

# **PESTISIDA KLORPIRIFOS**

## **Aspek Lingkungan dan Kesehatan Masyarakat**





# **PESTISIDA KLORPIRIFOS**

## **Aspek Lingkungan dan Kesehatan Masyarakat**

**Hasnawati Amqam**

**PESTISIDA KLORPIRIFOS**  
**Aspek Lingkungan dan Kesehatan Masyarakat**

Oleh : Hasnawati Amqam

© Gosyen Publishing 2018



**Gosyen Publishing**

Jatirejo 58B RT07/RW21

Sendangadi, Mlati, Sleman, Yogyakarta, 55285

[www.gosyenpublishing.web.id](http://www.gosyenpublishing.web.id)

e-mail : [gosyenpublishing@yahoo.com](mailto:gosyenpublishing@yahoo.com)

Ilustrasi Dalam : Andy Gp  
Ilustrasi Sampul : Tim Gosyen

Cetakan Pertama 2018

Katalog Dalam Terbitan (KDT):

**PESTISIDA KLORPIRIFOS**  
**Aspek Lingkungan dan Kesehatan Masyarakat;**  
Hasnawati Amqam

viii, 133 hlm; 16 x 23 cm.

ISBN 978-602-1107-....-...

Anggota IKAPI DIY  
No. 098/DIY/2017

**Hak Cipta dilindungi Undang-undang.**

Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan dengan cara apa pun,  
termasuk fotokopi, tanpa izin tertulis dari penerbit.

## KATA PENGANTAR

Klorpirifos merupakan jenis pestisida yang cukup banyak digunakan di berbagai bidang. Melalui buku ini, penulis mencoba berbagi dengan mengumpulkan berbagai informasi tentang salah satu pestisida yang dapat menyebabkan keracunan dan efek kesehatan lainnya ini. Informasi yang berserakan di berbagai sumber dan media, seperti jurnal, website berbagai organisasi terkait, hasil-hasil penelitian, buku-buku dari tahun lawas, serta hasil penelitian penulis, dll. Mungkin masih banyak serakan pengetahuan dan informasi yang masih luput sehingga belum tercakup dalam buku ini, namun diharapkan kumpulan serakan yang secuil ini dapat membawa banyak manfaat bagi mereka yang bergelut di bidang pertanian, dan bidang lainnya yang berkaitan dengan penggunaan pestisida, mahasiswa bidang kesehatan masyarakat dan pertanian, dan masyarakat lain yang membutuhkan informasi tentang klorpirifos.

Buku ini tidak akan tersaji di hadapan pembaca tanpa bantuan orang-orang baik hati yang membantu penulis dalam penelusuran berbagai informasi, editing tulisan hingga proses penerbitan. Untuk itu, selaksa terima kasih penulis haturkan kepada Reni Suhelmi, SKM., yang telah membantu penulis dalam penelusuran informasi dan penulisan buku; kepada Uyuun Wijiismita, SKM. yang telah bersedia mengedit buku ini, serta kepada Anwar Mallongi, SKM., MSc., PhD atas arahannya dalam penerbitan buku. Terakhir namun tak kalah penting, kepada: orang tua penulis, A.Aminuddin Arno dan Qamariah Halim Alm, yang dengan doa dan ridhanya penulis berhasil hingga tiba pada titik ini; suami tercinta, Rudy Hartono, ST, anak-anak terkasih: Ahmad Fiqri Yathir, Qanita Zahra Lumiere, Quisha Zahra Shaista, dan Zahra Mattappa Ribittara, yang haknya untuk mendapatkan waktu

bersama bunda sering terampas oleh pekerjaan yang seperti tiada habis-habisnya. Juzitum Anni Khairan. Semoga Allah SWT memberi kesempatan bagi penulis untuk membalasnya.

Penulis persembahkan buku ini untuk Indonesia tercinta. Semoga mewujudkan menjadi Indonesia yang sejahtera, sehat, damai dan penuh keberkahan.

Makassar, September 2018

Penulis

# DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
1 PENGGUNAAN KLORPIRIFOS	1
2 KARAKTERISTIK FISIK DAN KIMIA	7
3 JALUR TRANSPORTASI DAN NASIB KLORPIRIFOS DI LINGKUNGAN	11
4 RESIDU DI LINGKUNGAN DAN MAKANAN	21
5 PEMAJANAN	31
6 TOKSIKOKINETIK CPF	41
8 MITIGASI PAJANAN	77
9 GEJALA DAN PENANGANAN KERACUNAN	101
10 PERAN NUTRISI TERHADAP EFEK PESTISIDA	105
DAFTAR PUSTAKA	111



# 1

## PENGGUNAAN KLORPIRIFOS

Klorpirifos, dengan nama kimia O,O-diethyl O-(3,5,6-trichloro-2-pyridyl) phosphorothioate, dikenal pula sebagai phosphorothioic acid O,O-diethyl O-(3,5,6-trichloro-2-pyridinyl)ester, chlorpyrifos-ethyl, termasuk dalam golongan insektisida organofosfat (OP) yang mengandung gugus klor, digunakan sebagai insektisida dan akarisida (Furlong et al., 2005). Klorpirifos merupakan senyawa kimia sintetis yang banyak dimanfaatkan diberbagai bidang, seperti pertanian, peternakan (misalnya untuk membasmi kutu ternak), penanganan vektor (kecoa, lalat, dan nyamuk), kehutanan, dan industri. Klorpirifos digunakan pada berbagai jenis buah, biji-bijian, kacang, sayuran, ternak, bangunan, dan produk-produk kayu.

Klorpirifos terdapat dalam bentuk cair, granula, konsentrat cair, dan bubuk. Dalam pertanian, bentuk cair klorpirifos diaplikasikan untuk menyemprot daun dan buah atau hasil panen. Dalam bentuk granula, klorpirifos langsung diaplikasikan ke tanah sebelum penanaman untuk mengontrol hama tanaman, antara lain jagung dan kacang. Konsentrat klorpirifos diinjeksikan ke pondasi bangunan untuk pengendalian rayap. Dimasukkan pula kedalam cat sebagai campuran untuk pengendalian vektor. Klorpirifos dapat pula diaplikasikan dalam bentuk kabut untuk mengendalikan nyamuk. Selain itu, klorpirifos digunakan pula untuk melindungi kayu dari serangga, seperti rayap. Bentuk mikrokapsulnya dapat diaplikasikan pada gundukan semut api.

Di berbagai Negara, klorpirifos digunakan untuk berbagai spesies kutu pada hewan ternak (sapi, domba, kalkun) seperti kutu demam (*Boophilus* sp.), kutu telinga, tuma, dan lalat dalam bentuk cairan yang dapat teremulsi

dalam air atau tepung yang dibasahi dan diaplikasikan dengan semprotan atau permandian.

Di Eropa dan Afrika Selatan, klorpirifos juga diaplikasikan ke tanah untuk mengendalikan hama tanah seperti wireworms, belatung, tempayak putih, jangkrik.

Klorpirifos diaplikasikan ke tanah dengan cara menyebarnya pada baris atau jalur tanaman, dalam bentuk tepung yang bisa dibasahi, emulsi atau granula, sebelum dan sesudah penanaman, serta sebelum panen. Tanamannya meliputi jagung, sereal, kacang polong, bawang, tembakau, lobak, kembang kol, dan wortel. Di Kanada, klorpirifos digunakan untuk mengendalikan hama serangga tanah pada tanaman selada, bawang merah, dan wortel sebelum dan setelah penanaman, sebelum panen. Untuk tanaman tembakau, diberi klorpirifos pada air tanah, sebelum penanaman, dan diaplikasikan pada tanah dan daun (IPCS, 1972).

Pengaplikasian klorpirifos pada daun dilakukan di Eropa dan Afrika Selatan, untuk membasmi hama pada tanaman sereal, kentang, tanaman pakan ternak, kacang polong, apel dan pear. Sementara di Jepang, Thailand, Filipina, India dan Malaysia, digunakan pada apel, pear, padi, tembakau, bunga kol, dan kale.

Insektisida golongan organofosfat banyak digunakan di bidang pertanian karena sifatnya yang tidak persisten namun efektif dalam menanggulangi hama. Awalnya digunakan sebagai pengganti penggunaan pestisida yang mengandung senyawa organoklorin yang bersifat persisten.

Pada 2013, di AS terdapat 29 pestisida organofosfat yang terdaftar dari total 266 pestisida (US-EPA, 2012, 2013). Klorpirifos terdaftar di lebih 100 negara, baik negara maju maupun berkembang. Sementara di Indonesia, pada 2012, terdapat 23 jenis pestisida organofosfat dengan berbagai merek yang terdaftar pada Direktorat Pupuk dan Pestisida dan 59 diantaranya pestisida yang berbahan aktif klorpirifos (Kementan-RI, 2012).

Dibalik kelebihan dan manfaatnya, banyak studi yang melakukan penilaian terhadap dampak klorpirifos terhadap lingkungan dan kesehatan manusia, terutama pada anak-anak. Beberapa studi melaporkan adanya

asupan yang berlebihan pada anak-anak melalui jalur makanan-tanah-mulut atau tanah-tangan-makanan. Sejak Desember 2001, penjualan klorpirifos dilarang untuk penggunaan domestik di AS dan dihentikan produksinya di AS dan Eropa pada 2006. EPA pun mengeluarkan keputusan pelarangan penggunaannya untuk domestik dan mengurangi penggunaannya di bidang non-pertanian dan dengan ijin penggunaan terbatas di bidang pertanian dan pengendalian nyamuk di bidang kesehatan masyarakat (US-EPA, 2002). Peraturan ini dikeluarkan untuk menghentikan penggunaan domestik dan penggunaan dalam ruang insektisida yang paling banyak digunakan di AS pada saat itu. Sebelum adanya peraturan ini, penggunaan klorpirifos untuk domestik memang sangat tinggi di New York. Akibat tingginya penggunaan domestik yang didominasi untuk pembasmian kecoa, pajanan pestisida terjadi sangat luas pada wanita hamil di New York. Efek pelarangan ini dapat dilihat pada suatu studi kohor yang menunjukkan adanya penurunan level klorpirifos pada sampe individu dan sampel udara dalam ruang sebesar setidaknya tiga kali lipat. Penurunan level klorpirifos darah plasma menurun bahkan hingga lima kali lipat pada wanita dan bayi yang ikut berpartisipasi dalam studi tersebut (Whyatt et al., 2004).

Di bidang pertanian pun, EPA memberikan perhatian penuh pada penggunaannya oleh petani untuk mengurangi risiko dari pekerjaan dan lingkungan. Hal ini juga dilakukan di berbagai negara, seperti Kanada dan Australia menyusul banyaknya kasus keracunan yang dilaporkan.

Pestisida berbahan aktif klorpirifos terdapat dalam berbagai merek. Untuk peredaran di Indonesia, hingga tahun 2012, merek yang terdaftar pada Direktorat Pupuk dan Pestisida dan diijinkan untuk pertanian dan kehutanan disajikan pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Merek pestisida yang mengandung bahan aktif klorpirifos

<b>Merek</b>	<b>Pemegang nomor pendaftaran</b>
Amani 400 EC	PT. Dharma Guna Wibawa
Amichlor 400 EC	PT. Bioworld Bioscience
Antarfos 400 EC	PT. Antamiaga Nusantara
Azure 200 EC	PT. Dharma Guna Wibawa
Ban-Droll 400 EC	PT. Bio Agritech Nusantara
Bantrek 480 EC	CV. Uni Agro
Basban 200 EC	Aako, Belanda
Beliung 200 EC	PT. Adil Makmur Fajar
Besvidan 160/10 EC	PT. Tiara Buana Mandiri
BM Cychlophos 500/50 EC	PT. Behn Meyer Pupuk dan Agrokimia
BM Fosban 200 EC	PT. Behn Meyer Pupuk dan Agrokimia
Boxer 200 EC	PT. Mitra Kreasidharma
Chlormite 400 EC	PT. Agro Persada
Cobber 200 EC	UPL India
Conserve 500/50 EC	PT. Artha Wijaya Arumjaya
Dosbun 200 EC	PT. Meghmani Organics Indonesia
Dursban 200 EC	PT. Dow AgroSciences
Farin 200 EC	PT. Dalzon Chemicals Indonesia
Fostin 610 EC	PT. Sari Kresna Kimia
Gladiator 400 EC	PT. Dow AgroSciences Indonesia
Halona 200/50 EC	PT. Sari Kresna Kimia
Hotshot 200 EC	PT. Tunas Harapan Murni
Ichiban 250 EC	CV. Abadi Jaya
Innotan 550 EC	PT. Mekar Warna Sari
Kabrux 160/10 EC	CV. Rowano
Kaliandra 482 EC	PT. Johny Jaya Makmur
Kendo 420 EC	PT. Kenso Indonesia
Kresban 200 EC	CV. Sari Kresna Kimia
Latrex 400 EC	PT. Remaja Bangun Kencana Chemicals
Lentrek 400 EC	PT. Dow AgroSciences
Magu 420 EC	PT. Gunung Kombeng
Megafos 200 EC	PT. Excel Meg Indo
Nurban 550 EC	CV. Rowano
Nurelle D 500/50 EC	PT. Dow AgroSciences
Pastan 200 EC	PT. Mekar Sari Warna
Petroban 200 EC	PT. Petrokimia Kayaku
Petrogud 200 EC	PT. Petrokimia Kayaku

<b>Merek</b>	<b>Pemegang nomor pendaftaran</b>
Pirate 200 EC	PT. Nufarm Indonesia
Polyban 400 EC	CV. Rowano
Posban 200 EC	PT. Pentagro Fertila Utama
Premain 200 EC	PT. Royal Agro Indonesia
Prodex 505 EC	PT. Dharma Guna Wibawa
Profos EC	PT. Mega Sari Makmur
Pyrinex 480 EC	PT. Kurangkor Utama
Ronsha 550 EC	PT. Remaja Bangun Kencana
Radiant 200 EC	PT. CAC Indonesia
Sergap 410 EC	PT. Kresna Bumitama Sejati
Starban 585 EC	CV. Mitra Agronusa
Strikeout 480 EC	PT. Royal Agro Indonesia
Taniban 200 EC	PT. Tani Mas Subur
Termiban 400 EC	PT. Petrokimia Kayaku
Termiban 405 EC	PT. Petrokimia Kayaku
Termittop 400 EC	CV. Rawano
Topban 400 EC	PT. Timothyndo Jaya Sakti
Tosbone 100 EC	PT. Sila Sakti
Tugard 160/10 EC	PT. Deltagro Mulia Sejati
Thukzhepen 420 EE	PT. Sari Kima Unggul
Wilbo 200 EC	PT. Yanno Agro Science
Zagrorifos 200 EC	CV Indonesia Malaysia Multizagro

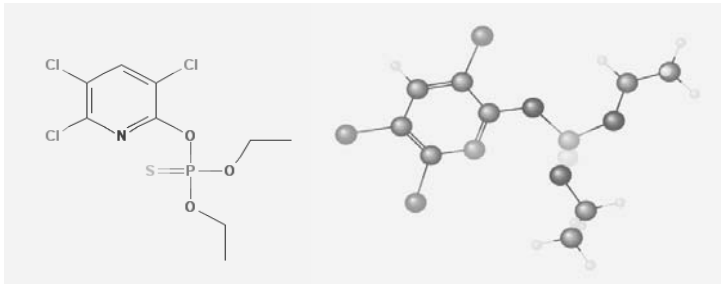
**Sumber :** *Direktorat pupuk dan pestisida, 2012*



# 2

## KARAKTERISTIK FISIK DAN KIMIA

Klorpirifos terdiri dari beberapa atom yang membentuknya sebagaimana terlihat pada strukturnya di Gambar 1.



