciri-ciri yang sama (spesies) yang hidup di tempat yang sama dan memiliki kemampuan bereproduksi di antara sesamanya
Racun	zat (gas) yang dapat menyebabkan sakit atau mati
Radikal bebas	molekul yang kehilangan satu buah elektron dari pasangan elektron bebasnya
<i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS)	radikal bebas yang berupa oksigen dan turunannya yang sangat reaktif
Reaksi Fenton dan Haber-Weis	reaksi kimia dalam proses pembentukan radikal bebas hidroksil ($\bullet\text{OH}$) dari molekul oksigen dalam proses respirasi dengan bantuan katalis logam
Respons	istilah yang digunakan oleh psikologi untuk menamakan reaksi terhadap rangsang yang diterima oleh panca indra.
Spektrofotometri	salah satu metode untuk menentukan komposisi suatu sampel baik secara kuantitatif dan kualitatif berdasarkan interaksi antara materi dengan cahaya
Stres oksidatif	keadaan di mana jumlah radikal bebas di dalam tubuh melebihi kapasitas tubuh untuk menetralkannya.

Substantia nigra	sekelompok sel berwarna gelap mereka yang terletak di otak tengah yang memproduksi dopamin.
Teknisi Gigi	seorang profesional dalam bidang kedokteran gigi yang dapat membuat alat termasuk gigi palsu, mahkota selubung, gigi tiruan jembatan yang merupakan perintah dari dokter gigi atau teknisi gigi klinis.
Teratogen	setiap pengaruh lingkungan buruk yang memengaruhi perkembangan normal janin tanpa harus mengubah struktur genetik organisme
Toksik	zat yang bila dapat memasuki tubuh dalam keadaan cukup dan secara konsisten dapat menyebabkan fungsi tubuh menjadi tidak normal
Toksikologi	ilmu pengetahuan yang mempelajari efek merugikan dari bahan kimia dalam hal ini paparan bahan kimia seperti Cr, Ni, dan Co (racun) terhadap organisme hidup.
Xenobiotik	senyawa-senyawa asing yang tidak terdapat secara alami di lingkungan tertentu

INDEKS

Symbols

8-OHdG, 5, 46, 52, 58–60, 97, 99, 121

A

absorpsi, 23, 25–27, 37, 63, 91
alergi, 18, 41–42, 62, 64, 68–69,
71–73, 80, 88, 93, 96, 121
alloy, 1, 7, 22, 39–41, 61–64, 75, 79,
93, 96, 98, 122
alveolar, 66, 85
antioksidan, 77, 121
ASI, 30, 69, 71, 85
asma, 62, 65, 67, 69, 71–72, 90–91, 93

B

base noble alloy, 39
biokimia, 9, 13, 18, 23–24, 31, 42, 49,
103
biomarker, 13–14, 46, 52–53, 60, 95,
102–103
biomolekul, 20, 51, 121

C

chromium (Cr), 43
cobalt (Co), 43
CoCr, 1

D

degenerasi, 7, 123
dermatitis, 62, 64, 66, 68–69, 71–72,
93
DNA, 2, 4–6, 32, 42–43, 46–48,
51–53, 57–60, 70, 95, 97–103,
121–122
dopamin, 33, 55, 124

dosis, 7–8, 15–16, 18, 20, 25, 34–35,
51, 67–69, 83, 88, 95
distribusi, 6, 13–14, 17, 23, 25, 83

E

ekosistem, 10–14
ekotoksikologi, 10–11
ekskresi, 1, 7, 18, 23, 25–30, 84, 85,
86, 95
eksposisi, 15, 24–25, 37
emas, 38–39, 62–63, 74, 76, 79, 122
enzim, 4–5, 7, 18, 20, 24, 27, 33–34,
42, 48–52, 57–58, 60, 65, 84,
91, 97, 99–100
epidemiologi, 9, 30, 59, 75, 82
erosi, 7, 37, 69, 88

F

farmakologi, 9, 31–32
farmasi, 6, 9, 43
fenton, 2, 4, 58, 97–98, 123
fibrosis, 33, 62, 69, 71, 91, 93
fisiologi, 9, 80

G

genotoksik, 1, 2, 46–47, 74, 97–98, 102
gigi tiruan sebagian lepasan, 38
glutation peroksidase, 44, 97

H

H₂O₂, 3–4, 56–58
Haber-Weiss, 4, 58, 98
hidrolisis, 49
high noble alloy, 39
hormon, 48, 67, 84

I

implan, 38, 98
 industri, 6, 9, 17-18, 20-23, 30,
 39-41, 61, 63, 75, 78-80, 82,
 86-88
 Ingestion, 24
 Inisiasi, 45

J

jembatan, 38-39, 47, 124

K

kadmium, 19, 22, 62, 99
 kanker, 1-2, 5-6, 34, 43, 44, 46-48,
 50-53, 58-60, 62, 71-72,
 74-76, 82, 86, 90-91, 93,
 97-98, 100-101, 122
 kanker paru-paru, 1, 34, 72, 74-75,
 82, 90
 kariolisis, 46, 57, 60
 karioreksis, 46, 57, 60
 karsinogen, 18, 42, 46-48, 50, 52, 72,
 82, 96
 karsinogenik, 2, 47, 60-61, 64-65,
 69-71, 74-75, 78, 82, 96-98
 katalase, 4, 58
 kedokteran forensik, 9
 kedokteran hewan, 6, 9
 kematian, 6-7, 13, 33-34, 43, 46-48,
 57, 59-60, 66, 72, 75, 79, 91,
 100-102, 122-123
 keracunan, 7, 15-16, 20, 28, 32-34,
 43, 51, 67, 77-78, 95
 kesehatan masyarakat, 6, 8-9
 kimia, 3-12, 14-19, 22-27, 30-32,
 34-35, 38, 40, 43, 45, 47-49,
 55, 57, 59, 63, 66-67, 72-73,
 75-77, 82, 88-89, 102,
 121-124
 komunitas, 9-10, 12-14
 konjugasi, 26, 31, 49

kromosom, 2, 46-47, 60, 70, 72,
 99-102, 122
 kulit, 5-6, 18, 26-27, 41-42, 63-66,
 68, 70-72, 75-76, 78, 80-81,
 86-8, 90, 121

