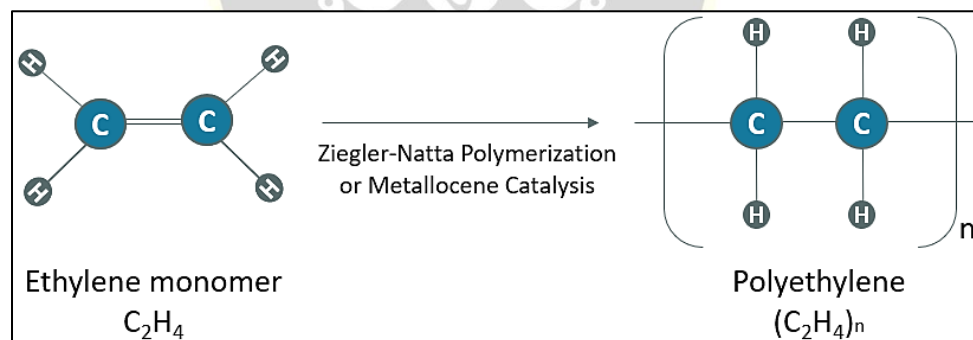


BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Mikroplastik Polietilen (MP-PE)

1 Definisi MP-PE

MP merupakan jenis sampah plastik yang berukuran lebih kecil dari 5 mm dan dikelompokkan menjadi dua jenis yaitu MP primer dan sekunder. MP primer adalah hasil dari produksi plastik yang dibuat dalam bentuk mikro, seperti *microbeads* yang ditemukan dalam produk perawatan kulit. Plastik tersebut dapat masuk ke dalam lingkungan, termasuk sungai, dan dapat berkontribusi pada masalah MP di ekosistem air. MP sekunder merupakan pecahan, bagian, atau hasil fragmentasi dari plastik yang lebih besar (Deng *et al.*, 2017b). Polietilen terbuat dari polimerisasi monomer etilen (atau etena). Rantai PE diproduksi melalui adisi atau polimerisasi radikal.



Gambar 1. Struktur Kimia MP-PE (Sumber : (Wahyu Utomo and Arfiana, 2023))

MP dapat dideteksi bukan hanya pada sedimen dan air asin namun ditemukan di berbagai spesies laut, termasuk makanan laut seperti ikan, udang, dan kerang. Penemuan MP dalam tubuh *seafood* dapat menjadi ancaman serius bagi keamanan pangan dalam negeri. Indonesia, sebagai negara maritim dengan potensi besar

dalam sektor perikanan, perlu memperhatikan masalah ini. Pada triwulan akhir tahun 2015, total produksi hasil laut Indonesia mencapai 14,79 juta ton, sehingga keberadaan MP dalam *seafood* dapat berdampak negatif pada kesehatan konsumen dan industri perikanan secara keseluruhan. (Kementrian kelautan dan Perikanan, 2017).

MP secara luas didefinisikan sebagai polimer sintetis dengan batas ukuran atas 5 mm dan tanpa batas bawah yang ditentukan (Yu *et al.*, 2018) MP dapat dikategorikan menjadi MP primer dan MP sekunder. Perbedaan antara plastik mikro primer dan sekunder didasarkan pada apakah partikel awalnya dibuat dengan ukuran tersebut (primer) atau apakah MP telah dihasilkan dari kerusakan item yang lebih besar (sekunder). Ini adalah perbedaan yang berguna karena dapat membantu untuk menunjukkan sumber potensial dan mengidentifikasi langkah-langkah mitigasi untuk mengurangi masukan MP ke lingkungan (Takebira, *et.al.*, 2021). MP primer adalah MP yang awalnya diproduksi memiliki ukuran kurang dari 5 mm dan terutama ditemukan di tekstil, obat- obatan, dan perawatan pribadi yang sejenis seperti *scrub* wajah dan tubuh (Bergmann, Gutow and Klages, 2015).

MP primer ini dapat diangkut melalui sungai, dibuang dari instalasi pengolahan air, angin dan limpasan permukaan yaitu lingkungan air tawar dan air laut (Gall and ThoMPon, 2015). MP sekunder berasal dari fragmentasi atau puing-puing plastik besar yang terbentuk akibat proses degradasi, interaksi fisik dan kimia (Bergmann, Gutow and Klages, 2015). Asal muasal MP sekunder juga bersumber dari jaring ikan, pelet resin industri, barang-barang rumah tangga dan sampah plastik lain yang dibuang (Eerkes-Medrano, ThoMPon and Aldridge, 2015)

khususnya, ditemukan bahwa sebagian besar MP bersumber dari MP sekunder (Eriksen *et al.*, 2014) dan bahwa kelimpahan di perairan akan meningkat seiring dengan peningkatan plastik yang masuk yang terdiri dari puing-puing dari berasal dari tempat yang berbeda-beda yang mengarah pada transformasi berkelanjutan MP sekunder (Cole *et al.*, 2011). Saat MP terpapar di lingkungan, ada kemungkinan lebih tinggi pemecahan MP menjadi nanoplastik yang mungkin memiliki nilai risiko lebih tinggi di lingkungan karena sifatnya yang berukuran nano.

PE adalah biji plastik yang memiliki karakteristik bahan yaitu lunak sampai yang kaku dan bersifat kuat. PE merupakan polimer termoplastik yang banyak digunakan untuk pembuatan material komposit. Teknologi komposit terus berkembang hingga saat ini dimana teknologi tersebut telah mampu mengatasi permasalahan yang muncul pada saat pencampuran dua bahan atau lebih dengan sifat yang berbeda. Proses pembuatan polimer komposit dilakukan dengan cara menggabungkan dua material yang memiliki karakteristik berbeda sehingga dapat meningkatkan sifat mekanik dari material tersebut. Polimer komposit diproduksi dengan menggabungkan dua bahan yang berbeda untuk meningkatkan sifat mekanik dari bahan tersebut. Polimer komposit dengan rekayasa material dapat dilakukan pada dimensi skala nano. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa penggunaan tambahan berskala nano untuk membuat komposit dapat meningkatkan sifat material tersebut (Septiani dan Bukit, 2014).

2. Jenis MP-PE

Menurut Winarno (2017) PE memiliki dua macam yaitu PE densitas tinggi *high density polyethylene* (HDPE) dan PE densitas rendah atau *low density polyethylene* (LDPE).

a. *High Density Polyethylene* (HDPE)

Plastik HDPE jika dilihat secara kasat mata, memiliki warna yang kuat serta pekat dan biasa digunakan untuk tempat sabun, botol minum, wadah kosmetik, botol oli dan barang berbahan plastik lainnya. Plastik jenis HDPE memiliki simbol angka yaitu nomor 2 (Winarno, 2017). Plastik jenis HDPE tergolong plastik yang mudah untuk didaur ulang, karenanya HDPE banyak yang menggunakannya untuk di daur ulang kembali. Plastik HDPE terbuat dari bahan baku etilen dengan melalui proses yang disebut proses katalis atau katalisator. Terdapat beberapa keuntungan plastik HDPE dibandingkan dengan jenis plastik yang lain yaitu : 1. Bisa digunakan sebagai pembungkus makanan 2. Plastik ini tahan terhadap kelembapan. 3. Harganya lebih murah 4. Tahan terhadap paparan bahan-bahan kimia, sedangkan terdapat beberapa kerugian menggunakan plastik HDPE dibanding plastik lainnya yaitu: 1. Mudah terbakar. 2. Sulit untuk dibengkokkan. 3. Mudah retak.

b. *Low Density Polyethylene* (LDPE)

Plastik jenis ini adalah plastik yang sebenarnya terbuat dari bahan yaitu minyak bumi dan memiliki sifat yang mudah untuk dibentuk saat kondisi temperatur yang panas. LDPE memiliki resin yang sangat kuat dan tidak dapat bereaksi dengan zat kimia lain serta termasuk ke dalam golongan plastik yang paling tinggi standar mutunya. LDPE sering digunakan untuk pembuatan jrigen plastik, penyimpanan

barang dan alat main anak.

