

Efek Paparan Kronik Pestisida Organofosfat terhadap Sistem Saraf Pusat

Wahidatur Rohmah¹, Ulima Mazaya Ghaisani¹, dan Diana Mayasari²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Prevalensi keracunan pestisida organofosfat di dunia mencapai satu juta kasus per tahunnya. Paparan pestisida organofosfat memiliki efek toksik terhadap berbagai bagian tubuh manusia sehingga dapat terjadi berbagai macam gangguan, diantaranya terjadi gangguan sistem respirasi, hepatic, kardiovaskular, ketidakseimbangan hormonal, kerusakan ginjal, dan neurologis. *Chronic organophosphate-induced neuropsychiatric disorders* (COPIND) adalah kumpulan gejala neuropsikiatri akibat paparan kronik organofosfat tanpa gejala kolinergik. Efek toksik pestisida organofosfat yang paling sering muncul antara lain gangguan pada memori, konsentrasi, proses belajar, kecemasan, depresi, gejala psikotik, kelelahan kronik, disfungsi otonom, dan gejala ekstrapiramidal seperti distonia dan bradikinesia. Paparan kronik pestisida organofosfat dapat menyebabkan gangguan fungsi memori berupa memori spasial, memorivisual, maupun memori jangka pendek. Mekanisme utama pada gangguan fungsi memori diduga melibatkan inhibisi asetilkolinesterase, inflamasi sel neuron, dan gangguan transport aksonal.

Kata Kunci: organofosfat, pestisida, sistem saraf pusat

The Effect of Chronic Exposure of Organophosphate Pesticide On Central Nerve System

Abstract

The number of organophosphate pesticide toxicity reach a million cases each year. The effects of organophosphate pesticide exposure to human body are various including disorder of respiratory, hepatic, cardiovascular, hormonal imbalance, kidney failure, and neurology. Chronic organophosphate-induced neuropsychiatric disorders (COPIND) is a neuropsychiatric syndrome caused by chronic exposure to organophosphate without cholinergic symptoms. Toxic effect of organophosphate are impairment of memory, concentration, learning skill, anxiety, depression, psychotic, chronic exhaustion, autonomic dysfunction, and extrapyramidal symptoms such as dystonia and bradykinesia. Chronic exposure to pesticide organophosphate may lead to memory impairment in the form of spatial memory, visual memory, and short term memory. The main mechanisms in impaired memory function are suspectedly involved the inhibition of acetylcholinesterase, neuron cell inflammation, and impairment of axonal transport.

Key Words: central nerve system, organophosphate, pesticide

Korespondensi: Wahidatur Rohmah, alamat Jl. Soemantri Brodjonegoro, e-mail wahidatur@gmail.com

Pendahuluan

Sebagai negara agraris, sektor pertanian di Indonesia memegang peranan penting dalam pertumbuhan ekonomi Indonesia. Berdasarkan data yang diperoleh dari Badan Pusat Statistik tahun 2016, sektor pertanian menyerap angkatan kerja terbesar yaitu 37,7 juta atau sekitar 31,9% dari total tenaga kerja.¹ Sektor ini tidak terlepas dari berbagai jenis praktik pertanian, salah satunya adalah penggunaan pestisida yang bertujuan untuk mengeliminasi hama guna meningkatkan hasil panen.²

Pestisida merupakan suatu bahan kimia yang dipergunakan untuk membunuh atau mengendalikan berbagai hama dengan penggunaan yang mudah dan dengan hasil

yang cepat.^{3,4} Penggolongan pestisida berdasarkan hama sasaran dapat terbagi menjadi insektisida, mitisida, fungisida, bakterisida, rodentisida, nematisida, akarisisida, dan herbisida. Pestisida sangat berguna bagi petani namun dipihak lain tanpa disadari dapat menimbulkan dampak negatif berupa timbulnya keracunan pestisida pada pengguna langsung maupun orang lain yang terkena dampak secara tidak langsung.³

Insektisida yang banyak digunakan di bidang pertanian adalah golongan organofosfat yang dinilai lebih efektif dan mudah terurai di alam. Hal tersebut juga yang telah mendorong penggunaan organofosfat secara berlebihan.⁴

Prevalensi keracunan organofosfat di dunia mencapai satu juta kasus per tahunnya.

Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2008 menyebutkan bahwa terjadi 346.000 kasus kematian akibat keracunan organofosfat, 66% diantaranya terjadi di negara berkembang.⁵ Menurut data sentra informasi keracunan nasional (Sikernas) pada tahun 2014, terdapat 710 kasus paparan organofosfat di berbagai wilayah Indonesia baik secara sengaja maupun tidak sengaja.⁴ Paparan organofosfat cenderung lebih banyak terjadi di negara berkembang karena tiga faktor utama yaitu iklim, penggunaan alat pelindung diri yang tidak tepat, dan kurangnya pelatihan keamanan kerja.⁶

Organofosfat yang masuk ke dalam tubuh dapat melalui jalur inhalasi, pencernaan, maupun kontak dermal. Organofosfat memiliki efek toksik terhadap berbagai bagian tubuh sehingga dapat terjadi berbagai macam gangguan, diantaranya terjadi gangguan sistem respirasi dan kardiovaskular, ketidakseimbangan hormonal, kerusakan hepatorenal, dan gangguan neurologis.⁷

Salah satu efek kronik dari penggunaan pestisida organofosfat pada sistem neurologis adalah terganggunya fungsi kognitif yang salah satu domainnya adalah fungsi memori.⁸ Adanya gangguan memori akibat paparan kronik pestisida organofosfat menyebabkan penyimpanan informasi dan pengetahuan yang telah diperoleh tidak dapat diingat kembali secara optimal.³

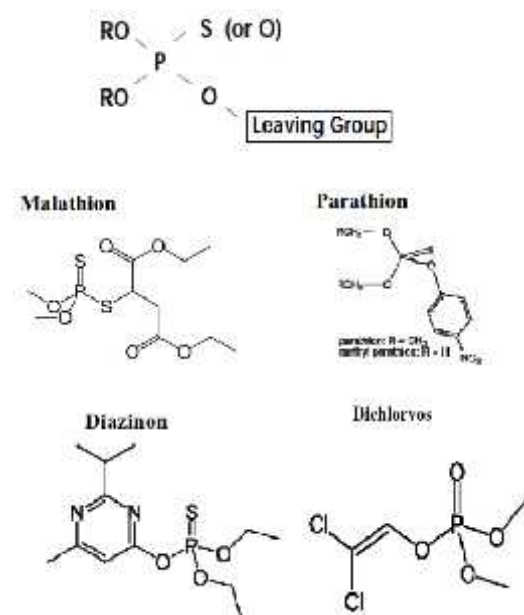
Penelitian Singh dan Sharma (2000) menyebutkan bahwa paparan kronik organofosfat berkorelasi dengan abnormalitas neuropsikologi pada manusia.⁹ Penelitian *case control* yang dilakukan oleh Farrahat *et al.*(2003) juga memberikan hasil yang sesuai, yaitu terdapat hubungan antara gangguan fungsi memori dengan paparan kronik pestisida organofosfat pada petani di Mesir.^{9,10,11} Hasil yang sama dikemukakan oleh Jamal *et al.*(2002) yang melakukan penelitian tentang pengaruh paparan organofosfat terhadap fungsi neurologis. Hasil dari penelitian tersebut ditemukan adanya beberapa gangguan neurologis dan psikiatri akibat paparan organofosfat kronik, yang disebut dengan *organophosphate-induced neuropsychiatric disorder* (COPIND).^{9,10,12}

Mekanisme yang mendasari COPIND belum sepenuhnya dipahami, tetapi diduga tidak hanya melibatkan penghambatan dari asetilkolinesterase, namun juga disebabkan

adanya toksisitas dan inflamasi sel neuron serta terganggunya transport aksonal.¹² Tujuan penulisan jurnal ini adalah untuk mengetahui lebih lanjut mekanisme yang mendasari pengaruh paparan kronik pestisida organofosfat terhadap fungsi sistem saraf pusat.

