

Pengaruh Paparan Organofosfat pada masa Kehamilan dengan Kejadian Autisme pada Anak di Lingkungan Agrikultural

Annisa Rusfiana¹, Rodiani²

¹Mahasiswa Profesi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Kandungan dan Kebidanan, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Indonesia merupakan salah satu negara agraris tropis dimana jumlah lapangan pekerjaan terbanyak adalah sektor Pertanian, Kehutanan dan Perikanan dengan persentase sebesar 30,46 persen atau sebanyak 38,70 juta orang. Organofosfat adalah pestisida penghambat kolinesterase insektisida yang saat ini terutama digunakan di bidang pertanian. Penggunaan pestisida yang tidak sesuai dengan aturan dapat membahayakan kesehatan manusia dan lingkungan. Dampak negatif akibat penggunaan organofosfat adalah gangguan sistem saraf, termasuk gangguan kognitif dan psikomotor, degenerasi saraf, serta gangguan perkembangan sel-sel saraf. Pada masa prenatal, organofosfat dapat melewati *barrier* plasenta. Hal ini mempengaruhi peningkatan risiko kelainan perkembangan pervasif serta penundaan perkembangan mental pada usia 2-3 tahun, gangguan perilaku emosional dan gangguan pengembangan sel neuronal melalui berbagai mekanisme nonkolinergik seperti terganggunya berbagai jenis proses selular, pengaturan regulasi neurotransmitter serotonin dan stress oksidatif. Sedangkan paparan postnatal terkait dengan masalah perilaku, memori jangka pendek, dan keterampilan motorik yang lebih buruk serta waktu respon reaksi yang lebih lama dibandingkan dengan anak-anak yang tidak terpapar. Paparan pestisida organofosfat selama masa kehamilan terutama pada trimester pertama dan kedua dapat mempengaruhi perkembangan otak yang meningkatkan insiden terjadinya penyakit autisme pada anak.

Kata kunci: Autisme, Kehamilan, Organofosfat

The Effect of Organophosphate Exposure during Pregnancy to Autism Disorder in Children at Agricultural Area

Abstract

Indonesia is one of the tropical agrarian countries where the largest jobs is in the sectors of Agriculture, Forestry and Fisheries to 30.46 percent or as much as 38.70 million workers. Organophosphate is an insecticide cholinesterase inhibiting pesticide which is currently used in agriculture. The use of pesticides that are not in accordance with the rules can endanger human health and the environment. Negative impacts due to the use of organophosphates are disorders of the nervous system, including cognitive and psychomotor disorders, nerve degeneration, and impaired development of nerve cells. In the prenatal period organophosphates can cross the placental barrier. This affects the increased risk of pervasive developmental disorders and delays in mental development at the age of 2-3 years, emotional behavior disorders and disorders of neuronal cell development through various noncholinergic mechanisms such as disruption of various types of cellular processes, regulation of regulation of serotonin neurotransmitters and oxidative stress. Whereas postnatal exposure is related to behavioral problems, short-term memory, and worse motor skills and longer reaction time compared to children who are not exposed. Exposure to organophosphate pesticides during pregnancy, especially in the first and second trimesters can affect brain development which increases the incidence of autism in children.

Keywords : Autism, Pregnancy, Organophosphate

Korespondensi: Annisa Rusfiana, alamat Jl. Abdul Muis IX, Gedung Meneng, Rajabasa, Bandarlampung, HP 08561260027, email ichafiana@gmail.com

Pendahuluan

Indonesia merupakan salah satu negara agraris dimana sebagian besar mata pencaharian penduduk Indonesia adalah di bidang pertanian. Menurut data Badan Pusat Statistik, tahun 2018 jumlah pekerja di Indonesia sebanyak 127,07 juta orang. Dari angka tersebut, lapangan pekerjaan terbanyak adalah sektor pertanian, kehutanan dan

perikanan dengan persentase sebesar 30,46 persen atau sebanyak 38,70 juta orang.¹

