

Intoksikasi Organofosfat dengan Krisis Kolinergik Akut, Gejala Peralihan dan Polineuropati Tertunda

Diah Balqis Ikfi Hidayati

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Organofosfat adalah jenis pestisida yang banyak digunakan di dunia. Penggunaan organofosfat secara besar-besaran disektor pertanian akan berakibat pada kesehatan petani itu sendiri. Penggunaan organofosfat sering tidak proporsional terutama bila terjadi serangan hama atau setelah hujan. Kondisi ini diperparah dengan ketidakpedulian petani terhadap bahaya pestisida yang dapat meracuni petani, keluarga, dan lingkungannya. Keracunan akibat senyawa ini merupakan masalah kesehatan masyarakat yang sering terjadi di sektor pertanian. Zat neurotoksik yang terkandung dalam organofosfat dapat menyebabkan munculnya sindrom neurologis khas yang berdasarkan onsetnya dibagi menjadi tiga jenis tahapan yang berbeda, yaitu krisis kolinergik akut, gejala peralihan dan polineuropati tertunda. Gejala-gejala tersebut dapat berakibat fatal hingga bisa menyebabkan kematian. Untuk mencegah terjadinya komplikasi perlu dilakukan penanganan yang tepat terhadap kasus keracunan pestisida dengan pemberian terapi farmakologi berupa atropin dan/atau oximes.

Kata kunci: gejala peralihan, krisis kolinergik akut, organofosfat, polineuropati tertunda

Organophosphate Intoxication with Acute Cholinergic Crisis, Intermediate Syndrome and Organophosphate-Induced Delayed Polyneuropathy

Abstract

Organophosphate is a type of pesticide that is widely used in the world. The use of organophosphate in large quantities will bring an impact for farmer's health. The use of organophosphate often disproportionate especially when pest attacked or after rain. This condition is getting worse by farmer's indifference about the harmful effect of pesticide that can poison farmers, families and environment. Intoxication caused by this agent is a public health problem that often occurs in agricultural sector. Neurotoxic substances contained in organophosphates can cause neurological syndromes based on onset which divided into three different types, acute cholinergic crisis, intermediate syndrome and organophosphate-induced delayed polyneuropathy. These symptoms can be fatal and can cause death. To avoid risk, proper handling of pesticide intoxication is necessary with the help of pharmacological therapy consisting of atropine and/or oximes.

Keywords: acute cholinergic crisis, delayed polyneuropathy, intermediate syndrome, organophosphate.

Korespondensi: Diah Balqis Ikfi Hidayati | Perum. Kopkar Dwi Karya D1/06 Way Pengubuan, Lampung Tengah | HP 082178037411 | e-mail: diahbalqis@gmail.com

Pendahuluan

Keracunan organofosfat (OP) merupakan masalah utama kesehatan global dengan satu juta kecelakaan serius dan dua juta kasus keracunan bunuh diri setiap tahunnya. Di antaranya, 200.000 orang meninggal, dengan sebagian besar kematian terjadi di negara-negara berkembang.¹ Petani merupakan kelompok kerja terbesar yang ada di negara berkembang, khususnya Indonesia. Angkatan kerja yang bekerja di sektor pertanian berjumlah sekitar 40%. Untuk meningkatkan hasil pertanian dilakukan penerapan berbagai teknologi, antara lain penggunaan agrokimia (bahan kimia sintetik) berupa pestisida. Pestisida diperkenalkan secara besar-besaran dalam hal pengendalian hama maupun pemupukan tanaman. Penggunaan pestisida yang tidak terkendali akan berdampak pada

kesehatan petani itu sendiri dan lingkungan pada umumnya. Pada tahun 2000 banyak dilakukan penelitian terhadap para pekerja atau penduduk yang memiliki riwayat kontak dengan pestisida. Dari penelitian tersebut diperoleh gambaran prevalensi keracunan tingkat sedang sampai berat disebabkan karena pekerjaan, yaitu antara 8,5% sampai 50%.²

