

TOKSILOGI DAN ABSORPSI AGENT TOKSIS

Dr. MANSYUR, DAKK

Bagian Kimia Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Sumatera Utara

PENDAHULUAN

Toksikologi adalah pemahaman mengenai pengaruh-pengaruh bahan kimia yang merugikan bagi organisme hidup. Pengaruh yang merugikan ini timbul sebagai akibat terjadinya interaksi diantara agent-agent toksis (yang memiliki kemampuan untuk menimbulkan kerusakan pada organisme hidup) dengan system biologi dari organisme. Pada beberapa racun, yang bereaksi itu bukan agentnya sendiri, tetapi hasil metabolismenya. Proses pengrusakan ini baru terjadi apabila pada target organ telah menumpuk satu jumlah yang cukup dari agent toksik ataupun metabolitnya, begitupun hal ini bukan berarti bahwa penumpukan yang tertinggi dari agent toksis itu berada di target organ, tetapi bisa juga ditempat yang lain. Sebagai contoh, insektisida hidro karbon yang diklorinasi mencapai konsentrasi dalam depot lemak dari tubuh, tetapi disana tidak menghasilkan efek-efek keracunan yang dikenal. Selanjutnya, untuk kebanyakan racun-racun, konsentrasi yang tinggi dalam badan akan menimbulkan kerusakan yang lebih banyak. Konsentrasi racun dalam badan ini merupakan fungsi dari jumlah racun yang dipaparkan, yang berkaitan dengan kecepatan absorpsinya dan jumlah yang diserap, juga berhubungan dengan distribusi, metabolisme maupun ekskresi agent toksis tersebut. Tulisan ini dimaksudkan untuk membicarakan mengenai masalah ABSORPSI dari agent toksis oleh badan.

ABSORPTION : (= penyerapan)

Proses-proses yang menyebabkan zat-zat beracun itu mampu melewati membran-membran tubuh dan memasuki aliran darah adalah dirujuk ke absorption. Seperti seseorang bisa menduga, tidak ada system yang khusus pada mamalia untuk tujuan tunggal mengenai penyerapan zat-zat beracun. Zat beracun terlihat menembus membran-membran tubuh dan memasuki aliran darah oleh proses-proses yang sama yang digunakan untuk absorpsi fisiologis dari oksigen, zat-zat makanan dan lain-lain zat gizi. Lintasan-lintasan utama yang dilalui agent-agent beracun yang diserap adalah Tr.Gastro intestinalis, paru-paru, dan kulit. Bagaimanapun, lintasan-lintasan pemberian yang khusus seperti intra peritoneal dan subcutan sering digunakan dalam pemahaman2 toksikologi. Penyerapan-penyerapan zat-zat beracun oleh Tr.Gastro intestinalis.

Tr.Gastro Intestinalis adalah satu lintasan yang penting melalui mana zat beracun diserap. Beberapa zat-zat beracun dilingkungan memasuki rantai makanan dan diserap dari tr .gastro intestinalis. Lintasan penyerapan ini juga menarik minat ahli toksikologi karena usaha-usaha bunuh diri sering melibatkan satu over dosis dari satu obat yang diberikan melalui mulut. Tr.Gastro Intestinalis juga merupakan lintasan yang biasa dimana anak-anak keracunan. Tr. Gastro Intestinalis bisa dipandang sebagai satu tabung yang menembus badan. Meskipun dia dalam badan, isi-isinya dapat difikirkan bagian luar dari badan. Karena itu, racun-racun didalam Tr.GI tidak menghasilkan kerusakan ke individu sampai mereka diserap, kecuali agent-agent itu pembakar atau sangat merangsang Tr.GI kebanyakan zat-zat

beracun yang ditelan melalui jalan mulut tidak akan menghasilkan efek sistemik kecuali mereka sudah diserap kedalam aliran darah.

Penyerapan zat beracun dapat terjadi sepanjang Tr.GI bahkan didalam mulut dan rectum. Untuk contoh, beberapa obat-obatan seperti nitro gliserin diberikan secara sublingual dan obat-obatan lain diberikan per rectal. Jika satu toksikan adalah satu asam atau basa lemah organik, dia akan cenderung diserap melalui diffusi dibagian TR. GI dimana dia berada dalam bentuk sangat larut dalam lipid. Membran-membran sel ini adalah penting untuk pembuangan bahan-bahan bentuk partikel dari alveolus oleh fagosit-fagosit di alveolus dan untuk pembuangan bahan-bahan beracun dari darah oleh system retikulo endothelial dari liver dan limpa Absorption: (= penyerapan)

Proses-proses Yang menyebabkan zat-zat beracun itu mampu melewati membran-membran tubuh dan memasuki aliran darah adalah dirujuk ke absorption. Seperti seseorang bisa menduga, tidak ada system yang khusus pada mamalia untuk tujuan tunggal mengenai penyerapan zat-zat beracun. Zat beracun terlihat menembus membran-membran tubuh dan memasuki aliran darah oleh proses-proses yang sama digunakan untuk absopsi fisiologis dari oksigen, zat-zat makanan dan lain-lain zat gizi. Lintasan-lintasan utama yang dilalui agent-agent beracun yang diserap adalah tr.gastro intestinalasi, paru-paru dan kulit Bagaimanapun, lintasan-lintasan pemberian yang khusus seperti intra peritoneal dan subcutan sering digunakan dalam pemahaman-pemahaman toksikologi.

