

Markah Paparan, Kerentanan dan Efek pada Penyemprot Pestisida dengan Paparan Utama Klorpirifos

Liem Jen Fuk

Department Kesehatan dan Keselamatan Kerja

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Kristen Krida Wacana

Kota Jakarta Barat, DKI Jakarta, Indonesia

Email: lim.fuk@ukrida.ac.id



Disclosure statement

I have no conflict of interest to disclose regarding the material presented in this presentation



Latar Belakang (1)

- Di Indonesia terdapat +27,6 juta rumah tangga usaha pertanian (SUTAS 2018)
- Untuk membasmi hama pertanian, petani menggunakan pestisida termasuk insektisida
 - Di Indonesia, jumlah pestisida terdaftar meningkat dari 2605 merk (2010) menjadi 3207 merk (2016)
 - Lebih dari separuh insektisida yang digunakan merupakan golongan OP dengan klorpirifos (CPF) merupakan salah satu OP yang sering digunakan



(2)

- Pola penggunaan pestisida:
 - Pestisida multipel
 - Dosis tidak tepat
 - Tidak disertai penggunaan APD yang adekuat
 - Kesadaran akan dampak kesehatan dan pengetahuan tentang cara kerja yang benar masih rendah



(3)

- Dampak kesehatan akibat penggunaan pestisida diantaranya:
 - Gangguan pada sistem saraf pusat dan perifer karena inhibisi enzim asetilkolinesterase
 - Gangguan sistem reproduksi
 - Gangguan tiroid → hormon tiroid berfungsi vital bagi manusia; studi epidemiologis terbatas dan hasil inconklusif
- Besarnya dampak yang ditimbulkan ditentukan diantaranya oleh:
 - *Chemical uptake* → faktor okupasi dan non-okupasi
 - Proses bioaktivasi dan detoksifikasi → dipengaruhi kerja enzim seperti PON-1, AChE dan adanya variasi genetik pada populasi (CYP2B6 dan CYP2C19)



Identifikasi Masalah

1. Penggunaan insektisida CPF di Indonesia belum disertai cara yang benar dan aman sehingga berpotensi terpajan pestisida dosis tinggi
2. Studi yang menempatkan variasi genetik CYP2B6 dan CYP2C19 sebagai markah kerentanan pajanan CPF pada populasi petani di Indonesia belum pernah dilakukan.
3. Studi eksperimental hewan coba memberikan bukti kerusakan tiroid akibat CPF, namun studi epidemiologis yang mengaitkan penggunaan CPF dalam kejadian gangguan tiroid pada manusia masih sangat terbatas dan inkonklusif.



Tujuan Penelitian

- Memperjelas peran pajanan CPF berupa Dosis Pajanan Kumulatif (DPK), PON-1, AChE, TCPy bersama variasi genetik CYP2B6 dan CYP2C19 terhadap kejadian disrupsi tiroid pada penyemprot pestisida

