

Keracunan Akut Sianida

**dr. Putu Nita Cahyawati, M.Sc¹, Izal Zahran, S. Farm, M.Sc, M. Ikhsan Jufri, M.Sc,
Apt, Noviana S. Farm, Apt²**

¹*Bagian Farmakologi dan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Warmadewa, Jl. Terompong, no 24, Denpasar, Bali, Indonesia*
²*Apotik Gentan, Yogyakarta, Indonesia*

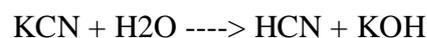
Secara tradisional sianida dikenal sebagai racun. Selama ini sianida telah digunakan sebagai alat untuk pembunuhan massal, upaya bunuh diri, dan sebagai senjata perang. Pada tahun 1978, minuman rasa buah (Kool-Aid) yang mengandung potassium sianida menjadi agen penyebab bunuh diri massal para anggota *People's Temple* di Jonestown, Guyana. Selama Perang Dunia II, para Nazi juga menggunakan sianida sebagai agen genosida dalam kamar gas. Laporan tahunan *National Poison Data System* dari *American Association of Poison Control Centers*, selama tahun 2007 terdapat 247 kasus paparan kimia sianida di Amerika Serikat. Jumlah kasus yang dilaporkan tersebut relatif masih kecil karena masih banyak kematian yang sering tidak dilaporkan. Meskipun demikian, jumlah kasus yang kecil ini tidak mengurangi dampak buruk yang ditimbulkan, kebutuhan untuk mengenali, dan memberikan intervensi secara cepat pada kasus keracunan sianida.

Struktur Kimia Sianida

Sianida adalah senyawa kimia dari kelompok Siano, yang terdiri dari 3 buah atom karbon yang berikatan dengan nitrogen (C=N), dan dikombinasi dengan unsur-unsur lain seperti kalium atau hidrogen. Secara spesifik, sianida adalah anion CN⁻. Senyawa ini ada dalam bentuk gas, *liquid* (cairan) dan solid (garam). Kata "sianida" berasal dari bahasa Yunani yang berarti "biru" yang mengacu pada hidrogen sianida yang disebut *Blausäure* ("*blue acid*") di Jerman

Sianida dapat terbentuk secara alami maupun dibuat oleh manusia dan memiliki sifat racun yang sangat kuat dan bekerja dengan cepat. Contohnya adalah HCN (hidrogen sianida) dan KCN (kalium sianida). Hidrogen sianida merupakan gas yang tidak berasa dan memiliki bau pahit yang seperti bau almond. Kebanyakan orang dapat mencium baunya, tetapi ada

beberapa orang yang karena masalah genetiknya tidak dapat mencium bau HCN. Hidrogen sianida disebut juga formonitrile, dalam bentuk cairan dikenal sebagai asam prussit dan asam hidrosianik. Dalam bentuk cairan, HCN tidak berwarna atau dapat juga berwarna biru pucat pada suhu kamar. HCN bersifat volatil dan mudah terbakar serta dapat berdifusi baik dengan udara dan bahan peledak juga sangat mudah bercampur dengan air sehingga sering digunakan. Natrium sianida dan kalium sianida berbentuk bubuk putih dengan bau yang menyerupai almond. Adanya hidrolisis dari KCN dan NaCN, HCN dapat terbentuk dengan reaksi sebagai berikut:



Etiologi Keracunan Sianida

Sianida secara alami terdapat dalam alam, bahan industri, dan rumah tangga. Inhalasi asap dari hasil kebakaran merupakan penyebab paling umum dari keracunan sianida di negara barat. Bahan-bahan seperti wol, sutra, dan polimer sintetik mengandung karbon dan nitrogen juga dapat menghasilkan gas sianida bila terpapar pada suhu tinggi.

Sianida banyak digunakan dalam proses industri yang membutuhkan *electroplating* dan *polishing* logam. Garam sianida seperti sianida merkuri, tembaga sianida, sianida emas, dan sianida perak menghasilkan gas hidrogen sianida bila dikombinasikan dengan asam, sehingga memungkinkan terjadinya kecelakaan pada industri atau paparan yang berbahaya. Sianida juga ditemukan pada insektisida yang digunakan untuk pengasapan/desinfeksi massal.

