

## **Karakteristik Pencernaan Makanan Fermentasi oleh Bakteri Asam Laktat dan Manfaatnya bagi Kesehatan**

### ***How Lactic Acid Bacteria's Fermented Food being Digested and It's Health Benefit***

**Putu Austin Widyasari Wijaya<sup>1\*</sup>, Made Pharmawati<sup>2</sup>, Luh Gde Evayanti<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Physiology Department, Faculty of Medicine and Health Science, Warmadewa University

<sup>2</sup>Biology Department, Faculty of Science, Udayana University

<sup>3</sup>Anatomy Department, Faculty of Medicine and Health Science, Warmadewa University

\* Penulis korespondensi: Putu Austin Widyasari Wijaya, Email: [austinwijaya.aw@gmail.com](mailto:austinwijaya.aw@gmail.com)

Diterima: 29 Maret 2024/ Disetujui: 30 Juni 2024

#### **Abstract**

Nowadays fermented foods are increasingly consumed by the public. Fermentation is a food processing process by breaking down organic compounds carried out by microorganisms, especially lactic acid bacteria (LAB). Various types of LAB-fermented foods comes both from local and foreign countries such as kefir; dairy product such as yogurt, and cheese; plant-based food such as sauerkraut, kimchi, pickles, fermented cassava, and tempe. This type of food is believed to have various health benefits such as improving digestive health through maintaining control of pathogenic intestinal microflora, helping the absorption of certain nutrients, and improving the immune system. Previous studies have shown that fermented foods affect the absorption of protein and minerals (iron, zinc). Some study has shown that exopolysaccharides (EPS) from LAB has an antioxidant effect. Therefore, this review study aims to determine the absorption characteristics of nutrients from LAB fermented foods and how they affect digestive health.

**Keyword:** *fermented food, probiotic, antioxidant*

#### **PENDAHULUAN**

Makanan fermentasi seperti *pickles* (asinan), kimchi, yogurt, keju dan tempe dewasa ini semakin banyak dikonsumsi di berbagai daerah di dunia. Beberapa produk fermentasi merupakan produk pangan yang menjadi ciri khas suatu daerah, contohnya kimchi yang berasal dari Korea. Di Indonesia sendiri, produk fermentasi yang dikonsumsi secara luas oleh masyarakat Indonesia adalah tempe kedelai (Magdalena, Yogiara and Yulandi, 2021; Rahmah *et al.*, 2021). Sebagian besar proses fermentasi makanan tersebut dilakukan oleh bakteri

asam laktat atau *Lactic-acid bacteria* (LAB) (Castellone *et al.*, 2021; Magdalena, Yogiara and Yulandi, 2021).

LAB atau bakteri asam laktat merupakan bakteri gram positif yang memiliki mekanisme kerja dengan mengubah karbohidrat menjadi asam laktat (Castellone *et al.*, 2021; Rahmah *et al.*, 2021). LAB telah diklasifikasikan sebagai *Generally Recognize as Safe* (GRAS) oleh *Food and Drug Administration* (FDA) dan *Qualified Presumption of Safety* (QPS) (Castellone *et al.*, 2021). Adapun jenis-jenis LAB diantaranya *Enterococcaceae*,

*Streptococcaceae*, *Lactobacillaceae*,  
*Lactococcus*. Secara umum, LAB telah  
diakui sebagai salah satu bakteri fermentasi  
yang aman dan memiliki manfaat bagi  
kesehatan (Castellone *et al.*, 2021; Samtiya  
*et al.*, 2021).

Beberapa penelitian sebelumnya  
menunjukkan makanan fermentasi oleh  
bakteri asam laktat memiliki berbagai  
manfaat bagi kesehatan. Salah satunya yaitu  
proses fermentasi dapat meningkatkan  
bioavailabilitas mikronutrien dari bahan  
makanan. Makanan fermentasi diketahui  
lebih mudah untuk dicerna dan diserap oleh  
tubuh, sehingga dapat meningkatkan  
penyerapan nutrisi khususnya vitamin dan  
mineral (Nkhata *et al.*, 2018; Castellone *et*  
*al.*, 2021; Samtiya *et al.*, 2021).