Pada bidang pertanian, tuntutan untuk mendapatkan hasil yang berkualitas secara cepat, menyebabkan petani menggunakan pestisida untuk membasmi hama dan gulma dalam meningkatkan hasil produksi.² Pestisida direkomendasikan dalam bidang pertanian adalah golongan organofosfat karena

kandungannya yang lebih mudah terurai dibandingkan jenis pestisida lain.³

Organofosfat adalah pestisida penghambat kolinesterase insektisida yang saat ini terutama digunakan di bidang pertanian.⁴ Penggunaan pestisida yang tidak sesuai dengan aturan dapat membahayakan kesehatan manusia dan lingkungan. Dampak negatif akibat penggunaan pestisida adalah berefek terhadap sistem saraf, termasuk gangguan kognitif dan psikomotor, degenerasi saraf, serta perkembangan sel-sel saraf pada umur dewasa, dalam kandungan, serta awal kehidupan anak.²

Diagnosis idiopatik autisme membutuhkan bukti gangguan komunikasi verbal dan non-verbal, defisit dalam minat sosial dan interaksi, dan minat yang sempit atau berulang dan gangguan perilaku. Meskipun karakteristik ini menentukan fitur gangguan di seluruh spektrum diagnostik, banyak faktor individu dalam mendiagnosis. Variabilitas ini digambarkan dalam keparahan dan berbagai gejala, dan adanya karakteristik tambahan seperti gangguan kognitif, gejala neuropsikiatrik (emosional dan perilaku), dan gangguan fisik atau biomedis.⁵

Sebuah studi menyebutkan paparan pestisida yang bersifat neurotoksik seperti organochlorine, organophosphate, dan piretroid selama kehamilan berhubungan dengan sindrom autisme.⁶ Studi lain menjelaskan paparan pestisida selama kehamilan berkaitan dengan perkembangan IQ pada masa kanak-kanak, tetapi tidak berkaitan dengan gangguan perilaku yang terkait *attention deficit hyperactivity* (ADHD) maupun gangguan perhatian. Studi epidemiologi lain melaporkan beberapa hubungan paparan pestisida organofosfat selama kehamilan dengan perkembangan saraf, termasuk sifat-sifat yang berkaitan dengan sindrom autisme.^{4,7}

Isi

Pestisida merupakan bahan kimia yang digunakan untuk mengendalikan serangga atau hama yang merugikan manusia.⁴ Pestisida terdiri dari berbagai jenis diantaranya insektisida, herbisida, fungisida, rosentisida, dan fumigan. Insektisida terdiri dari beberapa golongan yaitu organoklorin, organofosfat, karbamat, dan piretroid.³ Organofosfat adalah salah satu insektisida yang terdiri dari ester

asam fosfat atau asam tiofosfat.⁴ Pestisida ini merupakan racun pembasmi serangga yang paling toksik terhadap binatang bertulang belakang seperti ikan, burung, cicak dan mamalia. Pestisida ini mempunyai efek menghambat penyaluran impuls saraf dengan mengikat enzim asetilkolinesterase. Pestisida yang termasuk ke dalam golongan organofosfat antara lain: Azinophosmethyl, Chloryfos, Demeton Methyl, Dichlorovos, Dimethoat, Disulfoton, Ethion, Palathion, Malathion, Parathion, Diazinon dan Chlorpyrifos.⁸

Paparan pestisida pada manusia dapat melalui beberapa cara di antaranya melalui makanan, minuman, oral, dermal, atau inhalasi. Risiko akibat paparan sangat tergantung pada cara masuk serta frekuensi, durasi, dan kategori kimia dari jenis pestisida yang digunakan.⁹ Sebuah studi melaporkan adanya gejala toksisitas organofosfat yaitu gejala sakit kepala, meningkatnya produksi kelenjar keringat, pupil miosis, konjungtiva hiperemis, sesak nafas, bradikardi, mual, muntah, kontraksi otot, emosi, insomnia, ataksia dan kecemasan sebagai toksisitas akut dan tremor sebagai toksisitas kronis.^{10,11} Gejala toksisitas organofosfat dapat ditentukan sesuai akumulasi organofosfat dalam tubuh. Jumlah organofosfat yang berlebihan dalam sinaps perifer dapat menyebabkan aktivasi simpatik dan saraf parasimpatik sehingga neurotoksisitas seperti tremor akan muncul.¹⁰

