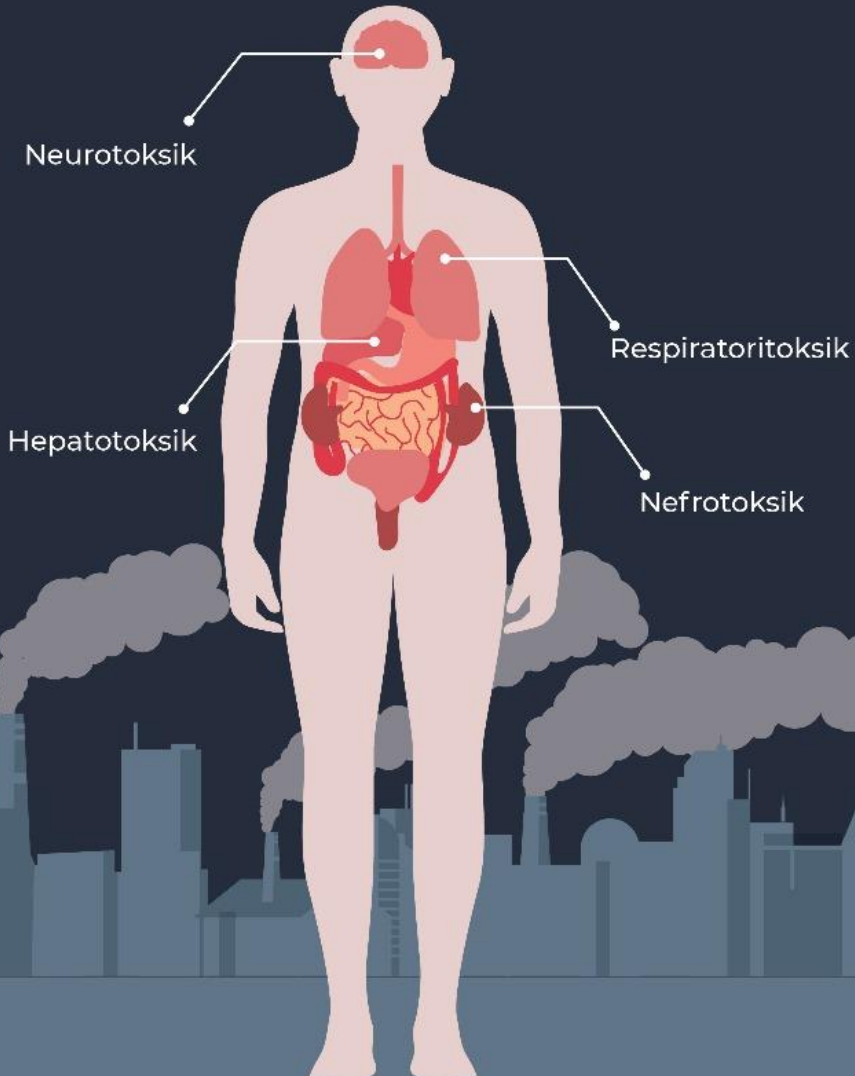


Regulasi Molekuler

Respon Tubuh Terhadap Logam Berat

Iskandar
Eko Suhartono
Gusti Muhammad Perdana Putera
Hapsari Lintang Sekartaji



REGULASI MOLEKULER: RESPON TUBUH TERHADAP LOGAM BERAT

TIM PENYUSUN

Eko Suhartono

Iskandar

Gusti Muhammad Perdana Putera

Hapsari Lintang Sekartaji



REGULASI MOLEKULER: RESPON TUBUH TERHADAP LOGAM BERAT



REGULASI MOLEKULER: RESPON TUBUH TERHADAP LOGAM BERAT

Penulis:

Eko Suhartono

Iskandar

Gusti Muhammad Perdana Putera

Hapsari Lintang Sekartaji

Desain Cover:

Muhammad Ricky Perdana

Tata Letak:

Hapsari Lintang Sekartaji

PENERBIT:

ULM Press, 2024

d/a Pusat Pengelolaan Jurnal dan Penerbitan ULM

Lantai 2 Gedung Perpustakaan Pusat ULM

Jl. Hasan Basri, Kayutangi, Banjarmasin 70123

Telp/Fax. 0511 - 3305195

ANGGOTA APPTI (004.035.1.03.2018)

Hak cipta dilindungi oleh Undang Undang

Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku tanpa izin

tertulis dari Penerbit, kecuali

untuk kutipan singkat demi penelitian ilmiah dan resensi

I - IX+ 212 hal, 15,5 × 23 cm

Cetakan Pertama. ... 2024

ISBN : ...

KATA PENGANTAR

Dengan perkembangan industri dan urbanisasi yang pesat, keberadaan logam berat di lingkungan semakin menjadi perhatian utama. Logam berat seperti timbal, merkuri, kadmium, dan arsen, meskipun ada secara alami di kerak bumi, tetapi keberadaannya telah meningkat secara signifikan di lingkungan akibat aktivitas manusia. Toksisitas logam berat ini telah menimbulkan dampak yang serius terhadap kesehatan manusia, mulai dari gangguan fungsi organ hingga penyakit kronis yang mengancam jiwa.

Buku yang berjudul, "Regulasi Molekuler: Respon Tubuh Terhadap Logam Berat" hadir untuk memberikan pemahaman yang komprehensif mengenai bahaya yang ditimbulkan oleh logam berat. Materi pada buku ini akan mengeksplorasi sumber-sumber kontaminasi logam berat, cara logam-logam ini masuk ke tubuh manusia, serta mekanisme toksisitasnya. Selain itu, buku ini juga mengulas dampak kesehatan jangka pendek dan jangka panjang yang dapat ditimbulkan oleh paparan logam berat, serta strategi pencegahan dan mitigasi yang dapat dilakukan untuk mengurangi risiko kesehatan.

Melalui buku ini, diharapkan dapat meningkatkan kesadaran masyarakat, peneliti, dan pembuat kebijakan mengenai pentingnya pengendalian dan pengurangan paparan logam berat. Hanya dengan

memahami ancaman ini, kita dapat mengambil langkah-langkah yang tepat untuk melindungi kesehatan kita dan generasi mendatang.

Kami ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan kontribusi dalam penyusunan buku ini. Semoga buku ini bermanfaat bagi pembaca dan dapat menjadi referensi yang berharga dalam upaya meningkatkan kualitas kesehatan masyarakat dan lingkungan.

Juni 2024

Penulis.

PRAKATA

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat rahmat dan karunia-Nya, buku yang berjudul "Regulasi Molekuler: Respon Tubuh Terhadap Logam Berat" dapat terselesaikan.

Buku ini hadir sebagai upaya untuk memberikan pemahaman yang komprehensif mengenai ancaman yang ditimbulkan oleh logam berat terhadap kesehatan manusia dan lingkungan. Dalam beberapa dekade terakhir, industrialisasi yang pesat telah membawa dampak yang signifikan terhadap kualitas lingkungan. Salah satu ancaman serius yang muncul adalah kontaminasi logam berat, seperti timbal, merkuri, kadmium, dan arsen, yang dapat masuk ke dalam tubuh manusia melalui udara, air, dan makanan.

Dampak dari paparan logam berat ini sangat beragam dan dapat menyebabkan berbagai gangguan kesehatan, mulai dari kerusakan organ vital, gangguan sistem saraf, hingga penyakit kronis dan kematian. Oleh karena itu, penting bagi kita untuk memahami mekanisme toksisitas logam berat, sumber-sumber pencemarannya, serta cara-cara untuk mengurangi dan mengendalikan paparan ini.

Dalam buku ini, kami menyajikan berbagai informasi yang disusun secara sistematis dan ilmiah, mulai dari definisi dan jenis-jenis logam berat, sumber pencemaran, hingga efek toksikologis yang

ditimbulkan. Selain itu, kami juga membahas strategi mitigasi dan regulasi yang diterapkan di berbagai negara untuk mengatasi masalah ini.

Kami berharap buku ini dapat menjadi referensi yang bermanfaat bagi para akademisi, peneliti, mahasiswa, dan praktisi di bidang kesehatan dan lingkungan, serta masyarakat umum yang ingin memahami lebih dalam mengenai bahaya logam berat dan upaya untuk menjaga kesehatan serta kelestarian lingkungan.

Akhir kata, kami mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan buku ini. Semoga buku ini dapat memberikan manfaat dan inspirasi bagi pembacanya.

Juni, 2024

Penulis

SINOPSIS

"Regulasi Molekuler: Respon Tubuh Terhadap Logam Berat" adalah sebuah karya ilmiah yang mendalam, membahas bagaimana tubuh manusia bereaksi dan bertahan terhadap paparan logam berat. Buku ini diawali dengan pengantar mengenai berbagai jenis logam berat seperti merkuri, timbal, kadmium, dan arsenik, serta sumber-sumber paparan yang umum ditemukan di lingkungan sekitar kita. Penulis menjelaskan bagaimana logam berat ini bisa masuk ke dalam tubuh melalui makanan, air, udara, dan kontak kulit, serta menggambarkan dampak jangka pendek dan panjang dari paparan ini terhadap kesehatan manusia.

Bagian utama buku ini menggali lebih dalam ke dalam mekanisme molekuler yang terjadi dalam tubuh saat terpapar logam berat. Penulis menguraikan secara rinci proses deteksi, respon, dan adaptasi seluler terhadap keberadaan logam berat. Buku ini menjelaskan peran protein, enzim, dan gen dalam mengatur detoksifikasi dan perlindungan seluler. Selain itu, dibahas juga bagaimana logam berat dapat menginduksi stres oksidatif, yang berkontribusi terhadap kerusakan sel dan jaringan, serta memicu respon inflamasi yang merugikan.

Selanjutnya, buku ini membahas tentang berbagai mekanisme pertahanan tubuh yang terlibat dalam mengurangi toksisitas logam berat. Melalui penjelasan yang terperinci, pembaca diajak untuk memahami bagaimana tubuh menggunakan sistem antioksidan alami, produksi metallothionein, serta proses autophagy dalam menjaga keseimbangan internal dan mencegah kerusakan yang lebih parah. Buku ini juga mencakup penelitian terbaru yang menunjukkan bagaimana variasi genetik individu dapat mempengaruhi sensitivitas terhadap paparan logam berat dan kapasitas detoksifikasi.

Tak hanya sekadar teori, buku ini juga akan menyajikan studi kasus nyata yang menggambarkan dampak mengerikan paparan logam berat pada individu dan komunitas. Anda akan bertemu dengan korban-korban yang menderita akibat pencemaran lingkungan, pekerja industri yang terpapar logam berat di tempat kerja, hingga masyarakat yang tak sadar mengonsumsi makanan yang terkontaminasi.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	iv
PRAKATA.....	vi
SINOPSIS.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
BAB I. ARSEN.....	1
1.1. Pendahuluan.....	1
1.2 Metabolisme Arsen.....	6
1.3. Dampak Arsen Terhadap Kesehatan.....	13
1.4. Simpulan.....	36
BAB II. KADMIUM.....	49
2.1. Pendahuluan.....	49
2.2 Keberadaan Kadmium di Lingkungan.....	51
2.3. Metabolisme Kadmium.....	57
2.4 Dampak Kadmium Terhadap Kesehatan.....	63
2.5 Dampak Kadmium Terhadap Ginjal.....	63
2.6 Dampak Kadmium pada Sistem Reproduksi.....	68
2.7. Dampak Kadmium Terhadap Kepadatan Tulang.....	72
2.8. Dampak Kadmium Terhadap Hati.....	75
2.9. Simpulan.....	79
BAB III. MERKURI.....	91
3.1 Pendahuluan.....	91
3.2 Bioakumulasi Merkuri.....	93

3.3. Metabolisme Merkuri	98
3.4. Dampak Kesehatan Akibat Merkuri.....	101
3.5. Dampak Merkuri Pada Janin dan Bayi	106
3.6. Dampak Merkuri pada kulit.....	109
3.7. Dampak Merkuri pada Lingkungan	110
3.8. Simpulan.....	117
BAB IV NIKEL.....	126
4.1 Pendahuluan	126
4.2. Metabolisme Nikel	127
4.3 Dampak Kesehatan Akibat Nikel	128
4.4 Simpulan.....	131
BAB V. TEMBAGA	135
5.1 Pendahuluan	135
5.2 Metode Pemeriksaan Tembaga	138
5.3 Metabolisme Tembaga.....	142
5.4 Dampak Tembaga Terhadap Kesehatan.....	149
5.5 Simpulan.....	167
BAB VI. TIMBAL.....	180
6.1. Pendahuluan	180
6.2 Keberadaan Timbal di Lingkungan.....	181
6.3. Metabolisme Timbal	184
6.4 Timbal dan stress oksidatif	185
6.5 Keracunan Timbal	188
6.6 Simpulan.....	202

DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1. 1** Sumber paparan arsen ke manusia7
- Gambar 1. 2** Metabolisme Arsen9
- Gambar 1. 3** Bioakumulasi dan biotransformasi arsen pada spesies tumbuhan, dengan padi (*Oryza sativa*) sebagai spesies model.....10
- Gambar 1. 4** Representasi skematis translokasi arsen dari tingkat trofik rendah ke tingkat trofik yang lebih tinggi (titik merah mewakili bioakumulasi arsen dan biomagnifikasi 12
- Gambar 1. 5** Konsentrasi Logam Arsen (As) pada biota laut yang berhasil ditangkap di Perairan Semarang dan Perairan Tegal.....13
- Gambar 1. 6** Peran Arsen dalam patogenesis diabetes mellitus.....14
- Gambar 1. 7** Mekanisme kerusakan hepar15
- Gambar 1. 8** Mekanisme hemolisis yang disebabkan oleh paparan arsenic16
- Gambar 1. 9** Representasi skematis mekanisme aksi arsen di dalam sel dan konsekuensi yang mempengaruhi pembentukan plak atheroma pada pembuluh darah.....19
- Gambar 1. 10** Mekanisme karsinogenesis yang dipicu oleh arsen.....25
- Gambar 1. 11** Mekanisme toksisitas arsen yang terlibat dalam obesitas.....30
- Gambar 1. 12** Gambaran skematis tentang dampak arsenik terhadap sistem reproduksi33

Gambar 1. 13	Tiga jalur neurotoksisitas yang disebabkan oleh arsen.....	34
Gambar 1. 14	Mekanisme toksisitas ginjal yang disebabkan oleh arsen (Mohammed Abdul et al. 2015)	36
Gambar 2. 1.	Metabolisme Kadmium.....	59
Gambar 2. 2.	Kerja Kadmium di Mitokondria.....	61
Gambar 2. 3.	Induksi Stress Oksidatif oleh Kadmium	62
Gambar 2. 4.	Akumulasi Kadmium di Tubulus Proksimal	65
Gambar 2. 5.	Dampak Kadmium Terhadap Organ	67
Gambar 2. 6.	Kadmium dan Dampak Negatif pada Sumbu Reproduksi HHT	70
Gambar 2. 7.	Peran Kadmium Dalam Apoptosis Osteoblas dan Osteoklas.....	73
Gambar 2. 8.	Mekanisme Hepatotoksisitas Kadmium ...	76
Gambar 3. 1.	Alur dan dampak merkuri secara fisiologi.....	100
Gambar 5. 1	Deteksi Tembaga Pada Sampel Air	140
Gambar 5. 2.	Metabolisme Sistemik Tembaga	145
Gambar 5. 3.	Homostatis Tembaga (Cu)	147
Gambar 5. 4.	Hubungan Terbalik Antara Tembaga dan Lipid di Berbagai Jaringan	160
Gambar 6. 1.	Dampak Logam Berat yang Terakumulasi Pada Tubuh Manusia.....	186

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1. Sifat Fisika dan Kimia Cadmium	50
Tabel 2. 2. Standar Baku Mutu Kesehatan Lingkungan Media Tanah . Error! Bookmark not defined.	
Tabel 2. 3. Batas Maksimum Cemarannya Kadmium (Cd) dalam Pangan Error! Bookmark not defined.	
Tabel 3. 1. Mekanisme toksisitas potensial, proses biologis, dan hubungan paparan Cr bergantung pada rute paparan yang berbeda.....	Error! or! Bookmark not defined.
Tabel 6. 1. Keracunan Timbal (Pb).....	190

BAB I. ARSEN

1.1. Pendahuluan

Arsen (As) adalah logam yang sangat beracun, memiliki warna perak, dan mudah pecah. Arsen dengan bentuk unsurnya dapat ditemukan di alam dalam jumlah yang terbatas, sering kali ditemukan bersamaan dengan tembaga (Cu), yang menghasilkan produk sampingan pabrik dari peleburan tembaga (Said 2010).

Arsen merupakan metaloid yang tersebar luas, dengan rata-rata sebesar 5 ppm di tanah budidaya, antara 0,1-100 ppm dalam produk pertanian dan tanaman budidaya. Di perairan laut ditemukan Arsen antara 0,0002-0,005 ppm dan di dalam air minum antara 0,5-1,0 ppm.

Menurut EPA, jumlah maksimum arsen yang diperoleh hewan melalui air minum adalah 200 $\mu\text{g/l}$. Tingkat arsen dalam tanah bervariasi antara 1-40 ppm. Jumlah rata-rata arsen di dalam tubuh manusia adalah antara 10 hingga 20 mg, dan batas bahaya adalah 6,1 ppm (Mor Fi, Kursun O, 2014).

Arsen dalam air tanah dapat terjadi dalam dua bentuk yang berbeda. Pertama, dalam kondisi anaerobik, arsen dapat tereduksi dan membentuk bentuk yang disebut arsenit. Sementara itu, dalam

kondisi aerobik, arsen akan mengalami oksidasi dan membentuk bentuk yang disebut arsenat.

Arsen dapat ditemukan dalam 200 bentuk mineral yang berbeda. Sebagian besar (60%) berada dalam bentuk arsenat, kemudian ada sulfida dan sulfosalts (20%), serta beberapa bentuk lain seperti oksida silikat, arsenat, arsenida, dan arsen murni (Festri dan Pandebesie, 2014). Arsenopyrite (FeAsS), orpiment (As_2S_3), dan realgar (As_4S_3), adalah mineral utama tempat arsen ditemukan secara signifikan. Realgar (As_4S_3) dan orpiment (As_2S_3) umumnya mengandung arsen dalam bentuk tersebut. Beberapa kondisi alami lainnya termasuk glaucodot (((Co,Fe)AsS)), loellingite (FeAs_2), glaucodot (((Co,Fe)AsS)), nicolite (NiAs), rammelsbergit (NiAs_2), kobaltite (CoAsS), arsenopyrite (FeAsS), gerdsorfite (NiAsS), enargite (Cu_3AsS_4), glaucodot (((Co,Fe)AsS)), dan unsur arsen (Festri dan Pandebesie 2014).

Di perairan, bentuk arsen dalam kondisi oksidasi adalah arsenat pentavalen (As(V)), sementara ketika tereduksi, Arsen berbentuk arsenit trivalen (As (III)). Mobilitas dan penyerapan arsen oleh mineral tanah, tanah lempung, dan sedimen bergantung pada wujudnya. Pada kondisi tanpa oksigen, aktivitas mikroba menghasilkan arsen dengan bentuk metilasi, yang dapat berpindah ke dalam lapisan di atmosfer (Nriagu et al. 2007).

Konsentrasi Arsen yang diijinkan menurut peraturan perundangan di Indonesia pada air minum adalah 0,01 mg/l. Badan Standarisasi Nasional (BSN) mengeluarkan batas maksimum untuk bahan pangan turunan produk perikanan dengan nomor 7387:2009. Dalam standar ini diatur batas maksimum Arsen terlarut dalam ikan dan olahan (1 mg/kg), moluska/kerang (1 mg/kg), serta udang (1 mg/kg). Untuk biota laut kadar arsen diatur dalam Kepmenlh no 51 tahun 2004 yaitu 0,0012 mg/L (Rumampuk and Warouw 2015; Afifah and Notodarmojo 2018).

1.1.2. Sumber-sumber Arsen

Sumber Arsen dibagi menjadi dua kelompok, yaitu dari alam dan arsen yang bersumber dari antropogenik (adanya campur tangan manusia) (Wang et al. 2023). Dari alam, arsen dihasilkan oleh debu vulkanik dari letusan gunung berapi, kebakaran hutan, pelapukan batuan, dan mineral yang membawa arsen (Smith et al. 2003; Mabuhat et al. 2017). Sedangkan dari sumber antropogenik Arsen berasal dari (Garelick et al. 2008):

1. Akuisisi dan pemrosesan logam: Produksi dan pemrosesan bijih, peleburan dan pengeringan bijih di pabrik non-ferrous, peleburan logam di pabrik besi; campuran perlakuan logam dalam produksi paduan

- perunggu, timah, dan tembaga; proses galvanisasi; pabrik amunisi; produksi pelat baterai.
2. Energi: Pembakaran minyak dan batubara pada suhu tinggi; dan operasi pembangkit listrik.
 3. Pertanian dan peternakan: Penggunaan insektisida arsen, algaesida, dan defoliant; pengupasan kulit pohon, sterilan tanah, penambah pakan, mandi ternak dan kapal, disinfektan peternakan intensif; kelebihan kompos dan kotoran (arsen dari pakan hewan).
 4. Pengawet kayu.
 5. Obat-obatan: Bahan farmasi: obat antisisilitik; pengobatan trypanosomiasis, amebiasis, dan penyakit tidur.
 6. Material limbah: Pembakaran limbah; pembuangan limbah rumah tangga.
 7. Penggunaan/sumber industri lainnya: Produksi barang kaca dan keramik; digunakan sebagai agen penghilang warna; industri elektronik; sel surya, perangkat optoelektronik, aplikasi semikonduktor, dioda penunjuk waktu digital (jam digital); pewarna dan pigmen; piroteknik; agen pengering untuk kapas; daur ulang minyak dan pelarut; industri semen; agen anti-fouling; katalis.

1.1.3. Metode Pengukuran Arsen

Untuk mengukur arsen dalam sampel lingkungan dengan konsentrasi dalam satuan parts per billion (ppb), umumnya diperlukan pengujian di laboratorium yang lengkap. Konsentrasi arsen diukur dalam $\mu\text{g/L}$ untuk air atau $\mu\text{g/kg}$ untuk padatan. Metode pengukuran arsen di laboratorium melibatkan tahap prapemrosesan dengan *acidic extraction* atau *acidic oxidation digestion* dari sampel lingkungan. Prapemrosesan mengalihkan semua arsen dalam sampel ke dalam larutan asam arsenat, yang kemudian diukur menggunakan beberapa metode analisis di laboratorium seperti *Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry* (ICP-MS), *Graphite Furnace Atomic Absorption* (GFAA), *Atomic Fluorescence Spectroscopy* (AFS), *Hydride Generation Atomic Absorption Spectroscopy* (HGAAS), dan *Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectrometry* (ICP-AES). Namun pengoperasian dan perawatannya instrumen dari metode-metode ini masih mahal, memiliki ukuran yang besar dan memerlukan laboratorium yang lengkap serta ada staf untuk memelihara dan mengoperasikannya (Gómez-Ariza et al. 2000; Melamed 2005).

Pengukuran Arsen juga dapat dilakukan langsung dilapangan dengan beberapa teknik seperti berikut (Melamed 2005):

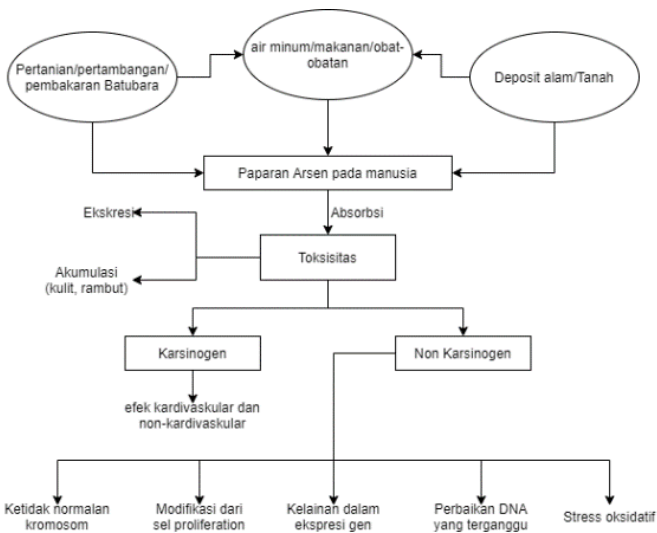
1. *Colorimetric test kits*: teknik ini dapat digunakan untuk menguji kadungan arsen dalam air, tanah, dan limbah padat. Teknik ini menggunakan metode *acidic extraction* atau *acidic oxidation digestion* pada sampel
2. *Portable X-ray fluorescence*: teknik ini untuk mengukur kandungan arsen dalam sampel padat seperti tanah tanpa perlu ekstraksi dalam bentuk larutan
3. *Anodic stripping voltammetry (ASV)*: teknik ini mampu untuk mengukur Arsen untuk sampel cair seperti air. Sampel padat juga bisa diperiksa setelah diekstraksi terlebih dahulu.
4. *Biological assays*: deteksi Arsen menggunakan bakteri dan tumbuhan.

Selain beberapa teknik yang telah disebutkan sebelumnya, ada beberapa teknik pemeriksaan Arsen lain yang berhasil dilakukan di laboratorium namun belum banyak diterapkan di lapangan seperti *Electrophoresis techniques* (untuk media cair) dan *Laser induced breakdown spectroscopy (LIBS)* (untuk media padat) (Melamed 2005).

1.2. Metabolisme Arsen

Paparan arsen merupakan permasalahan kesehatan yang serius karena berpotensi sebagai karsinogenik (Tchounwou et al. 2004). Jalur paparan utama arsen adalah melalui konsumsi (air dan makanan). Paparan melalui inhalasi dianggap sebagai jalur yang kurang

signifikan, sedangkan penyerapan melalui kulit diabaikan. Sumber utama paparan biasanya terjadi melalui air minum dan makanan. Banyak makanan mengandung arsen tetapi pada tingkat yang relatif rendah, misalnya sayuran dan daging. Selain itu, konsumsi anggur juga dapat menjadi sumber potensial paparan arsen karena penggunaan pestisida pada anggur. Karena beberapa proses industri yang terlibat dalam produksi (peleburan, pembuatan pestisida yang mengandung arsen), manusia terus-menerus terpapar risiko akumulasi terpapar racun arsen (Ebele 2009).



Gambar 1. 1 Sumber paparan arsen ke manusia

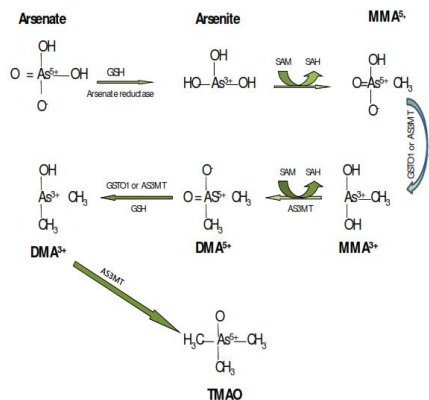
Arsen menempati peringkat 20 sebagai elemen yang berbahaya di permukaan bumi, peringkat 14 di

lingkungan laut, dan peringkat 12 bagi kesehatan manusia. Sifat racun elemen ini, sangat dipengaruhi oleh struktur kimianya. Misalnya Arsen anorganik seperti arsen pentaoksida (As_2O_5) memiliki sifat mudah larut dalam air, sementara arsen trioksida (As_2O_3) sulit larut dalam air tetapi mudah larut didalam lemak. Penyerapan lewat saluran cerna dipengaruhi oleh kemampuan terlarut arsen dalam air, sehingga As_2O_5 lebih mudah terserap daripada As_2O_3 (Widaningrum et al. 2007).

Arsen mudah diserap dari saluran pencernaan dan paru-paru kemudian masuk ke dalam sirkulasi darah hingga ke jaringan. Arsen konsentrasi tinggi terdapat di hati, ginjal, paru-paru, dan kulit. Selain itu, konsentrasi kecil dapat ditemukan di tulang dan otot, sedangkan akumulasi di rambut dan kuku terjadi akibat paparan kronis. Senyawa arsen organik dikeluarkan lebih cepat daripada senyawa anorganik, meskipun keduanya memiliki waktu paruh yang pendek (dalam hitungan jam). Kurang dari 10% arsen organik diekskresikan melalui feses dan sekitar 80% senyawa Arsen diekskresikan melalui urin dalam waktu sekitar 3 hari (Ebele 2009).

Setelah terpapar arsen, toksisitas terjadi melalui dua cara, yakni karsinogenik dan non-karsinogenik (Roy and Saha 2002). Informasi tentang biotransformasi arsen mengungkapkan reduksi cepat arsenat (As^{5+})

menjadi arsenit oleh enzim arsenat reduktase yang diasumsikan sebagai purine nucleoside phosphorylase, sequential methylation arsenit oleh arsenic methyl transferase (AS3MT atau Cyt 19) atau arsenite methyl menggunakan S-adenosylmethionine (SAM) sebagai donor gugus methyl untuk membentuk methylarsonate (MMA^{5+}) dan dimethylarsinic acid (DMA^{5+}). Gambar 1.2 dan 1.3 mengilustrasikan proses yang menunjukkan metabolit intermediate yang dihasilkan (MMA^{3+} dan DMA^{3+}) selama proses. Bentuk trivalen arsenic ini sekarang dianggap lebih beracun (Ebele 2009; Khairul et al. 2017).

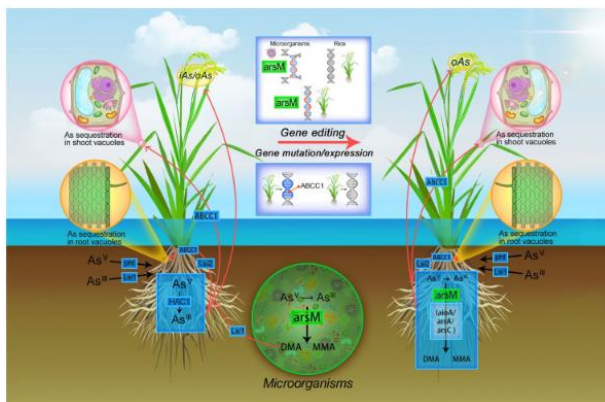


Gambar 1. 2 Metabolisme Arsen

Bahan pencemar yang memasuki lingkungan perairan akan mengalami tiga proses akumulasi, yaitu kimia, biologis dan fisik. Bahan berbahaya pada limbah

industri dengan tingkat toksisitas yang tinggi serta kemampuan dari biota laut untuk menyimpan logam berat akan terakumulasi secara kimia dan fisik, lalu terendap di dasar perairan. Proses metabolisme secara biologis bahan-bahan yang berbahaya melalui rantai makanan disebut sebagai bioakumulasi (Festri dan Pandebesie 2014).

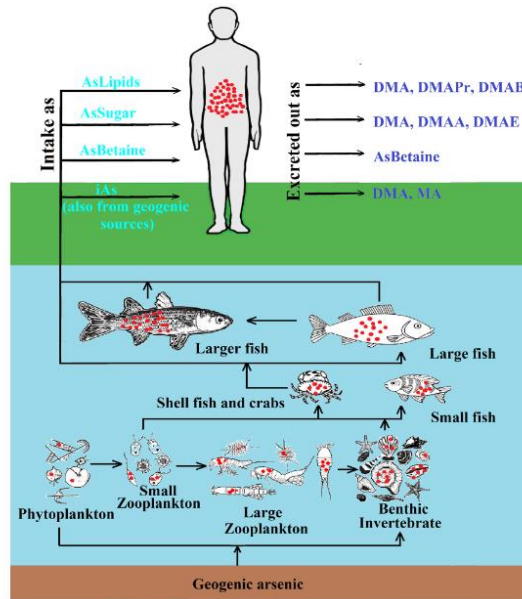
Logam berat masuk ke dalam ikan melalui tiga cara, yaitu difusi melalui permukaan kulit, insang, dan melalui rantai makanan. Sementara itu, ekskresi melalui urine, insang, dan isi perut. Akumulasi logam berat pada organisme disebabkan oleh logam berat memiliki kecenderungan membentuk senyawa kompleks dengan zat-zat organik pada tubuh organisme, sehingga menyebabkan logam berat terikat dan tidak bisa segera diekskresikan (Festri dan Pandebesie 2014).



Gambar 1. 3 Bioakumulasi dan biotransformasi arsen pada spesies tumbuhan, dengan padi (*Oryza sativa*) sebagai spesies model

Bioakumulasi logam berat dalam biota menjadi kekhawatiran bagi para pengamat lingkungan karena sifat beracun logam-logam tersebut yang bersifat persisten dan sulit terurai, bahkan bertahan lama. Salah satu hal yang sangat mengkhawatirkan adalah fenomena bioakumulasi yang berlanjut hingga terjadi biomagnifikasi, yakni banyaknya zat toksik yang masuk ke lingkungan seperti badan air dan secara bertahap naik ke rantai makanan dalam konsentrasi yang jauh lebih tinggi. Manusia, sebagai akumulator logam berat terakhir, berisiko tinggi mengkonsumsi biota yang telah mengakumulasi logam-logam tersebut (Rumampuk and Warouw 2015).

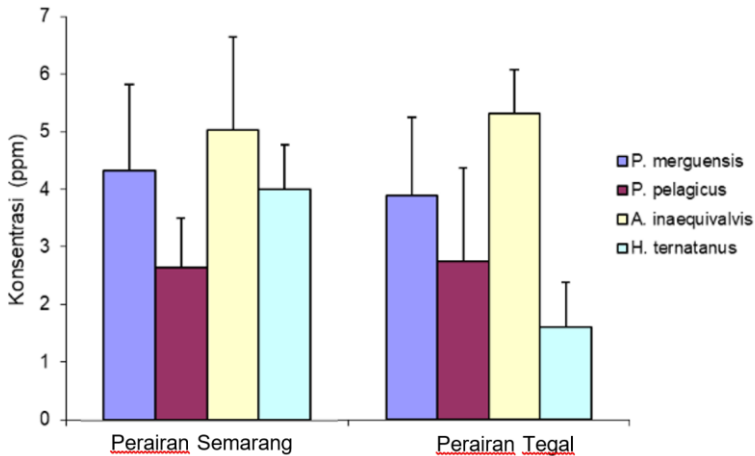
Bioakumulasi arsen pada organisme akuatik terjadi terutama pada alga dan invertebrata tingkat rendah (gambar 1.4). Arsen terutama terakumulasi di eksoskeleton invertebrata dan hati ikan. Transfer bioakumulasi utama terjadi antara air dan alga di dasar rantai makanan, yang berdampak pada tingginya konsentrasi arsen pada ikan. Arsen yang terdeteksi pada ikan terutama berada dalam bentuk organik (McCarty et al. 2011).



Gambar 1. 4 Representasi skematis translokasi arsen dari tingkat trofik rendah ke tingkat trofik yang lebih tinggi (titik merah mewakili bioakumulasi arsen dan biomagnifikasi)

Penelitian terkait bioakumulasi arsen pada biota laut di Indonesia telah banyak dilakukan. Hasil penelitian sebelumnya ditemukan arsen pada biota laut seperti ikan, gastropoda, plankton, kepiting, bivalvia, dan udang (Rumampuk and Warouw 2015; Suryono et al. 2018, 2019; Ananda Putri et al. 2021; Suryono and Indardjo 2022). Penelitian yang dilakukan Suryono dkk. (2022) di perairan Tegal dan Semarang (gambar 1.5) didapat kontaminasi arsen yang melebihi batas maksimal yang dibolehkan pada udang putih keong (*H.*

ternatanus), (*P. merguensis*), Kerang bulu (*A. inaequalvis*) dan Rajungan (*P. pelagicus*).



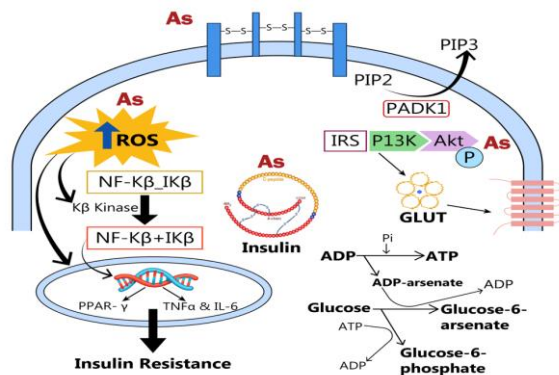
Gambar 1. 5 Konsentrasi Logam Arsen (As) pada biota laut yang berhasil ditangkap di Perairan Semarang dan Perairan Tegal

1.3. Dampak Arsen Terhadap Kesehatan

1.3.1. Risiko diabetes melitus

Pada gambar 1.6, Arsen trivalen (yaitu iAs^{III} , MMA^{III} , dan DMA^{III}) telah ditemukan menghambat rekrutmen GLUT4 ke membran plasma adiposit yang dirangsang oleh insulin dengan menghambat aktivitas 3-phosphoinositide-dependent kinase-I (PDK-1) dan target mamalia dari rapamycin (ricTOR-mTOR). Aktivitas PDK-1 dan ricTOR-mTOR diperlukan untuk fosforilasi Akt (Khairul et al. 2017).

Akt diperlukan untuk translokasi GLUT4 dan transportasi glukosa. Adanya Arsen menyebabkan hilangnya fosforilasi ganda Akt sehingga menyebabkan penghambatan penyerapan glukosa yang bergantung pada insulin, yang berakibat pada hiperglikemia. Penelitian lain mengemukakan bahwa sel-sel β pankreas yang memproduksi insulin termasuk salah satu target paparan arseni. Selain itu, juga penghambatan GSIS (sekresi insulin yang dipicu oleh glukosa) oleh metabolit-metabolit metilasi mungkin menjadi mekanisme utama dari diabetes yang disebabkan oleh arsen (Khairul et al. 2017).

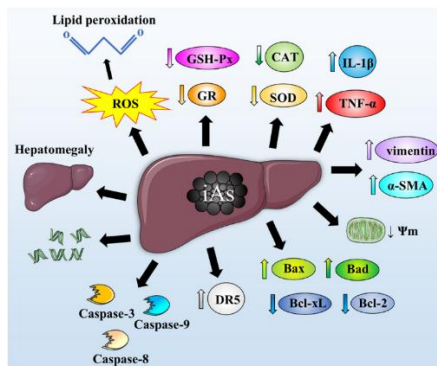


Gambar 1. 6 Peran Arsen dalam patogenesis diabetes mellitus

1.3.2. Risiko Gangguan Hepar

Gangguan hepar yang disebabkan oleh arsen antara lain hepatomegali, sirosis, fibrosis traktus portal, dll. Pada gangguan hepar ini, ditemukan bahwa arsen

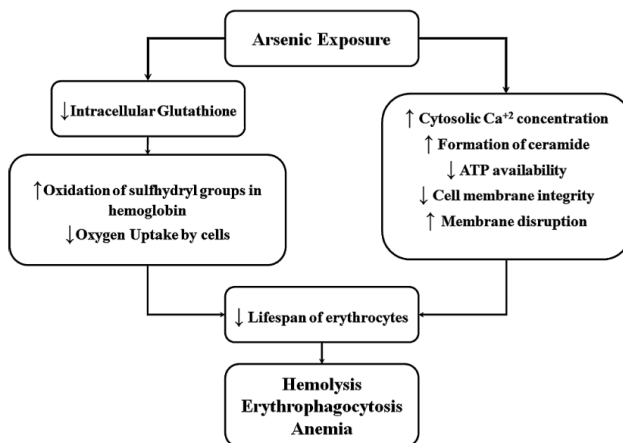
dapat menginduksi stres oksidatif, mengaktifkan jalur c-Jun N-terminal kinases (JNK) dan p38 mitogen-activated protein kinases (MAPK) untuk menyebabkan apoptosis hati. Demikian pula, arsen juga dapat menginduksi kematian sel hati dengan meningkatkan ekspresi protein-protein pro-apoptosis. Pada pemeriksaan histologis hepar telah ditemukan fibrosis traktus portal yang konsisten akibat paparan arsen. Individu yang lebih sering terpapar arsen mengalami sirosis, yang dianggap sebagai efek sekunder dari kerusakan pada pembuluh darah hati. Paparan arsen kronis pada hewan juga dapat menyebabkan kerusakan sel endotel hati, yang kemudian merusak sel parenkim. Semua studi ini dengan jelas mengungkapkan bahwa paparan arsen berhubungan dengan hepatomegali, fibrosis hati, dan sirosis. Oleh karena itu, stres oksidatif, apoptosis, dan peningkatan regulasi protein terkait apoptosis menjadi target potensial untuk hepatotoksitas yang disebabkan oleh arsen (Khairul et al. 2017).



Gambar 1. 7 Mekanisme kerusakan hepar

1.3.3. Risiko Anemia

Anemia merupakan keadaan dengan penurunan jumlah sel darah merah dan persentase hemoglobin akibat hemolisis) merupakan dampak yang ditimbulkan akibat paparan Arsen. Selain itu, juga terjadi trombositopenia atau penurunan jumlah trombosit, dan leukopenia atau penurunan jumlah sel darah putih adalah gejala umum pada orang yang tinggal di daerah yang rentan terhadap arsen. Mekanisme hemolisis melibatkan penurunan GSH intraseluler yang mengakibatkan oksidasi gugus sulfhidril dalam hemoglobin dari ferrous menjadi ferric pada tikus dan tikus Putih. Pada gambar 1.8 menunjukkan bahwa Arsen merusak mitokondria dan menyebabkan gangguan fungsi mitokondria, dan oleh karena itu dapat mempengaruhi metabolisme porfirin (Prakash and Verma 2021).



