

KERACUNAN Pb

dr U Sjamsudin, dr F D Suyatna

Bagian Farmakologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Jakarta

PENDAHULUAN

Intoksikasi Pb sudah dikenal sejak lebih dari 2000 tahun yang lalu, berupa kolik yang ditemukan oleh dokter diberbagai negara Yunani dan Arab. Pada tahun 100 — 200, DIOSCORIDES mengemukakan bahwa kolik usus yang terjadi disebabkan Pb yang termakan dan debu Pb yang diinhalsi. Sebab banyak alat-alat rumah tangga terbuat dari Pb yang dapat menimbulkan keracunan. Sekitar tahun 1831 dan 1839 tidak kurang dari 1217 kasus plumbism pekerja industri Pb, di laporkan pada rumah sakit di Perancis.

Keracunan Pb pada orang dewasa sering terjadi dalam pabrik cat. Kira-kira 50 tahun yang lalu, keracunan Pb pada anak jarang terjadi. Tetapi sekitar tahun 1960 ditemukan intoksikasi Pb pada anak dengan sosial-ekonomi rendah, karena inhalasi atau menelan cat dari rumah yang rusak. Kebiasaan memasukkan benda kedalam mulut dan pika sering dihubungkan dengan intoksikasi Pb. Keadaan sosial-ekonomi mempengaruhi insidens. Tetapi keracunan Pb dari tahun ke tahun terus meningkat, walaupun tahap sosial ekonomi semakin baik. Di luar negeri dikhawatirkan peningkatan konsumsi Pb melalui air minum dan polusi udara, yang diduga dapat menimbulkan cacat mental pada bayi baru lahir, karena ibunya *exposed* terhadap Pb, disamping kemungkinan terjadinya abortus spontan. Terdapat korelasi positif antara kadar Pb darah ibu dan bayi yang diukur pada tali pusat.

Problema intoksikasi Pb yang lebih luas ialah kadar Pb yang terdapat dalam udara yang dapat diabsorpsi melalui paru dengan baik. Menurut KEHOE, kurang dari 10% Pb dalam makanan yang diabsorpsi melalui usus, tetapi 25 — 50% Pb yang diinhalsi akan diabsorpsi. Walaupun semua senyawa Pb bersifat racun, tetapi toksisitas tergantung dari pada daya larut dan ukuran partikel. Semakin kecil ukuran partikel, semakin mudah diabsorpsi. Umpama Pb asetat yang kurang menimbulkan bahaya intoksikasi (kecuali bila termakan) oleh karena tidak berbentuk debu, dilain pihak Pb suboksida sangat toksik karena dapat menyublim.

Kadar Pb udara berbeda-beda ditiap tempat. Dari penyelidikan yang dilakukan, disimpulkan bahwa urutan daerah yang mempunyai kadar paling rendah hingga berkadar tinggi mulai dari tengah lautan — pegunungan — pantai — suburban — urban. Sewaktu musim dingin kadar Pb lebih tinggi daripada musim panas, sebab polusi Pb kurang dapat dieliminasi oleh aliran

angin pada waktu musim dingin. Intake rata-rata melalui respirasi ialah 0,33 mg/hari, dengan kadar maksimal yang di anjurkan 10 ug/m³ (the American Hygiene Association). Para penyelidik menghubungkan keadaan polusi ini dengan penggunaan bahan bakar.

Pb tetraetil (TEL) merupakan campuran bahan bakar untuk *antiknock* (menaikkan bilangan oktan), bersama-sama dengan Pb tetrametil. Konsentrasi maksimal yang dianjurkan berbeda di tiap negara, biasanya tidak melebihi 1,12 g/l. Di Indonesia untuk campuran bensin hingga memenuhi persyaratan premium (bilangan oktan 87) dan super (bilangan oktan 98), berturut-turut dipergunakan TEL maximum 2,5 ml dan 3 ml per gallon Amerika.

Sebagian besar sample udara mengandung partikel Pb berukuran dibawah 1,0 u, yang merupakan batas ukuran partikel yang dapat diabsorpsi per inhalasi. Di Amerika lebih daripada 2 x 10⁸ kg Pb dibakar sebagai campuran *antiknock* pertahun. Dikatakan bahwa lebih daripada 98% hasil pembakaran Pb berasal dari bensin. Surveykasus keracunan yang dirawat di rumah sakit—rumah sakit Jakarta sejak tahun 1971 belum pernah dilaporkan adanya keracunan Pb. Hal ini mungkin di sebabkan karena kasus memang tidak ada atau diagnosa tidak dapat ditegakkan. Berdasarkan adanya polusi Pb udara, kemungkinan intoksikasi Pb pada orang-orang yang *exposed*, terutama di kota besar makin banyak.