Penyerapan-penyerapan zat-zat beracun oleh Tr.Gastro Intestinalis :

Tr.Gastro Intestinalasi adalah satu lintasan yang penting melalui mana zat-zat beracun diserap. Beberapa zat-zat beracun dilingkungan memasuki rantai makanan dan diserap dari tr .gastro intestinalis. Lintasan penyerapan ini juga menarik minat ahli toksikologi karena usaha-usaha bunuh diri sering melibatkan satu over dosis dari satu obat yang diberikan melalui mulut. Tr. Gastro Intetinalis juga merupakan lintasan yang biasa dimana anak-anak keracunan. Tr.Gastro Intestinalis bisa dipandang sebagai satu tabung yang menembus badan. Meskipun dia dalam badan, isi-isinya dapat difikirkan bagian luar dari badan. Karena itu, racun-racun didalam Tr.GI tidak menghasilkan kerusakan ke individu sampai mereka diserap, kecuali i agent-agent itu pembakaran atau sangat merangsang Tr.GI. Kebanyakan zat-zat beracun yang ditelan melalui jalan mulut tidak akan menghasilkan efek sistemik kecuali mereka sudah diserap kedalam aliran darah.

Penyerapan zat beracun dapat terjadi sepanjang Tr.GI, bahkan didalam mulut dan rectum. Untuk contoh, beberapa obat-obatan seperti nitrogliserin diberikan per rectal. Jika satu toksikan adalah satu asam atau basa lemah organik, dia akan cenderung diserap melalui diffilsi dibagian Tr. GI, diamana dia berada dalam bentuk sangat larut dalam lipid. Karena cairan lambung bersifat asam dan isi-isi usus mendekati netral, kelarutannya dalam lemak secara jelas berbeda didalam kedua daerah TR.GI ini. Dengan menggunakan persamaan Henderson-Hasselbalc seseorang dapat menentukan berapa persent atau pecahan dari toksikan ada dalam bentuk larut lipid tak terionisasi dan karenanya dapat ditemukan untuk absorpsi. Persen dari satu asam lemah (benzoat) dan satu basa lemah (anilin) dalam bentuk terionisir dalam lambung dan usus ditunjukkan pada halaman berikut, kesimpulan-kesimpulannya jadi jelas.

Satu asam organik lemah ada dalam bentuk larut lemak tak terionisir dalam lambung dan karena itu cenderung diserap oleh lambung. Pada pihak lain, satu basa organik

lemah tidak berada dalam bentuk larut lipid dilambung, tetapi berupa itu dalam usus. Basa-basa organic cenderung diserap dalam usus lebih dari lambung. Persamaan-persamaan diatas adalah menyesatkan dengan memandang kemampuan usus halus untuk menyerap asam-asam organic lemah. Untuk contoh, karena hanya satu persen dari asam benzoat ada dalam bentuk larut lipid dalam usus, seseorang bisa menyimpulkan bahwa usus memiliki kemampuan yang kecil untuk menyerap asam-asam organic. Bagaimanapun, jika usus menyerap asam benzoat yang terionisir, kesetimbangan akan selalu dipertahankan pada satu persen dalam bentuk larut lipid yang dapat diperoleh untuk absorpsi. Lebih jauh, dikarenakan luas usus yang sangat besar (villi dan mikrovilli menambah luas permukaan kira-kira 600 kali lipat), kekauan keseluruhan usus untuk menyerap zat kimia diperbesar.

Tr.GI, mamalia memiliki system-sistem pengangkutan yang khusus untuk penyerapan bahan-bahan gizi dan elektrolit-elektrolit. Disana ada satu system pembawa untuk penyerapan glukosa dan galaktosa, tiga system pengangkut terpisah untuk penyerapan asam-asam amino, satu system pengangkut aktif untuk penyerapan-penyerapan pirimidin-pirimidin dan system pengangkut terpisah untuk penyerapan besi, kalsium, dan natrium.

Penyerapan dari beberapa zat-zat ini adalah rumit dan tergantung atas sejumlah faktor-faktor. Untuk contoh, penyerapan besi, tergantung atas kebutuhan akan besi, dan penyerapannya berlangsung dalam dua langkah. Mula-mula besi memasuki sel-sel mukosa, dan kemudian masuk kedalam darah, langkah pertama relatif cepat dan yang kedua lambat. Akibatnya besi menumpuk didalam sel mukosa sebagai satu kompleks besi protein yang diisitilahkan sebagai FERRITIN. Jika besi darah diturunkan dibawah nilai-nilai normal, unsur ini akan dilepaskan dari penyimpanan-penyimpanan besi ferritin dalam lebih banyak besi diserap dari usus untuk mengisi kembali tempat-tempat penyimpanan ini. CALCIUM : juga diserap melalui satu proses dua langkah, mula-mula Calcium diserap dari lumen kemudian melemparkannya kedalam cairan intersisial. Langkah pertama adalah lebih cepat dari kedua, dan karena itu Calcium intra sel meningkat selama penyerapan. Vitamin D dibutuhkan untuk kedua pengangkutan calcium ini.

Beberapa toksikan dapat diserap oleh system-sistem pengangkutan khusus yang sama ini; untuk contoh 5 fluoro urasil diserap oleh system pengangkutan pirimidin. (Schanker dan Jeffrey, 1961), Thallium diangkut oleh system yang secara normal menyerap besi (Leopold dkk 1969) dan Timah Hitam bisa diserap oleh system yang secara normal mengangkut Calcium. Cobalt dan Mangan berlomba untuk system pengangkutan besi. (Schade dkk 1970, Thomson dkk 1971a, 1971b).