Selain itu, makanan fermentasi  
memiliki peran sebagai probiotik. Probiotik  
diketahui dapat menjaga kesehatan saluran  
pencernaan dengan memodulasi mikrobiota  
usus (Nkhata *et al.*, 2018; Samtiya *et al.*,  
2021; Leeuwendaal *et al.*, 2022). Makanan  
fermentasi juga ditemukan memiliki efek  
imunomodulator, antioksidan, dan *mood*  
*modulator* (Dimidi *et al.*, 2019; Márquez-  
Morales *et al.*, 2021; Ogrodowczyk and  
Drabińska, 2021; Kiczorowski *et al.*, 2022;  
Leeuwendaal *et al.*, 2022). Pada review ini  
akan dipaparkan secara singkat dan jelas  
mengenai manfaat makanan fermentasi bagi  
kesehatan tubuh, terutama dalam  
penyerapan nutrisi, antioksidan, sistem imun  
dan *mood modulator*.

## METODE

Metode yang digunakan yaitu review  
artikel yang berkaitan dengan topik  
makanan fermentasi oleh bakteri asam laktat  
(LAB) dan manfaatnya bagi kesehatan.  
Metode review diawali dengan pencarian  
artikel ilmiah terkait di *website* seperti  
*Google scholar*, *Pubmed*, *Elsevier*,  
*Sciencedirect*. Artikel-artikel tersebut  
kemudian dilakukan seleksi dengan memilih  
isi yang sesuai dengan topik. Selanjutnya,  
artikel yang telah diseleksi dilakukan  
analisis atau dilakukan review untuk  
menyaring intisari yang berkaitan dengan  
topik yang akan dibahas.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik absorpsi makanan fermentasi oleh Bakteri Asam Laktat (LAB)

Makanan fermentasi ditemukan  
memiliki manfaat bagi kesehatan salah  
satunya meningkatkan daya serap atau  
bioavailabilitas nutrien di dalam tubuh  
(Castellone *et al.*, 2021; Kiczorowski *et al.*,  
2022). Makanan fermentasi yang berasal  
dari tanaman, sereal, kedelai memiliki  
bioavailabilitas lebih tinggi dibandingkan  
dengan non-fermentasi (Nkhata *et al.*, 2018).  
Suatu penelitian menyatakan proses  
fermentasi menyebabkan makanan dapat  
memiliki fungsi sebagai antioksidan,  
memproduksi enzim-enzim, probiotik, dan  
antimikroba (Samtiya *et al.*, 2021).  
Mikroorganisme yang terlibat dalam proses

fermentasi ditemukan dapat memproduksi senyawa “*phytate*”, protease, amilase yang dapat menghidrolisis karbohidrat, protein dan lipid menjadi bentuk lebih sederhana yang mudah dicerna (Nkhata *et al.*, 2018; Samtiya *et al.*, 2021; Kiczorowski *et al.*, 2022).

Melalui proses fermentasi, bioavailabilitas mineral (Ca, Zn, Fe) meningkat karena terbentuknya *phytate* yang dapat menurunkan kadar *phytic acid* pada bahan makanan nabati. *Phytic acid* dikenal sebagai *anti-nutrient factor* pada sumber makanan nabati. *Phytate* berperan mengikat *phytic acid* sehingga nutrisi pada makanan dapat dicerna dan diserap lebih optimal ke dalam tubuh (Nkhata *et al.*, 2018; Samtiya *et al.*, 2021; Kiczorowski *et al.*, 2022).

Suatu hasil review pada produk makanan fermentasi seperti sereal, buah, dan sayuran menjelaskan makanan fermentasi merupakan sumber nutrisi yang baik untuk meningkatkan kesehatan tubuh (Ogrodowczyk and Drabińska, 2021). Hal tersebut disebabkan oleh adanya substansi yang dihasilkan oleh proses fermentasi oleh LAB yaitu *volatile fatty acid*, *exopolysaccharides*, dan protein. Substansi tersebut diketahui memiliki manfaat seperti probiotik, detoksifikasi, dan sebagai biokonversi untuk meningkatkan

availabilitas komponen nutrisi (vitamin, mineral) sehingga lebih mudah dicerna dan meningkatkan profil nutrisi (Lynch *et al.*, 2018; Ogrodowczyk and Drabińska, 2021). Pada Tabel 1 di bawah ini disajikan karakteristik bioavailabilitas mikronutrisi pada beberapa contoh makanan fermentasi oleh bakteri asam laktat.