KINETIKA TIMBAL

Setelah diabsorpsi, Pb didistribusi ke jaringan lunak seperti otak, paru, hati, limpa dan sumsum tulang sebagai Pb difosfat, kemudian mengalami redistribusi dan disimpan dalam tulang sebagai Pb trifosfat yang sukar sekali larut. Proses ini berlangsung beberapa bulan bila penderita tidak diobati. Pb disimpan dan dimobilisasi dari tulang sama seperti kalsium. Dalam keadaan terikat pada tulang ini dianggap tidak toksik dan toksisitas timbul jika berada dalam keadaan bebas. Pemberian banyak kalsium dan keadaan asidosis akan membebaskan Pb dari tulang rimenuju jaringan lunak. Intake fosfat tinggi mempermudah penimbunan Pb dalam tulang dan mengurangi Pb dalam jaringan lunak, sedangkan intake fosfat rendah akan mempermudah mobilisasi Pb dari tulang dan menambah Pb dalam jaringan lunak. Pb diekskresi bersama urin, tinja dan keringat (sedikit). Ekskresi Pb ditingkatkan dengan pemberian CaNa₂ EDTA atau penisilamin dan dimerkaprol.

INTOKSIKASI PB DAN PENGOBATANNYA

Saluran pencernaan, susunan saraf, sistim hemopoietik dan ginjal merupakan alat-alat tubuh yang paling sensitif terhadap efek toksik Pb.

□ *Intoksikasi Pb akut.* Intoksikasi Pb akut jarang terjadi, biasanya bersifat *accidental poisoning* yaitu termakannya senyawa Pb akut yang mengenai saluran pencernaan dapat berupa haus, nausea, vomitus, diare, konstipasi, sakit perut dan rasa logam (*metallic taste*). Sedangkan gejala yang berhubungan dengan susunan saraf pusat berupa insomnia, tremor, halusinasi dan gejala pada anak yang menonjol yaitu ataxia, konvulsi, koma dan ensefalopati. Gejala intoksikasi Pb terhadap susunan saraf perifer dapat berupa parestesi perasaan, sakit dan lemah pada otot terutama kaki. Anemia hemolitik berat kadang-kadang terjadi pada intoksikasi Pb akut. Hal ini diduga karena Pb merusak membran sel eritrosit muda dan dewasa pada sumsum tulang serta darah tepi.

Anak-anak dan orang dewasa dengan keracunan Pb akut dapat menderita disfungsi tubuli proximal dengan gejala-gejala seperti sindroma de Toni Fanconi (aminoasiduria, glikosuria, hiperfosfaturia). Mungkin hal ini disebabkan oleh gangguan enzim tubuli atau defek fungsi mitokhondria yang dapat kembali normal sesudah diobati dengan *chelating agent*.

Intoksikasi Pb khronik. Intoksikasi Pb khronik didapatkan melalui *exposed* terhadap Pb secara terus menerus sehingga kumulasi Pb makin meningkat dalam jaringan, suatu saat melampaui *safety level* dan menimbulkan keluhan dan gejala intoksikasi.