Isi

Organofosfat adalah salah satu insektisida yang terdiri dari ester asam fosfat atau asam tiofosfat yang mempunyai efek menghambat penyaluran impuls saraf dengan cara mengikat enzim asetilkolinesterase.^{11,13}



Gambar 1. Struktur pestisida organofosfat¹⁴

Dampak dari penggunaan organofosfat dapat menyebabkan toksisitas pada manusia secara akut (timbul segera setelah pemaparan dosis tunggal atau dosis ganda dalam 24 jam), subkronik (timbul setelah paparan harian berulang selama 3 bulan), maupun kronik (timbul setelah paparan harian berulang selama 2 tahun).¹⁵ Berbagai studi epidemiologi telah membuktikan bahwa individu yang terpapar organofosfat secara akut dalam dosis besar maupun kronik dalam dosis kecil akan mengalami gangguan neurologis jangka panjang. Gangguan-gangguan neurologis tersebut dikenal dengan sebutan *organophosphate-induced chronic neurotoxicity* (OPICN).^{9,12}

Secara lebih spesifik, keracunan organofosfat dapat muncul sebagai sindrom kolinergik akut, sindrom intermediet, *organophosphate induced delayed neuropathy*,

dan chronic *organophosphate-induced neuropsychiatric disorder* (COPIND).¹⁵ Mekanisme dari COPIND tersebut dapat menyebabkan gangguan kognitif seperti gangguan memori, konsentrasi dan proses belajar; gangguan psikiatri seperti kecemasan, depresi, gejala psikotik, dan kelelahan kronis; serta gangguan neurologi seperti neuropati perifer, disfungsi otonom, dan gejala ekstrapiramidal.¹⁶ Gangguan memori yang terjadi akibat paparan kronik organofosfat dapat berupa gangguan pada *recognition memory, spatial memory, visual memory, dan short-term memory*.^{17,18}

Organofosfat yang masuk ke dalam tubuh dapat melewati sawar darah otak sehingga menyebabkan akumulasi asetilkolin pada bagian sistem saraf pusat yang terpengaruh oleh aktivitas kolinergik yaitu korteks, hipotalamus, hipokampus, amigdala, talamus, basal lobus frontal, dan batang otak. Inhibisi asetilkolinesterase oleh organofosfat membentuk ikatan antara enzim dan organofosfat (*enzyme-OP complex*) yang sangat stabil dan lambat terhidrolisis. Ikatan ini menyebabkan asetilkolin tidak dapat berikatan dengan enzim sehingga terjadi akumulasi asetilkolin pada celah sinapsis.¹² Hal ini diperparah dengan sifat ikatan organofosfat yang dapat mengalami proses penguatan ikatan seiring berjalannya waktu hingga mencapai tahap ireversibel. Asetilkolinesterase yang terikat dengan organofosfat secara permanen akan menjadi inaktif selamanya dan fungsinya hanya dapat terpulihkan apabila terdapat enzim baru yang disintesis.¹⁹ Penumpukan asetilkolin mengakibatkan stimulasi berlebihan pada *muscarinic acetylcholine receptor* (mAChR) sehingga menghasilkan eksito-toksitas dan disfungsi mAChR. Hal ini disebabkan pelepasan neurotransmitter eksitatori L-glutamat yang kemudian mengaktifasi reseptor glutamat subtype NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) sehingga membuka kanal ion kalsium.^{12,13}

Peningkatan Ca^{2+} intraseluler juga menyebabkan fusi vesikel neurotransmitter dengan membran presinaps diikuti pelepasan neurotransmitter ke celah sinaps. Transmisi sepanjang sinaps akan dilanjutkan melalui pengikatan neurotransmitter dengan reseptor di membran pasca sinaps.²⁰ Influx kalsium ke dalam sel postsinaptik secara masif akan mengganggu homeostasis sel dan memicu

produksi radikal bebas dan neurodegenerasi otak, kemudian menyebabkan degradasi komponen intraseluler termasuk kerusakan mitokondria sehingga terjadi deplesi ATP dan mengakibatkan hipoksia sistemik berpengaruh terhadap aliran oksigen di otak.^{12,15}