Sumber : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/chlorpyrifos>

Struktur 2D

Struktur 3D

**Gambar 1** Struktur kimia klorpirifos

Klorpirifos merupakan senyawa berbentuk padatan kristal tak berwarna/putih, berbau seperti merkaptan, tidak larut dengan baik dalam air, namun larut dalam pelarut organik. Karakteristik fisik dan kimianya secara detail disajikan pada Tabel 2.

Klorpirifos relatif stabil terhadap hidrolisis pada pH netral dan larutan asam. Stabilitasnya menurun seiring dengan peningkatan pH. Waktu paruhnya pada kondisi fotolisis dalam air adalah 30 hari. Volatilitasnya relatif rendah. Selain itu klorpirifos dapat terdegradasi pada kondisi aerobik. Kesemua ini mengindikasikan persistensi klorpirifos pada sistem perairan yang mempunyai waktu tinggal dalam daur air relatif lama.

Bila terpapar cahaya ultraviolet atau cahaya matahari, klorpirifos akan mengalami hidrolisis dengan adanya air menjadi 3,5,6-trichloro-2-

pyridinol (TCP), yang selanjutnya akan mengalami dekomposisi menjadi diols dan triols dan terpisahnya cincin menjadi produk turunan. Signifikansi lingkungan residu insektisida klorpirifos rendah karena besarnya dilusi yang terjadi ketika menguap ke atmosfer dan disipasi klorpirifos melalui mekanisme degradatif seperti fotodegradasi. Waktu paruh fotodegradasi uap klorpirifos diperkirakan 2.6 hari. Klorpirifos merupakan senyawa yang cukup kuat diserap oleh bahan organik tanah ( $K_{oc} = 8753$ ) (K. D. Racke, 1993). Hidrolisis di dalam air terjadi minimal pada pH 6 dan optimum pada pH 8.

**Tabel 2.** Karakteristik Fisik dan Kimia CP

CAS	2921-88-2
Rumus Kimia	$C_9H_{11}Cl_3NO_3PS$
Berat Molekul	350,57
Titik Leleh	41,5-42,5°C
Titik Didih	>300°C
Warna	Tak berwarna hingga putih
Kondisi	Kristal Padat
Kepadatan	1,51 g/ml pada 21°C
Daya larut	Aseton, diklorometan, etil asetat, toluena, n-heksana >400 g/l pada 20°C
Daya larut pada air	Metanol 250 g/100ml pada 20°C 0.39 mg/L pada 19°C 0.941 mg/l pada 20°C 0.588 mg/L pada 20°C
Stabilitas	1.05 ppm pada 25°C pH 4,7, 25 °C : waktu paruh 63 hari pH 6,9, 25 °C, waktu paruh 35 hari pH 8.1, pada 25 °C, waktu paruh 23 hari
Tekanan uap	$2 \times 10^{-5}$ mm Hg
Adsorpsi tanah	8753 $K_{oc}$ ml/g

Sumber : (Testai et al., 2010b)

Klorpirifos dapat bertransformasi menjadi beberapa bentuk turunan (metabolit). Beberapa metabolit pentingnya, yaitu:

1. 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCP), metabolit primer
2. 3,5,6-trichloro-2-methoxypyridine (TMP), metabolit sekunder
3. O-ethyl-O-(3,5,6-trichloro-2-pyridoyl phosphorothioicacid (phosphorothioate)
4. Chlorpyrifos oxon, metabolit minor



# 3

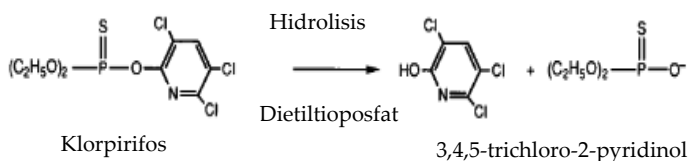
## JALUR TRANSPORTASI DAN NASIB KLORPIRIFOS DI LINGKUNGAN

Zat kimia yang masuk ke lingkungan akan melalui berbagai proses transformasi. Proses ini dapat terjadi pada berbagai media lingkungan yang menjadi sarana transportasi kontaminan tersebut hingga sampai pada manusia, yaitu tanah, debu, air, udara. Konsentrasi kontaminan didalam lingkungan akan mempengaruhi besar risiko pajanan pada manusia. Klorpirifos masuk ke lingkungan melalui penggunaannya pada tanaman pertanian, rerumputan, hewan domestik, di rumah dan tempat kerja. Klorpirifos juga dapat memasuki lingkungan melalui penguapan, tumpahan dan pembuangan sampah bekas wadah klorpirifos, dan pembuangan limbah dari pabrik yang menggunakan klorpirifos. Setelah memasuki lingkungan, klorpirifos akan mengalami transformasi. Ini sebagai bentuk untuk memaksimalkan aktifitasnya sebagai insektisida dan meminimalkan persistensinya di lingkungan. Sejumlah proses degradasi abiotik dan biologis akan memediasi proses disipasi klorpirifos. Beberapa bentuk transformasi yang dapat terjadi meliputi hidrolisis, redoks, fotolisis dan degradasi mikrobiologis.

Transformasi hidrolitik merupakan jalur yang sangat penting untuk disipasi berbagai jenis insektisida golongan organofosfat di lingkungan, karena kandungan esternya yang sangat rentan terhadap hidrolisis. Mekanisme toksisitas justru berasal dari karakteristik ini. Ikatan ester fosfat ini bisa dikatakan sebagai jalur lemah dalam molekul yang rentan terhadap pembelahan, menyebabkan terjadinya detoksifikasi. Penyebab penting kerentanan Klorpirifos terhadap hidrolisis adalah kurangnya elektron pada atom fosforusnya. Penarikan elektron pada pergantian atom fosforusnya ini

sangat mempengaruhi kestabilan hidrolitik ester fosfat. Hidrolisis sangat dipengaruhi oleh pH. Pada pH 5 dan 7 waktu paruh Klorpirifos adalah 72 sementara pada pH 9 waktu paruhnya menjadi 16 hari. Sementara itu, untuk Klorpirifos-okson waktu paruhnya 85 hari pada pH 5, 6 hari pada pH 7, dan kurang dari sehari pada pH 9. Ini menunjukkan metabolit klorpirifos, karena kandungan oksigennya, kurang stabil secara hidrolitik dibandingkan dengan senyawa induknya. Persistensi klorpirifos pada air (kurang dari sehari) sangat berbeda dengan sedimen pada sistem akuatik (32-128 hari).

Proses transformasi fotolitik klorpirifos melalui hidrolisis disajikan pada Gambar 2.



**Gambar 2.** Transformasi fotolitik klorpirifos

Nasib klorpirifos di lingkungan akan dibahas lebih detail dalam sub-bab berikutnya.

## Tanah

Klorpirifos yang mencemari tanah akan tinggal di tempat dimana pestisida tersebut diaplikasikan, karena akan berikatan kuat dengan partikel tanah, kecil kemungkinan lepas dari tanah dan memasuki sistem air. Selain itu, karena tidak dapat larut dengan baik dalam air, jika masuk ke dalam air di alam, jumlahnya sedikit dan akan tinggal dipermukaan air kemudian menguap. Penguapan merupakan jalur utama klorpirifos dalam penyebarannya setelah diaplikasikan. Jika memasuki lingkungan, klorpirifos akan diuraikan oleh cahaya matahari, bakteri dan proses kimia lainnya (Furlong et al., 2005).

Di tanah, fotodegradasi juga berperan dalam hidrolisis, deklorinasi dan oksidasi klorpirifos. Senyawa ini terdegradasi secara lambat ditanah baik

dalam kondisi aerobik maupun anaerobik, dengan waktu paruh beberapa bulan. Sementara itu, pada tanaman waktu paruh klorpirifos hanya beberapa hari hingga beberapa minggu. klorpirifos memiliki pelindian yang rendah, terikat pada partikel tanah, dan jarang terdeteksi pada air tanah, tetapi dapat terdeteksi pada badan air yang menerima aliran dari tempat aplikasi pestisida (CDC, 2012). Namun, pada lingkungan dalam ruang, klorpirifos dapat bertahan beberapa bulan karena kurangnya cahaya matahari dan langkanya mikroorganisme air/tanah yang berkontribusi terhadap degradasi yang cepat sebagaimana di luar ruang (Hore et al., 2006). Meskipun terdegradasi dengan cepat di lingkungan, kadar residunya dapat bertahan dalam waktu yang lama (Hore et al., 2006). Waktu paruh klorpirifos pada tanah berkisar dari beberapa hari hingga empat tahun, tergantung pada kecepatan aplikasi, tipe ekosistem, dan berbagai faktor lingkungan. Waktu paruh disipatif pada tanah organik lebih lama dibandingkan pada tanah mineral (Gebremariam et al., 2012)

Pada skala laboratorium, didapatkan waktu paruh dari 175 hari hingga 1576 hari pada jenis tanah yang berbeda dengan kondisi lingkungan 25°C, gelap, dengan kecepatan aplikasi 738-897 µg/gm (Kenneth D. Racke et al., 1994). Selain itu, analisis pada tanah coklat kemerahan pada suhu 25°C dan lembab, dengan kecepatan aplikasi 1000 mg/kg didapatkan waktu paruh 465 hari (Baskaran et al., 1999). Penguraian klorpirifos lebih cepat pada kondisi tanah alkalin. Sebuah penelitian di Arizona juga menunjukkan klorpirifos masih tersisa di tanah hingga 22% setahun sejak aplikasinya. Pada tanah yang ditutup slab, klorpirifos tersisa hingga 51%. (Baker Bellamy, 2006). Sementara dari penelitian lainnya diperoleh fakta bahwa klorpirifos masih terdeteksi hingga 50% setelah 8.2 bulan pada kedalaman hingga 2.5 meter (Mulrooney et al., 2006).

Pada sebuah percobaan (Mugni et al., 2012), aplikasi klorpirifos diakhir musim tanam masih menyisakan hingga 100% 84 hari sejak penyemprotan dan 80 % setelah 140 hari. Kondisi lingkungan turut memberikan pengaruh terhadap laju peluruhan toksisitas klorpirifos. Suhu yang tinggi mempercepat peluruhan. Sementara pada suhu yang lebih rendah, klorpirifos akan

berkurang dari tanah melalui penguapan dan fotodegradasi. Klorpirifos masih dapat terdeteksi sebesar 80% setelah 140 hari dan ini menunjukkan persistensi klorpirifos yang cukup panjang di tanah. Pada tanah yang memiliki karakteristik kering, mineral lempung dalam tanah dapat mengkatalisasi hidrolisis klorpirifos dengan cepat.

Proses redoks juga dapat terjadi dalam tanah. Terbentuknya metabolit klorpirifos teroksidasi dapat terjadi karena adanya sinar matahari, interaksi dengan komponen tanah, atau hasil tidak langsung dari aktifitas mikroba. Oksidasi klorpirifos menghasilkan metabolit okson, yang kurang stabil dibandingkan dengan senyawa induknya.

Paparan pestisida terhadap sinar matahari akan menyebabkan terjadinya degradasi fotolitik. Ini dapat terjadi melalui fotolisis langsung. Pada proses ini pestisida menyerap radiasi ultraviolet dan berinteraksi dengan reaktan lingkungan atau dengan dirinya sendiri dan mengalami transformasi. Fotolisis tidak langsung dapat terjadi ketika cahaya matahari diabsorpsi oleh zat humat atau inorganik dan bentuk teraktifasinya berinteraksi dengan pestisida atau memproduksi radikal oksigen. Contoh reaksi fotolitik adalah oksidasi tioeter, bentuk okson dari posforotionates, dan hidrolisis. Fotolisis dapat mempengaruhi insektisida organofosfat dalam bentuk uap, larutan, ataupun yang berada di atas permukaan. Fotolisis pada permukaan tanah biasanya hanya sampai 1 atau 2 mm bagian atastanah. Untuk residu yang terpapar, degradasi fotolitik dapat terjadi cukup cepat. Untuk klorpirifos, waktu paruh degradatifnya pada udara yang terkena sinar matahari adalah 2.6 dan pada air yang disinari adalah 11-52 hari (Kenneth D. Racke, 1992).

Klorpirifos dalam tanah akan mengalami degradasi oleh aktifitas mikroorganisme. Degradasi mikrobial ini merupakan proses yang penting dalam hilangnya senyawa xenobiotik dalam elemen lingkungan. Salah satu jenis mekanisme degradasi mikrobial yang penting melibatkan proses hidrolisis. Mekanisme lainnya adalah melalui proses oksidasi dan hidroksilasi. Terdapat dua kelompok degradasi pestisida mikrobial. Yang pertama adalah kometabolisme, proses degradasi pestisida yang tidak lengkap dengan akumulasi metabolit yang bersifat sementara. Mikroorganisme yang terlibat

dalam proses ini tidak mendapatkan keuntungan apa-apa dari aktifitasnya. Tidak ada energy yang dihasilkan dari proses ini. Dalam sistem alami, kometabolisme menghasilkan kecepatan degradasi yang lambat hingga sedang dan semakin lama semakin lambat seiring dengan habisnya pestisida. Klorpirifos mengalami bentuk degradasi mikrobial ini dalam tanah berpasir steril maupun non steril dengan waktu paruh 22 minggu pada tanah berpasir steril dan 3 minggu pada tanah berpasir non steril. Bentuk degradasi mikrobial lainnya adalah katabolisme. Di sini pestisida dan metabolit utamanya di degradasi dengan lengkap dan mikroba mendapatkan keuntungan dengan memanfaatkan senyawa sebagai sumber karbon, energy, atau zat nutrient. Beberapa jenis pestisida organofosfat rentan terhadap jenis degradasi ini, namun sebaliknya klorpirifos cukup resisten.

## **Sedimen dan Air**

Ketika memasuki air permukaan, degradasi klorpirifosakan dipengaruhi oleh hidrolisis abiotik atau oksidasi fotosintesis. Hidrolisis klorpirifos juga sensitif terhadap perubahan temperatur. Pada suhu 25°C waktu paruh klorpirifos adalah 89.14 hari pada pH 1, dan 0.01 hari pada pH 12.9. Pada suhu 20°C, waktu paruhnya 120 hari pada pH 6.1, dan 53 hari pH 7 (Furlong et al., 2005). Waktu paruh klorpirifos dalam larutan penyangga pada suhu 25 °C adalah 72 hari pada pH 5 dan 7, 16 hari pada pH 9, sementara pada suhu 30 °C, 72 hari pada pH 4, 40 hari pada pH 7, dan 24 hari pada pH 9 (WHO, 2009b). Sumber lain menjelaskan waktu paruh klorpirifos adalah 60-120 hari untuk terdegradasi menjadi trikloropiridin (TCP) yang kemudian terdegradasi lagi menjadi senyawa organoklorin dan karbon dioksida (Testai et al., 2010a). TCP ini lebih persisten dilingkungan dibandingkan klorpirifos sebagai senyawa induknya (US-EPA, 2002).