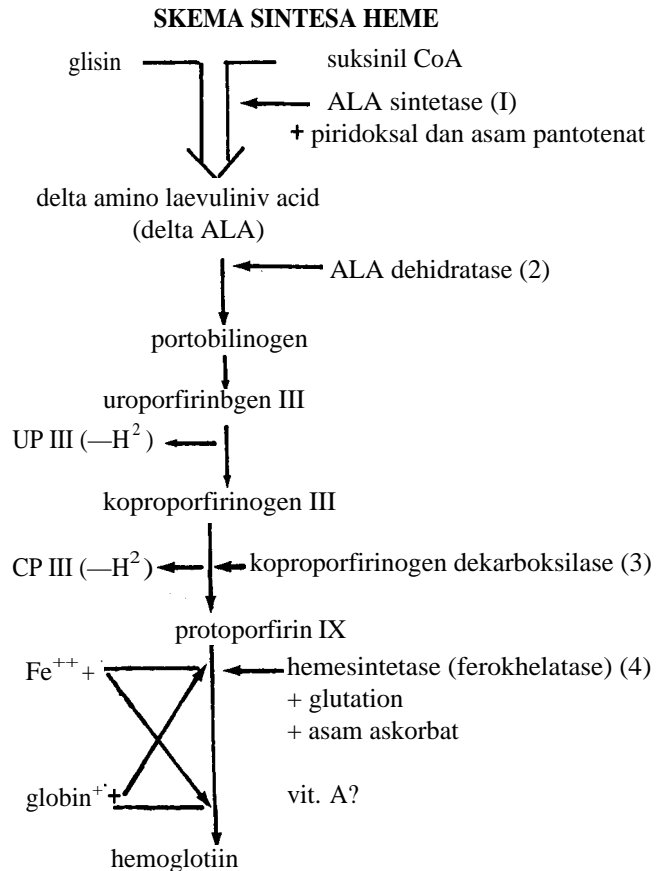
Adanya deposit Pb abnormal terlihat pada gambaran radiologi tulang panjang, dimana terdapat penambahan densitas ujung metafisis dan garis Pb pada gingiva.

Pada keadaan lanjut terlihat kelumpuhan (*radial palsy, wrist drop, foot drop* dan sebagainya) yang diduga disebabkan oleh efek toksik prekursor porfirin, kelainan metabolisme heme dalam saraf atau mekanisme lain yang belum jelas.

Anemia merupakan tanda lanjut dan paling sering terjadi pada orang dewasa, biasanya ringan serta selalu hipokrom. Hal ini menunjukkan salah penggunaan Fe dalam sumsum tulang, sehingga Fe' darah meningkat. Pada penelitian ternyata terdapat pengurangan inkorporasi Fe kedalam eritrosit dan penimbunan Fe berlebih-lebihan dalam mitokhondria prekursor eritrosit. Anemia yang terjadi digolongkan sebagai anemia sideroblastik. Pembentukan heme terganggu pada tingkatan mitokhondria yang didapat sebagai perubahan yang paling dini, atau langsung terhadap sintesa ribosom dan atau soluble RNA, terutama pada sumsum tulang dan hati.

Menurut ALBAHARY, hambatan terjadi pada enzim-enzim (1), (2) dan (4). Sedangkan menurut ANDERSON, terhadap enzim-enzim (2), (3) dan (4).

Pb sebagai racun bekerja terhadap enzim-enzim yang kaya akan gugus sulfhidril (SH) seperti ALA dehidratase (ALA-D) dan dalam mitokhondria yaitu ALA sintetase dan hemesintetase. Hambatan ini bersifat nonkompetitif, tetapi aktivitas enzim ini dapat dikembalikan in vitro dengan menambah di thiothreitol, yaitu suatu reagen yang melindungi gugus SH.



Koproporfirin dekarboksilase dihambat lebih ringan dibandingkan yang lain.

Ferokhelatase yaitu suatu enzim mitokhondria yang tidak ada pada eritrosit dewasa karena sel ini tidak mempunyai mitokhondria. Kenaikan protoporfirin eritrosit (PP eritrosit) menunjukkan hambatan ferokhelatase terjadi dini pada prekursor seri eritrosit dalam sumsum tulang, sehingga PP dan beberapa prekursorinya meningkat dalam sumsum tulang, darah dan ekskreta.

ALA serum (serum delta amino laevulinic acid) bertambah tak sebanyak PP eritrosit, ALA ini meningkat pada serum dan urin. In vivo porfobilinogen (PBG) urin meningkat lebih sedikit dibandingkan yang terjadi in vitro.

Perhatian utama ditujukan pada penentuan proporfirin eritrosit, ALA urin dan CP urin; dimana kadarnya meningkat bersamaan dengan munculnya sel bertitik basofil yang pertama dalam sumsum tulang. Untuk kasus ringan dan keperluan profilaksis dapat dilakukan pemeriksaan ALA urin saja. CP urin normal pada anak dengan berat dibawah 80 lb kurang lebih 0 — 75 ug/24 jam.