Disana ada sedikit toksikan-toksikan yang diserap aktif oleh Tr.GI, kebanyakan diserap melalui diffusi sederhana. Meskipun zat-zat larot lemak lebih cepat diserap dan lebih luas melalui diffusi sedrhana dari pada zat-zat larut non lipid, yang belakangan bisa jadi diserap untuk beberapa tingkat. Pada penelanan melalui mulut, kira-kira 10% timah hitam diserap, 4% Mangan, 1,5% Cadmium dan 1 % Chromium. Jika senyawa itu sangat toksis jumlah penyerapan yang kecil ini dapat menghasilkan efek-efek Yang serius. Satu senyawa organic yang orang tidak akan menyangka untuk diserap atas dasar hipotesis partisi pH adalah senyawa ammonium kwartemer yang secara penuh terionisir. PRALIDOXIME (2 PAM), yang hampir seluruhnya diserap dari Tr.GI. (Levine clan Steinberg, 1966) Mekanisme mau mekanisme-mekanisme yang digunakan untuk penyerapan senyawa-senyawa tak larut lipid adalah belum jelas. Yang menarik adalah bahwa partikel-partikel bahkan dapat diserap oleh epitel TR.GI. Partikel-partikel dari zat warna 320, ukuranya

berbeda-beda tetapi rata-rata diameternya beberapa ratus Angstrom, telah ditunjukkan diambil oleh duodenum (Barnett, 1959). Emulsi-emulsi dari partikel-partikel latex POLI STIRENE dengan diameter 2.200. Angstrom telah ditunjukkan diangkat oleh epitel intestin, dibawa melalui sitoplasma dalam vertikel-vertikel yang utuh dan dilemparkan kedalam celah-celah lamina propia dimana diperoleh dalam masuk kedalam limfatik dari mukosa. (Sanders dan Ashworth, 1961).

Partikel-partikel terlihat memasuki sel intestin oleh pinositosis, satu proses yang lebih menonjol pada bayi-bayi dari pada dewasa. (William dan Beck 1969) Karena itu, dia terlihat bahwa beberapa bentuk-bentuk beberapa bentuk-bentuk toksikan-toksikan dapat diserap oleh TR.GI.

Stabilitas zat-zat kimia ke pH asam dalam lambung, ke enzim-enzim dalam lambung dan intestin, dan ke flora intestin adalah sangat penting. Toksikannya itu boleh jadi dirubah oleh kerja dari asam, enzim-enzim atau flora intestin ke bentuk satu senyawa baru yang bisa jadi berbeda dalam daya racunnya dari senyawa induknya.

Dihubungkan ke pemaparan intra vena, racun ular adalah tidak beracun apabila diberikan secara oral karena dia dipecahkan oleh enzim-enzim pencernaan dalam Tr.GI. Meminum air sumur dengan satu kandungan yang tinggi dari nitrat telah menghasilkan methemoglobinemia lebih sering pada bayi-bayi dari pada dewasa-dewasa. Ini disebabkan lebih tingginya pH dari Tr.GI, pada bayi dan kehadiran flora yang lebih tinggi dari bakteri tertentu, terutama E.Coli, yang merubah nitrat kedalam nitrit. Nitrit yang dibentuk oleh kerja bakteri kemudian menghasilkan methemoglobinemia. (Rosenfield dan Huston, 1950). Juga, flora intestin dapat mengurangi gugusan-gugusan nitro aromatik ke amin-amin aromatik yang bisa jadi goitrogenik atau karsinogenik (Thompson dkk 1954) Flora intestin, lebih khusus *Aerobacter Aerogenes*, telah ditunjukkan untuk menurunkan DDT ke DDE (Mendel dan Walton, 1966). Pembentukan nitrosamin-nitrosamin yang karsinogenik juga dapat terjadi didalam lambung ketika amin-amin sekunder, seperti yang ada dalam ikan, sayur-sayuran, juice buah-buahan, datang berhubungan dengan nitrit, yang sering dipakai satu addiktif makanan didalam daging dan ikan diasapi. (lihat BAB 6).

Disana ada beberapa faktor-faktor yang merubah penyerapan gastro intestinal terhadap toksikan-toksikan. EDTS (Etilen diamin tetra acetic Acid) meningkatkan penyerapan sejumlah agent-agent (Levine dan Pelikan, 1964). Efek ini tidak spesifik dalam pengertian bahwa EDTA menaikkan penyerapan basa-basa kuat, asam-asam, kuat, dan senyawa-senyawa netral. Dia kelihatan bahwa EDTA menaikkan permeabilitas membran dengan pembentukan chelat dan penyingkiran Calcium.

Perubahan gerakan gastro intestinal juga dapat mempengaruhi penyerapan toksikan-toksikan. Satu penurunan gerakan cenderung menambah kecepatan penyerapan secara keseluruhan, sementara satu kenaikan gerakan intestin cenderung untuk menurunkan penyerapan. (Levine, 1970) ini diarahkan kepada tingginya daya penyerapan dari bagian proksimal dari usus halus, hampir separuh dari luas mukosa total dijumpai dalam seperempat proksimal dari usus halus. Karena itu, jika toksikan tinggal dibagian proksimal dari usus halus dalam angka waktu yang lebih lama, akan jadi lebih banyak diserap.

Percobaan-percobaan telah menunjukkan bahwa keracunan oral bertambah untuk beberapa zat-zat kimia melalui pengenceran dosis (Fergttson, 1962; Borowitz

dkk 1971). Peristiwa ini, yang telah ditunjukkan untuk beberapa xenobiotik, bisa diterangkan oleh bertambahnya oleh bertambahnya kecepatan pengosongan tambung, yang disebabkan oleh meningkatnya. Volusi dosis, jadi penyerapan dalam duodenum jadi lebih cepat dikarenakan diperolehnya luas permukaan yang lebih besar.

Penyerapan satu toksikan dari Tr. GI juga dapat tergantung atas sifat fisis dari persenyawaan, seperti kecepatan pembubarannya. Jika toksikan itu relatif tak larut, senyawa itu akan memiliki hubungan yang terbatas dengan mukosa gastro intestinal dan karena itu tidak akan diserap secara luas. Jika ukuran partikel besar, mungkin akan kurang diserap oleh diffusi karena kecepatan pembubaran adalah sebanding ke ukuran partikel. (Gorringedan Sporoston, 1964; Bates dan Gibaldi 1970).