Gambar 1. 8 Mekanisme hemolisis yang disebabkan oleh paparan arsenic

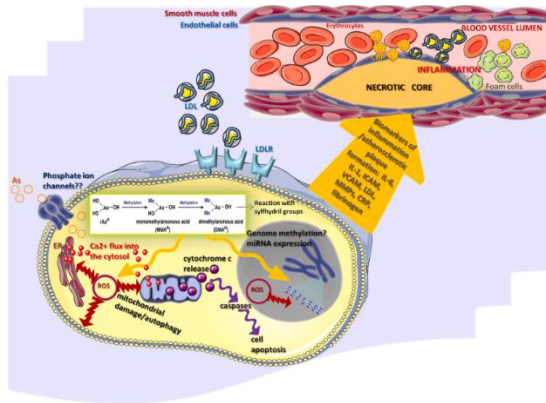
1.3.4. Risiko Gangguan Jantung dan pembuluh darah

Pada manusia penyakit kardiovaskular dapat disebabkan faktor genetik, lingkungan, nutrisi, dan pajanan arsen turut mempengaruhi perkembangan penyakit ini. Studi epidemiologi telah menunjukkan bahwa arsen yang masuk melalui makanan atau air dapat memiliki efek serius pada sistem kardiovaskular manusia, termasuk kerusakan jantung (misalnya, depolarisasi miokard, hipertrofi dinding ventrikel, aritmia jantung), kerusakan pembuluh darah (penyakit Blackfoot), penyakit jantung iskemik, penyakit serebrovaskular, dan hipertensi (Khairul et al. 2017).

Paparan inhalasi jangka panjang terhadap arsen anorganik dapat merusak pembuluh darah dan menyebabkan penyakit kardiovaskular termasuk arteriosklerosis. Dipercaya bahwa sel endotel vaskular memainkan peran penting dalam penyakit kardiovaskular yang disebabkan oleh arsen. Peningkatan aktivitas enzim *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH), *oxidase enzymes* (NOX) yang ada dalam membran plasma sel endotel vaskular dan sel otot polos vaskular terkait dengan penyakit vaskular atau hipertensi.

Arsen memiliki efek stimulasi cepat pada enzim-enzim ini untuk menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) dan nitrit oksida (NO) untuk membentuk peroksinitrit, oksidan kuat yang terlibat dalam peningkatan regulasi mediator inflamasi. Selaras dengan itu, arsen juga dapat berinteraksi dengan

reseptor terkait protein G (GPCR) untuk memulai skema penguatan sinyal yang mengatur sinyal oksidasi NOX yang tergantung pada NOX. Selain itu, produksi ROS oleh arsen meningkatkan ekspresi gen yang terkait dengan aterosklerosis seperti *monocyte chemo-attractant protein-1* (MCP-1), *heme oxygenase-1* (HO-1), dan *interleukin-6* (IL-6) dan dengan demikian paparan arsen mendorong penempelan, penetrasi, dan migrasi monosit dalam sel otot polos vaskular (Lee et al. 2005). Sejalan dengan itu, aktivasi/disfungsi sel endotel oleh arsen menghasilkan beberapa molekul inflamasi seperti *soluble intercellular adhesion molecule-1* (sICAM-1), MCP-1, *soluble vascular adhesion molecule-1* (sVCAM-1) yang terkait dengan lesi aterosklerosis. Di sisi lain, telah ditemukan bahwa trivalen MMA^{III} memiliki efek toksik unik pada diferensiasi selular dari sel punca embrio menjadi kardiomyosit. Semua hubungan yang diamati ini menunjukkan jalur potensial yang mendasari efek aterosklerosis yang terkait dengan paparan arsen penyebab penyakit kardiovaskular (Khairul et al. 2017).



Gambar 1. 9 Representasi skematis mekanisme aksi arsen di dalam sel dan konsekuensi yang mempengaruhi pembentukan plak atheroma pada pembuluh darah

1.3.5. Dampak Arsen terhadap protein atau enzim vital

Ditemukan bahwa gangguan yang disebabkan oleh arsen pada nukleotida terkait energi seluler juga dapat menyebabkan perubahan dalam keadaan oksidasi-reduksi (Bornhorst et al. 2012). Selain itu, peningkatan sekresi faktor inflamasi dan ekspresi IL-8, TNF- α , dan TGF- α juga telah diamati sebagai akibat dari paparan arsen. Sudah diketahui bahwa spesies arsen, khususnya metabolit intermediet arsen metilasi trivalen, memiliki afinitas pengikatan tinggi terhadap residu sistein dalam protein. Namun, arsen juga diakui karena menghambat fungsi berbagai ko-regulator transkripsional, protein, dan enzim (Khairul et al. 2017).

Arsen dapat memiliki mekanisme genotoksik dan nongenotoksik, serta berperan sebagai karsinogen

lengkap (Tokar et al. 2014). Selain itu, diprediksi bahwa spesies arsen dapat mempengaruhi fungsi enzim perbaikan DNA, terutama senyawa arsen trivalen termasuk iAs^{III} dan metabolit metilasinya (MMA^{III} dan DMA^{III}). iAs^{III} telah diindikasikan dapat berikatan dengan motif *zinc finger* pada protein rekombinan yang memiliki 3 atau lebih residu sistein, yang akhirnya mengubah fungsi protein dan/atau mekanisme perbaikan DNA (Zhao et al. 2012; Tokar et al. 2014). Metabolit arsen trivalen yang termetilasi menunjukkan kemampuan berinteraksi yang lebih efisien dengan protein perbaikan yang mengandung sistein, seperti yang terlibat dalam perbaikan eksisi nukleotida (NER), dibandingkan dengan prekursornya, iAs^{III} (Carter et al. 2003). Selain itu, protein kelompok *A xeroderma pigmentosum* (XPA), yang berperan pada mekanisme NER, telah terbukti dipengaruhi oleh arsenal (Schwerdtle et al. 2003).

Pada interaksi arsen trivalen dengan domain *zinc finger* XPA (yang mengandung Zn^{2+}) pada kondisi fisiologis normal, ditemukan bahwa hanya metabolit termetilasi, yaitu MMA^{III} dan DMA^{III} (bukan iAs^{III}), yang memiliki afinitas pengikatan yang lebih kuat dengan protein *zinc finger* (Liu et al. 2014). Banyak studi menunjukkan bahwa pengikatan iAs^{III} dengan peptida *zinc finger* sebagian besar dilakukan menggunakan protein *zinc finger* apo-Zn (Zhang et al. 2010; Paul et al. 2014), sehingga diperlukan lebih banyak penelitian untuk mengevaluasi iAs^{III} juga dapat berikatan dengan

peptida atau protein *Arsenic trioxide* (yaitu, dengan Zn^{2+}) bahkan dalam kondisi fisiologis normal.

Begitu pula, metalotionein (MT), protein yang kaya sistein, umumnya dikenal karena mampu melindungi terhadap toksisitas logam berat. Oleh karena itu, banyak peneliti juga menyelidiki efek iAs^{III} pada MT, dan mereka menemukan bahwa iAs^{III} mampu menginduksi ekspresi MT secara *in vivo* dan *in vitro* (Paul et al. 2007, 2014). Selain itu, telah dikemukakan bahwa iAs^{III} kemungkinan dapat berikatan dengan kluster sistein C-terminal dari *metal-activated transcription factor 1* (MTF1) dan menginduksi aktivitas transkripsi (Falnoga et al. 2012). Saat menyelidiki interaksi pengikatan dari ketiga arsen trivalen (yaitu, iAs^{III} , MMA^{III} , dan DMA^{III}) dengan metalotionein, MMA^{III} terbukti memiliki kapasitas pengikatan tertinggi di antara ketiga jenis arsen tersebut (He and Ma 2009), yang menunjukkan bahwa sitotoksitas yang diinduksi oleh arsen mungkin memiliki hubungan dengan pengikatan arsen pada protein.

1.3.6. Dampak Arsen terhadap Kulit

Paparan oral kronis terhadap arsen anorganik menyebabkan manifestasi kulit yang khas. Lesi kulit nonmalignan memiliki periode laten yang singkat dan dapat muncul dalam beberapa tahun setelah paparan. Gejala kulit terkait paparan arsen meliputi: melanosis (menyebar dan bercak), keratosis (menyebar dan bercak), leukomelanosis (pigmentasi titik hujan), dan

hiperkeratosis. Melanosis (ditemukan pada batang tubuh dan anggota tubuh atau pada seluruh tubuh) adalah pigmentasi gelap pada kulit, dan keratosis adalah area tonjolan kecil seperti biji jagung (0,4-1 cm diameter), biasanya muncul sebagai penebalan bilateral pada telapak tangan dan kaki, ditemukan pada tahap awal dari semua manifestasi dermatologis yang disebabkan oleh arsen (Milton et al. 2003; Saha 2003), leuko-melanosis dan hiperkeratosis pada tahap kedua, dan akhirnya dapat berkembang menjadi kanker kulit seperti penyakit Bowen, sel basal, dan karsinoma sel skuamosa. Paparan arsen dalam jangka panjang menyebabkannya menumpuk di area yang kaya keratin pada tubuh dan muncul sebagai garis putih pada kuku jari tangan dan kaki, yang disebut *Mee's lines* (Fincher and Koerker 1987; Khan et al. 2003; Milton et al. 2003; Yoshida et al. 2004).

Ketidaknormalan kromosom, stres oksidatif, dan faktor pertumbuhan yang terganggu menjadi dasar dari beberapa perubahan ini (Kitchin 2001; Yu et al. 2006). Arsen memicu produksi *reactive oxygen species* (ROS) di kulit dan menyebabkan penumpukan protein yang tidak terlipat dengan benar di *endoplasmic reticulum* (ER) dan menyebabkan ER stres (Liu et al. 2001, 2005; Srivastava et al. 2013). Dalam kondisi stres, chaperone GRP78 berpisah dari sensor membran ER PERK, IRE1 α , dan ATF6 α (Gardner et al. 2013), yang menyebabkan fosforilasi atau aktivasi proteolisis. IRE1 α yang teraktivasi berfungsi sebagai nuklease dan memotong

XBP-1, yang dapat memulai banyak jalur sinyal dan akhirnya mengaktifkan gen target *Unfolded protein response* (UPR) di kulit. Selain itu, ROS yang diinduksi arsen juga dapat mengaktifkan p38 MAP kinase dan protein turunannya MAPKAPK-2 (Zhang and Kaufman 2004). Oleh karena itu, UPR dan p38 MAP kinase dianggap bertanggung jawab atas timbulnya peradangan pada kulit (Li et al. 2011).

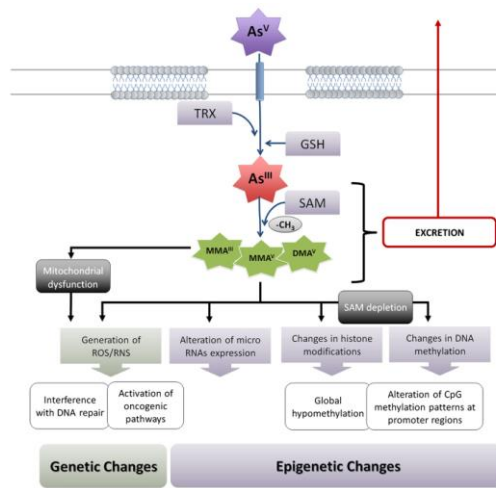
1.3.7. Risiko kanker

Potensi karsinogenik arsen telah disadari lebih dari 110 tahun yang lalu oleh Hutchison, yang mengamati jumlah yang tidak biasa dari kanker kulit terjadi pada pasien yang diobati untuk berbagai penyakit dengan arsen medis (Khairul et al. 2017). Badan Internasional untuk Riset Kanker (IARC) serta Badan Perlindungan Lingkungan Amerika Serikat (EPA) telah mengklasifikasikan arsen sebagai karsinogen berdasarkan studi epidemiologi (Khairul et al. 2017).

Agen karsinogenik diklasifikasikan sebagai genotoksik atau non-genotoksik. Arsen anorganik adalah karsinogenik genotoksik tidak langsung pada paru-paru, kulit, dan beberapa organ internal manusia. Arsen anorganik lemah dalam merangsang mutasi gen pada lokus tertentu. Aksi biokimia dari karsinogenitas arsen anorganik meliputi penghambatan enzim perbaikan DNA dan metilasi DNA, gangguan dinamika tubulin dan mitosis, induksi stres oksidatif, dan

mempromosikan imortalisasi klon sel. Genotoksisitas arsen anorganik meliputi kelainan kromosom struktural dan numerik, peningkatan kromatid saudari, amplifikasi gen, dan transformasi sel. Oleh karena itu, arsen kemungkinan merupakan promotor atau progresor daripada karsinogen sejati. Arsen telah dikaitkan dengan kanker paru-paru pada pekerja unit manufaktur dan orang yang bekerja pada industri yang menggunakan pestisida, bahan kimia, dan daerah peleburan logam yang mengandung arsen (Prakash and Verma 2021).

Karsinogenesis arsen adalah masalah utama yang mempengaruhi berbagai organ manusia. Studi epidemiologi yang dilakukan di berbagai negara telah menunjukkan hubungan yang saling berkaitan antara paparan lingkungan, pekerjaan, dan paparan medis jutaan orang di seluruh dunia terhadap arsen anorganik dan peningkatan risiko kanker kulit, paru-paru, kandung kemih, ginjal, prostat, hati, dan tempat lainnya. Meskipun mekanisme molekuler yang tepat dari karsinogenesis arsen belum sepenuhnya dipahami, perkembangan karsinogenesis oleh arsen dianggap terkait dengan transduksi sinyal intraseluler, aktivasi faktor transkripsi, dan ekspresi gen yang abnormal (Khairul et al. 2017).



Gambar 1. 10 Mekanisme karsinogenesis yang dipicu oleh arsen

Di sisi lain, peningkatan stres oksidatif oleh senyawa arsen adalah salah satu penyebab utama karsinogenesis yang disebabkan oleh arsen. Telah dilaporkan bahwa beberapa metabolit arsen (misalnya, DMA^V dan TMAO^V) menyebabkan peningkatan *8-hydroxydeoxyguanosine* melalui generasi ROS, merangsang proliferasi sel, dan menyebabkan karsinogenesis. Selain itu, arsen merangsang jalur transduksi sinyal MAPK yang mengubah profil ekspresi gen melalui AP-1 dan NF- κ B dan menyebabkan kanker. Arsen menyebabkan aktivasi kinase adhesi fokal yang mengatur berbagai jalur sinyal *downstream* (misalnya, EGFR, ERK, kaderin) karsinogenesis. Selain itu, arsen dapat merusak DNA atau mengubah pola metilasi, merangsang angiogenesis, mengganggu siklus sel,

menghambat apoptosis fisiologis, dan menyebabkan kanker kulit, kandung kemih, dan paru-paru. Meskipun mekanisme seluler oleh arsen yang menyebabkan kanker masih belum diketahui, secara kolektif stres oksidatif, efek genotoksik, ekspresi faktor pertumbuhan, dan hilangnya mekanisme perbaikan DNA diperkirakan sebagai model yang mungkin dari karsinogenik arsen (Khairul et al. 2017).

1.3.8. Risiko Gangguan Paru

Efek arsen anorganik dalam bentuk partikel udara (terutama arsen trioksida) terhadap sistem pernapasan biasanya terjadi di area industri. Awalnya, terlihat lesi pada selaput lendir sistem pernapasan termasuk iritasi pada mukosa hidung, laring, bronkus, dan kemudian perforasi septum hidung. Paparan arsen anorganik dalam bentuk mentah dan terrefinasi menyebabkan rinitis faringolaringitis, bronkitis trakea, dan kekurangan oksigen paru akibat lesi emfisematosa. Batuk kronis, penyakit bronkopulmoner, bronkitis asma, asma, dan tingginya angka batuk kronis adalah komplikasi umum dari toksisitas arsen dalam air tanah (Prakash and Verma 2021).

1.3.9. Risiko Gastrointestinal

Toksisitas yang disebabkan arsen pada saluran gastrointestinal merusak sel epitel; menyebabkan iritasi saluran pencernaan yang meliputi bibir terbakar, sulit menelan, haus, mual, dan beberapa kram. Kadang-

kadang, toksisitas akut pada saluran pencernaan yang parah dapat menyebabkan kematian.(Prakash and Verma 2021).

Tanda klinis dampak arsen anorganik yaitu iritasi saluran gastrointestinal, termasuk mual, muntah, diare, dan nyeri perut, diamati pada semua kasus paparan dosis tinggi jangka pendek dan dosis rendah jangka panjang (Uede and Furukawa 2003; Vantroyen et al. 2004). Lesi yang menyebabkan pendarahan pada gastrointestinal telah dilaporkan dalam studi hewan. Misalnya, seekor monyet yang diberi makan dengan 6 mg As kg⁻¹ per hari selama kurang lebih 1 bulan ditemukan, saat otopsi, meninggal karena peradangan akut dan pendarahan pada usus kecil (Heywood and Sortwell 1979).

Saluran pencernaan tampaknya menjadi target toksisitas utama dari arsen organik setelah paparan oral terhadap MMA. Pemberian 80 mg kg⁻¹ arsen organik menyebabkan muntah, nyeri perut, gangguan usus yang hiperaktif, dan diare (Lee et al. 1995). Dosis 72,4 mg MMA kg⁻¹ per hari menyebabkan penebalan dinding, edema, dan mukosa yang berdarah, nekrotik, ulseratif, atau perforasi pada usus besar, serta peningkatan signifikan insiden metaplasia skuamosa pada sel penyerap epitel kolomari di kolon dan rektum. Metaplasia skuamosa juga diamati pada kolon mencit yang terpapar secara kronis dengan 67 mg MMA kg⁻¹ per hari (Arnold et al. 2003)

1.3.10. Risiko obesitas

Penelitian yang dilakukan secara *in-vivo* dan *in-vitro* telah memperlihatkan hasil efek paparan arsen terhadap jaringan adiposa dan patogenesis dari obesitas. Baru-baru ini telah ditunjukkan bahwa arsen secara signifikan mengurangi ukuran adiposit atau jaringan adiposa putih. Garciafigueroa dkk. telah menggambarkan penurunan signifikan dalam ekspresi adiponektin dan leptin pada adiposit yang berasal dari *primary human mesenchymal stem cells* (hMSC) yang terpapar arsen selama 72 jam. Selain itu, tingkat asam ribonukleat (mRNA) adiponektin berkurang pada hMSC yang terpapar dosis rendah (0,1–2,5 mM) arsenit selama 12 hari pada awal proses diferensiasi. Kandungan mencit yang terpapar arsenit natrium dengan kadar rendah (10 ppb) menunjukkan penurunan signifikan dalam adiponektin selama bulan pertama setelah kelahiran. Berat lahir rendah adalah salah satu faktor risiko utama untuk obesitas dan gangguan metabolisme lainnya pada masa dewasa. Oleh karena itu, pengaruh fungsi arsen mungkin terkait dengan induksi obesitas (Farkhondeh et al. 2019).

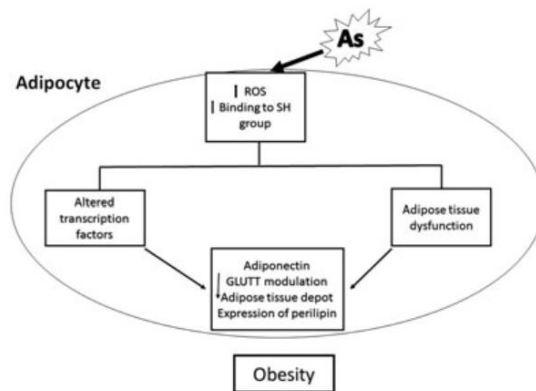
Penelitian terbaru telah menunjukkan bahwa air minum yang terkontaminasi arsen meningkatkan tingkat leptin dalam serum, jaringan plasenta, dan darah tali pusat pada keturunan tikus betina dan wanita hamil. Diperkirakan bahwa peningkatan kadar leptin dalam darah tali pusat terkait dengan berat lahir tinggi dan juga risiko obesitas di masa depan. Penelitian lebih

lanjut juga telah membuktikan bahwa paparan arsenit dosis rendah (hingga 2 mM) selama 8 minggu menurunkan ekspresi transporter glukosa tipe 4 (GLUT-4) setelah stimulasi insulin pada adiposit 3T3-L1 yang siap untuk berdiferensiasi (Farkhondeh et al. 2019).

Studi in-vitro menunjukkan bahwa inkubasi adiposit dengan arsen mengganggu beberapa jalur metabolik. Secara khusus, telah terbukti bahwa paparan arsen menyebabkan penumpukan arsen yang signifikan di jaringan adiposa dan penurunan ukuran dan ekspresi perilipin (PLIN1) di jaringan adiposa epididimal serta peningkatan penumpukan lemak ektopik perivaskular di otot rangka pada mencit. Studi in-vitro lain menunjukkan bahwa paparan arsen menyebabkan pengurangan akumulasi lipid (tergantung dosis) pada sel 3T3-L1, 3T3-F442A, dan C3H 10T1/2 pada tahap diferensiasi praadiposit. Juga diamati bahwa paparan arsen secara signifikan memodifikasi ekspresi aktivator adipogenesis, *peroxisome proliferator-activator receptor gamma* (PPAR γ), dan *CCAAT/enhancer-binding protein alpha* (C/EBP α) (Farkhondeh et al. 2019).

Efek yang menonjol dari arsen telah diteliti pada metabolisme karbohidrat dalam adiposit. Paparan arsenit natrium (10 mM), monometilarsonat trivalen (MMA; 5 mM), dan arsenat natrium (arsen pentavalen; 1 mM) selama 4 jam mengurangi penyerapan glukosa dalam adiposit 3T3-L1. Dosis lebih rendah arsen (20-50 mM arsenit natrium atau 1-2 mM trivalen MMA) secara signifikan mengurangi penyerapan glukosa yang

dirangsang oleh insulin. Penghambatan jalur sinyal insulin PDK-1/Akt dengan mengganggu fosforilasi Akt pada Ser473 dan Thr308 dapat menyebabkan penurunan penyerapan glukosa yang dirangsang oleh insulin, dan pada gilirannya mengurangi translokasi GLUT4 dari kompartemen perinukleus ke membran plasma sebagai respons terhadap insulin (Farkhondeh et al. 2019).



Gambar 1. 11 Mekanisme toksisitas arsen yang terlibat dalam obesitas

Mekanisme pada 1.11 mengurangi efek stres oksidatif melalui penurunan signifikan dalam ekspresi deasetilase mitokondria Sirt3 dan juga mengurangi aktivitas pengikatan faktor transkripsi terkaitnya, *forkhead box O3* (FOXO3a), ke promotor gen PPAR γ koaktivator (PGC)-1a. Oleh karena itu, temuan-temuan ini mendukung bahwa arsen dapat mengatur metabolisme jaringan adiposa dan memicu sindrom metabolik terkait obesitas. Paparan arsen juga terbukti menghambat adipogenesis, meningkatkan lipolisis,

serta menurunkan tingkat adiponektin dan leptin dalam serum. Modulasi arsen pada jaringan adiposa mungkin dilakukan melalui regulasi gen yang terlibat dalam adipogenesis seperti Sirt3 dan FOXO3, yang mengatur stres oksidatif dan mengurangi laju respirasi mitokondria di jaringan adiposa. Arsen dapat meningkatkan ekspresi CHOP10, yang pada gilirannya berperan efektif dalam induksi diabetes dengan mengganggu regulasi adipogenesis. Arsen juga menghambat adipogenesis dengan mengurangi droplet lipid dan meningkatkan lipolisis (Farkhondeh et al. 2019).

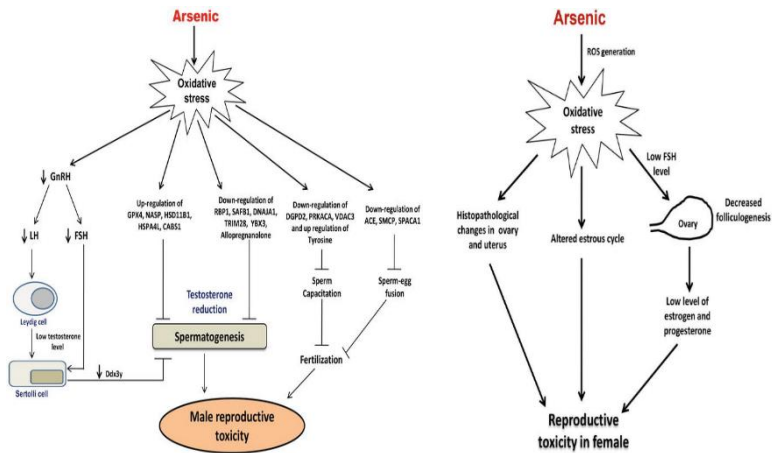
Berat badan mencit yang terpapar arsenit natrium 100 µg/L dalam kandungan hingga 13 minggu setelah kelahiran meningkat dibandingkan dengan kontrol mulai usia 5 minggu. Penghambatan adipogenesis oleh arsen dapat menyebabkan lipodistrofi dan resistensi insulin. Namun, mekanisme molekuler masih perlu diperjelas lagi. Di sisi lain, obesitas yang disebabkan oleh arsen dapat mempercepat perkembangan resistensi insulin. Pada kondisi lipodistrofi yang disebabkan oleh arsen maupun pada kondisi obesitas, penumpukan lemak ektopik dapat diamati di jaringan adiposa perifer (Farkhondeh et al. 2019).

1.3.11. Risiko kesehatan reproduksi

Studi pada hewan telah menunjukkan bahwa aktivitas reproduksi tidak terpengaruh pada tikus yang

menerima dosis 8 mg As_2O_3 mulai 14 hari sebelum kawin. Evaluasi aktivitas reproduksi meliputi indeks perkawinan, indeks kesuburan, dan indeks interval prakawin (waktu sebelum kawin).

Studi yang lebih komprehensif dalam tiga generasi mengenai paparan arsen melalui air minum pada mencit mengungkapkan peningkatan signifikan dalam kejadian anak-anak yang sedikit dan kecenderungan terhadap jumlah anak per anak-anak yang lebih kecil dalam tiga generasi kelompok yang terpapar. Kesimpulan ini baru-baru ini dikonfirmasi oleh studi lain menunjukkan terjadi perubahan pada beberapa titik akhir di sistem reproduksi, termasuk terjadinya penurunan pada berat rahim dan indung telur serta terjadinya penurunan aktivitas peroksidase pada uterus dan ovarium; penghambatan enzim steroidogenesis dan penurunan pada kadar estradiol dibandingkan dengan kelompok kontrol (Jomova et al. 2011). Secara umum, dampak Arsen terhadap sistem reproduksi disajikan pada gambar 1.12.

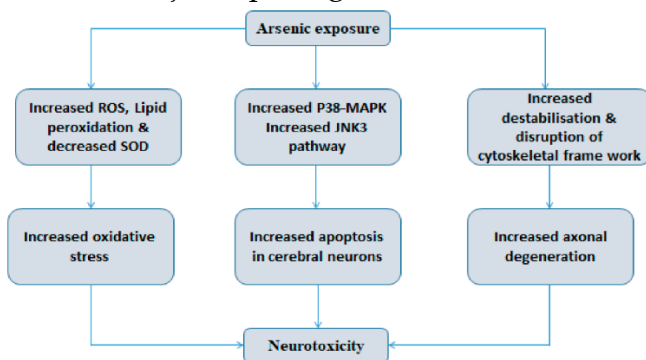


Gambar 1. 12 Gambaran skematis tentang dampak arsenik terhadap sistem reproduksi

1.3.12. Arsen sebagai Neurotoksisitas

Baik komponen perifer maupun pusat dari sistem saraf dapat mengalami kerusakan akibat arsen. Efek buruk dari paparan kronis terhadap arsen dari air yang diminum terhadap sistem saraf adalah kerusakan saraf perifer yang dapat pulih kembali. Paparan arsen anorganik dalam jangka waktu yang lama berhubungan dengan penyakit serebrovaskular, infark serebral, dan neuropati perifer, yang serupa dengan sindrom *Guillain-Barre*. Paparan arsen kronis dapat menyebabkan keterbelakangan mental dan kelainan perkembangan seperti kelainan fisik, kognitif, psikologis, sensorik, serta gangguan bicara. Paparan arsen melalui air minum terkait dengan persepsi visual pada anak-anak, tetapi tidak dengan integrasi motorik visual, dan mengurangi fungsi intelektual pada anak-anak. Selain masalah-masalah tersebut, penyakit

arsenosis dapat menyebabkan kerusakan psikologis dan memengaruhi kesehatan mental. Efek lain dari paparan arsen termasuk perubahan perilaku, kebingungan, disorientasi, kehilangan ingatan, dan gangguan kognitif (Khairul et al. 2017). Secara umum, Arsen sebagai neurotoksik disajikan pada gambar 1.13.



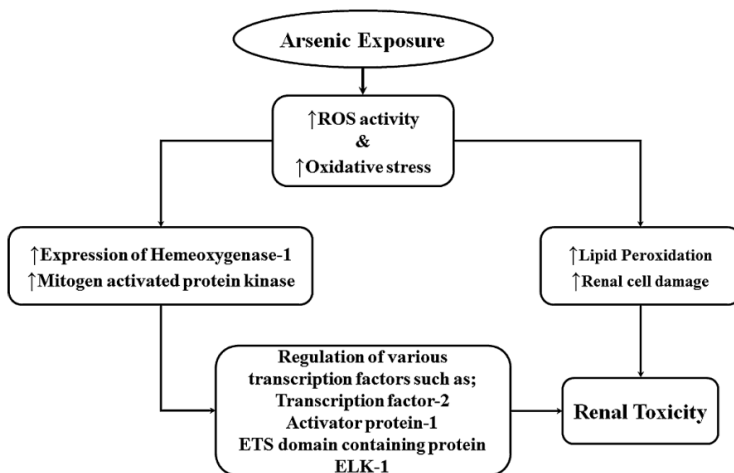
Gambar 1. 13 Tiga jalur neurotoksisitas yang disebabkan oleh arsen

1.3.13. Arsen sebagai Nefrotoksisitas

Sudah diketahui bahwa paparan arsen dapat menyebabkan nefrotoksisitas pada mamalia. Seperti hati, ginjal akan mengumpulkan arsen dalam keadaan paparan berulang. Ginjal merupakan jalur utama ekskresi arsen, serta tempat utama konversi arsen pentavalen menjadi arsen trivalen yang lebih beracun dan kurang larut. Kerusakan ginjal bersifat sekunder dan terjadi karena penyumbatan nefron oleh sisa-sisa hemolitik (Prakash and Verma 2021).

Prevalensi penyakit ginjal kronis berhubungan terbalik dengan jumlah konsentrasi arsen anorganik dan metilasi dalam urine, terutama konsentrasi arsen anorganik. Secara prospektif, konsentrasi arsen anorganik ditambah dengan metilasi dalam urine, terutama konsentrasi monometilarsinat dan dimetilarsinat, berhubungan positif dengan kejadian nefrotoksitas. Di antara tiga senyawa arsen trivalen (iAs^{III} , MMA^{III} , dan DMA^{III}), MMA^{III} telah menunjukkan efek sitotoksik yang lebih kuat pada sel urotelial manusia *in vitro*. Selain itu, bukti terbaru juga menunjukkan bahwa paparan arsen selama perkembangan mempengaruhi karsinogenesis ginjal pada sel punca. Tokar dkk. melaporkan bahwa arsen menargetkan sel punca multipoten dan mereka menemukan bahwa paparan arsen jangka panjang dapat menyebabkan transformasi karsinogenik sel punca, hal ini menunjukkan bahwa penargetan sel punca selama tahap awal kehidupan mungkin menjadi kunci dalam perkembangan kanker yang disebabkan oleh arsen pada ginjal. Selanjutnya, hasil menarik telah ditemukan ketika tikus terpapar DMA^V menyebabkan perkembangan karsinogenesis pada kandung kemih namun, karsinogen proksimat maupun mekanisme aksi yang mendasari perkembangan kanker belum diidentifikasi. Walaupun begitu, metabolit yang ditemukan dalam urine tikus yang terpapar DMA^V termasuk *methylated oxoarsenicals* (misalnya, DMA^{III} dan $TMAO^V$) dan *methylated thioarsenicals* (misalnya,

dimethylmonothioarsinic acid; DMMTA^v) berpotensi sebagai karsinogen proksimat (Khairul et al. 2017). Secara umum, Arsen sebagai nefrotoksik disajikan pada gambar 1.14.



Gambar 1. 14 Mekanisme toksisitas ginjal yang disebabkan oleh arsen (Mohammed Abdul et al. 2015)

1.4. Simpulan

Salah satu logam berat yang dapat membahayakan lingkungan dan kesehatan manusia adalah Arsen (As). Dalam kadar tertentu arsen merupakan zat yang penting bagi beberapa hewan dan tanaman. Sumber arsen terbagi dua yaitu yang berasal dari alam (debu vulkanik, letusan gunung berapi, kebakaran hutan, pelapukan batuan dan beberapa mineral) dan bersumber dari antropogenik

(pemrosesan logam, dari pembuatan energi, pertanian, pengawetan kayu, obat-obatan, limbah, dan industri).

Ambang batas arsen yang diperbolehkan adalah 0,01 mg/l pada air untuk di minum, 1mg/kg dalam ikan, kerang/moluska dan udang, dan 0,0012 mg/l pada biota laut. Jalur utama arsen masuk ke tubuh manusia melalui makanan dan air dikonsumsi. Arsen yang mencemari lingkungan akan terakumulasi dan terendap di perairan. Proses metabolisme bahan-bahan yang berbahaya secara biologis melalui proses rantai makanan disebut sebagai bioakumulasi. Bioakumulasi dapat menyebabkan biomagnifikasi, di mana konsentrasi logam-logam tersebut cenderung meningkat seiring naiknya posisi dalam rantai makanan. Senyawa arsen organik dikeluarkan lebih cepat daripada senyawa anorganik, meskipun keduanya memiliki waktu paruh yang pendek dalam hitungan jam, dengan kurang dari 10% arsen organik diekskresikan melalui feses dan hingga 80% diekskresikan melalui urin dalam waktu sekitar 3 hari.

Arsen lebih dikenal sebagai zat beracun daripada sebagai komponen esensial. Toksisitas akibat arsen dibagi dua menjadi karsinogenik dan non karsinogenik. Dampak arsen terhadap manusia yaitu dapat menyebabkan kemunculan diabetes melitus, dapat merusak hati, merusak darah, mengganggu fungsi jantung dan pembuluh darah, sebagai nefrotoksisitas

dan neurotoksisitas, merusak protein, menyebabkan masalah kulit, memicu munculnya kanker, mengganggu fungsi paru-paru dan gastrointestinal, menyebabkan obesitas dan mengganggu reproduksi.

DAFTAR PUSTAKA

- Afifah NA, Notodarmojo S. Identifikasi sebaran logam berat Arsen (As) dari sistem panas bumi pada air tanah dangkal dengan metode kriging. *Jurnal Teknik Lingkungan*. 2018;24(1):27–40.
- Ananda Putri N, Ikhtiar M, Gafur A. Bioakumulasi Logam Berat Arsen dalam Kerang Darah (*Anadara Granosa*) dan Sedimen di Muara Sungai Tallo Makassar. *Window of Public Health Journal*. 2021;1(6):684–91.
- Arnold LL, Eldan M, Van Gemert M, Capen CC, Cohen SM. Chronic studies evaluating the carcinogenicity of monomethylarsonic acid in rats and mice. *Toxicology*. 2003;190(3):197–219.
- Bornhorst J, Ebert F, Lohren H, Humpf HU, Karst U, Schwerdtle T. Effects of manganese and arsenic species on the level of energy related nucleotides in human cells. *Metallomics*. 2012;4(3):297–306.
- Carter DE, Aposhian HV, Gandolfi AJ. The metabolism of inorganic arsenic oxides, gallium arsenide, and arsine: A toxicochemical review. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2003;193(3):309–34.

- Ebele B. Mechanisms of arsenic toxicity and carcinogenesis. *African Journal of Biochemistry Research*. 2009;3(5):232–7.
- Falnoga I, Pevec AZ, Šlejkovec Z, Žnidarič MT, Zajc I, Jurković Mlakar S, et al. Arsenic trioxide (ATO) influences the gene expression of metallothioneins in human glioblastoma cells. *Biol Trace Elem Res*. 2012;149(3):331–9.
- Farkhondeh T, Samarghandian S, Azimi-Nezhad M. The role of arsenic in obesity and diabetes. *J Cell Physiol*. 2019;234(8):12516–29.
- Fincher RME, Koerker RM. Long-term survival in acute arsenic encephalopathy. Follow-up using newer measures of electrophysiologic parameters. *Am J Med*. 1987;82(3):549–52.
- Gardner BM, Pincus D, Gotthardt K, Gallagher CM, Walter P. Endoplasmic reticulum stress sensing in the unfolded protein response. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5(3):1–15.
- Garellick H, Jones H, Dybowska A, Valsami-Jones E. Arsenic pollution sources. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2008;197: 17–60.
- Ghosh D, Ghosh A, Bhadury P. Arsenic through aquatic trophic levels: effects, transformations and biomagnification—a concise review. *Geosci Lett*. 2022;9(1):1–17.

- Gómez-Ariza JL, Sánchez-Rodas D, Giráldez I, Morales E. A comparison between ICP-MS and AFS detection for arsenic speciation in environmental samples. *Talanta*. 2000;51(2):257–68.
- He X, Ma Q. Induction of metallothionein I by arsenic via metal-activated transcription factor 1. Critical role of C-terminal cysteine residues in arsenic sensing. *Journal of Biological Chemistry*. 2009;284(19):12609–21.
- Heywood R, Sortwell RJ. Arsenic intoxication in the rhesus monkey. *Toxicol Lett*. 1979;3(3):137–44.
- Hubaux R, Becker-Santos DD, Enfield KSS, Rowbotham D, Lam S, Lam WL, et al. Molecular features in arsenic-induced lung tumors. *Mol Cancer*. 2013;12(1):1–11.
- Istarani Festri dan Ellina S. Pandebesie. Studi Dampak Arsen (As) dan Kadmium (Cd) terhadap Penurunan Kualitas Lingkungan. *Jurnal Teknik Pomits*. 2014;3(1):D53–8.
- Irnawati, I.; Idroes, R., Zulfiani, U., Akmal, M., Suhartono, E., Idroes, G.M., Muslem, M., Lala, A., Yusuf, M., Saiful, S., et al. Assessment of Arsenic Levels in Water, Sediment, and Human Hair around Ie Seu'um Geothermal Manifestation Area, Aceh, Indonesia. *Water* 2021, 13, 2343.
- Irnawati I, Idroes R, Akmal M et al. Effect of arsenic exposure on MDA, SOD, H₂O₂, and TNF- α levels of

- uterus homogenate of female Sparague-Dawleys rats. *F1000Research* 2023, 12:108
- Javaid A, Akbar I, Javed H, Khan U, Iftikhar H, Zahra D, et al. Role of Heavy Metals in Diabetes: Mechanisms and Treatment Strategies. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2021;31(3):65–80.
- Jomova K, Jenisova Z, Feszterova M, Baros S, Liska J, Hudecova D, et al. Arsenic: Toxicity, oxidative stress and human disease. *Journal of Applied Toxicology.* 2011;31(2):95–107.
- Karachaliou C, Sgourou A, Kakkos S, Kalavrouziotis I. Arsenic exposure promotes the emergence of cardiovascular diseases. *Rev Environ Health.* 2022;37(4):467–86.
- Khairul I, Wang QQ, Jiang YH, Wang C, Naranmandura H. Metabolism, toxicity and anticancer activities of arsenic compounds. *Oncotarget.* 2017;8(14):23905–26.
- Khan MMH, Sakauchi F, Sonoda T, Washio M, Mori M. Magnitude of arsenic toxicity in tube-well drinking water in bangladesh and its adverse effects on human health including cancer: Evidence from a review of the literature. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2003;4(1):7–14.
- Kitchin KT. Recent advances in arsenic carcinogenesis: Modes of action, animal model systems, and

- methylated arsenic metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001;172(3):249–61.
- Lee DC, Roberts JR, Kelly JJ, Fishman SM. Whole-bowel irrigation as an adjunct in the treatment of radiopaque arsenic. *American Journal of Emergency Medicine.* 1995;13(2):244–5.
- Lee PC, Ho IC, Lee TC. Oxidative stress mediates sodium arsenite-induced expression of heme oxygenase-1, monocyte chemoattractant protein-1, and interleukin-6 in vascular smooth muscle cells. *Toxicological Sciences.* 2005;85(1):541–50.
- Li C, Wang J, Yan B, Miao AJ, Zhong H, Zhang W, et al. Progresses and emerging trends of arsenic research in the past 120 years. *Crit Rev Environ Sci Technol.* 2021;51(13):1306–53.
- Li C, Xu J, Li F, Chaudhary SC, Weng Z, Wen J, et al. Unfolded protein response signaling and MAP kinase pathways underlie pathogenesis of arsenic-induced cutaneous inflammation. *Cancer Prevention Research.* 2011;4(12):2101–9.
- Liu S, Sun Q, Wang F, Zhang L, Song Y, Xi S, et al. Arsenic induced overexpression of inflammatory cytokines based on the human urothelial cell model in vitro and urinary secretion of individuals chronically exposed to arsenic. *Chem Res Toxicol.* 2014;27(11):1934–42.