Klorpirifos dapat berikatan dengan cepat dengan tanah dan tanaman, sehingga keberadaannya dalam ekosistem air akan diserap oleh tanaman dan sedimen. Karena itu akan semakin sedikit klorpirifos yang bisa didapatkan dibadan air atau yang menguap menjadi partikulat (Furlong et al., 2005;

Hore et al., 2006). Klorpirifos memiliki afinitas yang lebih tinggi pada sedimen daripada tanah (Gebremariam et al., 2012). Waktu paruhnya pada sedimen kolam adalah 150-200 hari (K. D. Racke, 1993) dan waktu paruh sebesar ini telah melebihi kriteria persistensi yang dikeluarkan oleh Konveksi Stockholm (NRA, 2000). Menurut studi lainnya (Budd et al., 2011), dalam kondisi anaerobik dan tanah basah, waktu paruh klorpirifos pada sedimen adalah 106+54 hari. Degradasinya dipengaruhi oleh mikroba dan karenanya keberadaannya dapat berkurang karena temperatur yang rendah, kondisi anaerobik, dan besarnya penyerapan oleh sedimen. Sementara penelitian pada negara tropis menemukan waktu paruh klorpirifos pada sedimen sebesar 36.9 hari (Laabs et al., 2007).

Degradasi klorpirifos lebih lambat pada air laut daripada air segar. Waktu paruh di air laut adalah 49.4 hari pada suhu 10°C, sementara pada air segar adalah 18.7 hari. Suhu memberikan pengaruh yang signifikan pada degradasi klorpirifos di air laut, terlihat dari waktu paruh yang turun menjadi 15.2 hari pada suhu yang lebih tinggi, yaitu 20°C (BondarenkoGan, 2004).

## Di Udara

Dengan tekanan uap  $1.9 \times 10^{-5}$  mmHg pada 25°C, klorpirifos dapat menguap dengan cepat ke atmosfer, baik sebagai uap maupun partikulat. Tergantung pada reaktivitas dan jumlah partikulatnya, klorpirifos dapat menempuh jarak yang jauh diudara. Karena rendahnya daya larut Klorpirifos dalam air, proses utamanya adalah deposisi kering. Dengan nilai konstan H (Henry's Law)  $6.6 \cdot 10^{-6}$  atm-m<sup>3</sup>/mol pada 25°C, klorpirifos lebih lambat menguap daripada air (Furlong et al., 2005; Hore et al., 2006). Waktu paruh sekitar 3 hari, tetapi keberadaan radikal hidroksil di atmosfer akan mengurangi waktu paruhnya menjadi sekitar 6 jam pada pH 7 (Furlong et al., 2005)

Klorpirifos berpotensi mengalami *long-range transport*. Menurut Annex D 1(d), suatu zat kimia berpotensi mengalami *long-range transport* dilihat dari:

- Kadar terukur zat kimia pada lokasi yang jauh dari sumbernya

- Monitoring data menunjukkan perpindahan jarak jauh suatu zat di lingkungan, dengan potensi perpindahannya ke lingkungan penerima, dapat terjadi melalui udara, air, atau spesies yang bermigrasi
- Karakteristik nasib zat di lingkungan atau hasil permodelan menunjukkan suatu zat kimia mempunyai potensi berpindah dalam jarak yang jauh melalui udara, air, atau spesies yang bermigrasi, dengan potensi transfer ke lingkungan penerima pada lokasi yang jauh dari sumbernya. Zat yang perpindahan utamanya melalui udara, waktu paruhnya lebih dari dua hari.

#### *Waktu paruh atmosferik*

Meskipun waktu paruh atmosferik klorpirifos diperkirakan 4.2 jam dalam HSDB dan PUBCHEM, menunjukkan klorpirifos tidak mengalami *long-range transport*, klorpirifos banyak ditemukan di kutub. Ini menunjukkan terjadinya *long-range transport* dan telah terjadi selama bertahun-tahun (Ruggirello et al., 2010). Ini mungkin diakibatkan oleh kurangnya radiasi ultraviolet selama terjadinya kegelapan di kutub yang menurunkan konsentrasi radikal hidroksil di udara dan mencegah terjadinya fotolisis di atmosfer. Kurangnya klorpirifos okson (CPFO) di es Austfonna mengindikasikan rendahnya level oksidasi klorpirifos di daerah Arctic. Kurangnya kelembaban atmosferik dapat mengurangi daya larut air, meningkatkan koefisien partisi udara-air (Kaw), meningkatkan waktu klorpirifos berada dalam fase gas sehingga menyebabkan terjadinya *long-range transport* (Hermanson et al., 2005). Kabut berperan penting pula dalam proses ini. Di kawasan Bering dan Laut Chukchi misalnya, terdapat banyak kabut, hingga 80% sepanjang tahun di Kepulauan Aleutian, menyebabkan sering terjadi pertukaran di bidang pertemuan antara kabut, salju, es, dan air laut. Bila klorpirifos maupun zat lain berada di atmosfer Arctic, kabut akan mendaur ulang mereka di ekosistem.

Banyak studi menunjukkan klorpirifos di dalam sampel udara air laut, seperti arctic, laut Jepang, Laut Cina Selatan, Lautan Bering dan Chukchi (Zhong et al., 2012). Klorpirifos menjadi salah satu pestisida yang ditemukan

berlimpah di udara dan air laut. Diperkirakan penggunaannya di daerah Asia menjadi sumber *long-range transport* klorpirifos ke Arctic.

Dilihat dari waktu paruhnya, klorpirifos memang tidak memenuhi kriteria Annex D sebagai zat yang mempunyai potensi mengalami *long-range transport*. Namun kondisi lingkungan menyebabkan hal itu terjadi. Ditemukannya klorpirifos dalam jumlah yang signifikan di Arctic, es, salju, kabut, udara, air laut, sedimen danau, ikan, vegetasi, memungkinkan terjadinya efek merugikan pada biota air. Ditemukan di daerah Arctic sejak tahun 1972 dan terus ada disana dalam jumlah yang tinggi. Dengan demikian klorpirifos berpotensi sebagai zat yang mengalami *long-range transport* menurut konveksi Stockholm annex D 1 (d)(Watts, 2012).

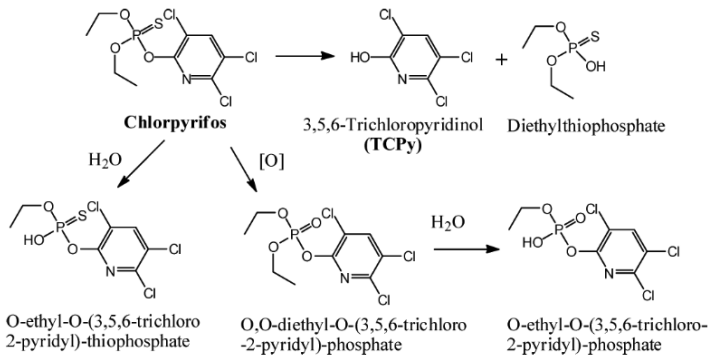
## **Tanaman**

Bila dibandingkan residu klorpirifos pada tanah, residu awal klorpirifos pada daun cenderung lebih besar, namun proses degradasi terjadi lebih cepat pada permukaan tanaman daripada dalam tanah. Waktu paruh pada daun adalah sekitar 0.7 hingga 4 hari, sementara pada tanah, berkisar 7 hingga 17 hari dengan kadar residu 3 hingga 6 pp . Demikian pula pada rerumputan. Degradasi yang cepat pada permukaan daun mungkin disebabkan oleh kerentanan residu terhadap proses volatilisasi dan fotodegradasi. Selain itu insektisida dapat ditarik oleh jaringan tanaman untuk proses metabolisme atau tersiram dari permukaan tanaman oleh air hujan. Dibandingkan dengan insektisida lainnya yang termasuk dalam golongan OP, klorpirifos memang mempunyai persistensi yang agak pendek. Selain itu, berbagai faktor lingkungan juga dapat mempengaruhi laju dissipasi daun, seperti temperatur, curah hujan, cahaya matahari, angin, dan jenis formulasi. Untuk formulasi, formulasi yang dibuat dengan campuran minyak akan memiliki persistensi yang lebih besar daripada yang berbasis air.

Pestisida yang diaplikasikan pada daun dapat menembus kutikula tanaman dan memasuki sistem tanaman. Selain itu, beberapa senyawa bersifat sistemik di alam dan dapat naik melalui akar dari pengaplikasian

di tanah. Untuk klorpirifos sendiri, pada pengaplikasian pada daun jagung, hampir seluruh material di dalam jaringan tanaman adalah metabolitnya dan kurang dari 10 % yang masih dalam bentuk klorpirifos. Namun, tidak dapat ditentukan apakah terjadi penarikan metabolit yang terbentuk pada permukaan tanaman ataukah klorpirifosnya sendiri diabsorpsi oleh jaringan daun dan mengalami metabolisme dengan cepat.

Klorpirifos mengalami sejumlah jalur degradasi di lingkungan, seperti ditunjukkan dalam Gambar 3. Senyawa ini dapat terurai dalam tiga jalur. Klorpirifos dan metabolit-metabolitnya ini rentan terhadap fotodegradasi.



Sumber: (Testai et al., 2010a)

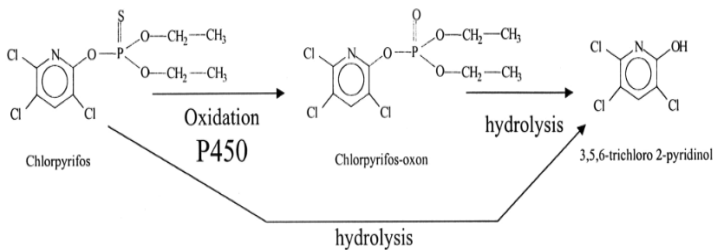
**Gambar 3.** Jalur Degradasi CPF di Lingkungan



# 4

## RESIDU DI LINGKUNGAN DAN MAKANAN

Klorpirifos masuk ke dalam lingkungan; air, tanah, sedimen, dan udara. Dari media lingkungan ini klorpirifos dapat dengan mudah masuk dan terakumulasi pada berbagai organisme non-target di perairan. Proses biotransformasi klorpirifos pada organisme air sama dengan biotransformasi pada manusia (Gambar 4). Beberapa studi menunjukkan adanya akumulasi dan metabolisme pada krustasea, seperti *artemia* (sejenis udang primitif) dan ikan *aphanius aberus* (ikan cyprinodont) (Varo et al., 2002). *Aphanius* adalah ikan kecil, yang merupakan predator tingkat pertama dalam rantai makanan. Namun studi selanjutnya tidak menunjukkan adanya biomagnifikasi pada dua tingkatan rantai makanan tersebut (zooplankton dan ikan kecil). Klorpirifos yang terakumulasi melalui rantai makanan dapat dibersihkan dengan cepat dari jaringan ikan.



Sumber: (Varo et al., 2002)

**Gambar 4.** Proses biotransformasi klorpirifos pada organisme air

## **Residu Klorpirifos pada Lingkungan dalam Studi Eksperimen**

Beberapa penelitian eksperimen telah dilakukan dengan mengaplikasikan klorpirifos pada berbagai jenis hewan ternak dan tanaman untuk melihat residunya.

Penelitian di Pakistan pada salah satu peternakan ayam bloiler menunjukkan bahwa ayam yang telah terpapar dengan dosis tinggi menunjukkan tanda toksisitas seperti air liur, sering buang air besar dan tremor. Ayam-ayam bloiler ini telah terpapar klorpirifos sebanyak 20 mg/kg. Konsentrasi yang tinggi secara signifikan memberikan efek pada penurunan berat badan ayam (Ahmad et al., 2015).

Di Amerika, dilakukan analisis residu klorpirifos pada jaringan sapi ternak. Sapi dicelupkan ke dalam emulsi klorpirifos satu hingga enam kali dengan interval 21 hari. Lemak, ginjal, dan hati dikumpulkan dan dianalisis untuk menganalisis residu klorpirifos (jaringan lemak), analog oksigen, dan TCP (jaringan ginjal dan hati). Tidak ditemukan adanya residu analog oksigen di semua jaringan. Demikian pula dengan TCP. Pada ternak yang diberi emulsi yang mengandung 0.05% klorpirifos (dua kali dari rekomendasi label), jumlah rata-rata residu pada lemak 1 minggu setelah sekali pencelupan adalah dua kali lebih tinggi daripada residu dari sekali aplikasi dengan semprotan. Residu maksimum dibawah 1 ppm pada periode sampling pertama tujuh hari setelah pemberian klorpirifos. Dibutuhkan 2 minggu untuk berkurang dari 1 ppm pada jaringan lemak hewan yang diberikan berkali-kali (3 kali celupan dengan jarak 2 minggu)(IPCS, 1972).

Pada eksperimen pengaplikasian klorpirifos pada tanaman selada, bawang dan wortel didapatkan residu klorpirifos tidak ada yang melebihi 28 ppm pada dosis hingga 1 lb/acre (setara dengan 1.12085116 kg/m<sup>2</sup>) (IPCS, 1972)

## **Residu Klorpirifos di Lingkungan**

Peningkatan penggunaan klorpirifos memberikan kontribusi besar keberadaan senyawa ini di lingkungan. Penggunaan klorpirifos sebagai

insektisida pada tanaman, pangan, rumput, hewan, dan industri lain secara langsung memberikan dampak ke lingkungan. Keberadaan klorpirifos di lingkungan dapat berbentuk uap, tumpahan, dan limbah yang dialirkan ke air maupun tanah.

Konsentrasi klorpirifos telah terdeteksi dan telah diukur di berbagai media lingkungan. Di Amerika Utara telah ditemukan konsentrasi klorpirifos pada udara, hujan, dan salju dengan jarak dan lokasi penelitian yang jaraknya cukup jauh dari sumber pertanian. Ada potensi penyebaran klorpirifos dengan jarak yang jauh di atmosfer. Penyebaran klorpirifos di udara dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti arah dan kecepatan angin serta waktu dan cara penyemprotan ketika menggunakan klorpirifos sebagai insektisida (Giesy et al., 2014). Berbagai penelitian menunjukkan adanya konsentrasi klorpirifos di lingkungan memberikan dampak terhadap kualitas lingkungan air, udara, dan tanah.

Penelitian yang dilakukan di Chile menunjukkan bahwa konsentrasi klorpirifos tertinggi yang ditemukan adalah sebesar 14600 pg/m<sup>3</sup>. Konsentrasi tertinggi berada pada periode kedua yaitu Bulan Agustus sampai Desember. Massa udara yang berada dekat dengan zona pertanian menyumbang sebagian besar klorpirifos yang terdeteksi. Hal ini dipengaruhi oleh kecepatan angin yang rendah. Penelitian ini memberikan informasi terbaru terkait distribusi klorpirifos di lingkungan (Pozo et al., 2016).

Di penelitian lain juga ditemukan konsentrasi klorpirifos di udara sebesar 199 ng/m<sup>3</sup> (Gibbs et al., 2017). Penelitian selanjutnya dilakukan di salah satu negara Asia tenggara yaitu Thailand. Penelitian ini telah melihat perbedaan konsentrasi klorpirifos pada musim panas dan musim dingin atau hujan. Klorpirifos di udara sangat ditentukan oleh kondisi cuaca. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebesar 0.2686 mg/m<sup>3</sup> konsentrasi klorpirifos dan 0.0449 mg/m<sup>3</sup> pada musim dingin atau hujan (Harnpicharnchai et al., 2013). Kelembaban udara yang rendah dan temperatur tinggi mempermudah terjadinya penguapan.

