

# Peran Metallothionein Pada Autisme

*Slamet Santosa*

*Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha,  
Bandung*

## **Abstrak**

*Saat ini autisme merupakan penyakit dengan insidensi yang tinggi ( 1 : 250 anak ). Berbagai faktor dapat menjadi penyebab autisme, di antaranya adalah disfungsi metallothionein dan atau keracunan logam berat.*

*Metallothionein merupakan suatu protein yang berfungsi untuk mengikat logam berat yang masuk dalam tubuh kita. Karena kelainan yang timbul pada sebagian besar anak autis nampaknya sama seperti gangguan akibat keracunan logam berat dan atau disfungsi metallothionein, maka para ahli beranggapan bahwa metallothionein mempunyai peran besar dalam mengatasi logam berat yang masuk ke dalam tubuh anak dan menyebabkan autisme pada anak tersebut ( Teori Metallothionein ).*

*Detoksifikasi logam berat dan terapi nutrisi dengan suplemen yang mengandung zinc, cystein dan glutation dianjurkan diberikan untuk mengatasi disfungsi metallothionein pada anak autis.*

**Kata kunci :** autisme , metallothionein, logam berat

## **Pendahuluan**

Autisme adalah suatu sindroma gangguan perkembangan anak yang sangat kompleks dan berat, dengan dugaan penyebab yang sangat bervariasi, serta gejala klinik yang biasanya muncul pada tiga tahun pertama dari kehidupan anak tersebut. ( Peeters T, 1997 ; Rimland B, 2001)

Saat ini dilaporkan bahwa insidensi autisme di USA, Inggris, Timur Tengah dan Asia mencakup 1 : 250 anak, suatu angka yang cukup besar. Para

ahli mencoba untuk mencari penyebab dari autisme tersebut, dan meskipun masih belum ada kesepakatan, nampaknya sebagian mereka percaya bahwa hal ini ada hubungan dengan keracunan logam berat. (Rimland B, 2001 ; Bradstreet JJ, 2002 )

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan pada sebagian anak autis, ternyata didapatkan adanya disfungsi dari metallothionein, suatu protein endogen yang berfungsi untuk mengikat logam berat

yang masuk ke dalam tubuh.  
(Walsh WJ, 2001)

### Logam Berat dalam kehidupan sehari-hari

Sebagaimana sudah kita ketahui, bahwa logam / logam berat merupakan suatu unsur yang terdapat dalam deret susunan berkala unsur-unsur. Beberapa contoh unsur logam / logam berat antara lain : aluminium ( Al ) , seng ( zinc : Zn ) , tembaga ( copper : Cu ) , timbal / timah hitam ( lead : Pb ) , perak ( silver : Ag ) , emas ( gold : Au ) , kadmium (Cd) dan satu-satunya logam cair yaitu air raksa ( mercury : Hg ).

Beberapa logam ternyata dapat ditemukan dan digunakan dalam kehidupan sehari-hari, misalnya (Hallaway N, 1999 ; Eck PC, 1989):

- Aluminium dalam obat maag, bahan ajuvan vaksin, alat dapur
- Zinc dalam sediaan obat suplemen vitamin & mineral
- Tembaga dalam alat IUD, fungisida, alat dapur
- Timbal dalam bensin premium, cat tembok, cat rambut, komponen batere
- Perak dalam sediaan tetes mata AgNO<sub>3</sub> 1% , perhiasan
- Kadmium dalam pipa PVC, komponen batere, cat tembok, rokok, oli

**Tabel 1. Beberapa enzim yang mengandung atau memerlukan senyawa anorganik sebagai kofaktor**

Fe <sup>2+</sup> atau Fe <sup>3+</sup>	Sitokrom oksidase Katalase, Peroksidase
Cu <sup>2+</sup>	Sitokrom oksidase
Zn <sup>2+</sup>	Karbonik anhidrase Alkohol dehidrogenase
Mg <sup>2+</sup>	Heksokinase Glukosa 6-Fosfatase
Mn <sup>2+</sup>	Arginase
Ni <sup>2+</sup>	Urease
Mo	Dinitrogenase
Se	Glutation peroksidase

- Air raksa dalam bahan pengawet vaksin, tambalan gigi (amalgam), salep anti jamur, produk kosmetik, obat merah (mercurochrom), tensimeter