Data prevalensi keracunan OP di Indonesia sangat terbatas. Kementerian Kesehatan pada tahun 1997 mengeluarkan data terkait pemantauan keracunan pestisida OP berdasarkan kadar kolinesterase. Data tersebut menunjukkan 61,82% petani mempunyai aktivitas kolinesterase normal, 1,3% keracunan berat, 9,98% keracunan sedang dan 26,89% keracunan ringan.³

Organofosfat pertama kali dikenalkan pada tahun 1854 namun toksisitasnya tidak diketahui hingga tahun 1931. Insektisida OP pertama yang diluncurkan adalah *Tetraethyl Pyrophosphate* (TEPP). TEPP dikembangkan di Jerman sebagai pengganti nikotin selama perang dunia kedua. Kemudian Schrader menemukan parathion pada tahun 1944 yang menjadikan OP sebagai kelompok pestisida terbesar dan paling serbaguna pada saat ini.⁴

Insektisida OP semakin populer selama setengah abad terakhir karena dua faktor utama, yaitu sedikitnya residu yang tertinggal pada lingkungan dan resistensi yang lebih rendah pada serangga dibandingkan dengan insektisida lain. Saat ini ratusan OP tersedia di pasar untuk digunakan sebagai insektisida. Organofosfat mewakili 50% insektisida yang ada di dunia.⁵

Senyawa OP berguna untuk meningkatkan hasil produk pertanian dengan membunuh vektor penyakit tertentu pada tanaman. Sayangnya, OP juga merupakan penyebab penting dalam keracunan bunuh diri atau kecelakaan. Senyawa OP yang banyak digunakan di sektor pertanian merupakan racun yang kuat dan memiliki selektivitas yang kurang terhadap spesies sehingga menjadi ancaman bagi kesehatan spesies yang bukan menjadi targetnya (hewan bertulang belakang seperti ikan, burung, cicak, dan mamalia). Tergantung pada dosis dan lamanya paparan, insektisida ini dapat mempengaruhi berbagai organ tubuh dan sistem (sistem saraf, pencernaan, kardiovaskular, pernapasan, reproduksi, endokrin, imun, dan lain-lain). Maka dari itu, senyawa OP dikaitkan dengan masalah kesehatan masyarakat yang penting khususnya pada petani. Dengan meningkatnya penggunaan pestisida di sektor pertanian, meningkat pula resiko keracunan pada pekerja pertanian dan manufaktur yang terlibat di dalamnya.^{5,6}

Isi

Organofosfat merupakan agen antikolinesterase yang bekerja dengan cara menginaktivasi enzim *acetylcholinesterase* (AChE). Senyawa OP berasal dari turunan asam organik yang mengandung fosfor. Organofosfat yang menghambat AChE adalah ester fosfat atau asam fosfonat. Terdapat lima bahan aktif OP yang tergolong dalam kelas Ib (*Highly*

hazardous) yaitu diklorovos, metil oksidemeton, metidation dan kadusafos. Beberapa lainnya tergolong dalam kelas II (*Moderately hazardous*) yaitu aseptat, diazinon, dimetoat, etion, fenitroton, fentoin, fentoat, kloropirifos, piraklofos, piridatentoin.^{1,5,7}

Organofosfat dapat menghambat kerja enzim karboksilat esterase, AChE, dan pseudo-kolinesterase secara *irreversibel* sehingga menghasilkan akumulasi asetilkolin pada sinapsis muskarinik, nikotinik, dan sistem saraf pusat. Asetilkolinesterase terdapat pada *gray matter* sistem saraf pusat, ganglion simpatikum, *myoneural junctions*, dan eritrosit. Pseudo-kolinesterase (*butyrylcholinesterase*) terdapat di *white matter* sistem saraf pusat, plasma, pankreas, hati, dan mukosa usus.⁸