- Liu SX, Athar M, Lippai I, Waldren C, Hei TK. Induction of oxyradicals by arsenic: Implication for mechanism of genotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(4):1643–8.
- Liu SX, Davidson MM, Tang X, Walker WF, Athar M, Ivanov V, et al. Mitochondrial damage mediates genotoxicity of arsenic in mammalian cells. *Cancer Res*. 2005;65(8):3236–42.
- Mabuat JC, Maddusa SS, Boky H, Kesehatan F, Universitas M, Ratulangi S. Analisis Kandungan Logam Berat Timbal Pada Air, Ikan, Kerang Dan Sedimen Di Aliran Sungai Tondano Tahun 2017. *Kesmas*. 2017;6(3):1–10.
- Martínez-Castillo M, García-Montalvo EA, Arellano-Mendoza MG, Sánchez-Peña L del C, Soria Jasso LE, Izquierdo-Vega JA, et al. Arsenic exposure and non-carcinogenic health effects. *Hum Exp Toxicol*. 2021 Dec 1;40(12_suppl):S826–50.
- McCarty KM, Hanh HT, Kim KW. Arsenic geochemistry and human health in South East Asia. *Rev Environ Health*. 2011;26(1):71–8.
- Melamed D. Monitoring arsenic in the environment: A review of science and technologies with the potential for field measurements. *Anal Chim Acta*. 2005;532(1):1–13.
- Milton AH, Hasan Z, Rahman A, Rahman M. Non-cancer effects of chronic arsenicosis in Bangladesh:

- Preliminary results. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2003;38(1):301–5.
- Mohammed Abdul KS, Jayasinghe SS, Chandana EPS, Jayasumana C, De Silva PMCS. Arsenic and human health effects: A review. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015 Nov;40(3):828–46.
- Mor Fi, Kursun O EN. Effects of Heavy Metals Residues on Human Health. *J Fac Vet Med.* 2014;28(1):59–65.
- Nriagu JO, Bhattacharya P, Mukherjee AB, Bundschuh J, Zevenhoven R, Loepfert RH. Arsenic in soil and groundwater: an overview. *Trace Metals and other Contaminants in the Environment.* 2007;9.
- Paul DS, Harmon AW, Devesa V, Thomas DJ, Stýblo M. Molecular mechanisms of the diabetogenic effects of arsenic inhibition of insulin signaling by arsenite and methylarsonous acid. *Environ Health Perspect.* 2007;115(5):734–42.
- Paul S, Banerjee N, Chatterjee A, Sau TJ, Das JK, Mishra PK, et al. Arsenic-induced promoter hypomethylation and over-expression of ERCC2 reduces DNA repair capacity in humans by non-disjunction of the ERCC2-Cdk7 complex. *Metallomics.* 2014;6(4):864–73.
- Prakash S, Verma AK. Arsenic: It's Toxicity And Impact On Human Health. *International Journal of Biological Innovations.* 2021;03(01):38–47.

- Roy P, Saha A. Metabolism and toxicity of arsenic: A human carcinogen. *Curr Sci*. 2002;82(1):38–45.
- Rumampuk NDC, Warouw V. Bioakumulasi total merkuri, arsen, kromium, cadmium, timbal di Teluk Totok dan Teluk Buyat, Sulawesi Utara. *Jurnal LPPM Bidang Sains dan Teknologi*. 2015;2(2):49–59.
- Saha KC. Diagnosis of arsenicosis. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*. 2003;38(1):255–72.
- Said NI. Metoda penghilangan logam berat (As, Cd, Cr, Ag, Cu, Pb, Ni Dan Zn) di dalam air limbah industri. *Jai*. 2010;6(2):136–48.
- Schwerdtle T, Walter I, Hartwig A. Arsenite and its biomethylated metabolites interfere with the formation and repair of stable BPDE-induced DNA adducts in human cells and impair XPAzf and Fpg. *DNA Repair (Amst)*. 2003;2(12):1449–63.
- Smith E, Smith J, Smith L, Biswas T, Correll R, Naidu R. Arsenic in Australian environment: An overview. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*. 2003;38(1):223–39.
- Srivastava RK, Li C, Chaudhary SC, Ballestas ME, Elmets CA, Robbins DJ, et al. Unfolded protein response (UPR) signaling regulates arsenic trioxide-mediated macrophage innate immune function disruption. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013;272(3):879–87.

- Suryono CA, Indardjo A. Logam Berat Mercury (Hg) dan Arsen (As) pada Hasil Tangkapan Nelayan Pesisir Semarang dan Tegal Jawa Tengah. *Jurnal Kelautan Tropis*. 2022;25(3):456–62.
- Suryono CA, Sabdono A, Subagiyo S. Bioakumulasi Arsen (As) dan Merkuri (Hg) pada Bivalvia dari Pesisir Sekitar Demak dan Surabaya Indonesia. *Jurnal Kelautan Tropis*. 2019;22(2):157–64.
- Suryono CA, Widada S, Rochaddi B, Subagiyo S, Setyati WA, Susilo ES. Kontaminasi Arsen, Merkuri Dan Magnesium Pada Air Laut Sedimen Dan Anadara Inaequivalvis (Mollusca: Bivalvia, Bruguiera, 1792) Di Perairan Brebes, Indonesia. *Jurnal Kelautan Tropis*. 2018;21(2):150–4.
- Tchounwou PB, Centeno JA, Patlolla AK. Arsenic toxicity, mutagenesis, and carcinogenesis - A health risk assessment and management approach. *Mol Cell Biochem*. 2004;255(1–2):47–55.
- Thakur M, Rachamalla M, Niyogi S, Datusalia AK, Flora SJS. Molecular mechanism of arsenic-induced neurotoxicity including neuronal dysfunctions. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):47–55.
- Tokar EJ, Kojima C, Waalkes MP. Methylarsonous acid causes oxidative DNA damage in cells independent of the ability to biomethylate inorganic arsenic. *Arch Toxicol*. 2014;88(2):249–61.

- Uede K, Furukawa F. Skin manifestations in acute arsenic poisoning from the Wakayama curry-poisoning incident. *British Journal of Dermatology*. 2003;149(4):757–62.
- Vantroyen B, Heilier JF, Meulemans A, Michels A, Buchet JP, Vanderschueren S, et al. Survival after a lethal dose of arsenic trioxide. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42(6):889–95.
- Wang N, Ye Z, Huang L, Zhang C, Guo Y, Zhang W. Arsenic Occurrence and Cycling in the Aquatic Environment: A Comparison between Freshwater and Seawater. *Water (Switzerland)*. 2023;15(1):147.
- Widaningrum, Miskiyah, Suismono. Bahaya Kontaminasi Logam Berat Dalam Sayuran dan Alternatif Pencegahan Cemarannya. *Buletin Teknologi Pascapanen Pertanian*. 2007;3(1):1–8.
- Yoshida T, Yamauchi H, Fan Sun G. Chronic health effects in people exposed to arsenic via the drinking water: Dose-response relationships in review. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;198(3):243–52.
- Yu HS, Liao WT, Chai CY. Arsenic carcinogenesis in the skin. Vol. 13, *Journal of Biomedical Science*. 2006. p. 657–66.
- Zhang K, Kaufman RJ. Signaling the unfolded protein response from the endoplasmic reticulum. Vol. 279, *Journal of Biological Chemistry*. 2004. p. 25935–8.

- Zhang XW, Yan XJ, Zhou ZR, Yang FF, Wu ZY, Sun H Bin, et al. Arsenic trioxide controls the fate of the PML-RAR α oncoprotein by directly binding PML. *Science* (1979). 2010;328(5975):240–3.
- Zhao L, Chen S, Jia L, Shu S, Zhu P, Liu Y. Selectivity of arsenite interaction with zinc finger proteins. *Metallomics*. 2012;4(9):988–94.

BAB II. KADMIUM

2.1. Pendahuluan

Kadmium (Cd) adalah logam berat yang berasal dari aktivitas alam dan manusia. Apabila dilepaskan ke tanah dan badan air akan diserap dan terakumulasi pada tumbuhan dan hewan yang apabila dikonsumsi dapat membahayakan kesehatan manusia (Genchi et al, 2020).

Kadmium merupakan unsur paling melimpah keenam puluh tujuh di kerak bumi. Cd memiliki nomor atom 48, berat atom 112,41; densitas 8,64 g/cm³; titik leleh 320,9 °C; titik didih 767 °C termasuk golongan XII dari tabel periodik unsur kimia (tabel 2.1). Kadmium berupa logam lunak berwarna putih keperakan, berkilau dan ulet. Kadmium memiliki kemiripan dengan seng dan merkuri baik secara sifat fisik dan kimia. Kadmium tahan terhadap korosi, tidak larut dalam air dan tidak mudah terbakar. Apabila kadmium terbakar di udara, akan membentuk kadmium oksida. Hidroklorik, sulfur dan asam nitrat melarutkan kadmium dengan membentuk kadmium klorida, kadmium sulfat, dan kadmium nitrat (Genchi et al, 2020).

Tabel 2. 1. Sifat Fisika dan Kimia Cadmium

Nomor atom	48
Berat atom	112.41 u
Jari-jari atom	155 pm
Konfigurasi electron	[Kr]4d105s ²
Titik lebur (°C)	321.07
Titik didih (°C)	767.3
Kepadatan pada 20°C (g/cm ³)	8.65
Potensial reduksi Cd ²⁺ + 2e ⁻ → Cd(s)	-0.40 E°
Panas fusi (kJ/mol)	6.21
Panas penguapan (kJ/mol)	99.6
Keelektronegatifan (skala Pauling)	1.69
Energi ionisasi pertama (kJ/mol)	867.8
energi ionisasi kedua (kJ/mol)	1631.4

Logam kadmium mudah larut dalam asam nitrat dan tidak larut dalam basa. Kadmium dalam bentuk garam sulfat dan klorida relatif lebih larut dalam air, lebih mudah bergerak di dalam tanah dan dapat terbioakumulasi. Senyawa yang kurang larut adalah sulfida, karbonat, fluorida, dan hidroksida (Scheller dan Schubert, 1992; Hossain et al, 2019).

Kadmium termasuk logam berat dengan toksisitas tinggi pada tingkat paparan yang sangat rendah, dan memiliki efek akut dan kronis pada kesehatan dan lingkungan (Hossain et al, 2019).

2.2 Keberadaan Kadmium di Lingkungan

Kadmium tersebar luas di lingkungan, bersumber dari geogenik maupun antropogenik. Sumber kadmium antropogenik yang penting meliputi penambangan, pengendapan emisi pembakaran di atmosfer, produksi bahan kimia, limbah padat dan penggunaan pupuk dan pestisida yang mengandung kadmium. Sumber kadmium geogenik berasal dari erosi, abrasi tanah, kebakaran hutan dan letusan gunung berapi dan dihubungkan dengan sulfida, karbonat, dan fosforit yang mengakibatkan peningkatan konsentrasi kadmium dalam jenis batuan terkait. Kandungan kadmium median kerak adalah 0,2 mg/kg.

2.2.1 Kadmium di tanah

Sumber kadmium tanah sangat kompleks dan pelapukan kimia bahan induk merupakan sumber alami kadmium dalam tanah. Aktivitas manusia seperti pembuangan limbah padat industri, ekstraksi mineral, dan penggunaan pupuk dan pestisida kimia merupakan sumber antropogenik utama kadmium (Li et al, 2022). Di dalam tanah, Cd terdapat pada konsentrasi 0,01-1 mg/kg dengan rata-rata dunia sebesar 0,36 mg/kg. (Kubier et al, 2019)

Kadmium tidak mudah terdegradasi di lingkungan dan sulit untuk dihilangkan dari tanah.

Tanah yang tercemar akan mengakibatkan tercemarnya air tanah disekitarnya.

Pencemaran air tanah oleh kadmium terjadi akibat air limbah yang merembes ke dalam tanah, kemudian menyebar mengikuti aliran air tanah. Logam berat yang terkandung dalam air limbah akan ikut terbawa masuk ke dalam aliran air tanah. Konsentrasi logam berat dalam air tanah relatif rendah, namun semakin lama logam berat akan terakumulasi dalam air tanah sehingga konsentrasinya semakin meningkat. Keadaan ini membahayakan karena logam berat sukar diuraikan dan bersifat akumulatif (Fadhilla dan Purwanti, 2022).

Jika limbah logam berat masuk ke tanah maka temperature air tanah akan meningkat. Temperatur air yang tinggi menandakan banyak ion yang bergerak sehingga konduktivitas listrik juga meningkat. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Sriwahyuni dan Afdal (2021) menunjukkan meskipun tidak terjadi peningkatan konduktivitas listrik tetapi terdapat peningkatan konsentrasi rata-rata logam berat pada bak reservoir PDAM Kota Padang Panjang. Nilai konduktivitas listrik bak Kandang Ditabek tertinggi sebesar 159,1 $\mu\text{S}/\text{cm}$, nilai terendah adalah 156,6 $\mu\text{S}/\text{cm}$ dan bak Lubuk Mato Kuciang antara 120,9 – 126,6 $\mu\text{S}/\text{cm}$. Nilai konsentrasi rata-rata keseluruhan logam berat bak Kandang Ditabek logam Pb sebesar 0,120 mg/L, logam Cu sebesar 0,030

mg/L dan logam Cd sebesar 0,033 mg/L, sedangkan bak Lubuak Mato Kuciang logam Pb sebesar 0,045 mg/L, logam Cu sebesar 0,050 mg/L dan logam Cd sebesar 0,014 mg/L. Konsentrasi logam berat dari hasil penelitian telah melebihi ambang batas standar baku mutu air minum menurut peraturan Menteri Kesehatan RI No. 32 Tahun 2017. Nilai ambang batas yang ditetapkan untuk logam Pb sebesar 0,01 mg/L, logam Cu 0,02 mg/L dan logam Cd sebesar 0,003 mg/L.

Penelitian identifikasi logam berat di lahan pasca tambang timah yang dilakukan oleh Kurnia dan Rohaendi (2022) di Provinsi Kepulauan Bangka Belitung menunjukkan bahwa kadmium terdapat pada setiap lahan bekas tambang timah, sebaran spasial kadmium terdistribusi secara normal. Kadar Cd tanah sebagian besar termasuk kategori sedang dengan kadar 1 – 4 ppm dengan penyebaran mencapai sekitar 83% merata di seluruh Kabupaten di Pulau Bangka. Kandungan kadmium tanah berkisar antara 0,79 mg/kg sampai 7,39 mg/kg.

Wihardjaka dan Harsanti (2018) melakukan penelitian pada gabah padi dan tanah sawah tadah hujan yang diberikan pupuk secara rutin di Kabupaten Pati. Hasil penelitian menunjukkan kandungan kadmium dalam tanah lapisan 0-20 cm mendekati 0,5 ppm yang merupakan batas kritis kadmium dalam tanah, sedangkan pada lapisan tanah 20-40 cm

kandungan kadmium lebih tinggi 45,9 % dibandingkan pada lapisan tanah 0-20 cm.

Penelitian di kota Shantou Provinsi Guangdong Cina menunjukkan bahwa tanah yang terkontaminasi kadmium adalah 7%. Nilai rata-rata kandungan kadmium tanah adalah 0,100 mg/kg, lebih rendah dari nilai ambang baku mutu lingkungan tanah di Cina, tetapi lebih tinggi dari nilai dasar tanah 0,070 mg/kg. Keadaan ini berdampak pada sekitar 10% beras melebihi nilai batas kandungan kadmium 0,200 mg/kg dari standar keamanan pangan nasional (Li et al, 2022)

2.2.2 Kadmium di perairan

Logam kadmium yang berasal dari air limbah kegiatan industri banyak ditemukan diperairan. Selain itu, juga berasal dari kegiatan pertambangan, pembuatan dan penggunaan pupuk fosfat, pembakaran bahan bakar fosil, tumpahan solar dari perahu nelayan, limbah rumah tangga seperti sampah-sampah metabolik dan korosi pipa-pipa air yang mengandung logam berat (Dewi, 2020). Hewan-hewan laut seperti Krustasea dan moluska terakumulasi kadmium dari lingkungan perairan yang terkontaminasi sekitar 1-2 µg /kg (Schaefer et al, 2020).

2.2.3 Kadmium di bahan pangan

Saat terurai ke atmosfer, senyawa kadmium dapat terbawa jarak jauh bahkan akhirnya jatuh ke bumi. Kadmium bergerak dengan mudah melalui tanah dan diserap ke dalam rantai makanan melalui pengambilan tanaman (terutama sayuran berdaun, umbi-umbian, sereal, dan biji-bijian (10 hingga $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$) dan selanjutnya juga ditemukan di hati dan ginjal hewan ($>50 \mu\text{g}/\text{m}^3$) yang mengonsumsi tanaman terkontaminasi.

Di Indonesia telah dilakukan penelitian kadar kadmium dalam beras coklat (beras pecah kulit) $0,04$ mg/kg – $0,39$ mg/kg. Penelitian menunjukkan bahwa kandungan cadmium dalam kacang tanah kurang dari $0,2$ mg/kg, dalam polong-polongan kurang dari $0,1$ mg/kg, dan dalam kedelai (kering) kurang dari $0,2$ mg/kg. Kandungan kadmium pada ikan predator misalnya cucut, tuna, marlin dan lain-lain mencapai hingga $0,6$ mg/kg, namun sebagian besar mendekati $0,5$ mg/kg; pada kerang, moluska dan teripang $< 1,0$ mg/kg (BSN, 2009).

Serapan kadmium dalam gabah pada padi walik jerami lebih tinggi $16-19$ % dibandingkan padi gogorancah. Konsentrasi Cd dalam gabah padi walik jerami yang diberi perlakuan H₀, H₁, H₂, H₃, H₄, H₅ masing-masing adalah $0,15 \pm 0,02$; $0,16 \pm 0,03$; $0,15 \pm 0,08$; $0,13 \pm 0,01$; $0,14 \pm 0,01$; dan $0,06 \pm 0,02$ ppm Cd.

Diet adalah sumber utama paparan kadmium, namun sedikit yang diketahui tentang makanan dan kelompok makanan yang berkontribusi paling besar terhadap asupan kadmium. Rata-rata konsumsi kadmium dalam makanan adalah 4,63 μg /hari, atau 0,54 μg / kg berat badan/minggu, yang merupakan 22% dari asupan mingguan yang dapat ditolerir (TWI) sebesar 2,5 μg /kg berat badan/minggu. Kelompok makanan yang paling banyak menyumbang asupan kadmium adalah sereal dan roti (34%), sayuran berdaun (20%), kentang (11%), polong-polongan dan kacang-kacangan (7%), dan sayuran batang/akar (6%). Makanan yang paling banyak menyumbang asupan kadmium total adalah selada (14%), spageti (8%), roti (7%), dan kentang (6%) (Kim et al, 2018).

Penyerapan kadmium setelah paparan makanan diperkirakan rendah pada manusia (3% sampai 5%). Mikronutrien memiliki dampak besar pada kesehatan dan memainkan peran penting dalam pengembangan dan perlindungan toksisitas kadmium. Kandungan zat gizi mikro yang rendah pada makanan yang dikonsumsi dan paparan kadmium dalam makanan dapat menyebabkan akumulasi di ginjal yang dapat menyebabkan disfungsi tubular dan kerusakan ginjal seiring waktu (Schaefer et al, 2020).

2.3. Metabolisme Kadmium

Kadmium terakumulasi di dalam tubuh melalui rantai makanan. Sumber pencemaran logam berat pada tanaman bisa berasal dari pupuk, pestisida, air dan udara sekitar. Pupuk superfosfat mengandung kadmium sampai 170 ppm. Pemakaian pupuk organik dan anorganik yang mengandung logam berat kadmium secara terus menerus mengakibatkan akumulasi. Kadmium mudah diserap oleh zat-zat organik kemudian diserap tanaman dan hewan yang hidupnya tergantung pada tanaman (Agustina, 2014).

Logam berat kadmium masuk ke tubuh melalui inhalasi pernafasan, ingesti/makanan dan kontak melalui kulit. Sekitar 10 - 50% paparan kadmium berasal dari asap, uap dan debu. Paparan uap kadmium sebesar 190 mg/m³ selama 10 menit atau sekitar 8 mg/m³ selama 240 menit dapat menimbulkan kematian. Logam berat yang masuk melalui inhalasi pernafasan akan masuk ke paru-paru dan pembuluh darah. Darah yang mengandung logam berat akan di distribusikan ke dalam hati untuk di netralisir, kemudian hasil netralisir akan di ekskresi oleh ginjal melalui urin, keringat dan feses (Wulandari et al, 2021)

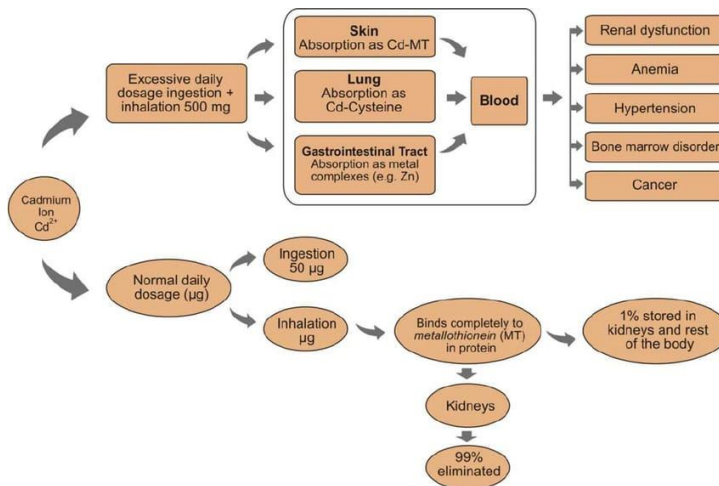
Kadmium memiliki waktu paruh yang panjang dalam jaringan tubuh seperti otot, korteks ginjal dan hati yaitu 10-30 tahun. Waktu paruh biologis yang panjang mengakibatkan terjadinya akumulasi logam

berat di organ tubuh, akibat tubuh manusia tidak mampu mendegradasi kadmium menjadi metabolit yang kurang beracun dan buruknya ekskresi kadmium. Jika kadar kadmium yang diserap tubuh melebihi kapasitas kompleks metallothionein maka terjadi akumulasi terutama 30 % di ginjal dan 30 % di hati, sisanya ke organ tubuh yang lain. Sekitar 0,01 – 0,02 % perhari dari beban tubuh mengekskresikan kadmium melalui urin dan feses (Nordberg dan Nordberg, 2022).

Kadmium bersifat karsinogenik yang dapat merusak kelenjar endokrin, sistem kardiovaskuler, sistem saraf, dikaitkan dengan kanker paru, prostat, pankreas dan ginjal. Menurut FAO dan WHO asupan kadmium yang dapat ditoleransi setiap bulannya sebesar 25 $\mu\text{g}/\text{KGBB}$ atau 2,5 $\mu\text{g}/\text{KGBB}$ setiap minggunya. Pada konsentrasi yang tinggi, kadmium merupakan logam berat yang bersifat karsinogen, mutagenik dan teratogenik pada beberapa jenis hewan (EFSA, 2011; Rumahlatu et al, 2012).

Kadmium tidak memiliki fungsi biologis di dalam sel tetapi memiliki reaktivitas yang sangat tinggi dan dapat menginaktifkan berbagai macam aktivitas enzim yang diperlukan oleh sel. Setelah diabsorpsi, logam berat kadmium akan terakumulasi di dalam organ target yang utamanya adalah ginjal kemudian menimbulkan toksisitas. Di dalam ginjal, akumulasi kadmium terjadi umumnya di dalam tubulus proximal

serta segmen-segmen nefron lainnya (Rumahlatu et al, 2012). Waktu paruh biologis Cd dalam jaringan manusia sangat panjang pada fase akumulasi Cd di ginjal. Hanya 0,01–0,02 persen per hari dari beban tubuh kadmium yang dikeluarkan melalui urin dan feses. Pada fase akumulasi, ketika kadar toksik kadmium tercapai di tubulus ginjal reabsorpsi tubulus akan terganggu dan ekskresi Cd urin akan meningkat secara dramatis (Nordberg dan Nordberg, 2022).



Gambar 2. 1. Metabolisme Kadmium

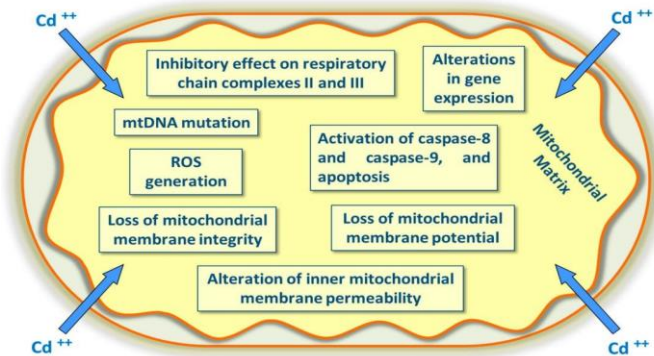
Metabolisme kadmium ada tingkatan biomolekuler (gambar 2.1), setelah kadmium diabsorpsi oleh organisme, dan terakumulasi di dalam sitosol melalui pembentukan kompleks metal-ligan. Awalnya, kadmium dalam plasma terikat dengan protein

bermassa molekul tinggi seperti albumin, kemudian ditemukan terikat dengan protein berukuran molekul MTs (Metallothionein), yang diyakini bertanggung jawab untuk mengangkut kadmium ke ginjal. Pengikatan kadmium ke metallothionein dalam jaringan mencegah beberapa efek toksik, tetapi metallothionein itu dapat meningkatkan pengangkutan kadmium ke ginjal (Rumahlatu et al, 2012; Nordberg dan Nordberg, 2022).

Metallothionein (MTs) adalah protein kaya sistein kecil yang mampu mengikat hingga 7–12 ion logam per molekul MTs; mereka pertama kali dijelaskan pada tahun 1957 sebagai protein pengikat Cd dalam sel ginjal kuda. MTs memainkan peran penting dalam respons stres seluler, dalam mempertahankan homeostasis logam esensial, dan dalam sekuestrasi dan detoksifikasi kadmium dan logam berat lainnya. Pada mamalia, MTs terutama terdapat pada sitoplasma, juga dapat dideteksi pada lisosom, mitokondria, dan inti.

Fungsi utama MTs adalah homeostasis ion logam esensial Zn dan Cu, perlindungan terhadap kadmium dan sitotoksitas logam beracun lainnya (Yu et al, 2020). Sasaran kritis kadmium adalah gugus tiol (-SH) dari sistein yang terdapat dalam protein. Inaktivasi gugus sulfhidril enzim dapat menghasilkan beberapa defisit fungsional pada nuklei, retikulum endoplasma, dan mitokondria. Efek toksik yang terkait dengan kadmium

terutama disebabkan oleh pemblokiran rantai transfer elektron mitokondria dengan merusak aliran elektron melalui kompleks III (kompleks sitokrom bc1 atau ubiquinon: sitokrom c oksidoreduktase). Kadmium bekerja pada mitokondria dengan menginduksi stres oksidatif dan menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS), mengaktifkan apoptosis serta caspase-8 dan caspase-9, memutasi mtDNA, mengubah ekspresi gen, menghambat kompleks rantai pernapasan II dan III, mengurangi permeabilitas membran mitokondria. (Genchi et al, 2020).

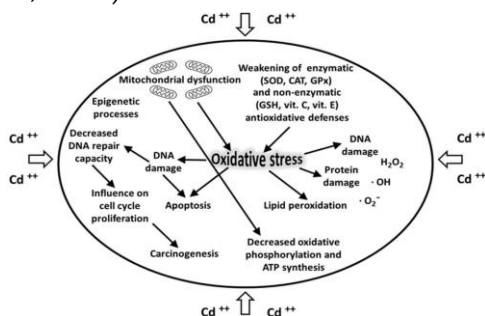


Gambar 2. 2. Kerja Kadmium di Mitokondria

Kation kadmium bivalen tidak dapat menghasilkan radikal bebas secara langsung; namun, setelah paparan kadmium, terjadi peningkatan produksi ROS, yaitu radikal superoksida, hidrogen peroksida, dan radikal hidroksil. Mekanisme ROS yang diinduksi kadmium terjadi melalui pembebasan logam

aktif redoks seperti besi dan tembaga dari penyimpanan yang diatur secara ketat. Kadmium kemudian menggantikan besi dari feritin, yang pada gilirannya meningkatkan konsentrasi ion besi yang tidak terikat. Ion bebas ini menyebabkan stres oksidatif. Mekanisme lainnya dengan menghambat rantai transpor elektron, menghasilkan aliran elektron yang tidak berpasangan dan pembentukan ROS (Yu et al, 2020).

Induksi stres oksidatif dan produksi ROS yang dipicu oleh kadmium dapat diimbangi oleh antioksidan enzimatik (SOD, CAT, GPx) dan non-enzimatik (GSH, vitamin C, vitamin E). Paparan kadmium menekan aktivitas antioksidan enzimatik. Stres oksidatif yang diinduksi xenobiotik menghasilkan oksidasi dan kerusakan makromolekul penting secara biologis, seperti protein, DNA, lipid, dan fosfolipid membran seluler (Gambar 3). Selain itu, disfungsi potensi membran mitokondria yang diinduksi kadmium akan mengganggu fosforilasi oksidatif dan sintesis ATP (Genchi et al, 2020).



Gambar 2. 3. Induksi Stress Oksidatif oleh Kadmium

Homeostasis selular akan terganggu apabila terjadi stres oksidatif berlebih. Hal ini disebabkan lipid peroksidase yang dihasilkan oleh ROS merusak membran dan menginaktifkan berbagai macam aktivitas enzim yang mempengaruhi metabolisme selular. Reaksi berantai oksidatif sitotoksik ROS bekerja dengan menarik elektron yang terdapat pada molekul membran sel dan membentuk radikal bebas baru yang terjadi berantai dan pada akhirnya akan menyebabkan kerusakan sel (Ramadhana et al, 2020).

2.4 Dampak Kadmium Terhadap Kesehatan

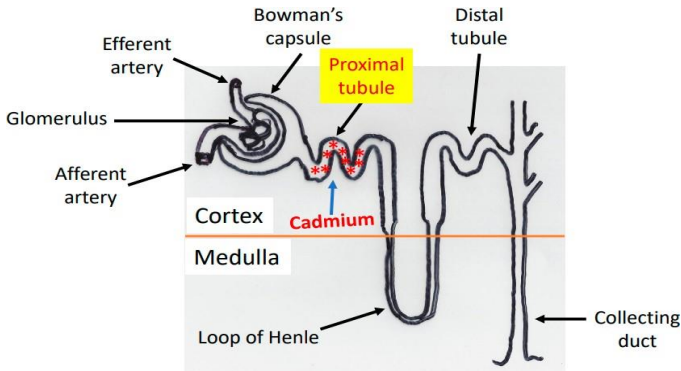
Kadmium merupakan unsur logam non esensial yang memiliki mobilitas tinggi dan mudah terakumulasi dalam tubuh manusia serta memiliki waktu paruh biologis yang panjang. Kadmium diklasifikasikan sebagai karsinogen Kelas I dan merupakan salah satu unsur paling beracun di lingkungan (Li et al, 2022).

2.5 Dampak Kadmium Terhadap Ginjal

Kadmium masuk ke dalam tubuh berikatan dengan metalothionein membentuk ikatan Cd+Mt terakumulasi di ginjal dan menginduksi produksi radikal bebas sehingga mengakibatkan peroksidasi lipid yang dapat merusak organ ginjal (Santoso et al,

2019). Kadmium berikatan dengan metallothionein (MTs) di hati untuk mensintesis kompleks Cd-MT, disaring melalui glomerulus, dan diserap kembali di tubulus proksimal untuk menginduksi stres oksidatif, kelimpahan spesies oksigen reaktif, kerusakan peroksidatif, penipisan glutathione, kerusakan DNA, apoptosis sel dan kontraksi glomerulus (Zeng et al, 2021).

Kompleks kadmium metallothionein dilepaskan ke dalam aliran darah dan kemudian disaring di glomerulus dan diserap kembali oleh sel epitel tubulus proksimal. Di tubulus proksimal kadmium dilepaskan dari degradasi kompleks kadmium-metallothionein. Bentuk bebas kadmium di daerah tubulus proksimal ginjal kemudian dapat berikatan dengan metallothionein ginjal yang sudah ada sebelumnya dan menginduksi ekspresi metallothionein ginjal lebih lanjut. Ketika metallothionein ginjal habis, kadmium berikatan dengan nonmetallothionein dan menginduksi nefrotoksisitas terutama di tubulus proksimal (gambar 2.4) melalui induksi radikal bebas oksigen (Yan dan Allen, 2021).



Gambar 2. 4. Akumulasi Kadmium di Tubulus Proksimal

Kadar kadmium dalam darah menggambarkan pajanan kadmium yang baru atau sedang terjadi, sedangkan kadar kadmium urine menunjukkan total kadmium dalam tubuh (Amilussholihati et al, 2021). Kadmium urin mencerminkan akumulasi kronis kadmium dalam tubuh manusia. Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa beban kadmium dalam tubuh dan konsentrasi kadmium urin memiliki korelasi statistik yang kuat (Feang et al, 2022)

Orang yang terpapar Cd kronis memiliki risiko hiperglikemia, penurunan GFR, dan albuminuria yang meningkat. Paparan lingkungan dosis rendah terhadap kadmium telah diidentifikasi sebagai faktor risiko penyakit ginjal kronis (CKD) dalam studi cross-sectional di Korea dan AS. Kadar kadmium dalam

darah dihubungkan dengan albuminuria dan penurunan eGFR (Madrigal et al 2019, Lee et al 2020).

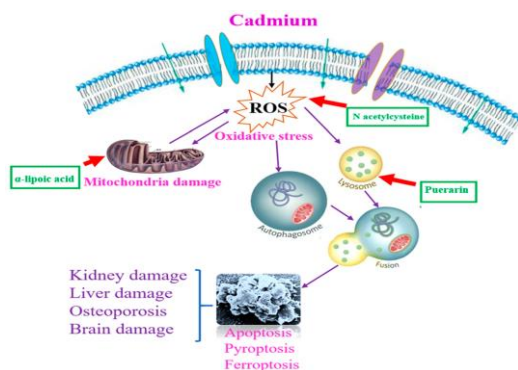
Diagnosis CKD didasarkan pada rasio albumin-kreatinin (ACR) di atas 30 mg/g kreatinin (albuminuria) dan/atau penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) hingga 60 mL/menit/1,73 m² (eGFR rendah) yang bertahan setidaknya selama tiga bulan (Yimthiang et al, 2022). Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menetapkan ambang kadmium urin sebagai 5 µg/g kreatinin untuk nefrotoksisitas (Ke et al, 2015).

Penelitian yang dilakukan Amilusholihati et al (2021) terhadap pekerja operator SPBU yang menganalisa kadar kadmium dengan pemeriksaan faal ginjal menunjukkan rerata kadar kadmium darah sebesar 0,32 µg/L; rerata nilai kreatinin sebesar 3,2 mg/L dan rerata nilai ureum sebesar 31 mg/L. Disimpulkan terdapat hubungan kadmium dalam darah dengan ureum pekerja operator SPBU.

Kadmium dapat menyebabkan berbagai cedera organ melalui beberapa mekanisme, termasuk menyebabkan stres oksidatif, kerusakan DNA, stres retikulum endoplasma, apoptosis, dan autofagi. Berdasarkan banyak penelitian, stres oksidatif adalah mekanisme kritis dalam cedera organ yang diinduksi kadmium. Kadmium menginduksi produksi ROS dalam sel ginjal melalui berbagai mekanisme tidak langsung, seperti gangguan aliran elektron dalam rantai

pernapasan mitokondria, pelepasan logam transisi, dan inaktivasi molekul pertahanan redoks endogen melalui pengikatan gugus sulfhidril (Zou et al 2022)

Produksi ROS dalam jumlah besar menyebabkan kerusakan oksidatif, yang menginduksi apoptosis, piroptosis, ferroptosis, dan autofagi. Ferroptosis terlibat dalam toksisitas ginjal yang diinduksi kadmium melalui pengaturan feritinofagi. Penghambatan autofagi mengurangi ferroptosis. Autofagi yang diinduksi stress oksidatif membentuk ferroptosis. Apoptosis sangat penting untuk kerusakan ginjal akibat kadmium. Studi telah membuktikan bahwa autofagi memiliki efek perlindungan terhadap apoptosis yang diinduksi kadmium dan kematian sel nekrotik pada cedera ginjal (Ma et al, 2022).



Gambar 2. 5. Dampak Kadmium Terhadap Organ

2.6 Dampak Kadmium pada Sistem Reproduksi

2.6.1. Efek Terhadap Sistem Reproduksi Pria

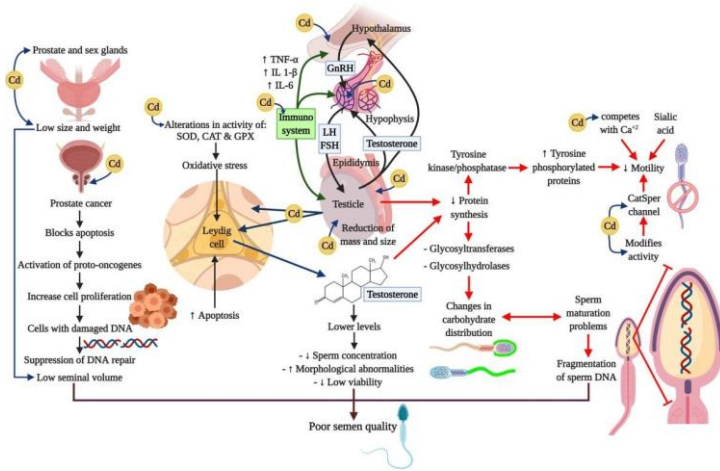
Perkembangan testis dikendalikan oleh keseimbangan hormonal sel-sel somatik dan sel-sel germinal yang melibatkan interaksi antar sel dan pensinyalan hormonal oleh FSH dan LH yang disekresikan oleh hipofisis. FSH penting untuk mengontrol proliferasi sel Sertoli dan menginduksi spermatogenesis, LH diperlukan untuk steroidogenesis karena merangsang reseptor membran dalam sel Leydig yang, pada gilirannya, merangsang konversi enzimatis kolesterol menjadi T. Penurunan androgen dapat mengubah tidak hanya morfologi dan fungsi testis tetapi juga morfologi epididimis dan kelenjar aksesori dan parameter reproduksi, termasuk kesuburan (Silva et al, 2020).

Kadmium berdampak negatif pada sumbu reproduksi Hipotalamus-Hipofisis-Testosteron (HHT) melalui beragam mekanisme toksisitas, termasuk stres oksidatif, penghambatan saluran Ca, perubahan pensinyalan jalur, dan gangguan imuno-endokrin. Tindakan ini menyebabkan organ reproduksi pria kehilangan fungsi kunci seperti steroidogenesis, spermatogenesis, dan pematangan epididimis (gambar 6). Selain itu, kadmium dapat memberikan efek buruk pada sumbu HHT melalui aktivasi "inflammasome" di sel-sel berbeda dari sistem reproduksi pria, mengubah

permulaan pubertas, perkembangan kematangan seksual, perilaku seksual dewasa, dan bahkan kesuburan; sehingga mengorbankan kapasitas reproduksi individu sehingga terpengaruh (Silva et al, 2020).

Kadmium bukan merupakan mutagen namun menyebabkan perubahan ekspresi gen. Salah satu mekanisme yang diusulkan untuk memediasi perubahan ini adalah melalui disregulasi epigenom. Regulasi epigenetik mengacu pada perubahan ekspresi gen yang tidak disebabkan oleh perubahan urutan DNA, melainkan oleh perubahan aksesibilitas ke struktur kromatin. Faktor pengatur epigenetik yang terlibat dalam penyakit yang diinduksi kadmium meliputi perubahan pada metilasi DNA, modifikasi pascatranslasional histone, varian nadanya, RNA nonkode, dan circRNA. Dalam mengubah status/ekspresi metilasi gen-gen ini, kadmium dapat memengaruhi perbedaan, struktur anatomi, dan lokalisasi komponen kunci yang penting. untuk perkembangan dan fungsi spermatozoa (Saintilnord et

al 2021). Secara umum, dampak Kadmium terhadap sistem reproduksi HHT disajikan pada gambar 2.6.



Gambar 2. 6. Kadmium dan Dampak Negatif pada Sumbu Reproduksi HHT

2.6.2. Efek Terhadap Sistem Reproduksi Wanita

Pada ovarium, manifestasi toksisitas yang diinduksi oleh kadmium, timbal, atau merkuri meliputi penurunan pertumbuhan folikel, terjadinya atresia folikel, degenerasi korpus luteum, dan perubahan siklus. Efek kadmium pada folikel ovarium terkait dengan perubahan hormon gonadotropin dan penurunan hormon perangsang folikel (FSH) dan hormon luteinizing (LH (Massanyi et al, 2020).

Pembentukan stres oksidatif pada ovarium tikus yang terpajan kadmium terbukti dari peningkatan kadar produk peroksidasi lipid, malondialdehid (MDA)

dalam kombinasi dengan penurunan kadar enzim antioksidan (Ruslee et al, 2020).

Beberapa penelitian pada manusia menyelidiki hubungan kadmium dengan cadangan ovarium. Dua biomarker cadangan ovarium yang banyak digunakan adalah hormon anti-Müllerian (AMH) dan hormon perangsang folikel (FSH). AMH disekresikan dari folikel preantral dan antral ovarium kecil. Konsentrasi AMH akan menurun apabila kumpulan folikel primordial menipis. FSH dihambat oleh inhibin B dan estradiol yang disekresikan dari folikel ovarium yang sedang tumbuh; penurunan produksi hormon ovarium (inhibin B dan estradiol) dengan penipisan kumpulan folikel menghasilkan peningkatan sekresi FSH (Upson et al, 2020).

Efek spesifik kadmium pada wanita terbukti dari penelitian yang menggunakan hormon anti-Mullerian (AMH). Hubungan terbalik antara kadmium dan AMH terlihat hanya pada wanita berusia antara 30 dan 35 tahun. Oleh karena itu, disimpulkan bahwa paparan kadmium di lingkungan dapat mengubah tingkat AMH dan fungsi ovarium tergantung pada usia (Lee et al, 2018).

Paparan kadmium dosis rendah mengganggu aktivitas hormon steroid dalam organ reproduksi dari kedua jenis kelamin dan kadmium mengganggu steroidogenesis dengan mencampuri biosintesis

androgen, estrogen dan progesteron baik *in vivo* dan *in vitro*, sehingga menyebabkan gangguan diferensiasi jenis kelamin dan perubahan gametogenesis (Kumar et al, 2019).