Ini adalah alasan bahwa merkuri metallic adalah relatif nontoksis apabila per oral dan bahwa arsen trioksida yang sangat halus lebih toksis dari bahan bentuk tepung bentuk kasarnya, dan bahwa yang belakangan bisa dibuang dalam fase tanpa pelarutan (Schwartz, 1923).

Sejumlah faktor-faktor lain telah ditunjukkan merubah penyerapan. Satu logam dapat merubah penyerapan yang lain: Cadmium menurunkan penyerapan Zinc dan tembaga, Calcium menurunkan penyerapan Cadmium, dan Magnesium menurunkan penyerapan Fluorida (Pfeffer, 1977). Susu telah dijumpai meningkatkan penyerapan timah hitam (Kello dan Kostial, 1973) dan kelaparan meningkatkan penyerapan dieldrin (Heath dan Vandekar, 1964). Umur binatang juga mempengaruhi penyerapan. Untuk contoh, tikus-tikus umur dua jam menyerap 12% dari satu dosis Cd sedangkan tikus dewasa hanya menyerap 0,5% (Sasaran dan Jarboe, 1977). Ketika timah hitam dan beberapa logam-logam berat lain tidak siap diserap dari Tr.GI, EDTA dan chelator-chelator lain akan meningkatkan kelarutan dan absorpsi logam-logam, dan dia jadi penting untuk tidak memberikan satu chelator secara oral ketika logam masih berada dalam Tr. GI.

Penyerapan Toksikan-toksikan Oleh Paru-paru :

Seperti diketahui bahwa respon-respon keracunan zat-zat kimia dapat dihasilkan dari penyerapan mereka dari paru-paru. Yang paling sering menyebabkan keracunan adalah CO, dan barangkali penyakit akibat kerja yang sangat penting, SILIKOSIS adalah hasil-hasil penyerapan dan pengendapan racun-racun yang ada diudara oleh paru-paru. Lintasan penyerapan ini bahkan telah digunakan dalam senjata kimia (gas klorin, gas fosgen, lewisite, gas mustard) dan untuk men eksekusi penjahat-penjahat didalam ruang-ruang gas (HCN).

Toksikan-toksikan yang diserap oleh paru-paru biasanya gas-gas seperti : Carbon mono oksida Nitrogen dioksida dan sulfur dioksida uap-uap cairan yang mudah menguap atau dapat diuapkan seperti benzen dan Carbon tetra chlorida, dan aerosol- aerosol seperti silica. Awan-awan yang terdiri dari bahan-bahan partikel padat, seperti asap, debu-debu atau tepung sari, dan asap-asap atau semprotan yang terdiri dari tetesan-tetesan halus dari cairan adalah contoh-contoh dari aerosol. Tempat pengendapan dari aerosol-aerosol adalah sangat tergantung atas ukuran partikel-partikel. Hubungan ini dibicarakan secara rinci dalam BAB 12. Partikel-partikel dari 5 mikro meter atan lebih besar biasanya diendapkan didaerah naso faring (Gambar 3-3). Mereka-mereka yang diendapkan dibagian depan dari hidung yang tidak bercilia cenderung untuk tinggal ditempat pengendapannya sampai mereka disingkirkan oleh pembersihan hidung, menghembus atau bersin. Tutup

lendir dari permukaan hidung yang berambut yang membawa dengannya partikel-partikel yang tidak larut ketika dia didorong oleh pukulan cilia. Partikel-partikel ini sebagaimana partikel-partikel yang dihirup melalui mulut ditelan dalam beberapa menit dan berjalan ke Tr.GI. Partikel-partikel yang larut bisa larut dalam lendir dan dibawa ke faring atau diserap melalui epitel kedalam darah.

Partikel-partikel 2-5 mirometer diendapkan didaerah-daerah Tracheo Bronchiolar dari paru-paru dimana mereka dibersihkan oleh gerakan keatas dari lapisan lendir dibagian-bagian bercilia dari Tr.Respiratorius. Kecepatan dari gerakan cilia dari lendir berbeda-beda dibagian-bagian yang berbeda-beda dari Tr Respiratorius tetapi merupakan satu mekanisme penyingkiran yang cepat dan efficient. Pengukuran-pengukuran telah menunjukkan kecepatan-kecepatan pengangkutan diantara 0,1 dan 1 mm/min menghasilkan waktu-waktu parah diantara 30 dan 300 min. Batuk dan bersin berakibat dalam satu gerakan mucus dan bahan-bahan partikel menuju glottis yang cepat. Partikel-partikel itu bisa juga ditelan dan diserap dari Tr.GI.

Partikel-partikel 1 mikrometer dan dibawahnya menembus kebagian-bagian alveolus dari paru-paru. Mereka bisa diserap secara sistematis kedalam darah atau bisa dibersihkan oleh kerja mengkai-mengkai dari macrofage alveolus.

Daerah Alveolus adalah satu daerah paru-paru dimana toksikan-toksikan siap diserap. Luas permukaannya besar (50 -100 m²) dan aliran darah ke paru-paru adalah tinggi dan sangat erat ke udara paru-paru (10 mikro meter). Gas dalam alveoli seimbang hampir dalam sekejap dengan darah yang lewat melalui alas kapiller paru-paru. Konsentrasi gas dalam darah ketika dia meninggalkan paru-paru tergantung atas larutannya dalam darah, dimana klarutan ini ditentukan perbandingan dari konsentrasi gas yang larut dalam darah ke konsentrasi dalam phase gas, pada kesetimbangan. Ini adalah cara lain yang lebih mudah dari penetapan hukum Henry. Dengan memakai ketentuan ini, dapat ditunjukkan bahwa chloroform memiliki daya larut yang tinggi (15) dan etilen daya larutnya rendah (0.14). Untuk suatu zat seperti etilen yang mempunyai satu daya larut rendah hanya satu persentase yang kecil dari total gas itu yang disingkirkan oleh darah selama masing-masing pernafasan dari paru-paru, Karena darah membawa semua gas yang dia dapat, peningkatan kecepatan pernafasan atas volume menit tidak akan merubah pengiriman gas kedarah. Bagaimanapun, peningkatan kecepatan cardiac output akan meningkatkan dengan jelas kecepatan pengambilan gas. Darah sebagai satu tempat kumpul yang mungkin untuk satu gas yang tidak larut seperti etilen akan jadi kecil dan cepat diisi. Dia sudah dihitung bahwa waktu untuk darah dan gas mencapai keseimbangan untuk satu gas yang relatif tidak larut akan jadi 8 sampai 21 menit.