Kondisi hipoksia menyebabkan kematian sel neuron dalam hitungan menit karena otak merupakan bagian yang sangat sensitif terhadap keadaan hipoksia terutama bagian hipokampus dan korteks terutama pada substansia nigra.^{12,21,22} Hipoksia memicu berbagai rangkaian jalur yang menyebabkan penurunan energi dan pelepasan glutamat ke ekstraseluler. Sel neuron dan glia dapat mengalami kematian melalui berbagai sebab seperti eksitotoksitas, edema seluler, stres oksidatif, dan inflamasi.^{20,22} Kerusakan mitokondria juga dapat mengakibatkan peningkatan produksi radikal bebas. Penumpukan radikal bebas seperti *reactive oxygen species* (ROS) menghasilkan stres oksidatif yang menginduksi pelepasan enzim proteolitik dan fragmentasi DNA sehingga memicu apoptosis sel dan berujung pada kematian sel (nekrosis) dan pengaturan ekspresi gen.^{12,13,20,22}

Lesi awal yang ditimbulkan oleh toksitas organofosfat, dapat berlanjut menghasilkan kerusakan sekunder yang progresif melalui kaskade inflamasi dan stres oksidatif. Kondisi ini memicu apoptosis sel saraf lain dan memperluas lesi sehingga mekanisme ini diperkirakan juga berkontribusi menimbulkan dampak kronik neuropsikiatri seperti penurunan memori, sulit konsentrasi dan atensi, gangguan bicara, defisit motorik dan sensorik serta masalah perilaku.^{16,19,23} Organofosfat juga dapat mengganggu transport axonal yang bertanggung jawab terhadap pergerakan lipid, mitokondria, vesikel sinaptik, mRNA, enzim, reseptor protein, *growthfactor*, dan beberapa makromolekul dari badan sel neuron menuju sitoplasma sepanjang akson atau sebaliknya.²⁴

Respon inflamasi berat di sistem saraf pusat yang diakibatkan oleh organofosfat akan mengaktifkan penyangga neurotropik dan proteksi imun oleh mikroglia dan astrosit. Pada awalnya, mikroglia dan astrosit bersama-sama berkontribusi terhadap pelepasan berbagai mediator inflamasi, neuromodulator, dan *growth factor*, namun setelah terjadi kerusakan saraf perifer, fenotip dari mikroglia

mengalami perubahan menjadi proinflamasi yang akan berproliferasi menjadi sangat motil dan fagositik.^{25,26,27}

Saat terjadi kerusakan neuron akibat paparan kronik organofosfat, astrosit akan mengalami aktivasi dan bergerak cepat ke lokasi kerusakan (astrogliosis).^{26,27} Astrogliosis merupakan mekanisme pertahanan otak untuk mencegah kerusakan yang lebih berat.²⁸ Proses ini tidak hanya merupakan proses pasif yang dipicu oleh degenerasi terminal akson, namun juga merupakan proses aktif yang diinisiasi oleh sinyal kerusakan yang dilepaskan oleh neuron yang rusak.^{25,26} Pada aktivasi yang berlebihan, astrosit dapat meningkatkan produksi beberapa zat salah satunya adalah *glial fibrillary acidic protein* (GFAP), yang merupakan petanda terjadinya astrogliosis.²⁸

Glial fibrillary acidic protein adalah protein filamen monomer khusus sebagai perantara utama astrosit dan bertanggung jawab terhadap fungsi-fungsi neurologis pada sawar darah otak.²⁹ Pada kondisi otak yang normal, GFAP tidak dapat terdeteksi. GFAP akan terdeteksi pada kondisi astrogliosis ringan. Semakin berat derajat astrogliosis dan volume kerusakan otak, semakin meningkat ekspresi GFAP.^{30,31} Mekanisme terhadap peningkatan ekspresi GFAP akibat cedera hipoksia karena paparan kronik organofosfat belum jelas diketahui, namun diduga peningkatan glutamat ekstraseluler dapat meningkatkan fosforilasi GFAP.²⁸ Penelitian yang dilakukan oleh Bembea *et al.* (2011) menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kadar GFAP pada serum secara bermakna akibat kerusakan otak sebagai efek terapi *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO). Penelitian tersebut menunjukkan rerata kadar GFAP jaringan otak lebih tinggi dibandingkan rerata kadar GFAP dalam plasma.³¹ Peningkatan GFAP serum dapat diidentifikasi pada kerusakan neuron yang disebabkan oleh penyakit-penyakit yang berhubungan dengan sistem saraf pusat, oleh karena itu GFAP serum dapat juga menjadi indikator pemeriksaan neurotoksisitas pada efek paparan kronik organofosfat.^{23,32,33}