2.7. Dampak Kadmium Terhadap Kepadatan Tulang

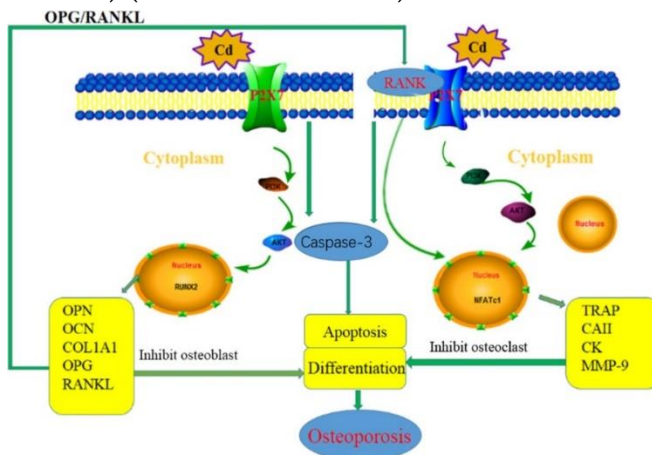
Tulang merupakan jaringan padat termineralisasi dengan kekuatan mekanik yang cukup besar. Substansi antar selulernya mengandung komponen anorganik dalam bentuk kristal. Produksi komponen organik lamina tulang dan mineralisasinya dilakukan oleh osteoblas, sedangkan osteoklas memfasilitasi remodeling tulang melalui osteolisis (Ciosek et al, 2023).

Studi epidemiologis menunjukkan bahwa kadmium dapat menginduksi pengeroposan tulang (osteoporosis) dengan disertai peningkatan potensi risiko patah tulang. Bahkan pada tingkat lingkungan, paparan kadmium dikaitkan dengan penurunan kepadatan mineral tulang yang dapat menyebabkan osteoporosis (Chen et al, 2013). Penelitian pada hewan coba mengungkapkan bahwa paparan kadmium menghambat diferensiasi osteoklas dan osteoblast, menginduksi apoptosis osteoklas dan osteoblast, mengakibatkan osteoporosis (Ma et al, 2021).

Osteoklas merupakan salah satu sel utama yang bertanggung jawab untuk resorpsi tulang. Paparan kadmium dapat mempengaruhi metabolisme

biomarker resorpsi tulang. Osteoprotegerin (OPG) adalah glikoprotein yang disekresikan yang mewakili salah satu anggota keluarga faktor nekrosis tumor (TNF). OPG mencegah aktivator reseptor ligan faktor kappa B nuklir (RANKL) berikatan dengan aktivator reseptor faktor nuklir kappa B (RANK), sehingga menghasilkan penghambatan diferensiasi dan aktivasi osteoklas. OPG dihasilkan oleh osteoblast dan berperan pada osteoclastogenesis (Taha et al, 2018).

Studi lain menyimpulkan bahwa OPG memiliki peran penting dalam regulasi resorpsi tulang dengan memodifikasi osteoklas diferensiasi. Akibatnya, ekspresi OPG yang berlebihan pada tikus telah dilaporkan mengakibatkan osteopetrosis, sedangkan gangguan target OPG dikaitkan dengan osteoporosis (gambar 2.7) (Ohmori et al, 2022).



Gambar 2. 7. Peran Kadmium Dalam Apoptosis Osteoblas dan Osteoklas

Tiga jalur utama efek Cd pada massa tulang (1) gangguan proses aktivasi normal vitamin D setelah cedera tubulus ginjal (2) gangguan penyerapan kalsium dari sistem pencernaan (3) efek langsung kadmium pada proses metabolisme tulang tanpa cedera ginjal (Taha et al, 2018).

Mekanisme toksisitas kadmium memberikan pada struktur tulang sangat kompleks dan belum sepenuhnya dijelaskan. Osteoporosis yang disebabkan oleh kadmium mungkin terkait dengan kerusakan ginjal yang diinduksi kadmium dengan menurunkan reabsorpsi tubulus ginjal dan meningkatkan ekskresi unsur-unsur seperti kalsium dan fosfor dalam urin, yang sangat penting untuk menjaga metabolisme dan kesehatan tulang. Kadmium juga menurunkan sintesis vitamin D [1,25(OH)₂D] di ginjal, mengurangi penyerapan kalsium di saluran cerna. Selain itu, bukti saat ini mendukung bahwa kadmium memiliki efek osteotoksik langsung dapat terjadi secara independen dari disfungsi ginjal. Homeostasis jaringan tulang dipertahankan oleh keseimbangan antara pembentukan tulang yang diperantarai osteoblas dan resorpsi tulang yang diperantarai osteoklas. Ketidakseimbangan dalam remodeling tulang menyebabkan keropos tulang dan osteoporosis (Taha et al, 2018).

Studi *in vivo* pada hewan percobaan telah menunjukkan bahwa paparan kadmium mengurangi

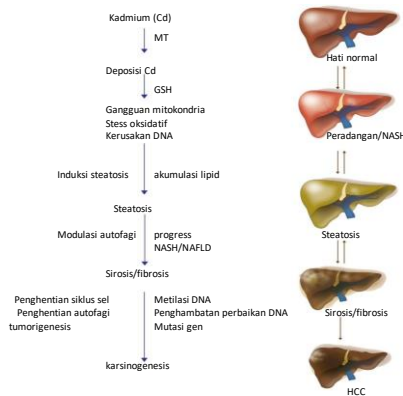
mineralisasi dan kepadatan tulang, mengubah sifat biomekaniknya, sehingga membuatnya lebih rentan terhadap deformasi dan fraktur. Studi eksperimental kadmium klorida dan kadmium sulfat diberikan secara subkutan pada tikus selama 12 bulan (dengan dosis harian 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ berat badan), mengungkapkan efek osteotoksik kadmium pada tulang dalam bentuk perubahan seperti osteoporosis dan demineralisasi jaringan tulang. Tikus yang terpajan kadmium mengalami pengurangan BMD, penebalan trabekular, peningkatan ruang trabekuler, dan meningkatkan aktivitas osteoklas (Kunioka et al, 2023).

2.8. Dampak Kadmium Terhadap Hati

Tugas utama hati adalah memfilter darah yang berasal dari saluran pencernaan sebelum beredar ke seluruh tubuh, memetabolisme dan mendetoksifikasi bahan kimia dan obat-obatan yang berpotensi berbahaya (Niture et al, 2021)

Meskipun mekanisme hepatotoksisitas akibat kadmium belum jelas, respon inflamasi dan stres oksidatif dianggap sebagai fenomena ini. Dalam tubuh manusia, kadmium cenderung berikatan dengan gugus sulfhidril, dan perwakilan senyawa yang mengandung gugus sulfhidril adalah glutathione (GSH) dan metallothionein (MT) (Hong, et al ,2021). Kadmium berikatan dengan protein metallothionein (MT) yang

diproduksi hati untuk membentuk kompleks kadmium metallothionein (Cd-MT), yang memasuki sel melalui endositosis yang dimediasi reseptor, kemudian dilepaskan dari Cd-MT sebagai ion Cd melalui pencernaan lisosome. Ion Cd kronis disimpan di berbagai jaringan seperti hati, ginjal, prostat, dan tulang. Deposisi Cd di hati menurunkan regulasi produksi glutathione dan meningkatkan stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan kerusakan DNA. Deposisi Cd juga meningkatkan steatosis hati, yang menyebabkan peningkatan lesi/kerusakan hati yang parah dan perkembangan karsinoma hepatoseluler (HCC) (Niture et al 2021). Kadmium menyebabkan infiltrasi netrofil polimorfonuklear dan sel Kupffer ke dalam hati. Sitokin yang diproduksi oleh sel Kupffer, seperti tumor necrosis factor alpha, interleukin-1, dan interleukin-6, telah terbukti berhubungan dengan peradangan dan hepatotoksik (Hong et al, 2021).



Gambar 2. 8. Mekanisme Hepatotoksitas Kadmium

Selain stress oksidatif, peradangan sekunder juga dianggap sebagai kontributor utama toksisitas yang diinduksi kadmium, yang dalam konsentrasi mikromolar juga dapat menyebabkan peningkatan mediator dan penanda peradangan yang disekresikan oleh sel, dan memiliki sifat pro-inflamasi (Li et al, 2021).

Alanine aminotransferase (ALT) dan aspartate aminotransferase (AST) memiliki nilai diagnostik yang tinggi dalam menyelidiki cedera hati. Kadar ALT, AST, GGT, TB, dan ALP berhubungan positif dengan konsentrasi kadmium urin (Hong et al, 2021). Secara umum, mekanisme Kadmium sebagai hepatotoksik disajikan pada gambar 2.8.

Umumnya, akumulasi kadmium menginduksi stres oksigen hati dan mengakibatkan toksisitas hati. Dan peningkatan kadar AST dan ALT serum secara langsung menunjukkan kerusakan dan disfungsi hati yang disebabkan oleh kadmium. Untuk mengurangi tekanan oksigen dan menjaga keseimbangan dinamis radikal bebas dalam tubuh, organisme telah mengembangkan berbagai reaksi pertahanan antioksidan, termasuk enzim antioksidan khusus (SOD, CAT dan GSH-Px), dan antioksidan non-enzimatik (GSH). Penelitian Fang et al (2020) pada Tikus Sprague-Dawley jantan menunjukkan bahwa pemberian Cd saja meningkatkan akumulasi Cd hati, konsentrasi serum AST dan ALT, serta kandungan MDA, sementara

menurunkan aktivitas SOD, CAT dan GSH-Px, dan kadar T- AOC dan GSH di hati. Hasil ini memberikan bukti kuat bahwa Cd dapat menyebabkan kerusakan hati dan stres oksidatif, yang mengakibatkan disfungsi hati.

Penelitian Kazi et al (2012) menunjukkan bahwa pasien sirosis/kanker hati menunjukkan kadar Se dan Zn yang lebih rendah dalam darah dan serum, sedangkan kadar arsen dan kadmium setidaknya dua kali lipat lebih tinggi ditemukan dalam sampel serum dan darah yang menunjukkan bahwa kadmium dapat meningkatkan risiko penyakit hati berat.

Terdapat hubungan antara peningkatan kadmium urin dan peningkatan kadar serum enzim hati AST, ALT, dan GGT. Paparan kadmium dikaitkan dengan perkembangan perlemakan hati non alkoholik (NAFLD), steatohepatitis nonalkohol (NASH), dan peradangan saraf pada manusia (Hong et al 2021, Niture et al 2021).

Paparan Cd menyebabkan disfungsi mitokondria hati dan defisiensi oksidasi asam lemak. Studi *in vitro* menegaskan bahwa Cd terbukti menghambat oksidasi asam lemak mitokondria di hepatosit dan pensinyalan SIRT1 berpotensi terlibat dalam proses tersebut. Penelitian menunjukkan bahwa paparan Cd lingkungan merupakan faktor risiko yang nyata untuk NAFLD, dan

risiko kesehatan masyarakat yang diinduksi patut mendapat perhatian lebih besar (He et al, 2019 .

Xu et al (2021) meneliti dampak paparan kronis kadmium ditemukan bahwa paparan kronis kadmium dosis rendah meningkatkan hepatotoksisitas dan hepato- patogenesis. Kadmium meningkatkan cedera hati dan mempercepat fibrosis hati, faktor risiko utama untuk sirosis dan kanker hati, ditandai dengan peningkatan regulasi penanda terkait fibrosis (TGF- β 1, kolagen-1, dan TIMP1) dan aktivasi sel setelah hati.

2.9. Simpulan

Kadmium (Cd) adalah logam berat nonesensial dan beracun yang berdampak toksik pada jaringan dan organ utama dan mempengaruhi banyak sistem fisiologis. Kadmium bersumber dari aktivitas antropogenik maupun geogenik.

Kadmium diserap ke dalam tubuh manusia terutama melalui proses inhalasi, ingesti maupun absorpsi kulit dan dieliminasi melalui urin, juga dapat diekskresikan melalui tinja. Namun, karena tingkat ekskresi kadmium rendah, waktu paruh biologisnya sangat panjang (sekitar 10-30 tahun). Waktu paruh kadmium yang panjang dapat memaksimalkan kerusakannya pada organ target. Bioakumulasi kadmium di berbagai organ dan dengan demikian meningkatkan beban tubuh secara keseluruhan dari waktu ke waktu.

Kadar kadmium dalam darah menggambarkan paparan kadmium saat ini, sedangkan kadar kadmium urin menunjukkan paparan kumulatif akibat retensi panjang di ginjal.

Kadmium diklasifikasikan sebagai karsinogen kuat oleh International Agency for Research on Cancer, karena keberadaannya di lingkungan dan racun kumulatif pada manusia. Hingga saat ini, stres oksidatif yang disebabkan oleh produksi spesies oksigen reaktif (ROS) telah dianggap sebagai salah satu mekanisme penting dari toksisitas yang diinduksi kadmium.

Dampak kadmium pada ginjal menyebabkan penurunan fungsi ginjal yang berakibat gagal ginjal kronik, pada sistem reproduksi menyebabkan gangguan siklus hormone hypothalamus-hipofisis-gonad, osteoporosis pada tulang, dan hepatotoksik pada hati.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustina, T., 2014. Kontaminasi logam berat pada makanan dan dampaknya pada kesehatan. *TEKNOBUGA: Jurnal Teknologi Busana Dan Boga*, 1(1).
- Amilussolihati, O., 2021. Analisis Kadar Kadmium (Cd) dengan Pemeriksaan Faal Ginjal Sebagai Indikasi Kerusakan Ginjal pada Pekerja Operator SPBU di Wilayah Surabaya Utara (Doctoral dissertation,

- Poltekkes Kemenkes Surabaya).
- Arteaga-Silva, M., Arenas-Rios, E., Bonilla-Jaime, H., Damian-Matzumura, P., Limon-Morales, O., Hernandez-Rodriguez, J. and Marquez-Aguiluz, D., 2020. Neuroendocrine effects of cadmium exposure on male reproductive functions. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 26(2), pp.286-326.
- Badan Standardisasi Nasional. 2009. Batas Maksimum Cemar logam Berat Dalam Pangan. Standar Nasional Indonesia. SNI 7387:2009. Jakarta
- Budi Santoso H, Hidayaturrahmah, Suhartono E, Yunita R, Biyatmoko D, Anggraini D. 2022. Antioxidative responses in the skin mucus of *Periophthalmodon schlosseri* as biomarkers for the assessment of heavy metal pollution in the coastal wetlands of Kuala Lupak estuary of the Barito River, Indonesia. *AACL Bioflux*, 15(5): 2500-2510
- Chen, X., Qin, B., Li, X., Jin, T., Zhu, G., Zhou, W. and Wang, Z., 2013. Effects of fluoride and cadmium co-exposure on bone in male rats. *Biological trace element research*, 154, pp.396-402
- Ciosek, Ż., Kot, K. and Rotter, I., 2023. Iron, Zinc, Copper, Cadmium, Mercury, and Bone Tissue. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(3), p.2197.
- Dewi, C.H., 2020. Perbedaan kadar kadmium (Cd) dalam darah dan tekanan darah pengelas dan non

- pengelas di PT.X Surabaya. *Jurnal Wiyata: Penelitian Sains dan Kesehatan*, 7(2), pp.110-123.
- EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), 2011. Statement on tolerable weekly intake for cadmium. *EFSA Journal*, 9(2), p.1975.
- Elkadi, M., Pillay, A., Fok, S.C., Feghali, F., Bassioni, G. and Stephen, S., 2010. Depth profiling (ICP-MS) study of toxic metal buildup in concrete matrices: Potential environmental impact. *Sustainability*, 2(10), pp.3258-3269.
- Fadhila, D. and Purwanti, I.F., 2022. Kajian Fikoremediasi pada Air Tanah Tercemar Timbal dan Kadmium di Sekitar TPA Wukirsari, Gunungkidul. *Jurnal Teknik ITS*, 11(2), pp.D34-D40.
- Fang, J., Yin, H., Yang, Z., Tan, M., Wang, F., Chen, K., Zuo, Z., Shu, G., Cui, H., Ouyang, P. and Guo, H., 2021. Vitamin E protects against cadmium-induced sub-chronic liver injury associated with the inhibition of oxidative stress and activation of Nrf2 pathway. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 208, p.111610.
- Genchi, G., Sinicropi, M.S., Lauria, G., Carocci, A. and Catalano, A., 2020. The effects of cadmium toxicity. *International journal of environmental research and public health*, 17(11), p.3782.
- He, X., Gao, J., Hou, H., Qi, Z., Chen, H. and Zhang, X.X., 2019. Inhibition of mitochondrial fatty acid

- oxidation contributes to development of nonalcoholic fatty liver disease induced by environmental cadmium exposure. *Environmental science & technology*, 53(23), pp.13992-14000.
- Hong, D., Min, J.Y. and Min, K.B., 2021. Association between cadmium exposure and liver function in adults in the United States: a cross-sectional study. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 54(6), p.471.
- Hossain, S., Latifa, G.A. and Al Nayeem, A., 2019. Review of cadmium pollution in Bangladesh. *Journal of Health and Pollution*, 9(23), p.190913.
- Kazi, T.G., Kolachi, N.F., Afridi, H.I., Kazi, N.G., Sirajuddin, Naeemullah and Arain, S.S., 2012. Effects of mineral supplementation on liver cirrhotic/cancer male patients. *Biological trace element research*, 150, pp.81-90.
- Ke, S., Cheng, X.Y., Zhang, J.Y., Jia, W.J., Li, H., Luo, H.F., Ge, P.H., Liu, Z.M., Wang, H.M., He, J.S. and Chen, Z.N., 2015. Estimation of the benchmark dose of urinary cadmium as the reference level for renal dysfunction: a large sample study in five cadmium polluted areas in China. *BMC public health*, 15(1), pp.1-10.
- Kim, K., Melough, M.M., Vance, T.M., Noh, H., Koo, S.I. and Chun, O.K., 2018. Dietary cadmium intake and sources in the US. *Nutrients*, 11(1), p.2.

- Komari N and Suhartono E. Cadmium binding to antioxidant enzymes: in silico study. 2020. IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng. 980 012038
- Kubier, A., Wilkin, R.T. and Pichler, T., 2019. Cadmium in soils and groundwater: a review. *Applied Geochemistry*, 108, p.104388.
- Kumar, S., Sharma, A. and Kshetrimayum, C., 2019. Environmental & occupational exposure & female reproductive dysfunction. *The Indian journal of medical research*, 150(6), p.532.
- Kunioka, C.T., Manso, M.C. and Carvalho, M., 2022. Association between Environmental Cadmium Exposure and Osteoporosis Risk in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(1), p.485.
- Kurnia, A. and Rohaendi, N., 2022. Identifikasi logam berat di lahan pasca tambang timah di kepulauan Bangka Belitung. *Jurnal GEOMINERBA (Jurnal Geologi, Mineral dan Batubara)*, 7(2), pp.164-177.
- Lee, Y.M., Chung, H.W., Jeong, K., Sung, Y.A., Lee, H., Ye, S. and Ha, E.H., 2018. Association between cadmium and anti-Mullerian hormone in premenopausal women at particular ages. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, 30(1), p.44.
- Lee, J., Oh, S., Kang, H., Kim, S., Lee, G., Li, L., Kim, C.T.,

- An, J.N., Oh, Y.K., Lim, C.S. and Kim, D.K., 2020. Environment-wide association study of CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 15(6), pp.766-775.
- Li, X., Li, H., Cai, D., Li, P., Jin, J., Jiang, X., Li, Z., Tian, L., Chen, G., Sun, J. and Bai, W., 2021. Chronic oral exposure to cadmium causes liver inflammation by NLRP3 inflammasome activation in pubertal mice. *Food and Chemical Toxicology*, 148, p.111944.
- Li, R., Xu, J., Luo, J., Yang, P., Hu, Y. and Ning, W., 2022. Spatial distribution characteristics, influencing factors, and source distribution of soil cadmium in Shantou City, Guangdong Province. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 244, p.114064.
- Ma, Y., Ran, D., Zhao, H., Song, R., Zou, H., Gu, J., Yuan, Y., Bian, J., Zhu, J. and Liu, Z., 2021. Cadmium exposure triggers osteoporosis in duck via P2X7/PI3K/AKT-mediated osteoblast and osteoclast differentiation. *Science of the total environment*, 750, p.141638.
- Ma, Y., Su, Q., Yue, C., Zou, H., Zhu, J., Zhao, H., Song, R. and Liu, Z., 2022. The Effect of Oxidative Stress-Induced Autophagy by Cadmium Exposure in Kidney, Liver, and Bone Damage, and Neurotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), p.13491.
- Madrigal, J.M., Ricardo, A.C., Persky, V. and Turyk, M.,

2019. Associations between blood cadmium concentration and kidney function in the US population: Impact of sex, diabetes and hypertension. *Environmental research*, 169, pp.180-188.
- Massányi, P., Massányi, M., Madeddu, R., Stawarz, R. and Lukáč, N., 2020. Effects of cadmium, lead, and mercury on the structure and function of reproductive organs. *Toxics*, 8(4), p.94.
- Niture, S., Lin, M., Qi, Q., Moore, J.T., Levine, K.E., Fernando, R.A. and Kumar, D., 2021. Role of autophagy in cadmium-induced hepatotoxicity and liver diseases. *Journal of Toxicology*, 2021.
- Nordberg, M. and Nordberg, G.F., 2022. Metallothionein and cadmium toxicology—Historical review and commentary. *Biomolecules*, 12(3), p.360.
- Ohmori, H., Makita, Y., Funamizu, M., Hirooka, K., Hosoi, T., Orimo, H., Suzuki, T., Ikari, K., Nakajima, T., Inoue, I. and Hata, A., 2002. Linkage and association analyses of the osteoprotegerin gene locus with human osteoporosis. *Journal of human genetics*, 47(8), pp.400-406.
- Peana, M., Pelucelli, A., Chasapis, C.T., Perlepes, S.P., Bekiari, V., Medici, S. and Zoroddu, M.A., 2022. Biological Effects of Human Exposure to Environmental Cadmium. *Biomolecules*, 13(1), p.36.
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia

Nomor 2 Tahun 2023 Peraturan Pelaksanaan Peraturan Pemerintah Nomor 66 Tahun 2014 Tentang Kesehatan Lingkungan. 4 Januari 2023. Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2023 No 55.Jakarta

Ramadhana, I., Husairi, A. and Suhartono, E., 2020. Perbedaan Aktivitas Superoksida Dismutase (SOD) pada Otak Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Akibat Rendaman Kadmium In Vitro. *Homeostasis*, 3(2), pp.223-228.

Rumahlatu, D., Corebima, A.D., Amin, M. and Rachman, F., 2012. Kadmium dan Efeknya terhadap Ekspresi Protein Metallothionein pada *Deadema setosum* (Echinoidea; Echinodermata). *Jurnal penelitian perikanan*, 1(1), pp.26-35.

Ruslee, S.S., Zaid, S.S.M., Bakrin, I.H., Goh, Y.M. and Mustapha, N.M., 2020. Protective effect of Tualang honey against cadmium-induced morphological abnormalities and oxidative stress in the ovary of rats. *BMC complementary medicine and therapies*, 20(1), pp.1-11.

Santoso, S., Lestari, S., Prayoga, L., Kamsinah, K. and Rochmatino, R., 2019. Efek Paparan Kadmium (Cd) terhadap Fungsi Ginjal Pekerja Bengkel Las. *Kesmas Indonesia*, 11(1), pp.1-8.

Schaefer, H.R., Dennis, S. and Fitzpatrick, S., 2020. Cadmium: Mitigation strategies to reduce dietary

- exposure. *Journal of food science*, 85(2), pp.260-267.
- Scheller, F. and Schubert, F., 1992. Techniques and instrumentation in analytical chemistry. *Biosensors*, 11, pp.53-56.
- Sriwahyuni, D. and Afdal, A., 2021. Identifikasi pH, TDS, Konduktivitas Listrik, Kandungan Timbal (Pb), Tembaga (Cu), dan Kadmium (Cd) pada Bak Reservoir PDAM Kota Padang Panjang. *Jurnal Fisika Unand*, 10(4), pp.504-510.
- Taha, M.M., Mahdy-Abdallah, H., Shahy, E.M., Ibrahim, K.S. and Elserougy, S., 2018. Impact of occupational cadmium exposure on bone in sewage workers. *International journal of occupational and environmental health*, 24(3-4), pp.101-108.
- Upton, K., O'Brien, K.M., Hall, J.E., Tokar, E.J. and Baird, D.D., 2021. Cadmium exposure and ovarian reserve in women aged 35–49 years: The impact on results from the creatinine adjustment approach used to correct for urinary dilution. *American Journal of Epidemiology*, 190(1), pp.116-124.
- Wihardjaka, A. and Harsanti, E.S., 2018. Konsentrasi Kadmium (Cd) Dalam Gabah Padi Dan Tanah Sawah Tadah Hujan Akibat Pemberian Pupuk Secara Rutin. *Ecolab*, 12(1), pp.12-19.
- Wulandari, D.D., Izzatunnisa, S., Herzhaputra, D.D. and Wuryaningrum, A., 2021. Literatur Review: Akumulasi dan toksisitas logam berat: kadmium

- (Cd), kromium (Cr) dan nikel (Ni). *Jurnal Kesehatan Lingkungan*, 11(2), pp.93-98.
- Xu, Y., Mu, W., Li, J., Ba, Q. and Wang, H., 2021. Chronic cadmium exposure at environmental-relevant level accelerates the development of hepatotoxicity to hepatocarcinogenesis. *Science of The Total Environment*, 783, p.146958.
- Yan, L.J. and Allen, D.C., 2021. Cadmium-induced kidney injury: Oxidative damage as a unifying mechanism. *Biomolecules*, 11(11), p.1575
- Yimthiang, S., Pouyfung, P., Khamphaya, T., Kuraeiad, S., Wongrith, P., Vesey, D.A., Gobe, G.C. and Satarug, S., 2022. Effects of environmental exposure to cadmium and lead on the risks of diabetes and kidney dysfunction. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(4), p.2259.
- Yu, H.T., Zhen, J., Leng, J.Y., Cai, L., Ji, H.L. and Keller, B.B., 2021. Zinc as a countermeasure for cadmium toxicity. *Acta Pharmacologica Sinica*, 42(3), pp.340-346.
- Zeng, T., Liang, Y., Chen, J., Cao, G., Yang, Z., Zhao, X., Tian, J., Xin, X., Lei, B. and Cai, Z., 2021. Urinary metabolic characterization with nephrotoxicity for residents under cadmium exposure. *Environment International*, 154, p.106646.
- Zou, H., Chen, Y., Qu, H., Sun, J., Wang, T., Ma, Y.,

Yuan, Y., Bian, J. and Liu, Z., 2022. Microplastics Exacerbate Cadmium-Induced Kidney Injury by Enhancing Oxidative Stress, Autophagy, Apoptosis, and Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), p.14411.

BAB III. MERKURI

3.1 Pendahuluan

Merkuri (Hg) merupakan logam berat berbahaya yang menimbulkan berbagai dampak kesehatan hingga memunculkan Konvensi Minamata, yakni sebagai bagian dari pleno kesehatan untuk Konferensi Internasional ke-15 tentang Merkuri sebagai Polutan Global (ICMGP) (Basu, et al., 2023). Merkuri adalah kontaminan yang sangat beracun dan persisten yang ditemukan pada makanan dan bagian lingkungan. Selama bertahun-tahun, penelitian global tentang racun merkuri telah meningkat karena kekhawatiran akan dampaknya terhadap kesehatan manusia, keselamatan kerja, dan kelestarian lingkungan (Palathoti, et al., 2022)

Merkuri adalah unsur beracun yang ditemukan di kerak bumi. Merkuri di alam biasanya dalam bentuk senyawa organik seperti metil merkuri dan garam anorganik merkuri klorida. Efek toksikologi Hg pada organ tubuh seperti pada paru-paru, ginjal, dan kulit. Unsur Hg merupakan logam cair pada suhu kamar, mudah menguap, dapat menghantarkan listrik, dan dapat membentuk paduan atau amalgam. Merkuri banyak digunakan dalam ekstraksi bahan kimia, proses pembuatan obat, bahan dasar insektisida, dan kosmetik. Paparan merkuri dalam jangka pendek dapat

menyebabkan mual, batuk, sesak napas, dan sakit tenggorokan. Sedangkan dalam jangka panjang dapat menyebabkan kecemasan, tremor, gangguan pendengaran atau pendengaran, dan kehilangan nafsu makan.

Bagi ekosistem perairan, merkuri sangat berbahaya. Merkuri yang masuk dalam perairan akan mengendap, mengencer dan disperse, kemudian organisme di perairan akan menyerap merkuri tersebut hal ini karena pada saat masuk dalam perairan merkuri akan di ibah menjadi metil merkuri yang diubah oleh bakteri tertentu atau bisa disebut *Biometilasi*. (Mustofa, et al., 2015). Merkuri adalah salah satu Bahan Berbahaya dan Beracun berupa logam berat yang berbentuk cair, berwarna putih perak serta mudah menguap pada suhu ruangan dimana biasanya berbentuk senyawa organik dan anorganik yang bersifat persisten, bioakumulasi, dan berbahaya bagi kesehatan manusia (gangguan perkembangan janin, sistem syaraf, sistem pencernaan dan kekebalan tubuh, paru-paru, ginjal, kulit dan mata) dan lingkungan.

Merkuri (Hg) adalah salah satu logam berat alami dengan distribusi unsur, organik, dan anorganik di lingkungan. Dianggap sebagai polutan global, kumpulan emisi Hg yang tinggi mulai dari >6000 hingga 8000 Mg Hg/tahun terakumulasi oleh aktivitas alami dan antropogenik di atmosfer. (Singh, et al., 2023)

Manusia telah menggunakan merkuri oksida (HgO) dan merkuri sulfida (HgS) sebagai zat pewarna dan bahan kosmetik (krim pemutih) mungkin juga untuk pewarna bibir dan krim antiseptik yang digunakan secara luas dalam produk lampu neon, baterai, termometer, industri pembuatan cat, gigi pembuatan. palsu, peleburan emas, insektisida (racun tikus) dan lain-lain. (Agustina, 2014). Kekhawatiran akan pencemaran merkuri dan dampak yang ditimbulkannya terhadap lingkungan laut dipelajari secara intensif sejak kasus racun dari teluk Minamata pada tahun 1960-an. Studi ini memberikan wawasan tentang siklus merkuri dan metilmerkuri di lingkungan laut dan bioindikator yang mencerminkan tingkat paparan. (Sulaiti, et al., 2022).

3.2 Bioakumulasi Merkuri

3.2.1. Bioakumulasi pada ikan

Bioakumulasi logam berat dalam tubuh ikan dapat melalui beberapa cara antara lain pernapasan (respirasi), saluran makanan (biomagnifikasi) dan melalui kulit (difusi). Logam berat diserap oleh darah kemudian berikatan dengan protein darah yang kemudian didistribusikan ke seluruh jaringan tubuh. Akumulasi logam tertinggi biasanya ditemukan di hati dan ginjal. Akumulasi logam dalam jaringan tubuh organisme dari yang terbesar sampai yang terkecil yaitu

insang, hati dan otot (daging). Logam berat dapat terakumulasi dalam tubuh organisme dan tetap berada di dalam tubuh untuk jangka waktu yang lama sebagai racun yang terakumulasi. Akumulasi logam berat pada ikan dapat terjadi karena adanya kontak antara media yang mengandung zat beracun dengan ikan. Kontak terjadi dengan berpindahnya zat-zat kimia dari lingkungan perairan ke dalam atau dipermukaan tubuh ikan, misalnya logam berat masuk melalui insang (25). Bioakumulasi logam berat terjadi di seluruh rantai makanan yang mengarah pada konsumsi yang tidak sehat. Akibatnya, ikan banyak digunakan sebagai indikator pencemaran logam berat di ekosistem perairan. (Septriani, et al., 2023).

3.2.2. Bioakumulasi pada hepar

Pemberian pakan dengan campuran kerang darah yang terkontaminasi merkuri dapat menyebabkan bioakumulasi merkuri pada hewan uji, terutama pada organ hati. Semakin tinggi dosis atau frekuensi paparan toksikan, maka semakin tinggi pula tingkat bioakumulasi toksikan, khususnya merkuri, pada organ sasaran. Senyawa merkuri yang terakumulasi di hati dapat menyebabkan kerusakan hepatosit dan jaringan hati lainnya, sehingga dapat meningkatkan kadar SGPT. Kerusakan hepatosit akibat akumulasi merkuri, berupa pembengkakan sel,

degenerasi hidrofik, degenerasi lemak, dan menyebabkan inti sel mengalami piknosis. (Aba, 2016).

3.2.3. Bioakumulasi pada manusia

Sebagian besar logam merkuri akan terakumulasi di ginjal, otak, hati dan janin. Efek toksik Hg terkait dengan sistem saraf yang sangat sensitif terhadap Hg dengan gejala pertama perestesia, kemudian ataksia, disartria, tuli, dan akhirnya kematian. Merkuri dapat menghambat pelepasan GnRH oleh kelenjar hipotalamus dan menghambat ovulasi sehingga terjadi akumulasi Hg di korpus luteum. Toksisitas merkuri organik sangat luas, yang mengakibatkan disfungsi sawar darah otak, merusak permeabilitas membran, menghambat beberapa enzim, menghambat sintesis protein, dan menghambat penggunaan substrat protein. Namun, alkil merkuri atau metil merkuri tidak menyebabkan kerusakan selaput lendir, sehingga gejala keracunan merkuri organik lebih lambat dibandingkan dengan merkuri anorganik. Gejala keracunan merkuri organik antara lain kerusakan susunan saraf pusat berupa anoreksia, ataksia, dismetria, gangguan penglihatan yang dapat berujung pada kebutaan, gangguan pendengaran, kejang, paresis, koma dan kematian. (Hananingtyas, n.d.)

Penggunaan merkuri dalam penambangan emas oleh masyarakat Desa Kalirejo telah mencemari lingkungan terutama tanah. Kondisi ini ditunjukkan dengan tingginya kadar merkuri pada semua sampel tanah yang diambil dari lokasi penelitian. Konsentrasi merkuri dalam tanah berkisar antara 0,30 hingga 22,51 mg/kg. Oleh karena itu perlu dilakukan upaya pengendalian pencemaran merkuri dengan cara remediasi tanah yang terkontaminasi merkuri di daerah penelitian sehingga dapat mengurangi tingginya kadar polutan di lingkungan sekitar. (Aksa, et al., 2022) Untuk pengolahan bijih emas, umumnya sebaran merkuri akan berkurang (berkurang) semakin jauh dari tempat pengolahan bijih emas (sumber). Pengolahan bijih emas dengan pemberat dilakukan mulai dari hulu sungai hingga sebelum hilir sungai. Merkuri akan terkonsentrasi dan mengendap di tepian sungai (sedimen) karena merkuri memiliki berat jenis yang besar. (Bouty, et al., 2022).

3.2.4. Bioakumulasi pada jaringan

Salah satu jenis mangrove yang mampu menyerap kandungan logam berat di alam adalah *Rizophora mucronata*. Mangrove jenis ini banyak hidup di daerah muara dan pesisir Teluk Kayeli. Pahalawattaarachchi et al (2009) menjelaskan bahwa mangrove *Rizophora mucronata* dapat berperan

sebagai agen bioremediasi logam berat karena dapat menyerap dan mengakumulasi logam.

Rizophora mucronata memiliki akar penyangga, selain itu juga dapat menahan dan menstabilkan sedimen tanah, sehingga mencegah penyebaran kontaminan ke wilayah yang lebih luas. Oleh karena itu, jenis akar mangrove ini dapat lebih optimal dalam menyerap logam berat. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa *R. mucronata* dapat mengakumulasi logam berat dan berperan sebagai agen bioremediasi. Berdasarkan hasil penelitian terkait analisis konsentrasi logam berat merkuri pada tanaman mangrove *Rizophora mucronata* menunjukkan bahwa konsentrasi Hg pada akar lebih tinggi dibandingkan pada kulit kayu dan daun. Tingginya konsentrasi Hg pada akar diduga karena jaringan akar berinteraksi langsung dengan sedimen dan air yang telah terkontaminasi logam berat yang mengendap. Konsentrasi Hg di mangrove *R. mucronata* lebih rendah dibandingkan di sedimen dan masih di bawah nilai kritis logam Hg untuk tumbuhan yaitu 0,3 - 0,5 ppm. Konsentrasi Hg sedimen masih di bawah baku mutu sedimen 1,0 mg/kg. Berdasarkan perhitungan nilai BCF tumbuhan mangrove *R. mucronata* pada penelitian ini adalah Excluder ($BCF < 1$), sedangkan nilai translocation factor (TF) adalah fitostabilisasi ($TF < 1$). Hal ini menunjukkan adanya keterbatasan penyerapan logam

berat di lingkungan, baik sedimen maupun air oleh *R. mucronata*, namun ketika masuk ke dalam tanaman, logam berat akan terimmobilisasi dengan cara terakumulasi, teradsorpsi pada permukaan akar dan diendapkan di dalam tanah. zona akar. (Ismail, et al., 2020).

3.3. Metabolisme Merkuri

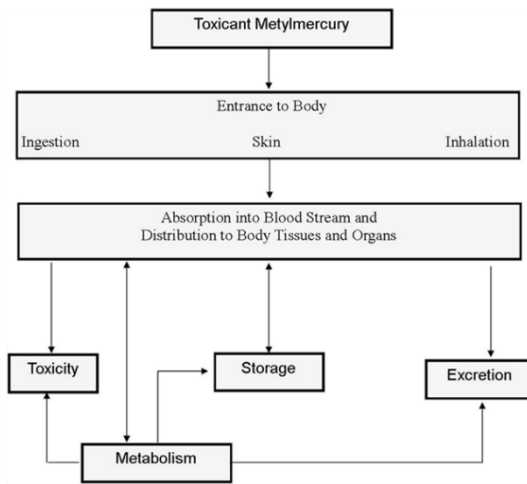
Merkuri yang masuk ke dalam saluran pencernaan akan diserap oleh sel epitel dan dapat menyebabkan gangguan pencernaan dengan cara mencegah sintesis dan sekresi enzim pencernaan trypsin, chymotrypsin, dan pepsin, serta mengganggu fungsi xanthine oxidase. Pada tingkat sel, merkuri menyebabkan perubahan struktur makromolekul dan permeabilitas membran.

Mekanisme merkuri di hati adalah proses biotransformasi xenobiotik utama ketika merkuri (Hg) melintasi membran plasma hepatosit, berikatan dengan glutathione dan metallothionein tiol, akumulasi terjadi di domain apikal hepatosit yang menghadap ke kanalikuli empedu, setelah penyerapan, merkuri terakumulasi di lisosom hepatosit, merkuri disimpan dalam sitoplasma sel hati dan kemudian merkuri selanjutnya menghancurkan mitokondria dengan menyebabkan pembengkakan sel dan lisis sel serta meningkatkan

globulin yang mengakibatkan disfungsi hati (Mulansari & Mulansari, 2021).

Merkuri masuk ke dalam tubuh terutama melalui paru-paru dalam bentuk uap atau debu. Rute utama penyerapan adalah melalui saluran pernafasan, sekitar 80% diserap dan ditahan. Kemungkinan kurang dari 0,01% diserap melalui saluran pencernaan. Garam merkuri terlarut (Hg^{2+}) dan gugus aril merkuri diserap melalui penghirupan dan dalam jumlah terbatas melalui pencernaan. Gugus alkil merkuri diserap melalui semua rute, yaitu inhalasi, ingesti atau kontak kulit.

Gugus anorganik dan aril merkuri tersebar di banyak jaringan tubuh, terutama di otak dan ginjal. Merkuri terikat pada sulfhidril dan dapat mempengaruhi sejumlah sistem enzim sel. Produksi metallothionein (protein berat molekul rendah kaya sulfhidril) meningkat setelah paparan merkuri dan mungkin memiliki efek perlindungan pada ginjal.



Gambar 3. 1. Alur dan dampak merkuri secara fisiologi

Alkil merkuri memiliki ikatan yang kuat dengan karbon-merkuri dan terakumulasi dalam sistem saraf pusat. Dalam aliran darah, penyerapan alkil merkuri terbesar terdapat pada sel darah merah

Merkuri anorganik dan organik, keduanya dapat melintasi penghalang darah-otak dan plasenta, disekresikan dalam ASI. Semua merkuri dihilangkan secara perlahan melalui urin, air liur, dan keringat. Waktu paruh pada manusia adalah 60 hari untuk merkuri anorganik dan 70 hari untuk alkil merkuri. Merkuri juga berikatan dengan gugus tiol dan dapat diukur pada rambut dan kuku. Ekskresi merkuri dapat

berlanjut selama beberapa bulan setelah paparan merkuri berhenti.