Inaktivasi asetilkolin (ACh) terjadi karena terbentuknya ikatan di dua daerah yang berbeda pada enzim kolinesterase. Daerah anionik dari enzim kolinesterase berikatan dengan atom nitrogen kuarterner ACh dan daerah esterik berikatan dengan gugus karboksil ACh. Hal ini menghasilkan pembentukan kompleks asetilkolin-kolinesterase. Kompleks tersebut akan melepaskan kolin dan kolinesterase asetat. Apabila terjadi keracunan, radikal fosfat yang berasal dari senyawa OP akan berikatan dengan daerah esterik kolinesterase sehingga akan menginaktivasi fosforilasi enzim. Dengan tidak terbentuknya asetilkolinesterase maka akan terjadi kelebihan asetilkolin bebas yang terus-menerus dan berkepanjangan di dalam sistem saraf otonom, neuromuskular, dan sistem saraf pusat yang akan menimbulkan berbagai macam gejala klinis.⁸

Asetilkolin menstimulasi reseptor muskarinik dan nikotinik yang mengakibatkan sindrom kolinergik termasuk sekresi paru yang berlebihan, kelemahan otot, dan depresi sistem saraf pusat. Pemulihan enzim AChE terjadi secara perlahan dengan refosforilasi spontan enzim dan sintesis enzim baru. Proses pemulihan tersebut memiliki laju kecepatan 1% per hari. Pemulihan cepat dapat dilakukan dengan bantuan agen farmakologi seperti oximes.⁹

Finkelstein melaporkan bahwa inhibisi AChE bersifat selektif secara regional. Penurunan paling signifikan diamati pada neocerebellum, nukleus talamus, dan korteks. Ada pula esterase lain di otak dan medula spinalis

yang disebut *neurotoxic esterase* (NTE). Organofosfat dapat memicu fosforilasi NTE. Kadar enzim yang menurun diyakini akan menyebabkan *delayed-neurotoxicity*. Level inhibisi yang tinggi pada NTE (70-80%) diperlukan untuk neurotoksisitas.^{10,11}

Langkah selanjutnya adalah degenerasi dari enzim yang terfosforilasi. Senyawa yang tidak terfosforilasi tidak akan menyebabkan polineuropati. Jumlah dan jenis OP yang dikonsumsi menentukan perkembangan polineuropati. Maka dari itu, keracunan OP akan mengakibatkan manifestasi neurologis yang berdasarkan onsetnya dibagi menjadi tiga sindrom utama yang berbeda, yaitu krisis kolinergik akut, *intermediate myasthenia syndrome* (IMS) dan *organophosphate induced delayed polyneuropathy* (OPIDPN).^{12,13,14}

Pada krisis kolinergik akut terjadi peningkatan aktivitas muskarinik parasimpatis sehingga menghasilkan manifestasi klinis berupa SLUDGE (*salivation, lacrimation, urination, defecation, gastric secretions, and emesis*) atau DUMBBELS (*defecation, urination, miosis, bronchorrhea, bradycardia, emesis, lacrimation, salivation*). Kelebihan stimulasi nikotinik di *neuromuscular junction* menyebabkan depolarisasi cepat dengan fasikulasi otot diikuti oleh blokade reseptor yang mengakibatkan kelemahan atau kelumpuhan. Kelumpuhan dapat terjadi selama berlangsungnya sindrom kolinergik akut atau beberapa hari setelah sindrom kolinergik akut. Kelumpuhan dapat menyebabkan gagal napas. Hal tersebut menjadi penyebab kematian umum dalam keracunan OP. Kelumpuhan biasanya sembuh dalam waktu 48-72 jam tetapi pemulihan klinis dapat memakan waktu satu minggu setelah paparan. Efek sistem saraf pusat berasal dari stimulasi nikotinik dan stimulasi muskarinik di otak. Gejala yang dilaporkan berupa agitasi, depresi, koma, dan kejang.^{1,8}

Setelah resolusi efek kolinergik dalam krisis kolinergik akut, sindrom seperti *myasthenia* dapat terjadi karena aksi ACh yang berkepanjangan pada reseptor nikotinik. Hal ini disebut *intermediate myasthenic syndrome* (IMS). Kejadian IMS dilaporkan pada 20% pasien dengan keracunan OP. Gejala biasanya terjadi 1 hingga 3 hari setelah krisis kolinergik akut.¹⁵