Pada logo LDPE tercantum logo dapat didaur ulang yaitu angka 4 di bagian tengah. Beberapa implementasi penggunaan plastik jenis LDPE ialah alat makan, plastik bungkus serta macam-macam botol dengan sifat yang lunak. Plastik LDPE memiliki karakteristik yang tembus cahaya, kuat, serta fleksibel. Plastik LDPE mampu untuk didaur ulang, serta memiliki tingkat resistensi yang cukup baik dengan reaksi kimia. Plastik jenis ini apabila digunakan oleh suatu barang maka barang tersebut akan sulit untuk dihancurkan, namun baik dipergunakan jika plastik ini dibuat untuk wadah makan dan minum karena plastik HDPE sukar bereaksi dengan zat kimiawi (Winarno, 2017). Adapun sifat PE sebagai berikut

- 1) titik leleh HDPE: 120-140°C
- 2) kepadatan HDPE: 0,93 hingga 0,97 g/cm³
- 3) ketahanan kimia HDPE meliputi ketahanan yang sangat baik terhadap sebagian besar pelarut, ketahanan yang sangat baik terhadap alkohol, asam encer dan basa, ketahanan sedang terhadap minyak dan lemak dan ketahanan yang buruk terhadap hidrokarbon (alifatik, aromatik, halogenasi)
- 4) temperatur kontinu: -50°C hingga +60°C, material relatif kaku dengan kemampuan temperatur yang berguna
- 5) kekuatan tarik yang lebih tinggi dibandingkan dengan bentuk PE lainnya
- 6) polimer berbiaya rendah dengan kemampuan proses yang baik
- 7) ketahanan suhu rendah yang baik
- 8) sifat isolasi listrik yang sangat baik
- 9) penyerapan air sangat rendah

3. Bioakumulasi MP-PE

MP-PE adalah kontaminan yang tersebar luas. Tubuh manusia terpajan MP melalui konsumsi makanan yang mengandung MP dan menghirup MP di udara yang terkandung dalam produk tekstil atau debu (Prata *et al.*, 2020). Polusi MP ada di mana-mana dan memiliki dampak negatif pada semua tingkatan, karena MP hadir dalam air laut dan sumber air minum serta air bersih masyarakat juga mengkonsumsi ikan yang terkontaminasi MP. MP akan lebih besar dampaknya bagi kesehatan bukan hanya sekedar dari menelan plastik saja baik pada hewan dan manusia.

MP-PE bertindak sebagai pembawa kontaminan dengan cara menyerap serta memusatkan bahan kimia beracun yang keberadaannya persisten dalam lingkungan karena tidak mudah terdegradasi serta dapat berbioakumulasi dalam tubuh makhluk hidup, ini dikenal sebagai senyawa PBT (*Polybutylene Terephthalate*), Bahan kimia PBT ini menjadi perhatian khusus bukan hanya karena bahan tersebut beracun tetapi juga dapat bertahan lama di lingkungan, tidak mudah dihancurkan, dan terakumulasi dalam jaringan tubuh (Fossi *et al.*, 2014). Misalnya, bahan kimia sintetik yang mengandung atom halogen (khususnya fluor, klor, atau bromin) sering kali tahan terhadap degradasi di lingkungan atau di dalam organisme. Logam, seperti timbal, merkuri, dan arsenik, selalu bersifat persisten karena merupakan unsur dasar dan tidak dapat diuraikan atau dimusnahkan lebih lanjut di lingkungan.

Banyak plastik yang kurang padat dibandingkan air dan mengapung di lapisan mikro permukaan laut (SML) dimana senyawa hidrofobik dapat terkonsentrasi hingga 500 kali lipat. Plastik yang mengapung dapat diangkut melintasi lautan hingga ke lokasi terpencil dengan demikian, plastik dapat menyediakan mekanisme

pengangkutan kontaminan kimia hidrofobik ke lokasi terpencil dan alami. Setelah kotor, plastik ini dapat tenggelam, memindahkan kontaminan yang terserap ke sedimen. Mengingat cepatnya akumulasi sampah plastik di lingkungan, maka plastik dapat menjadi penting dalam transportasi kontaminan pada skala global (Teuten *et al.*, 2016).

Kemampuan MP-PE untuk mengapung di air tergantung pada kepadatan polimer. Lokasi MP dalam air dan bagaimana MP berinteraksi dengan biota ditentukan oleh kapasitasnya untuk mengapung. (Lusher *et al.*, 2017). Polimer yang lebih padat dari air laut misalnya PVC (*polivinil klorida*) akan mengendap sedangkan yang densitasnya rendah seperti PE dan PP akan mengapung. Sepanjang berada di perairan, partikel plastik mengalami *biofouling* (terbentuknya biofilm), terkolonisasi organisme sehingga tenggelam. Selain itu, MP memiliki kemampuan untuk memecah, meretakkan, dan melepaskan perekat, menyebabkan partikel bergeser dalam kepadatan dan menyebar antara bagian atas dan bawah air (Welden and Lusher, 2017).

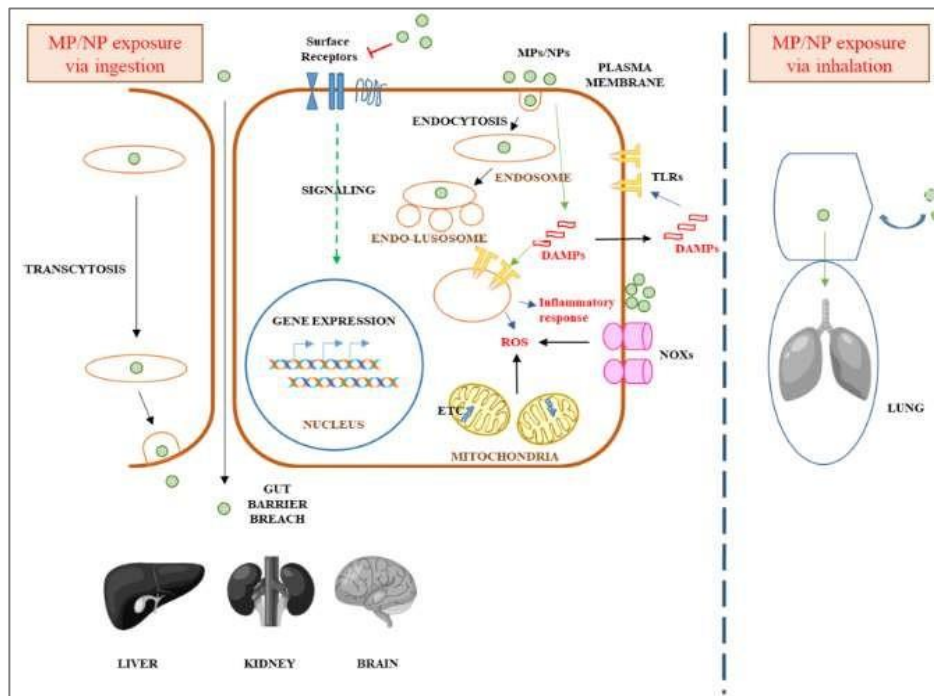
Akumulasi MP-PE dalam tubuh biota laut ditemukan di beberapa penelitian, (Boerger *et al.*, 2010). mendeteksi MP-PE dalam saluran pencernaan ikan jenis mesopelagik dan epipelagik di lautan Pasifik Utara dan rata-rata ditemukan 2,1 partikel dalam setiap tubuh ikan. (Rochman *et al.*, 2015) juga menemukan keberadaan MP pada ikan yang dijual di Pasar di California (USA) dan Makassar (Indonesia). (Rochman *et al.*, 2015) menemukan MP pada ikan kembung ikan *herring*, ikan dari jenis *Carangidae* dan juga ikan baronang.

Ikan yang termasuk dalam keluarga *Carangidae* ditemukan memiliki konsentrasi MP tertinggi, dengan rata-rata $5,9 \pm 5,1$ partikel per ikan. MP yang

ditemukan dalam saluran pencernaan ikan ini memiliki bentuk fragmen, film, dan monofilament. Pada udang keberadaan MP telah didokumentasikan oleh Devriese *et al.* (2015). Sebanyak 63% dari udang yang dianalisa dan mengandung MP yang didominasi oleh serat sintetik.

Konsentrasi MP per udang yang dianalisis adalah $1,23 \pm 0,99$ partikel/g, ada kemungkinan untuk tercemar oleh polusi MP karena memberi makan organisme filter juga dapat mengandung MP, selain ikan, *bivalvia* dari spesies *mytilus edulis* yang ada di area pantai di China, baik yang ditangkap langsung di pantai atau yang dibudidayakan terbukti mengandung MP dengan jumlah bervariasi yaitu 0,9-4,6 item/g dan 1,5-7,6 item/individu (Li *et al.*, 2016). Penelitian senada juga dilakukan pada kerang yang diambil dari perairan di Brazil dan menunjukkan adanya MP (Santana *et al.*, 2016).