Selain itu kita juga mengetahui adanya logam yang terdapat dalam tubuh dan diperlukan dalam membantu metabolisme / proses biokimiawi, seperti zat besi (Fe) dalam hemoglobin ; zinc, tembaga, besi, molibdenum, dan mangan yang berperan sebagai kofaktor enzim (Lehninger AL, 1997) ( Tabel 1 )

Jadi, beberapa logam / logam berat ternyata memiliki manfaat yang baik bagi manusia. Namun, kita tidak boleh lupa bahwa logam / logam berat pun mempunyai efek yang merugikan dan membahayakan sel-sel tubuh kita, terutama bila berada dalam jumlah yang melampaui batas standar yang diperbolehkan. Kitapun harus ingat bahwa efek toksik dua atau lebih logam berat secara bersama-sama akan meningkat secara kumulatif.

Disadari ataupun tidak, polusi logam berat terjadi dalam lingkungan kita sehari-hari, misalnya :

- air laut yang tercemar air raksa limbah industri ( Minamata ) sehingga kita

- harus berhati-hati dalam mengkonsumsi *seafood*
  - udara, debu yang tercemar oleh timbal yang berasal dari bahan bakar kendaraan, cat tembok
  - air minum yang mengandung tembaga
- Secara biokimiawi, kerusakan molekuler yang terjadi akibat keracunan logam berat didasari dengan terjadinya peristiwa denaturasi protein oleh logam berat tersebut, sehingga sifat-sifat fisik, kimia, biologi dan fungsi protein tersebut akan berubah.

Di lain pihak kita menyadari bahwa protein merupakan suatu makromolekul yang sangat penting dalam kehidupan kita, antara lain karena peranannya sebagai enzim, transporter, bagian membran sel, antibodi. Kerusakan akibat keracunan logam berat tersebut relatif dapat terjadi pada seluruh organ tubuh, menyebabkan berbagai macam penyakit dan hal ini amat membahayakan, terutama bagi anak dalam masa perkembangannya.

Keracunan logam berat dapat menyebabkan kerusakan berbagai sistem organ, dalam hal keracunan air raksa dapat timbul kelainan seperti

(Hallaway N, 1999 ; Fleisher MA, 2001)

- ketidakseimbangan sistem kekebalan tubuh dan menyebabkan tingginya IgE
- merubah respon imun terhadap makanan ( IgG dan IgE )
- menginaktifkan enzim DPP IV
- menyebabkan defisiensi zinc dan selenium
- mempengaruhi proses myelinisasi jaringan saraf
- kelainan pada cerebellum, amygdala, hippocampus
- mengganggu mekanisme detoksifikasi di hepar ( glukuronidasi, sulfasi, konyugasi glisin, konyugasi glutation )
- gangguan penglihatan
- gangguan koordinasi motorik

- mutagenik

Kelainan dan gejala akibat keracunan air raksa tersebut ternyata dapat kita temukan pada sebagian besar anak autis, dan ini merupakan suatu tanda bagi kita untuk menjadi lebih waspada akan kemungkinan logam berat sebagai salah satu faktor penyebab autisme dan segera melakukan upaya mengatasi hal tersebut.

Dalam kehidupan sehari-hari air raksa dapat memasuki tubuh. Pada tabel 2 dapat dilihat asupan air raksa yang berasal dari lingkungan sekitar kita (Fleisher MA, 2001).

Di USA pada tahun 1994 ditetapkan batas minimal dari kadar air raksa yang dapat menimbulkan risiko keracunan, yaitu:

**Tabel 2. Perkiraan rata-rata asupan air raksa per hari berasal dari sumber lingkungan**

Sumber	Uap Elemental Hg ( $\mu$ g/hari)	Anorganik Hg ( $\mu$ g/hari)	Metil Hg ( $\mu$ g/hari)
Udara	0.024	0.001	0.006
Air	0	0.005	0
Makanan :			
- Ikan	0	0.042	2.300
- Lain-lain	0	0.290	0
Amalgam gigi	2.9 - 17.5	0	0

Untuk paparan akut : 0.020 mcg/m<sup>3</sup> udara setara dengan 0.40 mcg/hari

- Untuk paparan kronis : 0.014 mcg/m<sup>3</sup> udara setara dengan 0.28 mcg/hari

Pada kasus Minamata di Jepang tahun 1960, didapatkan hasil pemeriksaan kadar air raksa dari rambut penduduk daerah tersebut sebesar 183 ppm, jauh melebihi batas ambang toksik air raksa di rambut ( 5 ppm ). Hal ini disebabkan karena pencemaran laut di daerah pantai Minamata oleh limbah industri, sehingga kadar air raksa yang dikandung ikan laut di sana mencapai 11 mcg/kg , sedangkan pada beberapa kerang bahkan mencapai 36 mcg/kg ( batas ambang kontaminasi sekitar 1 mcg/kg ikan ).