Selain mencemari kualitas udara, klorpirifos juga mampu mengontaminasi lingkungan air. Klorpirifos memberikan efek toksisitas

akut dan kronis terhadap fauna yang terdapat di laut. Banyak penelitian-penelitian yang telah dilakukan terkait keberadaan klorpirifos di fauna air, bahkan telah dipelajari secara mendalam. Klorpirifos telah ditemukan lebih beracun terhadap jenis hewan vertebrata air tawar, hewan muara, dan hewan laut invertebrata (JohnShaik, 2015). Penelitian yang telah dilakukan di China menemukan konsentrasi klorpirifos pada air sebesar  $1.58 \text{ mg/kg}^{-1}$  (Zhang et al., 2012). Di Indonesia, penelitian terkait residu klorpirifos pada perairan juga telah dilakukan, tepatnya di perairan Mlonggo Kabupaten Jepara. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa perairan telah tercemar klorpirifos dengan konsentrasi sebesar 0.0028 ppm (Nugroho et al., 2015).

Klorpirifos dapat terakumulasi dalam organisme yang berbeda, terutama pada ikan (DebDas, 2013). Proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi pada lingkungan air dipengaruhi oleh empat faktor. Beberapa faktor tersebut adalah faktor kompartemen abiotik dan biotik, faktor biokonsentrasi, faktor bioakumulasi dan faktor biomagnifikasi yang berkumpul dalam suatu jaringan rantai makanan (Giesy et al., 2014).

Beberapa penelitian telah dilakukan pada organisme air untuk mengukur konsentrasi klorpirifos pada organisme laut, baik pada ikan dan organisme lainnya. Penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa jenis ikan *Poecilia reticulata* telah terkontaminasi dengan klorpirifos sebesar 0.176 ppm/L (Sharbidre et al., 2011). Jenis ikan *Poecilia reticulata* merupakan salah satu jenis ikan akuarium. Penelitian lain terhadap jenis ikan tilapia. Jenis ikan merupakan ikan yang hidup di air tawar seperti kubangan, danau, sungai dangkal dan sangat jarang ditemukan di air payau. Penelitian ini dilakukan di California dan ikan yang diteliti diambil dari salah satu danau buatan yang dikenal dengan *Salton sea*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi klorpirifos 1.1 ng/g (Sapozhnikova et al., 2004).

Penelitian lain pun menunjukkan bahwa jenis ikan zebra juga telah terkontaminasi dengan klorpirifos. Telah dilakukan suatu penelitian eksperimen terhadap ikan zebra. Penelitian ini menunjukkan bahwa paparan klorpirifos secara signifikan dapat mengganggu pembelajaran dan perkembangan pada ikan zebra (Eddins et al., 2010). Secara toksisitas

pengaruh paparan klorpirifos terhadap ikan mampu mempengaruhi sistem neurologi pada ikan. Penurunan kerja otak yang signifikan terhadap ikan zebra setelah terpapar dengan klorpirifos (DebDas, 2013).

Penelitian selanjutnya juga dilakukan di danau Alamo California. Pada penelitian ini ditemukan bahwa danau tersebut telah tercemar dengan klorpirifos sebesar 10.8 µg/L dan tidak ditemukan pada sedimen (Xu et al., 2016). Penelitian lain yang dilakukan di beberapa danau di Korea menunjukkan jumlah rata-rata konsentrasi klorpirifos adalah 0.165 µg/L. Penelitian ini juga melihat konsentrasi klorpirifos pada alga dan ikan dengan masing-masing besar konsentrasi sebesar 0.48 dan 0.002 µg/L (J.-H. Lee et al., 2011). Penelitian yang dilakukan di Australia terhadap ikan lele *Tandanus* juga positif mengandung klorpirifos sebesar 2 – 10 µg/L (HuynhNugegoda, 2012).

Penelitian yang dilakukan di India menunjukkan bahwa organisme laut yaitu kepiting juga dapat terkontaminasi dengan klorpirifos. Jenis kepiting air tawar *Barytelphusa guerini* dijadikan sebagai sampel. Hasil penelitian menjelaskan bahwa setiap konsentrasi klorpirifos berbeda-beda, bergantung terhadap lama waktu paparan yang dijadikan perlakuan. Konsentrasi tertinggi berada pada perlakuan 24 jam dengan konsentrasi sebesar 47,97 µg/L. Kepiting yang dijadikan sebagai sampel penelitian menunjukkan peningkatan konsumsi oksigen dengan peningkatan konsentrasi dan waktu pemaparan (Srivastava et al., 2013).

Begitupun dengan organisme udang. Penelitian eksperimen yang telah dilakukan di Thailand menunjukkan toksisitas udang terhadap klorpirifos. Jenis udang yang digunakan adalah jenis udang harimau hitam *Penaeus monodon*. Konsentrasi tertinggi terdapat pada waktu paparan 24 jam dengan besar konsentrasi 149.55 nmol/L. Hasil penelitian menunjukkan bahwa udang dapat dijadikan sebagai salah satu biomarker terhadap paparan klorpirifos (Eamkamon et al., 2012). Selain itu, organisme laut seperti fitoplankton juga telah terkontaminasi dengan paparan klorpirifos (DeLorenzoSerrano, 2003). Di perairan, klorpirifos dapat menghilang secara alami dengan paruh waktu

kurang dari 1 minggu setelah aplikasi dan cenderung berakumulasi pada sedimen.

Penelitian terkait klorpirifos di tanah banyak dijumpai dengan metode penelitian eksperimen. Keberadaan klorpirifos dalam tanah sangat dipengaruhi oleh jenis, sifat, tipe, dan kandungan bahan organik yang terdapat didalamnya. Penelitian yang telah dilakukan di India menunjukkan bahwa tanah telah terkontaminasi dengan klorpirifos sebesar  $1.6 \text{ ml/kg}^{-1}$  (P. Kumar et al., 2015). Di China ditemukan konsentrasi klorpirifos dalam tanah sebesar  $0.63 \text{ mg/kg}^{-1}$  (Zhang et al., 2012). Bahkan organisme yang terdapat dalam tanah seperti cacing tanah juga telah terkontaminasi dengan klorpirifos sebesar  $9.3 \text{ ml/kg}^{-1}$  (P. Kumar et al., 2015). Jenis cacing tanah yang dimaksud adalah *Eutyphoeus orientalis*.

Penelitian di Nigeria terkait residu klorpirifos dalam tanah, dilakukan berdasarkan kedalaman tanah. Sampel tanah diambil dengan mengukur kedalaman tanah terlebih dahulu. Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi klorpirifos yang paling rendah berada pada kedalaman 0 – 10 cm dengan besar konsentrasi  $130 \text{ } \mu\text{g/g}$ . Konsentrasi klorpirifos yang paling tinggi berada pada kedalaman 21 – 30 cm dengan perkiraan konsentrasi  $161 \text{ } \mu\text{g/g}$  (Akan et al., 2013).

Penelitian di Indonesia, tepatnya Brebes Jawa Tengah, menemukan bahwa tanah di sekitaran lokasi perkebunan sayur telah tercemar dengan klorpirifos. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata konsentrasi klorpirifos dalam tanah adalah sebesar  $0.0078 \text{ mg/L}$ . Berdasarkan penelitian tersebut menunjukkan bahwa tekstur tanah yang bervariasi, tanah liat, tanah liat dan tanah liat lumpur dengan nilai pH sebesar 6,4 – 8.1 (Joko et al., 2018). Tanah dengan nilai pH tinggi 7,9-8,1 dapat menyebabkan menyebabkan rendahnya persistensi klorpirifos dalam tanah. Adanya kontaminasi klorpirifos dapat mempengaruhi kesuburan tanah.

Lingkungan tanah yang terkontaminasi dan penggunaan klorpirifos sebagai pembasmi hama pada tanaman memberikan dampak terhadap berbagai jenis tanaman pangan. Penelitian-penelitian yang terkait dengan kontaminasi klorpirifos pada tanaman pangan telah banyak dijumpai. Salah

satu penelitian yang dilakukan di China menunjukkan hasil konsentrasi klorpirifos pada tanaman padi adalah sebesar 6.05 mg/kg<sup>-1</sup> (Zhang et al., 2012).

Penelitian lain di Pakistan terkait residu klorpirifos terhadap berbagai jenis sayuran juga telah dilakukan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terong, kembang kol, labu, cabe hijau, bayam dan tomat telah mengandung klorpirifos dengan konsentrasi masing-masing 0.25, 0.21, 0.35, 0.16, 0.31 dan 0.22 mg/kg (Latif et al., 2011). Hasil penelitian lain juga menunjukkan konsentrasi klorpirifos pada sayuran brokoli sebesar 0.05 mg/kg, kol sebesar 1.00 mg/kg, dan kol china sebesar 0.50 mg/kg (Łozowicka et al., 2012).

Penelitian residu klorpirifos pada sayuran juga telah dilakukan di China dengan hasil menunjukkan konsentrasi klorpirifos pada jagung dan kacang kedelai masing-masing sebesar 0.144 dan 0.102 mg/kg<sup>-1</sup> (R. Li et al., 2015). Di Arab Saudi, hasil penelitian terkait residu pestisida terhadap sayuran kol menunjukkan konsentrasi yang tinggi sebesar 6.207 mg/kg (Osman et al., 2010). Di Nigeria terkait penelitian residu klorpirifos pada sayuran ditemukan pada tomat dengan konsentrasi yang paling tinggi sebesar 0.30 µg/g (Akan et al., 2013).

Penelitian lain yang terkait juga telah dilakukan di Thailand, hasil penelitian menunjukkan besar konsentrasi klorpirifos pada kubis cina antara 7.2–37,700 ppb (Wanwimolruk et al., 2015). Di India, hasil penelitian menunjukkan rata-rata besar konsentrasi klorpirifos 0.350 ppm pada sayuran (SwarnamVelmurugan, 2013). Di Korea, sebesar 0.0218% sayuran yang telah terkontaminasi dengan klorpirifos (Ahn et al., 2012). Di Afrika Selatan juga menunjukkan bahwa sayuran kol/kubis dan wortel juga terkontaminasi dengan klorpirifos dengan besar konsentrasi masing-masing 0.05 dan 0.03 mg/kg (Mutengwe et al., 2016).

Di Indonesia berbagai penelitian terkait residu klorpirifos di beberapa jenis sayuran juga telah dilakukan. Berdasarkan studi residu pestisida di Jawa didapatkan data residu CPF di 14 kabupaten di Jawa Barat melebihi batas maksimum residu (BMR). Di Jawa Barat analisis residu insektisida CPF pada kedelai di 6 lokasi menunjukkan kadar tertinggi terdapat di Kabupaten

Cianjur Sementara itu, residu pestisida pada beras di Jawa Tengah mendekati BMR dan di Jawa Timur masih dibawah BMR. (J.SoejitnoArdiwinata, 1999). Pada beberapa studi lain di Cianjur didapatkan adanya residu CPF, meskipun masih dibawah BMR, yaitu pada wortel 0,0045 ppm (S.Joni Munarso et al., 2006) dan pada selada 0,0011-0,0082 ppm (MiskiyahMunarso, 2009). Pada studi lain di Gowa, Sulsel, kadar residu klorpirifos pada sayuran bayam di Desa Moncobalang dan Tinggimae, Gowa berkisar 0,0015 ppm - 3,9894 ppm (Akbar, 2013) dan 0,002 ppm pada sawi hijau di Kecamatan Tinggimoncong (Marzuki et al., 2014). BMR CPF untuk brokoli adalah 2 ppm, bunga kol 0,05 ppm, kentang 2 ppm, kol 1 ppm, sawi/selada 0,1 ppm, tomat 0,5 ppm, dan wortel 0,1 ppm (BSN, 2008).

Penelitian yang dilakukan di Ambon menunjukkan hasil residu klorpirifos pada sayuran bayam sebesar 0.0286 ppm, kangkung 0.0207 ppm dan kacang panjang sebesar 0.0112 ppm (Tuhumury et al., 2018). Di Malang, berdasarkan hasil penelitian residu klorpirifos pada kubis adalah 5.3 ppm dan wortel sebesar 4.5 ppm sedangkan di Cianjur residu klorpirifos pada kubis dan wortel masing-masing sebesar 3.5 ppm dan 2.3 ppm (S Joni MunarsoBroto, 2016).

Beberapa penelitian terkait juga telah dilakukan di Kota Makassar. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sayuran wortel dan kentang mengandung residu klorpirifos < 0.01 mg/kg. Sampel penelitian tersebut diambil dari Pasar Terong yang merupakan salah satu pasar tradisional Kota Makassar (Hendariani, 2016). Penelitian yang dilakukan di Kabupaten Bantaeng menunjukkan konsentrasi klorpirifos pada sayuran sebesar 6.46 mg/kg (BTKL-PPM, 2011).

Selain pada sayuran, residu klorpirifos juga telah banyak dijumpai di berbagai jenis buah-buahan. Ada banyak penelitian-penelitian yang terkait dengan mudah bisa didapatkan. Penelitian di Spanyol menemukan bahwa residu klorpirifos pada jeruk sebesar 1 mg/kg<sup>1</sup>(Berrada et al., 2010). Di Poland, residu pestisida pada buah apel sebesar 0.05 mg/kg (Szpyrka et al., 2015). Di Thailand, golongan pestisida yang paling tinggi terdeteksi pada

buah-buahan yang di teliti adalah klorpirifos sebesar 33.9% dan ditemukan pada buah lemon sebesar 2.423 mg/kg (SapbamrerHonghsibsong, 2014).

Kadar residu dalam produk pertanian ini kebanyakan masih dibawah angka maksimum ADI (Acceptable Daily Intake) dan RfD (Reference Dose) akut yang ditetapkan oleh WHO, yaitu masing-masing 0-0,01 dan 0,1 mg/kg BB, namun telah mendekati nilai NOEL (No-Effect Level) untuk inhibisi BuChE, salah satu enzim kolinesterase, yaitu 0,005 mg/kg BB.



# 5

## PEMAJANAN

### **Pendahuluan**

Pajanan adalah kontak antara individu dengan kontaminan dalam rentang waktu tertentu. Pajanan hanya bisa terjadi bila individu dan kontaminan berada pada ruang dan waktu yang sama. Ilmu yang mempelajari interaksi manusia dengan berbagai agen kimia, fisik, dan biologi dan bertujuan untuk meningkatkan pengetahuan akan mekanisme dan dinamika suatu kejadian dari sumber kontaminan hingga jaringan target, agar dapat mencegah atau mengurangi risiko terjadinya efek kesehatan, disebut ilmu pajanan.

Pajanan meliputi derajat, frekuensi, dan durasi kontak. Derajat ini merupakan ukuran besarnya efek kesehatan yang dapat muncul akibat kontak dengan suatu agen. Frekuensi dan waktu kontak juga memberikan dampak yang penting. Pajanan dapat berkelanjutan ataupun putus-putus, tergantung pada sumber, persistensi zat di lingkungan, maupun aktivitas individu yang menyebabkan terjadinya kontak.

Proses pajanan dimulai dari masuknya kontaminan di lingkungan dari suatu sumber. Berbagai kontaminan dapat bertransformasi melalui sejumlah proses, termasuk melalui reaksi kimia dan degradasi biologis. Kontaminan maupun produk transformasinya berpindah melalui lingkungan dan dapat ditemukan dalam media lingkungan, yaitu udara, air, tanah, debu, dan makanan. Intensitas pajanan akan tergantung pada konsentrasinya pada media lingkungan tersebut dan pada durasi kontak dengan reseptor. Pajanan akan menjadi "dosis" bila stressor atau kontaminan tersebut masuk ke dalam tubuh (Sheldon, 2010).