Mengingat kerang adalah organisme pengumpan filter (*filter feeder*) yaitu hewan hidup dengan mengonsumsi segala sesuatu di lingkungannya, termasuk air dan sedimen, akibatnya banyak bentuk polutan air, termasuk MP, dapat masuk ke dalam tubuh organisme (Hiwari *et al.*, 2019). MP memiliki dampak kimia, fisik dan biologis terhadap organisme yang menelannya secara langsung maupun tidak langsung. Organisme yang menelannya secara tidak langsung terjadi melalui konsumsi mangsa yang terkontaminasi (Vandermeersch *et al.*, 2015). Dalam tubuh manusia (gambar 2) MP dari saluran cerna akan diabsorpsi dan masuk ke dalam portal hati kemudian dimetabolisme dalam hati, hasil metaboliknya kemudian terakumulasi dalam organ hati dan ginjal sehingga menurunkan kedua fungsi organ tersebut.



Gambar 2. Paparan MP dalam organ Hati dan Ginjal Manusia
(Sumber : (Yong, Valiyaveetil and Tang, 2020))

MP adalah karsinogen potensial di dalam tubuh manusia. Hal ini dapat menyebabkan gangguan hati, gangguan ginjal, anemia, jerawat, gangguan neurologis berat yang menyebabkan defisiensi keterampilan motorik pada bayi, penurunan tiroid tingkat hormon, dan menurunkan resistensi terhadap *EpsteinBarr Virus*. Konsumsi mikropartikel dalam jangka panjang juga dapat menimbulkan perubahan kromosom yang menyebabkan kemandulan, obesitas, dan kanker (Van Cauwenberghe and Janssen, 2014). Bahan kimia dalam tubuh meniru estrogen (estrogen mimik) yang menyebabkan kanker payudara pada wanita sehingga jelas bahwa asupan makan makanan yang terkontaminasi MP dalam konsentrasi tinggi misalnya pada makanan hasil laut merupakan ancaman serius bagi keamanan pangan (Van Cauwenberghe and Janssen, 2014)

Kerusakan dalam tubuh manusia disebabkan oleh partikel MP itu sendiri, bahan kimia berbahaya dapat dibawa dan dilepaskan ke tubuh hewan dan manusia. Para ilmuwan juga mendeteksi partikulat MP dalam makanan laut yang dijual untuk manusia konsumsi, seperti kerang, tiram, dan garam laut terbukti lebih berbahaya dalam jangka panjang akibat polusi plastik karena wujud MP yang tidak terlihat, (Takebira, H. Mondal and Habib, 2021), dan dalam tubuh manusia MP dapat terakumulasi dalam organ ginjal dan hati sehingga dapat menurunkan fungsi serta fungsi kedua organ tersebut (gambar 2).

B. Ekotoksikologi

Seiring dengan kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi, serta pertumbuhan penduduk yang pesat, masyarakat kini mengharapkan perbaikan dalam kondisi kesehatan dan kehidupan, termasuk dalam aspek gizi, pakaian, tempat tinggal, dan transportasi. Untuk mencapai tujuan tersebut, berbagai jenis bahan kimia diproduksi dan digunakan dalam jumlah besar. Bahan-bahan tersebut bersentuhan dengan berbagai segmen penduduk, baik dalam proses pembuatannya, sebagai pengguna baik untuk konsumsi (makanan-minuman, obat-obatan, zat tambahan makanan) bahan pembersih maupun manusia yang salah dalam penggunaan bahan-bahan tersebut. kemajuan tersebut disisi lain memberikan dampak negatif juga terhadap lingkungan seperti terjadi pencemaran, mengingat semakin banyak orang yang terpajan bahan kimia ini maupun kerusakan lingkungan yang terjadi, maka penting mencari upaya pengendalian yang tepat sebelum terjadi kerusakan yang lebih besar, oleh sebab itu diharapkan agar ahli toksikologi modern harus mencoba mengidentifikasi berbagai indikator pajanan dan tanda efeknya terhadap

kesehatan lebih awal. Hal ini akan memungkinkan penentuan keputusan pada saat yang tepat untuk melindungi kesehatan orang per orang, baik sebagai pekerja industri maupun dalam masyarakat yang terpajan/terpapar serta lingkungannya.

Pada dasarnya ekotoksikologi merupakan salah satu bidang dari toksikologi. Ekotoksikologi adalah ilmu yang menyelidiki konsekuensi berbahaya dari kontaminan lingkungan dan mensintesis informasi tentang keterkaitan ekosistem mikroba, tumbuhan, dan hewan. Efek toksik yang dapat timbul pada organ sasaran sangat bervariasi. Variasi tersebut bergantung pada sifat toksikan, jenis organ sasaran, serta mekanisme kerja toksikan. Efek toksik timbul karena interaksi biokimiawi terjadi setelah toksikan atau metabolitnya bergayut dengan struktur reseptor molekul sel. Efek toksik dapat bersifat spesifik (misalnya pada struktur seluler tertentu) ataupun nonspesifik (misalnya pada kontak dengan bahan korosif). Spektrum efek toksik pun bervariasi mulai dari lokal hingga respons bertingkat. Dalam lingkungan, toksikan berada di dalam air tanah termasuk sedimen di perairan, air, serta udara. Secara umum toksikan dapat masuk ke dalam tubuh manusia melalui rantai makanan (ingesti), melalui proses pernafasan (inhalasi), serta kontak dermatitis, dalam tubuh manusia akan mengalami proses absorpsi (pengendapan), distribusi, metabolisme dan ekskresi, kemudian berakumulasi terutama dalam organ ginjal dan hati. Proses yang sama kemungkinan terjadi pada mikroplastik.

Biotransformasi merupakan proses kimia yang mengubah efek biologis toksikan (menjadi kurang/tidak toksik atau lebih toksik) serta meningkatkan polaritas toksikan agar lebih mudah larut dalam air sehingga lebih mudah dieliminasi/diekskresi dari dalam tubuh. Secara mikroskopis, pada kerusakan hati

setelah pajanan toksikan dalam dosis tinggi dan waktu yang singkat atau akut tampak akumulasi lemak padahepatosit, sel-sel yang nekrotik, atau disfungsi hepatobilier. Pajanan toksikan jangka Panjang atau kronis pada hati tampak sebagai sirosis hepatis atau perubahan ke arah neoplasia dalam gambaran mikroskopisnya, seringkali ditemukan beberapa kerusakan dalam sediaan hati yang sama, yang menunjukkan bahwa toksikan mempengaruhi beberapa fungsi hati.

C. Toksikokinetik

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: 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 zat kimia. Mekanisme ini jarang terjadi untuk zat yang digunakan sebagai terapeutika. Efek toksik didefinisikan sebagai berbagai keadaan atau faktor yang mempengaruhi efektivitas absorpsi dan distribusi suatu zat dalam tubuh. Efek toksik mempengaruhi atau menentukan keberadaan zat kimia atau metabolitnya dalam sel sasaran atau tempat kerjanya.

Suatu kerja toksik pada umumnya merupakan hasil dari sederetan proses mulai dari proses biokimia, fisika dan biologi yang begitu kompleks. Proses ini umumnya dikelompokkan dalam tiga fase, salah satunya adalah fase Toksikokinetik yang meliputi absorpsi, distribusi penyimpanan, metabolisme, dan ekskresi; Fase Toksodinamika meliputi interaksi antara toksin dengan reseptor dalam organ

Proses biologik yang terjadi pada fase toksokinetik umumnya dikelompokkan ke dalam proses invasi dan evesi. Proses invasi terdiri dari absorpsi, transpor, dan distribusi, sedangkan evesi juga dikenal dengan eliminasi. Absorpsi suatu xenobiotika adalah pengambilan xenobiotika dari permukaan tubuh (disini termasuk juga mukosa saluran cerna) atau dari tempat-tempat tertentu dalam organ dalaman ke aliran darah atau sistem pembuluh limfe. Apabila xenobiotika mencapai sistem sirkulasi sistemik, xenobiotika akan ditranspor bersama aliran darah dalam sistem sirkulasi. WEISS (1990) membagi distribusi ke dalam konveksi (transpor xenobiotika bersama peredaran darah) dan difusi (difusi xenobiotika di dalam sel atau jaringan). Sedangkan eliminasi (evesi) adalah semua proses yang dapat menyebabkan penurunan kadar xenobiotika dalam sistem biologi / tubuh organisme, proses tersebut reaksi biotransformasi dan ekskresi. Sederetan proses tersebut sering disingkat dengan ADME, yaitu: absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Proses absorpsi akan menentukan jumlah xenobiotika (dalam bentuk aktifnya) yang dapat masuk ke sistem sistemik atau mencapai tempat kerjanya. Jumlah xenobiotika yang dapat masuk ke sistem sistemik dikenal sebagai ketersediaan biologi / hayati. Keseluruhan proses pada fase toksokinetik ini akan menentukan menentukan efficacy (kemampuan xenobiotika menghasilkan efek), efektifitas dari xenobiotika, konsentrasi xenobiotika di reseptor, dan durasi dari efek farmakodinamiknya.