Dengan *cheiating agent*, ALA dan CP urin ini mula-mula menurun dengan cepat dan selanjutnya berlangsung lebih lambat. Penurunan PP eritrosit kadang-kadang makan waktu lebih lama, hal ini disebabkan karena PP eritrosit yang berlebihan membentuk kompleks dengan Zn dalam sel dan waktu paruh eritrosit yang cukup panjang. Peninggian PP eritrosit ini tidak spesifik untuk intoksikasi Pb. Hal ini dapat pula terjadi pada anemia defisiensi Fe dan porfiria herediter. Sedangkan CP urin juga meninggi pada demam rematik, poliomielititis, anemia defisiensi Fe, alkoholisme dan cirrhosis hepatis. Kelainan me-

tabolisme porfirin ini harus diperhatikan juga pada jaringan-jaringan selain darah, mengingat jumlah koproporfirin yang dikeluarkan melalui urin; seperti hepar dan ginjal. Kecuali itu terjadi perubahan proporsi normal HbA, HbF dan HbA₂ yang mirip dengan thalassemia.

Pengobatan bertujuan mengurangi konsentrasi Pb bebas dalam darah dan cairan tubuh, hal ini dilakukan dengan berbagai cara antara lain :

- (1) Mencegah absorpsi Pb melalui usus dan paru.
- (2) Memperlancar pengeluaran Pb dalam urin dan empedu tanpa merusak alat-alat ekskresi.

Untuk mengobati keracunan Pb akut dilakukan hal-hal sebagai berikut :

- (1) Cuci lambung dengan MgSO₄ 1%.
Pemberian 30 g MgSO₄ dianggap sebagai tindakan pertama yang penting, jika terdapat Pb dalam usus. Bila diberikan edathamil terlebih dahulu (peroral atau parenteral) sangat berbahaya karena mempercepat absorpsi dan transport ke otak.
- (2) Berikan putih telur, susu atau tannin untuk mengikat Pb.
- (3) Berikan atropin atau morfin untuk menghilangkan sakit perut.
- (4) Berikan CaCl₂ 10%, 5 ml atau Ca glukonat 10%, 10 ml intravena untuk menghilangkan kolik Pb. Dosis dapat di ulangi tiap 4 — 6 jam.
- (5) Pasang infus garam fisiologis.
- (6) Berikan *chelating agent* yang biasa dipakai ialah edathamil (calcium disodium versenate, CaNa₂ EDTA).

ALBAHARY menganjurkan dosis harian 0,5 — 1,0 g dapat diberikan intravena, intramuskulus atau per infus, selama 4 — 5 hari. Pemberian parenteral dapat diulangi setiap dua atau tiga hari sesudah jadwal terapi selesai.

Untuk infus dibuat larutan 3% dengan melarutkan 5 ml (1 gram) edathamil dalam 33 ml NaCl isotonis dan 5% dextrose. Kecepatan: 0,17 g/jam/4^{1/2} kg BB dan maksimal lima — tujuh hari (dosis maksimal 2,5 g/4^{1/2} kg BB).

Menurut BY ERS dan MALOOF, untuk anak diberikan 65 mg/kg BB/hari intravena (1 g/15 kg/hari) dosis dibagi dua dalam 100 — 200 ml dextrose. Jadwal terapi biasanya 3 hari dan dapat diulangi hingga dua atau tiga kali selang tiga sampai empat hari.

Penisilamin dan BAL (British Anti Lewisite) dipandang sebagai *chelating agent* yang kurang; poten dibandingkan edathamil. Pengobatan intoksikasi Pb khronis sama seperti keracunan akut, ditambah dengan pemberian barbiturat dan urea intravena untuk menghilangkan edema otak atau menurunkan tekanan intrakranial yang tinggi.

Akhirnya penting diperhatikan untuk mencegah kemungkinan *exposed* yang kedua kalinya.

Peranan laboratorium

Akhir-akhir ini cara mendeteksi kadar sesuatu zat dalam tubuh mengalami kemajuan, sehingga peka untuk mengukur kwantitas yang kecil sekali.

Beberapa cara untuk mengtikur kadar Pb dalam udara, darah atau urin ialah dengan :

- (1) Double Extraction, Mixed Color, Dithizone Method
- (2) Atomic absorption spectrophotometry (PERKIN ELMER

306/HGA/72).

Cara pertama berdasarkan reaksi antara diphenylthiocarbazone dengan Pb, sehingga membentuk Pb dithizonate yang dapat di ekstraksi dengan chloroform. Kepekaan dapat dicapai hingga 0,3 mikrogram. Sarana yang tersedia memungkinkan untuk dapat dilakukan di Indonesia.