3.4. Dampak Kesehatan Akibat Merkuri

3.4.1 Hematotoksik Merkuri

Darah sebagai komponen penting dalam tubuh yang terdiri dari hemoglobin, trombosit, eritrosit, leukosit akan terpengaruh jika tubuh terpapar kontaminan. Keracunan akibat pencemar udara merkuri (Hg) dapat mengakibatkan terganggunya komponen dalam darah (profil darah), yaitu peningkatan kadar Amino levulinie acid (ALA) dalam darah dan urine, peningkatan kadar protoporphyrin dalam sel darah merah, penurunan kadar darah merah. jumlah sel, penurunan kadar atau jumlah eritrosit yang menyebabkan hemopietik dan peningkatan kadar hematokrit dalam darah, dapat diketahui nilai MCV (Mean Corpuscular Volume/Volume Sel Darah), MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin/Average Weight of Hemoglobin pada 1 eritrosit), dan MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration / Konsentrasi Hemoglobin Eritrosit Rata-rata. (Aryani, et al., 2013) Jenis merkuri yang paling berbahaya adalah metil merkuri (merkuri organik). Pasalnya, sekitar 90% kadar metil merkuri yang tertelan atau masuk ke dalam tubuh akan terserap ke dalam darah. Angka ini sangat besar jika dibandingkan dengan jenis merkuri lainnya yang

hanya terserap 2-10% ke dalam darah dan akan menyebabkan kondisi neurologis, jantung, motorik, reproduksi, genetik, ginjal, dan imunologi serta gangguan kesehatan lainnya pada penambang emas tradisional. Merkuri adalah logam. zat beracun yang dapat menyebabkan berbagai efek kesehatan yang merugikan tergantung pada bentuk merkuri (unsur, anorganik, atau organik) dan rute, jumlah, dan durasi paparan. (Bagia, et al., 2022)

Pertambangan emas artisanal dan skala kecil (PESGM) hadir di lebih dari 80 negara, mempekerjakan sekitar 15 juta penambang dan menjadi sumber penghidupan bagi jutaan lainnya. Sektor ini diperkirakan menjadi penghasil merkuri terbesar secara global (Keane, et al., 2023) Pada penelitian yang dilakukan oleh Yuli Kristianingsih Kadar merkuri dalam darah masyarakat di Desa Lebaksitu sudah melebihi batas normal karena masyarakat di Desa Lebaksitu sudah lama terpapar merkuri mengingat PESK sudah berlangsung lebih dari 20 tahun. Semakin lama seseorang terpapar merkuri maka semakin tinggi pula kadar merkuri dalam tubuhnya dan semakin lama masyarakat tinggal di desa maka semakin tinggi pula kadar merkurnya terutama pada orang yang berprofesi sebagai pengolah emas. Pekerja pengolah emas memiliki risiko paparan merkuri yang lebih tinggi daripada pengolah non-emas karena bersentuhan

langsung dengan merkuri. (Kristianingsih, 2018). Paparan merkuri dari tambang dan kosmetik yang mengandung merkuri jika digunakan secara terus menerus akan menyebabkan akumulasi merkuri dalam tubuh yang dapat mengalir bersama darah dan menumpuk di organ tubuh, dampaknya secara perlahan dapat menyebabkan kerusakan permanen pada sistem saraf, otak, ginjal dan paru-paru bahkan dapat menyebabkan kematian (Lestari, et al., 2023)

Paparan merkuri pada ibu hamil berasal dari berbagai sumber, termasuk polusi pertambangan emas, dari konsumsi ikan dan peralatan di sekitar lingkungan. Keracunan terjadi akibat paparan ditentukan oleh jenis merkuri, rute, dosis, lama paparan dan usia tuan rumah. Paparan merkuri pada ibu hamil tidak hanya menyebabkan keracunan itu sendiri tetapi juga mempengaruhi janin dalam kandungan. Janin adalah sebuah fase perkembangan yang sangat rentan terhadap paparan segala jenis merkuri dari induknya. Berbagai akibat yang dapat ditimbulkan dari paparan pada janin antara lain adalah kelahiran kematian, berat badan lahir rendah dan kelainan kongenital. (Ekawanti & Priyambodo, 2020)

Merkuri dalam tubuh manusia merupakan radikal bebas yang dapat menyebabkan penipisan glutathione (GSH) dan penimbunan H₂O₂, sehingga memperpendek usia eritrosit dan menyebabkan

hemolisis. Sekitar 90% bentuk organik dapat diserap oleh dinding usus, sedangkan bentuk anorganik hanya sekitar 10%. Bentuk awalnya juga dapat menembus sawar darah dan plasenta sehingga dapat menimbulkan efek teratogenik dan gangguan saraf. Efek toksisitas merkuri pada manusia tergantung pada bentuk kimia merkuri, dosis, usia orang yang terpapar, lama paparan, masuk ke dalam tubuh, pola makan ikan dan konsumsi makanan laut. Merkuri mampu mengikat protein sulfidil dalam sel yang mengakibatkan cedera sel nonspesifik atau bahkan kematian sel, penghentian pembentukan mikrotubulus, penghambatan enzim, stres oksidatif, penghentian sintesis protein dan DNA, serta respons autoimun. Tergolong logam yang sangat beracun, merkuri dapat memicu pembentukan ROS, hidrogen peroksida, peroksidasi lipid, radikal hidroksil yang dapat menghambat enzim, kerusakan sel, kerusakan DNA, kerusakan struktur protein, gangguan metabolisme antioksidan tubuh, terutama superoksida dismutase (SOD) dan glutathion peroksidase (GPx). Paparan merkuri dikaitkan dengan peningkatan risiko hipertensi, infark miokard, disfungsi koroner, dan aterosklerosis (Zulaikhah, et al., 2020)

Merkuri adalah logam berat beracun. Manusia terpapar merkuri melalui beberapa sumber termasuk lingkungan, pekerjaan, makanan dan air yang terkontaminasi, dan dari amalgam gigi yang

mengandung merkuri. Paparan merkuri diketahui sangat merusak sistem saraf, dan berdampak negatif pada sistem pencernaan dan kekebalan, serta organ lainnya. Untuk meninjau dan mendiskusikan pengaruh paparan merkuri melalui jalur lingkungan atau pekerjaan pada reproduksi manusia, kehamilan, dan hasilnya. Informasi yang dipublikasikan tentang potensi efek toksik merkuri pada reproduksi manusia dikumpulkan dan diringkas. (Kumar, et al., 2022)

Tingkat merkuri darah yang tinggi dapat menyebabkan keracunan merkuri, yang tidak diragukan lagi menyebabkan kerusakan besar pada kesehatan manusia. Namun, dampak konsentrasi normal merkuri darah pada kepadatan mineral tulang (BMD) tidak jelas. (Tang, et al., 2022)

Penelitian yang dilakukan oleh Benjamin dkk Sebuah survei cross-sectional dari 425 laki-laki artisanal dan penambang emas skala kecil (PESGM) dilakukan untuk menguji hubungan antara kegiatan pekerjaan penambang dan tingkat merkuri darah mereka sambil mengontrol faktor biososial dan sosial budaya yang relevan. Data menjadi sasaran statistik deskriptif dan inferensial. Temuan awal menunjukkan bahwa 43,29% penambang PESK memiliki kadar merkuri darah di atas ambang batas paparan kerja. Di antara faktor pekerjaan, penambang PESK yang menggabungkan emas, membakar amalgam, dan penambang PESK yang

melebur emas masing-masing 2.260, 1.881, dan 2.094 kali lebih mungkin memiliki kadar merkuri darah yang tinggi dibandingkan dengan penambang PESK yang tidak melakukan kegiatan tersebut. Selain itu, penambang PESK yang menghisap merkuri berlebih dengan mulut mereka ($OR = 0.197, p < 0.001$) cenderung tidak memiliki kadar merkuri darah yang tinggi. (Saalidong & Aram, 2022).

3.5. Dampak Merkuri Pada Janin dan Bayi

Merkuri (Hg) merupakan logam berat yang berbahaya. Toksisitas Hg berbeda menurut bentuk kimianya, merkuri anorganik (I-Hg) beracun bagi ginjal, sedangkan merkuri organik seperti metil merkuri (MeHg) beracun bagi sistem saraf pusat. Hg dapat menguap di udara dan dapat menembus sawar plasenta. Kandungan MeHg pada bayi dua kali lebih tinggi dari darah ibu saat melahirkan, sedangkan kandungan Hg sebelum melahirkan lebih tinggi daripada saat menyusui, dan kandungan MeHg pada bayi saat menyusui lebih tinggi dari I-Hg. Metode yang digunakan adalah pendekatan studi literatur. MeHg dan I-Hg bersifat neurotoksik yang mempengaruhi perkembangan otak dan mudah dipindahkan melalui plasenta janin. Bahaya Hg dapat menyebabkan keterbelakangan mental, penurunan kognitif, gangguan pendengaran, gangguan bicara dan penyakit lain yang

mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan janin. Kandungan MeHg juga terdapat pada air susu ibu (ASI), meskipun kandungannya sedikit. Pencegahan untuk menurunkan kandungan Hg pada janin dan ibu hamil adalah dengan tidak mengonsumsi jenis ikan tertentu yang terpapar MeHg (Susanti, 2013).

Paparan merkuri selama kehamilan dapat memiliki efek kesehatan yang serius bagi janin yang sedang berkembang, termasuk berdampak pada perkembangan kognitif dan saraf anak (Dickenson, et al., 2013).

Umur merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kerentanan tubuh terhadap logam berat. Hasil penelitian yang dilakukan oleh National Research Council (NRC) di Amerika pada anak usia 7 tahun yang terpapar merkuri karena ibu hamil yang terpapar MeHg pada masa prenatal berdampak pada anak yang dilahirkan. Bayi usia 0-6 bulan sangat rentan sehingga membutuhkan perawatan khusus agar tumbuh menjadi bayi yang sehat dengan perkembangan fisik dan emosional yang baik, pantau selalu setiap perkembangan yang dilakukan bayi. Dengan bertambahnya usia, diharapkan terjadi peningkatan kemampuan motorik sesuai dengan pertumbuhan dan perkembangan (Handayani, et al., 2020).

Merkuri (Hg) merupakan logam berat yang berbahaya. Toksisitas Hg berbeda menurut bentuk kimianya, merkuri anorganik (I-Hg) beracun bagi ginjal, sedangkan merkuri organik seperti metil merkuri (MeHg) beracun bagi sistem saraf pusat. Hg dapat menguap di udara dan dapat menembus sawar plasenta. Kandungan MeHg pada bayi dua kali lebih tinggi dari darah ibu saat melahirkan, sedangkan kandungan Hg sebelum melahirkan lebih tinggi daripada saat menyusui, dan kandungan MeHg pada bayi saat menyusui lebih tinggi dari I-Hg (Susanti, 2013).

Paparan bahan kimia pra-kelahiran dan pascakelahiran serta paparan bersama dari berbagai sumber termasuk udara, air, tanah, dan makanan yang terkontaminasi adalah umum dan terkait dengan hasil kelahiran dan kesehatan anak yang lebih buruk. Pola makan yang buruk merupakan faktor yang berkontribusi dalam perkembangan gangguan perilaku anak. Perilaku dan pembelajaran anak dapat terpengaruh secara negatif ketika ekspresi gen diubah oleh faktor transkripsi makanan seperti kekurangan atau defisiensi seng atau oleh paparan zat beracun yang diizinkan dalam persediaan makanan kita seperti merkuri, timbal, atau residu pestisida organofosfat. Anak-anak dengan gangguan spektrum autisme dan gangguan hiperaktivitas defisit perhatian menunjukkan

penurunan atau gangguan aktivitas gen PON1 yang dibutuhkan tubuh untuk memetabolisme dan mengeluarkan pestisida organofosfat neurotoksik. (Dufault, et al., 2021).

3.6. Dampak Merkuri pada kulit

Merkuri adalah logam beracun dan non-esensial dalam tubuh manusia. Merkuri didistribusikan di mana-mana di lingkungan, hadir dalam produk alami, dan ada secara luas dalam barang-barang yang ditemui dalam kehidupan sehari-hari. Ada tiga bentuk merkuri, yaitu merkuri unsur (atau logam), senyawa merkuri anorganik, dan senyawa merkuri organik. (Park & Zheng, 2012)

Kesehatan dan keselamatan pekerjaan yang melibatkan kontak kulit yang luas dengan pasir yang diperkaya cinnabar di pantai Wilayah Friuli-Venezia Giulia (FVG) (Italia timur laut) telah dipertanyakan untuk kemungkinan penyerapan merkuri (Hg) oleh kulit. (Cegolon, et al., 2022)

Merkuri disebut juga “air raksa” atau hydrargyrum yang merupakan unsur kimia dengan lambang Hg dan termasuk golongan logam berat dengan bentuk cair dan berwarna keperakan. Merkuri merupakan logam berat yang berbahaya bagi kulit jika ditambahkan pada kosmetik, terutama krim pada wajah, meskipun dalam konsentrasi kecil karena bersifat racun. Identifikasi Merkuri di laboratorium

dengan metode kromatografi lapis tipis dengan bantuan sinar ultra violet menyebabkan tenaga medis rentan terhadap paparan sinar ultra violet yang berdampak buruk bagi kesehatan mata dan kulit. (Hasmah, et al., 2022)

Produk pencerah kulit biasanya mengandung merkuri sebagai bahan utama. Merkuri digunakan karena kemampuannya untuk menghambat melanin dan juga karena tingkat penyerapannya yang tinggi oleh kulit. (Ndritu, et al., 2022)

Merkuri (Hg) adalah polutan lingkungan yang persisten yang telah lama dikaitkan dengan efek kesehatan neurotoksik dan nonkanker lainnya pada populasi yang terpapar. Studi epidemiologi besar baru-baru ini menggunakan indeks internal yang berbeda dari paparan Hg telah menemukan peningkatan risiko yang signifikan untuk kanker kulit pada pria dan wanita. (Ursu, et al., 2023)

3.7. Dampak Merkuri pada Lingkungan

3.7.1 Dampak Merkuri pada ikan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Ambia dkk dan setelah melalui uji laboratorium terdapat kandungan logam berat merkuri (Hg) pada sampel ikan gabus di Sungai Krueng Sabee Kabupaten Aceh Jaya sebesar 0,0054 mg/kg. Kandungan logam berat merkuri (Hg) pada sampel Langkitang/Chu (*Melanoides Tuberculata*) di Sungai Krueng Sabee

Kabupaten Aceh Jaya sebesar 0,0123 mg/kg, sedangkan Kandungan logam berat merkuri (Hg) pada sampel kerang (*Anadonta* sp) di Sungai Krueng Sabee Kabupaten Aceh Jaya adalah 0,0522 mg/kg. (Ambia, et al., 2020)

Penangkapan ikan adalah salah satu kegiatan ekonomi dan budaya terpenting di Galapagos dan keberadaan Hg di ekosistem perairan merupakan masalah serius bagi kesehatan manusia, sehingga konsentrasinya harus dipelajari (Fuentes, et al., 2023)

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Alen dkk Merkuri tertinggi terdapat pada ikan Gora (*Myripritis hexagona*) dengan nilai rata-rata 0,43 ppm, dan nilai tertinggi kedua terdapat pada ikan Capungan (*Apogon compressus*) dengan nilai rata-rata 0,3 ppm, sedangkan nilai terendah terdapat pada ikan baronang kuning. ikan (*Siganus virgatus*). dengan nilai rata-rata 0,1 ppm. Konsentrasi merkuri (Hg) tertinggi ditemukan pada ikan dari bagian selatan (Teluk Manado), dibandingkan dengan spesies yang sama dari utara (Teluk Manado) (Narasiang, et al., 2015)

Manusia terpapar bahaya merkuri, terutama melalui konsumsi ikan yang terkontaminasi atau saat bayi disusui. Ikan karnivora mengakumulasi merkuri dalam jaringannya dan dengan demikian ikan tua dengan waktu pemaparan yang lebih lama, membawa konsentrasi metilmerkuri yang lebih tinggi. Ikan yang

lebih kecil menyerap logam melalui kulit pada tingkat yang lebih tinggi, karena rasio permukaan dan volumenya yang tinggi (Malvandi, et al., 2022) Paparan manusia terhadap metilmerkuri terjadi terutama melalui konsumsi ikan (Johnsson, et al., 2004)

Ada permintaan yang berkelanjutan dalam peran mediasi mikronutrien selenium (Se) dalam toksisitas merkuri (Hg) sejak 1960-an. Meskipun banyak pertanyaan yang belum terselesaikan mengenai interaksi Se-Hg, banyak penelitian telah dilakukan untuk mendokumentasikan rasio molar Se:Hg pada hewan air sebagai dasar untuk menyimpulkan risiko kesehatan yang terkait dengan konsumsinya. (Zampetti & Brandt, 2023)

Telah diketahui dengan baik bahwa jalur utama paparan metilmerkuri pada sebagian besar populasi di seluruh dunia adalah makanan dan umumnya melalui konsumsi ikan dan makanan laut yang terkontaminasi. Merkuri yang dilepaskan ke lingkungan dapat diubah oleh mikroorganisme menjadi metilmerkuri, yang terakumulasi secara hayati dan mengalami biomagnifikasi melalui jaringan makanan, khususnya dalam sistem akuatik.

3.7.2 Dampak Merkuri terhadap tumbuhan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan Helmiady dkk dengan metode ekstraksi bertahap yang

telah dilakukan, akumulasi logam Hg dan Hg pada *Amaranthus tricolor* meningkat seiring dengan penambahan logam paku ke dalam tanah. Didapatkan bahwa sebaran fraksi logam Hg dan Hg di dalam tanah paling banyak dijumpai dalam bentuk fraksi 4 (Hg-elemental) dan fraksi 5 (Hg-sulfida). Crosslinkermethylene bisacrylamide (MBA) dapat digunakan sebagai pengikat silang dalam gel membran difusif dan pengikat. Penggunaan 3-mercaptopropyl functionalized silica gel binding gel dapat diaplikasikan dalam penentuan kadar Hg pada tanah terkontaminasi. Korelasi antara CDGT-Hg dengan konsentrasi paku tanah dan akumulasi logam pada tanaman *Amaranthus tricolor* L menunjukkan korelasi yang baik sehingga DGT dapat digunakan sebagai metode dan alat dalam memprediksi penyerapan logam Hg dan Hg pada bayam batik (*Amaranthustricolor* L). (Helmiady & Asep, 2022).

Logam berat dapat masuk ke dalam tanah dari berbagai sumber dan menjadi kontaminan di sana. Logam berat dapat membahayakan kesehatan manusia dengan memakan makanan yang berasal dari tanaman yang tumbuh di tanah yang terkontaminasi logam berat. sumber termasuk industri, pertambangan, pertanian, dan pembuangan limbah industri. Rumah tangga adalah sekelompok orang yang tinggal bersama dan berbagi ruang hidup bersama. Unsur-unsur tersebut

sangat memprihatinkan pencemar karena dapat membahayakan kesehatan manusia. Tanaman padi mampu mengambil zat dari tanah atau udara tempat mereka tumbuh dan menggunakannya untuk mengonsentrasikan logam dalam biomasnya, yang dapat menyebabkan konsentrasi tinggi pada tanaman.

Tanah Terkontaminasi Merkuri (MCS) yang berasal dari sumber alami dan antropogenik merupakan jenis limbah padat berbahaya yang berdampak serius dan merugikan bagi kesehatan manusia, terutama sistem saraf pusat. Perkembangan industrialisasi, MCS diproduksi secara dramatis, dan berbagai macam proses industri dapat menghasilkan banyak limbah MCS, seperti industri pertambangan emas, peleburan logam non-ferrous, dan produksi semen. (Gu, et al., 2023).

3.7.3 Dampak Merkuri Pada Lingkungan Perairan

Penelitian yang dilakukan oleh Guntur dkk di perairan sekitar lokasi pertambangan di kecamatan loloda Kabupaten Halmahera Barat Provinsi Maluku utara Dalam sampel air yang diuji, tidak ada kadar merkuri yang terdeteksi. Konsentrasi merkuri pada air Sungai Tiabo dari hulu, tengah dan hilir $<0,00005$ mg/L. Derajat keasaman terendah 7,57 dan tertinggi 7,84. Nilai oksigen terlarut terendah sebesar 8,13 mg/L dan tertinggi sebesar 8,21 mg/L. Hasil penelitian merkuri, keasaman, dan oksigen terlarut untuk semua titik

sampel air masih di bawah baku mutu yang ditetapkan Peraturan Pemerintah Nomor 82 Tahun 2001 Kelas II, yaitu merkuri (Hg); 0,002 mg/L, derajat keasaman (pH); 6-9, dan oksigen terlarut (DO) ; 4mg/l dan Konsentrasi merkuri pada sampel sedimen Sungai Tiabo di bagian hulu sebesar 1,35 mg/L, bagian tengah sebesar 0,47 mg/L, dan bagian hilir <0,05 mg/L. Konsentrasi sedimen di bagian hulu dan tengah Sungai Tiabo berada pada kisaran ambang batas dan taraf uji, sehingga dikategorikan tercemar ringan. Baku mutu logam berat dalam sedimen berdasarkan International Association of Dredging Association/Central Dredging Association (IADC/CEDA 1997) adalah 1,6 mg/L. (Bernadus, et al., 2021).

Pencemaran merkuri dalam air telah menjadi masalah bagi lingkungan dan kesehatan manusia. Di lingkungan perairan, merkuri terdapat dalam berbagai bentuk, yang bergantung pada kondisi oksidasi-reduksi. (Gworek, et al., 2016)

Merkuri (Hg) menimbulkan risiko yang signifikan terhadap ekosistem perairan dan organisme hidup sebagai akibat dari aktivitas manusia. Hg yang terdapat pada ikan dapat merugikan kesehatan manusia bila dikonsumsi sehingga menimbulkan efek berbahaya. Dampak potensial Hg pada fisiologi ikan menjadi perhatian yang signifikan, mengingat keberadaannya pada ikan. Akumulasi Hg yang cepat

dalam jaringan ikan berpotensi mempengaruhi komposisi gas darah dan elektrolitnya. (Yulianto, et al., 2023)

Penggunaan merkuri dalam penambangan emas adalah praktik ilegal tetapi masih umum dilakukan di negara berkembang dan merupakan sumber pencemaran merkuri terbesar di dunia. Merkuri yang dilepaskan ke lingkungan terakumulasi dalam jaringan organisme karena sifat kimianya dan dapat mengubah sistem saraf dan reproduksi satwa liar. Katak rentan terhadap kontaminasi merkuri dari penambangan emas karena permeabilitas kulitnya yang tinggi dan hubungannya dengan lingkungan perairan. (Valencia , et al., 2023)

Kegiatan penambangan emas menyebabkan pencemaran air sungai akibat pembuangan tailing pengolahan emas secara amalgamasi. Hg yang digunakan untuk mengikat dan memisahkan bijih emas dari pasir atau lumpur, merupakan logam berat yang sangat beracun dan reaktif. Hg memiliki sifat bioakumulasi dan biomagnifikasi dalam sel, sehingga manusia berpotensi untuk mengakumulasi Hg dalam sel tubuhnya. (Yulita, et al., 2022)

Meluasnya penggunaan metilmerkuri untuk bahan dasar pembalut, bersama dengan sumber merkuri lainnya seperti fungisida yang digunakan di pabrik kertas, telah menambah polusi saluran air dan

perairan pesisir. Banyak sungai dan danau menjadi sangat tercemar merkuri sehingga peringatan untuk tidak mengonsumsi ikan di sungai yang tercemar (Grandjean, et al., 2010).

3.8. Simpulan

Merkuri atau Raksa (dalam bahasa Latinnya *Hydrargyrum*, air/cairan perak) merupakan salah satu unsur kimia yang pada tabel periodik mempunyai simbol Hg dan nomor atom 80. Merkuri adalah unsur beracun yang ditemukan di kerak bumi. di alam Hg biasanya dalam bentuk senyawa organik seperti metil merkuri dan garam anorganik merkuri klorida. Efek toksikologi Hg pada organ tubuh seperti pada paru-paru, ginjal, dan kulit. Unsur Hg merupakan logam cair pada suhu kamar, mudah menguap, dapat menghantarkan listrik, dan dapat membentuk paduan atau amalgam. Merkuri banyak digunakan dalam ekstraksi bahan kimia, proses pembuatan obat, bahan dasar insektisida, dan kosmetik Paparan merkuri dalam jangka pendek dapat menyebabkan mual, batuk, sesak napas, dan sakit tenggorokan.

DAFTAR PUSTAKA

Safitri, E., Irmawati, I., Suhud, K. & Islami, N., 2020. Mercury Analysis of Body Lotion Cosmetic Using CVAAS Method: Case Study of Distributed Produc

- in Banda Aceh. *Indonesian Journal of Fundamental and Applied Chemistry*.
- Mustofa, S., Santi, D. N. & Ashar, T., 2015. Analisis Kandungan Merkuri (Hg) Pada Air Sumur Gali Masyarakat di Sekitar Penambangan Emas Tradisional Desa Saba Padang Kecamatan Huta Bargot Kabupaten Mandailing Natal. *Media Neliti*.
- Septriani, M. et al., 2023. Cemaran Merkuri (Hg) dan Timbal (Pb) pada Produk Perikanan. *Jurnal Masyarakat Sehat Indonesia*, Volume 02.
- Aba, L., 2016. Bioakumulasi Merkuri Pada Hepar Tikus Putih (*Rattus Norvegicus* L.) Dengan Perlakuan Kerang Darah (*Anadara Granosa* L) Tercemar Merkuri. *Jurnal Penelitian Pendidikan Indonesia*, Volume 01, p. 04.
- Hananingtyas, I., n.d. Bahaya Kontaminasi Logam Berat Merkuri (Hg) Dalam Ikan Laut dan Upaya Pencegahan Kontaminasi Pada Manusia. *Rumah Jurnal Online-Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Ampel Surabaya*, II(2).
- Ismail, I., Mangesa, R. & I., 2020. Bioakumulasi Logam Berat Merkuri (Hg) Pada Mangrove Jenis *Rhizophora mucronata* Di Teluk Kayeli Kabupaten Baru. *Jurnal Biologi Science & Education*, IX(2), p. 139.
- Aksa, M. A., Tadeus, R. & Theedens, R., 2022. Bahaya Pencemaran Merkuri Pada Lokasi Penambangan Emas Tradisional Di Desa Kalirejo- Daerah Istimewa Yogyakarta. *Jurnal Wiayah, Kota dan Lingkungan Berkelanjutan*, I(1), pp. 69-73.

- Bouty, A. A., Riogilang, H. & Mangangka, I. R., 2022. Analisa Potensi Pencemaran Merkuri Pada Sungai Ongkag Dumoga Akibat Kegiatan Pertambangan Emas Tanpa Izin (PETI). *Journal.unsrat.ac.id*, XX(82).
- Aryani, L., Setiani, O. & N., 2013. Hubungan Kadar Merkuri (Hg) dengan Profil Darah Pekerja Pertambangan Emas Tradisional di Desa Jendi Kecamatan Selogiri Kabupaten Wonogiri. *Jurnal Kesehatan Lingkungan Indonesia*, XII(2).
- Bagia, M., Setiani, O. & Rahardjo, M., 2022. The Impact of Mercury Exposure on The Health Problems of Small-Scale Gold Miners: Systematic Review. *Jurnal Ilmu Kesehatan*, XVI(3), pp. 392-401.
- Kristianingsih, Y., 2018. Bahaya Merkuri Pada Masyarakat Dipertambangan Emas Skala Kecil (Pesk) Lebaksitu. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, X(1).
- Agustina, T., 2014. Kontaminasi Logam Berat Pada Makanan dan Dampaknya pada Kesehatan. *Jurnal Teknologi Busana dan Boga*, I(1).
- Lestari, D. F. et al., 2023. Edukasi Bahaya Merkuri bagi Kesehatan Wanita di Kawasan Tambang Emas Kabupaten Lebong Provinsi Bengkulu. *Jurnal Pengabdian UNDIKMA*, IV(2), pp. 355-361.
- M. & Mulansari, S. A., 2021. Health Problems Due to Mercury (Hg) Contamination in Illegal Gold Mining. *Jurnal Kesehatan Terpadu*, XII(1), pp. 8-15.
- Ekawanti, A. & Priyambodo, S., 2020. Intoksikasi Merkuri: Faktor Risiko, Patofisiologi Dan

- Dampaknya Bagi Wanita Hamil Di Daerah Lingkar Tambang. *Jurnal Kedokteran*, IX(2), pp. 158-7154.
- L., Ambia, N. & Zaini, Z. I., 2020. pengaruh Kandungan Merkuri (Hg) Pada Air Di Sungai Krueng Sabee Terhadap Peningkatan Kadar Merkuri Pada Ikan, Langkitang/Chu (*Melanoides Tuberculata*) Dan Kerang (*Anodonta Sp*) Di Sungai Krueng Sabee Kabupaten Aceh Jaya. *Jurnal Aceh Medika*, IV(2), pp. 102-112.
- Narasiang, A. A., Lasut, M. T. & Kawung, N. J., 2015. Mercury Accumulation (Hg) in Fish of Manado). *Jurnal Pesisir dan Laut Tropis*, I(1).
- Helmiady & Asep, S., 2022. STUDI Bioavailabilitas Logam Berat Merkuri Secara ekstraksi bertahap dan difusi vegradientin thin films (DGT) Pada tanaman bayam batik (*amaranthustricolorl*). *Jurnal Ilmiah Indonesia*, VII(10), pp. 2548-1398.
- Malvandi, H., Azimi, S. & Korojeh, M. S., 2022. Mercury concentration in Rutilus rutilus from the Caspian Sea and assessment of health risks. *Environmental Resources Research (ERR)*, X(2), pp. 153-164.
- Susanti, H. D., 2013. Transport Metilmerkuri (Mehg) Dan Merkuri Inorganik (I-Hg) Terhadap Janin Dan ASI. *ejournal.umm.ac.id*, VI(2), pp. 109-115.
- Dickenson, C. A. et al., 2013. Elevated mercury level in pregnant woman linked to skin cream from Mexico. *American Journal Obstetrics Gynecology*, 209(2), pp. E5-E5.

- Handayani, P., Abbas, H. H. & M., 2020. Gambaran Karakteristik Bayi Pada Ibu Pengguna Krim Pemutih di RSIA Sitti Khadijah Makassar Tahun 2020. *Window of Public Health Journal*, II(1), pp. 950-959.
- Susanti, H. D., 2013. Transport Metilmerkuri (MeHg) dan Merkuri Inorganik (I-Hg) Terhadap Janin dan Asi. *Jurnal Keperawatan*, VI(2).
- Bernadus, G. E., Polii, B. & Rorong, J. A., 2021. Dampak Merkuri Terhadap Lingkungan Perairan Sekitar Lokasi Pertambangan Di Kecamatan Loloda Kabupaten Halmahera Barat Provinsi Maluku Utara. *Jurnal Transdisiplin Pertanian*, XVII(17), pp. 599-610.
- Gworek, B., Kalabun, O. B., Kijenska, M. & Jakubowska, J. W., 2016. Mercury in Marine and Oceanic Water. *Water Air Soil Pollut*, pp. 227-371.
- Zulaikhah, S. T., Wahyuwibowo, J. & Pratama, A. A., 2020. Mercury and its effect on human health. *International Journal of Public Health Science*, IX(2), pp. 103-114.
- Kumar, S., Anupama, S. & Sapna, S., 2022. Occupational and environmental mercury exposure and human reproductive health. *National Library of Medicine*, XXIII(3), pp. 199-210.
- Basu, N. et al., 2023. Our evolved understanding of the human health risks of mercury. *The Royal Swedish Academy of Sciences*, Issue 52, pp. 877-896.

- Palathoti, S. R., Otitolaiye, V. O., Maffud, R. & Rawahi, M. A., 2022. Impacts of Mercury Exposure on Human Health, Safety and Environment. *International Journal of Occupational Safety and Health*, XII(4).
- Dufault, R. J. et al., 2021. Connecting inorganic mercury and lead measurements in blood to dietary sources of exposure that may impact child development. *World Journal of Methodology*, XX(11), pp. 144-159.
- Johnsson, C., Schutz, A. & Sallsten, G., 2004. Impact of Consumption of Freshwater Fish on Mercury Levels in Hair, Blood, Urine, and Alveolar Air. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 68(2), pp. 129-140.
- Yulianto, B., Soegianto, A., Affandi, M. & Payus, C. M., 2023. The impact of Various periods of mercury exposure on the osmoregulatory and blood gas parameters of tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Chinese Roots Global Impact*, IX(3).
- Tang, T. et al., 2022. Normal concentration range of blood mercury and bone mineral density. *Environmental Science and Pollution Research*, Volume 29, pp. 7743-7757.
- Saalidong, B. M. & Aram, S. A., 2022. Mercury Exposure in Artisanal Mining: Assessing the Effect of Occupational Activities on Blood Mercury Levels Among Artisanal and Small-scale Goldminers in Ghana. *Biological Trace Element Research*, Volume 200, pp. 4256-4266.

- Zampetti, C. J. & Brandt, J. E., 2023. Co-considering Selenium Concentrations Alters Mercury-Based Fish and Seafood Consumption Advice. *Environmental Science & Technology Letters*, X(2), pp. 179-185.
- Fuentes, E. et al., 2023. Mercury in fish tissues from the Galapagos marine reserve: Toxic risk and health implications. *Journal of Food Composition and Analysis*, Volume 115.
- Park, J. D. & Zheng, W., 2012. Human Exposure and Health of Inorganic and Elemental Mercury. *J Prev Med Public Health*, 45(6), pp. 344-352.
- Hasmah, H., Alyah, R. & Umar, U., 2022. Design of a Safety Device Ultra Violet Light for Mercury Identification in Whitening Cream with Thin Layer Chromatography Method Using Camera OV7670 Based on Arduino Uno. *Jurnal Teknokes*, XV(4).
- Ndritu, A. K., Aden, H. M. & Nur, A. A., 2022. Prevalence and socio demographic factors associated with usage of skin lightening products among women of reproductive age in Mogadishu, Somalia. *International Journal of Applied Academic Studies*, I(1), pp. 1-9.
- Valencia, C. et al., 2023. Bioaccumulation of mercury in direct-developing frogs: The aftermath of illegal gold mining in a National Park. *EBSCO*, 33(1), pp. p6-13.
- Cegolon, L. et al., 2022. Occupational exposure to mercury from cinnabar enriched sand in workers of

- Grado Beach, Gulf of Trieste (North-eastern Italy, upper Adriatic Sea). *Marine Pollution Bulletin*, Volume 184.
- Ursu, G. M., Cyran, A. M. & Zhitkovich, A., 2023. Mercury (II)-induced abnormalities in processing of topoisomerase I-mediated DNA damage. *American Association for Cancer Research Journal*, 83(7).
- Yulita, W. & J., 2022. Remediasi air pencemar merkuri menggunakan purun tikus (*Eleocharis Dulcis*) Metode Lahan Basah Buatan. *Jurnal Reka Lingkungan*, X(3).
- Grandjean, P., Satoh, H., Murata, K. & Eto, K., 2010. Adverse Effects of Methylmercury: Environmental Health Research Implications. *Environ Health Perspect*, 118(8), pp. 1137-1145.
- Lee, Y. H. et al., 2017. Adverse effects of methylmercury (MeHg) on life parameters, antioxidant systems, and MAPK signaling pathways in the copepod *Tigriopus Japonicus*. *Elsevier*, Volume 184, pp. 133-141.
- Sulaiti, M. M., Soubra, L. & Ghouti, M. A., 2022. The Causes and Effects of Mercury and Methylmercury Contamination in the Marine Environment. *Topical Collection on Water Pollution*, Volume 8, pp. 249-272.
- Keane, S. et al., 2023. Mercury and artisanal and small-scale gold mining. *Global Mercury Impact Synthesis*, Volume 52, pp. 833-852.

- Singh, A. D. et al., 2023. Critical review on biogeochemical dynamis of mercury (Hg) and its abatement strategies. *Science Direct*, Volume 319.
- Gu, Z. et al., 2023. Solidification/stabilization of mercury contaminated soil by geopolymer composites. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, XI(2).
- Liu, T. et al., 2023. Review on adsorbents in elemental mercury removal in coal combustion flue gas, smelting flue gas and natural gas. *Chemical Enginerering Journal*, 454(1).

BAB IV NIKEL

4.1 Pendahuluan

Didalam lingkungan, keberadaan logam berat diidentifikasi dari dua sumber, yaitu yang berasal dari alam dan antropogenik, yang berasal dari aktifitas manusia. Logam berat yang berasal dari alam tidak membahayakan lingkungan karena kadar di biosfer relatif rendah (Fernanda, 2012).

Logam berat bisa mengakibatkan berbagai dampak pada kesehatan manusia dengan berbagai gejala bergantung pada seberapa sering terpapar dan dosis respon dari dalam tubuh. Dampak racun logam berat bisa mengganggu metabolisme tubuh, penyebab alergi dan memicu pertumbuhan kanker pada manusia.

Salah satu logam berat yang bisa mencemari lingkungan adalah nikel, banyak digunakan untuk berbagai keperluan industri logam, antara lain sebagai feronikel, yaitu paduan logam nikel dan besi dan campuran baja anti karat.

Nikel adalah logam unsur kimia perak putih yang secara alami ada di kerak bumi Karena sifat fisik dan kimia yang unik, sangat keras, keras dari besi, feromagnetik, memiliki plastisitas yang baik dan sangat tahan terhadap karat dan korosi, nikel dan senyawanya banyak digunakan dalam industry (Khotimah, 2020).

4.2. Metabolisme Nikel

Ion nikel memiliki konfigurasi elektron yang memungkinkan sebagai ion pusat suatu senyawa kompleks, seperti kompleks nikel (II) dimetil glioksima. Pengompleks nikel dengan dimetil glioksima berperan sebagai katalis dalam metabolisme tubuh. Kombinasi senyawa kompleks $[\text{Ni}(\text{EDTA})]^{2-}$ secara signifikan dapat dijadikan antikoagulan untuk mencegah penggumpalan darah (Khotimah, 2020)

Absorpsi. Penyerapan nikel dari saluran pernafasan yang didapat di udara dapat bervariasi menyesuaikan tingkat atmosfer sekitar. Sekitar 75% dari cemaran nikel yang terhirup tersebut akan bertahan dalam tubuh dengan perkiraan 50% tersimpan dalam mukosa bronkus dan dalam parenkim paru sebesar 25%. Sedangkan penyerapan nikel yang masuk melalui saluran pencernaan akan segera terjadi setelah seseorang makan dan minum dari makanan dan minuman yang terkontaminasi polutan nikel.

Distribusi dan Penyimpanan. Transportasi nikel terutama didalam darah terikat oleh albumin. Organ ginjal, paru-paru dan kelenjar endokrin menjadi organ target dengan akumulasi nikel tertinggi. Sementara itu setelah melalui pemberian karbonil nikel konsentrasi tinggi juga ditemukan pada otak.

Ekskresi. Umumnya cemaran nikel yang masuk kedalam saluran pencernaan akan keluar bersama feces pada saat defekasi. Ekskresi nikel melalui urin pada manusia dan hewan cenderung lebih banyak.

Toksisitas. Paparan akut nikel menimbulkan gejala mual, muntah, malaise, sakit kepala, batuk dan sesak nafas. Paparan dalam jangka waktu lama dan berulang mengakibatkan radang kulit dan paru. Menyebabkan reaksi hipersensitivitas bila terjadi kontak pada mata dan kulit, serta mengakibatkan penurunan fungsi kerja ginjal

4.3 Dampak Kesehatan Akibat Nikel

4.3.1 Dampak terhadap darah

Keberadaan nikel dalam darah dapat dideteksi di laboratorium melalui analisa darah. Dalam analisis darah ini dapat dijadikan alat bukti pemantauan cemarah nikel dalam darah yang berguna dalam memprediksi resiko penyakit non kanker maupun kanker pada subyek terpapar. Hasil penelitian Junaidi (2016), mendapatkan konsentrasri nikel dalam sampel darah sebesar 4,66 $\mu\text{g/L}$. Hasil ini lebih tinggi dibandingkan sedangkan konsentrasi dalam sampel rambut sebesar 0,08 $\mu\text{g/g}$ dan air liur sebesar 4.12 $\mu\text{g/L}$.5.

Senyawa nikel terjadi dalam lingkungan pada tingkat yang rendah. Berbagai bahan pangan secara

alami mengandung sejumlah kecil nikel. Cokelat dan lemak diketahui mengandung jumlah tinggi nikel. Asupan dari nikel akan meningkat pada saat orang makan sayuran dari tanah yang tercemar limbah nikel. Manusia dapat terpapar nikel melalui udara, air minum, makanan atau rokok. Kontak kulit dengan tanah atau air yang terkontaminasi juga dapat mengakibatkan paparan nikel.

4.3.2 Dampak terhadap hepar

Hati sangat rentan terhadap kontaminasi zat kimia yang bersifat toksik. Zat toksik yang masuk ke dalam tubuh diserap oleh sel dan dibawa ke hati oleh vena porta hati, sehingga hati berpotensi mengalami kerusakan (Bhuvaneshwari et al., 2015; Thabet et al., 2019). Bhatkar (2011) melaporkan kontaminasi nikel pada hati ikan menyebabkan vakuolisasi jaringan, hipertrofi, karena degenerasi sel, hemoragi dan kondisi paling parah menyebabkan kematian sel atau nekrosis. Swaleh et al., (2018) juga menambahkan kontaminasi nikel dan beberapa logam lain menyebabkan kerusakan inti sel atau piknosis, pelebaran pembuluh darah, vakuolisasi hingga nekrosis. Paparan ini mempengaruhi respon imun dari darah menuju jaringan sehingga terjadi infiltration melanomakrofag.

4.3.3 Dampak terhadap saluran pencernaan

Logam berat nikel yang masuk ke saluran pencernaan dari makanan maupun minuman yang mengandung cemaran nikel secara sistemik bisa mengakibatkan gangguan gastrointestinal, gangguan hamatologi, gangguan sistem kardiovaskuler, gangguan sistem muskuloskeletal, gangguan hepar, gangguan ginjal dan bisa mengakibatkan kematian.

Organ seperti ginjal dan usus sangat mudah terakumulasi logam berat karena memiliki peran dalam berperan penting dalam proses penyerapan makanan. Bahan makanan yang terakumulasi logam berat mengalami proses pencernaan di ginjal dan usus (Younis et al., 2013; Hermenean et al., 2015; Dohaish et al., 2018). Kontaminasi nikel menyebabkan vakuolisasi, hemoragi dan kongesti tubulus renalis ginjal hingga kematian sel atau nekrosis (Fatimah dan Usmani, 2013). Sementara di usus mengalami reduksinya sel epitel usus, pecahnya sel mukosa, rusaknya otot longitudinal usus, vakuolisasi hingga nekrosis atau kematian sel (Athikesavan et al.2006).