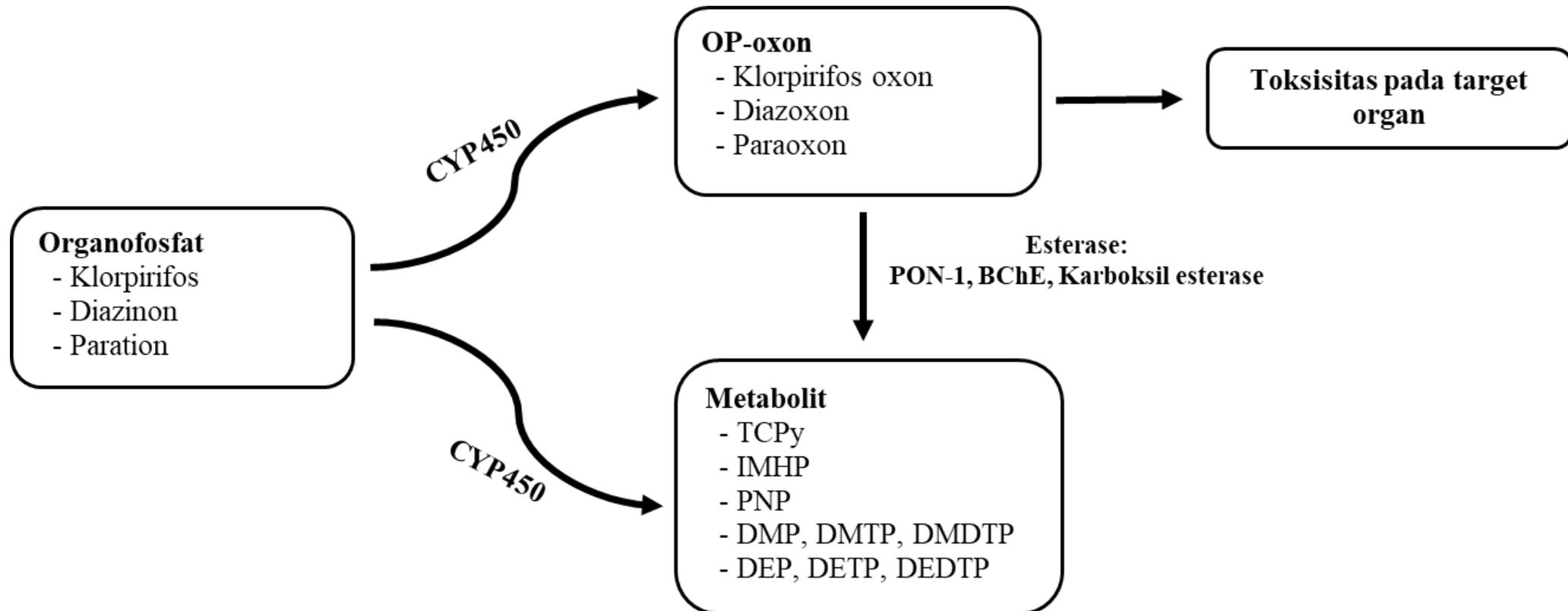


Klorpirifos

- Pestisida golongan organofosfat
- WHO Class II (*Moderately hazardous*) – LD50 pada tikus 135mg/kgBB
- Efek toksik muncul dari bioaktivasi klorpirifos menjadi klorpirifos-oxon
- Kadar puncak dalam 6-24 jam dengan waktu paruh eliminasi 27 jam



Skema biometabolisme OP



Toksisitas CPF

- Efek toksik pajanan CPF tidak ditimbulkan dari senyawa induknya, melainkan berasal dari metabolit CPF.
- Klorpirifos akan mengalami detoksifikasi menjadi 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCPy) dan sebaliknya mengalami bioaktivasi menjadi CPF okson (CPF-O), yang merupakan inhibitor poten terhadap asetilkolinesterase (AChE) dan butirilkolinesterase (BChE).
- Penurunan aktivitas hidrolisis AChE merupakan indikator terjadinya toksisitas dan sejauh ini selalu digunakan sebagai penanda pajanan dan efek.

Perhitungan pajanan kumulatif

$$CE = IL \times D \times F$$

CE = Cumulative exposure

IL (*Daily exposure intensity level*) = dosis pajanan harian

D (Durasi) = jumlah tahun bekerja melakukan aktivitas pengaplikasian pestisida

F (Frekuensi) = jumlah hari kerja per tahun untuk melakukan aktivitas pengaplikasian pestisida