### **Manfaat makanan fermentasi oleh Bakteri Asam Laktat (LAB) bagi kesehatan**

#### ***1.1.1. Gut health – probiotics***

Probiotik merupakan efek dominan yang ditimbulkan oleh makanan fermentasi oleh bakteri asam laktat baik pada sayuran, buah, sereal, biji-bijian (*legumes*), dan rumput laut (Smith, Mcdermott and Sullivan, 2018; Ogrodowczyk and Drabińska, 2021). Proses fermentasi oleh LAB diketahui memberikan efek probiotik yang baik dan berperan penting untuk meningkatkan kesehatan saluran cerna dan kesehatan tubuh secara umum (Ogrodowczyk and Drabińska, 2021). Fermentasi pada buah dan sayuran juga dapat berperan sebagai sumber prebiotik yang akan meningkatkan pertumbuhan bakteri baik saluran cerna (Smith, Mcdermott and Sullivan, 2018; Morovic and Budinoff, 2021; Ogrodowczyk and Drabińska, 2021; Leeuwendaal *et al.*, 2022).

**Tabel 1. Bioavailabilitas mikronutrien dari makanan fermentasi bakteri asam laktat (LAB) (Nkhata *et al.*, 2018; Ogrodowczyk and Drabińska, 2021; Samtiya *et al.*, 2021; Kiczorowski *et al.*, 2022)**

<i>Micronutrient bioavailability</i>	<i>LAB fermented food</i>
Mg, Ca ↑	<i>Fermented soymilk</i>
Zn, Mg, Fe, Ca ↑	<i>Fermented soybean</i>
Zn, Mg, Fe, Ca ↑	<i>Fermented quinoa</i>
Zn, Fe ↑	<i>Wheat flour</i>
Mg, Zn, K, <i>Copper</i> ↑	<i>Fermented sourdough</i>
Mg, Fe, Ca, <i>Zinc, Phosphor</i> ↑	<i>Cereal &amp; legumes</i>

Fermentasi pada sereal memberikan manfaat sebagai probiotik, namun sangat tergantung pada suatu *strains* LAB yang spesifik seperti *Lactobacillus plantarum* dan *Pediococcus acidilactici*. Sementara fermentasi pada *legumes* dapat mengurangi efek alergi, meningkatkan kemampuan pencernaan dan meningkatkan aktivitas biologi komponen *legumes* tersebut (Lynch *et al.*, 2018; Nkhata *et al.*, 2018; Castellone *et al.*, 2021).

Suatu penelitian juga menunjukkan komponen bioaktif pada *LAB fermented food* berperan dalam modulasi mikrobioma saluran cerna dan berperan penting dalam menjaga status kesehatan individu (Altves, Kubra and Vural, 2020; Castellone *et al.*, 2021). LAB diketahui dapat memproduksi *bioactive peptides*, vitamin, asam organik, *signalling molecule* (NO) dan komponen antimikroba (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) yang berkontribusi pada kesehatan (Castellone *et al.*, 2021). Komponen-komponen bioaktif tersebut dapat memicu *bifidogenic effect*,

meningkatkan sensibilitas *Biifidobacterium* saluran cerna sehingga dapat mengurangi mikroflora patogen penyebab penyakit (Altves, Kubra and Vural, 2020; Barbu *et al.*, 2020; Bartkiene *et al.*, 2020; Magne *et al.*, 2020; Leeuwendaal *et al.*, 2022).