4.3.4 Dampak terhadap saluran pernafasan

Dalam perjalanannya, paparan logam berat nikel yang masuk dari udara melalui jalan nafas dapat menimbulkan terjadinya kematian. Efek sistemiknya dapat menyebabkan gangguan pernapasan, gangguan

kardiovaskular, gangguan gastrointestinal, gangguan hematologi, gangguan pada ginjal, efek pada imunologi dan kelenjar limfe, gangguan reproduksi, dan kanker.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh (Bhakti, et al., 2016) menggunakan sampel urin diperoleh hasil bahwa terdapat 2 responden yang terpapar dengan kadar Kromium yang melebihi Nilai Ambang Batas (NAB) yang telah ditentukan. Responden yang pertama adalah responden 6 yang memiliki kadar kromium dalam urine sebesar 1,920 $\mu\text{g/L}$ dengan gangguan faal paru berupa restriktif ringan. Responden yang kedua adalah responden 9 yang memiliki kadar kromium dalam urin sebesar 1,840 $\mu\text{g/L}$ yang mengalami gangguan faal paru kombinasi restriktif ringan dan obstruktif ringan. Penelitian ini menunjukkan bahwa semakin bertambahnya usia dan masa kerjanya pekerja cenderung mengalami gangguan faal paru sedangkan terbiasa atau tidaknya merokok dan terbiasa atau tidaknya menggunakan alat pelindung diri (APD) tidak didapatkan kecenderungan gangguan faal paru pada pekerja.

4.4 Simpulan

Nikel adalah adalah komponen yang banyak ditemukan dalam meteorit dan menjadi ciri komponen yang membedakan meteorit dari mineral lainnya.

Meteorit besi atau siderit, dapat mengandung alloy besi dan nikel .

Metode yang paling umum untuk menilai kelainan yang terjadi akibat nikel yaitu dengan melihat kondisi kulit, dimana dapat terjadi iritasi yang dapat ditimbulkan oleh paparan nikel, kemerahan, dan lebih jauh lagi gangguan organ yang terjadi apabila sudah teralu banyak terpapar.

Dampak kesehatan akibat nikel yang telah terpapar lama dianggap akut karena dalam dosis rendah. Nikel juga menyebabkan gangguan saluran cerna dan ginjal dimana untuk mencapai tahap ini nikel juga bampur dengan logam berat lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Athikesavan S, Vincent S, Ambrose T, Velmurugan B. 2006. Nickel induced histopathological changes in the different tissues of freshwater fish, *Hypophthalmichthys molitrix* (Valenciennes). *Journal of Environmental Biology*, 27(2): 391
- Bhakti, A. N., Sujoso, A. D., & Ellyke. (2016). Paparan Kromium (Cr) dan Gangguan Faal Paru Pekerja di Industri Elektroplating Vila Chrome Kabupaten Jember. Jember: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Jember.
- Bhuvaneshwari R, Padmanaban K, Rajendran BR. 2015. Histopathological Alterations in Muscle, Liver and

Gill Tissues of Zebra Fish *Danio Rerio* due to Environmentally Relevant Concentrations of Organochlorine Pesticides (OCPs) and Heavy Metals. *Int. J. Environ. Res.*, 9(4): 1365-1372

Dohaish EJAB. 2018. Impact of some heavy metals present in the coastal area of Jeddah, Saudi Arabia on the gills, intestine and liver tissues of *Lutjanus monostigma*. *Journal of Environmental Biology*, 39: 253-260. DOI: 10.22438/jeb/39/2/PRN-121

Fatimah M, Usmani N. 2013. Histopathology and bioaccumulation of heavy metal (Cr, Ni and Pb) in fish (*Channa striatus* and *Heteropneustes fossilis*) tissue: A study for toxicity and ecological impact. *Pak. J. of Bio. Sci*, 16(9): 412-420

Fernanda, L 2012, Studi Kandungan Logam Berat Timbal (Pb), Nikel (Ni), Kromium (Cr), dan Kadmium (Cd) Pada Kerang Hijau (*Perna Viridis*) dan Sifat Fraksionasinya Pada Sedimen Laut, Universitas Indonesia.

Hermenean A, Damache G, Albu P, Ardelean A, Ardelean G, Ardelean DP, Horge M, Nagy T, Braun M, Zsuga M, Kéki S, Costache M, Dinischiotu A. 2015. Histopathological alterations and oxidative stress in liver and kidney of *Leuciscus cephalus*

following exposure to heavy metals in the Tur River, North Western Romania. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 119: 198–205

Khotimah, UK 2020, *Uji Teratogenik Nkel Pada Fetus Mencit Putih Betina*, Universitas Perintis.

Swaleh SB, Banday UZ, Usmani N. 2018. Effect of anthropogenic activities on aquaculture in north India and consequences for fish health resulting from bioaccumulation of heavy metals and histological alterations. *Borneo Journal of Marine Science and Aquaculture*, 2: 16-25

Thabet IA, Tawadrous W, Samy AM. 2019. Pollution induced change of liver of *Oreochromis niloticus*: metals accumulation and histopathological response. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 2(2): 025–035. DOI: 10.30574/wjarr.2019.2.2.0020

Younis EM, Abdel-Warith AA, Al-Asgah NA, Ebaid H, Mubarak M. 2013. Histological Changes in the Liver and Intestine of Nile Tilapia, *Oreochromis niloticus*, Exposed to Sublethal Concentrations of Cadmium. *Pakistan J. Zool.*, 45(3): 833-841

BAB V. TEMBAGA

5.1 Pendahuluan

Tembaga (Cu) adalah sebuah logam transisi golongan IB dengan nomor atom 29 dan berat atom sebesar 63,55 g/mol. Biasanya, tembaga dalam bentuk logam memiliki warna merah keemasan, tetapi seringkali ditemukan terikat dengan ion-ion lain, seperti sulfat, yang membuatnya memiliki warna yang berbeda dari tembaga murni (Khairuddin, dkk. 2021). Logam tembaga (Cu) memiliki titik didih yang tinggi, sekitar 2595^oC dan titik leleh 1083^oC (Prambudi dan Suprpto. 2018)

Tembaga umumnya dalam senyawa stabil pada valensi +1 dan +2, tetapi dalam larutan bentuk +2 lebih stabil dibandingkan +1. Hanya jika terdapat amonia, ion sianida, ion klorida atau beberapa gugus pengompleks dalam larutan bentuk +1 lebih stabil dibanding 2+. Kompleks logam tembaga terhidrat $(\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6)^{2+}$ berwarna biru, memiliki panjang ikatan ion terhidrat (Cu-O) sebesar 1,96 Å, dalam larutan berair konfigurasi ion tembaga terhidrat dalam bentuk octahedron. Larutan logam Cu pada pH 1-8,1 berada pada keadaan ion logam Cu^{2+} , pada pH 8,1-10, berada pada keadaan $\text{Cu}(\text{OH})_2$ (s) sedangkan pada pH 10-13 berada pada

keadaan H CuO_2 dan pada pH 13-14 berada pada keadaan CuO_2^{2-} (Ahmad, dkk. 2020).

Sumber utama tembaga (Cu) di lingkungan adalah pupuk dan pestisida pertanian, kegiatan pertambangan, kimia, farmasi, dan industri pembuatan kertas (Wolowiec, *et all.* 2019). Tembaga sulfat pentahidrat ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) adalah salah satu senyawa tembaga yang sering ditemui. Senyawa ini memiliki berbagai aplikasi di industri, seperti pewarnaan tekstil, penyepuhan, pelapisan, dan pembilasan dalam industri perak. Selain itu, tembaga sulfat pentahidrat juga digunakan secara luas dalam bidang pertanian dan peternakan, di antaranya sebagai fungisida, algasida, pupuk Cu, dan sebagai zat pengatur pertumbuhan untuk hewan. (Handayani, dkk. 2015).

Tembaga merupakan salah satu logam ringan yang paling banyak dimanfaatkan oleh manusia selain karena kelimpahannya yang besar di alam juga disebabkan sifat-sifat yang dimiliki oleh tembaga. Tembaga mempunyai sifat-sifat unggul antara lain mempunyai laju korosi yang lambat, konduktivitas termal dan elektrik yang baik, relatif lunak dan mudah dikerjakan misalnya dicetak, diekstrusi, ditarik, ditekan, ditempa dan digulung.

Tembaga mempunyai banyak sifat baik yang menguntungkan untuk dikembangkan dalam bidang

industri kelistrikan seperti yang disebutkan dalam Bagus (2016), sifat tersebut antara lain:

- a. Logam ringan: Tembaga merupakan salah satu logam yang ringan, beratnya sekitar 8906 kg/m^3 . Oleh karena itu tembaga banyak menggantikan peranan baja dalam berbagai hal seperti pada kendaraan, peralatan rumah.
- b. Tahan karat: Beberapa logam lain mengalami pengikisan bila terkena oksigen, air atau bahan kimia lainnya. Reaksi kimia akan menyebabkan korosi pada logam tersebut.
- c. Penghantar listrik dan panas yang baik: Kotoran pada tembaga akan memperkecil/ mengurangi daya hantar listriknya. Selain itu, daya hantar panasnya juga tinggi oleh karenanya tembaga juga dipakai untuk kelengkapan bahan radiator, ketel, dan alat kelengkapan pemanasan.

Tembaga dapat ditemukan di lingkungan dalam kondisi rendah. Pada litosfer, tembaga dapat ditemukan dalam bijih tembaga, tetapi endapan yang memiliki kandungan tembaga biasa ditemukan (Pohanka. 2019). Konsentrasi tembaga dalam penggunaan tanah yang berbeda di daerah Eropa (misalnya, tanah pertanian dan tanah hutan) menunjukkan variasi konsentrasi tembaga ambien teresensial. Konsentrasi kurang dari 5 mg/kg ditemukan di Belgia ($1,4 \text{ mg/kg}$), Kroasia ($3,2 \text{ mg/kg}$), Finlandia ($2,2 \text{ mg/kg}$), Yunani ($1,6 \text{ mg/kg}$), konsentrasi

lebih dari 100 mg/kg ditemukan di Italia, Norwegia, Spanyol, dan Inggris.

Variasi tingkat konsentrasi tembaga pada tanah dapat dikaitkan dengan karakteristik dan proses tanah yang berbeda seperti komposisi tanah (tanah berpasir dan tanah liat), variabilitas spasial alami (geokimia), penggunaan lahan (tanah subur dan tanah hutan), pelepasan tembaga pada skala lokal/regional dan spasial dan persebaran sementara dari pelepasan ini, sejumlah besar transportasi, kompleksasi, dan proses disolusi lingkungan terestrial (misalnya, pencucian, limpasan, dan penyerapan oleh tumbuhan). Variasi temporal / spasial yang diamati dari konsentrasi tembaga pada tanah dapat ditangkap dalam distribusi variabilitas, disebut distribusi konsentrasi paparan (ECD) (Heijerick, *et al.* 2006). Manusia mendapatkan tembaga dari air dan makanan yang dikonsumsi dan keduanya diperlukan untuk manusia dewasa (Tsai, *et al.* 2013). Paparan tembaga terhadap organisme hidup secara khusus disebabkan karena tertelan, terhirup, dan kontak dengan kulit (Samina, *et al.* 2020).

5.2 Metode Pemeriksaan Tembaga

Banyak metode yang telah dikembangkan untuk mendeteksi tembaga (Cu) di berbagai jenis sample, antara lain.

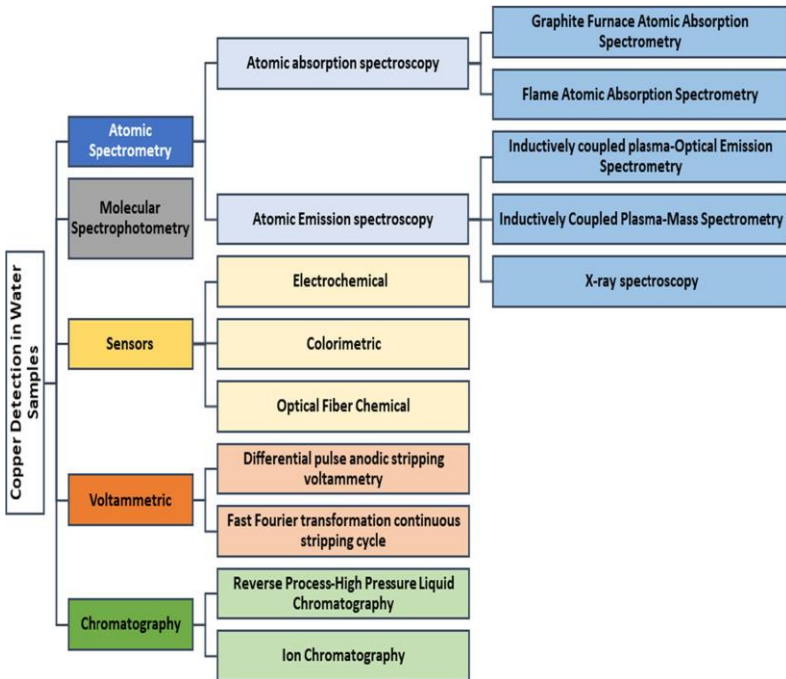
5.2.1 Atomic Spectrometric Methods (ASM)

Metode ini menggunakan peralatan disperse spectral untuk mengisolasi sinyal elemen yang dapat ditentukan (gambar 5.1). ASM dapat diklasifikasikan menurut jenis spectral, yaitu penyerapan dan emisi. Dalam serapan atom, atom yang berada dalam keadaan logam dasar menyerap cahaya pada Panjang gelombang tertentu untuk memungkinkan terjadinya transisi electron dalam orbital elektronnya. Di sisi lain, dalam emisi atom, energi panas membuat keadaan tereksitasi yang memancarkan kembali cahaya untuk kembali keadaan dasar. Emisi atom memiliki keuntungan yaitu memungkinkannya mengukur beberapa jenis atom yang berbeda secara bersamaan (Elkhatat, *et all.* 2021).

5.2.2. Atomic Absorption Spectroscopy (ASS)

Metode spektrometri serapan atom (ASS) banyak digunakan dalam menganalisis logam berat. ASS mencakup beberapa Teknik di mana atom bebas dalam keadaan gas menyerap radiasi optic spesifik, menentukan atom komposisi. ASS diklasifikasikan menurut metode atomisasi menjadi Grafit Furnace Spectrometry (GFAAS), Flame Atomic Absorption Spectrometry (FAAS), Cold Vapor Atomic Absorption Spectrometry (CVAAS), dan Hydride Atomic Absorption Spectrometry (HAAS). ASS dapat mendeteksi lebih dari 70 elemen pada sampel dengan bentuk fisik yang berbeda seperti padat atau larutan.

ASS, FAAS dan GFAAS merupakan Teknik standar dalam mendeteksi tembaga dalam berbagai bentuk sampel yang berbeda (Elkhatat, et all. 2021).



Gambar 5. 1 Deteksi Tembaga Pada Sampel Air

5.2.3 Sensor

Penggunaan sensor untuk analisis akhir-akhir ini menari perhatian yang disebabkan dari modal yang rendah, efisiensi yang tinggi dan sensitifitas yang baik. Dimana penggunaan sensor yang dimaksud termasuk elektrokimia, kolorimetri, dan sensor kimia serat optic (Elkhatat, et all. 2021)

Dari beberapa metode mengidentifikasi tembaga, metode sensor elektrokimia merupakan salah satu yang terbaik karena kuat, sensitive, mudah, dan cepat dalam mendeteksi jenis jejak-ultra dari ion Cu^{2+} . Kinetika perpindahan electron lambat dan sensitivitas serta memiliki kelebihan potensi dan tidak dapat diproduksi elektroda padat mengembangkan pengindraan yang berbeda dengan memodifikasi dengan molekul yang berbeda pada elektroda kerja yang berbeda dapat memberikan peningkatan terhadap kepekaan elektroda (Samina, *et all.* 2020).

Konsentrasi tembaga harus sesuai dengan baku mutu yang telah ditetapkan oleh pemerintah. Dalam matius, dkk (2023) Nilai baku mutu sesuai Peraturan Pemerintah Republik Indonesia No. 22 Tahun 2021 menyatakan bahwa nilai ambang batas untuk logam berat Cu di perairan secara nasional adalah sebesar 0.02 mg/l (baku mutu III) dan 0.02 mg/l (baku mutu IV). Mengingat baku mutu logam berat dalam sedimen belum dimuat dalam regulasi di Indonesia, maka dapat digunakan nilai baku mutu yang telah ditetapkan oleh negara luar. Berdasarkan baku mutu *Swedish Environmental Protection Agency* (SEPA) tahun 2000 nilai baku mutu tembaga pada sedimen yaitu 15mg/kg, sedangkan, baku mutu menurut *United States Environmental Protection Agency* (US-EPA) tahun 2004 adalah 49.98 mg/kg. US EPA (Badan Perlindungan

Lingkungan) dan WHO menyatakan beberapa nilai ambang batas untuk konsentrasi logam tersubstansi dalam air. Menurut US EPA nilai maksimum konsentrasi ion Cu^{2+} yang diizinkan di air minum adalah 1.3 mg/l, perlu adanya pelaporan bila kadar ion Cu^{2+} berada diatas nilai tersebut. Sedangkan, kadar Cu^{2+} yang diijinkan oleh WHO adalah 2 mg/l (Samina, *et all.* 2020).

Nilai toksisitas tembaga berada antara konsentrasi 0.02-100 mg/Kg dan ambang batas tembaga dalam darah menurut ketentuan WHO adalah 0.8- 1.2 mg/Kg. Sementara itu kadar tembaga sesuai standar baku mutu logam berat pada ikan yaitu 0.02 mg/kg dan batas tertinggi kadar tembaga yang diijinkan dalam makanan hasil laut FAO tahun 1972 sebesar 1.0 mg/kg (A Mu'nisa dan Nurham. 2010).

5.3 Metabolisme Tembaga

Tembaga merupakan elemen penting di hampir semua organisme hidup. Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa tembaga sebagai cofactor untuk berbagai enzim penting metabolisme yang menggerakkan proses fisiologis (Maung, MT. 2021). Tembaga ada dalam organisme dalam bentuk Cu (I) dan Cu (II). Berbagai penelitian yang ada menunjukan bahwa tembaga berperan penting dalam menjadi antioksidan intraseluler, seluler respirasi, transduksi

sinyal saraf dan perkembangan matriks ekstraseluler (Ma M, *et al.* 2021).

Absorpsi tembaga dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti asupan makanan, adanya nutrisi lain (seperti Seng dan Besi) dan penyakit atau kondisi tertentu yang mempengaruhi fungsi saluran pencernaan. Asupan tembaga dari diet seimbang yang khas adalah ~1.2-1.3 mg/hari, dengan sekitar 0.8 mg diserap setiap hari dibagian atas usus kecil.

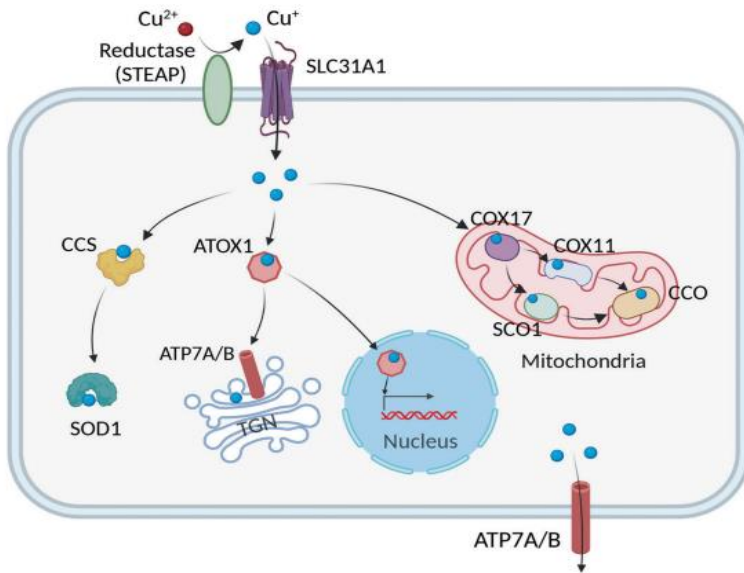
Penyerapan semua nutrisi seperti yang dapat terlarut dalam air, tembaga yang diserap kemudian diangkut melalui sirkulasi darah ke hati. Penyerapan tembaga (Cu) makanan terjadi terutama di duodenum dan usus kecil (Mason. 1979).

Penyerapan Cu ke dalam epitel sel usus dimediasi terutama oleh Cu transport protein 1 (CTR1), terletak pada sisi apikal enterosit. Proses ini difasilitasi oleh aktivitas epitel metalloreduktase enam transmembran antigen prostat (STEAP) dan sitokrom duodenum b (DCYTB) yang mereduksi divalen Cu^{2+} menjadi monovalen Cu^+ . Keadaan ionik, CTR1 mengangkut tembaga (Cu) dan mengikuti penyerapan di saluran pencernaan. Tembaga disekresikan ke dalam aliran darah dan terikat pada pendamping yang larut, seperti albumin, transcuprein, histidin, dan makroglobulin (Moriya. 2008).

Setelah mencapai hati, hepatosit memediasi pengambilan tembaga melalui CTR1. Di dalam sitoplasma, tembaga (Cu) kemudian dikirim oleh Cu pendamping ke protein spesifik atau dikelatasi oleh metallothionein (MT) untuk disimpan. Pendamping Cu utama termasuk COX17 (yang mengantarkan Cu ke sitokrom c oksigenase), CCS (Cu pendamping untuk superoksida dismutase, yang mengantarkan Cu menjadi superoksida dismutase 1), dan ATOX1 (yang mengirimkan Cu ke ATP7A dan ATP7B). ATPases Cu (ATP7B dalam kasus hepatosit) memompa ion Cu dari hati kembali ke dalam darah, di mana lagi mengikat larut pendamping dan diangkut ke jaringan dan organ tertentu (La Fontaine. 2010).

Setelah mencapai jaringan targetnya, tembaga (Cu) mengkatalisis reaksi secara luas berbagai proses fisiologis, termasuk energi mitokondria produksi, metabolisme tirosin dan neurotransmitter, redoks homeostasis, dan remodeling matriks ekstraseluler. Tembaga (Cu) disimpan terutama di hati dan kelebihanannya Cu dieliminasi dalam feses, baik melalui biliary ekskresi bentuk -utama eliminasi Cu endogen atau tidak terserap ion logam (Aggett. 1999). Jalur lain untuk eliminasi Cu seperti urin, keringat, dan menstruasi memainkan peran yang relatif kecil dalam pembuangan Tembaga (Cu). Status Cu sistemik diatur oleh penyerapan duodenum dan/atau ekskresi empedu.

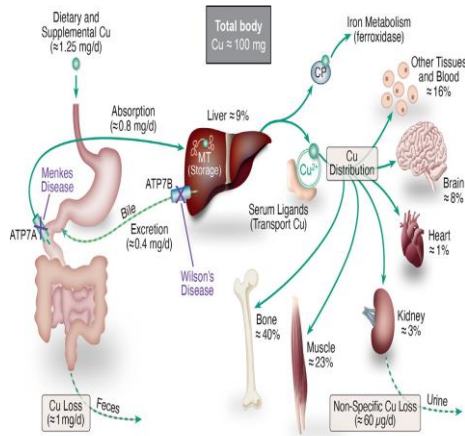
Dalam konteks Cu tinggi asupan, penyerapan Cu menurun dan eliminasi Cu meningkat; sebaliknya, selama periode asupan Cu rendah, ekskresi Cu endogen melalui empedu menurun, dan retensi Cu yang diserap meningkat (Turnlund. 1989).



Gambar 5. 2. Metabolisme Sistemik Tembaga

Ringkasan jalur yang memediasi metabolisme seluler Cu (gambar 5.2). Cu^{2+} ekstraseluler direduksi oleh reduktase STEAP menjadi Cu^+ , yaitu diangkut ke dalam sel oleh pengangkut Cu CTR1, di mana ia dikirim ke pendamping Cu sitosolik seperti CCS dan SOD1 dan kemudian dikirim ke kompartemen subseluler tertentu seperti mitokondria, TGN, dan nukleus. Dalam mitokondria, Cu terlibat dalam rantai pernapasan dan

jalur redoks melalui pengikatan ke CCO. Di ruang antarmembran mitokondria, COX17 berikatan dan mengantarkan Cu ke baik SCO1 atau COX11, yang mentransfer Cu ke subunit sitokrom oksidase. Di dalam nukleus, Cu dapat berikatan dengan faktor transkripsi dan penggerak ekspresi gen. Akhirnya, di TGN pengangkut Cu^+ -ATPase ATP7A dan ATP7B mentransfer Cu dari sitosol ke lumen TGN, di mana ia mengaktifkan enzim Cu-dependent di jalur sekretori. Ketika kadar Cu sitosol tinggi, ATP7A dan ATP7B keluar dari TGN dan memfasilitasi Cu ekspor. Dibuat dengan BioRender. ATOX1, pendamping antioksidan 1 tembaga; ATP7A dan ATP7B, transporter tembaga ATPase 7A dan 7B, masing-masing; CCO, sitokrom c oksidase; CCS, pendamping tembaga untuk superoksida dismutase; pendamping tembaga sitokrom c oksidase COX17, COX11 sitokrom c oksidase pendamping tembaga 11, SCO1 sintesis sitokrom c oksidase 1, SOD1 superoksida dismutase 1, STEAP antigen epitel enam-transmembran prostat, keluarga pembawa terlarut SLC31A1 anggota 1, jaringan trans-Golgi TGN.



Gambar 5. 3. Homostatis Tembaga (Cu)

Homeostasis tembaga pada manusia (gambar 5.3), dijelaskan sebagai berikut transporter penghabisan (efflux) tembaga memainkan peran penting dalam penyerapan usus (ATP7A) dan ekskresi bilier (ATP7B), dan disfungsi­alitasnya mendasari MD dan WD. Setelah penyerapan usus, sebagian besar tembaga yang berasal dari makanan masuk ke hati di mana tembaga dapat disimpan dalam MT, dimasukkan ke dalam CP atau didistribusikan dalam darah ke berbagai organ (dalam bentuk atom). CP yang bersirkulasi berpartisipasi dalam metabolisme besi, sedangkan atom tembaga tembaga (Cu^{2+}) yang terikat pada berbagai ligan serum berfungsi sebagai transportasi tembaga. Angka di samping atau di bawah berbagai organ menunjukkan perkiraan persen tembaga tubuh yang terdapat pada organ/jaringan tersebut.

Kelebihan tembaga dalam hepatosit menyebabkan vesikel yang mengandung ATP7B bertranslokasi dari TGN ke membran kanalikuli, yang mengarah ke eksositosis ekskresi ke dalam sistem empedu (Roelofsen et al., 2000). ATP7B hadir pada membran kanalikuli, setelah fusi vesikular, juga dapat langsung diekspor dalam jumlah kecil tembaga sitosolik berlebih (setelah disebarkan oleh protein pendamping). Meskipun tembaga bilier kompleks dengan garam empedu, beberapa mungkin diserap kembali di usus kecil (tetapi proses ini mungkin sangat tidak efisien). Jika tidak, tembaga bilier, dan tembaga enteral yang tidak terserap akan di ekskresi melalui jalur feses. Yang terpenting, mesin ekskresi tembaga pada empedu belum sepenuhnya matang selama periode janin dan neonatal, yang mana akan meningkatkan risiko keracunan tembaga. Selain itu, akumulasi tembaga pada hati secara patologis diamati pada pasien yang menderita kolestasis intrahepatik masa kanak-kanak. Terapi khelasi direkomendasikan sebagai pilihan pengobatan saat kadar tembaga lebih dari 250 µg/g (Evans, Newman, & Sherlock, 1978). Kolestasis juga sering terjadi pada lansia, sehingga meningkatkan risikonya untuk toksisitas tembaga hati.

Manusia dewasa rata-rata mengandung 50–120 mg tembaga. Tembaga tersimpan terutama dalam sel yang dikomplekskan dengan MT, tetapi kapasitas

penyimpanan secara keseluruhan sangat terbatas. Oleh karena itu, konsumsi tembaga yang sering (atau setiap hari) dianjurkan. Konsisten dengan ini, sebagian besar tembaga terdeteksi di jaringan dan sel mencerminkan jumlah cuproenzymes (yang mungkin mengandung sebagian besar tembaga yang tidak dapat ditukar) (Collon J. 2021).

5.4 Dampak Tembaga Terhadap Kesehatan

5.4.1 Dampak Terhadap Kardiovaskular

Beberapa gangguan patologis pada sistem kardiovaskular (CVS) telah diamati pada hewan percobaan yang mengalami kekurangan tembaga. Hal ini termasuk cacat elektrik, perubahan anatomi, biokimia, dan mekanik. Pada hewan pengerat, kekurangan tembaga yang berkepanjangan telah dikaitkan dengan kardiomiopati hipertrofik dan perkembangan penyakit jantung iskemik (Liu *et al.* 2018).

Selain itu, hipertrigliseridemia dan hiperkolesterolemia juga telah didokumentasikan pada tikus yang mengalami kekurangan tembaga (Aliabadi, 2008). Meskipun demikian, patologi terkait CVS yang diamati pada hewan percobaan yang mengalami kekurangan tembaga berbeda dari gangguan patofisiologis terkenal yang terkait dengan penyakit jantung aterosklerotik yang umum terjadi pada

manusia. Meskipun begitu, literatur yang luas mengenai disfungsi CVS pada hewan yang kekurangan tembaga memberikan alasan untuk menyelidiki bagaimana kekurangan tembaga dapat mempengaruhi fungsi CVS pada manusia.

Penelitian terbaru telah mengkonfirmasi bahwa kekurangan tembaga dapat menjadi faktor risiko pengembangan penyakit kardiovaskular (CVD) pada manusia. Sebagai contoh, penelitian baru-baru ini menunjukkan hubungan antara kadar tembaga dalam serum yang rendah dengan peningkatan kejadian aritmia jantung dan penyakit jantung iskemik (DiNicolantonio, Mangano, & O'Keefe, 2018; Klevay, 2016). Namun, eksperimen kekurangan tembaga pada manusia telah memberikan hasil yang tidak konsisten dalam hal CVS (Klevay, 1998).

Di sisi lain, tingginya kadar tembaga juga diduga terkait dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, mungkin karena kelebihan tembaga meningkatkan produksi radikal superoksida. Beberapa penelitian observasional pada manusia telah mendukung kemungkinan ini dengan menemukan hubungan korelasi antara peningkatan kejadian penyakit jantung koroner (PJK) dan peningkatan kadar tembaga dalam serum (Bagheri, Akbari, Tabiban, Habibi, & Mokhberi, 2015; Ford, 2000). Namun, pengamatan ini perlu dievaluasi dengan hati-hati

dengan mempertimbangkan homeostasis tembaga. Peningkatan kadar tembaga dalam darah mencerminkan peningkatan tembaga yang terikat pada ceruloplasmin (yang merupakan sebagian besar tembaga dalam darah) dan/atau peningkatan atom tembaga, yang berinteraksi dengan berbagai senyawa dalam serum (misalnya, albumin) dan dapat bertukar secara bebas dengan sel dan jaringan tubuh. Secara logis, peningkatan atom tembaga (yaitu, bentuk yang aktif secara redoks) kemungkinan bersifat patologis, karena kelebihan tembaga ini dapat menciptakan lingkungan prooksidan yang mempercepat perkembangan penyakit.

Tembaga (Cu) memiliki keterkaitan dengan aterosklerosis. Tembaga (Cu) juga telah disarankan untuk memainkan peran penting dalam patogenesis aterosklerosis. Bukti epidemiologis telah menghubungkan kadar serum Cu yang tinggi dengan peningkatan risiko penyakit aterosklerotik (Ford, 2000). Selain itu, aterosklerotik plak manusia, peningkatan kadar Cu telah diamati. Pelepasan lokal ion Cu di sekitar karotid arteri tikus telah ditunjukkan untuk memperlihatkan penebalan neointima dan pembentukan lesi arteriosklerotik sebagai respons terhadap cedera vascular (Volker *et al.*1997). Sedangkan penggunaan pengkelat Cu menunjukkan efek penghambatan pada peradangan vaskular,

perkembangan lesi aterosklerotik, dan pembentukan neointimal respons terhadap cedera vaskular pada tikus knockout ApoE. Khususnya, dalam sel otot polos pembuluh darah neointimal (VSMCs) atau di lesi intima pembuluh aterosklerotik, pendamping Cu ATOX1 dan pengekspor ATP7A ditemukan sangat diekspresikan dan colocalized. Selain itu, pada tikus *Atox1^{-/-}*, ekspansi matriks ekstraseluler dan pembentukan neointimal dihambat respons terhadap cedera vaskular, disertai dengan penurunan akumulasi VSMC di neointima dan penurunan aktivitas LOX.¹⁷³ Mekanisme potensial dimana Cu berperan terhadap aterosklerosis saat ini tidak jelas. Salah satu kemungkinan adalah bahwa Cu mungkin berperan respon inflamasi yang terlibat dalam aterosklerosis. Defisiensi tembaga (Cu) mengurangi ekspresi molekul adhesi seperti ICAM-1 dan VCAM-1, yang memediasi adhesi leukosit menjadi aktif sel endotel (Schuschke, *et al.* 2001).

Selain itu, Cu mampu berinteraksi dengan faktor risiko untuk proses aterogenik, seperti memicu oksidasi LDL dan berinteraksi dengan homosistein untuk meningkatkan peroksidasi hidrogen. Defisiensi Cu dapat meningkatkan kadar kolesterol total, faktor kunci untuk meningkatkan aterosklerosis mempengaruhi. Selain itu, defisiensi Cu dapat menyebabkan penurunan kadar NO menurunkan tingkat SOD1, pada gilirannya

mempromosikan aterosklerosis melalui gangguan fungsi endotel, berkurangnya vasodilatasi, dan peningkatan stres oksidatif. Mengingat bahwa kedua akumulasi Cu dan defisiensi Cu berpotensi merusak integritas vaskular dan fungsi, mempertahankan homeostasis Cu sangat penting untuk mencegah aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular terkait (Chen L, *et al.* 2022).

5.4.2. Dampak Terhadap Gangguan Neurodegeneratif

Belakangan ini, gangguan dalam regulasi homeostasis tembaga telah dikaitkan dengan patogenesis penyakit Alzheimer (AD). Penyakit Alzheimer (AD) adalah salah satu gangguan neurodegeneratif yang umum terjadi. Tanda-tanda patologis dari AD meliputi penumpukan plak amiloid dan kekusutan neurofibrillary dalam materi abu-abu, disebabkan oleh pemrosesan yang tidak normal dari protein prekursor amiloid (APP). Hal ini mengarah pada agregasi peptida amiloid- β ($A\beta$) dan protein tau (Guzior, *et al.* 2015). Ada kebingungan karena baik kadar tembaga rendah maupun tinggi terlibat dalam penurunan kognitif pada orang dewasa dengan AD. Terdapat peningkatan kadar tembaga bebas (non-terikat) yang sangat reaktif dalam darah pasien dengan AD (Squitti *et al.*, 2006). Diduga bahwa kelebihan tembaga yang aktif secara redoks ini berinteraksi

dengan peptida β -amiloid (yang dapat berikatan dengan tembaga), yang kemudian mendorong perkembangan plak patologis di otak pasien AD (Squitti & Polimanti, 2013).

Selain itu, polimorfisme pada gen ATP7B (yang menghasilkan protein ATP7B dengan aktivitas penurunan tembaga) dapat meningkatkan risiko terkena AD. Hal ini masuk akal karena ATP7B memfasilitasi ekskresi tembaga dari hati dan diperlukan untuk produksi ceruloplasmin (CP). Penurunan transportasi tembaga ke empedu oleh ATP7B mengakibatkan akumulasi tembaga dalam hati yang pada akhirnya melebihi kapasitas penyimpanan hati. Akibatnya, kelebihan tembaga dilepaskan ke dalam aliran darah, meningkatkan kadar tembaga dalam serum secara patologis dan menyebabkan akumulasi tembaga di otak. Selain itu, aktivitas CP yang rendah juga meningkatkan akumulasi zat besi yang aktif secara redoks di otak (karena aktivitas ferrokسيدase CP yang rendah), meningkatkan stres oksidatif dan kemudian meningkatkan risiko AD.

Bukti yang semakin meningkat menunjukkan bahwa perubahan dalam homeostasis tembaga dapat terkait dengan patogenesis AD karena tembaga dapat berinteraksi dengan faktor-faktor patogen utama seperti $A\beta$ dan tau. Selain itu, diketahui bahwa kadar tembaga bebas dalam serum meningkat seiring bertambahnya

usia (Eskici, *et al.* 2012) dan pasien dengan AD memiliki kadar tembaga total dan bebas yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol sehat. Tembaga juga terdeteksi dalam kadar tinggi di plak amiloid pada pasien dengan AD. Kelebihan tembaga dapat langsung berikatan dengan peptida A β dengan afinitas tinggi, meningkatkan agregasi A β , dan meningkatkan neurotoksisitas (Noda Y, *et al.* 2013). Pengikatan tembaga ke A β menyebabkan pembentukan dimer β -amiloid yang terikat dengan dityrosine, menghambat degradasi dimer menjadi monomer, dan oleh karena itu, berkaitan dengan pembentukan endapan amiloid. Penelitian *in vitro* telah menunjukkan bahwa pengikatan tembaga dari peptida A β dapat mencegah akumulasi dan memfasilitasi degradasi A β , mengurangi produksi radikal hidroksil (\bullet OH) dan kerusakan oksidatif, yang pada akhirnya mengurangi kematian sel (Chen L, *et al.* 2022).

Tembaga juga memainkan peran penting dalam aktivasi mikroglia, yang terkait dengan degenerasi saraf. Pada sel mikroglial tikus, kelebihan tembaga dapat memicu jalur pensinyalan NF- κ B dan meningkatkan pelepasan faktor inflamasi seperti oksida nitrat (NO) dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). Kelebihan tembaga juga dapat mengganggu kemampuan fisiologis otak untuk menghilangkan peptida A β (Chen L, *et al.* 2022).

Selain itu, tembaga juga dapat berperan dalam patogenesis protein tau dalam konteks AD. Tembaga dapat memicu fosforilasi dan agregasi protein tau, yang meningkatkan neurotoksisitas agregat tau protein (Voss, 2014). Beberapa chelator tembaga telah dikembangkan dan diuji pada model tikus AD untuk mengevaluasi efek terapi penurun tembaga dalam pengobatan AD. Beberapa chelator tersebut telah menunjukkan efek yang menguntungkan seperti sifat antioksidan, pengurangan agregasi A β , dan perbaikan gejala neurologis. Contohnya, penggunaan chelator clioquinol pada model tikus transgenik AD telah menunjukkan penurunan penumpukan A β dan peningkatan kemampuan pembelajaran dan memori (Cherry *et al.* 2001). Beberapa uji coba pada manusia juga menunjukkan bahwa clioquinol dapat mengurangi agregasi A β dan meningkatkan fungsi kognitif pada pasien dengan AD, meskipun belum ada cukup bukti tentang manfaat positif dalam uji coba yang lebih besar. Turunan clioquinol seperti PBT2 juga telah terbukti menghambat akumulasi A β yang diinduksi oleh tembaga dan memiliki permeabilitas dan kelarutan yang lebih baik dalam melintasi penghalang darah-otak. Pengobatan dengan PBT2 pada model tikus AD menurunkan kadar A β di ruang interstisial otak, mengurangi fosforilasi protein tau, dan mengembalikan fungsi kognitif. Hasil yang positif juga telah dicapai

dalam beberapa uji coba pada manusia tahap Ib/IIa, yang menunjukkan bahwa PBT2 dapat mengurangi kadar A β dan meningkatkan kinerja kognitif pada pasien dengan AD.

Selain faktor genetik, individu juga dapat terpapar kelebihan tembaga melalui kontaminasi air minum oleh pipa tembaga di rumah (Brewer, 2009). Pada mereka yang terpapar air yang terkontaminasi tembaga, variasi genetik dalam ATP7B (dan/atau gen lain yang mengatur homeostasis tembaga) dapat mempengaruhi risiko individu terhadap toksisitas tembaga. Meskipun demikian, beberapa ilmuwan menentang teori pipa tembaga ini dan berpendapat bahwa risiko, jika memang ada, sangat minimal (Solioz, 2020).

Terdapat pandangan yang berbeda dengan hipotesis bahwa peningkatan tembaga dalam otak meningkatkan risiko AD. Sebaliknya, beberapa ilmuwan telah menyiratkan bahwa penurunan tembaga juga dapat berperan dalam patogenesis AD. Yang memperkuat bagi postulat ini datang dari pengamatan bahwa pasien AD memiliki kadar tembaga rendah dalam otak dan aktivitas beberapa cuproenzim yang berkurang. Beberapa bukti terbatas juga menunjukkan adanya hubungan terbalik antara kadar tembaga dalam tubuh dan risiko perkembangan AD, di mana individu

dengan kadar tembaga yang lebih tinggi memiliki risiko yang lebih rendah terkena AD (Collin J. 2021).

Namun, untuk dapat mengambil kesimpulan yang pasti, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk secara definitif mengaitkan kadar tembaga dalam darah yang tinggi atau rendah dengan patogenesis AD. Selain itu, penting juga untuk menentukan apakah asupan total tembaga melalui makanan, suplemen, dan bahkan air yang terkontaminasi tembaga dapat memengaruhi risiko perkembangan atau keparahan AD. Jika demikian, maka perlu diidentifikasi individu yang memiliki risiko lebih besar terkena toksikosis tembaga, berdasarkan genotipe tertentu atau kondisi penyakit tertentu. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk memperoleh pemahaman yang lebih lengkap tentang peran tembaga dalam penyakit Alzheimer.