Untuk satu gas yang sangat larut seperti Chloroform, begitu banyak dikirimkan kedarah selama masing-masing pernafasan hingga sedikit yang tersisa dalam alveoli tepat sebelum inspirasi yang berikutnya. Lebih larut satu agent toksis dalam darah, lebih banyak dia mesti dilarutkan dalam darah untuk mencapai kesetimbangan dan secara alamiah, waktu yang dibutuhkan untuk setimbang dengan air tubuh akan jadi sangat lebih panjang dari gas-gas dengan kelarutan rendah dan telah dihitung mengambil satu minimum dalam satu jam. ini dapat sangat diperpanjang jika gas memiliki satu daya larut yang tinggi dalam jaringan (jadi, daya larut yang tinggi dalam lemak) seperti dikerjakan bebarapa agent-agent toksis ini. Dengan gas-gas yang sangat larut ini, faktor utama yang membatasi kecepatan penyerapan adalah pemapasan. Karena darah sebenarnya siap menyingkirkan semua

gas dari paru-paru, peningkatan cardiac secara materi tidak dapat meningkatkan kecepatan penyerapan, tetapi kecepatan itu sungguh dapat dipercepat oleh pemberian gas itu ke alveoli lebih tinggi oleh kenaikan kecepatan atau kedalaman pernafasan.

Jadi kecepatan penyerapan gas-gas dapat dirubah dan tergantung atas daya larut gas darah dari toksikan. Jika gas memiliki satu daya larut yang sangat rendah, kecepatan pengiriman sangat tergantung atas aliran darah melalui paru, sementara untuk gas-gas dengan kelarutan yang tinggi, dia sangat tergantung atas kecepatan dan dalamnya pernafasan. Tentu saja, disana ada satu daerah peralihan diantara kedua bentuk-bentuk perilaku ekstrem itu, yang berpusat pada satu kelarutan gas : darah disekitar 1,2.

Bukan hanya gas-gas yang diserap didalam alveoli tetapi aerosol-aerosol cairan dan partikel-partikel selalu diserap. Aerosol-aerosol cairan, jika larut lipid, akan siap melewati membran-membran cel alveolus melalui diffusi pasif. Mekanisme yang bertanggung jawab untuk penyingkiran dan penyerapan bahan partikel yang mencapai (biasanya berdiameter kurang dari 1 mikro meter) ditentukan kurang jelas dari mekanisme yang bertanggung jawab untuk penyingkiran partikel-partikel yang diendapkan dalam tracheo bronchial tree, yang diterangkan diatas. Penyingkiran di alveolus adalah suatu proses yang lambat dan tidak ada cara memperbandingkan ke kerja yang cepat dan efektif dari system cilia mukosa bronchus. Penyingkiran agent-agent beracun dari alveolus terjadi oleh tiga jalan-jalan besar :

Pertama adalah penyingkiran-penyingkiran partikel-partikel dari alveoli secara FISIK. Dia difikirkan bahwa partikel-partikel diendapkan keatas lapisan cairan dalam alveoli diisap keatas tangga berjalan bulu-bulu mukosa dari daerah tracheo bronchial ke Tr.GI. Asal dari lapisan cairan tipis dalam alveoli adalah mungkin rembesan limfe dan sekresi lipid dan komponen-komponen lain oleh epitel alveolus. Cairan alveolus mengalir keujung-ujung bronchiolus oleh mekanisme yang belum diketahui, tetapi mungkin tergantung atas aliran limfe, kerja kapiler, gerakan respirasi dinding-dinding alveolus, keadaan hubungan tutup cairan salurah pemaafasan, dan kekuatan pendorong dari bronchiol-bronchiol yang bercilia. Jalan *kedua* dari penyingkiran partikel-partikel dari alveoli adalah oleh FAGOSITOSIS. Sel-sel yang utama yang bertanggung jawab untuk menelan kotoran-kotoran alveoli adalah FAGOSIT MONO NUKLEAR atau MAKROFAG. Sel-sel ini dijumpai dalam jumlah besar dalam paru-paru normal dan berisi beberapa partikel-partikel yang difagositir oleh yang berasal dari luar dan dari dalam. Kemudian jelas mereka pindah ke ujung distal dari tanggung berjalan bulu-bulu mukosa. Jalan *Ketiga* dari penyingkiran adalah melalui limfatik-limfatik. Secara normal air bersama dengan elektrolit-elektrolit dan protein-protein yang larut hingga ukuran albumin bebas lewat bolak balik dari kapiller ke ruang celah dan ruang alveoli dan kembali melalui sisitem limfatik. Kedua partikel-partikel bebas dan yang difagositir dapat pindah melalui system limfatik. Bahan bentuk partikel dapat tinggal dalam jaringan limfatik untuk Waktu dan untuk alasan ini telah diistilahkan gudang-gudang debu untuk paru-paru.