Ringkasan

Organofosfat memiliki efek toksik terhadap sistem saraf pusat. *Cronic organophosphate-induced neuropsychiatric disorders* adalah kumpulan gejala

neuropsikiatri akibat paparan kronik organofosfat tanpa gejala kolinergik. Gejala klinis yang paling sering muncul antara lain gangguan pada memori, konsentrasi, proses belajar, anxietas, depresi, gejala psikotik, kelelahan kronik, disfungsi otonom, serta gejala ekstrapiramidal seperti distonia dan bradikenesia. Salah satu mekanisme kerja organofosfat yaitu dengan menghambat kerja enzim asetilkolinesterase sehingga terjadi penumpukan asetilkolin yang akan mengaktivasi reseptor glutamat subtype MNDA yang dapat mengganggu homeostasis sel. Gangguan homeostasis tersebut memicu produksi radikal bebas dan neurodegenerasi yang akan berpengaruh terhadap aliran oksigen di otak terutama bagian hipokampus dan korteks pada substansia nigra. Kondisi ini mengakibatkan apoptosis sel yang akan mengaktifkan proteksi imun oleh mikroglia dan astrosit. Meningkatnya respon astrosit ke lokasi kerusakan otak dapat meningkatkan ekspresi GFAP serum. Peningkatan GFAP serum tersebut dapat dijadikan indikator kerusakan akibat paparan kronik organofosfat.

Kesimpulan

Individu yang terpapar organofosfat dalam jangka waktu lama akan mengalami gangguan neurologis jangka panjang seperti gangguan kognitif, psikiatri, dan neurologi. Gangguan tersebut disebabkan oleh adanya inhibisi asetilkolinesterase, inflamasi sel neuron, dan gangguan transport aksonal. Kerusakan otak yang diakibatkan oleh paparan kronik organofosfat dapat diukur dengan GFAP serum.

Daftar Pustaka

1. Badan Pusat Statistik. Jumlah petani menurut sektor/subsektor dan jenis kelamin tahun 2013. Jakarta: Badan Pusat Statistik; 2013.
2. Wiadi IN, Muliarta IM. Fluktuasi tekanan darah dan efek performa neurobehavior pada paparan pestisida organofosfat jangka panjang pada remaja di daerah pertanian. *E-Jurnal Med.* 2017; 6(4):63–72.
3. Sembel DT. Toksikologi lingkungan: dampak pencemaran dari berbagai bahan Kimia dalam kehidupan sehari-hari. Yogyakarta: Garuda wachana; 2015.