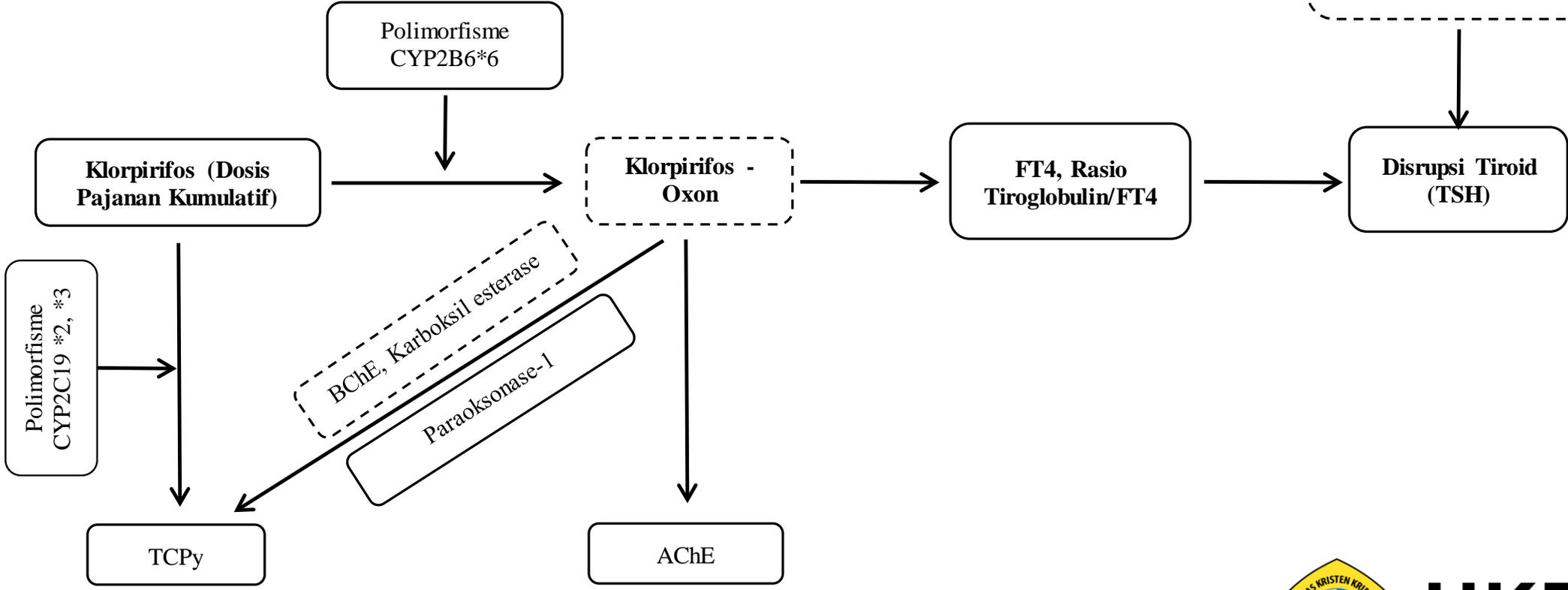
Estimasi dosis pajanan harian (IL) diperhitungkan dengan memberi skor pada parameter berikut:

- Aktivitas penanganan pestisida
- Penggunaan APD
- Higiene personal
- Praktik manajemen tumpahan pestisida

Kerangka Konsep

- Faktor Individu**
- Umur
 - Gender
 - Merokok
 - Status Gizi (IMT)
 - Pendidikan

- Pajanan non okupasi**
- Intake diet goitrogen
 - Residu lingkungan
 - Intake diet tercemar



▭ Variabel yang diteliti
▭ Variabel yang tidak diteliti



Metode Penelitian

- Desain penelitian: *cross-sectional*
- Populasi penelitian
 - Penyemprot pestisida CPF berusia 18-65 tahun di sentra pertanian bawang putih/sayuran di Jawa Tengah
- Kriteria Inklusi
 - Usia 18–65 tahun
 - Terpajan CPF selama bekerja > 1 tahun, minimal selama 1 tahun terakhir
 - *Informed consent*
- Kriteria Eksklusi
 - Gangguan ginjal
 - Gangguan liver
 - Defisiensi yodium sedang/berat
 - Hamil
 - Riwayat gangguan tiroid

Pemeriksaan Laboratorium:

1. Kimia rutin dan parameter tiroid TSH, FT4, Tiroglobulin → oleh Prodia OHC Cikarang
2. Ekskresi Yodium Urin – menggunakan ICP-MS oleh Prodia IndTox Lab
3. Paraoksonase-1 – menggunakan spektrofotometri oleh Prodia IndTox Lab
4. AChE eritrosit – menggunakan fotometri oleh Prodia IndTox Lab
5. TCPy – menggunakan LC-MS-MS oleh Prodia IndTox Lab
6. CYP2B6*6 → menggunakan *TaqMan Assay* oleh Laboratorium Klinik Prodia dan sekuensing Sanger oleh Apical Scientific
7. CYP2C19*2 dan *3 → PCR-RFLP oleh Laboratorium Klinik Prodia