Keseluruhan penyingkiran partikel-partikel dari alveolus secara relatif kurang berfaedah. Dalam hari pertama hanya sekitar 20% disingkirkan dari alveoli, dan yang tinggi lebih lama dari 24 jam selalu disingkirkan dengan cara yang sangat lambat. Kecepatan pembersihan ini dapat diramalkan oleh kelarutan senyawa-senyawa dalam cairan-cairan paru-paru. Senyawa-senyawa yang sedikit larutnya disingkirkan pada atau kecepatan yang lebih rendah dari senyawa-senyawa yang lebih larut. Jadi di terlihat bahwa penyingkiran kemungkinan sangat didasarkan kelarutan dan penyingkiran vaskuler. Beberapa partikel-partikel bisa tinggal dalam

alveolus secara tak terhingga. Ini dapat terjadi apabila sel-sel alveo-alveolus menelan partikel-artikel debu dan tidak mengelupas tetapi penggantinya berbiak dan seiring dengan perkembangan satu jaringan dari serabut-serabut retikulin, membentuk satu empangan debu alveolus atau tonjolan.

Penyerapan Toksikan-Toksikan Melalui Kulit :

Kulit manusia berhubungan dengan beberapa agent-agent beracun. Untungnya kulit tidak sangat permeabel dan karena itu merupakan perintah yang relatif baik yang memisahkan manusia dari lingkungannya. Bagaimanapun, beberapa zat kimia dapat diserap oleh kulit dalam jumlah-jumlah yang cukup untuk menghasilkan efek-efek sistemik. Untuk contoh, gas-gas saraf seperti SARIN siap diserap oleh kulit yang utuh. Juga carbon tetra chlorida dapat diserap oleh kulit untuk menghasilkan kerusakan liver, dan beragam insektisida-insektisida telah menghasilkan kematian pekerja-pekerja perkebunan sesudah penyerapan melalui kulit yang utuh.

Supaya toksikan diserap melalui kulit, zat kimia itu harus menembus sel-sel epidermis, sel-sel kelenjar keringat, atau kelenjar-kelenjar seba atau masuk melalui follikel-follikel rambut. Meskipun jalan follikel bisa membolehkan masuknya sejumlah kecil toksikan dengan segera kebanyakan zat kimia menembus sel-sel epidermis, yang menyusun daerah permukaan yang besar dari kulit. Kelenjar-kelenjar keringat dan folikel-folikel rambut tersebar diseluruh kulit dalam jumlah yang beragam tetapi secara perbandingan berupa jarang luas penampang lintang total mereka adalah mungkin diantara 0,1 dan 1,0 % dari luas kulit.

Agar satu zat kimia diserap melalui jalan percutaneous dia harus menembus lapisan luar yang tersusun padat dari sel-sel epidermis yang berzat tanduk dan berkeratin, melalui germ layer dari epidermis, melalui corium, dan terns kedalam sirkulasi sistemik (Gambar 3-4). Karena itu, agar toksikan diserap melalui kulit, zat kimia harus menembus sejumlah besar sel-sel. Berbeda apabila toksikan diserap oleh paru-paru dan Tr.GI, zat kimia itu boleh menembus hanya dua sel.

Fase pertama penyerapan melalui kulit adalah DIFFUSI toksikan melalui epidermis, dan dalam daerah ini beradanya rintangan yang membatasi kecepatan penyerapan toksikan-toksikan melalui kulit. Secara lebih khusus rintangan itu adalah stratum corneum-membran multiselluler, kohesif dan tipis yang terdiri dari lapisan permukaan yang mati dari kulit. Penelaahan telah menunjukkan bahwa stratum corneum dilengkapi lagi sekitar setiap dua minggu pada orang dewasa. Proses yang rumit ini secara garis besar meliputi DEHYDERASI dan POLIMERISASI dari bahan-bahan intraselluler, yang akhirnya menghasilkan satu lapisan sel yang kering, yang secara biologis inaktif, dan berisi keratin. Dalam peristiwa keratinisasi ini, dinding-dinding sel menebal dua kali dikarenakan penglihatan atau pendepositoan bahan-bahan yang tahan secara kimia. Jadi, terjadi suatu perubahan keadaan fisik tersebut dan satu perubahan yang sejalan dalam kediffusiannya, yakni satu transformasi dari satu medium cair berair ke satu membran keratin yang setengah padat dan kering ditandai oleh kemampuan berdiffusi yang sangat rendah.

Dia terlihat bahwa semua toksikan-toksikan melewati stratum corneum dari mamalia-mamalia oleh diffusi pasif dan bukan oleh pengangkutan aktif.