Kelemahan otot pada IMS muncul dalam tiga kategori otot berikut: (1) otot-otot fleksor

leher dan otot tungkai proksimal; (2) otot yang dipersarafi oleh saraf kranial motorik dan/atau (3) otot pernapasan. Insufisiensi pernapasan dapat ditandai yang membutuhkan dukungan ventilasi. Refleks tendon dalam biasanya tidak ada. Studi EMG menunjukkan defek post sinaptik.¹³

Intermediate myasthenia syndrome yang ringan dapat pulih dalam waktu 2-7 hari dan memiliki prognosis yang baik. Pasien IMS parah dengan kelumpuhan pernapasan membutuhkan intubasi endotrakeal segera dan ventilasi mekanik karena gagal napas bisa berakibat fatal. Belum ada terapi khusus yang terbukti bermanfaat. Atropin tidak efektif pada sindrom ini. Pemulihan penuh dapat terjadi selama 4-18 hari. Pemulihan kelemahan otot pernapasan dan otot ekstremitas proksimal membutuhkan waktu lebih lama.¹³

Intermediate myasthenia syndrome dibedakan dari krisis kolinergik akut oleh tidak adanya gejala muskarinik lainnya dan kurangnya respons terhadap atropin. Hal ini juga dibedakan dari OPIDPN dalam hal mempengaruhi otot distal, saraf kranial, dan otot pernapasan.¹⁵

Organophosphate induced delayed polyneuropathy adalah hasil dari fosforilasi dan degenerasi NTE yang ada di otak, medula spinalis, dan saraf perifer. Gejala OPIDPN muncul 1-4 minggu setelah paparan, lama setelah gejala kolinergik menghilang. Gejala awal yang muncul ialah parestesia dan nyeri betis yang diikuti dengan kelemahan pada otot-otot distal kaki selama dua minggu. Keterlibatan klinis jalur kortikospinal dan *dorsal column* akan terlihat ketika neuropati perifer membaik. Tidak ada perawatan khusus saat ini yang tersedia untuk OPIDPN. Seiring waktu pasien dapat memperoleh kembali beberapa fungsinya. Perubahan neurobehavioral lainnya dan beberapa gejala ekstrapiramidal juga dilaporkan sebagai gejala sisa yang bertahan setelah penghentian paparan.¹⁵

Diagnosis keracunan OP dibuat atas dasar klinis yang berasal dari anamnesis paparan terhadap OP dan gambaran klinis kelebihan kolinergik. Pemeriksaan baku emas keracunan OP didasarkan pada pengukuran aktivitas kolinesterase. Walaupun kadar eritrosit dan plasma (pseudo) kolinesterase keduanya dapat digunakan, tes eritrosit kolinesterase lebih akurat dari dua pengukuran

karena mencerminkan bahwa AChE yang ditemukan lebih baik dalam sinapsis saraf. Di sisi lain, plasma kolinesterase lebih mudah untuk diuji dan mudah tersedia.¹⁶

World Health Organization (WHO) dan Eddleston menekan pembatasan penggunaan pestisida kelas I (sangat beracun). Mereka mendesak larangan atau pembatasan penggunaan pestisida kelas I dan pengurangan penggunaan pestisida ke dosis minimal yang kurang berbahaya.^{16,17}

Manajemen akut selama krisis kolinergik akut adalah terapi medis dengan obat-obatan termasuk atropin, pralidoksim (PAM), dan benzodiazepin.¹⁸ Tindakan awal yang dilakukan adalah menjauhkan pasien dari sumber kontaminasi, terutama dari tempat paparan inhalasi. Pakaian yang terkontaminasi harus dilepas dan kulit harus dicuci dengan air dan sabun alkali.⁸

Dalam hal keracunan oral yang masuk ke lambung harus diberikan kalium permanganat 1-3% atau natrium bikarbonat 0,5%. Bilas lambung dapat membantu bahkan berjam-jam setelah konsumsi. Dekontaminasi gastrointestinal harus mencakup penggunaan *charcoal*.⁷