L

LD₅₀, 15-16
 lemak, 3-4, 20, 24, 27-30, 37, 39,
 43-46, 52, 56-58, 60, 70, 78,
 80, 84
 lingkungan, 6, 8-14, 17-21, 25, 27,
 31, 34, 37, 41, 43, 55, 59, 62,
 64, 66, 77-78, 81, 86-87, 90,
 95, 102, 122, 124
 logam, 1-3, 5-7, 17-23, 29, 30, 37,
 38, 39-45, 48, 50, 55-58, 60-
 64, 72-79, 86, 88-90, 92-93,
 95-99, 102-103, 121-123
 logam campuran, 37-38, 41, 64

M

mahkota, 38, 41, 47, 124
Malondialdehyde (MDA), 122
 MDA, 2-3, 44, 46, 56, 60, 122
 merkuri, 19, 42, 73, 74
 metabolisme, 4, 6-7, 18, 23, 27-28,
 31, 33, 41-43, 49-51, 57,
 75-76, 80, 82-83, 85, 90, 99,
 122
 metal, 7, 19, 21, 39, 42, 75, 80, 92-93
 mikronukleus, 60
 mitokondria, 3, 33, 43, 49, 57
 mutagen, 18, 42, 46, 96
 mutasi, 46-47, 59-60, 70, 75-76, 97,
 100-102

N

nekrosis, 7, 60, 81, 86
 Ni, 1, 2, 5, 19, 20, 39, 41, 43, 60-64,
 72, 89, 96, 121, 123-124

NiCr, 1
nikel, 1, 19, 38-40, 48, 61-74, 76, 79,
89, 96-100, 121
noble alloy, 39, 122

O

oksidan, 3-4, 45, 57
oksidasi, 2-3, 26, 28, 31, 33, 39-41,
46, 49, 51-52, 60, 68, 75,
77-78, 84, 89, 96, 99, 102, 121
oksigen, 3-4, 33, 40, 43-44, 47,
49-50, 52, 56-59, 76, 96, 100,
103, 123
organisme, 3, 6, 10-15, 17-19, 24-
26, 28, 31-32, 51, 57, 65-66,
78, 83, 95-96, 121-122, 124
oxidative DNA damage, 51-53

P

paladium, 38-39, 63
paparan, 1-8, 14, 17-18, 30-31,
34-35, 41-42, 46-47, 50-51,
55-60, 63-69, 71-74, 77-78,
81, 90, 92, 95, 97, 124
parkinson, 55, 59, 123
paru-paru, 1, 5, 26, 29-30, 32-34, 59,
66-67, 69-72, 74, 75, 79-83,
85, 90, 92
patologis, 3, 47, 56, 62, 69, 93
Pb, 19-23, 42, 89
penyakit, 1-2, 6, 8, 30, 34, 53, 55,
59-60, 71-72, 75-76, 78, 86,
88, 93, 95-98, 103, 122
perak, 38-39, 61-62, 76, 88
pertanian, 9, 20-21, 23, 34, 39, 63
piknosis, 46, 57, 60
pneumokoniosis, 62, 65, 69, 71, 93
polutan, 10, 12-14, 18, 31, 37, 59, 71
Populasi, 79, 123
prostatik, 1, 7, 62
protein, 3-4, 6, 18, 20, 27-29, 32,
43, 47, 50-51, 56, 58-60, 65,

70-71, 73, 78, 80, 84-85, 98,
99-103
protesa, 39, 62-63, 90, 92

R

racun, 4-7, 15, 17, 19-21, 28, 30,
32-34, 42, 48, 51, 57, 74,
77-78, 95, 102, 121, 124
radikal bebas, 2-4, 33, 42, 44, 50,
55-58, 60, 96, 99-100, 102,
121-123
Reactive Oxygen Species (ROS), 2-3,
123
reduksi, 26, 33, 49, 80
Respiration, 24
respons, 10, 12-16, 23, 51, 70,
95-96, 100-101
restorasi logam-keramik, 38
rongga mulut, 1, 67, 97-98
ROS, 2-5, 43-45, 56-57, 59, 96-100,
102, 123

S

seng, 19, 68
serum, 5, 28-30, 58, 69, 88, 90
SOD, 3, 4, 50, 57
stainless steel, 39, 65, 76, 78, 79, 86
substantia nigra, 55

T

teknisi gigi, 1, 47, 59-60, 64, 92-93,
124
teratogen, 18, 42
timah hitam, 39
titanium, 38-39, 79
toksik, 5-6, 11, 13-15, 18-19, 23,
24-28, 30-32, 34, 42-44, 48,
50, 60, 62, 77-78, 84, 90, 96,
98-99
toksikodinamik, 31
toksikokinetika, 23, 25

toksikologi, 5-10, 15, 17, 30-31, 67
toksikologi ekonomi, 10
toksikologi kehakiman, 10, 15
toksikologi klinik, 9
toksikologi lingkungan, 10

transfer plasenta, 69
tremor, 55, 59

X

xenobiotik, 13, 23, 27-28, 31, 51, 95