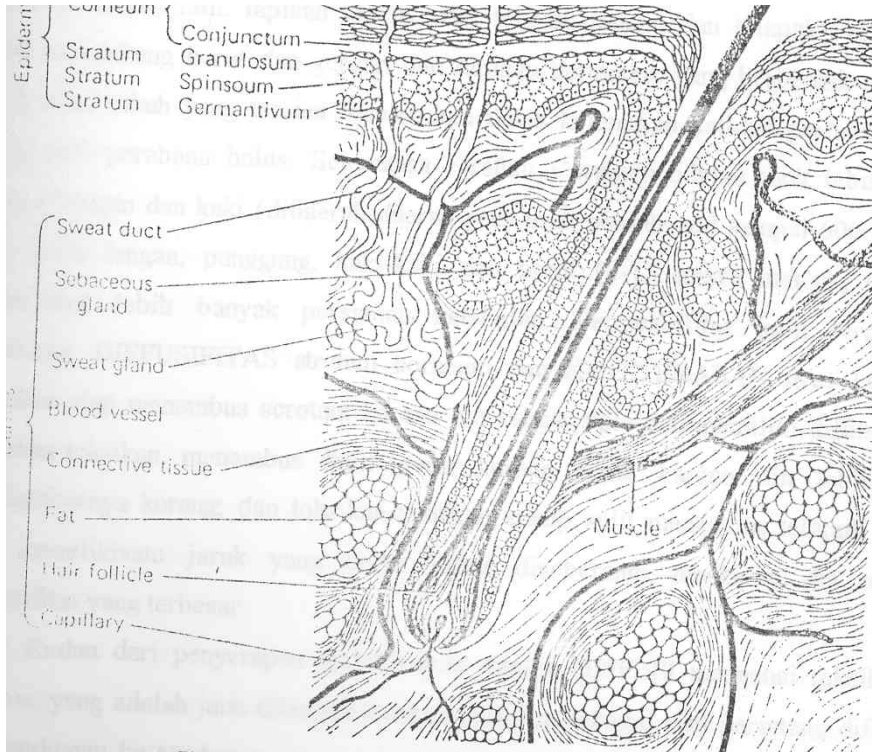


Figure 3 – 4 Diagram of a cross – section of human skin

Pengukuran-pengukuran kinetis mendukung ketetapan bahwa toksikan-toksikan polar dan non polar berdiffusi melewati stratum corneum oleh mekanisme Molekuler yang berbeda. Zat-zat yang polar terlihat berdiffusi melalui permukaan luar dari stratum corneum yang terhidrasi yang terdiri dari serabut-serabut protein sedangkan molekul-molekul nonpolar melarut dan berdiffusi melalui matrix lipid yang tak berair diantara serabut-serabut protein (Blank dan Scheuplein 1969). Kecepatan diffusi toksikan-toksikan non polar dihubungkan ke kelarutannya dalam lemak dan berhubungan secara terbalik ke berat molekul (Marzulli dkk, 1969).

Dalam Stratum Corneum manusia disana ada perbedaan bermakna didalam struktur dan Sifat kimia dari satu daerah tubuh ke yang lain dan ini dipantulkan dalam permeabilitas kulit tersebut. Kulit dari daerah-daerah tubuh telapak kaki dan telapak tangan sangat berbeda dari yang didaerah-daerah lain, lapisan tanduk dari telapak tangan dan telapak kaki disesuaikan untuk mendukung berat dan gerakan dan lapisan bertanduk yang berbentuk membrandari permukaan tubuh yang tersisa disesuaikan untuk kelenturan ketidak permeabilitan dan perbedaan perabaan halus. Sementara Stratum Corneum adalah jauh lebih tebal pada telapak tangan dan kaki (daerah-daerah yang mati adalah 400 sampai 600 mikro meter) dari pada lengan, punggung, kaki-kaki dan perut (8-15 mikro meter), dia memiliki diffusifitas lebih banyak persatuan ketebalan. Permeabilitas kulit tergantung atas keduanya, DIFUSIFITAS stratum corneum dan KETETEBALAN nya. Jadi toksikan-toksikan siap menembus scrotum karena dia Sangat tipis dan memiliki diffiJsifitas tinggi; toksikan-toksikan menembus kulit perut kurang cepat karena dia lebih tebal dan Diffusifitasnya kurang; dan toksikan-toksikan cukup sulit menembus telapak kaki

karena dia memiliki satu jarak yang besar untuk diseberangi meskipun dia menunjukkan diffusifitas yang terbesar.

Fase Kedua dari penyerapan melalui kulit adalah DIFFUSI mengenai toksikan melalui dermis, yang adalah jauh dibawah stratum corneum sebagai satu perintang diffusi. Dalam perbandingan ke stratum coneum, dermis mengandung satu medium diffusi berair, tidak pemilih, dan berpori.

Toksikan-toksikan menembus daerah ini oleh diffusi sederhana kedalam sirkulasi sistemik, yang tergantung atas aliran darah efektif, gerakan cairan intersisial. Limfatik dan mungkin faktor-faktor lain seperti gabungan dengan pembangunan-pembangun dermal.

Absorpsi toksikan-toksikan melalui kulit berubah dibawah sejumlah keadaan-keadaan. Karena stratum corneum memainkan satu peran yang kritis didalam penentuan permeabilitas kulit, pelecetan atau penyingkiran dari lapisan ini menyebabkan satu kenaikan mendadak dalam permeabilitas kulit untuk semua jenis-jenis molekul, besar atau kecil. Larut dalam lemak dan larut dalam air. (Malkinson, 1964). Agent-agent yang melukai seperti asam-asam, basa, gas-gas mustard akan merusak perintang dan menaikkan permeabilitas (Malkinson 1964). Air memegang suatu peran yang sangat penting dalam permeabilitas kulit. Dibawah keadaan-keadaan normal Stratum Corneum itu selalu sebagian di hidrasi. Kulit secara normal mengandung sekitar 90 gram air pergram jaringan kering. Air yang banyak ini menaikkan permeabilitas Stratum Corneum kira-kira sepuluh kali lipat melebihi ketika dia sungguh-sungguh kering. Atas penambahan hubungan dengan air, Stratum Corneum dapat bertambah secara maksimal beratnya dari ikatan yang sangat erat dengan air 3-5 kali lipat yang menghasilkan permeabilitas naik 2-3 kali lipat. Pemahaman-pemahaman atas penyerapan-penyerapan kulit dari toksikan selalu menggunakan metode DRAIZE dan kawan-kawan (1944) dimana sekeliling binatang itu dibungkus dengan plastik dan zat kimia diletakkan diantara plastik dan kulit. Ini membasahi stratum Corneum dan memperkum penyerapan toksikan.

Berbagai-bagai pelarut-pelarut seperti DMSO (Dimetil sulfoxida juga dapat mempermudah penembusan dari toksikan-toksikan melalui kulit. DMSO meningkatkan permeabilitas stratum CORNEUM. Sedikit informasi yang diperoleh mengenai mekanisme peningkatan permeabilitas oleh DMSO ini. Bagaimanapun, telah disarankan bahwa DMSO:

1. banyak menyingkirkan bagian lipid dari stratum corneum yang membuat lubang-lubang atau shunt-shunt buatan dalam membran.
2. menghasilkan perubahan-perubahan gambaran yang reversible dalam struktur protein oleh substitusi molekul-molekul air yang tak terpisahkan.
3. Fungsi-: fungsi sebagai suatu agent yang menggembungkan. (Allenby dkk 1969, Dugard dan Embery, 1969).