5.4.3. Dampak pada Metabolisme Lemak

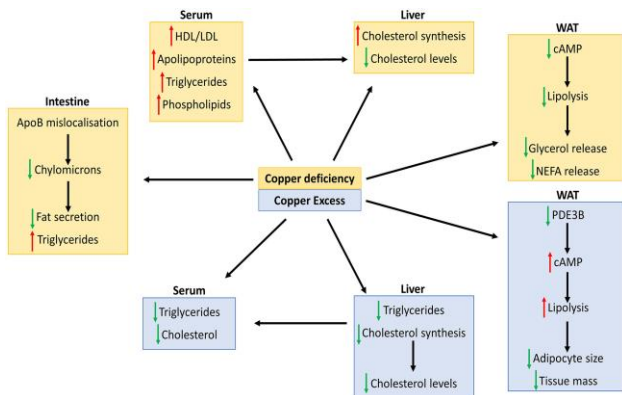
Tingkat konsumsi tembaga dan status tembaga dalam tubuh tampaknya mempengaruhi beberapa aspek homeostasis lipid (Collin J. 2021). Baru-baru ini, penelitian telah menyimpulkan bahwa individu yang mengalami obesitas memiliki perubahan status tembaga dalam tubuh mereka. Deplesi tembaga terkait dengan peningkatan penimbunan lemak (sebagai penyimpanan energi) dan gangguan metabolisme lipid. Misalnya,

tikus yang kekurangan tembaga mengalami penumpukan trigliserida yang kaya akan asam lemak rantai panjang di beberapa jaringan, yang menyebabkan peningkatan lemak tubuh dan berat badan. Selain itu, tikus yang kekurangan tembaga dalam makanan mereka mengembangkan steatosis hati, peradangan, dan fibrosis, yang mencerminkan hasil patologis yang terkait dengan penyakit hati berlemak non-alkohol pada manusia (Aigner *et al.* 2010).

Sebaliknya, dalam kondisi kelebihan tembaga di hati yang disebabkan oleh kerusakan fungsi transportasi tembaga ATP7B tipe P1B, seperti yang diamati pada penyakit Wilson (WD), terjadi penurunan mengarah regulasi gen yang terlibat dalam metabolisme lipid dan penurunan kadar kolesterol dalam serum (M Rodo, *et al.* 2000). Baru-baru ini, penelitian menunjukkan bahwa penggunaan disulfiram, sejenis ionofor tembaga dalam hati dan menyebabkan penambahan berat badan yang moderat pada model tikus obesitas yang diinduksi oleh diet. Dalam penyimpanan tembaga seluler, ATP7B juga diperlukan untuk berfungsi, dan defisiensi ATP7B pada tikus menyebabkan penurunan kadar tembaga baik dalam jaringan adiposa putih (WAT) maupun usus (H Pierson, *et al.* 2018). Kekurangan tembaga dalam jaringan ini, karena kegagalan system ATP7B, juga mengakibatkan penurunan aktivitas lipotik dan peningkatan kadar trigliserida, yang mendukung

perubahan metabolisme lipid yang terlihat pada penyakit Wilson dan menunjukkan hubungan terbalik antara kadar tembaga dan lipid jaringan perifer. Pentingnya hubungan antara tembaga dengan lipid juga terlihat dalam SSP (Sistem Syaraf Pusat). Ketidakseimbangan metabolisme tembaga dan kolesterol dalam otak terkait dengan ciri khas penyakit Alzheimer (AD), yaitu plak amyloid ekstraseluler dan kerusakan neurofibrillary intraseluler (NFTs). Tembaga dan kolesterol memainkan peran dalam pathogenesis penyakit neurodegenerative ini (Blades *et al.* 2021).

Keterkaitan antara metabolisme tembaga dan lipid sangat jelas, dan penting untuk menjelajahi jalur yang saling terhubung ini guna mengidentifikasi target terapi baru untuk penyakit yang terkait dengan gangguan metabolisme tembaga dan/atau lipid (gambar 5.4).



Gambar 5. 4. Hubungan Terbalik Antara Tembaga dan Lipid di Berbagai Jaringan

Skema ini menggambarkan secara ringkas efek defisiensi tembaga (ditandai dengan warna kuning) dan kelebihan tembaga (ditandai dengan warna biru) pada metabolisme lipid di usus, serum, hati, dan jaringan adiposa putih (WAT). Panah hitam menunjukkan efek defisiensi dan kelebihan tembaga serta konsekuensinya. Panah merah menunjukkan peningkatan efek tembaga pada metabolisme lipid, sementara panah hijau menunjukkan penurunan efek. Defisiensi tembaga dikaitkan dengan peningkatan lipogenesis (pembentukan lemak) dan penurunan transpor lipid serta lipolisis (penguraian lemak), yang mengakibatkan peningkatan penimbunan dan kadar lipid dalam serum dan jaringan. Sebaliknya, kelebihan tembaga dikaitkan dengan penurunan lipogenesis dan peningkatan lipolisis, yang menyebabkan penurunan kadar lipid secara keseluruhan.

Meskipun tembaga memiliki peran penting dalam lipolisis adiposit, tingkat tembaga yang tinggi dalam darah dikaitkan dengan obesitas. Ini disebabkan oleh korelasi positif antara tembaga serum dengan indeks massa tubuh (BMI), leptin, insulin, dan rasio leptin/BMI (H Yang, *et al.* 2019). Dalam sebuah studi oleh Lima *et al.* (2006), diketahui bahwa konsentrasi tembaga dalam plasma anak-anak yang mengalami obesitas secara signifikan lebih tinggi daripada

kelompok kontrol yang sehat. Pasien obesitas juga menunjukkan peningkatan kadar cuproprotein dalam sirkulasi, termasuk ceruloplasmin yang merupakan multicopper ferroxidase dan enzim semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO) yang bergantung pada tembaga (Blades *et al.* 2021).

SSAO adalah oksidase amina utama yang melakukan deaminasi oksidatif di hati dan terlibat dalam berbagai proses, termasuk peradangan serta mediasi efek seperti insulin pada jaringan adiposa. Bersama dengan lisil oksidase yang bergantung pada tembaga, SSAO juga memfasilitasi pengikatan silang kolagen dan elastin di arteri dan kartilago articular. Aktivitas SSAO juga meningkat dalam sirkulasi pasien obesitas, diabetes, dan penyakit hati berlemak, serta dalam jaringan adiposa pasien obesitas dan dalam model obesitas hewan seperti hewan pengerat dan anjing. Mesin pengatur tembaga dalam lemak visceral pasien obesitas juga meningkat dibandingkan dengan subjek kontrol, terlihat dari peningkatan regulasi mRNA RKT1 (yang berkorelasi positif dengan BMI) dan ATP7A. RKT1 dan ATP7A adalah gen yang mengkodekan protein impor tembaga, yaitu CTR1 dan ATPase pengangkut tembaga, ATP7A, yang bertanggung jawab mengantarkan tembaga ke jalur sekretori, termasuk ke SSAO dan memfasilitasi pengeluaran tembaga dari dalam sel (Blades *et al.* 2021).

5.4.4 Dampak Tembaga Terhadap Kesehatan Tulang

Cacat tulang, osteoporosis, dan kelainan jaringan ikat telah terkait dengan defisiensi tembaga yang didapat dan faktor genetik pada manusia dan mamalia lainnya. Hubungan antara tembaga dan kondisi ini kemungkinan disebabkan oleh enzim kuproenzim kunci dalam jalur sintesis kolagen, yaitu LOX. Bayi yang mengalami defisiensi tembaga memiliki risiko tinggi mengalami kelainan tulang yang mirip dengan patologi terkait jaringan ikat dan kelainan tulang yang juga terjadi pada defisiensi vitamin C (yang mempengaruhi pengikatan silang kolagen dan stabilisasi) (Uauy *et al.*, 1998).

Selain itu, defisiensi tembaga dalam tingkat yang lebih ringan dapat meningkatkan risiko osteoporosis, tetapi uji coba intervensi pada manusia masih belum memberikan hasil yang pasti. Dalam satu penelitian yang relevan, tercatat adanya peningkatan resorpsi tulang (penyusutan tulang) pada laki-laki dewasa sehat yang mengonsumsi tembaga pada tingkat yang sedikit di bawah RDA (0,7 mg/hari) selama 2 bulan (Baker, Harvey, *et al.* 1999). Namun, dalam penelitian lain yang melibatkan orang dewasa sehat dari kedua jenis kelamin, suplementasi tembaga (3-6 mg/hari) selama 6 minggu tidak memiliki efek pada bioindikator kesehatan tulang (Cashman *et al.* 2001); Namun, jumlah peserta dengan status tembaga yang kurang memadai,

yang mungkin merespons suplementasi, tidak ditentukan. Dengan demikian, untuk memahami hubungan antara defisiensi tembaga dan kesehatan tulang secara definitif, serta efek suplementasi tembaga, diperlukan kemampuan untuk secara akurat menentukan status gizi tembaga peserta dalam studi epidemiologi dan uji klinis.

5.4.5 Dampak pada gangguan predisposisi genetik

Gangguan predisposisi genetik, seperti penyakit Wilson (WD), dapat meningkatkan risiko toksisitas tembaga, bahkan jika asupan tembaga jauh di bawah batas atas yang direkomendasikan (UL). WD adalah kelainan autosomal resesif yang ditandai dengan gangguan distribusi dan penyimpanan tembaga akibat mutasi pada gen ATP7B yang mengkodekan pengangkut tembaga, yang mengganggu homeostasis tembaga (Mak & Lam, 2008). Tinjauan terbaru memberikan informasi lebih rinci tentang penyakit manusia yang memiliki potensi merusak seperti ini. Prevalensi WD diperkirakan sekitar 1:30.000 individu di seluruh dunia. Meskipun beberapa penelitian genetik melaporkan tingkat prevalensi yang lebih tinggi. Sebuah penelitian terbaru mengulas perbedaan yang tampak dan menyarankan bahwa perbedaan dalam penetrasi varian genetik penyebab penyakit mungkin dapat menjelaskan perbedaan yang dilaporkan antara

studi epidemiologi dan prevalensi genetik WD (Wallace & Dooley, 2020).

Pada pasien dengan WD, tembaga yang aktif secara redoks terakumulasi di hati, otak, dan kornea karena gangguan pengangkutan tembaga, meningkatkan produksi prooksidan dan akhirnya menyebabkan kerusakan jaringan dan organ. Jika tidak diobati, WD dapat menyebabkan perkembangan hepatitis, fibrosis hati, sirosis, krisis hemolitik, dan akhirnya gagal hati. Selain itu, akumulasi tembaga yang tinggi di otak dapat menyebabkan kerusakan saraf sekitar 40-50% pasien dengan penyakit Wilson (WD) mengalami gejala neurologis dan neuropsikiatrik. Kadar tembaga yang tinggi juga telah diamati di hampir semua bagian otak pada pasien dengan WD. Gejala neurologis utama meliputi tremor, sindrom kaku akinetik (Parkinsonisme), ataksia, dan distonia, sementara gejala neurologis lainnya termasuk disartria, kelenturan, dan kurangnya koordinasi motorik (Poujois, A. and Woimant. 2018). Pemindaian MRI otak pada pasien dengan WD menunjukkan adanya lesi yang luas di otak tengah, putamen, pons, globus pallidus, thalamus, otak kecil, serta atrofi kortikal. Karakteristik neuropatologis khas pada pasien dengan WD meliputi hilangnya neuron dan adanya astrosit abnormal (Bertrand, E. *et al.* 2001).

Sedangkan akumulasi tembaga di mata dapat menyebabkan pergerakan mata yang tidak normal, yang dikenal sebagai cincin Kayser-Fleisher. Konsentrasi ceruloplasmin yang beredar secara khas rendah pada WD karena diperlukan ATP7B hati untuk sintesis ceruloplasmin, dan kadar tembaga dalam urin dapat meningkat secara tidak normal. Intervensi dini dapat mencegah perkembangan beberapa patologi penting ini. Perawatan untuk WD melibatkan pemberian dosis tinggi seng tambahan (yang menghambat penyerapan tembaga melalui saluran pencernaan) dan/atau terapi khelasi tembaga dengan trientine atau penicillamine (LeWitt, 1999). Komplikasi non-hati dan non-saraf yang terkait dengan WD termasuk osteomalasia, osteoarthritis, hemolisis, aritmia jantung, dan kelainan ginjal.

Bukti mengenai manfaat diet yang mengurangi asupan tembaga dalam pengobatan WD masih terbatas. Saat ini, strategi pengobatan WD berfokus pada pemberian seng secara oral untuk mengurangi penyerapan tembaga dan penggunaan agen pengelat seperti D-penicillamine dan trientine. Pilihan pengobatan biasanya didasarkan pada tahap penyakit, dengan pengelat tembaga direkomendasikan untuk pasien dengan gejala lanjut.

Penelitian sebelumnya oleh Weiss et al. mengevaluasi efektivitas agen pengelat D-penicillamine

dan trientine pada pasien dengan WD, dan mereka menemukan bahwa meskipun pengobatan tersebut memperbaiki kondisi hati pada lebih dari 90% pasien, respon pada pasien dengan gejala neurologis lebih kurang menguntungkan. Namun, setelah 4 tahun terapi, sekitar 60% pasien mengalami perbaikan gejala neurologis. Agen pengelat lainnya, seperti tetrathiomolybdate (TTM), juga terbukti mengurangi kadar tembaga bebas yang beredar dalam tubuh. Sebuah uji coba acak membandingkan efektivitas TTM dengan trientine pada pasien dengan WD neurologis menunjukkan bahwa kerusakan neurologis jarang terjadi pada kelompok yang diobati dengan TTM. Selain itu, uji klinis lain telah menunjukkan bahwa penggunaan WTX101, yang merupakan garam bis-kolin dari TTM, memberikan efek yang menguntungkan dan signifikan dalam mengendalikan gejala neurologis yang disebabkan oleh tembaga.

5.5 Simpulan

Tembaga (Cu) adalah logam transisi golongan IB dengan nomor atom 29 dan berat atom 63,55 g/mol. Secara umum, tembaga dalam bentuk logam berwarna kemerah-merahan dan memiliki titik didih sekitar 2595°C serta titik leleh 1083°C. Tembaga cenderung berada dalam bentuk senyawa dengan valensi +1 dan +2, di mana bentuk +2 lebih stabil daripada +1 dalam

larutan. Tembaga merupakan salah satu logam ringan yang banyak dimanfaatkan oleh manusia. Ia memiliki sifat-sifat seperti laju korosi yang lambat, konduktivitas termal dan elektrik yang baik, kelembutan, dan kemudahan dalam pengolahan seperti cetakan, ekstrusi, penarikan, penekanan, penempaan, dan penggulangan. Sumber utama tembaga di lingkungan termasuk pupuk dan pestisida pertanian, kegiatan pertambangan, industri kimia, farmasi, dan pembuatan kertas.

Terdapat beberapa metode untuk mendeteksi tembaga dalam berbagai sampel, seperti Metode Spektrometri Atom (ASM), Spektroskopi Serapan Atom (ASS), dan Sensor. Metode sensor elektrokimia merupakan salah satu metode terbaik dalam mendeteksi jejak-ultra ion Cu^{2+} karena kekuatannya, sensitivitasnya, kepraktisan, dan kecepatannya. Menurut Peraturan Pemerintah Republik Indonesia No. 22 Tahun 2021, nilai ambang batas untuk tembaga berat di perairan secara nasional adalah 0,02 mg/L (baku mutu III) dan 0,02 mg/L (baku mutu IV). Nilai toksisitas tembaga berada dalam rentang konsentrasi 0,02-100 mg/Kg, dan ambang batas tembaga dalam darah menurut ketetapan WHO adalah 0,8-1,2 mg/Kg. Standar baku mutu untuk kandungan tembaga dalam ikan adalah 0,02 mg/kg, sedangkan batas tertinggi yang diizinkan untuk kandungan tembaga dalam makanan laut menurut FAO pada tahun 1972 adalah 1,0 mg/kg.

Penyerapan tembaga dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti asupan makanan, keberadaan nutrisi lain (seperti seng dan besi), serta penyakit atau kondisi yang mempengaruhi fungsi saluran pencernaan. Asupan tembaga dari diet yang seimbang biasanya sekitar 1,2-1,3 mg/hari, dengan sekitar 0,8 mg diserap setiap harinya di bagian atas usus kecil. Nutrisi yang larut dalam air, termasuk tembaga, akan diserap dan dibawa melalui sirkulasi darah ke hati. Proses penyerapan tembaga dari makanan terutama terjadi di duodenum dan usus kecil.

Mekanisme regulasi utama yang mengatur homeostasis tembaga melibatkan transporter penghabisan tembaga (efflux) yang berperan penting dalam penyerapan usus (ATP7A) dan pengeluaran melalui empedu (ATP7B). Gangguan pada mekanisme ini menyebabkan penyakit Menkes (MD) dan penyakit Wilson (WD). Setelah diserap oleh usus, sebagian besar tembaga dari makanan masuk ke hati, di mana tembaga dapat disimpan dalam protein metalotionein (MT), dimasukkan ke dalam protein ceruloplasmin (CP), atau didistribusikan ke berbagai organ dalam bentuk atom tembaga (Cu^{2+}). CP yang beredar berpartisipasi dalam metabolisme zat besi, sedangkan atom tembaga terikat pada berbagai ligan serum berfungsi sebagai pengangkut tembaga. Rata-rata tubuh manusia dewasa mengandung sekitar 50-120 mg tembaga. Kebanyakan

tembaga disimpan dalam sel yang terkompleks dengan MT, tetapi kapasitas penyimpanan secara keseluruhan terbatas. Oleh karena itu, disarankan untuk mengonsumsi tembaga secara teratur (setiap hari).

Sebagian besar tembaga terdeteksi dalam jaringan dan sel tubuh karena sebagian besar tembaga terikat dalam kuproenzim (yang mungkin mengandung sebagian besar tembaga yang tidak dapat ditukar).

Tembaga dapat memberikan dampak pada kesehatan manusia. Beberapa dampak yang dapat disebabkan oleh tembaga antara lain dampak terhadap kesehatan kardiovaskular, gangguan neurodegenerative, gangguan metabolisme lemak, kesehatan tulang, serta gangguan predisposisi genetic. Namun, penting untuk dicatat bahwa dampak-dampak ini dapat bervariasi tergantung pada tingkat paparan tembaga, individu, dan faktor-faktor lain yang mempengaruhi metabolisme tembaga dalam tubuh

DAFTAR PUSTAKA

Aggett P J. An Overview of the metabolism of copper.

Eur J Med Res. 1999;4:214-216.

Ahmad, Khabibi, Rahmad N, Abdul H. Adsorpsi Ion Tembaga (II) Dengan Kitosan Dari Kulit Udang Putih Yang Termodifikasi Tripolifosfat. Media Bina Ilmiah. 2020;14(6):2781-2790.

- Aliabadi, H. (2008). A deleterious interaction between copper deficiency and sugar ingestion may be the missing link in heart disease. *Medical Hypotheses*. 2008;70(6):1163–1166.
- Aigner, E., Strasser, M., Haufe, H., Sonnweber, T., Hohla, F., Stadlmayr, A., et al. A role for low hepatic copper concentrations in nonalcoholic Fatty liver disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(9):1978–1985.
- A Mu'nisa, Nurham. Analisis Cemaran Logam Berat Tembaga (Cu) pada Ikan Tembang (*Sardinella gibbose*) yang dipasarkan di Makassar. *Bionature*. 2010;11(2):61-64.
- Bagus SMR. Analisis Sifat Mekanik Dan Struktur Mikro Hasil Proses Hydroforming Pada Material Tembaga (Cu) C84800 Dan Aluminium Al 6063. *Jurnal Ilmiah Teknik Mesin*. 2016;4(2):15-30
- Bagheri, B., Akbari, N., Tabiban, S., Habibi, V., & Mokhberi, V. Serum level of copper in patients with coronary artery disease. *Nigerian Medical Journal*, 2015;56(1):39–42.
- Baker, A., Harvey, L., Majask-Newman, G., Fairweather-Tait, S., Flynn, A., & Cashman, K. Effect of dietary copper intakes on biochemical markers of bone metabolism in healthy adult males. *Euopean Journal of Clinical Nutrition*. 1999;53(5):408–412.

- Bertrand, E. et al. Neuropathological analysis of pathological forms of astroglia in Wilson's disease. *Folia Neuropathol.* 2001;39:73–79.
- Brewer, G. J. (2009). The risks of copper toxicity contributing to cognitive decline in the aging population and to Alzheimer's disease. *Journal of the American College of Nutrition.* 2009;28(3):238–242.
- Blades B. Ayton S. Hung YH. Bush A I. Fontaine S L. Copper and Lipid metabolism: A reciprocal Relationship. *BBA General Subjects.* 2021;1865(11):1-8.
- Cashman, K. D., Baker, A., Ginty, F., Flynn, A., Strain, J. J., Bonham, M. P., et al. (2001). No effect of copper supplementation on biochemical markers of bone metabolism in healthy young adult females despite apparently improved copper status. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2001;55(7):525–531.
- Chen, L., Min, J. & Wang, F. Copper Homeostasis and Cuproptosis in Health and Disease. *Sig Transduct Target Ther.* 2022;7:378.
- Cherny, R. A. et al. Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. *Neuron.* 2001;30: 665–676.

- Collins JF. Copper Nutrition and Biochemistry and Human (Patho)Physiology. *Adv Food Nutr Res.* 2021;96:311-364.
- DiNicolantonio, J. J., Mangan, D., & O'Keefe, J. H. Copper deficiency may be a leading cause of ischaemic heart disease. *Open Heart.* 2018;5(2):e000784.
- Elkhatat AM, Mariam S, Rim I et al. Recent Trends of Copper Detection in Water Samples. *Bulletin of the National Research Centre.* 2021;45(218):1-18.
- Eskici, G. & Axelsen, P. H. Copper and oxidative stress in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry.* 2012;51:6289–6311.
- Evans, J., Newman, S., & Sherlock, S. Liver copper levels in intrahepatic cholestasis of childhood. *Gastroenterology.* 1978;75(5):875–878.
- Faux, N. G. et al. PBT2 rapidly improves cognition in Alzheimer's disease: additional phase II analyses. *J. Alzheimers Dis.* 2010;20:509–516.
- Ford, E. S. Serum Copper Concentration and Coronary Heart Disease Among US Adults. *Am. J. Epidemiol.* 2000;151:1182–1188.
- Guzior, N., Wieckowska, A., Panek, D. & Malawska, B. Recent development of multifunctional agents as potential drug candidates for the treatment of Alzheimer's disease. *Curr. Med. Chem.* 2015;22:373–404.

- H. Pierson, A. Muchenditsi, B.E. Kim, M. Ralle, N. Zachos, D. Huster, S. Lutsenko, The function of ATPase copper transporter ATP7B in intestine, *Gastroenterology*. 2018;154(1):168–180.
- H eijerick DG, Van Sprang PA, Van Hyfte AD. Ambient copper concentrations in agricultural and natural European soils: An overview. *Environ Toxicol Chem*. 2006;25(3):858–864.
- H. Yang, C.N. Liu, R.M. Wolf, M. Ralle, S. Dev, H. Pierson, F. Askin, K.E. Steele, T. H. Magnuson, M.A. Schweitzer, G.W. Wong, S. Lutsenko. Obesity is associated with copper elevation in serum and tissues, *Metallomics*. 2019 ;11(8):1363–1371.
- Handayani MF, Muhlis M, Gunawan ER. Kelimpahan Kerang Darah (Genus: Anadara) di Perairan Pantai Labuhan Terang Kabupaten Lombok Barat. *J Pinjar MIPA*. 2015;10(2):12-17.
- Khairuddin, M. Yamin, Kusmiyati. Analisis Kandungan Logam Berat Tembaga (Cu) Pada Bandeng (*Chanos chanos forsk*) Yang Berasal Dari Kampung Melayu Kota Bima. *J Pijar MIPA*. 2021;16(1):97-102.
- Klevay, L. M. Lack of a recommended dietary allowance for copper may be hazardous to your health. *Journal of the American College of Nutrition*. 1998;17(4):322–326.

- Klevay, L. M. IHD from copper deficiency: A unified theory. *Nutrition Research Reviews*. 2016;29(2):172–179.
- La Fontaine, S., Ackland, M. L. & Mercer, J. F. Mammalian copper-transporting P-type ATPases, ATP7A and ATP7B: emerging roles. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2010;42:206–209.
- LeWitt, P. A. Penicillamine as a controversial treatment for Wilson's disease. *Movement Disorders*. 1999;14(4):555-556.
- Liu, J., Chen, C., Liu, Y., Sun, X., Ding, X., Qiu, L., et al. Trientine selectively delivers copper to the heart and suppresses pressure overload-induced cardiac hypertrophy in rats. *Experimental Biology and Medicine* (Maywood, N.J.). 2018;243(14):1141–1152.
- Matius P, Ikbāl, Fachruddin, Aqmal K. Studi Pencemaran Logam Berat Timbal (Pb) dan Tembaga (Cu) Berdasarkan Nilai Ambang Batas (NAB) di Sungai Motui Kabupaten Konawe Utara. *Jurnal Ilmu Alam dan Lingkungan*. 2023;14(1):1-7.
- Mak, C. M., & Lam, C. W. Diagnosis of Wilson's disease: A comprehensive review. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2008;45(3):263–290.
- Maung MT, Alyssa C, Monserrat OF, et al. The Molecular and Cellular Basis Of Copper

- Dysregulation And Its Relationship With Human Pathologies. *FASEB J.* 2021;35:e21810.
- Ma M, Qui B, Jin J, Wang J, Nie Y, Liang Y, et al. Establishment of A Specific In Vivo Cu Reporting System Based on Metallothionein Screening. *Metallomics.* 2021;13(7):mfab035.
- Mason KE. A Conspectus of research on copper metabolism and requirements of man. *J Nutr.*1979;109:1979-2066.
- Moriya, M. et al. Copper Is Taken Up Efficiently from Albumin and Alpha2- Macroglobulin By Cultured Human Cells By More Than One Mechanism. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2008;295:C708–C721.
- M. Rodo, A. Czonkowska, M. Pulawska, M. Swiderska, B. Tarnacka, H. Wehr, The level of serum lipids, vitamin E and low density lipoprotein oxidation in Wilson's disease patients, *Eur. J. Neurol.* 2000;7(5):491–494.
- Noda, Y. et al. Copper enhances APP dimerization and promotes Abeta production. *Neurosci. Lett.* 2013;547:10–15.
- Prambudi RA M, Suprpto. Penentuan Kadar Tembaga (Cu) dalam Sampel Batuan Mineral. *Jurnal Sains dan Seni.* 2018;7(2):2337-3520.
- Pohanka M. Copper and Copper Nanoparticles Toxicity And Their Impact In Basic Functions In The Body. *Bratisl Med J.* 2019;120(6):397-409.

- Poujois, A. & Woimant, F. Wilson's disease: a 2017 update. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2018;42:512–520.
- Roelofsen, H., Wolters, H., Van Luyn, M. J., Miura, N., Kuipers, F., & Vonk, R. J. Copper-induced apical trafficking of ATP7B in polarized hepatoma cells provides a mechanism for biliary copper excretion. *Gastroenterology.* 2000;119(3):782–793.
- Samina S, Afzal S, Faiza JI, Jan N, Muhammad NA, Mona AA, Mohammad SA. Detection of Copper Ions by a Simple, Greener and Cost Effective Sensor With GCE Modified With L-Tryptophan. *Journal of the Electrochemical Society.* 2020;167:027506
- Schuschke, D. A., Saari, J. T. & Miller, F. N. Leukocyte-Endothelial Adhesion is Impaired in The Cremaster Muscle Microcirculation of The Copper-Deficient Rat. *Immunol. Lett.* 2001;76:139–144.
- Squitti, R., Barbati, G., Rossi, L., Ventriglia, M., Dal Forno, G., Cesaretti, S., et al. Excess of nonceruloplasmin serum copper in AD correlates with MMSE, CSF betaamyloid, and h-tau. *Neurology.* 2006;67(1):76–82.
- Squitti, R., & Polimanti, R. Copper phenotype in Alzheimer's disease: Dissecting the pathway.

- American Journal of Neurodegenerative Disease. 2013;2(2):46–56.
- Solioz, M. Low copper-2 intake in Switzerland does not result in lower incidence of Alzheimer's disease and contradicts the Copper-2 Hypothesis. *Experimental Biology and Medicine* (Maywood, N.J.). 2020;245(3):177–179.
- S.C. Lima, R.F. Arrais, C.H. Sales, M.G. Almeida, K.C. de Sena, V.T. Oliveira, A. S. de Andrade, L.F. Pedrosa, Assessment of copper and lipid profile in obese children and adolescents, *Biol. Trace Elem. Res.* 2006;114(1–3):19–29.
- Tsai JW, Ju YR, Huang YH et al. Toxicokinetics of tilapia following high exposure to waterborne and dietary copper and implications for coping mechanisms. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2013;20(6):3771–3780.
- Turnlund, J. R., Keyes, W. R., Anderson, H. L. & Acord, L. L. Copper Absorption and Retention in Young Men At Three Levels Of Dietary Copper By Use Of The Stable Isotope ^{65}Cu . *Am. J. Clin. Nutr.* 1989;49: 870–878.
- Uauy, R., Olivares, M., & Gonzalez, M. Essentiality of copper in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1998;67(5 Suppl):952S–959S.
- Volker, W. et al. Copper-Induced Inflammatory Reactions of Rat Carotid Arteries Mimic

- Restenosis/Arteriosclerosis-Like Neointima Formation. *Atherosclerosis*. 1997;130:29–36.
- Voss, K. et al. Modulation of tau phosphorylation by environmental copper. *Transl. Neurodegener.* 2014;3:24.
- Wallace, D. F., & Dooley, J. S. ATP7B variant penetrance explains differences between genetic and clinical prevalence estimates for Wilson disease. *Human Genetics*. 2020;139(8):1065–1075.
- Weiss, K. H. et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;11:1028–1035.
- Wolowiec M, Malgorzata KK, Alina P, Grzegorz R, Tomasz B. Removal of Heavy Metals and Metalloids from Water Using Drinking Water Treatment Residuals as Adsorbents: A Review. *Minerals*. 2019;9(8):487

BAB VI. TIMBAL

6.1. Pendahuluan

Plumbum (Pb) atau lebih dikenal dengan Timbal merupakan logam berat yang terbentuk secara alami dan umumnya membentuk senyawa timbal dengan menggabungkan dua unsur atau lebih. Timbal bereaksi dengan udara dan air membentuk timbal sulfat, timbal karbonat, atau timbal oksida.

Timbal (Pb) adalah salah satu logam berat yang memiliki bentuk oksidasi paling umum ialah timbal (II) dan senyawa organometalik, misalnya timbal tetra etil (TEL: Tetra Ethyl Lead), timbal tetra metal (TML: Tetra Methyl Lead). Timbal menjadi logam yang tahan terhadap korosi atau karat sehingga sering digunakan sebagai bahan coating. Timbal (Pb) dalam bentuk organik banyak digunakan sebagai campuran bahan bakar bensin, misalnya alkil timbal (TEL dan TML). Penambahan timbal (Pb) pada bahan bakar bertujuan dalam meningkatkan daya pelumasan, meningkatkan efisiensi pembakaran, dan sebagai bahan adiktif anti ketuk (anti knock) (Sudarma N. 2020).

Timbal masuk ke dalam tubuh manusia melalui proses bioakumulasi, yakni adanya peningkatan kadar Pb dengan jumlah yang melebihi ambang batas. Tinggi rendahnya kadar logam berat yang telah terakumulasi dalam makhluk hidup berdasarkan pada urutan rantai

makanan. Makhluk hidup yang berada pada tingkatan tertinggi pada rantai makanan, maka tingkat akumulasi logam berat juga semakin tinggi. Sebaliknya, apabila makhluk hidup dengan tingkatan yang rendah dalam rantai makanan, maka semakin rendah penyerapan logam berat terjadi pada tubuhnya. Jika Pb dengan konsentrasi tinggi masuk ke dalam rantai makanan akan mengakibatkan keracunan serta menimbulkan dampak yang membahayakan bagi ekosistem (Widyawati ME dan Kuntjoro S. 2021).

6.2 Keberadaan Timbal di Lingkungan

Timbal adalah unsur paling melimpah ke-37 di kerak bumi. Timbal dapat ditemukan di semua komponen lingkungan (batuan, sedimen, tanah, udara, air atau tumbuhan) dengan konsentrasi rendah; namun, itu dapat terjadi pada konsentrasi tinggi di area yang luas karena input alam dan manusia. Secara alami, Timbal masuk ke lingkungan melalui letusan gunung berapi, kebakaran liar, dan berbagai proses erosi batuan atau tanah. Selain itu, secara antropogenik, kadar Pb yang tinggi masuk ke lingkungan, terutama karena penambangan dan peleburan bijih logam. Sebelumnya, Pb banyak digunakan dalam cat, pipa plastik, bahan bangunan, baterai, amunisi, dan proteksi radiasi. Peningkatan kadar Pb telah dilepaskan ke lingkungan sejak industrialisasi modern (Klaminder et al. 2008).

Kegiatan dan sumber antropogenik lainnya yang dapat berkontribusi terhadap kadar timbal dalam tanah di sekitar kawasan industri termasuk emisi dari kendaraan (terutama penggunaan bensin atau bensin bertimbal), peleburan, pembongkaran limbah listrik, cat, industri kaca, praktik pertanian dan pembuangan limbah dengan bukti yang dilaporkan di Tiongkok, Swedia, Prancis, dan Jerman. Metode produksi biosolid yang berbeda juga dapat menghasilkan kadar Pb yang tinggi dalam biosolid (Healy et al, 2016; Lestari D dan Purwanti A. 2020).

Timbal (Pb) ditemukan dalam kadar rendah di kerak bumi, terutama sebagai timbal sulfida (PbS). Timbal yang terdapat di tanah bergantung pada sumber geologis. Kegiatan pertambangan dilaporkan sebagai salah satu sumber antropogenik yang paling signifikan dari kontaminasi Pb, misalnya di Negara Bagian Zamfara (Nigeria), wabah keracunan timbal menyebabkan kematian lebih dari 40 anak pada tahun 2010 (Li L, Guo L, Chen X, 2017).

Di udara, Timbal dilepaskan dari penambangan timbal, pabrik yang memanfaatkan senyawa timbal, knalpot kendaraan dan pembakaran bahan bakar fosil (Salsabilla RO, Pratama B, dan Angraini DI. 2020). Timbal dihilangkan dari atmosfer oleh hujan dan dipindahkan ke tanah atau bersentuhan dengan air permukaan. Selain itu, timbal digunakan sebagai

pestisida selama budidaya sayuran dan buah (Gall et al., 2015).

Akumulasi timbal juga dapat meningkat akibat pembuangan produk limbah yang mengandung timbal, penghilangan cat berbahan dasar timbal dari jembatan, bangunan, dan baterai yang rusak dari industri menyebabkan. Selanjutnya, timbal bergabung sangat kuat dengan partikel tanah dan berada di lapisan atas tanah. Timbal dapat memasuki badan air atau danau ketika partikel tanah ini larut oleh air hujan (Rantesalu A dan Bire WLOR. 2021; Collin MS et al. 2022).

WHO telah mengatur baku mutu Pb menjadi 0,5 $\mu\text{g}/\text{Nm}^3$. EPA juga telah melakukan revisi baku mutu Pb di dalam TSP menjadi 0,15 $\mu\text{g}/\text{Nm}^3$. Penelitian pencemaran timbal di lingkungan terutama di udara telah dilakukan di Semarang Utara. Pada penelitian tersebut telah ditemukan kadar timbal udara pada musim kemarau dengan rata-rata 8,41 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Di Waduk Saguling, Jawa Barat ditemukan sistem organ ikan mas, ikan bandeng, dan ikan lainnya telah terdeteksi adanya timbal yang melampaui nilai ambang baku mutu lingkungan dan tercantum dalam Peraturan Pemerintah Nomor 41/1999 yaitu maksimal 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Berdasarkan Peraturan Pemerintah Republik Indonesia No. 82/2001 tentang Pengelolaan Kualitas Air dan Pengendalian Pencemaran Air, baku mutu untuk kadar timbal adalah 0,03 ppm. Berdasarkan Standar

Nasional Indonesia (SNI) 7387 tahun 2009 tentang batas maksimum cemaran timbal dalam pangan yaitu sebesar 0,25 mg/kg (ppm) (Pusparini et al, 2016).

6.3. Metabolisme Timbal

Timbal masuk ke dalam tubuh manusia melalui berbagai cara, seperti saat bernapas, makan, menelan, atau minum. Sumber utama timbal yang masuk ke tubuh manusia adalah sebagai berikut:

- a. Terhirupnya debu timbal yang berasal dari cat berbahan dasar timbal dan tanah yang terkontaminasi timbal.
- b. Menyentuh dengan tangan suatu benda yang terkontaminasi debu timbal dan tanpa sengaja memasukkannya ke dalam mulut.
- c. Mengonsumsi makanan, permen atau air yang terkontaminasi timbal.
- d. Melalui piring atau gelas yang mengandung timbal.
- e. Dari aditif warna pada cat dan kosmetik (kasus khusus mungkin anak-anak bermain dengan mainan yang mengandung cat timbal)

Akumulasi timbal dalam tubuh dapat dideteksi dari darah, tulang dan rambut. Pada rambut, timbal terikat kuat pada gugus sulfhidril sehingga kandungan timbal pada rambut dapat dijadikan indikator pencemaran timbal dari lingkungan. (Sukar dan Suharjo. 2015; Stamara G, Rinawati D, dan Barlian B).

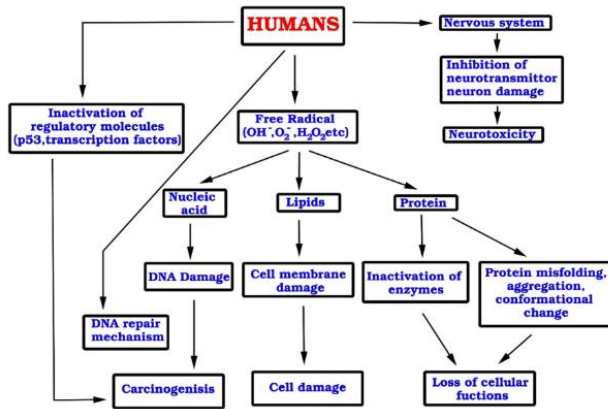
Paparan timbal yang terlalu lama dapat terakumulasi dalam sistem tubuh manusia, sehingga

menyebabkan keracunan atau toksisitas timbal. Timbal memiliki waktu sekitar 30 hari di dalam darah, setelah itu berdifusi ke jaringan lunak seperti ginjal, otak, dan hati kemudian didistribusikan ke tulang, gigi, dan rambut sebagai timbal fosfat (Angga P, 2017).

Pb diserap di saluran cerna dan di saluran pernapasan, setelah diserap, 98-99% Pb terikat ke eritrosit selama 30 hari. Logam dalam plasma (1-2%) adalah bagian yang didistribusikan secara efektif ke jaringan target yang berbeda dan menyebabkan efek kesehatan yang merugikan, dengan waktu paruh 40 hari. Selain itu, Pb disimpan dalam tulang, dengan waktu paruh sekitar 30 tahun. Sekitar 2/3 dari logam yang terserap dihilangkan melalui urin; cara ekskresi lainnya terdiri dari feses, rambut, keringat, air liur dan kuku. (Gomes WR et al, 2018).

6.4 Timbal dan stress oksidatif

Masuknya Timbal ke dalam tubuh memicu terbentuknya ROS (*Reactive oxygen Species*) seperti hidroperoksida, hidrogen peroksida, dan *singlet oxygen* yang dapat menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif dapat menyebabkan kerusakan sel pada sel-sel tubuh, sehingga berisiko terhadap penyakit kardiovaskular dan kanker (Collin MS et al. 2022).



Gambar 6. 1. Dampak Logam Berat yang Terakumulasi Pada Tubuh Manusia

Gambar 6.1 menunjukkan efek akumulasi Pb dalam tubuh manusia. Stres oksidatif yang meningkat menyebabkan peroksidasi lipid, sehingga merusak membran sel dan mengakibatkan kerusakan sel. Timbal menghambat aktivitas *5-aminolevulinic acid dehydratase* yang mengakibatkan oksidasi hemoglobin dan peroksidasi lipid, sehingga terjadi hemolisis sel darah merah.

Interaksi biokimia Pb dengan gugus sulfhidril (-SH) merupakan salah satu mekanisme toksisitas terpenting terkait paparan logam, karena dapat menyebabkan gangguan status redoks sel, berinteraksi dengan *tripeptida glutathione* (GSH), antioksidan enzim, seperti *glutathione peroksidase* (GPX), *superoksida dismutase* (SOD), katalase (CAT), antara lain, menginduksi stres oksidatif (Gomes WR et al, 2018).

Ketika terjadi peningkatan konsentrasi Pb, kesetimbangan antara ROS dan antioksidan berubah. Peningkatan produksi ROS menyebabkan penipisan pertahanan antioksidan yang menyebabkan stres oksidatif yang akhirnya menyebabkan kerusakan sel. Timbal juga mengganggu aktivitas enzim antioksidan lainnya termasuk *superoksida dismutase* dan *katalase* (Qu W et al, 2019). *Glutathione* dalam tubuh membantu menjaga keseimbangan ROS. Sembilan puluh persen *glutathione* dalam sel berkurang, sementara sepuluh persen teroksidasi, dan berfungsi sebagai mekanisme pertahanan antioksidan. *Glutathione* menstabilkan ROS dan direduksi kembali menjadi GSH oleh *glutathione reductase* setelah dioksidasi menjadi *glutathione disulfide*. Dengan menempel pada gugus *sulfhidril glutathione*, timbal (Pb) menonaktifkannya, membuat pengisian ulang GSH menjadi tidak efektif dan meningkatkan stres oksidatif. Pengendapan sejumlah kecil timbal (Pb) dalam tubuh manusia menyebabkan kerusakan sel dan berdampak negatif pada kesehatan seseorang (Huwaida TA. 2016; Hansen et al. 2019).