Farmakokinetik dapat juga dipandang suatu bidang ilmu, yang mengkaji perubahan konsentrasi (kinetika) dari xenobiotika di dalam tubuh organisme sebagai fungsi waktu. Secara umum toksokinetik menelaah tentang laju absorpsi

xenobiotika dari tempat paparan ke sistem peredaran darah, distribusi di dalam tubuh, bagaimana enzim tubuh memetabolismenya, dari mana dan bagaimana toksin atau metabolitnya dieliminasi dari dalam tubuh.

1. Absorpsi

Absorpsi ditandai oleh masuknya xenobiotika/toksin dari tempat kontak (paparan) menuju sirkulasi sistemik tubuh atau pembuluh limfe. Absorpsi didefinisikan sebagai jumlah xenobiotika yang mencapai sistem sirkulasi sistemik dalam bentuk tidak berubah. Toksin dapat terabsorpsi umumnya apabila berada dalam bentuk terlarut atau terdispersi molekuler. Absorpsi sistemik toksin dari tempat extravaskular dipengaruhi oleh sifat-sifat anatomik dan fisiologik tempat absorpsi (sifat membran biologis dan aliran kapiler darah tempat kontak), serta sifat-sifat fisiko-kimia toksin dan bentuk farmasetik toksin (tablet, salep, sirup, aerosol, suspensi atau larutan). Jalur utama absorpsi toksin adalah saluran cerna, paru-paru, dan kulit. Pada pemasukan toksin langsung ke sistem sirkulasi sistemik (pemakaian secara injeksi), dapat dikatakan bahwa toksin tidak mengalami proses absorpsi. Absorpsi suatu xenobiotika tidak akan terjadi tanpa suatu transpor melalui membran sel, demikian halnya juga pada distribusi dan ekskresi. Oleh sebab itu membran sel (membran biologis) dalam absorpsi merupakan sawar “barrier” yaitu batas pemisah antara lingkungan dalam dan luar. Pada awalnya membran biologis dipandang sebagai susunan sel, yang tersusun dengan cara yang sama. Namun hasil penelitian menunjukkan, bahwa terdapat perbedaan yang jelas dalam struktur membran pada berbagai jaringan. Pandangan ini pertama kali dikemukakan oleh LEONARD dan SINGER dengan model.

Fluid Mosaik-nya. Menurut model ini membran terdiri atas lapisan rangkap lipid dan protein, seperti pulau, terikat di dalamnya atau di atasnya dan dengan demikian membentuk mosaik. Seluruh protein yang mencapai membran membentuk pori dalam lapisan rangkap lipid, dengan demikian telah digambarkan bahwa membran biologik tidak statik melainkan dinamik, yang diartikan berubah secara terus menerus. Transpor xenobiotika lewat membran sel. Penetrasi xenobiotika melewati membran dapat berlangsung melalui: (a) difusi pasif, (b) filtrasi lewat pori-pori membran “poren”, (c) transpor dengan perantara molekul pengemban “carrier”, (d) pencaplokan oleh sel “pinositosis” (a) Difusi pasif. Difusi pasif merupakan bagian terbesar dari proses transmembran bagi umumnya xenobiotika. Tenaga pendorong untuk difusi ini adalah perbedaan konsentrasi xenobiotika pada kedua sisi membran sel dan daya larutnya dalam lipid.

2. Distribusi

Setelah xenobiotika mencapai sistem peredaran darah, ia bersama darah akan diedarkan/ didistribusikan ke seluruh tubuh. Dari sistem sirkulasi sistemik ia akan terdistribusi lebih jauh melewati membran sel menuju sistem organ atau ke jaringan-jaringan tubuh. Distribusi suatu xenobiotika di dalam tubuh dapat pandang sebagai suatu proses transpor reversibel suatu xenobiotika dari satu lokasi ke tempat lain di dalam tubuh. Di beberapa buku referensi juga menjelaskan, bahwa distribusi adalah proses dimana xenobiotika secara reversibel meninggalkan aliran darah dan masuk menuju interstitium (cairan ekstraselular) dan/atau masuk ke dalam sel dari jaringan atau organ, guna mempermudah pengertian tentang proses distribusi, para ahli farmakokinetik menggambarkan tubuh terdiri dari beberapa ruang distribusi, yang

didukung oleh model sederhana. Model yang paling sederhana untuk itu adalah model kompartimen tunggal. Dimana pada model ini tubuh dipandang sebagai satu ruang yang homogen (seperti satu ember besar), dalam hal ini distribusi xenobiotika hanya ditentukan oleh daya konveksi di dalam ember. Namun pada kenyataannya, agar xenobiotika dapat ditransportasi dari saluran kapiler pembuluh darah menuju sel-sel pada jaringan tubuh, haruslah melewati membran biologis, yaitu membran yang menyelimuti sel-sel di dalam tubuh. Fakta menyatakan, bahwa suatu transpor transmembran dapat terjadi apabila minimal terdapat dua ruang yang dibatasi oleh membran. Sehingga lebih lanjut tubuh minimal dibagi menjadi dua ruang sebut saja kompartimen intraselular dan ekstraselular. Sekitar 75% dari bobot tubuh manusia merupakan ruang intrasel, sedangkan sisanya sekitar 22% merupakan ruang ekstrasel. Ruang intrasel termasuk cairan intrasel dan komponen sel yang padat. Ruang ekstrasel dibagi atas: air plasma, ruang usus, dan cairan transsel (seperti cairan serebrospinalia, air humor, perilimfe, dan endolimfe serta cairan dalam rongga tubuh dan organ berongga). Distribusi xenobiotika di dalam tubuh umumnya melalui proses transpor, yang pada mana dapat dikelompokkan ke dalam dua proses utama, yaitu konveksi (transpor xenobiotika bersama aliran darah) dan transmembran (transpor xenobiotika melewati membran biologis). Distribusi suatu xenobiotika di dalam tubuh dipengaruhi oleh: tercampurnya xenobiotika di dalam darah, laju aliran darah, dan laju transpor transmembran. Umumnya faktor tercampurnya xenobiotika di dalam darah dan laju aliran darah ditentukan oleh faktor psikologi, sedangkan laju transpor transmembran umumnya ditentukan oleh faktor sifat fisiko-kimia xenobiotika. Transpor transmembran dapat berlangsung melalui

proses difusi pasif, difusi terpasilitasi, difusi aktif, filtrasi melalui poren, atau proses fagositosis.

3. Metabolisme

Xenobiotika yang masuk ke dalam tubuh akan diperlakukan oleh sistem enzim tubuh, sehingga senyawa tersebut akan mengalami perubahan struktur kimia dan pada akhirnya dapat dieksresi dari dalam tubuh. Proses biokimia yang dialami oleh “xenobiotika” dikenal dengan reaksi biotransformasi yang juga dikenal dengan reaksi metabolisme. Biotransformasi atau metabolisme pada umumnya berlangsung di hati dan sebagian kecil di organ-organ lain seperti: ginjal, paru-paru, saluran pencernaan, kelenjar susu, otot, kulit atau di darah. Secara umum proses biotransformasi dapat dibagi menjadi dua fase, yaitu fase I (reaksi fungsionalisasi) dan fase II (reaksi konjugasi). Dalam fase pertama ini toksin akan mengalami pemasukan gugus fungsi baru, pengubahan gugus fungsi yang ada atau reaksi penguraian melalui reaksi oksidasi (dehalogenasi, dealkilasi, deaminasi, desulfurisasi, pembentukan oksida, hidroksilasi, oksidasi alkohol dan oksidasi aldehida); reaksi reduksi (reduksi azo, reduksi nitro reduksi aldehid atau keton) dan hidrolisis (hidrolisis dari ester amida). Pada fase II ini toksin yang telah siap atau termetabolisme melalui fase I akan terkopel (membentuk konjugat) atau melalui proses sintesis dengan senyawa endogen tubuh, seperti: Konjugasi dengan asam glukuronida asam amino, asam sulfat, metilasi, alkilasi, dan pembentukan asam merkaptofurat. Enzim-enzim yang terlibat dalam biotransformasi pada umumnya tidak spesifik terhadap substrat. Enzim ini (seperti monooksigenase, glukuronidase) umumnya terikat pada membran dari retikulum endoplasmik dan sebagian

terlokalisasi juga pada mitokondria, disamping itu ada bentuk terikat sebagai enzim terlarut (seperti esterase, amidase, sulfoterase). Sistem enzim yang terlibat pada reaksi fase I umumnya terdapat di dalam retikulum endoplasmik halus, sedangkan sistem enzim yang terlibat pada reaksi fase II sebagian besar ditemukan di sitosol. Disamping memetabolisme xenobiotika, sistem enzim ini juga terlibat dalam reaksi biotransformasi senyawa endogen (seperti: hormon steroid, bilirubin, asam urat, dll). Selain organ-organ tubuh, bakteri flora usus juga dapat melakukan reaksi metabolisme, khususnya reaksi reduksi dan hidrolisis.