Salah satu sumber iatrogenik sianida adalah pemberian antihipertensi sodium nitroprusside secara intravena. Proses pelepasan sianida dari nitroprusside terjadi tanpa bantuan enzim. Di hati, enzim rhodanese kemudian akan mengkatalisis konversi sianida menjadi tiosianat, yang biasanya diekskresi melalui ginjal. Keracunan dapat terjadi apabila terdapat kerusakan dalam metabolisme sianida atau akumulasi tiosianat selama periode pemberian beberapa hari atau lebih. Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, keracunan sianida dapat terjadi karena pasien tidak dapat mengekskresikan tiosianat pada nilai yang cukup. Pemeriksaan fungsi ginjal dapat membantu dalam menghindari keracunan pada pasien yang membutuhkan natrium nitroprusside infus. Monitoring peningkatan serum

cyanhemoglobin atau cyanmethemoglobin yang lebih besar dari 10 mg/dL mengkonfirmasi keracunan tiosianat dan merupakan indikasi untuk menghentikan terapi.

Nitril adalah bentuk sianida yang ditemukan dalam pelarut dan penghilang lem. Asetonitril dan propionitril adalah nitril yang paling sering ditemui. Dimetabolisme menjadi sianida dalam hati, asetonitril adalah bahan aktif dalam penghilang kuku buatan dan telah dikaitkan dengan kasus keracunan sianida.

Meskipun bukan penyebab umum keracunan, sumber-sumber alam dapat menyebabkan keracunan sianida ketika dikonsumsi dalam jumlah besar atau ketika dikemas sebagai obat alternatif (contoh: laetrile). Sianida terbentuk secara alami dalam amygdalin, (suatu glukosida sianogenik) yang pada konsentrasi rendah terdapat dalam biji buah (misalnya, biji apel, biji ceri, almond, dan biji aprikot) dari spesies *Prunus*.

Patofisiologi Keracunan Sianida

Sianida bersifat sangat letal karena dapat berdifusi dengan cepat pada jaringan dan berikatan dengan organ target dalam beberapa detik. Sianida dapat berikatan dan menginaktifkan beberapa enzim, terutama yang mengandung besi dalam bentuk Ferri (Fe^{3+}) dan kobalt. Kombinasi kimia yang dihasilkan mengakibatkan hilangnya integritas struktural dan efektivitas enzim.

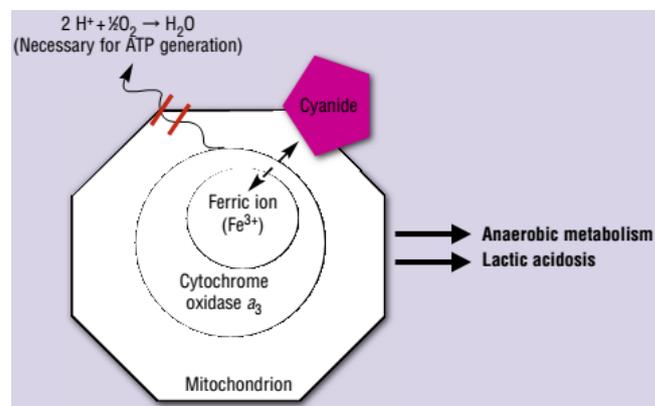
Sianida dapat menyebabkan terjadinya hipoksia intraseluler melalui ikatan yang bersifat ireversibel dengan cytochrome oxidase a3 di dalam mitokondria. Cytochrome oxidase a3 berperan penting dalam mereduksi oksigen menjadi air melalui proses oksidasi

fosforilasi. Ikatan sianida dengan ion ferri pada cytochrome oxidase a₃ akan mengakibatkan terjadinya hambatan pada enzim terminal dalam rantai respirasi, rantai transport elektron dan proses oksidasi forforilasi. Fosforilasi oksidatif merupakan suatu proses dimana oksigen digunakan untuk produksi *adenosine triphosphate* (ATP).