Berbagai spesies telah dipakai dalam pemahaman penyerapan-penyerapan toksikan-toksikan dan perubahan permeabilitas kulit pada spesies-spesies telah diamati. Kulit tikus dan kelinci lebih permeabel, kulit kucing kurang permeabel, sedangkan tanda-tanda khas permeabilitas kulit dari guinea pig, babi, kera serupa seperti yang diamati pada manusia. (Scala dkk, 1968; Coulston dan Serone, 1969; Western dan Maibach, 1977). Perbedaan-perbedaan species dalam absorpsi percutan disebabkan kenyataan bahwa beberapa insektisida lebih beracun ke serangga dari ke manusia. Untuk contoh : LD50 dari DDT kira-kira sama dalam serangga dan mamalia apa bila insektisida ini di injeksikan tetapi banyak kurang toksis pada mamalia dari ke insekta bila diterapkan ke kulit. Ini kelihatanya didasarkan kenyataan bahwa

DDT sangat sedikit diserap melalui kulit seekor mamalia tetapi siap menembus kerangka luar dari kitin dari insekta dan kenyataan bahwa insek-insek memiliki satu luas permukaan tubuh dalam hubungan ke berat yang sangat lebih besar dari yang ada pada mamalia. (Winteringharn 1957; Albert 1965, Hayes, 1965).

PENYERAPAN TOKSIKAN-TOKSIKAN sesudah pemberian melalui jalan-jalan khusus :

Agent-agent beracun biasanya memasuki aliran darah manusia sesudah penyerapan dalam kulit, paru-paru, atau TR.GI. Bagaimanapun, dalam agent-agent kimia, ahli-ahli toksikologi sering memberikan bahan-bahan kimia ini ke binatang-binatang laboratorium melalui berbagai jalan-jalan khusus, yang sangat sering adalah (1) intraperitoneal, (2) sub cutan, (3) intramuscular, (4) intravena. Pemberian intra vena memasukkan toksikan langsung kedalam aliran darah dan proses penyerapan disingkirkan. Cara pemberian melalui intra vena. Cara pemberian toksikan melalui intra vena kepada bintang-binatang laboratorium juga merupakan satu prosedur yang biasa secara ini mengakibatkan satu penyerapan toksikan yang cepat dikarenakan banyaknya persediaan darah keruangan peritoneal dan besarnya puas permukaan Senyawa-senyawa yang diberikan secara intra peritoneal utamanya diserap melalui sirkulasi portal dan karenanya harus melalui liver sebelum mencapai organ-organ lain. (Lukas dkk 1971).

Toksikan-toksikan yang diberikan secara sub cutan dan intra muscular biasanya diserap dengan suatu kecepatan rendah. Kecepatan penyerapan dengan kedua cara ini dapat dirubah oleh perubahan aliran darah kedaerah tersebut dan penggantian larutan dimana toksikan itu diberikan. Untuk contoh, epinephrine akan menyebabkan vaso konstriksi dan mengurangi kecepatan penyerapan dari satu toksikan. Perumusan dari toksikan juga dapat mempengaruhi kecepatan penyerapan, toksikan dalam bentuk suspensi diserap lebih lambat dari pada bentuk larutan-larutan. Daya racun suatu zat kimia bisa tergantung atau tidak pada cara pemberian parenteral. Jika satu toksikan diinjeksikan intra peritoneal, kebanyakan dari obat akan memasuki liver melalui sirkulasi portal sebelum dia mencapai sirkulasi umum tersebut. Karena itu, senyawa yang diberikan secara intra perineal bisa dimetabolisir sempurna, atau diekraksi oleh liver dan dikeluarkan dalam empedu, dan tidak pernah memperoleh jalan masuk kesisa dari binatang tersebut.

Propanolol (Shand dan rangno, 1972) dan Lidocaine (Boyes dkk 1970) dan adalah dua obat-obat demikian yang secara efisien disaring selama penembusan pertama dari liver. Setiap toksikan yang diperlakukan secara demikian yang memiliki satu daya racun yang selektif untuk satu organ selain dari liver dan Tr.GI akan diharapkan banyak kurang toksis bila diberikan intra peritoneal dari bila diberikan subcutan atau intra muscular. Daya racun senyawa-senyawa yang tidak dimetabolisme oleh hati atau dieksresikan kedalam empedu tidak akan diharapkan berbeda jelas ketika diberikan oleh 3 jalan-jalan kecuali faktor-faktor lain seperti perbedaan-perbedaan dalam kecepatan penyerapan dari ketiga jalan-jalan yang terlibat. Karena itu, adalah mungkin tmtuk memperoleh beberapa informasi pendahuluan atas metabolisme dan eksresi dari satu toksikan oleh perbandingan daya racunnya apabila diberikan oleh perlbagai jalan-jalan lintasan.

KESIMPULAN

Telah diuraikan penyerapan dari agent-agent toksis melalui Tr.Gastro intestinalisi, paru-paru dan kulit. Juga diuraikan penyerapan-penyerapan melalui jalan-jalan khusus, seperti intra peritoneal, sub cutan, sub cutan, intra muscular, intra vena.

KEPUSTAKAAN

1. Robert K. Murray, MD, PhD dkk : *Harper's Biochemistry* Edisi ke 22 Toronto University .Alih bahasa : dr.Andry hartono. EGC
2. Jhon Doull, M.D, PhD : *TOXICOLOGY: The Basic Science of Poisons*. Second Edition, Mc Millan Publishing Co, New York 1980
3. B.G. KATZUNG: *Farmakologi Dasar Dan Klinik* Alih bahasa: dr.Binawaty dkk : EGC 1986
4. Gilbert W Castellan : *Physical Chemistry*, Second Edition Univ. of Maryland, Addison Wesley Publishing Company 1971