Terapi awal penggunaan atropin sebagai penangkal untuk melawan efek muskarinik ACh, terutama dalam efeknya mengatasi sekresi bronkial. Atropin tidak memiliki efek pada *neuromuscular junction*. Atropin dapat melintasi sawar darah otak dan melawan efek kelebihan ACh pada sistem ekstrapiramidal. Jadi, atropinisasi adalah mode pengobatan yang paling penting selama krisis kolinergik akut. Jadwal pemberian atropin dapat diberikan sebanyak 30. Jika atropinisasi telah dicapai, harus dipertahankan selama 3-5 hari, tergantung pada senyawa yang terlibat. Titik akhir atropinisasi adalah sekresi paru. Takikardia dan midriasis tidak boleh digunakan untuk membatasi atau menghentikan dosis atropin berikutnya. Rekomendasi dosis inisial atropin adalah 2-5 mg IV pada orang dewasa atau 0,05 mg/kgBB pada anak-anak. Dosis tersebut harus diberikan selama 3-5 menit sampai sekret paru hilang. Alternatif untuk dosis berulang atropin adalah infus kontinu (0,02-0,08 mg/kgBB/jam) setelah bolus awal diberikan.¹

Glikopirolat dapat menjadi alternatif pengganti atropin jika pasien mengalami

delirium atau agitasi. Glikopirolat tidak menembus sawar darah otak sehingga tidak akan menyebabkan toksik, tetapi tidak dapat membersihkan sekret paru seefektif atropin.¹⁴

Reaktor kolinesterase (Oximes) secara teori efektif sebagai penangkal keracunan OP pada fase *intermediate syndrome*. Oximes bekerja dengan menghilangkan kelompok fosforil dari enzim AChE yang dihambat sehingga menghasilkan pengaktifan enzim kembali. Jika diberikan sebelum degenerasi (penghambatan permanen enzim kolinesterase), oximes umumnya efektif untuk perawatan dalam membalikkan tanda-tanda nikotinik. Pralidoxime (PAM) adalah jenis oxime yang paling banyak digunakan di dunia. Namun, meta-analisis beragam uji coba tidak meyakinkan dalam pembuktian kemanjuran PAM.^{18,19} Sayangnya, dalam uji coba yang dianalisis tersebut, PAM digunakan dalam dosis yang lebih rendah dari yang direkomendasikan oleh WHO.²⁰ Sebuah percobaan di India baru-baru ini dilaporkan menunjukkan efek menguntungkan dengan PAM dosis tinggi pada pasien dengan keracunan OP cukup parah, terutama ketika diberikan dalam 2,5 jam paparan.²¹ Dosis awal adalah 2 g PAM (seperti garam iodida) diikuti oleh 1 g setiap jam melalui infus selama 48 jam, lalu 1 g setiap 4 jam sampai pemulihan.¹⁴

Kejang akibat keracunan OP jarang terjadi. Kejang pada keracunan pestisida terjadi pada sebanyak 13% pasien.¹ Kejang akibat keracunan OP diduga diprakarsai oleh peningkatan level ACh dan responsivitas atropin. Aktivitas kejang yang sedang berlangsung terjadi karena pelepasan glutamat dan tidak responsif terhadap atropin. Diazepam dapat digunakan untuk mempotensiasi efek *gammaaminobutyrate* (GABA) dan memfasilitasi neurotransmisi GABA *inhibitor*. Dosis yang biasa diberikan adalah 5-15 mg IV setiap 5 hingga 10 menit sesuai kebutuhan.²²

Ringkasan

Organofosfat merupakan insektisida ester asam fosfat atau asam tiofosfat yang bersifat paling toksik secara akut terhadap binatang bertulang belakang seperti ikan, burung, cicak dan mamalia. Pestisida jenis ini memiliki efek blokade terhadap penyaluran

impuls saraf dengan cara mengikat enzim AChE. Akibat ikatan tersebut, level ACh bebas akan meningkat pada sistem saraf otonom, neuromuskular, dan sistem saraf pusat sehingga akan menghasilkan efek nikotinik dan muskarinik yang mengakibatkan munculnya manifestasi klinis khas yaitu sindrom kolinergik akut, *intermediate syndrome*, dan OPIDPN. Dalam pengobatan keracunan OP, khususnya pada krisis kolinergik akut dapat diberikan terapi farmakologi menggunakan atropin dan oximes dapat diberikan pada *intermediate syndrome* serta diazepam untuk mengatasi kejang.