Hasil dan Pembahasan



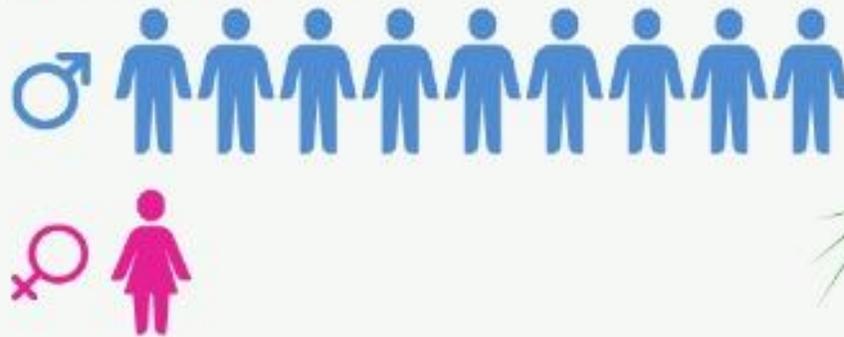
UKRIDA
Universitas Kristen Krida Wacana

Karakteristik Peserta Penelitian

Karakteristik Individu

Rerata Usia : 50 tahun

Jenis Kelamin



Karakteristik Kegiatan Terpajan Pestisida



Masa kerja: 25 tahun
DPK: 25,95 (0,40–136,58)

Liem JF, Mansyur M, Soemarko DS, Kekalih A, Subekti I, Suyatna FD, et al. BMC Public Health. 2021;21:1066.



Karakteristik kegiatan terpajan pestisida

Karakteristik Kegiatan Terpajan Pestisida	Dosis Paparan Kumulatif – (n %)			p ^{mw}
	Gabungan (n = 151)	Tinggi (n = 71)	Rendah (n = 80)	
Luas lahan olahan (hektar)*	0,20 (0,01–0,70)	0,25 (0,03–0,70)	0,15 (0,01–0,50)	0,001
Jumlah lahan yang diolah*	3 (1–13)	4 (1–13)	3 (1–9)	0,021
Total jenis pestisida yang digunakan*	3 (1–6)	3 (1–6)	3 (1–6)	0,014
Pengalaman usaha tani (tahun)*	25 (1–45)	30 (7–45)	25 (1–40)	< 0,001
Durasi kerja harian (jam)*	6 (3–10)	7 (3–10)	6 (4–10)	0,005
Durasi paparan harian (jam)*	0,43 (0,04–2,25)	0,57 (0,14–2,00)	0,30 (0,04–2,25)	< 0,001
Volume campuran yang disemprot (L/hr)*	19,2 (2,3–85,0)	27,2 (7,0–81,6)	14,6 (2,3–85,0)	< 0,001
Jumlah hari aplikasi per tahun*	104 (37–364)	104 (52–364)	73 (37–364)	< 0,001
<i>Intensity level</i> *	11,52 (1,00–23,04)	14,26 (7,52–21,89)	10,37 (1,00–23,04)	< 0,001
Takaran penggunaan				
Tidak sesuai petunjuk	148 (98,0)	71 (100)	77 (96,2)	0,248 [#]
Sesuai petunjuk	3 (2,0)	0 (0)	3 (3,8)	
Waktu aplikasi				
Selain pagi hari	60 (39,7)	23 (32,4)	37 (46,2)	0,082 ^{cs}
Pagi hari	91 (60,3)	48 (67,6)	43 (53,8)	
Jumlah campuran pestisida				
> 3 jenis	44 (29,1)	15 (21,1)	29 (36,2)	0,041 ^{cs}
≤ 3 jenis	107 (70,9)	56 (78,9)	51 (63,8)	
Alat aplikasi				
Engkol (Manual)	35 (23,2)	13 (18,3)	22 (27,5)	0,182 ^{cs}
Batere / motor	116 (76,8)	58 (81,7)	58 (72,5)	

* Median (minimum–maksimum)

mw: Mann-Whitney U test; cs=Chi-square; [#]Fisher's exact





Kegiatan terpajan pestisida

1. Kontak langsung dengan konsentrasi
2. Kontak langsung dengan cairan campuran pestisida
3. Tidak mengenakan APD dengan baik
4. Multipel pestisida