### **1.1.2. Antioxidant and Immunomodulator**

Proses fermentasi oleh LAB diketahui memberikan manfaat pada aktivitas antioksidan produk sayur dan buah-buahan melalui peningkatan kandungan komponen *phenol* atau fenol (Castellone *et al.*, 2021; Ogrodowczyk and Drabińska, 2021). Sebagai antioksidan, komponen fenol dapat menurunkan risiko penyakit akibat stress oksidatif seperti kanker, penyakit kardiovaskular dan neurogeneratif (Bonaz, Bazin and Pellissier, 2018; Lynch *et al.*, 2018; Castellone *et al.*, 2021; Ogrodowczyk and Drabińska, 2021). Namun, efek fermentasi oleh LAB pada aktivitas antioksidan pada produk sayur dan buah dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti jenis komponen fenol yang

terkandung di dalamnya dan *strain* LAB spesifik yang terlibat dan kondisi proses fermentasi (Lynch *et al.*, 2018; Agriopoulou *et al.*, 2020; Ogrodowczyk and Drabińska, 2021). Sehingga, efek aktivitas antioksidan dapat bervariasi pada berbagai jenis produk sayur dan buah yang difermentasi (Lynch *et al.*, 2018; Ogrodowczyk and Drabińska, 2021).

Pada produk sereal, fermentasi oleh LAB memberikan efek peningkatan kapasitas antioksidan secara signifikan (Ogrodowczyk and Drabińska, 2021). Peningkatan aktivitas antioksidan ini memberikan kontribusi terhadap biotransformasi komponen bioaktif selama proses fermentasi. Sehingga secara umum fermentasi memberikan efek meningkatkan nilai nutrisi dari produk sereal tersebut (Garcia *et al.*, 2020; Castellone *et al.*, 2021; Ogrodowczyk and Drabińska, 2021; Kiczorowski *et al.*, 2022).

Selain efeknya terhadap antioksidan, fermentasi oleh LAB juga memberikan efek *immunomodulator* (La Fata, Weber and Mohajeri, 2018; Dimidi *et al.*, 2019; Castellone *et al.*, 2021; Średnicka *et al.*, 2021). Beberapa penelitian menunjukkan manfaat positif yang ditimbulkan oleh makanan fermentasi bakteri asam laktat (La Fata, Weber and Mohajeri, 2018; Dimidi *et al.*, 2019; Castellone *et al.*, 2021; Średnicka *et al.*, 2021). Suatu penelitian *in vitro* menunjukkan makanan fermentasi bakteri asam laktat menghambat *cyclophosphamide-*

*induced hepatotoxicity* pada mencit dengan menurunkan kadar *hepatic biochemical marker* dan sitokin proinflamasi (La Fata, Weber and Mohajeri, 2018). Suatu penelitian *in vitro* pada *hormone-dependent breast adeno-carcinoma* MCF-7 and *human non-tumorigenic breast* MCF10A *cell line* menunjukkan komponen *phenolic* pada fermentasi *legumes* terutama kacang hijau dan kedelai menunjukkan efek antioksidan, sitotoksik dan *immunomodulator* (Ogrodowczyk and Drabińska, 2021).

Beberapa penelitian menunjukkan LAB memproduksi *Exopolysaccharides* (EPS) yang memiliki manfaat meningkatkan sistem imun dan antioksidan. Manfaat pada sistem imun diantaranya menghambat pertumbuhan bakteri dan meningkatkan metabolisme *host*, berinteraksi dengan lapisan mukosa saluran cerna dan menunjang pertumbuhan mikroflora normal usus (Lynch *et al.*, 2018; Castellone *et al.*, 2021; Samtiya *et al.*, 2021; Leeuwendaal *et al.*, 2022).

### **1.1.3. Mood modulator – stress released**

Makanan fermentasi oleh bakteri asam laktat diketahui dapat memproduksi komponen bioaktif yang berkontribusi memodulasi mikrobiota saluran cerna dan mempengaruhi sistem saraf pusat (Dimidi *et al.*, 2019; Pushpanathan *et al.*, 2019; Sagheddu *et al.*, 2019). LAB diketahui dapat memproduksi komponen yang berperan sebagai *mood modulator* yaitu *gamma-aminobutyric acid* (GABA). GABA

merupakan salah satu inhibitor neurotransmitter utama pada sistem saraf pusat mamalia. GABA diketahui berperan dalam manajemen stress, mempengaruhi *behavior dan personality* (Pushpanathan *et al.*, 2019). Penelitian serupa juga menunjukkan GABA memiliki peran dalam mencegah depresi dan membantu terapi penyembuhan pada kecanduan minuman beralkohol (Bajic *et al.*, 2019).