Tanda dan gejala keracunan Pb biasanya terjadi pada kadar 0,8 ug/ml darah atau lebih sedangkan ensefalopati terjadi pada kadar 1 — 2 ug/ml atau lebih.

Hubungan antara diet dan sumber Pb udara dan bahayanya terhadap kesehatan dapat dilihat pada tabel I.

TABEL I Hubungan diet dan sumber Pb di udara

Udara mcg/ m ³	Keadaan	Absorpsi mcg/hari			Perkiraan kadar dalam darah (mcg/ml)
		Udara	Diet	Total	
0,0005	Udara bersih	—	—	—	—
2		14	30	44	0,21
2 — 5	Udara kota	Kadar antara			
10	Ekskresi ALA mulai mening- kat	69	30	99	0,40
50	Terjadi in- toksikasi	345	30	375	0,72

Menurut BROOKES, kadar Pb 0,015 ppm umumnya diterima sebagai batas maksimum Pb udara dalam ruangan kerja.

Cara lain untuk menentukan adanya peninggian absorpsi Pb seawal mungkin ialah dengan mengukur :

□ *Kadar koproporfirin urin* (Cp urine). Cara untuk menentukan kadar Cp urin dikenal sebagai metode ASKEVOLD. Penentuan ini dilakukan dengan cara ekstraksi dan menggunakan fluorimeter dan spektrofotometer.

□ *Kadar delta ALA urin*. Kadar delta ALA urin ditentukan dengan menggunakan metode : (i) GRABECKI dan (ii) DAVIS ALA test.

□ *Aktivitas deltaALA dehidratase dalam darah*. Penetapan tivitàs delta-aminolaevulinic acid dehidratase (ALA-D) darah berdasarkan penetapan porfobilinogen yang dibentuk dari ALA oleh ALA-D dengan kolorimetri. Harga normal: 80 — 120 U/ml eritrosit.

□ *Banyaknya selbertitikbasofil dalam darah perifer*. Karena Pb normal terdapat dalam makanan sehari-hari, maka biasanya didapatkan eritrosit bertitik basofil sekitar 3 — 4 x 10³/mm³ darah. Bila terdapat lebih dari 50 x 10⁵ eritrosit bertitik basofil dalam 1 mm³ darah, jika bukan karena anemia mungkin disebabkan oleh karena intoksikasi Pb.

Beberapa nilai MAC (maximal allowable concentration) yang dianjurkan dapat dilihat pada tabel II dan III.

Kesimpulan

Telah dibicarakan mengenai intoksikasi timbal dan cara mengobatinya. Intoksikasi timbal dinegeri kita (terutama di kota-kota besar seperti Jakarta) mungkin ada dan akan bertambah karena penggunaan timbal diindustri atau sebagai polusi semakin meningkat. Asumsi ini baru dapat dibuktikan

kebenarannya setelah mengadakan suivey di tempat-tempat yang relatif sumber timbalnya tinggi dihubungkan dengan keluhan, gejala intoksikasi Pb, kadar Pb darah, kadar PB — CP dan delta ALA dalam urin (case finding approach). Dari pemeriksaan laboratorium dapat diketahui apakah kadar zat tersebut diatas sudah melampaui *safety level* atau belum. Hal ini penting, karena akan merupakan "early warning" supaya tidak terjadi tragedi seperti keracunan air raksa (Minamata disease) di Jepang.

TABEL 11 : KADAR Pb MAXIMAL YANG DIPERBOLEHKAN

Pb urin	0,2 mg/24 jam
ALA urin	3,0 mg/24 jam
CP urin	0,2 mg/24 jam
ALA darah	40 ug%
PP eritrosit	60 ug%
PP faeces	40 ug/gm dry weight
CP faeces	20 ug/gm dry weight

TABEL 111 HUBUNGAN KADAR ALA URIN DENGAN DERAJAT EXPOSED

ALA mg/1	Derajat "exposed" terhadap	Keterangan
0 — 6	tidak ada	normal
6,1 — 10	ringan	"trace "
10,1 — 20	sedang	+
20,1 — 40	berat	++
Lebih dari 40,1	sangat berat	+++

KEPUSTAKAAN:

- ALBAHARY C : *Leadandhemopolsis*. The mechanism and consequences of the erythropathy of occupational lead poisoning. *Am I Med* 52: 367-378, 1972.
- ANDERSON K E et al: Plubism from airborne lead in a firing range. An anusual exposure to a toxic heavy metal. *Am J med* 63: 306-311, 1977.
- BROOKES V J & JACOBS M B : *Poison*. second ed D van Nos-trans Co, Inc. Princeton, 1958.
- BYERS R K : Lead poisoning. Review of the literature and report on 45 cases. *Pediatrics* 23: 585-602, 1959.
- CHOW T J & EARL J L : Reports, lead in aerosols in the atmosphere: Increasing concentration. *Science* 169: 577, 1970.
- CROSSBY W H : Editorials. Lead contaminated health food: The tip of an iceberg. *JAMA* 238:1544, 1977.
- DARMANSJAH I, HANDOKO T and SINTASARI M: Poisoning admissions in Jakarta hospitals during 1971 and 1972. *Kongres Nasional ke II Ikatan Ahli Farmakologi Indonesia*, Jakarta, Desember 1974.

- DAVID D J & HOFFMAN S: Blood lead and metal retardation. *Lancet* 23: 906, 1977.
- Determination of lead in air and in biological materials: The USPHS double extraction, mixed color dithizone method. *Manual of analytical methods*, pp 1—18, 1958.
- DREISBACH R H: *Handbookofpoisoning*. Diagnosis and treatment. Sec ed Lange Medical Publ, California, 1959.
- FISCHBEIN A: Lead poisoning from cocktail glasses. *JAMA* 187:703, 1964.
- GLEASON M N et al: *Clinical toxicology of commercial products*. Acute poisoning. 3rd ed The William and Willkins Co. Baltimore, 1969.
- GOLDSMITH J R and HEXTER A C: Respiratory exposure to lead: Epidemiological and experimental dose response relationship. *Science* 158: 132, 1967.
- GOLDSTEIN A, ARONOW L and KALMAN S M: *Principle ofdrugaction*. The basis of Pharmacology. sec ed A Wiley Biomedical Health Publication, John Wiley & Sons. New York, 1974.
- GODMAN L S and GILMAN A: *The pharmacological Basis of therapeutics*. 5th ed Mac Millan Publis Co, Inc. 1975.
- GOYER R A: Lead toxicity, A problem in environmental patho-logy. *AmJ Pathol* 64:167-179, 1971.
- GRIGGS R C et al: Environmental factors in childhood lead poisoning. *JAMA* 187:703, 1964.
- HAMILTON A and HARDY H L: *Industrial toxicology*. sec ed Paul B hoeber Inc. Medical book department of Harper & Brothers, New York, 1959.
- KEHDE R: Lead, alkyl compounds. International labour office. *Encyclopedia of occupationalhealth and safety*. ILO, Geneva, 1972.
- LIGHTFOOTE J et al: Lead intoxication in an adult caused by Chinese herbal medication. *JAMA* 238:1539, 1977.
- LIVESLY B and SISSONS C E: Chronic lead intoxication mimicking motor neuron disease. *Brith Med J* 4: 387-388, 1968.
- MOORE M R et al: A retrospective analysis of blood lead in mentally retarded children. *Lancet* 2: 717, 1977.
- MOORE et al: Contribution of lead in drinking water to blood lead. *Lancet* 24: 661, 1977.
- PERLSTEIN M A and ATTALA R: Neurologic seqdellae bf plumbism in children. *Clin Pediat* 5: 292-298, 1966.
- Pertamina. Komunikasi pribadi, 1978.
- PUESCHEL S M et al: Children with an increased lead burden. A screening and follow up study. *JAMA* 222: 462, 1972.
- SCHEIDERMAN M A et al: Reports, toxicity. Thetherapeutic index and the ranking of drugs. *Science* 144: 1212, 1964.
- STANKVIC M et al: *Manual of methods*. International training course in applied toxicology. Institute of occupational and radiological health, Belgrade, Deligradka 29, Jugoslavia 1975 and 1977.
- WILSON V K, THOMSON M L and DENT C E: Amino-aciduria in lead poisoning: A case in childhood. *Lancet* 265: 66-68, 1953.
- ZETTERLUND B et al: Lead in umbilical cord correlated with the blood lead of the mother in areas with low, median or high atmosphere pollution. *Acta Paediatr Scand* 66: 169-175, 1977.
- ZIELHUIS R L: Lead, alloys and compounds. International Labour Office. *Encyclopaedia of occupational Health and safety* ILO, Geneva, 1972.