Amalgam gigi biasanya merupakan gabungan elemental air raksa ( 46% - 56% ) dan unsur lain seperti perak, tembaga, zinc, timah dan logam lain dalam kadar yang bervariasi tergantung produsennya. Sebuah amalgam gigi berukuran besar dapat mengandung 750 mg elemental air raksa. Uap dari amalgam yang terbentuk akibat proses mengunyah, reaksi dengan oksigen dari udara,

reaksi dengan makanan yang asam, dan efek elektrolit dari mineral dalam saliva akan masuk tubuh 24 jam sehari secara terus-menerus. Hal ini menyebabkan peningkatan asupan air raksa sebesar 10 sampai 100 kali.

Berkaitan dengan isu vaksin-vaksin yang sebagian besar menggunakan thimerosal (suatu organik air raksa : etil Hg) sebagai bahan pengawet, secara logika tentu dapat menimbulkan keracunan air raksa dengan segala gejala akibat keracunannya, yaitu bila pemberiannya dalam jumlah banyak ( 22 vaksin ) dan dalam kurun waktu singkat pada anak di bawah umur dua tahun. Walaupun kadar etil air raksa dalam thimerosal berkisar 50%, dan thimerosal sendiri hanya berkadar 0.003% - 0.01% dalam sebuah vaksin ( 0.2 mcg/mL - 3.0 mcg/mL ), namun kita harus ingat akan efek kumulatif yang terjadi pada pemberian berbagai macam vaksin (thimerosal) dalam jumlah banyak dalam waktu relatif singkat, terlebih bila program vaksinasi tersebut diberikan pada individu ( anak ) yang memiliki sensitivitas tinggi terhadap air raksa (logam berat). Berdasarkan hal tersebut di atas, pada bulan Juli 1999 USPHS (US

Public Health Services ) Agencies dan AAP ( American Academy of Pediatrics ) merekomendasikan untuk mengurangi bahkan mengeliminasi thimerosal dari vaksin.

### Teori Metallothionein

Walaupun paparan logam berat ( air raksa ) terjadi pada setiap anak, namun hanya sebagian anak saja yang akan mengalami sindroma autisme, dengan perbandingan pria : wanita = 4 : 1. Hal ini disebabkan karena adanya faktor predisposisi genetik. Berbagai macam teori dikemukakan sehubungan dengan faktor genetik yang menjadi penyebab autisme, salah satunya adalah **Teori Metallothionein**. Dari berbagai penelitian yang dilakukan pada anak autis ternyata ditemukan adanya disfungsi dari metallothionein. (Walsh WJ, 2001)

Metallothionein merupakan suatu rantai polipeptida pendek, linier, terdiri dari 61 - 68 asam amino, kaya akan cystein ( pada manusia terdiri dari 20 residu cystein ), berbentuk " S " dan memiliki kemampuan untuk mengikat logam. Terdapat empat bentuk dari

metallothionein ( MT ) dan setiap MT memiliki fungsi yang spesifik ( tabel 3 ). Secara umum MT memiliki peranan dalam berbagai proses seperti (Moffatt P, 1997 ; Simpkins CO, 2000) :

- regulasi kadar zinc dan tembaga dalam darah
- detoksifikasi air raksa dan logam lain
- perkembangan sistem imun
- perkembangan sel otak
- mencegah *yeast overgrowth* dalam usus
- produksi enzim pemecah casein dan gluten
- mengendalikan inflamasi pada saluran cerna
- produksi asam lambung
- perkembangan indera perasa pada epitel lidah
- regulasi fungsi hippocampus dalam hal tingkah laku
- perkembangan emosi dan sosialisasi

Metallothionein merupakan sistem utama yang dimiliki oleh tubuh dalam mendetoksifikasi air raksa, timbal, dan logam berat lain. Setiap logam berat memiliki afinitas yang berbeda terhadap metallothionein.