Distribusi Genotip CYP2B6

Genotip	Gabungan (n=151)	Jenis kelamin [#]		p ^{cs}	Dosis Paparan Kumulatif [#]		p ^{cs}
		Perempuan (n=14)	Laki-laki (n=137)		Tinggi (n=71)	Rendah (n=80)	
CYP2B6							
*1/*1	48 (31,8)	5 (35,7)	43 (31,4)	0,866	24 (33,8)	24 (30,0)	0,317
*1/*6	75 (49,7)	6 (42,9)	69 (50,4)		31 (43,7)	44 (55,0)	
*6/*6	28 (18,5)	3 (21,4)	25 (18,2)		16 (22,5)	12 (15,0)	

[#] n (%); cs=Chi-square



Distribusi Genotip CYP2C19

Genotype	Sex group [#]		p ^{cs}	Genotype	Cumulative exposure level [#]		p ^{cs}
	Female (n=14)	Male (n=137)			High (n=71)	Low (n=80)	
AA (*2/*2)	0 (0)	9 (6,6)	0.559	AA (*2/*2)	3 (4,2)	6 (7,5)	0.580
GA (*1/*2)	5 (35,7)	30 (21,9)		GA (*1/*2)	14 (19,7)	21 (26,2)	
GA (*1/*3)	1 (7,1)	10 (7,3)		GA (*1/*3)	6 (8,5)	5 (6,2)	
GG (*1*1)	8 (57,1)	99 (64,2)		GG (*1*1)	48 (67,6)	48 (60,0)	

[#] n (% within sex group)

cs - Chi-square for testing of male and female group

[#] n (% within CEL group)

cs - Chi-square for testing of high and low CEL group

Liem JF, Mansyur M, Malik SG, Suryandari DA, Soemarko DS, Subekti I, et al. Acta Medica Philippina. 2022;56:7-11.



UKRIDA
Universitas Kristen Krida Wacana

Hubungan Variasi Genetik CYP2B6, CYP2C19 dan Markah Paparan CPF

Variasi Genetik		n	p=0,039	TCPy*	p ^{kw}
CYP2B6	*1/*1	41	}	4,53 (0,39–49,12)	} 0,005
	*1/*6	67		2,21 (0,53–22,22)	
	*6/*6	24		1,66 (0,17–20,74)	
CYP2C19	*2/*2	8		2,15 (0,17–15,54)	0,466
	*1/*2	32		1,09 (0,53–22,22)	
	*1/*3	8		4,91 (1,34–30,61)	
	*1/*1	84		2,52 (0,39–49,12)	

* Median (minimum–maksimum) TCPy dalam $\mu\text{g/g}$ kreatinin

kw: *Kruskal Wallis*



Analisis Regresi TCPy dan Kontributor

Kontributor	B	SE (B)	Beta	IK 95%	p
Konstanta	22,613	4,817		13,081 ; 32,145	< 0,001
CYP2B6	-2,658	0,861	-0,241	-4,363 ; -0,953	0,002
Kebiasaan merokok	3,610	1,235	0,237	1,165 ; 6,054	0,004
IMT	-0,573	0,206	-0,218	-0,982 ; -0,164	0,006
DPK	-3,112	1,218	-0,204	-5,522 ; -0,702	0,012
Waktu aplikasi	-3,206	1,279	-0,202	-5,738 ; -0,674	0,014

B = *Parameter estimate*; SE (B) = Standar eror untuk B

$R^2 = 0,243$; R^2 suaian= 0,213

CYP2B6*6: *1/*1 (referensi) atau *1/*6 atau *6/*6

Kebiasaan merokok: merokok (referensi) atau tidak merokok

Indeks massa tubuh dalam kg/m^2 (numerik)

DPK: tinggi (referensi) atau rendah

Waktu aplikasi: selain pagi hari (referensi) atau selalu pagi hari



Analisis Regresi TSH dan Kontributor



Kontributor	B	SE (B)	Beta	IK 95%	p
Konstanta	1,945	0,338		1,278 ; 2,613	< 0,001
Rasio Tg/FT4	0,068	0,010	0,449	0,048 ; 0,088	< 0,001
DPK	-0,582	0,180	-0,218	-0,938 ; -0,226	0,002
Hari setelah aplikasi	0,158	0,051	0,201	0,056 ; 0,259	0,003
EYU	-0,002	0,001	-0,149	-0,003 ; <-0,001	0,026
FT4	-0,385	0,179	-0,144	-0,738 ; -0,032	0,033