Penelitian serupa lainnya pada mahasiswa kedokteran di Meksiko menemukan adanya peran mengonsumsi makanan fermentasi dalam menurunkan tingkat stress mahasiswa (Márquez-Morales *et al.*, 2021). Konsumsi makanan fermentasi oleh LAB tersebut memberikan dampak peningkatan *Firmicutes dan Bacteroidetes* pada mikrobiota saluran cerna mahasiswa yang dapat meregulasi *dysbiosis* sehingga dapat melindungi dari penyakit yang dipicu oleh stress (Altves, Kubra and Vural, 2020; Magne *et al.*, 2020; Márquez-Morales *et al.*, 2021).

## KESIMPULAN

Makanan fermentasi oleh bakteri asam laktat (LAB) memiliki beberapa manfaat bagi tubuh diantaranya meningkatkan kesehatan saluran cerna, meningkatkan bioavailabilitas beberapa vitamin dan mineral, sebagai antioksidan dan *immune modulator* serta *mood modulator*. *Pickles* (asinan), kimchi, yogurt, keju dan tempe adalah beberapa contoh

makanan fermentasi yang dapat dikonsumsi serta bermanfaat baik bagi tubuh.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agriopoulou, S., Stamatelopoulou, E., Sachadyn-Król, M., Varzakas, T. (2020) 'Lactic acid bacteria as antibacterial agents to extend the shelf life of fresh and minimally processed fruits and vegetables: Quality and safety aspects', *Microorganisms*, 8(6), pp. 1–23. doi: 10.3390/microorganisms8060952.
- Altves, S., Kubra, Y. H. and Vural, H. C. H. (2020) 'Interaction of the microbiota with the human body in health and diseases', *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, 39(2), pp. 23–32.
- Bajic, S. S. Djokic, J., Dinic, M., Veljovic, K., Golic, N., Mihajlovic, S., Tolinacki, M. (2019) 'GABA-producing natural dairy isolate from artisanal zlatar cheese attenuates gut inflammation and strengthens gut epithelial barrier in vitro', *Frontiers in Microbiology*, 10(MAR), pp. 1–13. doi: 10.3389/fmicb.2019.00527.
- Barbu, V. Cotârlet, M., Bolea, C.A., Cantaragiu, A., Andronoiu, D.G., Bahrim, G.E., Enachi, E. (2020) 'Three types of beetroot products enriched with lactic acid bacteria', *Foods*, 9(6), pp. 1–14. doi: 10.3390/foods9060786.
- Bartkiene, E. Lele, V., Ruzauskas, M., Domig, K.J., Starkute, V., Zavistanaviciute, P. *et al.* (2020) 'Lactic acid bacteria isolation from spontaneous sourdough and their characterization including antimicrobial and antifungal properties evaluation', *Microorganisms*, 8(1). doi: 10.3390/microorganisms8010064.
- Bonaz, B., Bazin, T. and Pellissier, S. (2018) 'The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis', *Frontiers in Neuroscience*, 12(FEB), pp. 1–9. doi: 10.3389/fnins.2018.00049.
- Castellone, V., Bancalari, E., Rubert, J., Gatti, M., Neviani, E., and Bottari, B. (2021) 'Eating fermented: Health benefits of lab-fermented foods', *Foods*, 10(11), pp. 1–22. doi: 10.3390/foods10112639.
- Dimidi, E., Cox, S., Rossi, M., Whelan, K. (2019) 'Fermented foods: Definitions and characteristics, impact on the gut microbiota and effects on gastrointestinal health and disease', *Nutrients*, 11(8). doi:

- 10.3390/nu11081806.
- La Fata, G., Weber, P. and Mohajeri, M. H. (2018) 'Probiotics and the Gut Immune System: Indirect Regulation', *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 10(1), pp. 11–21. doi: 10.1007/s12602-017-9322-6.
- Garcia, C., Guerin, M., Souidi, K., Remize, F. (2020) 'Lactic fermented fruit or vegetable juices: Past, present and future', *Beverages*, 6(1), pp. 1–31. doi: 10.3390/beverages6010008.
- Kiczorowski, P. Kiczorowska, B., Samolińska, W., Szmigielski M., Winiarska-Mieczan, A. (2022) 'Effect of fermentation of chosen vegetables on the nutrient, mineral, and biocomponent profile in human and animal nutrition', *Scientific Reports*, 12(1), pp. 1–13. doi: 10.1038/s41598-022-17782-z.
- Leeuwendaal, N. K. Stanton C., O'Toole, P.W., Beresford, T.P. (2022) 'Fermented Foods, Health and the Gut Microbiome', *Nutrients*, 14(7), pp. 1–26. doi: 10.3390/nu14071527.
- Lynch, K. M. Zannini, E., Coffey, A., Arendt, E.K. (2018) 'Lactic Acid Bacteria Exopolysaccharides in Foods and Beverages: Isolation, Properties, Characterization, and Health Benefits', *Annual Review of Food Science and Technology*, 9, pp. 155–176. doi: 10.1146/annurev-food-030117-012537.
- Magdalena, S., Yogiara, Y. and Yulandi, A. (2021) 'Profil Bakteri Asam Laktat dan Evaluasi Sensori dari Tempe Bungkus Daun Jati yang Disuplementasi dengan Daun Kelor', *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*, 10(1), pp. 208–215. doi: 10.17728/jatp.7330.
- Magne, F., Gotteland, M., Gauthier, L., Zazueta, A., Poeso, S., Navarrete, P., et al. (2020) 'The firmicutes/bacteroidetes ratio: A relevant marker of gut dysbiosis in obese patients?', *Nutrients*, 12(5). doi: 10.3390/nu12051474.
- Márquez-Morales, L., El-Kassis, E.G., Cavazos-Arroyo, J., Rocha-Rocha, V., Martínez-Gutiérrez, F., and Pérez-Armendáriz, B. (2021) 'Effect of the intake of a traditional mexican beverage fermented with lactic acid bacteria on academic stress in medical students', *Nutrients*, 13(5). doi: 10.3390/nu13051551.
- Morovic, W. and Budinoff, C. R. (2021) 'Epigenetics: A New Frontier in Probiotic Research', *Trends in Microbiology*, 29(2), pp. 117–126. doi: 10.1016/j.tim.2020.04.008.
- Nkhata, S. G., Ayua, E., Kamau, E.H., Shingiro, J. (2018) 'Fermentation and germination improve nutritional value of cereals and legumes through activation of endogenous enzymes', *Food Science and Nutrition*, 6(8), pp. 2446–2458. doi: 10.1002/fsn3.846.
- Ogrodowczyk, A. M. and Drabińska, N. (2021) 'Crossroad of tradition and innovation - The application of lactic acid fermentation to increase the nutritional and health-promoting potential of plant-based food products - A review', *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 71(2), pp. 107–134. doi: 10.31883/pjfn/134282.
- Pushpanathan, P. Mathew G.S., Selvarajan, S., Seshadri, K. G., Srikanth, P. (2019) 'Gut microbiota and its mysteries', *Indian Journal of Medical Microbiology*, 37(2), pp. 268–277. doi: 10.4103/ijmm.IJMM\_19\_373.
- Rahmah, W., Nandini, E., Ressandy S.S., dan Hamzah H. (2021) 'Fermentasi Tape Singkong', *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 10(1), pp. 1–5. Available at: <http://jurnal.radenfatah.ac.id/index.php/biot/article/view/538/488>.
- Sagheddu, V., Guidesi, E., Galletti, S., Elli, M. (2019) 'Selection and Characterization Criteria of Probiotics Intended for Human Use from the Past to the Future', *Food Science and Nutrition Studies*, 3(2), p. p73. doi: 10.22158/fsns.v3n2p73.
- Samtiya, M. Aluko, R.E., Puniya A.K., and Dhewa T. (2021) 'Enhancing micronutrients bioavailability through fermentation of plant-based foods: A concise review', *Fermentation*, 7(2), pp. 1–13. doi: 10.3390/fermentation7020063.
- Smith, D. K., Mcdermott, A. J. and Sullivan, J. F. (2018) 'Croup: Diagnosis and Management', 97(9), pp. 575–580.
- Średnicka, P., Juszczyk-Kubiak, E., Wójcicki, M., Akimowicz, M., Roszko, M.(2021) 'Probiotics as a biological detoxification tool of food chemical contamination: A review', *Food and Chemical Toxicology*, 153. doi: 10.1016/j.fct.2021.112306.