Secara teoritis, paparan organofosfat yang bisa diukur dari frekuensi, durasi dan konsentrasi organofosfat dapat mempengaruhi sistem saraf sentral dan menyebabkan tremor. Hidrolisis organofosfat sangat lambat, kadang-kadang tidak dapat dihidrolisis yang menyebabkan toksisitas kronis. Paparan maksimal dari pestisida adalah 5 jam/hari atau 30 jam/minggu. Menurut *World Health Organisasi* (WHO) durasi paparan pestisida sekitar 5-6 jam/hari dan penilaian kesehatan dilakukan setiap minggu. Jika para pekerja beristirahat selama beberapa minggu dari paparan organofosfat, aktivitas kolinesterase akan normal kembali dalam 3 minggu.¹⁰

Pada masa prenatal paparan organofosfat terhadap janin karena organofosfat dapat melewati *barrier* plasenta. Paparan organofosfat tingkat rendah dapat mempengaruhi perilaku emosional dan pengembangan sel neuronal melalui berbagai

mekanisme nonkolinerjik seperti terganggunya berbagai jenis proses selular, pengaturan regulasi neurotransmitter serotonin dan stress oksidatif. Paparan organofosfat prenatal dikaitkan dengan peningkatan risiko kelainan perkembangan pervasif serta penundaan perkembangan mental pada usia 2-3 tahun. Sedangkan paparan postnatal terkait dengan masalah perilaku, memori jangka pendek, dan keterampilan motorik yang lebih buruk serta waktu respon reaksi yang lebih lama dibandingkan dengan anak-anak yang tidak terpapar. Sebagian besar organofosfat bersifat lipofilik dan cepat dimetabolisme dalam tubuh melalui hidrolisis atau oksidatif desulfurisasi, metabolit dalam urin sering digunakan sebagai biomarker untuk mencerminkan paparan kumulatif terhadap organofosfat.¹²

Sebuah studi menemukan bukti bahwa genotipe pada anak memodifikasi hubungan antara konsentrasi dialkyl phosphate (DAP) urin prenatal dan skor *Social Responsiveness Scale* (SRS). Insektisida organofosfat dimetabolisme menjadi DAP dalam tubuh, DAP yang diukur dalam urin mungkin tidak berasal dari paparan insektisida organofosfat karena DAP mungkin terdapat di lingkungan dan tertelan oleh manusia. Konsentrasi DAP di saluran kemih prenatal dan pascanatal meningkatkan sekitar 2 kali lipat risiko terjadinya pervasive developmental disorder (PDD).¹³ Penelitian lain menemukan bahwa terdapat korelasi antara gangguan perkembangan saraf dengan meningkatnya konsentrasi DAP pada saluran kemih prenatal.^{13,14}

Autisme dibagi menjadi tiga kelompok:

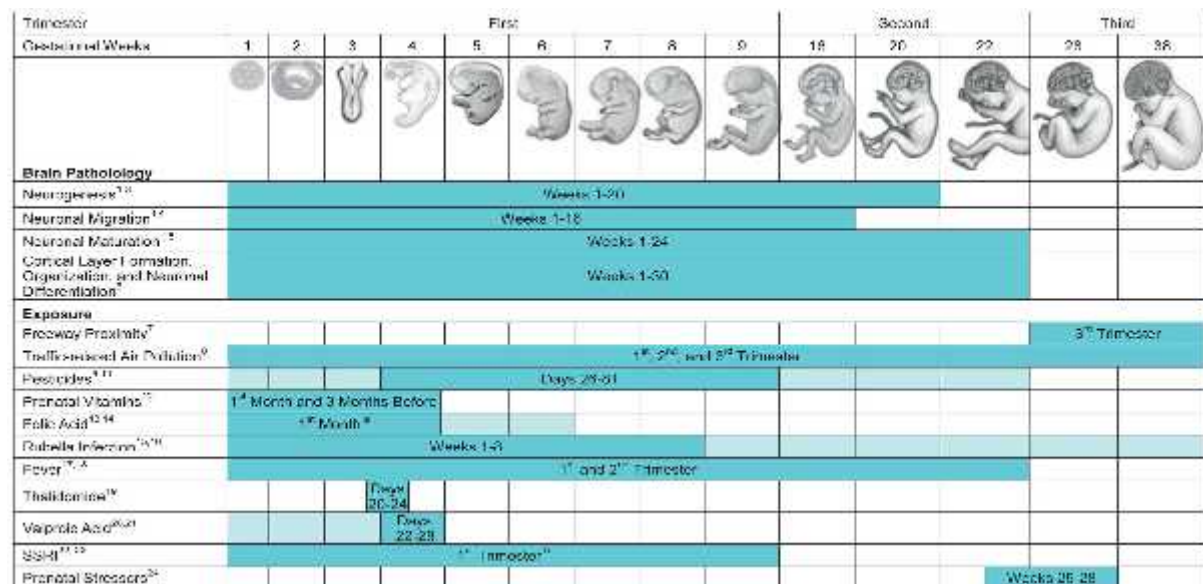
1. *Symptomatic*: autisme dimana terdapat penyebab organik atau neurologis (tidak termasuk Sindrom Rett);
2. Kriptogenik: autisme yang diduga diketahui faktor risikonya, tetapi etiologi tetap tidak diketahui (seperti infeksi yang otak, atau temuan klinis terkait gejala berat lainnya);
3. *Idiopathic*: autisme dimana tidak terdapat gangguan neurologis atau gangguan biomedis, kecuali gangguan yang dianggap fenomena komorbiditas, seperti ADHD atau sindrom Tourette.¹⁶

Dalam dekade terakhir telah terjadi perkembangan jumlah faktor lingkungan yang mempengaruhi angka kejadian autisme. Meskipun faktor genetik juga terlibat dalam risiko autisme.¹⁶ Paparan lingkungan dapat

mempengaruhi perkembangan otak pada tahap yang berbeda, bertindak langsung pada sinyal atau reseptor dalam jaringan saraf, atau melalui disregulasi imun, penyimpangan hormonal, stres oksidatif, defisiensi nutrisi, perubahan epigenetik, dan/atau dengan menginduksi perubahan DNA *de novo*. Autisme terkait dengan faktor-faktor yang bervariasi berdasarkan musim, seperti infeksi virus, tingkat vitamin D atau penggunaan pestisida, dan dapat juga disebabkan kekurangan gizi ibu.¹⁵

Insektisida organofosfat terdegradasi dengan cepat dan digunakan secara luas baik di pertanian. Aplikasi organofosfat di bidang pertanian berkaitan dengan peningkatan risiko autisme. Studi lain mempengaruhi defisit perilaku dan kognitif, serta perbedaan volume otak, terkait dengan paparan organofosfat. Pestisida ini dapat mempengaruhi perkembangan saraf melalui berbagai mekanisme seperti gangguan dengan sistem serotonergik, perubahan fungsi GABA, disfungsi mitokondria, dan gangguan endokrin.¹⁵ Studi neuropatologi dengan gangguan autisme menemukan bukti terjadi disregulasi neurogenesis, migrasi neuronal, dan pematangan neuron dibandingkan dengan otak individu normal yang umumnya terjadi pada trimester pertama kehamilan. Terdapat hubungan periode perkembangan pada janin dengan waktu pemaparan faktor eksternal yang mempengaruhi perkembangan janin (Gambar 1).¹⁵