Rute pajanan merupakan jalan masuk (*portal of entry*) kontaminan ke dalam tubuh (dermal, oral, inhalasi). Terdapat tiga jalur pajanan, yaitu kulit untu jalan masuk rute pajanan dermal, mulut sebagai jalan masuk rute pajanan pencernaan, dan paru-paru sebagai jalan masuk rute pajanan inhalasi. Jalur (*pathway*) merupakan jalan suatu kontaminan dari sumbernya hingga ke jalan masuk. Faktor pajanan merupakan faktor yang berhubungan dengan perilaku dan karakteristik manusia yang menentukan pajanan seseorang terhadap kontaminan. Misalnya, pajanan seseorang terhadap Klorpirifos melalui inhalasi akan ditentukan oleh faktor-faktor berupa lamanya seseorang menghabiskan waktu dalam lingkungan yang berbeda sepanjang hari dan kecepatan inhalasi individu selama periode pajanan tersebut(Sheldon, 2010)

Berdasarkan waktunya, pajanan dapat dibagi atas beberapa kelompok. Pajanan yang kurang dari sehari disebut pajanan akut. Pajanan yang terjadi lebih dari sebagian umur seseorang disebut pajanan kronik. Pajanan agregat, merupakan jumlah pajanan dari satu jenis kontaminan dari seluruh sumber dan jalur dalam waktu tertentu. Pajanan agregat terhadap satu kontaminan dari beberapa periode waktu atau dari pajanan sinergis terhadap beberapa kotaminan menghasilkan risiko kumulatif. Pajanan kumulatif, merupakan total pajanan terhadap suatu kontaminan yang dapat menyebabkan efek toksik terhadap kesehatan(US-EPA, 2001).

Dampak yang ditimbulkan oleh pajanan terhadap suatu kontaminan tergantung pada karakteristik pajanan, potensi kontaminan, dan kerentanan individu. Dampak paling tinggi akan terjadi pada individu atau populasi yang paling banyak terpajan atau yang paling rentan terhadap pajanan. Kerentanan merupakan karakteristik individu atau populasi yang membuat risikonya terhadap suatu dampak kesehatan meningkat. Kerentanan dan pajanan menjadi sesuatu yang penting bila kita

## Pajanan CPF

Pajanan terhadap organofosfat, termasuk Klorpirifos dikelompokkan oleh Jaga dan Dharmani menjadi dua kelompok pemajanan (Thrasher et al., 2002), yaitu:

- a. Pajanan yang berhubungan dengan pekerjaan (*occupational exposure*)

Pajanan ini merupakan pajanan yang disebabkan oleh pekerjaan, baik karena penggunaan pestisida ataupun akibat adanya zat kimia di tempat kerja. Mereka yang melakukan kontak langsung dengan pestisida memiliki risiko yang lebih besar dibandingkan mereka yang tidak. Petani, pekerja pada industri manufaktur, penyemprot pestisida, petani kembang, pekerja kantoran, pekerja kesehatan, pekerja peternakan, termasuk orang-orang yang berisiko tinggi terpapar Klorpirifos karena pekerjaannya. Pajanan dapat terjadi selama proses pencampuran, penyemprotan, pembersihan peralatan dan pembuangan wadah. Selain itu pekerja pertanian dapat terpajan pada saat memasuki kembali lading/kebun setelah pengaplikasian.

- b. Pajanan yang berhubungan dengan lingkungan atau bukan karena pekerjaan (*environmental or nonoccupational exposure*).

Pajanan ini terjadi pada seseorang dimana saja terdapat pajanan pestisida, namun tidak disebabkan oleh pekerjaannya. Hal ini bisa terjadi pada populasi umum ditempat kerja maupun pada tempat tinggal yang dekat dengan tempat kerja dimana pestisida dipergunakan. Pajanan ini dapat terjadi melalui tetesan dari semprotan, residu didalam makanan dan air minum, dan dari pajanan tidak langsung dari lingkungan, meskipun persistensinya di lingkungan terbatas.

Untuk pajanan akibat kerja, pajanan akut terhadap Klorpirifos dosis tinggi biasanya disebabkan tidak digunakannya Alat Pelindung Diri (APD) oleh pekerja atau tidak diikutinya aturan penggunaan. Namun pola pemajanan yang paling umum terhadap Klorpirifos adalah pajanan kerja

subkronik dan pajanan kadar sedang atau rendah dalam jangka panjang bagi populasi umum, baik dari lingkungan maupun makanan (Testai et al., 2010b).

Sebagian besar pestisida digunakan untuk produksi makanan di bidang pertanian, sehingga banyak orang yang terpajan dengan residu pestisida dalam level yang rendah melalui makanan. Pestisida juga digunakan diberbagai tempat, seperti di rumah, sekolah, rumah sakit, dan tempat kerja. Hal ini menyebabkan terjadinya pajanan tambahan.

Jalur pajanan utama terhadap Klorpirifos dapat terjadi melalui inhalasi, absorpsi kulit, dan pencernaan (Thrasher et al., 2002). Bagi para pekerja pertanian, pajanan dapat terjadi melalui ketiga jalur itu, namun pajanan melalui pencernaan biasanya sukar diperkirakan atau diukur. Pajanan terbesar biasanya melalui rute dermal, namun jalur inhalasi juga merupakan jalur penting karena tekanan uap yang cukup signifikan.

## **Pemajanan Melalui Pernafasan**

Pajanan pestisida melalui pernafasan dapat terjadi bila terdapat tekanan uap yang tinggi pada area yang terbatas atau penggunaan teknik aplikasi yang menyebabkan proporsi partikel yang dapat terhirup cukup besar. Selain itu, juga akibat penggunaan pestisida yang mudah menguap, berbentuk serbuk, fumigan, dan semprotan.

Hanya partikel semprotan (fraksi yang dapat terhirup) yang berpotensi risiko, yaitu fraksi partikulat udara yang bisa memasuki saluran pernafasan melalui hidung dan mulut. Semprotan dan debu pestisida dapat menyebabkan disposisi 20-1700 kali jumlah yang terdeposit dalam saluran pernafasan (Baynes Riviere, 2010). Uap pestisida atau tetesan aerosol yang berdiameter kurang dari 5 $\mu$ m diabsorpsi secara efektif melalui paru. Partikel atau tetesan aerosol dapat tertelan setelah melewati saluran udara (WHO, 1990). Partikel yang besar dihilangkan sebelum mencapai trakeobronkial dan paru-paru.

Gas dan uap diabsorpsi melalui saluran pernafasan, tergantung karakteristik fisik kimianya, serta anatomi dan fisiologi areanya. Gas dan uap

yang terhisap didifusikan menembus membran sel. Gas dan uapnya bersifat reaktif dan daya larutnya dalam air sangat tinggi, sehingga cenderung diabsorpsi didalam lapisan mukus saluran pernafasan bagian atas. Partikel dibersihkan dari saluran pernafasan dengan berbagai cara, sebagai bagian dari sistem proteksi tubuh. Pada daerah nasofaring, partikel dihilangkan dengan sekaan hidung, tiupan hidung, bersin atau tertelan. Pada daerah trakeabronkial, partikel dibersihkan dengan menelan atau batuk. Dalam paru-paru, partikel dihilangkan melalui aliran darah atau limfa, fagositosis makrofag alveoli atau penetrasi langsung membranepitel dan absorpsi kedalam jaringan atau darah (Baynes Riviere, 2010).

Salah satu studi mengenai pemajanan organofosfat melalui udara menunjukkan bahwa konsentrasi rata-rata klorpirifos dari pajanan udara berkisar 10-1100  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  menyebabkan 19-32% inhibisi butirilkolinesterase (BuChE) pada 175 pekerja produksi Klorpirifos (Testai et al., 2010a))

## **Pemajanan Melalui Kulit**

Pajanan Klorpirifos melalui kulit dapat terjadi karena bersentuhan langsung dengan pestisida tanpa alat pelindung diri. Tangan merupakan bagian yang paling sering terpapar. Namun, lengan, wajah dan bagian yang tak terlindungi lainnya juga dapat terpajan. Absorpsi melalui kulit dapat bervariasi tergantung senyawanya. Absorpsi dipengaruhi oleh banyak faktor, seperti konsentrasi, kerusakan kulit, waktu kontak, lingkungan, kelembaban dan suhu (Lidén, 2011)

Absorpsi melalui kulit terjadi pada 65-85% kasus pajanan pestisida karena pekerjaan (Baynes Riviere, 2010). Absorpsi Klorpirifos melalui kulit relatif lambat dibandingkan melalui pajanan oral. Konsentrasi puncak metabolit TCP setelah pajanan dermal terhadap Klorpirifos terjadi dalam 17-24 jam. Kurang lebih 1-3% dari dosis klorpirifos melalui kulit yang terabsorpsi, berdasarkan TCP pada urin. Namun demikian, tidak semua dosis yang diabsorpsi tereliminasi ke urin. Pada percobaan pada manusia, pajanan klorpirifos 5 dan 15 mg, terdapat 4,3% yang tereliminasi melalui urin

dan yang tidak terabsorpsi adalah 42-73%. Pengeluaran klorpirifos dalam urin yang tidak habis dalam 120 jam menunjukkan bahwa klorpirifos dapat tinggal di kulit dan akan dikeluarkan pada lain waktu (Testai et al., 2010b).

## **Pemajanan Melalui Oral**

Pemajanan melalui makanan dapat terjadi melalui konsumsi makanan/minuman atau penggunaan peralatan makan yang terkontaminasi. Tangan yang terkontaminasi juga dapat menyebabkan asupan pestisida (WHO, 1990). Makanan dapat terkontaminasi pestisida pada saat penyemprotan tanaman maupun penyimpanan. WHO menetapkan ADI untuk Klorpirifos adalah 0-0.01 mg/kg BB dan dosis referensi (RfD) akut 0.1mg/kg BB (WHO, 2009b).

## **Pemajanan Melalui Sumber Lainnya**

Organofosfat dapat ditransfer dari ibu ke janinnya melalui plasenta. Paparan organofosfat pada ibu hamil dapat mempengaruhi adanya asetilkolinesterase pada otak janin dan fungsi saraf janin (Rauh et al., 2006; Thrasher et al., 2002). Dalam studinya mengenai hubungan kadar organofosfat pada tali pusar dengan panjang dan berat badan lahir, Whyatt menemukan bahwa setiap peningkatan Klorpirifos plasma tali pusar berat badan lahir (BBL) menurun sebesar 42.6 gram [IK95% -81,8 hingga -3,8 p=0.03] dan panjang lahir berkurang sebesar 0.24 cm [IK95%-0,47 hingga -0,01 p=0.04]. Pengukuran kombinasi Klorpirifos dan diazion juga berhubungan signifikan dengan panjang dan berat badan lahir. Studi ini juga menunjukkan bahwa BBL pada bayi dengan pajanan ibu yang tertinggi 1863 gram lebih rendah dibandingkan dengan pajanan terendah (Whyatt et al., 2004).

## **Penilaian Pajanan**

Pestisida dibuat bersifat toksik dan terdapat sebaran pajanan dalam level yang rendah. Perlu dilakukan pengontrolan terhadap pemajanan dan risiko yang mungkin timbul sekaligus mendapatkan manfaat dari zat kimia ini. Untuk melindungi masyarakat umum dan populasi yang berisiko

paling tinggi, diperlukan penilaian pajanan, yaitu suatu usaha untuk mengidentifikasi dan memahami kondisi yang menyebabkan terjadinya intensitas kontaminan tertinggi dan menyebabkan pajanan, termasuk pajanan bagi populasi yang paling rentan.

Penilaian pajanan dapat dilakukan melalui pendekatan langsung maupun tidak langsung. Penilaian langsung mengukur kontak seseorang dengan konsentrasi suatu kimia tertentu dalam suatu media pemajanan pada suatu waktu. Contoh penilaian langsung adalah monitoring individu dengan mengumpulkan data pajanan udara seseorang pada suatu waktu atau dengan pengukuran biomarker. Seringkali penilaian secara langsung tidak memungkinkan untuk dilakukan karena berbagai batasan. Dengan demikian, diperlukan cara penilaian lain, yaitu penilaian tidak langsung. Bentuk penilaian ini dilakukan dengan menggunakan informasi konsentrasi kimia pada media pajanan bersama informasi mengenai kapan, dimana, dan bagaimana seseorang kontak dengan media pemajanan. Pendekatan ini dapat dilakukan dengan menggunakan model dan serangkaian faktor pajanan, seperti konsentrasi polutan, durasi kontak, dan frekuensi kontak untuk mengestimasi pajanan(Sheldon, 2010).

Penilaian pajanan terhadap Klorpirifos harus mengevaluasi pajanan agregat Klorpirifos Klorpirifos dari semua sumber, termasuk residu dalam makanan, residu dalam air yang dikonsumsi sebagai air minum, residu dari non diet, dan penggunaan non-okupasi. Risiko kumulatif karena pajanan agregat terhadap pestisida lain yang memiliki mekanisme kerja yang sama juga harus dinilai(Sheldon, 2010).

Kita dapat memperkirakan pajanan tidak langsung untuk setiap rute atau jalur dan mengkombinasikan ketiga jalur (oral, dermal, dan inhalasi) untuk memperkirakan pajanan total. Pajanan oral terjadi dari residu di dalam makanan atau dalam media lain yang dipindahkan ke tangan dan ke mulut. Pajanan dermal terjadi dari pestisida di udara, air, atau pada permukaan yang disentuh dan diabsorpsi melalui kulit. Pajanan inhalasi terjadi akibat keberadaan pestisida di udara, dihirup, dan diabsorpsi melalui paru-paru. Untuk memperkirakan pajanan secara tidak langsung, kita memerlukan data

konsentrasi kontaminan di media lingkungan (air, tanah, udara, makanan). Selain itu, diperlukan pula data mengenai jumlah makanan yang dikonsumsi, laju inhalasi, dan tingkat pajanan dermalnya.

### ***Model Pajanan***

Model penilaian pajanan dapat didesain untuk jalur spesifik atau sumber pajanan yang spesifik. Pajanan dapat berasal dari makanan, rumah, sekolah, tempat kerja, kebun, taman, lapangan golf, dll. Model pajanan ini memasukkan variabel:

$$\text{Kontak} \times \text{residu} = \text{pajanan}$$

Kontak adalah jumlah makanan yang dimakan untuk pajanan melalui jalur makanan, laju pernafasan atau pola aktifitas untuk pajanan non-diet. Residu adalah konsentrasi pestisida pada makanan yang dikonsumsi untuk jalur makanan, dan konsentrasinya pada media lingkungan untuk pajanan lainnya.

Untuk menilai pajanan yang bersumber dari diet, baik agregat maupun kumulatif, terdapat beberapa jenis data yang dibutuhkan (Petersen, 2010), yaitu:

1. Informasi mengenai bagaimana Klorpirifos memasuki media, misalnya untuk penggunaan di rumah, informasi yang dibutuhkan adalah pola penggunaan produk, frekuensi pengaplikasian dan jumlah produk yang diaplikasikan.
2. Data konsentrasi lingkungan pada hari-hari yang berkaitan dengan pajanan. Misalnya untuk di rumah, diperlukan data di lingkungan sebelum, selama dan setelah pengaplikasian (faktor residu)
3. Faktor pajanan seperti informasi konsumsi makanan, berat badan, laju pernafasan, dan pola aktifitas (faktor kontak)

Selain itu harus juga mempertimbangkan pemrosesan dan pemasakan, serta air yang mungkin mengandung residu.