Timbal dapat menghambat sintesis hemoglobin. Wanita hamil dengan kadar kalsium, besi atau *zinc* yang rendah akan rentan terhadap efek akumulasi timbal. Gejala umum yang diamati adalah perubahan perilaku, penurunan IQ, lambatnya belajar pada anak, diare, anemia, alergi kulit, gangguan fungsi ginjal dan banyak

lagi. Timbal juga berinteraksi dengan mekanisme dan fungsi sistem reproduksi pria dan mempengaruhi jumlah sperma. Bahkan, kadar Timbal yang rendah di dalam ginjal menyebabkan kerusakan ginjal kronis. Ditemukan bahwa Timbal mengganggu aktivitas beberapa enzim, seperti *delta-aminolevulinicacid dehydratase* (ALAD), *ferrochetase catalase*, *superoxide dismutase* (SOD) dan masih banyak lagi. Stres oksidatif yang diinduksi timbal meningkatkan produksi radikal yang merusak membran sel, fungsi sel, dan DNA (Samsuar S et al. 2017; Han L et al. 2018).

6.5 Keracunan Timbal

Standar kadar Pb dalam darah menurut CDC's (1997), kadar timbal normal dalam darah adalah dibawah 10 $\mu\text{L/dL}$. Kadar timbal dalam darah yang melebihi 10 $\mu\text{L/dL}$ terindikasi adanya kemungkinan keracunan timbal. Seseorang yang terindikasi kadar Pb dalam darahnya melebihi 10 $\mu\text{L/dL}$, maka disarankan melakukan pemeriksaan pengambilan sampel darah melalui vena. Jika kadar Pb dalam darah telah berada antara 10-19 $\mu\text{L/dL}$ diperlukan pemeriksaan melalui vena dalam jangka waktu 3 bulan kemudian. Jika hasil pemeriksaan di antara 20-44 $\mu\text{L/dL}$, maka perlu pemeriksaan pengambilan sampel darah melalui vena dalam jangka waktu 1 bulan hingga satu minggu sejak pengambilan sampel melalui perifer. Menurut nilai

biological exposure indices (BEIs) Pb dalam darah adalah 30 $\mu\text{L}/100\text{ mL}$ darah berdasarkan US EPA 2010 dan 25 $\mu\text{L}/100\text{mL}$ darah berdasarkan WHO (Laila NN dan Shofwati I. 2013; Soares AR dan Nascentes CC. 2013).

Apabila tingkat keracunan berat mengakibatkan muntah-muntah dan memungkinkan terjadinya gangguan kesehatan. Timbal dapat merusak dengan berbagai cara, seperti pengurangan sel-sel darah merah, penurunan sintesis hemoglobin, dan penghambatan sintesis heme yang menimbulkan anemia. Timbal dalam tulang juga dapat mengganti kalsium sehingga menyebabkan kelumpuhan (Sukar dan Suharjo. 2015).

Toksisitas timbal mempengaruhi sistem saraf secara drastis jika dibandingkan dengan sistem organ lain dalam tubuh manusia. Gejala yang memburuk dapat menimbulkan kelumpuhan, koma, atau bahkan kematian. Timbal dianggap sebagai *neurotoxin*. Waktu timbal berada di dalam otak adalah 2 sampai 3 tahun sedangkan di dalam darah adalah 30 hari. Ensefalopati adalah suatu kondisi di mana terjadi kemunduran progresif pada bagian otak manusia, manifestasi utama ensefalopati termasuk sakit kepala, kebodohan, kehilangan ingatan, dan halusinasi dalam beberapa minggu setelah paparan (Fahr M et al, 2013; Haryanto B. 2016). Secara umum, keracunan timbal dan dampak yang ditimbulkan dapat dilihat pada tabel 7.1.

Tabel 6. 1. Keracunan Timbal (Pb)

Bentuk yang masuk	Pb Oksida anorganik dan garam	Pb-organik
Rute absorpsi	Gastrointestinal, pernafasan	Kulit, pencernaan, pernafasan
Distribusi	Jaringan lunak; didistribusikan Kembali ke kerangka (>90% dari beban tubuh orang dewasa)	Jaringan lunak, terutama hepar, susunan saraf pusat (SSP)
Dampak klinis	Defisit SSP, neuropati perifer; anemia; nefropati, hipertensi; toksisitas reproduksi	Enselofati
Aspek kunci dari metabolisme	Menghambat enzim; mengganggu kation esensial; mengubah struktur membran	Dealkilasi hepatic (cepat), trialkil (lambat)
Metabolisme dan eliminasi	Ginjal (utama), feces dan ASI (minor)	Urine dan feces (utama), keringat (kecil)

6.5.1 Dampak Pada Sistem Jaringan Tubuh

Anak-anak lebih memungkinkan terkena keracunan Timbal dalam tahap perkembangan mereka daripada orang dewasa. Toksisitas Timbal pada anak sebagian besar tanpa gejala, sedangkan anak di bawah 5 tahun menunjukkan beberapa gejala seperti lesu, kram perut, muntah, mudah tersinggung, dan kehilangan nafsu makan. Studi epidemiologi mengungkapkan bahwa anak-anak dengan BPb Tingkat Timbal Darah (BPb -'Biomarker' merupakan istilah yang digunakan untuk mengukur interaksi antara sistem biologis dan agen lingkungan eksternal) kurang dari 10 µg/dL sangat terpengaruh. Astrosit, sejenis sel glial di otak, bersama dengan neuron dan matriks ekstraseluler mengandung *Blood-Brain Barrier* (BBB). Karena ion Pb^{2+} dengan mudah menggantikan ion Ca^{2+} , ion Pb^{2+} melintasi BBB dengan cepat dan terakumulasi di sel otak (Florea et al., 2013). Joint F.A.O et al melakukan percobaan pada IQ anak-anak. Karena ion Pb^{2+} dengan mudah menggantikan ion Ca^{2+} , ia melintasi *Blood-Brain Barrier* (BBB) dengan cepat dan terakumulasi di sel-sel otak. Pb^{2+} menggantikan Ca^{2+} dalam Uji Enzim Protein Kinase C (PKC), proses yang bergantung pada kalsium, mengubah perilaku sel otak endotel dan mengganggu fungsi BBB (Maskinah E et al. 2016; Collin MS et al 2022). Pada pengujian kecerdasan, ditemukan bahwa IQ turun 3 poin ketika tingkat BPb meningkat dari 10 µg/dL menjadi 20 µg/dL dan WHO menyimpulkan bahwa

untuk setiap peningkatan 10 $\mu\text{g/dL}$ pada tingkat BPb, IQ menurun 1–5 poin (Bellinger et al., 2005, Reuben et al., 2017). Pada penelitian yang dilakukan oleh Lanphear et al, memeriksa 4853 anak NHANES(III) (Survei Pemeriksaan Kesehatan dan Gizi Nasional - merupakan program yang dirancang untuk menilai kesehatan dan gizi orang dewasa dan anak-anak di AS) dan melakukan tes psikometri untuk mereka. Peneliti mengungkapkan bahwa tingkat BPb rata-rata adalah 1,8-1,9 $\mu\text{g/dL}$ dan juga menemukan bahwa anak-anak memiliki perkembangan saraf, masalah linguistik dan pemrosesan, penurunan daya memori, dan kesulitan dalam pemahaman keterampilan visuospasial. Stokes et al dalam studi penelitiannya juga menyatakan bahwa pajanan pekerjaan merupakan sumber utama akumulasi Pb pada orang dewasa dan mempengaruhi PNS (Annashr NN et al. 2020).

Berdasarkan pengamatan yang dilakukan oleh Ishaq et al (2021), menyatakan bahwa konsentrasi BPb yang tinggi $> 4 \mu\text{M}$ mengakibatkan Ensefalopati akut, Apoptosis, disfungsi Penghalang Darah-Otak (BBB), dan kondisi parah yang menyebabkan perdarahan dan skizofrenia. *Tetraethyl lead* (TEL) adalah racun saraf yang kuat dan aditif dalam bahan bakar motor dan 25 pekerja meninggal pada tahun 1925 karena paparan Pb dalam waktu lama. Pb^{2+} juga dapat menggantikan ion Ca^{2+} , sehingga meningkatkan konsentrasi Pb^{2+} di dalam sel.

Bahkan konsentrasi nanomolar Pb^{2+} mengganggu fungsi mitokondria dan membunuh sel otak melalui apoptosis (Yang et al., 2014). Keadaan ini dimulai ketika terjadi disfungsi mitokondria. Disfungsi mitokondria disebabkan oleh peningkatan ion Ca^{2+} terseluler atau oleh akumulasi ion Pb^{2+} . Ion Pb^{2+} mengganggu homeostasis Ca^{2+} yang mengarah ke ion Ca^{2+} yang lebih tinggi dalam sel (Collin MS et al. 2022).

6.5.2 Dampak pada Sistem Tulang Skeletal

Paparan timbal baik dari sumber pekerjaan maupun lingkungan menyebabkan peningkatan kadar timbal dalam matriks tulang selama masa kanak-kanak dan sebagian besar masa dewasa. Dalam studi kasus, telah dilaporkan bahwa seorang wanita dengan toksisitas timbal akut didiagnosis dengan nyeri perut dan lutut, gejala neurologis, hipertensi, penyakit ginjal kronis, dan anemia dengan bintik-bintik basofilik. Diamati bahwa, dibandingkan dengan kehamilan sebelumnya, kadar timbal dalam tubuhnya meningkat tiga kali lipat pada kehamilan berikutnya. Peningkatan konsentrasi timbal dalam darah ini kemungkinan disebabkan oleh mobilisasi tulang tanpa paparan timbal baru. Toksisitas timbal akut yang ditelusuri ini disebabkan oleh mobilisasi dan redistribusi timbal dari tulang oleh kondisi patofisiologis dan fisiologis. Subjek mengalami kegagalan serius pada sistem saraf, ginjal,

ortopedi, hematologi, dan gastrointestinal serta sistem reproduksinya (Rizkiana L et al. 2017; Raj K dan Das AP. 2023).

Dilaporkan bahwa paparan kerja terhadap timbal menurunkan pembentukan kalsitriol sehingga menurunkan penyerapan fosfor dan kalsium pada saluran ginjal dan usus. Diamati bahwa kadar kalsium serum total dan kadar kalsium terionisasi serum menurun 14-21% di semua kelompok studi dan demikian pula kadar fosfor serum juga menurun 14-19%. Juga dilaporkan bahwa peningkatan paparan timbal ini menunjukkan sedikit peningkatan tekanan sistolik (7–13%) dan diastolik (5–17%) (Dongre et al, NN 2013; Rodríguez & Mandalunis, J 2018). Timbal dilaporkan mempengaruhi osteoblas, osteoklas, dan kondrosit, serta meningkatkan risiko osteoporosis. Wanita yang mengalami menopause berisiko lebih tinggi mengalami osteoporosis. Selain itu, individu yang terpajan Pb menderita patah tulang yang serius dan pulih dengan sangat lambat dibandingkan dengan individu yang tidak terpajan (Qoriah D et al, 2015).

6.5.3 Dampak Timbal (Pb) pada Sistem Hematopoietik

Timbal secara langsung mempengaruhi sistem hematologi pada tingkat BPb yang sangat rendah 10 µg/d, sehingga akan menahan sintesis hemoglobin dengan menghambat enzim penting yang terlibat dalam

sintesis heme dan mengurangi masa hidup eritrosit dengan destabilisasi dan meningkatkan kerapuhan membran selnya. Hal ini secara langsung menyebabkan anemia dan kadar Pb darah yang tinggi sehingga mengakibatkan *Frank anemia* (anemia defisiensi besi) (Kustiningsih Y et al, 2017).

Paparan timbal akut menyebabkan anemia hemolitik dan sel darah merah dihancurkan secara cepat seperti pembuatannya (Guidotti et al., 2008). Kunci enzim pada sintesis heme adalah *δ-aminolevulinic acid dehydratase* (ALAD). *δ*-ALAD merupakan enzim sitoplasma yang kaya akan gugus SH dengan enzim tersebut akan mengkatalisis pembentukan *porphobilinogen* dari *δ-aminolevulinic acid* (ALA). Paparan timbal pada tubuh manusia akan meningkatkan kadar ALA dalam darah dan urin, meningkatkan kadar protoporphirin dalam sel darah merah, memperpendek umur sel darah merah (eritrosit), menurunkan jumlah sel darah merah, menurunkan kadar retikulosit (sel-sel darah merah yang masih muda) dan meningkatkan kandungan logam Fe dalam plasma darah (Juliana et al, 2017).

Nikanen et al. dalam studi mereka juga menunjukkan bahwa *δ*-ALAD dihambat ketika tingkat BPb serendah 5 µg/dL dan mengarah ke perilaku perubahan dan masa kanak-kanak memimpin ensefalopati. Penghambatan *δ*-ALAD menghasilkan

akumulasi δ -ALA dalam plasma dan kelebihan δ -ALA menyebabkan efek neurologis yang parah (Dehari-Zeka et al, 2020). δ -ALA dalam urin juga digunakan sebagai indikator paparan timbal di kalangan pekerja industri. *Ferrochelatase* adalah enzim mitokondria lain yang mengkatalisis penggabungan besi (Fe^{2+}) ke dalam cincin *porfirin*. Toksisitas timbal menghambat enzim ini dan dalam kasus ketersediaan rendah Fe^{2+} , Zn^{2+} diganti dan juga mengganggu transportasi trans-mitokondria besi (Jangid et al, 2012).

Lebih dari 90% Pb dalam darah terikat pada sel darah merah yang menjaga konsentrasi timbal plasma konstan pada 2–3 $\mu\text{g}/\text{dL}$ bahkan ketika konsentrasi BPb adalah 10–150 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (Mrugesh et al, 2011). Hal ini menyebabkan penurunan hemoglobin pada manusia, diikuti oleh anemia, penurunan berat badan, komplikasi selama kehamilan, kerusakan ginjal, dan kanker pada kasus yang parah. Menurunnya jumlah eritrosit memiliki konsekuensi pada terganggunya proses hemopoetik dan akan terjadi penurunan kadar hematokrit dalam sel darah merah serta mempengaruhi nilai indeks eritrosit (MCV, MCH dan MCHC). Indeks eritrosit tersebut secara luas akan digunakan dalam menentukan jenis anemia seperti anemia mikrositik, anemia normositik dan anemia makrositik. Sedangkan khusus untuk anemia yang menyebabkan hancurnya eritrosit secara dini atau sebelum waktunya tiba dan

berakibat pada memperpendek usia eritrosit disebut anemia hemolitik (Juliana C et al. 2017; Arifiyana D dan Ermayulis. 2019).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Indwek DD et al (2022), pekerja yang terpapar oleh asap kendaraan bermotor dengan jangka waktu yang lama mengakibatkan penurunan kadar hemoglobin. Hal tersebut menyebabkan asap kendaraan bermotor terdapat polutan yang bersifat *toxic* yaitu salah satunya Pb. Timbal adalah logam yang bersifat racun pada manusia. Zat Pb terhirup masuk melalui nasal passages, pharynx, larynx, trachea, bronchi, bronchioles, alveoli. Di dalam alveoli terjadi pertukaran gas dengan darah untuk berikatan dengan hemoglobin. Timbal yang telah diabsorpsi oleh tubuh akan mengikat sel darah merah kemudian didistribusikan ke dalam darah, cairan ekstraseluler, dan beberapa tempat deposit jaringan lunak dan jaringan mineral dalam waktu yang pendek dengan kadar Pb yang tinggi maka akan menghambat pembentukan kadar hemoglobin. Paparan Pb dapat menghambat biosintesis heme melalui enzim coproporphyrinogen, δ -ALAD dan penghambatan ferrochelatase. Penghambatan enzim ini menyebabkan penurunan kadar hemoglobin dalam darah (Indwek DD et al. 2022).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Mulyadi et al (2015), menunjukkan bahwa kadar

hemoglobin darah pekerja bagian pengecatan lebih rendah di bandingkan dengan pekerja bagian administrasi, dengan rata-rata kadar hemoglobin darah kelompok terpapar 12,97 g/dL, sedangkan pada kelompok yang tidak terpapar 14,77 g/dL. Sebagian besar kadar Hemoglobin darah kelompok terpapar kurang dari syarat Hemoglobin darah normal yaitu 13,2-17,3g/dL. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Riskiawati (2012), yang menunjukkan bahwa ada hubungan bermakna antara timbal (Pb) darah dengan kadar hemoglobin darah dengan nilai $p=0,041$ dan ada hubungan antara timbal darah dengan umur dengan nilai $p=0,036$. Timbal pada darah akan berikatan dengan eritrosit sehingga menghambat aktivitas enzim oksidase. Adanya Pb dalam darah dapat mengikat ALAD (aminolevulenic acid dehidrase). Hal tersebut menyebabkan semakin tinggi kadar Pb.B maka semakin tinggi pula kadar ALA dalam urine (ALA-U) dan semakin rendah ALAD dalam darah, sehingga banyaknya Pb darah bertanggung jawab atas kekurangan hemoglobin dalam darah (Hindratmo. 2018; Collin MS et al. 2022)

Timbal yang terdapat di dalam tubuh dapat mengganggu sistem hemopoitik pada sintese heme melalui tiga mekanisme, yakni mengganggu penyatuan Glycine dan Succinyl Co-Enzyme A, melalui depresi terhadap delta- ALAD, dan melalui gangguan terhadap

enzim Ferrochelatase yang berfungsi melekatkan besi (Fe) terhadap protoporphyrin yang kemudian menjadi heme sebagai bagian dari hemoglobin (Malaka, 2012). Hal ini juga di ungkapkan oleh Lubis (2013) yang menyatakan bahwa timbal juga menghambat enzim asam δ -aminolevulinat dehidrase dan ferrokelatase, sehingga enzim asam δ -aminolevulinat dehidrase tidak dapat mengubah porfobilinogen, akibatnya besi tidak dapat memasuki siklus protoporfirin menyebabkan berkurangnya sintesis heme sehingga terjadi anemia (M Boskabady et al. 2018).

6.5.4 Dampak Timbal (Pb) Pada Sistem Ginjal

Pada penelitian yang dilakukan oleh Jia et al (2016), melaporkan mekanisme nefrotoksisitas timbal dan pembentukan badan inklusi seperti kompleks timbal-protein akibat akumulasi timbal dalam sel lapisan tubulus proksimal ginjal yang menyebabkan disfungsi tubulus proksimal. Efek timbal pada nefrotoksisitas dilaporkan terjadi dalam tiga tahap, terutama reversibel atau nefropati akut, tahap selanjutnya adalah nefropati kronis dan tahap terakhir adalah neoplasia sel tubulus ginjal atau adenokarsinoma. Manifestasi klinis meliputi penurunan fungsi transpor yang bergantung pada energi, termasuk glikosuria, aminoasiduria, dan perubahan transpor ion spesifik. Penurunan laju filtrasi glomerulus, penurunan

klirens inulin, dan penurunan reabsorpsi glukosa maksimal juga diamati pada nefropati kronis (Malar S et al. 2014).

Timbal dapat berikatan dengan protein dan menimbulkan risiko kanker ginjal. Protein spesifik ginjal bertindak sebagai reseptor dan memfasilitasi interaksi dengan DNA dalam sel tubulus proksimal ginjal, gen yang berubah menyebabkan kanker. Paparan timbal juga mempengaruhi ekskresi plasma ginjal dan aktivitas renin plasma. Keracunan timbal dalam mitokondria menciptakan defisiensi ATP, dimana akan mengurangi reabsorpsi natrium, proses penting ginjal dan peningkatan ekskresi natrium ginjal diamati. Pasien dengan cedera ginjal akut dan kronis diamati dengan ekskresi lebih dari 600 μg timbal selama 72 jam setelah uji mobilisasi EDTA. Hampir 99% timbal darah yang terikat pada *zinc-dependent delta aminolaevulinic acid dehydratase* (ALAD) disimpan dalam eritrosit, karena ALAD dihambat, hal ini menunjukkan terjadi penekanan sintesis heme (Winata B et al. 2019).

Sebuah studi dilakukan untuk mengumpulkan biopsi ginjal pekerja dan dianalisis untuk berbagai parameter seperti laju filtrat glomeruli badan inklusi, konsentrasi plasma ekskresi ALA urin, ekskresi timbal ginjal, dan nefropati yang diinduksi timbal. Sampel dengan paparan akut menunjukkan adanya badan inklusi nuklir di lapisan tubular proksimal dan ekskresi

timbal urin yang lebih besar dan sampel biopsi dengan paparan kronis menunjukkan fibrosis peritubular (Gusnita D. 2012).

6.5.5 Dampak Pada Sistem Kardiovaskular

Timbal dapat mempengaruhi sistem kardiovaskular dan berdampak signifikan pada jantung manusia. Selain memicu peningkatan tekanan darah dan hipertensi, telah dilakukan pengamatan bahwa paparan timbal tingkat tinggi juga terkait dengan peningkatan risiko stroke, penyakit arteri perifer, penyakit jantung koroner, dan kelainan fungsional kardiovaskular seperti hipertrofi ventrikel kiri dan perubahan irama jantung.

Pada kadar timbal dalam darah $>5 \mu\text{g/dL}$, persentase orang dewasa di atas ambang batas tekanan darah sistolik meningkat seiring bertambahnya kelompok usia. Sebuah laporan tentang pekerja pabrik baja di Polandia mengungkapkan massa ventrikel kiri yang secara signifikan lebih tinggi dan fraksi ejeksi yang lebih rendah ketika hasilnya dibandingkan dengan pekerja administrasi di pabrik yang sama. Para pekerja yang bersentuhan dengan konsentrasi timbal yang lebih tinggi telah mengembangkan fungsi diastolik yang melemah jika dibandingkan dengan pekerja yang tidak terpapar timbal. Timbal juga dapat meningkatkan pelepasan sitokin pro-inflamasi dengan merangsang sel

mononuklear endotel dan perifer pada manusia. Sitokin inflamasi menyebabkan peningkatan inflamasi endotel bersama dengan kerusakan kardiovaskular (Syakbanah NL. 2018). Timbal berpotensi berperan dalam kekakuan arteri dan mekanisme keterlibatan logam dalam patologi kardiovaskular.

Anak-anak prasekolah yang terpapar limbah elektronik menunjukkan respons positif terhadap penyakit kardiovaskular di masa depan, karena peningkatan kadar timbal dalam darah dikaitkan dengan peningkatan peradangan endotel vaskular. Dengan demikian efek timbal pada sistem kardiovaskular pertama kali diketahui ketika terjadi peningkatan tekanan darah. Namun, hal ini akan terlihat jelas ketika kadar timbal dalam darah melewati ambang batas 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (Li SW et al, 2016; Rahmasari F et al. 2022).

6.6 Simpulan

Timbal masuk ke dalam tubuh manusia melalui berbagai cara, seperti saat bernapas, makan, menelan, atau minum. Timbal bersifat resisten, korosif, padat dan memiliki titik lebur rendah. Akumulasi timbal dalam tubuh dapat dideteksi dari darah, tulang dan rambut. Pada rambut, timbal terikat kuat pada gugus sulfhidril sehingga kandungan timbal pada rambut dapat dijadikan indikator pencemaran timbal dari

lingkungan. Keracunan timbal mempengaruhi sebagian besar sistem organ pada anak-anak maupun orang dewasa. Oleh karena itu, penting untuk mengetahui terapi dampak dari timba. Mencegah paparan timbal adalah merupakan utama. Perlu diingat bahwa sekali timbal masuk ke dalam tubuh, timbal tidak dapat dihilangkan seluruhnya. Suplemen diet dan terapi medis dapat membantu menurunkan jumlah timbal yang tersimpan di berbagai organ dan membantu menghilangkan timbal dari jaringan organ. Selain itu, penumpukan timbal di tulang tidak secara langsung menyebabkan kesulitan, tetapi endapan tulang yang tidak bergerak akan menyebabkan masalah kehamilan yang besar. Timbal menghasilkan kerusakan sel tubulus ginjal, nefropati, dan inefisiensi ginjal. Tekanan darah rendah (5 g/dL) menyebabkan hipertensi dan peradangan endotel vaskular. Efek timbal pada kuku, rambut, gigi, dan air liur tidak diketahui karena jauh lebih rendah daripada darah. Timbal akan mengganggu proses ionik dan menyebabkan stres oksidatif, sehingga mengakibatkan kerusakan enzim dan protein. Sementara mikronutrien seperti Ca, Zn, dan Fe tidak dapat sepenuhnya menghilangkan timbal dari tubuh dan hanya dapat menurunkan levelnya. Deteksi dini keracunan timbal dan pemantauan kadar BPb secara terus menerus dapat mencegah konsekuensi yang signifikan. Mencegah paparan langsung dan menjaga

pola makan yang cukup mencegah penumpukan Pb^{2+} di jaringan.

DAFTAR PUSTAKA

- Angga P. Analisis Kandungan Timbal pada Gorengan yang Dijual Sekitar Pasar Ulakan Tapakis Padang Pariaman Secara Spektrofotometri Serapan Atom. 2017; 6(3): 490-494.
- Annashr NN, Djaja IM, dan Kusharisupeni. Hubungan Antara Kadar Timbal Dalam Darah Dan Profil Darah Pada Anak Sekolah Dasar (Sd) Cinangka, Kabupaten Bogor. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu Ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan dan Farmasi*. 2020; 20(1): 95-106.
- Arifiyana D dan Ermayulis. Analisis Kandungan Logam Timbal pada Sediaan Kosmetik Bedak yang Beredar di Pasar Pengampon Surabaya. *Journal of Pharmacy and Science*. 2019; 4(2): 111-114.
- Assi MA, et al. The detrimental effects of lead on human and animal health. *Vet. World*. 2016; 9(6): 660-671.
- Aziz T. A mini review on Lead (Pb) toxicity in plants. *Journal of Biology and Life Science*. 2015; 6(2): 91-101.
- Cita HM, Asterina, dan Aliska G. Kandungan Timbal pada Sala Lauak yang Dijual di Pasar Raya Padang Akibat Penggunaan Kertas Ketikan sebagai Pembungkus. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*. 2020; 1(1): 1-6.
- Collin MS et al. Bioaccumulation of lead (Pb) and its effects on human: A review. *Journal of Hazardous Materials Advances*. 2022: 1-8.

- Fahr M, Laplaze L, Bendaou N, Hocher V, El Mzibri M, Bogusz D, Smouni A. Effect of lead on root growth. *Frontiers in Plant Science*. 2013; 4(175): 1- 7.
- Gomes et al. Polymorphisms of genes related to metabolism of lead (Pb) are associated with the metal body burden and with biomarkers of oxidative stress. *Jurnal Mutat Res Gen Tox En*. 2018; 1-5.
- Gusnita D. Pencemaran logam berat timbal (Pb) di udara dan upaya penghapusan bensin bertimbal. *Berita Dirgantara*. 2012; 13 (3): 95-101.
- Hansen, Habibi, M, dan Rachman, A. Hubungan Lama Kerja Dengan Kadar Timbal (Pb) Pada Anak Jalanan di Kota Samarinda. *Jurnal Kesehatan Lingkungan Indonesia*. 2019; 18(2): 121.
- Han L, Wang X, Han R, Xu M, Zhao Y, Gao Q, et al. Association between blood lead level and blood pressure: An occupational population-based study in Jiangsu province, China. *PLoS ONE*. 2018;13(7):1–10.
- Haryanto B. Lead exposure from battery recycling in Indonesia. *Reviews on Environmental Health*. 2016; 31(1):187–90.
- Hindratmo. Kadar Timbel Dalam Darah Siswa Sekolah Dasar Di Sekitar Peleburan Aki Bekas Di Kabupaten Tangerang dan Lamongan. *Jurnal Ecolab*. 2018; 12(2): 53-102.
- Huwaida TA, Rahardjo M, dan Setiani O. Faktor-Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan Konsentrasi Timbal (Pb) Dalam Darah Pada Pekerja Di Perusahaan Rokok Wido Di Kabupaten Kudus. *Jurnal Kesehatan Masyarakat (e-Journal)*. 2016; 4(3): 911–920.

- Indwek DD, Agustina W, dan Mumpuni RY. Studi Literatur: Pengaruh Lama Kerja Terhadap Kadar Hemoglobin Pada Pekerja Yang Terpapar Asap Kendaraan Bermotor. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*. 2022; 4(2): 383-392.
- Juliana C, Nurjazuli, dan Suhartono. Hubungan Kadar Timbal dalam Darah dengan Jumlah Eritrosit, MCV dan MCH Pada Ibu Hamil di Daerah Pantai. *Jurnal Higiene*. 2017; 3(3): 161-168.
- Kim MG, Kim YW, Ahn YS. Does low lead exposure affect blood pressure and hypertension? *Journal of Occupational Health*. 2020;62(1):1-6.
- Kustiningsih Y, Fitriyanti N, dan Nurlailah N. 2017. Kadar Logam Timbal (Pb) dalam Darah Penjual Klepon. *Medical Laboratory Technology Journal*. 2017; 3(2): 47-52.
- Laila Nn Dan Shofwati. Kadar Timbal Darah Dan Keluhan Kesehatan Pada Operator Wanita Spbu. *Jurnal Kesehatan Reproduksi*. 2013; 4(1): 41-49.
- Lestari D dan Purwanti A. The Modifying Factor of Lead Exposure Time with Blood Lead Levels on Adulterated Paint Worker. *Asian Journal of Applied Sciences*. 2020; 8(2): 110-116.
- Li L, Guo L, Chen X. The changes of lead exposed workers' ECG and blood pressure by testing the effect of CaNa₂EDTA on blood lead. *Pak J Pharm Sci*. 2017; 30(5):1837-42.
- Li SW, Li HB, Luo J, Li HM, Qian X, Liu MM, Bi J, Cui XY, Ma LQ. Influence of pollution control on lead inhalation

- bioaccessibility in PM_{2.5}: a case study of 2014 Youth Olympic Games in Nanjing. *Environ Int.* 2016; 94: 69-75.
- Malar S, Vikram SS, Favas PJC, Perumal V. Lead heavy metal toxicity induced changes on growth and antioxidative enzymes level in water hyacinths (*Eichhornia crassipes* (Mart). *Botanical Studies.* 2014; 55(54): 2-11.
- Maskinah E, Suhartono, Dan Nur Ew. Hubungan Kadar Timbal Dalam Darah Dengan Jumlah Eritrosit Pada Siswa Sekolah Dasar. *Jurnal Kesehatan Lingkungan Indonesia.* 2016; 15(2): 42-45.
- M Boskabady, N Marefati, T Farkhondeh, et al. The effect of environmental lead exposure on human health and the contribution of inflammatory mechanisms. a review, *Environ. Int.* 120. 2018; 404–420.
- Mukhtar R. Urgensi Kaji Ulang Regulasi Baku Mutu Timbal (Pb). *Jurnal Standar: Better Standard Better Living.* 2022; 1(2): 38-42.
- Muliyadi, Mukono HJ dan Notopuro H. Paparan Timbal Udara Terhadap Timbal Darah, Hemoglobin, Cystatin C Serum Pekerja Pengecatan Mobil. *Jurnal Kesehatan Masyarakat.* 2015; 11(1): 87-95.
- Nag R Dan Cummins E. Human Health Risk Assessment Of Lead (Pb) Through The Environmental-Food Pathway. *Jurnal Science of the Total Environment.* 2021; 810: 151-168.
- Natasha et al. Lead Pollution and Human Exposure: Forewarned is Forearmed, and the Question Now Becomes How to Respond to the Threat. *Jurnal Lead in Plants and the Environment.* 2020: 33-65.

- Pratiwi DY. Dampak Pencemaran Logam Berat (Timbal, Tembaga, Merkuri, Kadmium, Krom) Terhadap Organisme Perairan Dan Kesehatan Manusia. 2020; 1(1): 59-65.
- Purowoko D dan Prastiwi DE. Pengaruh Lokasi Dan Waktu Pengukuran Sumber Bergerak (Kendaraan) Dengan Kandungan Timbal (Pb) Pada Udara Underpass Di Simpang Lima Mandai Kota Makassar. *Jurnal Sulolipu: Media Komunikasi Sivitas Akademika dan Masyarakat*. 2017; 17(2): 39-47.
- Pusparini Da, Setiani O, Dan Hanani Dy. Hubungan Masa Kerja Dan Lama Kerja Dengan Kadar Timbal (Pb) Dalam Darah Pada Bagian Pengecatan, Industri Karoseri Semarang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2016; 4(3): 758-766.
- Qoriah D, Setiani O, dan Dewanti N. Hubungan Antara Masa Kerja Dengan Kadar Timbal (Pb) Dalam Darah Pada Pekerja Industri Pengecoran Logam Cv. Bonjor Jaya Di Desa Batur, Ceper, Klaten. *Jurnal Kesehatan Masyarakat (e-Journal)*. 2015; 3(3): 688–701.
- Qu W, Du GL, Feng B, Shao H. Effects of oxidative stress on blood pressure and electrocardiogram findings in workers with occupational exposure to lead. *Journal of International Medical Research*. 2019; 47(6):2461–70.
- Rahmasari F, Mansyur M, dan Widayahening IS. Pengaruh Paparan Timbal Akibat Kerja Terhadap Kejadian Hipertensi Pada Pekerja: Laporan Kasus Berbasis Bukti. *Jurnal JK Unila*. 2022; 6(1): 25-34.

- Raj K dan Das AP. Lead Pollution: Impact On Environment And Human Health And Approach For A Sustainable Solution. *Jurnal Environmental Chemistry And Ecotoxicology*. 2023; 5: 79-85.
- Rantesalu A dan Bire WLOR. Karakteristik Individu Terhadap Timbal Darah Dan Dampaknya Pada Hb Pekerja Bengkel Oesapa. *Jurnal Kesehatan*. 2021; 14(1): 36-42.
- Rizkiana L, Karina S, dan Nurfadillah. Analisis timbal (pb) pada sedimen dan air laut di kawasan pelabuhan nelayan gampong Deah Glumpang kota Banda Aceh. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kelautan dan Perikanan Unsyiah*. 2017; 2(1): 89-96.
- Salsabilla RO, Pratama B, dan Angraini DI. Kadar Timbal Darah Pada Kesehatan Anak. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*. 2020; 2(2): 119-124.
- Samsuar S, Kanedi M, Pebrice S, dan PWA. Analisis Kadar Timbal (Pb) pada Rambut Pekerja Bengkel Tambal Ban dan Ikan Mas di Sepanjang Jalan Soekarno-Hatta Bandar Lampung Secara Spektrofotometri Serapan Atom. *Jurnal Kesehatan*. 2017; 8(1): 91-97.
- Soares AR dan Nascentes CC. Development of a Simple Method for The Determination of Lead in Lipstik. *Jurnal Talanta*. 2013; 105: 272- 277.
- Stamara G, Rinawati D, dan Barlian B. Identifikasi Kadar Timbal (Pb) Dalam Darah Pada Petugas Operator Spbu 34- 42115 Kota Serang Identification Of Blood Lead Level Among Spbu Operator Officers 34-42115 In Serang City. *Medikes*. 2020; 7(1): 1- 8.

- Sudarma N. Hubungan Kadar Timbal (Pb) Dalam Darah Dengan Kadar Hemoglobin Serta Jumlah Eritrosit Pada Pekerja Di Terminal Ubung Denpasar 2019. *Jurnal Sintesa*. 2020; 6: 265-274.
- Sukar Dan Suharjo. Bioindikator Cemaran Timbal Pada Rambut Masyarakat Sekitar Kilang Minyak. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*. 2015; 9(3): 229-234
- Syakbanah NL. Hubungan Kadar Pb udara dan Karakteristik Responden terhadap Kadar Pb Darah Tukang Becak di Gresik. *Jurnal Kesehatan Lingkungan*. 2018; 10(1): 92-103.
- Widyawati ME dan Kuntjoro S. Analisis Kadar Logam Berat Timbal (Pb) pada Tumbuhan Air di Sungai Buntung Kabupaten Sidoarjo. *Jurnal Unesa Lentera Bio*. 2021; 10(1): 77-85.
- Widodo, Sahdhina Rismawati, Eko Suhartono, R. Darmawan Setijanto. Coal Dust Exposure and Gingival Lead Line in Coal Miners. 2020. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 14(3): 2253-2257
- Wani Al, Ara A, Dan Usmani Ja. Lead Toxicity: A Review. *Interdiscip Toxicol*. 2015; 8:55–64.
- Winata B, Wasis B, Dan Setiadi Y. Efek Timbal (Pb) Terhadap Pertumbuhan Dan Adaptabilitas Acacia Mangium Pada Tailing Emas. *Jurnal Silvikultur Tropika*. 2019; 10(2): 119-124.
- Zulfiqar U et al. Lead toxicity in plants: Impacts and remediation. *Journal of Environmental Management*. 2019; 250: 1-21.

SINOPSIS BUKU

"Regulasi Molekuler: Respon Tubuh Terhadap Logam Berat" adalah sebuah karya ilmiah yang mendalam, membahas bagaimana tubuh manusia bereaksi dan bertahan terhadap paparan logam berat. Buku ini diawali dengan pengantar mengenai berbagai jenis logam berat seperti merkuri, timbal, kadmium, dan arsenik, serta sumber-sumber paparan yang umum ditemukan di lingkungan sekitar kita. Penulis menjelaskan bagaimana logam berat ini bisa masuk ke dalam tubuh melalui makanan, air, udara, dan kontak kulit, serta menggambarkan dampak jangka pendek dan panjang dari paparan ini terhadap kesehatan manusia.

Bagian utama buku ini menggali lebih dalam ke dalam mekanisme molekuler yang terjadi dalam tubuh saat terpapar logam berat. Penulis menguraikan secara rinci proses deteksi, respon, dan adaptasi seluler terhadap keberadaan logam berat. Buku ini menjelaskan peran protein, enzim, dan gen dalam mengatur detoksifikasi dan perlindungan seluler. Selain itu, dibahas juga bagaimana logam berat dapat menginduksi stres oksidatif, yang berkontribusi terhadap kerusakan sel dan jaringan, serta memicu respon inflamasi yang merugikan.

Selanjutnya, buku ini membahas tentang berbagai mekanisme pertahanan tubuh yang terlibat dalam mengurangi toksisitas logam berat. Melalui penjelasan yang terperinci, pembaca diajak untuk memahami bagaimana tubuh menggunakan sistem antioksidan alami, produksi metallothionein, serta proses autophagy dalam menjaga keseimbangan internal dan mencegah kerusakan yang lebih parah. Buku ini juga mencakup penelitian terbaru yang menunjukkan bagaimana variasi genetik individu dapat mempengaruhi sensitivitas terhadap paparan logam berat dan kapasitas detoksifikasi.

Tak hanya sekadar teori, buku ini juga akan menyajikan studi kasus nyata yang menggambarkan dampak mengerikan paparan logam berat pada individu dan komunitas. Anda akan bertemu dengan korban-korban yang menderita akibat pencemaran lingkungan, pekerja industri yang terpapar logam berat di tempat kerja, hingga masyarakat yang tak sadar mengonsumsi makanan yang terkontaminasi.

Regulasi Molekuler

Respon Tubuh Terhadap Logam Berat

Tak hanya sekadar teori, buku ini juga akan menyajikan studi kasus nyata yang menggambarkan dampak mengerikan paparan logam berat pada individu dan komunitas. Anda akan bertemu dengan korban-korban yang menderita akibat pencemaran lingkungan, pekerja industri yang terpapar logam berat di tempat kerja, hingga masyarakat yang tak sadar mengonsumsi makanan yang terkontaminasi.

"Regulasi Molekuler Dalam Respon Tubuh Terhadap Logam Berat" adalah sebuah karya ilmiah yang mendalam, membahas bagaimana tubuh manusia bereaksi dan bertahan terhadap paparan logam berat. Buku ini diawali dengan pengantar mengenai berbagai jenis logam berat seperti merkuri, timbal, kadmium, dan arsenik, serta sumber-sumber paparan yang umum ditemukan di lingkungan sekitar kita. Penulis menjelaskan bagaimana logam berat ini bisa masuk ke dalam tubuh melalui makanan, air, udara, dan kontak kulit, serta menggambarkan dampak jangka pendek dan panjang dari paparan ini terhadap kesehatan manusia.

Bagian utama buku ini menggali lebih dalam ke dalam mekanisme molekuler yang terjadi dalam tubuh saat terpapar logam berat. Penulis menguraikan secara rinci proses deteksi, respon, dan adaptasi seluler terhadap keberadaan logam berat. Buku ini menjelaskan peran protein, enzim, dan gen dalam mengatur detoksifikasi dan perlindungan seluler. Selain itu, dibahas juga bagaimana logam berat dapat menginduksi stres oksidatif, yang berkontribusi terhadap kerusakan sel dan jaringan, serta memicu respon inflamasi yang merugikan.

Selanjutnya, buku ini membahas tentang berbagai mekanisme pertahanan tubuh yang terlibat dalam mengurangi toksisitas logam berat. Melalui penjelasan yang terperinci, pembaca diajak untuk memahami bagaimana tubuh menggunakan sistem antioksidan alami, produksi metallothionein, serta proses autophagy dalam menjaga keseimbangan internal dan mencegah kerusakan yang lebih parah. Buku ini juga mencakup penelitian terbaru yang menunjukkan bagaimana variasi genetik individu dapat mempengaruhi sensitivitas terhadap paparan logam berat dan kapasitas detoksifikasi.



Jl. Hasan Basri, Kayutangi, Banjarmasin 70123
Telp/Fax. 0511-3305195
ANGGOTA APPTI (004.035.1.03.2018)