Sebuah studi mengamati hubungan positif antara autisme dan paparan organofosfat pada masa prenatal trimester kedua dan ketiga, dan paparan pyrethroids 3 bulan sebelum konsepsi dan di trimester ketiga. Paparan pestisida dipengaruhi oleh jarak dan waktu, perbedaan waktu kerentanan, banyaknya paparan, dan intensitas paparan. Data dari California Department of Developmental Services and California Birth Records tahun 2007 studi *case control* dari 465 kasus autisme dan 6.975 kelompok kontrol. Data tersebut melaporkan terdapat hubungan paparan organofosfat dengan kehamilan [$\beta = 0.462$, *p-value* 0.042].¹⁷ Berkaitan dengan keterlambatan perkembangan otak, beberapa penelitian telah melaporkan korelasi paparan pestisida dengan skor pemeriksaan fungsi kognitif. Misalnya, dalam studi *cross-sectional* dari 72 anak usia <9 tahun di Ekuador, mereka



Gambar 1. Periode Kerentanan terhadap Autisme selama Masa Kehamilan¹⁵

terpapar pestisida pada masa prenatal mendapat hasil yang lebih buruk pada tes fungsi kognitif. Dalam studi lain, anak-anak yang terpapar berkinerja buruk pada tes komunikasi, ketajaman visual, dan keterampilan motorik halus, dengan keterlambatan 1,5-2 tahun dalam mencapai perkembangan normal. Paparan organofosfat pada trimester pertama dan kedua kehamilan juga dikaitkan dengan penurunan rata-rata IQ anak sekitar 7 poin. Studi lain paparan organofosfat meningkatkan resiko sebanyak 5 kali mengalami keterlambatan perkembangan psikomotor dan 2,4 kali lebih mungkin mengalami keterlambatan mental.^{16,17,18}

Insektisida organofosfat seperti klorpirifos (CPF) adalah racun lingkungan yang terkait dengan defisit neurobehavioral dan peningkatan risiko autisme pada anak-anak. Stres oksidatif dan disregulasi respons imun terlibat dalam perkembangan saraf yang dipengaruhi paparan organofosfat dan etiopatogenesis autisme. Beberapa data mengkonfirmasi stres oksidatif mekanisme utama toksisitas dari organofosfat dengan meningkatkan peroksidasi lipid dan mengurangi enzim yang terlibat dalam pertahanan dari stres oksidatif. Evaluasi tingkat PGE2 dan mediator lipid yang terlibat dalam respon inflamasi dan kekebalan tubuh juga mengendalikan beberapa fungsi fisiologis dan patologis di otak dan ditemukan mengalami perubahan pada anak yang terpapar organofosfat pada masa prenatal.¹⁹

Beberapa literatur melaporkan korelasi paparan pestisida selama kehamilan dan

karakteristik diagnosis autisme yang sebenarnya. Sebuah penelitian menyebutkan terjadi peningkatan risiko diagnosis autisme pada anak dengan ibu yang terpapar pestisida selama kehamilan. Studi tersebut meneliti hubungan usia kehamilan yang terpapar organofosfat, piretroid, atau pestisida karbamat dengan gangguan perkembangan saraf termasuk untuk diagnosis autisme dan keterlambatan perkembangan. Hubungan terkuat antara autisme dan waktu paparan spesifik organofosfat, klorpirifos, selama trimester kedua.²⁰

Ringkasan

Pestisida merupakan bahan kimia yang digunakan untuk mengendalikan serangga atau hama yang merugikan manusia. Organofosfat adalah salah satu insektisida yang terdiri dari ester asam fosfat atau asam tiofosfat. Pada masa prenatal paparan organofosfat terhadap janin karena organofosfat dapat melewati *barrier* plasenta. Paparan organofosfat tingkat rendah dapat mempengaruhi perilaku emosional dan pengembangan sel neuronal melalui berbagai mekanisme nonkolinergik seperti terganggunya berbagai jenis proses selular, pengaturan regulasi neurotransmitter serotonin dan stress oksidatif. Paparan organofosfat prenatal dikaitkan dengan peningkatan risiko kelainan perkembangan pervasif serta penundaan perkembangan mental.

Simpulan

Paparan pestisida organofosfat selama masa kehamilan terutama pada trimester pertama dan kedua dapat mempengaruhi perkembangan otak yang meningkatkan insiden terjadinya Penyakit Autisme pada anak.