Pemilihan metode yang cocok tergantung pada tujuan penilaian pajanan, data dan sumber daya terkaityang tersedia dan kepentingan rute pajanan dalam penilaian. Rute pajanan atau jalur memegang peranan penting dalam memilih algoritma pajanan yang cocok digunakan dalam penilaian.

Untuk estimasi pajanan berkaitan dengan pekerjaan, pajanan dapat dilihat dari dua aspek:

1. Pajanan dermal potensial, jumlah pestisida akibat kontak dengan pakaian APD, pakaian kerja dan kulit.
2. Pajanan dermal aktual, jumlah pestisida akibat kontak dengan kulit yang tidak terlindungi dan fraksi perpindahan melalui pakaian pelindung dan pakaian kerja

## **Pengukuran pajanan**

### *Patch Method untuk pajanan dermal.*

Kontaminasi yang mungkin terjadi pada kulit dan pakaian diukur dengan menggunakan kain atau potongan kertaspenyerap yang ditempelkan ke bagian tubuh dalam dan luar pakaian. Permukaan yang ditutupi potongan-potongan tersebut merepresentasikan kurang 10% dari seluruh permukaan tubuh. Setelah masa pajanan yang diukur, potongan-potongan ini dibuka dan dianalisis kandungan pestisidanya. Jumlah pestisida pada bagian tubuh yang diketahui berkaitan dengan bagian tubuh lainnya dengan asumsi deposisi yang sama terjadi diseluruh bagian tubuh.

### *Fluorescent Tracers and Visible Dyes*

Pajanan dermal dapat dihitung langsung melalui pengukuran deposisi bahan *fluorescent* atau *visible dyes* pada pakaian atau kulit. *Fluorescent tracer* atau *dye* ini bisa disubtitusi dan diekstraksi dari dosimeter dan dianalisis seperti halnya pestisida. Setelah dilakukan penyesuaian dengan perbedaan konsentrasi, dapat diperoleh estimasi pajanan.



# 6

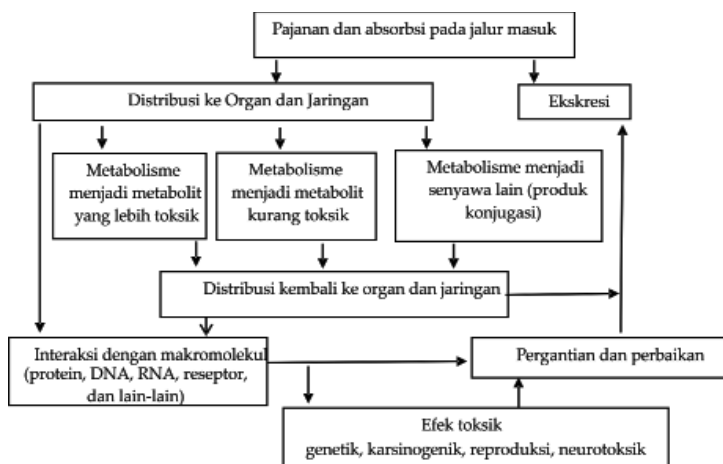
## TOKSIKOKINETIK CPF

Toksisitas klorpirifos, sebagaimana zat kimia lain, muncul dari beberapa tahapan mulai dari pajanan hingga munculnya efek. Tahapan ini meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme (aktivasi dan detoksifikasi), distribusi metabolit, interaksi dengan makromolekul sel (RNA, DNA, dan protein), pemulihan, dan ekskresi. Proses ini digambarkan dalam skema pada Gambar 5. Proses ini bisa menjadi berbalik (*reversible*) ke tingkat yang lebih tinggi atau lebih rendah, bisa juga menjadi jalur alternatif, atau dimodifikasi oleh interaksi kimia dan fisiologi. Dengan demikian, pajanan terhadap klorpirifos tidak selalu berakhir pada efek toksik. Proses metabolisme, ekskresi dan perbaikan dapat menyebabkan pajanan awal tidak menyebabkan efek. Ada banyak yang terlibat didalam proses ini, seperti gen, enzim, transporter, reseptor yang bervariasi pada setiap tipe sel, organ, individu, spesies, dan strain. Proses dari absorpsi hingga ekskresi disebut sebagai disposisi.

### **Absorpsi**

Untuk menyebabkan toksisitas, klorpirifos dan pestisida lainnya harus ditransfer dari sumber pajanan ke target (organ, asam nukleat, reseptor, dll) dan harus mencapai konsentrasi yang cukup pada organ target. Absorpsi merupakan perpindahan lokasi pestisida dari sumber pajanan eksternal ke aliran darah. Saat mencapai darah, zat ini akan didistribusikan ke seluruh tubuh hingga tiba di jaringan. Disini, zat bisa jadi meninggalkan darah dan memasuki sel jaringan atau tinggal didalam darah dan melalui jaringan. Dalam jaringan tertentu, seperti hati, zat dapat dihilangkan dari tubuh dengan efektif melalui proses metabolisme.

Klorpirifos dapat diabsorpsi melalui mukosa pencernaan, epitelium paru, dan kulit. Setelah pajanan oral klorpirifos diabsorpsi oleh saluran pencernaan dan memasuki aliran darah. Dari 50 mg/kg berat badan klorpirifos (dalam minyak jagung) yang diberikan kepada tikus >80% diabsorpsi dan menyebabkan inhibisi kolinesterase. Dalam eksperimen dengan menggunakan model perfusi intestinal, terlihat bahwa 99.9% Klorpirifos diabsorpsi oleh usus kecil tikus. Absorpsinya cepat, sehingga konsentrasi tiga metabolit diethylphosphate (DEP), diethyl thiophosphate (DETP), and TCP-di dalam darah- dapat terdeteksi 3 jam setelah pemberian. Manusia dan tikus mempunyai absorpsi yang sama. Pada manusia, 20% hingga 93% asupan Klorpirifos terabsorpsi dan diukur sebagai TCP dalam urin. Absorpsi ini dapat lebih besar bila mempertimbangkan jalur eliminasi lain, seperti empedu dan feses (Testai et al., 2010b).



Sumber : (Hodgson, 2010)

**Gambar 5.** Toksisitas Zat Kimia ; Tahapan Event

Karena sifat lipofiliknya, klorpirifos siap diabsorpsi melalui kulit. Pada suatu studi (Griffin et al., 1999), sebesar 81567 nmol/100 µl konsentrat klorpirifos dalam formulasi air dipajankan dengan menyebarnya ke kulit lengan bagian bawah seluas 78 cm<sup>2</sup>. Ini menghasilkan pajanan kulit sebesar 1046 nmol/cm<sup>2</sup>. Hasilnya menunjukkan 1% (809 nmol) didapatkan

di urin dalam bentuk dialkilfosfat, dan 53% (42925 nmol) dari pencucian kulit. Diperkirakan, setelah waktu eliminasi 8 jam setelah aplikasi, maka konsentrasi di urin menunjukkan kecepatan absorpsi 1,3 nmol/cm<sup>2</sup> kulit/jam atau 456 ng/cm<sup>2</sup>/jam.

Klorpirifos juga dapat diabsorpsi melalui saluran pernafasan. Meskipun belum dikuantifikasi, absorpsinya dapat diukur melalui efek pajanan akut. Pada pemajanan inhalasi akut, suatu studi menunjukkan 10-1100 ug/m<sup>3</sup> klorpirifos dapat menyebabkan 19-32% inhibisi butirilkolinesterase (BuChE) pada 175 pekerja (Testai et al., 2010b). Dengan demikian sumber absorpsi klorpirifos dapat berasal dari inhalasi, dermal, maupun oral (Chester, 2010).

## **Distribusi Klorpirifos**

Studi mengenai distribusi klorpirifos dalam tubuh manusia belum ada, sehingga untuk mendapatkannya, digunakan permodelan. Dengan permodelan menggunakan oktanol, berdasarkan koefisien partisi air dan jaringan yang mengandung lemak dapat dihitung bahwa di dalam tubuh klorpirifos paling banyak ditemukan di dalam jaringan lemak (435:1), kemudian otak (33:1), hati (22:1), dan ginjal (10:1). Demikian pula dengan metabolitnya, CPFO, yang sifat lipofiliknya lebih rendah (Testai et al., 2010b). Hal ini membuat kedua senyawa ini nampaknya dapat terakumulasi pada jaringan lemak. Hanya saja, dalam perhitungan ini pengikatan protein plasma dan pengaruh biotransformasi tidak diperhitungkan, padahal tentu saja hal ini juga berperan penting dalam distribusi. Kecepatan biotransformasi dan ekskresi metabolit menghalangi terjadinya bioakumulasi sehingga mengurangi biokonsentrasi dalam rantai makanan. Pada kehamilan, klorpirifos dan metabolitnya dapat menembus plasenta dan mencapai janin. Kecepatan eliminasi klorpirifos dan TCP tergolong lambat, tergantung pada redistribusi dari simpanan lemak.

## Metabolisme Klorpirifos

Metabolisme merupakan sejumlah reaksi kimia untuk mempertahankan kehidupan. Dapat juga dikatakan sebagai efek suatu organisme pada struktur kimia senyawa asing (biasa disebut sebagai xenobiotik) melalui enzim. Efek ini diistilahkan pula sebagai biotransformasi. Enzim yang terlibat disebut sebagai *xenobiotic-metabolizing enzymes* (XMEs). Selain menjadi substrat bagi XMEs, pestisida juga bekerja sebagai inhibitor maupun stimulator.

Metabolisme klorpirifos berlangsung melalui beberapa jalur utama, sebagaimana ditunjukkan dalam Gambar 6, meliputi:

Desulfurasi oksidatif pada rantai P=S menjadi P=O, yang dikatalisis oleh enzim Cytochrome P450 (CYP) menghasilkan klorpirifos-oksion (CPFO) yang bersifat toksik. Klorpirifos sendiri merupakan inhibitor AChE yang lemah, namun karena peran isoenzim CYP ini, klorpirifos didesulfurasi menjadi CPFO yang merupakan inhibitor kuat, sehingga reaksi ini merupakan proses bioaktivasi. Enzim CYP adalah mono-oksigenase dan mengkatalisis oksidasi dengan penambahan 1 atom molekul oksigen menjadi substrat melalui jalur transpor elektron. Elektron ini dipasok oleh enzimnikotinamida adenin dinukleotida fosfat (NADPH) dan koenzim nikotinamida adenin dinukleotida (NADH). Karena penambahan kelompok reaktif polar, CPFO menjadi lebih reaktif dan lebih toksik daripada senyawa induknya (Chambers et al., 2010). Peningkatan toksisitas ini disebabkan karena sifat okson yang memiliki afinitas yang tinggi dan berpotensi untuk memfosforilasi serin hidroksil dalam gugus aktif AChE (Timchalk, 2010).

- Dearilasi, dikatalisis oleh CYP, menghasilkan 3,5,6,-trikloro-2-piridinol (TCP) and dietiltiofosfat (DETP). Reaksi ini merupakan proses detoksifikasi

Hidrolisis ester fosfat yang berikatan dengan CPFO menjadi TCP dan dietilfosfat (DEP), yang dimediasi oleh A-esterase (paraoksonase-PON1). Reaksi ini juga merupakan proses detoksifikasi (Testai et al., 2010b). A-esterase hanya menghidrolisis insektisida induk yang memiliki kelompok P-O atau okson. Karena itu A-esterase dapat menghidrolisis dan mendetoksifikasi

metabolit oksonfosforotianat yang terbentuk dari desulfurasi oleh enzim-enzim CYP. Fosfat dihidrolisis menjadi dialkylfosfat dan grup yang lepas (*the leaving group*) sehingga merusak aktivitas anti-ChE senyawa tersebut (Tang et al., 2006).

Hidrolisis yang dimediasi oleh B-esterase sebagai aliesterase karboksilesterase (CarbEs) dan kolinesterase (BuChE), yang bekerja sebagai *molecular scavenger*, dengan berikatan secara stoikimetrik dengan klorpirifos okson. Reaksi ini merupakan proses detoksifikasi (Testai et al., 2010b). CarbEs dalam hati dan serum melindungi dari inhibisi AChE dengan merusak okson sebelum memasuki sistem saraf. Namun, karena bersifat stoikiometrik dan tidak katalitik, efikasinya menjadi terbatas bila terdapat konsentrasi yang tinggi (Tang et al., 2006).

- Konjugasi klorpirifos okson oleh glutathion-S-transferase dengan mengurangi glutathion (GSH). Reaksi ini merupakan proses detoksifikasi.
- Konjugasi TCP oleh glukuronil-transferase dan sulfotransferase untuk membentuk konjugasi glukuronida dan sulfat. Reaksi ini juga merupakan detoksifikasi.

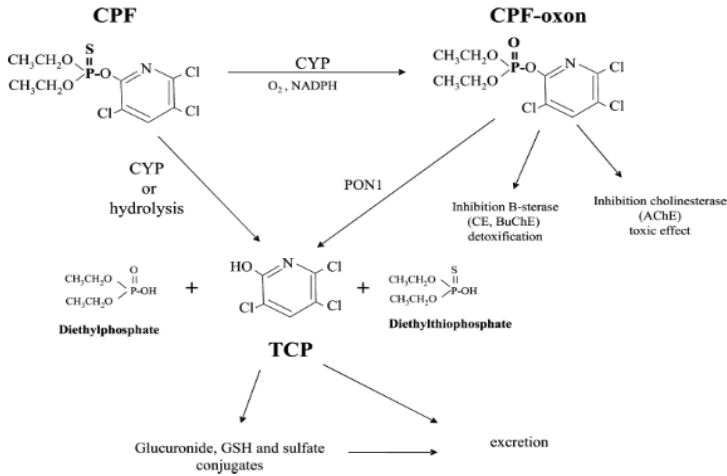
Beberapa isoform CYP manusia yang berperan dalam metabolisme klorpirifos adalah CYP1A2, 2B6, 2C9\*1, 2C19, and 3A4. CYP2B6 dan CYP2C19 paling banyak berperan dalam aktifitas desulfurasi dan dearilasi. Level aktifitas isoform ini mempengaruhi variasi kemampuan metabolisme antar individu. Orang-orang dengan level CYP2B6 dan CYP3A4 yang tinggi memiliki aktifitas desulfurasi yang tinggi, demikian pula sebaliknya. Isoform CYP2C19 menunjukkan aktifitas dearilasi paling besar namun memiliki aktifitas desulfurasi yang relative rendah. Sehingga, jalur dearilasi lebih dominan pada individu dengan level aktifitas CYP2C19 yang tinggi namun memiliki level aktifitas CYP3A4 yang rendah (Tang et al., 2001). CYP2C19 bersifat polimorfik secara genetik. Dearilasi yang disebabkan oleh poliorfik alel CYP2C19 lebih rendah daripada dearilasi pada bentuk *wild-type*-nya. Hal ini mempengaruhi toksisitas klorpirifos pada individu yang memiliki alel tersebut.