B = *Parameter estimate*; SE (B) = Standar error untuk B
 $R^2 = 0,377$; R^2 suaian= 0,356



Simpulan dan Saran



UKRIDA
Universitas Kristen Krida Wacana

Simpulan

- Karakteristik penyemprot pestisida dengan pajanan utama CPF adalah tingginya proporsi praktik penggunaan pestisida gabungan dengan kekerapan kontak langsung terhadap pestisida, rendahnya frekuensi penggunaan APD, disertai tingginya volume pestisida yang disemprotkan dan lahan olahan yang luas.
- Dosis pajanan kumulatif berpengaruh positif terhadap TCPy, sebaliknya DPK berpengaruh negatif terhadap aktivitas AChE, menunjukkan hubungan dosis-respons akibat pajanan CPF.
- Variasi genetik CYP2B6*6 memengaruhi kadar TCPy berupa kadar lebih rendah pada penyemprot pestisida dengan pajanan utama CPF, menunjukkan potensi variasi genetik CYP2B6*6 sebagai markah kerentanan pajanan CPF.
- Dosis pajanan kumulatif berpengaruh positif terhadap kadar TSH dan rasio tiroglobulin/FT4, mengindikasikan ketidakseimbangan hormonal sebagai indikator terjadinya disrupsi pada fungsi tiroid.



Saran (1)

- **Untuk Praktik Pertanian**

- Agar terhindar dari gangguan kesehatan, petani penyemprot pestisida perlu menerapkan praktik kerja aman selama menangani pestisida. Praktik penggunaan pestisida oleh petani dinasihatkan agar sesuai aturan pakai, menggunakan alat pelindung diri yang sesuai, dan mengenakan pakaian kerja lengan panjang dan celana panjang saat menyemprot pestisida. Selain itu perlu juga melakukan upaya kebersihan diri dengan segera cuci tangan, mandi dan mengganti pakaian setelah terpajan pestisida, serta mempraktikkan gaya hidup sehat.



Saran (2)

- **Untuk Penyusunan Kebijakan**

- Pemerintah perlu terlibat dalam upaya perlindungan kesehatan bagi petani dari akibat buruk penggunaan pestisida termasuk melalui pendidikan publik secara lintas sektor
- Perlu pembaruan berkala terhadap regulasi sesuai ketersediaan informasi berbasis bukti dan memberikan pedoman dan standar penggunaan pestisida kimia khususnya klorpirifos.
- Peningkatan peran dalam mengusahakan alternatif metode pengendalian hama pertanian yang lebih aman dan memiliki dampak kesehatan yang paling minimal.



Saran (3)

- **Untuk Profesi Kedokteran Okupasi**

- Perlunya implementasi pemeriksaan kesehatan berkala khususnya sehubungan dengan potensi efek berupa disrupsi tiroid yang muncul setelah sekian lama menyemprot pestisida.
- Variasi genetik CYP2B6 dapat bermanfaat dalam memetakan potensi risiko kerentanan genetik dalam kaitannya dengan strategi pengendalian pajanan dan penegakan etiognosis pada individu terpajan CPF.



Saran (4)

- **Untuk Penelitian**

- Penelitian lanjut perlu memperhatikan potensi interaksi penggunaan pestisida kombinasi dan peran status gizi, pola asupan makanan petani, dan residu pestisida pada pangan sebagai faktor yang penting dalam terjadinya gangguan tiroid
- Penelitian lanjut perlu dilakukan untuk membuktikan peran asetilkolin (ACh) dalam mekanisme terjadinya disrupsi tiroid. Studi lanjut juga diperlukan untuk menjelaskan efek langsung pajanan CPF terhadap disrupsi tiroid, terutama untuk membuktikan mekanisme terkait dengan inhibisi reseptor dan sistem transduksi sinyal hormon tiroid.



Terima Kasih



UKRIDA
Universitas Kristen Krida Wacana