Berdasarkan afinitas tersebut, air raksa ternyata mempunyai afinitas yang paling kuat terhadap MT, dibandingkan dengan logam lain seperti tembaga, kadmium,

perak, dan zinc. Bila metallothionein berfungsi dengan baik dan/atau jumlah logam berat yang masuk tubuh tidak melebihi kemampuan MT untuk mengikat logam berat tersebut, maka seharusnya tidak akan menimbulkan gangguan akibat keracunan logam berat.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, ternyata disfungsi metallothionein pada anak autis dapat disebabkan oleh beberapa hal, yaitu :

- defek genetik, antara lain pada gena pembentuk metallothionein
- jumlah logam berat ( air raksa, tembaga, dll ) yang berlebihan
- defisiensi zinc yang berat abnormalitas sistem redoks glutation
- defisiensi cystein
- malfungsi metal regulating elements (MRE's )

**Tabel 3. Tipe-tipe metallothionein ( MT )**

	MT-I dan MT-II	MT-III	MT-IV
Distribusi	Seluruh sel tubuh, Terutama di dalam mukosa usus	Terutama sel otak ( pankreas, usus ) 68 ( 20 cys ) ; 4 Cu 3 Zn	Terutama sel kulit & Saluran cerna atas 62
Jumlah asam amino	61 ( 20 cys )		
Fungsi	-regulasi Zn & Cu -transkripsi -detoksifikasi logam -sistem imun -proses pencernaan	-inhibisi pertumbuhan neuron -perkembangan, organisasi, apoptosis sel otak	-regulasi pH asam lambung -indera perasa -proteksi matahari

Keterangan : MT : metallothionein ; cys cystein ; Zn : zinc ; Cu : tembaga  
pH : derajat keasaman

Terdapat beberapa cara untuk dapat memulihkan fungsi metallothionein yang terganggu, yaitu :

1. mengeliminasi kelebihan logam berat yang terdapat dalam tubuh
2. terapi nutrisi dengan menggunakan suplemen yang dapat merangsang induksi metallothionein seperti zinc, cystein dan glutation

## Kesimpulan

Autisme masih merupakan suatu masalah dalam dunia kedokteran, baik dari sisi penyebab, patofisiologi, diagnosis dan penanganannya yang hingga saat ini masih belum lengkap dan tepat. Disfungsi metallothionein dan keracunan logam berat adalah beberapa faktor yang diduga menjadi penyebab timbulnya autisme.

Penanggulangan pencemaran tanah, air, dan udara terhadap logam berat sepertinya menjadi suatu hal yang penting dalam upaya untuk mengurangi insidensi autisme dan penyakit lain akibat keracunan logam berat. Detoksifikasi logam berat dan suplemen nutrisi berupa zinc, cystein dan glutation

dianjurkan diberikan pada anak autis untuk memulihkan fungsi metallothionein-nya yang terganggu.

## Daftar Pustaka

- Bradstreet JJ**, 2002. *Response to the national academy of science, institute of medicine request for original research on thimerosal safety*. In : The First Open Windows Essential Training by ICDRC.Palm Bay, January, 2002
- Eck PC, Wilson L**, 1989. *Copper toxicity*. Phoenix : Eck Institute of Applied Nutrition and Bioenergetics Ltd.
- Fleisher MA**, 2001. Mercury detoxification. The Townsend Letter Group.
- Hallaway N, Strauts Z**.*Turning lead into gold : how heavy metal poisoning can affect your child and how to prevent and treat it*. 5<sup>th</sup> ed Vancouver : New Star Books Ltd, 1999
- Moffatt P, Denizeau F**, 1997. *Metallothionein in physiological and physiopathological processes*. *Drug Metab Rev* ; 29 : 1 - 2
- No name**, 1997. *Enzymes*. In : **Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM**, editors. *Principles of biochemistry*. 2<sup>nd</sup> New York : Worth Publishers, 198-200
- Peeters T**, 1997. *Autism, from theoretical understanding to educational intervention*. London: Whurr Publishers Ltd.
- Rimland B**, 2001. *Background and introduction to the position paper of the consensus conference on the mercury detoxification of autistic children*. San Diego : Autism Research Institute
- Simpkins CO**, 2000. Metallothionein in human disease. *Cell Mol Biol* ; 46:2
- Walsh WJ, Usman A, Tarpey J, Kelly T**. *Metallothionein and Autism*. Illinois: Pfeiffer Treatment Center. October, 2001