Daftar Pustaka

1. Badan Pusat Statistik (BPS). Statistik Indonesia 2018. Jakarta: Badan Pusat Statistik; 2018.
2. Winnoto, Yusniar HD, Onny S. Hubungan pajanan pestisida masa kehamilan dengan gangguan perkembangan anak prasekolah (4-5 tahun) di desa sumberejo kecamatan ngablak kabupaten magelang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2016 Juli; 4(3): 931-940.
3. Fiananda AI, Adyaksa G, Indraswari DA. Hubungan antara aktivitas asetilkolinesterase darah dan waktu reaksi petani kentang dengan paparan kronik pestisida organofosfat [skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2014.
4. Sharon KS, Maria HH, Robert BG, Katherine RK, Kim GH. Prenatal organophosphate pesticide exposure and traits related to autism spectrum disorders in a population living in proximity to agriculture. *Environmental Health*. 2018; 1: 1-9.
5. Lidia V, John P. An etiologic classification of autism spectrum disorders. *IMAJ*. 2014 May; 16: 295-298.
6. Rebecca JS, Vladimir K, Janie FS, Robin LH, Lora D. Combined prenatal pesticide exposure and folic acid intake in relation to autism spectrum disorder. *Environmental Health Perspective*. 2018 sept 08; 1: 1-12.
7. Shelton JF, Hertz P, Pessah IN. Tipping the balance of autism risk: potential mechanisms linking pesticides and autism. *Environ Health Perspect*. 2014; 120(7):944-951.
8. Aristyanty A. Hubungan aktivitas asetilkolinesterase darah dengan kejadian hipotensi ortostatik pada petani [skripsi]. Semarang: Universitas diponegoro; 2013
9. 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.
10. Dyah AP, Dian P, Woro S, Sonia AD. Impact of organophosphate exposure on farmers' health in kulon progo, yogyakarta: perspectives of physical, emotional and social health. *SAGE Open Medicine*. 2017; 07; 5: 1-6.
11. Soegijanto S, Asdie AH. Keracunan organofosfat dan insektisida. *Berkala Ilmu Kedokteran*. Yogyakarta: Fakultas Kedokteran Yogyakarta; 2008. hlm. 85-90.
12. Zhang Y, Han S, Liang D, Shi X, Wang F, Liu W, et al. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and neurobehavioral development of neonates: a birth cohort study in shenyang, China. *PLoS One*. 2014; 9(2):1-10.
13. Marisa EM, Joseph MB, Antonia MC, Dana BB, Yen-Tsung H. Urinary Organophosphate insecticide metabolite concentrations during pregnancy and children's interpersonal, communication, repetitive, and stereotypic behaviors at 8 years of age: The HOME Study. *HHS Public Access*. 2017 Agust; 157: 9-16.
14. Suzanne S, Anjoeka P, Holger MK, Todd AJ. Reliability of concentrations of organophosphate pesticide metabolites in serial urine specimens from pregnancy in the Generation R study. *HHS Public Access*. 2015 May; 25(3): 286-294.
15. Rebecca JS, Kristen L, Irva HP. Environment and autism: current state of the science. *HHS Public Access*. 2014; 1(4): 21-38.
16. Lidia V, Gabis, John P. An etiologic classification of autism spectrum disorders. *IMAJ*. 2014 May; 16: 295-298.
17. Janie FS, Estella MG, Daniel JT, Lora DD. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: The CHARGE study. *Environmental Health Perspective*. 2014 Oct; 122(10): 1103-1109.
18. Robert BG, Asa B, Kim GH, Katherine K, Brenda E. Prenatal residential proximity to agricultural pesticide use and I Q in 7-year-old children. *Environmental Health Perspective*. 2017 May 25; 4: 1-8.

19. Allecia DF, Anita G, Gemma C, Luisa M. Prenatal exposure to the organophosphateinsecticide chlorpyrifos enhances brainoxidative stress and prostaglandin E2 synthesis in a mouse model of idiopathic autism. *Journal of Neuroinflammation*. 2016; 13: 149.
20. David CH. Pesticides and autism spectrum disorders new findings from the CHARGE Study. *Environmental Health Perspective*. 2014 Oct; 122(10): 280.