CYP3A4 merupakan isoform yang sangat aktif, meskipun bukan yang paling aktif, dan paling banyak jumlahnya pada hati manusia dibandingkan isoform CYP yang lain. Hal ini menyebabkan isoform ini memegang peran yang sangat penting, baik dalam desulfurasi maupun dearilasi klorpirifos (Tang et al., 2001). CYP3A4 juga ditemukan polimorfik. Terdapat 40 kali variasi interindividu pada ekspresi CYP3A4 pada hati manusia dan 10 kali variasi dalam metabolismenya terhadap substratnya. Alel L293P dapat meningkatkan toksisitas klorpirifos pada individu yang memiliki alel ini. Namun, alel F189S menurunkan tingkat baik aktivasi maupun inaktivasi klorpirifos sehingga juga berpotensi mempengaruhi toksisitas setelah pajanan terhadap klorpirifos. Dengan demikian, polimorfisme CYP3A4 berpotensi mempengaruhi risiko pada populasi yang berbeda. Alel L293P ditemukan pada populasi Asia (frekuensi alel 2%, Cina), sementara F189S ditemukan pada populasi Kaukasus (frekuensi alel 2%) (Dai et al., 2001).

Proses metabolisme ini terutama terjadi di hati. Selain itu metabolisme juga berlangsung di jaringan, otak, dan saluran pencernaan. Bersama dearilasi/dealkilasi langsung klorpirifos yang dikatalisis oleh beberapa enzim CYP ini, hidrolisis klorpirifos okson untuk menginaktivasi senyawa oleh PON1 merupakan jalur detoksifikasi utama.

Ariesterase (A-esterase), yang mengkatalisis hidrolisis paraokson, terdistribusi di plasma dan jaringan hampir semua organisme. Esterase ini berbeda dengan B-esterase dalam hal kecepatan deposforilasi pada tempat/organ aktif. B-esterase, misalnya ali- dan carboxyl-esterase, dan AChEs, sangat lambat bereaktivasi sehingga dapat diinhibisi oleh senyawa-senyawa organofosfat, yang merupakan substrat enzim-enzim tersebut.

PON1 hanya aktif pada klorpirifos okson dan tidak dapat menghidrolisis klorpirifos, sebagai senyawa induk, secara langsung. PON1 merupakan enzim polimorfik. Alelnya ( $Q_{192}$  dan  $R_{192}$ ) menunjukkan efisiensi katalitik yang berbeda.  $R_{192}$  lebih efektif terhadap klorpirifos okson daripada alloenzim  $Q_{192}$ , sehingga keberadaan  $R_{192}$  memberikan proteksi yang lebih terhadap toksisitas klorpirifos.



Sumber: (Testai et al., 2010a)

**Gambar 6.** Jalur Biotransformasi CPF

Namun, pada kondisi pajanan dengan dosis rendah, dimana enzim CYP1A2 aktif, level klorpirifos okson tidak sebanding dengan hidrolisis PON1 ( $K_m$  PON1 R192 = 0,25mM untuk klorpirifos okson). CYP1A2 ini sangat efisien dalam memproduksi CPFO pada pajanan rendah ( $K_m = 0,95 \cdot 10^{-3}$ mM). Dalam kondisi ini, peran enzim PON 1 dalam detoksifikasi menjadi terbatas. Peran detoksifikasi ini kemudian digantikan oleh B-esterase dalam mengkatalisis jalur detoksifikasi (Testai et al., 2010b). Proses biotransformasi klorpirifos disajikan pada Gambar 6.

## Ekskresi

Jalur eliminasi utama klorpirifos adalah ekskresi urin. TCP merupakan produk ekskresi terbanyak, bersama DEP, DETP, konjugasi GSH, sulfat, dan glukuronid. Klorpirifos yang tidak ikut dalam proses metabolisme tidak terdapat diurin. Waktu paruh eliminasi diperkirakan 27 jam, kecepatan maksimum terjadi pada 24-48 jam setelah pajanan dermal (Testai et al., 2010b). Namun dalam studi lain (Griffin et al., 1999) didapatkan, konsentrasi maksimum dialkilfosfat urin setelah dosis dermal tercapai lebih cepat, yaitu

setelah  $17 \pm 24$  jam, dan waktu paruhnya adalah 30 jam. Sementara waktu paruh dosis oral adalah 15.5 jam. Sementara untuk TCP urin, waktu paruh yang didapatkan setelah aplikasi oral dandermal didapatkan 26,9 jam. Klorpirifos juga terekskresi melalui empedu dan feses sebagai GSH dan konjugasi glukuronid dan ASI (Testai et al., 2010b).

Absorpsi, distribusi, dan ekskresi TCP pada pemberian secara oral pada tikus menunjukkan proses yang mirip dengan senyawa induknya, diabsorpsi dan diekskresikan dengan cepat melauai urin dan feses.

# 7

## TOKSISITAS DAN BIOMONITORING

### Efek Toksik dan Mekanisme Kerja Klorpirifos

Klorpirifos termasuk dalam klasifikasi kelas II dalam klasifikasi bahaya menurut WHO (WHO, 2009a). Efek pestisida dapat dipengaruhi oleh lingkungan dimana orang-orang yang mengalami kekurangan air dan dehidrasi lebih rentan mengalami keracunan. Demikian juga dengan peningkatan suhu ambien dapat membuat efek pestisida lebih buruk (WHO, 1990).

a. Efek akut dan subkronik

Studi pajanan klorpirifos pada hewan menunjukkan toksisitas akut menengah dengan jalur oral, dermal, maupun inhalasi. Tikus coba betina lebih sensitif daripada tikus jantan. Melalui dermal dan inhalasi, klorpirifos dapat bersifat iritan.

Uji toksisitas akut pada berbagai hewan uji, yang didapatkan dari berbagai sumber dirangkumkan oleh IPCS (IPCS, 1972) dan dikutip pada Tabel 3.

**Tabel 3** Uji Toksisitas Akut pada berbagai Hewan Uji

Species	Sex	Route	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
Tikus besar	M	Oral	118 - 245
Tikus	M	Oral	102
Tikus berkaki putih	-	Oral	64
Kelinci	-	Oral	1 000 - 2 000
Tikus Cavia	M	Oral	504

Species	Sex	Route	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
Kambing	F	Oral	500 - 1 000
Burung Chukar	F	Oral	61.1
	M	Oral	60.7
Katak	M	Oral	>400
Anak ayam	M	Oral	25 - 35
Ayam	n	Oral	32 - 63

Kontaminasi insektisida organofosfat melalui kulit dan inhalasi pada penyemprotan menyebabkan sakit akut, khususnya pada negara berkembang. Menurut hasil studi kasus yang pernah dilakukan di Tegal dan Brebes, Indonesia, dampak merugikan pada operator penyemprotan adalah kelelahan (60%), kekakuan (54%), kerongkongan kering (30%), pusing (21%), pandangan kabur (15%) dan mata perih (15%) yang semuanya terjadi beberapa jam setelah penyemprotan (Carlile, 2006).

Seperti halnya pada hewan, klorpirifos juga bersifat toksik menengah pada manusia, baik melalui pajanan oral, dermal, maupun inhalasi. Tanda-tanda keracunan klorpirifos merupakan tipikal penghambat senyawa kolinesterase. Berbagai studi kasus menunjukkan terjadinya keracunan serius akibat penggunaan yang tidak sesuai atau akibat kecelakaan. Keracunan (meracuni diri) bahkan pernah menjadi masalah kesehatan yang banyak terjadi utamanya di negara berkembang (Testai et al., 2010a)

Keracunan akut mempengaruhi SSP, sistem kardiovaskular, dan sistem pernafasan. Gejala pada manusia muncul pada saat aktifitas kolinesterase berkurang hingga 50%. Gejala ini berkaitan dengan efek yang timbul pada SSP atau pada organ peripheral dan jaringan, dengan tanda khas toksisitas kolinergik yang berlawanan satu sama lain, yaitu bradikardia (aktifasi sistem syaraf parasimpatik) dan takikardia (melalui sistem simpatik). Tanda klinisnya antara lain mati rasa, sensasi kesemutan, masalah kordinasi, sakit kepala, pusing, gemetar, mual, kram perut, berkeringat, lakrimasi (keluarnya air mata), salivasi, penglihatan kabur, kesulitan bernafas, detak jantung lambat, fasikulasi otot.

Kecemasan, kejang, hingga kematian, akibat adanya gagal nafas atau gagal jantung, dapat terjadi karena pajanan akut dosis tinggi. Gejala dapat muncul setelah beberapa menit hingga dua hari setelah pajanan. Tahapan ini disebut krisis kolinergik akut. Efek dapat pula tertunda hingga 1-4 minggu, disebut *intermediate syndrome*. Tahapan inilah yang berkontribusi paling besar terhadap morbiditas dan mortalitas berkaitan dengan pajanan pestisida golongan organofosfat. Selain itu, tanda-tanda toksisitas pada sistem syaraf dapat pula terjadi berminggu-minggu hingga berbulan-bulan setelah munculnya gejala awal pada pajanan beberapa jenis pestisida organofosfat. Tahapan ini biasa disebut *delayed neurophaty*. Namun, menurut kesimpulan EPA, klorpirifos tidak termasuk pestisida organofosfat yang dapat menyebabkan terjadinya *delayed neurophaty* karena kurangnya studi yang mendukung hal ini.

Kasus keracunan pestisida pada petani sangat tinggi di beberapa negara, seperti di Amerika (Calvert et al., 2008), Peru (Cataño et al., 2008), Kenya (Ohayo-Mitoko et al., 2000), Pakistan (Ali et al., 2012) dan Indonesia (Priyanto, 2009; Runia, 2008; Rustia et al., 2010). Uji kolinesterase darah pada petani sayuran di Sukabumi menunjukkan 79,7 % mengalami keracunan (Ferdiansyah, 2012), di Lampung seluruh petani mengalami keracunan (71,4% keracunan ringan dan 28,6% keracunan sedang) (Rustia et al., 2010), 76,4% di Ngablak Kabupaten Magelang (Prihadi, 2008), 96,2 % di Desa Tejosari, Ngablak (Runia, 2008), di Majalengka 57,8% (Ruhendi, 2008) dan pada petani sayur di Kecamatan Bulu Kabupaten Temanggung sebesar 40,8% (Mualim, 2002), serta 48,2% pada petani pengguna OP di Jambi (Suroso, 2002).

Telah ditetapkan nilai *Acute Reference Dose* (ARfD) dari *No Observed Adverse Effect Levels* (NOAELs) sebesar 2mg/kg BB (otak) dan 0.5 mg/kg BB (RBCs). Adapun NOAELs setelah pajanan berulang sebesar 0.5 mg/kg BB (otak) dan 0.1 mg/kg BB (RBCs) (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2012). Estimasi *Acceptable Daily Intake* (ADI) untuk manusia adalah 0 - 0.0015 mg/kg BB (IPCS, 1972).

## Efek pada Sistem Saraf

Efek utama klorpirifos adalah pada sistem saraf. Mekanisme kerja toksiknya dapat dijelaskan sebagai berikut :

### 1) Inhibisi AChE

Mekanisme utama kerja pestisida klorpirifos adalah inhibisi AChE (Satoh, 2006). AChE merupakan enzim yang terdapat pada sistem saraf pusat (SSP) dan sistem saraf perifer, dan kerja fisiologis normalnya adalah metabolisme asetilkoline. Klorpirifos menginaktivasi AChE dengan memfosforilasi gugus serin hidroksil yang berlokasi pada gugus aktif AChE. Fosforilasi terjadi karena hilangnya grup klorpirifos yang lepas dan terbentuknya ikatan kovalen dengan AChE. Reaksi antara klorpirifos dan residu serin pada gugus aktif AChE menyebabkan terbentuknya sebuah reaksi intermediat yang menghidrolisis sebagian, dengan hilangnya gugus pengganti Z, melepaskan enzim yang stabil, terfosforilasi dan sebagian besar enzim tidak aktif dan hanya akan kembali aktif pada kecepatan yang sangat lambat. Pada berbagai insektisida organofosfat, terbentuk enzim yang terhambat secara *irreversible*. Tanda-tanda dan gejala intoksikasi muncul lebih lama dan persisten. Tanpa intervensi, toksisitas akan bertahan hingga terbentuknya AChE yang baru dalam jumlah mencukupi, 20-30 hari setelahnya, untuk menghancurkan secara efisien kelebihan ACh (Satoh, 2006)

Klorpirifos menghambat kerja enzim sel darah merah dan serum. Enzim ChE serum yang terhambat lebih cepat dan kembali menjadi normal dalam waktu 60 hari kemudian menjadi indikator keracunan akut. Sementara, pada sel darah merah hal ini terjadi lebih lama dan memakan waktu beberapa minggu hingga beberapa bulan untuk kembali menjadi normal. ChE sel darah merah dijadikan ukuran untuk menilai pajanan organofosfat kronik, terutama pada pekerja (Thrasher et al., 2002).

Untuk melihat farmakokinetik klorpirifos pada manusia, Nolan melakukan studi (Nolan et al., 1984) pada enam sukarelawan laki-laki berumur 27 hingga 50 tahun dengan beberapa kriteria. Seorang sukarelawan diberikan 0.5 mg/kg klorpirifos melalui oral sebulan sebelum yang lainnya.

Selain itu ia juga diberikan 0.5 mg/kg klorpirifos melalui dermal yang dilarutkan ke dalam metilen klorida pada saat volunteer lainnya diberikan 0.5 mg/kg klorpirifos melalui oral. Dua minggu setelah pemberian dosis dermal pertama, sukarelawan pertama diberi dosis dermal kedua sebesar 0.5 mg/kg yang dilarutkan dalam dipropilen glikol metil eter (DPGME). Sukarelawan lainnya diberikan 5 mg/kg klorpirifos melalui dermal yang juga dilarutkan dalam DPGME empat minggu setelah pemberian dosis oral. Hasil studi tersebut menunjukkan kolinesterasi plasma sukarelawan pertama menurun hingga 29% sedangkan pada sukarelawan lainnya yang diberikan 0.5 mg/kg dosis oral menurun hingga  $15 \pm 1\%$ . Aktifitas kolinesterase plasma terendah terjadi pada 12 hingga 24 jam setelah pemberian dosis oral. Aktifitas kembali ke level awal dalam dua tahap. Pada hari ke-2 hingga ke-14 setelah pemberian dosis oral, aktifitas kolinesterase meningkat sekitar 4% per hari, kemudian peningkatannya berubah menjadi 2% perhari pada hari ke-16 hingga ke-30. Pada pemberian dosis dermal, aktifitas kolinesterase plasma hanya mengalami sedikit penurunan, yaitu rata-rata 13%. Namun, penurunan ini cukup berbeda pada setiap sukarelawan. Terdapat penurunan hingga 20% pada seorang sukarelawan. Dengan demikian, meskipun studi ini menunjukkan bahwa klorpirifos dapat menurunkan aktifitas kolinesterase plasma, variabilitas individu juga mempengaruhi.

Kolinesterase penting dalam serum manusia adalah BuChE yang berarti menjadi pertahanan utama dalam melawan toksisitas klorpirifos. Penghambatan BuChE merupakan biomarker pajanan terhadap klorpirifos bersama dengan deteksi TCP urin dan aktivitas AChE. Dosis klorpirifos yang diabsorpsi sebanyak 5 dan 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  merupakan nilai NOEL (*No Observed-effect level*) untuk terhambatnya BuChE plasma dan AChE.

Inhibisi AChE menyebabkan akumulasi asetilkolin, *neurotransmitter* pada semua *ganglia* pada sistem saraf otonom dan pada banyak sinapsis di otak, *skeletal neuromuscular junction*, pada beberapa pasca-ujung saraf *ganglionic* pada sistem saraf simpatik dan *adrenal medulla* (Achmadi, 2008). Tanda dan gejala keracunan dapat dikelompokkan menjadi tiga, yaitu efek muskarinik, efek nikotinik dan CNS. Komplikasi yang terjadi akibat pajanan klorpirifos

termasuk gangguan pernafasan, serangan mendadak, dan pneumonia. Gagal nafas merupakan penyebab kematian terbesar (Satoh, 2006).