4. Eksresi

Setelah diabsorpsi dan didistribusikan di dalam tubuh, xenobiotika/tokson dapat dikeluarkan dengan cepat atau perlahan. Xenobiotika dikeluarkan baik dalam bentuk asalnya maupun sebagai metabolitnya. Jalur ekskresi utama adalah melalui ginjal bersama urin, tetapi hati dan paru-paru juga merupakan alat ekskresi penting bagi toksin tertentu. Disamping itu ada juga jalur ekskresi lain yang kurang penting seperti, kelenjar keringan, kelenjar ludah, dan kelenjar mamari. Ekskresi urin. Ginjal sangat memegang peranan penting dalam mengekskresi baik senyawa eksogen (xenobiotika) maupun senyawa endogen, yang pada umumnya tidak diperlukan lagi oleh tubuh. Proses utama ekskresi renal dari xenobiotika adalah: filtrasi glomerular, sekresi aktif tubular, dan resorpsi pasif tubular. Pada filtrasi glomerular, ukuran molekul memegang peranan penting. Molekul-molekul dengan diameter yang lebih besar dari 70 Å atau dengan berat lebih besar dari 50 kilo Dalton (kDa) tidak dapat melewati filtrasi glomerular. Oleh sebab itu hanya senyawa dengan ukuran dan berat lebih kecil akan dapat terekskresi. Xenobiotika yang terikat dengan protein

plasma tentunya tidak dapat terekskresi melalui ginjal. Resorpsi pasif tubular ditentukan oleh gradien konsentrasi xenobiotika antara urin dan plasma di dalam pembuluh tubuli. Berbeda dengan resorpsi tubular, sekresi tubular melibatkan proses transpor aktif. Suatu toksin dapat juga dikeluarkan lewat tubulus ke dalam urin dengan difusi pasif. Ekskresi empedu. Hati juga merupakan alat tubuh yang penting untuk ekskresi xenobiotika, terutama untuk senyawa-senyawa dengan polaritas yang tinggi (anion dan kation), konjugat yang terikat pada protein plasma, dan senyawa dengan berat molekul lebih besar dari 300. Umumnya, begitu senyawa tersebut terdapat dalam empedu, mereka tidak akan diserap kembali ke dalam darah dan dikeluarkan lewat feses. Namun terdapat pengecualian konjugat glukuronida, dimana konjugat ini oleh mikroflora usus dapat dipecah menjadi bentuk bebasnya dan selanjutnya akan diserap kembali menuju sistem sirkulasi sistemik. Peran pentingnya ekskresi empedu telah ditunjukkan oleh beberapa percobaan, dimana toksisitas dietilstibestrol meningkat 130 kali pada tikus percobaan yang saluran empedunya diikat. Ekskresi paru-paru. Zat yang pada suhu badan berbentuk gas terutama diekskresikan lewat paru-paru. Cairan yang mudah menguap juga mudah keluar lewat udara ekspirasi. Cairan yang sangat mudah larut lemak seperti kloroform dan halotan mungkin diekskresikan sangat lambat, karena mereka tertimbun dalam jaringan lemak dan karena keterbatasan volume ventilasi. Ekskresi xenobiotika melalui paru-paru terjadi secara difusi sederhana lewat membran sel. Jalur lain. Jalur ekskresi ini umumnya mempunyai peranan yang sangat kecil dibandingkan jalur utama di atas, jalur-jalur ekskresi ini seperti, ekskresi cairan bersama feses, ekskresi toksin melalui kelenjar mamai (air susu ibu, ASI),

keringan, dan air liur. Jalur ekskresi lewat kelenjar mamai menjadi sangat penting ketika kehadiran zat-zat racun dalam ASI akan terbawa oleh ibu kepada bayinya atau dari susu sapi ke manusia. Karena air susu bersifat asam, maka senyawa basa akan mencapai kadar yang lebih tinggi dalam susu daripada dalam plasma, dan sebaliknya untuk senyawa yang bersifat asam. Senyawa lipofilik, misalnya DDT dan PCB juga mencapai kadar yang lebih tinggi dalam susu karena kandungan lemaknya dalam susu yang relatif tinggi.

D. Hati

1. Pengertian Hati

Hati (disebut juga dengan istilah Yunani "hepar") merupakan kelenjar terbesar dalam tubuh manusia. Lokasinya berada di rongga perut sebelah kanan, tepat di bawah diafragma. (Luklukaningsih, 2014). Pada orang dewasa, hati memiliki berat sekitar 1,5 kg, atau 2,5% dari total berat badan. Lobus kanan dan lobus kiri terdiri dari falsiformis hati. Selain itu, lobus berekor dan lobus kanan terletak di lobus kuadrat. Hati disuplai oleh 2 pembuluh darah. (Perdana, 2018) yaitu:

- a. *Vena porta*, yaitu pembuluh darah yang membawa darah kurang oksigen tetapi kaya akan seperti asam amino, monosakarida, vitamin yang larut dalam air, dan mineral.
- b. *Arteri* yaitu pembuluh darah yang membawa darah kaya akan oksigen. Cabang-cabang dua arteri darah mengalirkan darah mereka ke dalam sinusoid. Oksigen dan zat berbahaya diambil oleh hemosit dari darah sinusoid. Hematosit akan menetralsir atau menghilangkan bahan kimia

dengan kualitas berbahaya (detoksifikasi).

2. Fungsi Hati

Selain menjadi organ parenkim dengan ukuran terbesar, hati juga memiliki fungsi yang paling banyak dan paling kompleks. Beberapa fungsi hati meliputi: (Perdana, 2018) yaitu:

- a Memproduksi protein plasma seperti (albumin, fibrinogen, heparin) yaitu suatu anti koagulan darah).
- b Melakukan fagositosis terhadap mikroorganisme serta menyerap eritrosit dan leukosit yang sudah tua atau rusak.
- c Berperan sebagai pusat protein, lemak, dan karbohidrat. Hati dapat mengubah satu jenis senyawa menjadi yang lain, tergantung pada kebutuhan tubuh. Pusat detoksifikasi zat yang beracun di dalam tubuh. Contoh: NH_3 yang beracun diubah menjadi urea yang tidak beracun pada daur krebs. Daur krebs adalah proses kedua katabolisme atau respirasi sel untuk menghasilkan energi yang lebih tinggi di dalam sel hati
- d Memproduksi cairan empedu.
- e Merupakan penyimpanan berbagai zat seperti mineral (Cu, Fe, vitamin A, D, E, K, B12, glikogen dan berbagai racun yang tidak dapat dikeluarkan dari tubuh, misalnya pestisida DDT).

3. Pemeriksaan yang dilakukan untuk mengetahui gangguan pada hati

National Institute of Health mendefinisikan biomarker sebagai karakteristik yang diukur dan dievaluasi secara objektif sebagai indikator proses biologis normal,

proses patogen, atau repons farmakologis terhadap intervensi terapi, Selain itu, biomarker dapat diklasifikasikan ke dalam sistem hirarki berdasarkan kemampuan untuk menilai riwayat alamiah (tipe0: prognosis), fungsi biologis (tipe1: respons terhadap terapi), dan kemanjuran terapeutik (tipe 2: pengganti untuk kemanjuran klinis)(ThoMPon *et al.*, 2009).