Gangguan pada proses ini akan berakibat fatal karenan proses tersebut penting untuk mensintesis ATP dan berlangsungnya respirasi seluler. Suplai ATP yang rendah ini mengakibatkan mitokondria tidak mampu untuk mengekstraksi dan menggunakan oksigen, sehingga walaupun kadar oksigen dalam darah norml tidak mampu digunakan untuk menghasilkan ATP. Akibatnya adalah terjadi pergeseran dalam metabolisme dalam sel yaitu dari aerob menjadi anaerob. Penghentian respirasi aerobik juga menyebabkan akumulasi oksigen dalam vena. Pada kondisi ini, permasalahannya bukan pada pengiriman oksigen tetapi pada pengeluaran dan pemanfaatan oksigen di tingkat sel. Hasil dari metabolisme aerob ini berupa penumpukan asam laktat yang pada akhirnya akan menimbulkan kondisi metabolik asidosis.

Penghambatan pada sitokrom oksidase a₃ ini bukan merupakan satu-satunya mekanisme yang berperan dalam keracunan sianida. Terdapat beberapa mekanisme lain yang terlibat, diantaranya: penghambatan pada enzim karbonik anhidrase yang berperan penting untuk memperparah kondisi metabolik asidosis dan ikatan dengan methemoglobin yang terdapat konsentrasinya antara 1%-2% dari kadar hemoglobin. Ikatan sianida ini

menyebabkan jenis hemoglobin ini tidak mampu mengangkut oksigen.



Gambar1. Mekanisme keracunan sianida (Jillian, 2011)

Takaran atau dosis sianida:

- a. Dosis letal dari sianida: asam hidrosianik sekitar 2,500–5,000 mg.min/m³, dan untuk sianogen klorida sekitar 11,000 mg.min/m³.
- b. Terpapar hidrogen sianida meskipun dalam tingkat rendah (150-200 ppm) dapat berakibat fatal. Tingkat udara yang diperkirakan dapat membahayakan hidup atau kesehatan adalah 50 ppm. Batasan HCN yang direkomendasikan pada daerah kerja adalah 4.7 ppm (5 mg/m³ untuk garam sianida). HCN juga dapat diabsorpsi melalui kulit.
- c. Ingesti 200 mg sodium atau potassium sianida pada orang dewasa dapat berakibat fatal.

Sianida atau bahan kimia umumnya masuk ke dalam tubuh melalui beberapa cara antara lain:

- a. Melalui mulut karena tertelan (ingesti)
Sebagian keracunan terjadi melalui jalur ini. Anak-anak sering menelan racun secara tidak sengaja dan orang dewasa terkadang bunuh diri dengan menelan

racun. Saat racun tertelan dan mulai mencapai lambung, racun dapat melewati dinding usus dan masuk kedalam pembuluh darah, semakin lama racun tinggal di dalam usus maka jumlah yang masuk ke pembuluh darah juga semakin besar dan keracunan yang terjadi semakin parah.

- b. Melalui paru-paru karena terhirup melalui mulut atau hidung (inhalasi)

Racun yang berbentuk gas, uap, debu, asap atau spray dapat terhirup melalui mulut dan hidung dan masuk ke paru-paru. Hanya partikel-partikel yang sangat kecil yang dapat melewati paru-paru. Partikel-partikel yang lebih besar akan tertahan dimulut, tenggorokan dan hidung dan mungkin dapat tertelan.

- c. Melalui kulit yang terkena cairan atau spray

Orang yang bekerja dengan zat-zat kimia seperti pestisida dapat teracuni jika zat kimia tersebut tersemprot atau terpercik ke kulit mereka atau jika pakaian yang mereka pakai terkena pestisida. Kulit merupakan barier yang melindungi tubuh dari racun, meskipun beberapa racun dapat masuk melalui kulit.

Paparan secara intravena dan inhalasi menghasilkan timbulnya tanda dan gejala yang lebih cepat dibandingkan dengan paparan secara oral dan transdermal, karena rute tersebut memungkinkan sianida untuk berdifusi secara langsung ke target organ melalui aliran darah. Paparan sianida dalam jumlah kecil sering tidak menimbulkan gejala karena di dalam tubuh sianida akan cepat di metabolisme dan diekskresi melalui ginjal. Sianida ini dengan bantuan akan enzim rhodanese diubah menjadi thiosianat (bentuk yang lebih aman bagi tubuh) baru kemudian dikeluarkan dari tubuh.

Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis dari keracunan sianida yang sebagian besar merupakan gambaran dari hipoksia intraseluler. Terjadinya tanda-tanda dan gejala ini biasanya kurang dari 1 menit setelah menghirup dan dalam beberapa menit setelah konsumsi. Awal manifestasi neurologis termasuk kecemasan, sakit kepala, dan pusing. Pasien kemungkinan tidak bisa memfokuskan mata dan terjadi midriasis yang dapat disebabkan oleh hipoksia. Hipoksia yang terus berlanjut akan berkembang menjadi penurunan tingkat kesadaran, kejang, dan koma.

Pada kasus keracunan sianida akut, pasien kemungkinan memiliki kulit normal atau penampilan sedikit *ashen* meskipun jaringan hipoksia, dan saturasi oksigen arteri juga mungkin normal. Tanda-tanda awal keracunan sianida pada sistem respirasi antara lain pernapasan yang cepat dan dalam. Perubahan pada sistem respirasi ini disebabkan oleh adanya stimulasi pada kemoreseptor perifer dan sentral dalam batang otak, dalam upaya mengatasi hipoksia jaringan.

Sianida juga memiliki efek pada sistem kardiovaskular, dimana pada awalnya pasien akan mengalami gejala berupa palpitasi, diaphoresis, pusing, atau kemerahan. Mereka juga akan mengalami peningkatan curah jantung dan tekanan darah yang disebabkan oleh adanya pengeluaran katekolamin. Di samping juga terjadi vasodilasi pembuluh darah, hipotensi, dan penurunan kemampuan inotropik jantung, sianida juga menekan nodus sinoatrial (*SA node*) dan menyebabkan terjadinya aritmia serta mengurangi kekuatan kontraksi jantung. Dengan demikian, selama terjadinya

keracunan sianida, status hemodinamik pasien menjadi tidak stabil, karena adanya aritmia ventrikel, bradikardia, blok jantung, henti jantung, dan kematian.

Konsentrasi serum sianida lebih besar dari 0,5 mg/L biasanya berhubungan dengan keracunan sianida akut. Sayangnya temuan ini tidak membantu dalam diagnosis awal dan manajemen keracunan akut, karena mekanisme aksi sianida yang cepat dan mematikan. Selain itu, pengukuran kadar serum sianida sering memerlukan waktu beberapa hari (tergantung pada laboratorium) dan konsentrasi serum sianida juga tidak berkorelasi dengan derajat keparahan keracunan. Oleh karenanya, pemeriksa kadar laktat serial sering kali digunakan sebagai cara alternatif untuk menilai tingkat keparahan keracunan sianida. Terdapat laporan bahwa lebih dari 8 mmol/L kadar serum laktat dikaitkan dengan keracunan akut dan dapat membantu dalam menentukan kebutuhan untuk terapi antidotal berulang-ulang. Namun, asidosis laktat tidak spesifik untuk keracunan sianida, sehingga diperlukan tes lain yang lebih cepat dan tepat untuk membantu dalam mendiagnosis keracunan ini.

Diagnosis

Sampai saat ini belum ada *gold standard* untuk diagnosis keracunan sianida. Peneliti dan klinisi masih terus mencoba mencari teknik dan metode diagnosis yang tepat, spesifik dan cepat untuk mendeteksi kasus keracunan sianida. Beberapa metode yang digunakan untuk diagnosis kasus keracunan sianida, diantaranya:

- a. Mengamati tanda-tanda dan gejala klinis spesifik dari keracunan

sianida, termasuk bau almond pahit, yang merupakan karakteristik dari sianida. Temuan tanda-tanda dan gejala spesifik ini memiliki nilai prediksi diagnostik yang tinggi. Namun, banyak juga kasus keracunan asam hidrosianat yang tidak berbau seperti almond pahit, oleh karena adanya pengaruh genetik dalam perbedaan kemampuan mengenali baunya, sehingga dibutuhkan metode diagnosis yang lebih spesifik.