4. Ameriana M. Perilaku petani sayuran dalam menggunakan pestisida kimia. *JHort*. 2008; 18(1):95–106.
5. World Health Organization. Prevention suicidal behavior: feasibility demonstration projection community interventions for fafer access to pesticides. Geneva: WHO; 2008. [Disitasi 12 September 2018]. Tersedia dari http://www.who.int/mental_health/
6. Intergovernmental Forum on Chemical Safety. Acutely toxic pesticides: initial input on extent of problem and guidance for risk management. Geneva: Intergovernmental Forum on Chemical Safety; 2003. [Disitasi 12 September 2018]. Tersedia dari <http://www.who.int/ifcs/Forums/ForumIV/FIVreport.htm>.
7. Roberts JR, Reigart JR. Recognition and management of pesticide poisonings. Washington: EPA; 2013.
8. Sudarmo S. Pestisida. Yogyakarta: Kanisius; 2007.
9. Terry AV. Functional consequences of repeated organo-phosphate exposure: potential non-cholinergic mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2012;134(3):355–65.
10. Jamal GA, Hansen S, Pilkington A, Buchanan D, Gillham RA, Abdel-Azis M, et al. A clinical neurological, neurophysiological, and neuropsychological study of sheep farmers and dippers exposed to organophosphate pesticides. *Occup Environ Med*. 2002; 59(7):434–41.
11. Farahat TM, Abdel. Neurobehavioural effects among workers occupationally exposed to organophosphorous pesticides. *Occup Environ Med*. 2003; 60: 279–86.
12. Abou-donia MB. Organophosphorus esther-induced neurotoxicity. *Arch Environ Health*. 2003; 58(8):484–97.
13. Chen Y. Neurotoxicology organophosphate-induced brain damage: mechanisms, neuropsychiatric and neurological consequences, and potential therapeutic strategies. *Neurotoxicology*. 2012;33(3):391–400.
14. Kazemi A, Tahmasbi M, Valizadeh R, Naserian AA, Soni A. Organophosphate pesticides: a general review. *Agric Sci Res J*. 2012;2(9):512—22.
15. Halim IA, Erni, Gumay AR, Bakri S, Maharani N, Muniroh M, et al. Effect of chronic organophosphate poisoning on attention deficit and memory impairment. *Hiroshima J Med Sci*. 2018; 67(5):127-33.
16. Lezak M, Howieson D, Bigler E, Tranel D. *Neuropsychological assessment*. Oxford: Oxford University Press; 2012.
17. Mackenzie-Ross SJ, Brewin CR, Curran HV, Furlong CE, Abraham-Smith KM, Harrison V. Neuropsychological and psychiatric functioning in sheep farmers exposed to low levels of organophosphate pesticides. *Neurotoxicology and Teratology*. 2010; 32(4):452–9.
18. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013; 268(2):157-77.
19. Sebastian AC. Cognitive impairment in agricultural workers and nearby residents to pesticides in the coquimbo region of chile. *Elsevier*. 2017;62: 13-9.
20. Starkov AA, Chinopoulos C, Fiskum G. Mitochondrial calcium and oxidative stress as mediators of ischemic brain injury. *Cell Calcium*. 2004; 36(3):257-64.
21. Dinas Kesehatan Kabupaten Karo. Profil kesehatan Kabupaten Karo, Kabanjahe. Karo: Dinkes Kab Karo; 2007.
22. Raodova H, Vokorkova M, Koudelova J. Hypoxiainduced lipid peroxidation in the brain during postnatal ontogenesis. *Physiol Res*. 2012; 43(Suppl 1):89-101.
23. Corral SA, Angel V, Salas N, Zuniga-Venegas L, Gaspar PA, Pancetti F. Cognitive impairment in agricultural workers and nearby residents to pesticides in the coquimbo region of chile. *Neurotoxicol Teratol*. 2017; 62(7):13-9.
24. Salvi RM, Lara DR, Ghisolfi ES, Portela LV, Dias RD, Souza DO. Neuropsychiatric evaluation in subjects chronically exposed to organophosphate pesticides. *Toxicol Sci*. 2003;72(2):267–71.
25. Block L. *Neuroinflammation and pain*. Sweden: Ineko AP; 2014.
26. Ellis A, Bennett DLH. Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain. *BJA*. 2013;111 (1): 26–37.
27. Hurley LL, Tizabi Y. Neuroinflammation, neurodegeneration, and depression. *Neurotox Res*. 2013; 23(2): 131–44.

28. Brahmachari S, Yiu KF, Pahan K. Induction of glial fibrillary acidic protein expression in astrocytes by nitric oxide. *The J Neurosci*. 2006;26(18):4930–9.
29. Foerch. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77(2): 181-4.
30. Burtrum D, Silverstein FS. Hypoxic-ischemic brain injury stimulate glial fibrillary acidic protein mRNA and protein expression in neonatal. *Exp. Neurol*. 1994;126:112-8.
31. Bambea MM, Savage W, Strouse JJ, Schwartz JE, Graham E, Thompson CB, et al. Glial fibrillary acidic protein as a brain injury biomarker in children undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(5):572-9.
32. Voorhees JR, Rohlman DS, Lein PJ, Pieper AA. Neurotoxicity in preclinical models of occupational exposure to Organophosphorus. *Compounds Frontiers in Neuroscience*. 2016; 10(1):590-6.
33. Smulders CJ, Bueters TJ, Vailati S, Kleef RG, Vijverberg HP. Block of neuronal nicotinic acetylcholine receptors by organophosphate insecticides. *Toxicol Sci*. 2004; 82(2): 545–4.