Tujuan fungsi hati adalah untuk menyaring atau mengidentifikasi kelainan hati atau penyakit, membantu dalam diagnosis, memperkirakan keparahan penyakit, mengidentifikasi penyebab penyakit, mengevaluasi hasil pengobatan, membimbing upaya lebih lanjut, dan menilai prognosis disfungsi hati dan penyakit. (Hall and Cash, 2012) Interpretasi tes fungsi hati seharusnya menjadi komprehensif dan faktor pengganggu dari pemeriksaan hati dipengaruhi oleh berbagai faktor individu dan lingkungan. Beberapa faktor tersebut meliputi usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (BMI), kebiasaan merokok, status gizi, adanya penyakit ekstrahepatik seperti penyakit jantung atau endokrin, dan kondisi hati itu sendiri. (Jang et al., 2012). Ada tiga kategori tes fungsi hati: evaluasi fungsi hati, pengukuran fungsi enzim, dan mencari etiologi penyakit. Kapasitas hati untuk sintesis, ekskresi, dan detoksifikasi dievaluasi sambil mengevaluasi fungsi hati. (Rosida, 2016).

Karena penyebarannya yang luas dalam hepatosit atau sel hati, *aminotransferase serum*, seperti *serum glutamic acid oxidase* (SGOT) dan *serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT), sering disebut sebagai enzim hati. Enzim ini mengkatalisis transfer kelompok amino untuk menghasilkan produk dalam dan asam amino. Karena enzim ini dilepaskan dari hepatosit yang rusak ke dalam darah,

fungsinya diukur dalam serum dan telah diakui secara luas sebagai parameter untuk mendeteksi penyakit hati. (Lee et al., 2008). Pengukuran fungsi enzim pada hati (*serum aminotransferase*), termasuk SGPT/ALT (*alanine aminotransferase*) dan SGOT/AST (*aspartate*) sangat penting dalam diagnosis dan penilaian penyakit hati (Kim et al., 2008).

a. *Serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT)*

SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*) merupakan enzim utama yang banyak ditemukan pada sel hati dan efektif dalam mendiagnosis destruksi hepatoselular. Enzim ini juga ditemukan dalam jumlah sedikit pada otot jantung, ginjal, serta otot rangka. Dalam situasi hepatitis berat dan kerusakan hati akibat penggunaan obat dan kimia, kadar SGPT serum mungkin melebihi kelas transferase lain (*transaminase*), *aminotransferase* (AST / SGOT), dengan masing-masing tingkat serum mencapai 200-4000 U / l. Penggunaan SGPT berguna untuk membedakan penyebab kerusakan hati dan ikterik hemolitik. Dalam kondisi ikterik, kadar SGPT serum yang berasal dari hati dapat mencapai lebih dari 300 unit. Kenaikan nilai SGPT yang berasal dari sumber selain hati, seperti otot, dapat terkait dengan gejala seperti kelelahan, kehilangan nafsu makan (*anoreksia*), atau gatal-gatal (*pruritus*) (Kim et al., 2009).

Hepatitis akut, hepatitis bayi baru lahir, hepatitis kronis, hepatitis autoimun, hepatitis yang diinduksi obat, hepatitis alkoholik, dan obstruksi bilier akut semuanya dapat menyebabkan kadar enzim hati yang cukup tinggi (tiga hingga dua puluh kali). Kecuali dalam kasus penyakit hati kronis, SGPT seringkali lebih tinggi dari SGOT. Pada 75% kasus hepatitis virus akut, tingkat

awal memuncak dalam 5 minggu dan kembali normal setelah 8 minggu. (Thapa dan Walia, 2006). Kadar SGPT sering kali dibandingkan dengan SGOT untuk tujuan fungsi hati. SGPT meningkat lebih khas dari pada SGOT pada kasus nekrosis hati dan hepatitis akut, sedangkan SGOT meningkat lebih khas pada nekrosis miokardium (infark miokardium akut), sirosis, kanker hati, hepatitis kronis, dan kongesti hati. Kadar SGOT ditemukan normal atau meningkat sedikit pada kasus nekrosis miokardium. Kadar SGPT lebih lambat ke kisaran normal dari pada kadar SGOT pada kasus hati (Kee, 2008).

b. *Serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT)*

SGOT adalah enzim besar yang terdapat di hati, otot jantung, dan ginjal. Hal ini juga hadir dalam darah dalam konsentrasi rendah, kecuali ada kerusakan sel, dalam hal ini dilepaskan ke dalam aliran darah dalam jumlah besar. Peningkatan kadar SGOT serum dapat terjadi setelah terjadinya infark miokardium (MI) akut dan kerusakan hati. Sekitar enam hingga 10 jam setelah MI akut, SGOT dapat dilepaskan dari otot jantung dan mencapai puncaknya dalam 24 hingga 48 jam setelah terjadinya infark. Kadar SGOT serum kemudian kembali normal dalam rentang waktu 4 hingga 6 hari, asalkan tidak ada proses infark tambahan. Perbandingan kadar SGOT serum umumnya dilakukan dengan kadar enzim jantung lainnya seperti kreatin kinase (CK) dan laktat dehidrogenase (LDH). Pada penyakit hati, kadar serum akan meningkat 10 kali atau lebih, dan tetap demikian dalam waktu yang lama. Kadar SGOT pada orang dewasa normal, yaitu sekitar 8-38 U/l (Kee, 2008).

SGPT seringkali lebih tinggi dari pada SGOT dalam kasus kerusakan

hepatoseluler persisten. Meskipun demikian, fungsi SGPT sering menurun dengan perkembangan fibrosis, dan rasio SGOT terhadap SGPT semakin meningkat seiring dengan kesamaan, SGOT seringkali lebih besar dari SGPT jika dibandingkan dengan minggu sebelumnya. Salah satu pengecualian terhadap dominasi fungsi SGPT serum pada penyakit hati kronis adalah penyakit hati alkoholik, dimana fungsi SGOT umumnya lebih tinggi dari tingkat SGPT (Kim *et al.*, 2009).

E. Ginjal

Ginjal adalah organ yang memiliki struktur kompleks dan telah berkembang untuk menjalankan beberapa fungsi penting, termasuk ekskresi produk sisa metabolisme, pengaturan keseimbangan air dan garam dalam tubuh, pemeliharaan keseimbangan asam yang tepat, serta sekresi berbagai hormon dan autokoid (Kumar, Abbas, dan Aster, 2009).

Setiap orang memiliki dua ginjal, masing-masing beratnya sekitar 150 gram karena adanya lobus hati tambahan yang besar, ginjal kanan memiliki kecenderungan untuk sedikit lebih rendah dari ginjal kiri. Lapisan tipis jaringan yang dikenal sebagai kapsul fibrosa menyelimuti setiap ginjal. Bagian dalam ginjal, yang dikenal sebagai medula ginjal, adalah warna coklat yang lebih terang dari permukaan, yang memiliki korteks ginjal coklat gelap. Berbentuk kerucut dalam struktur, tali ginjal bergabung dengan panggul ginjal, yang bergabung dengan ureter, memungkinkan urin yang diproduksi mengalir ke arah vesikel urin. (Pendidikan *et al.*, 2016).

Ginjal memiliki sekitar satu juta nefron, yang merupakan unit fungsional

ginjal. Setiap nefron terdiri dari glomerulus, tubulus kontortus proksimal, lengkung Henle, tubulus kontortus distalis, dan tubulus kolektivus. Glomerulus merupakan unit kapiler yang disusun dari tubulus membentuk *kapsula Bowman*. Setiap glomerulus memiliki pembuluh darah *arteriola afferen* yang membawa darah masuk ke glomerulus dan pembuluh darah arteriola efferen yang membawa darah keluar dari glomerulus. Pembuluh darah arteriola efferen tersebut bercabang menjadi kapiler peritubulus yang memperdarahi tubulus ginjal, di sekeliling tubulus ginjal tersebut terdapat pembuluh kapiler, yaitu arteriola yang membawa darah dari dan menuju glomerulus, serta kapiler peritubulus yang memperdarahi jaringan ginjal.

Klirens suatu zat merujuk pada volume plasma yang berhasil membersihkan zat tersebut dari tubuh dalam rentang waktu tertentu. Klirens kreatinin umumnya dilaporkan dalam satuan mL/menit dan dapat disesuaikan dengan luas permukaan tubuh. Klirens kreatinin merupakan pengukuran GFR yang tidak absolut karena sebagian kecil kreatinin direabsorpsi oleh tubulus ginjal dan sekitar 10% kreatinin urin disekresikan oleh tubulus. Namun, pengukuran klirens kreatinin memberikan informasi mengenai perkiraan nilai,

$$C_{cr} = \frac{U_{Cr}(\text{mg/dL}) \times V_{Ur}(\text{mL/24jam})}{P_{Cr}(\text{mg/dL}) \times 1440 \text{ menit/24jam}} \times \frac{1,73}{A}$$

Ccr	: klirens kreatinin
Ucr	: kreatinin urin
Vur	: volume urin dalam 24 jam
PCR	: Kadar kreatinin serum 1,73
A	: factor luas permukaan tubuh

A adalah luas permukaan tubuh yang diukur dengan menggunakan tinggi dan berat tubuh. Luas permukaan tubuh pasien bervariasi berdasarkan keadaan tertentu seperti obesitas ataupun anak-anak.