- b. Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan berupa pengukuran kadar karboksihemoglobin, sianida serum, pemeriksaan darah lengkap, kadar laktat serum serta tekanan parsial oksigen (PO_2). Pasien didefinisikan mengalami keracunan akut sianida bila kadar sianida serumnya >0.5 mg/L. Tapi kadar sianida serum tidak bisa dijadikan parameter untuk menentukan tingkat keparahan, hal ini terkait dengan waktu paruh eliminasi sianida yang sangat pendek. Parameter lain yang juga digunakan untuk memperkuat diagnosis terkait tingkat keparahan adalah kadar laktat serum. Pasien dengan kadar laktat serum >8 mmol/L bisa dikatakan mengalami keracunan akut sianida dan kemungkinan membutuhkan pengulangan terapi antidot. Adapun pemeriksaan PO_2 pada kasus keracunan sianida akan dikarakterisasi dengan adanya penurunan tekanan parsial PO_2 yang menandakan terjadinya asidosis laktat.

Diagnosis Banding

Diagnosis banding dari keracunan sianida adalah keracunan karbon monoksida. Kedua kondisi ini sama-sama memberikan gambaran *cherry red* pada lebam mayat. Akan tetapi, *cherry red* pada keracunan sianida terjadi karena ikatan sianida dengan methemoglobin, sehingga kadar oksigen meningkat namun tidak aktif dalam jaringan. Hal inilah yang menimbulkan warna *cherry red* pada kulit pada kasus keracunan sianida, sedangkan gambaran *cherry red* pada keracunan karbon monoksida disebabkan karena ikatan yang lebih kuat antara karbon monoksida dengan Hb dibandingkan ikatan antara Hb dengan oksigen.

Penatalaksanaan Keracunan Sianida

Penanganan pasien keracunan sianida membutuhkan penegakan diagnosis yang cepat dan tepat, selain itu diperlukan keputusan klinis yang cepat untuk mengurangi risiko morbiditas dan mortalitas pada pasien. Tingkat risiko pasien sangat dipengaruhi oleh dosis dan durasi paparan sianida pada pasien. Pada prinsipnya manajemen terapi keracunan sianida bisa mengikuti langkah-langkah berikut:

a. Dekontaminasi

Dekontaminasi disesuaikan dengan jalur paparan, secara umum bisa dikategorikan sebagai berikut:

- 1) Inhalasi: pindahkan pasien ke lokasi yang bebas dari asap paparan dan tanggalkan pakaian pasien.
- 2) Mata dan kulit: tanggalkan pakaian yang terkontaminasi, cuci kulit yang terpapar dengan sabun dan atau air, irigasi mata yang terpapar dengan air atau salin, lepaskan lensa kontak.

3) Saluran pencernaan: jangan menginduksi emesis, arang aktif bisa diberikan bila pasien dalam keadaan sadar dan masih dalam waktu 1 jam sejak terpapar sianida. Isolasi emesis bisa diberikan untuk membantu pengeluaran hidrogen sianida.

- b. Bantuan hidup dasar dan bantuan pertama pada penyakit jantung (*Basic Life Support (BLS)/Advanced Cardiac Life Support (ACLS)*).

Menurut *American Heart Association Guidelines* tahun 2005, tindakan BLS ini dapat disingkat dengan teknik ABC yaitu *airway* (membebaskan jalan nafas), *breathing* (memberikan nafas buatan), dan *circulation* (pijat jantung pada kondisi syok). Namun, pada tahun 2010 tindakan BLS diubah menjadi CAB (*circulation, breathing, airway*). Tujuan utama dari BLS adalah untuk melindungi otak dari kerusakan yang ireversibel akibat hipoksia, karena peredaran darah akan berhenti selama 3-4 menit.

Pada kasus keracunan sianida di mana terjadi penurunan utilisasi, pemberian oksigen 100% pada pasien dengan masker *nonrebreather* atau tube endotrakeal bisa membantu. Hal ini bisa membantu efektifitas penggunaan antidot dengan mekanisme kompetisi dengan sianida ke sisi ikatan sitokrom oksidase.

- c. Terapi antidot.