Simpulan

Keracunan OP dapat mengakibatkan munculnya manifestasi neurologi yang khas berupa krisis kolinergik akut, *intermediate syndrome*, dan OPIDPN. Pada krisis kolinergik akut diperlukan terapi kegawatdaruratan segera untuk mencegah kematian. Pada *intermediate syndrome* dan OPIDPN diperlukan *follow-up* lebih lanjut untuk mencegah perkembangan gejala menjadi komplikasi. Oleh karena itu, tenaga medis harus mengetahui dan waspada akan manifestasi klinis, komplikasi, dan penanganannya.

Daftar Pustaka

1. Rusyniak DE, Nanagas KA. Organophosphate poisoning. *Semin Neurol*. 2004; 24:197-204.
2. Prijanto TB, Nurjazuli, Sulistiyani. Analisis faktor resiko keracunan organofosfat pada keluarga petani hortikultura di Kecamatan Ngablak Kabupaten Magelang. *J Kesehat Lingk Indones*. 2009; 8(2):73-8.
3. Raini M. Toksikologi pestisida dan penanganan akibat keracunan pestisida. *Media Litbang Kesehatan*. 2007; 17(3): 10-8.
4. Besser R, Gutmann L. Dalam: Vinken PJ, Bruyn GW: Intoxications of the nervous system. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier; 1994. hlm. 151-182.
5. Gupta RC dan Milatovic D. Insecticides. *Biomarkers in Toxicology*. Elsevier; 2014. hlm. 23.
6. Raini M. Toksikologi pestisida dan penanganan akibat keracunan pestisida. *Media Litbang Kesehatan*. 2007; 17(3):10-8.
7. Azazh H. Sever organophosphate poisoning with delayed cholinergic crisis, intermediate syndrome and organophosphate induced delayed polyneuropathy on succession. *Ethiop J Health Sci*. 2011; 21(3):203-8.
8. Sinha PK dan Sharma A. Organophosphate poisoning: a review. *Med J Indones*. 2003; 12(2):120-6.
9. Singh S, Sharma N. Neurological syndromes following organophosphate poisoning. *Neurol India*. 2000; 48:308-13.
10. Finkelstein Y, Taitelman V, Biegan. A CNS involvement in acute organophosphate poisoning. *Ital J Neurol Sci*. 1988; 9:437-46.
11. Aldridge WN, Johnson MK. Side effects of organophosphorus compounds. Delayed neurotoxicity. *Bulletin of World Health Org*. 1971; 44:259-63.
12. Lotti M, Beaker CE, Aminott MJ. Organophosphate polyneuropathy: pathogenesis and prevention. *Neurology*. 1984; 34:658-62.
13. Senanayake N, Karallieddee L. Neurotoxic effects of organophosphorous insecticides. *N Eng J Med*. 1987; 316:761-3.
14. Oh SJ. Treatment and management of disorders of the neuromuscular junction. Elsevier; 2011. hlm. 337-9.
15. Wadia RS, Sadagopan C, Amin RB. Neurological manifestations of organophosphorous insecticide poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974; 37:841-7.
16. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systemic review of clinical trials. *Q J Med*. 2002; 95(5):275-83.
17. Wadia RS. Treatment of organophosphate poisoning. *Indian J Crit Care Med*. 2003; 7:85-7.
18. Peter JV, Moran JL, Graham P. Oxime therapy and outcomes in human organophosphate poisoning: an evaluation using meta-analytic techniques. *Crit Care Med* 2006; 34:502-10.
19. Buchley NA, Eddleston M, Szinicz L. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* CDO05085; 2005.
20. Aggarwal P, Jamshed N. What's new in emergencies, trauma, and shock? Snake envenomation and organophosphate poisoning in the emergency department. *J Emerg Trauma Shock*. 2008; 1:59-62.
21. Pawar KS, Bhoite RR, Pillary CP. Continuous pralidoxime infusion versus repeated

- bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006; 368:2136-41.
22. Wadi RS, Chitra S, Amin RB. Electrophysiological studies in acute organophosphate poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987; 50:1442-48.