Nilai rujukan:

Laki-laki : 97 mL/menit – 137 mL/menit per 1,73 m²
Perempuan : 88 mL/menit – 128 mL/menit per 1,73 m²

Metode yang diterima untuk menghitung GFR (*glomerular filtration rate*) adalah pengukuran klirens kreatinin. Dasar untuk perhitungan ini adalah perbandingan ekskresi kreatinin urin 24 jam dan kadar kreatinin dalam serum.

Pengumpulan bahan urin untuk pemeriksaan GFR (*Glomerular Filtration Rate*) dilakukan dalam waktu 24 jam. Wadah yang digunakan untuk pengumpulan urin sebaiknya harus bersih, kering, dan tidak mengandung zat pengawet. Bahan urin yang telah dikumpulkan disimpan dalam lemari pendingin (refrigerator) selama proses pengumpulan sebelum diuji. Volume total urin yang terkumpul diukur dan kemudian dimasukkan ke dalam rumus perhitungan GFR.

F. Tikus putih (*rattus norvegicus strain wistar*)

Tikus sering menjadi pilihan sebagai tikus dalam penelitian. Tikus putih (*Rattus sp.*) khususnya sering digunakan karena telah diketahui sifat-sifatnya dan mudah dalam pemeliharaannya. (Tolistiawaty et al., 2014) Selain itu, penggunaan tikus sebagai hewan percobaan juga didasari atas pertimbangan ekonomis dan kemampuan hidup tikus hanya 2-3 tahun dengan lama reproduksi 1 tahun (Smith and Mangkoewidjojo S, 1988).

Taksonomi tikus menurut Sugiyanto (1995) adalah sebagai berikut:

Kingdom : *Animalia*
Filum : *Chordata*
Kelas : *Mammalia*
Ordo : *Rodensia*
Famili : *Muridae*
Subfamili : *Murinae*
Genus : *Rattus*
Spesies : *Rattus norvegicus*

Temperatur yang optimal untuk pemeliharaan tikus putih adalah sekitar 19°C-23°C, dengan tingkat kelembaban ideal berkisar antara 40% hingga 70%. (Wolfenshon dan Lloyd, 2013). Tikus melakukan kegiatannya pada malam hari dan akan istirahat pada saat siang hari (Pass dan Freeth, 1993). Pakan tikus putih mudah didapat (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988). Pemanfaatan tikus dalam penelitian reproduksi disebabkan oleh siklus birahi yang singkat, yaitu hanya 4-5 hari, dan masa kebuntingannya yang relatif singkat, berkisar antara 21-23 hari. (Malole dan Pramono, 1989). Berikut dalam tabel disajikan mengenai data fisiologis secara lengkap dari tikus putih. Berikut data fisiologi tikus putih.

Tabel 2. Nilai Fisiologis Tikus

Nilai fisiologis	Kadar
Berat tikus dewasa	Jantan 450 – 520 g Betina 250 – 300 g
Kebutuhan makan	5-10g/100g berat badan
Kebutuhan minum	10ml/100 g berat badan
Jangka hidup	3 – 4 tahun
Temperatur rectal	36°C – 40°C
Detak jantung	250 – 450 kali/menit
Tekanan darah	
Sistol	84-134 mmHg
Diastol	60 mmHg
Laju pernafasan	70 – 115 kali/menit
Serum protein (g/dl)	5.6 – 7.6
Albumin (g/dl)	3.8 – 4.8
Globulin (g/dl)	1.8 – 3
Glukosa (mg/dl)	50 – 135
Nitrogen urea darah (mg/dl)	15 – 21
Kreatinin (mg/dl)	0.2 – 0.8
Total bilirubin (mg/dl)	0.2 – 0.55
Kolesterol (mg/dl)	40 – 130

Sumber : (Makiyah and Tresnayanti, 2017)

G. Toksisitas Akut dan Subkronis

Uji toksisitas merupakan metode yang digunakan untuk mengevaluasi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk mengumpulkan data mengenai respons dosis yang khas dari sediaan uji tersebut. Data yang diperoleh dari uji toksisitas dapat memberikan informasi tentang tingkat bahaya sediaan uji jika terjadi pajanan pada manusia, sehingga dosis penggunaannya dapat ditentukan untuk menjaga keamanan manusia. Uji toksisitas menggunakan hewan uji sebagai model untuk mengamati respons biokimia, fisiologis, dan patologis pada manusia terhadap suatu sediaan uji. Meskipun hasil uji toksisitas tidak dapat dianggap sebagai bukti mutlak keamanan suatu bahan atau sediaan pada manusia, namun dapat memberikan petunjuk mengenai adanya toksisitas relatif dan membantu dalam mengidentifikasi efek toksik jika terjadi pajanan pada manusia.

Faktor-faktor yang menentukan hasil uji toksisitas secara *in vivo* dapat dipercaya adalah: pemilihan spesies hewan uji, galur dan jumlah hewan; cara pemberian sediaan uji; pemilihan dosis uji; efek samping sediaan uji; teknik dan prosedur pengujian termasuk cara penanganan hewan selama percobaan.

1. Toksisitas akut (*Lethal Dose 50*) Oral

Uji toksisitas akut ditemukan ketika suatu bahan diberikan dalam dosis tunggal atau seri dosis, efek berbahaya yang bermanifestasi segera sesudahnya harus ditemukan dengan pengujian toksisitas akut pada hewan percobaan. Diberikan lagi selama periode 24 jam, jika obat diberikan lebih dari sekali, durasi antara pemberian tidak boleh kurang dari tiga jam. LD50 (*Lethal Dose 50*) adalah parameter statistik yang digunakan untuk mengekspresikan dosis tunggal dari suatu senyawa atau zat yang diperkirakan dapat menyebabkan kematian pada 50% dari jumlah tikus yang menerima dosis tersebut. Dalam konteks uji toksisitas, LD50 memberikan perkiraan toksisitas akut suatu zat terhadap organisme yang diuji. Semakin rendah nilai LD50, semakin toksik atau berpotensi mematikan zat tersebut. LD50 merupakan tolak ukur kuantitatif yang sering digunakan untuk menyatakan kisaran dosis letal.

LD50 masih dapat digunakan untuk uji toksisitas akut dengan pertimbangan antara lain :

1. Jika pelaksanaannya optimal, uji toksisitas akut tidak hanya menentukan nilai LD50, tetapi juga memberikan data mengenai waktu kematian, penyebab kematian, gejala sebelum kematian, organ yang terpengaruh, dan sejauh mana kemampuan pemulihan dari efek non-lethal.

2. Hasil uji ini dapat digunakan untuk pertimbangan pemilihan design penelitian subakut.
3. Uji LD50 tidak membutuhkan waktu yang lama. Penilaian langsung terhadap bahaya yang ditimbulkan suatu zat kepada tikus dapat dilakukan dengan menggunakan temuan tes.

Lamanya periode pengamatan harus dimasukkan dalam temuan uji LD50 yang perlu diserahkan bersama dengan jumlah hewan mati. Hasilnya ditunjukkan sebagai "LD50 24 jam" jika pengamatan diperoleh dalam waktu 24 jam setelah perlakuan, namun seiring perkembangan, hal ini sudah tidak diperhatikan lagi, karena pada umumnya tes LD50 dilakukan dalam 24 jam pertama sehingga penulisan hasil tes "LD50" saja sudah cukup untuk mewakili tes LD50 yang diamati dalam 24 jam.

Jika dibutuhkan, tes ini dapat dilakukan lebih dari 14 hari. Sebagai contoh, pada *tricresyl phosphat*, akan memberikan pengaruh secara neurologis pada hari 10–14. Oleh karena itu, jika diamati pada 24 jam pertama, mungkin tidak akan menemukan hasil yang signifikan. Dalam hal ini, penulisan hasil harus disertai dengan durasi pengamatan.

Umumnya, semakin kecil nilai LD50, semakin toksik senyawa tersebut. Sebaliknya, semakin besar nilai LD50, semakin rendah toksisitasnya. Kategori bahaya dari GHS (*Globally Harmonized Classification System for Chemical Substances and Mixtures*) yang diungkapkan dalam *Thirteenth Addendum to The OECD Guidelines for The Testing of Chemicals* (2001), seperti yang diperlihatkan dalam Tabel 4, temuan toksisitas akut dinilai. Ketika menentukan kategori

toksisitas akut bahan kimia seperti pestisida dan memberi label pada mereka, panduan klasifikasi OECD (2001) digunakan.