Salah satu kunci keberhasilan terapi keracunan sianida adalah penggunaan antidot sesegera mungkin dengan pengalaman empiris tanpa harus mengetahui kondisi kesehatan detail pasien terlebih dahulu. Di Amerika ada

dua antidot yang telah disetujui oleh FDA yaitu kit antidot sianida yang sudah digunakan selama puluhan tahun serta hidroxokobalamin yang disetujui pada tahun 2006. Kit antidot sianida merupakan kombinasi dari 3 jenis antidot yang bekerja sinergis (*amyl nitrite*, *sodium nitrite*, dan *sodium*

thiosulfate). Dalam tabel berikut bisa dilihat perbedaan mekanisme aksi dan dosis penggunaan ke dua macam antidot tersebut.

Tabel 1. Perbedaan mekanisme aksi dan dosis penggunaan kit antidot sianida dan hidroxokobalamin

Medication	Dosing	Mechanism of action
Amyl nitrite	Crushed 0.3-mL ampule inhaled for 15 seconds; may repeat 3-5 minutes until intravenous access established Amyl nitrite should be discontinued once intravenous access is obtained and sodium nitrite infusion is started	Induces methemoglobinemia via oxidation to bind cyanide
Sodium nitrite	300 mg (10 mL in a 3% solution) or 10 mg/kg given intravenously for 3-5 minutes (a rate of 2.5-5 mL/min) in adults 6-8 mL/m ² , or 0.2 mL/kg in children, not to exceed 10 mL	Induces methemoglobinemia via oxidation to bind cyanide
Sodium thiosulfate	1 ampule, or 12.5 g in 50 mL, given intravenously for 30 minutes in adults The dosage for children is 7 g/m ² , not to exceed 12.5 g	Combines with unbound cyanide to form renally excreted thiocyanate
Hydroxocobalamin		
Hydroxocobalamin	5 g for adults, administered intravenously for 15 minutes, repeat a half dose if needed; 70 mg/kg in children	Combines with unbound cyanide to form cyanocobalamin

(Sumber: Jillian, 2011)

Pemilihan antidot yang akan digunakan membutuhkan pertimbangan klinis dari tenaga kesehatan terkait dengan keuntungan, kontraindikasi dan efek samping antidot yang juga disesuaikan dengan kondisi klinis pasien. Hidroxokobalamin sendiri di luar Amerika sudah digunakan lebih dari 30 tahun karena lebih aman untuk digunakan pada pasien hamil, yang memiliki riwayat hipotensi, dan pasien yang terpapar sianida melalui jalur inhalasi. Di samping itu, efek sampingnya relatif lebih kecil dan lebih mudah diaplikasikan untuk kondisi prehospitasasi. Berikut data tentang risiko efek samping dan pertimbangan untuk memilih antidot pada kasus keracunan sianida.

d. Terapi pendukung

Terapi pendukung yang bisa dilakukan pada pasien adalah dengan:

- 1) Memonitor fungsi jantung, pernafasan dan kardiovaskuler pasien di ruang ICU
- 2) Melakukan uji laboratorium untuk memonitor kadar gas dalam darah arteri, kadar laktat dalam serum, tes darah lengkap, kadar gula darah, kadar sianida dalam darah dan kadar elektrolit.
- 3) Monitoring dan terapi aritmia.
- 4) Maonitoring dan terapi efek samping penggunaan antidot.

Referensi

- Baskin, S.I., Kelly, J.B., Mallner, B.I., Rockwood, G., Zoltani, C., Chapter 11. Cyanide Poisoning. In *Medical Aspects of Chemical Warfare*. 371-410
- Beasley, D.M.G., Glass, W. I., 1998. Cyanide poisoning: pathophysiology and treatment recommendations. *Occup. Med*, 48:427-431
- Henry, J.A., Wiseman, 1997, *Management of Poisoning : A handbook for health care workers*, World Health Organization, Geneva
- Jillian, H., 2011, A Review of Acute Cyanide Poisoning With a Treatment Update. *Critical Care Nurse*, 31(1): 72-81
- Olson, K.R., 2007, *Poisoning and Drug Overdose*, 2nd edition, Prentice-Hall International Inc., USA
- Stoltenow, C., Lardy, G., 2012. Cyanide Poisoning. *NSDU*. 500:9-12