Beberapa hal yang dapat mempengaruhi nilai LD50 antara lain spesies, strain, jenis kelamin, umur, berat badan, gender, kesehatan nutrisi, dan isi perut tikus. Teknis pemberian juga mempengaruhi hasil, yaitu meliputi waktu pemberian, suhu lingkungan, kelembaban dan sirkulasi udara. Selain itu, kesalahan manusia juga dapat mempengaruhi hasil ini, oleh karena itu, sebelum melakukan penelitian, kita harus memperhatikan faktor-faktor yang mempengaruhi hasil tersebut.

Tabel 3. Kriteria penggolongan sediaan uji menurut OECD (pada tikus).

Dosis (mg/kg BB)	Kematian	Kategori
5	≥ 2 dari 5 ekor mati	1
5	≥ 1 ekor menunjukkan gejala toksisitas dan tidak ada kematian	2
	≥ 2 dari 5 ekor mati	
50	≥ 1 ekor dengan gejala toksisitas dan tidak ada kematian	3
50	≥ 2 dari 5 ekor mati	4
300	≥ 1 ekor dengan gejala toksisitas dan atau <1 mati	
300	≥ 2 dari 5 ekor mati	5
2000	≥ 1 ekor dengan gejala toksisitas dan atau tidak ada kematian	
2000	Tidak ada gejala toksisitas	5/unclassified

Sumber: (OECD, 2001)

Kriteria bahaya dari GHS (*Globally Harmonized Classification System for Chemical Substances and Mixtures*) yang dinyatakan dalam *Thirteenth Addendum to The OECD Guidelines for The Testing of Chemicals* (2001) digunakan untuk menilai data toksisitas akut, seperti yang ditunjukkan pada tabel di atas. senyawa seperti pestisida diklasifikasikan menurut standar OECD (2001), yang juga digunakan untuk tujuan pelabelan. Ini membantu mengidentifikasi senyawa mana yang sangat berbahaya.

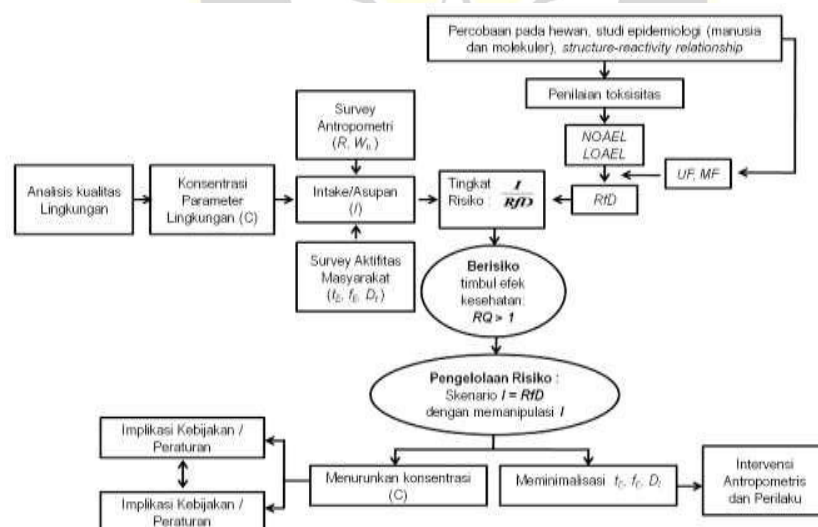
2. Subkronis Oral

Uji toksisitas subkronis oral merupakan suatu uji yang digunakan untuk mendeteksi efek toksik yang muncul setelah diberikan sediaan uji dengan dosis yang berulang secara oral pada sebagian umur hewan, tetapi tidak lebih dari 10% dari umur hewan. Prinsip dari uji toksisitas subkronis oral adalah sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis diberikan setiap hari pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis perkelompok selama 28 atau 90 hari, dan ditambahkan kelompok satelit untuk melihat adanya efek tertunda atau efek yang bersifat reversibel. Selama waktu pemberian sediaan uji, hewan harus diamati setiap hari untuk menentukan adanya toksisitas.

Hewan yang mati selama periode pemberian uji, apabila belum mencapai periode *rigor mortis* (kaku), segera diperiksa secara makropatologi, dan organ serta jaringannya diamati melalui pengamatan histopatologis. Pada akhir periode pemberian sediaan uji, semua hewan yang masih hidup diperiksa secara makropatologi untuk setiap organ dan jaringan. Selain itu, dilakukan pemeriksaan hematologi, biokimia klinis, dan histopatologis. Tujuan dari uji toksisitas subkronis oral adalah untuk mengetahui apakah ada zat beracun yang tidak diambil dalam tes toksisitas akut, apakah mungkin ada efek toksik jika persiapan tes terpapar lagi dalam jangka waktu tertentu, berapa dosisnya yang tidak menimbulkan efek toksik (*No Observed Adverse Effect Level*, atau NOAEL), dan apakah zat ini memiliki efek kumulatif atau reversibel.

H. Analisis Risiko Kesehatan Lingkungan (ARKL)

Analisis risiko menurut WHO (2004) ialah sebagai proses untuk menghitung atau memprakirakan risiko pada suatu organisme sasaran, sistem atau sub populasi, termasuk mengidentifikasi ketidakpastian yang menyertai, setelah sasaran terpajan oleh agent tertentu, karakteristik yang melekat menjadi perhatian disini pada penyebab (agent) dan karakteristik sistem sasaran spesifik. Pengertian risiko sendiri ialah sebagai kemungkinan (probabilitas) suatu efek yang merugikan suatu organisme, sistem atau sub populasi yang disebabkan oleh pemajanan suatu agent dalam keadaan tertentu. pengertian lain menyebutkan risiko kesehatan manusia sebagai probabilitas seseorang mengalami kerusakan kesehatan yang disebabkan oleh serangkaian pemajanan bahaya lingkungan (Basri *et al.*, 2019)



Bagan Alir ARKL merupakan suatu metode yang digunakan dalam melakukan penilaian risiko kesehatan di lingkungan. Output dari metode ini adalah karakterisasi risiko, yang dinyatakan sebagai tingkat risiko. Karakteristik risiko ini

memberikan gambaran apakah agen risiko atau parameter lingkungan memiliki potensi risiko terhadap kesehatan masyarakat atau tidak. Pendekatan ini mempertimbangkan berbagai aspek, seperti dosis pajanan, tingkat efek toksik, dan kelompok populasi yang terpapar. Tujuannya adalah memberikan pemahaman menyeluruh tentang tingkat risiko yang terkait dengan suatu pajanan di lingkungan, lalu sebagai tindak lanjutnya hasil dari ARKL akan dikelola dan dikomunikasikan kepada masyarakat. Utamanya, ARKL mengenal empat langkah saja, yaitu identifikasi bahaya agen, Analisis dosis-respon pada literatur lain disebut karakterisasi bahaya, analisis pajanan, dan karakterisasi risiko (Direktur Jendral PP dan PL Kementerian Kesehatan, 2012).

Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL) adalah tingkat dosis terendah yang, baik dari segi statistik maupun biologis, masih menunjukkan adanya efek merugikan pada hewan uji atau manusia setelah pemaparan terhadap suatu agen risiko atau zat tertentu. LOAEL sering digunakan dalam penilaian risiko untuk menentukan ambang dosis dimana dampak negatif mulai terdeteksi. Pada tingkat ini, efek merugikan sudah dapat diamati meskipun belum mencapai tingkat dosis yang menyebabkan efek serius.

1. *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) adalah dosis tertinggi suatu zat pada studi toksisitas kronik atau subkronik yang secara statistik atau biologis tidak memperlihatkan efek merugikan pada hewan uji atau pada manusia.
2. Dosis/konsentrasi referensi (RfD/RfC) adalah dosis/konsentrasi dari pajanan harian agen risiko non karsinogenik yang diestimasi tidak menimbulkan efek yang mengganggu walaupun pajanannya terjadi sepanjang hayat (seumur

hidup).

3. Tingkat risiko RQ (*risk quotient*) adalah besarnya risiko yang dinyatakan dalam angka tanpa satuan yang merupakan perhitungan perbandingan antara intake dengan dosis / konsentrasi referensi dari suatu agen risiko non karsinogenik serta dapat juga diinterpretasikan sebagai aman/tidak amannya suatu agen risiko terhadap organisme, sistim, atau sub/populasi.



SEKOLAH PASCASARJANA