## 2) Pesticide-Induced Oxidative Stress

Berbagai hasil studi dipaparkan (Satoh, 2006) untuk menjelaskan bagaimana mekanisme residu pestisida berdampak pada kesehatan manusia. Radikal bebas dianggap memegang peranan penting dalam toksisitas pestisida dan zat kimia lainnya. Pestisida mungkin menyebabkan *oxidative stress* dengan adanya radikal bebas yang berlebihan, terutama senyawa-senyawa oksigen reaktif (*reactive oxygen species*, ROS) dan senyawa-senyawa nitrogen reaktif (*reactive nitrogen species*, RNS) dan perubahan antioksidan dan *scavenging sistem*, menyebabkan peroksidasi lemak.

Gangguan kesehatan akibat pajanan klorpirifos menyebabkan inhibisi kolinesterase. Namun meskipun inhibisi kolinesterase berperan penting dalam toksikologi, suseptibilitas individu, inhibisi sistem enzim lain, dan efek langsung pestisida organofosfat pada jaringan juga penting (Achmadi, 2008). Pajanan terhadap agen organofosforus, seperti klorpirifos, menyebabkan sederetan gangguan yang terjadi dalam tiga fase. Fase awal adalah fase kolinergik, dimana pada 20% subjek fase kolinergik meningkat menjadi gejala lanjut. Kedua fase ini berhubungan dengan tingginya risiko kematian dan subjek sebaiknya menjalani perawatan, kecuali bila keracunannya membaik. Sementara pada fase akhir, dimana terjadi gangguan neurologi pada beberapa saraf yang terjadi secara simultan (*organophosphate-induced delayed polyneuropathy/OPIDPN*), tidak menyebabkan risiko kematian. Fase ini terjadi pada hari ke 7 hingga 21 setelah pajanan terhadap organofosfat.

## Efek pada pernafasan

Pajanan terhadap pestisida organofosfat dalam level yang rendah ternyata juga dapat menyebabkan disfungsi paru restriktif. Dari hasil penelitian di Srilanka pada 25 petani yang secara teratur melakukan penyemprotan dengan menggunakan pestisida organofosfat dan 22 nelayan

yang tinggal sejauh radius 25 km dari kawasan pertanian serta 40 kontrol terlihat bahwa *Forced Vital Capacity* (FVC) pada petani secara signifikan lebih rendah dibandingkan pada kontrol ( $p < 0.001$ ). Demikian pula dengan rasio *Forced Expiratory Volume in the first second* ( $FEV_1$ ) ( $p \leq 0.001$ ). Dengan demikian, terjadi penurunan FVC dan FEV, dengan rasio  $FEV_1/FVC$  yang normal pada petani yang terpapar dengan organofosfat akibat pekerjaannya (*occupationally exposed*). Hal ini menunjukkan bahwa dalam level yang rendah, pajanan terhadap organofosfat dapat menyebabkan disfungsi paru restriktif (Erdogan, 2003).

## Efek pada Kulit

Klorpirifos menyebabkan iritasi yang minimal (O'Malley, 2010). Beberapa organofosfat menyebabkan sensitisasi (menjadi sensitif) berdasarkan beberapa uji, dimana hasil uji antara metode yang satu dengan yang lain berbeda. Klorpirifos menyebabkan sensitisasi berdasarkan salah satu metode uji (O'Malley, 2010)

### b. Efek Kronik

Efek kronik Klorpirifos muncul dari pajanan terhadap dosis rendah dalam jangka waktu yang lama. Namun, efek ini pun masih kontroversial karena hasil studi yang berbeda-beda. Beberapa studi tidak menunjukkan adanya efek kronik ini, namun studi-studi lainnya melaporkan adanya efek halus, sehingga susah untuk dideteksi, terutama berkaitan dengan kognitif; dan adanya ikatan kovalen dengan protein otak.

Efek akibat pajanan kronik terhadap klorpirifos berkaitan dengan inhibisi aktivitas kolinesterase. Ini merupakan parameter paling sensitif. Namun, inhibisi RBC dan kolinesterase otak pun merupakan efek penting yang menyebabkan munculnya gejala klinis. Selain inhibisi kolinesterase, dosis tinggi juga menyebabkan peningkatan berat liver, penurunan berat badan, dan peningkatan berat kelenjar adrenal pada uji hewan coba.

Karena cara kerja klorpirifos, inhibisi kolinesterase berulang yang lambat terjadi dan tidak dapat dideteksi pada pajanan tunggal, dapat menyebabkan akumulasi efek halus yang tidak relevan pada pajanan akut, misalnya perubahan pada kadar kolinesterase plasma dan RBC. Pekerja yang terpajan kronik oleh klorpirifos mengalami gangguan memori dan konsentrasi, disorientasi, depresi, iritabilitas, konfusi, sakit kepala, kesulitan berbicara, keterlambatan merespon, insomnia, maupun berbagai gejala seperti flu (*influenza-like symptoms*).

Selain gangguan yang berkaitan dengan SSP, klorpirifos berhubungan pula dengan gangguan lain. Penelitian pada 96 subjek mengenai imunitas yang abnormal menyimpulkan bahwa pajanan kronik terhadap Klorpirifos menyebabkan adanya perubahan imunologi, yang ditandai dengan perubahan-perubahan pada penanda autoimun seperti penurunan persentase fenotip CD5, penurunan mitogenesis sehubungan dengan fitohemaglutinin dan concanavillin dan peningkatan frekuensi autoantibodi (Thrasher et al., 2002). Selain itu, hasil sebuah studi menunjukkan bahwa pajanan terhadap Klorpirifos, baik pada dosis rendah maupun tinggi menjadi faktor risiko terjadinya kanker payudara. Pada dosis rendah sebesar 0,05 $\mu$ M, Klorpirifos menyebabkan terjadinya proliferasi melalui ER $\alpha$  pada sel MCF-7. Sementara dosis tinggi menyebabkan terhentinya daur sel dengan mengubah keseimbangan redoks (Venturaa et al., 2012).

c. Efek Genotoksik

Efek toksik klorpirifos terhadap gen masih kontroversial. Meskipun banyak studi yang mendalami hal ini, namun hasil yang ditunjukkan tidak konsisten.

d. Efek Perkembangan dan reproduksi

Eskenazi menemukan dalam studi kohor yang dilakukan pada keluarga petani di California (terdiri atas 356 ibu, 396 bayi 6 bulan, 395 anak 12 bulan dan 372 anak 24 bulan) bahwa terdapat hubungan merugikan antara dialkilfosfat urin pada masa prenatal dengan perkembangan mental

dan *pervasive developmental problems* pada anak umur 24 bulan (Akbar, 2013). Hasil studi yang lain, pada anak-anak berumur 3 tahun menunjukkan bahwa proporsi anak-anak terbelakang pada kelompok yang terpapar klorpirifos pada tingkat tinggi 5 kali dan 2.5 lebih besar dibandingkan pada kelompok yang terpajan pada tingkat rendah, berturut-turut dengan menggunakan *Psychomotor Development Index* dan *Mental Development Index* (Rauh et al., 2006).

Dalam penelitiannya yang lain, Rauh mengidentifikasi dampak pajanan klorpirifos pada masa prenatal terhadap perkembangan anak-anak usia 7 tahun melalui sebuah studi kohor prospektif *Columbia Center for Children's Environmental Health*.

Menurut hasil kajian Peirish John terhadap beberapa hasil studi, pajanan organofosfat memberikan efek negatif terhadap kualitas semen, seperti penurunan volume semen, persentase motilitas, persentase sperma dengan morfologi normal, peningkatan pH semen dan konsentrasi leukosit. Demikian pula, terjadi perubahan pada reproduksi pria dan homeostatis hormone tiroid dan steroid, akibat gangguan pada metabolisme. Selain itu pajanan organofosfat juga berdampak negatif pada reproduksi perempuan, terutama berupa gangguan siklus menstruasi, penurunan fertilitas, panjangnya waktu untuk hamil, aborsi spontan, dan gangguan perkembangan janin (Peiris-John Wickremasinghe, 2008).

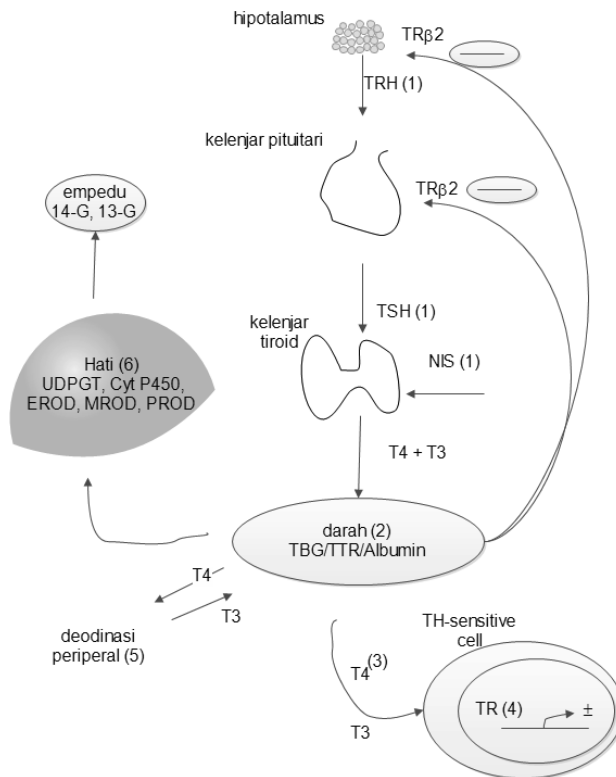
Pada kehamilan, pajanan ibu terhadap klorpirifos berhubungan dengan berkurangnya ukuran lahir bayi, berkurangnya usia kelahiran, serta lingkaran kepala bayi.

e. Potensi klorpirifos sebagai zat pengganggu hormon

Berbagai zat kimia dalam lingkungan yang mengganggu serangkaian kerja hormon didalam tubuh yang bertanggung jawab terhadap homeostatis, reproduksi dan perkembangan digolongkan sebagai zat pengganggu hormon (*Endocrine Disrupting Chemical, EDC*) (Phillips Foster, 2008). Otak, tiroid, hati, ginjal dan sistem imun merupakan target kerja hormon steroid dan EDC. Berbagai hasil penelitian pada hewan menunjukkan adanya

perubahan pada struktur dan fungsi tiroid pada hewan-hewan yang hidup diberbagai daerah yang terdapat zat kimia sintetis, seperti kimia industri dan pestisida (Colborn et al., 1993).

Pengaruh zat-zat kimia di lingkungan terhadap fungsi tiroid mungkin terjadi melalui salah satu dari beberapa mekanisme, misalnya pada tingkat reseptor, pada pengikatan protein transport, pada mekanisme penangkapan selular, maupun dalam modifikasi metabolisme hormon tiroid seperti yang digambarkan pada

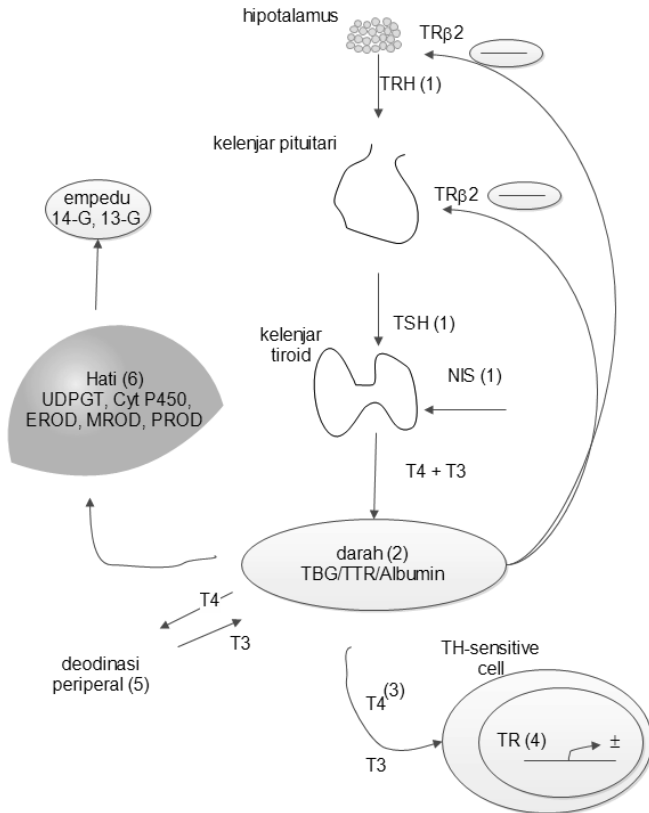


**Gambar 7.** Mekanisme kerja yang mungkin terjadi oleh zat kimia dilingkungan pada poros hipotalamik-kelenjar bawah otak-tiroid :

1. Sintesis hormon-hormon tiroid : mengganggu reseptor NIS, TPO atau TSH
2. Protein transpor

3. Mekanisme penangkapan selular
4. Reseptor hormon tiroid
5. Deiodinasi Iodotironina
6. Metabolisme hormone-hormon tiroid pada liver. TRH, thyrotropin releasing hormon

(Boas et al., 2006).



**Gambar 7.** Mekanisme kerja yang mungkin terjadi oleh zat kimia dilingkungan pada poros hipotalamik-kelenjar bawah otak-tiroid :Sintesis hormon-hormon tiroid : mengganggu reseptor NIS, TPO atau TSH

8. Protein transpor
9. Mekanisme penangkapan selular

10. Reseptor hormon tiroid
11. Deiodinasi Iodotironina
12. Metabolisme hormone-hormon tiroid pada liver. TRH, thyrotropin releasing hormon

Studi mengenai efek *endocrine disruptor* klorpirifos masih terbatas. Beberapa studi yang menyatakan adanya efek *endocrine disruptor* dari pajanan klorpirifos antara lain studi mengenai klorpirifos metil yang menunjukkan bahwa klorpirifos metil bersifat antagonis terhadap aktivitas androgen (Mnif et al., 2011). Beberapa percobaan pada hewan menunjukkan bahwa kelenjar tiroid merupakan salah satu target senyawa ini. Pada pemberian klorpirifos pada tikus, terjadi penurunan pada hormon T3 dan T4 dan peningkatan TSH (Jeong et al., 2006) dan perubahan tiroid pada kadar yang belum menimbulkan efek pada AChE otak (De Angelis et al., 2009). Kondisi demikian menyebabkan gangguan fungsi hipotiroid pada saluran kelenjar dan efek jangka panjang berupa perubahan tiroid pada keturunan generasi pertama.

Mekanisme lain yang bisa terjadi adalah gangguan pada jaringan perifer dan gangguan terhadap proses deiodinasi T4 menjadi T3 oleh D1, sehingga terjadi penurunan hormon T3 (De Angelis et al., 2009). Percobaan yang dilakukan Shady, dkk pada tikus putih dewasa menunjukkan adanya penurunan berat badan dan berat tiroid pada tikus yang diberi Klorpirifos sekali sehari melalui oral dengan dosis 5 mg/kg BB, yang setara dengan 1/50 dari LD50 selama 14 hari. Tikus-tikus tersebut mengalami hipotiroid yang dibuktikan secara biokimia dari penurunan level T3 dan T4 dengan sangat signifikan. Selain itu secara histologi terjadi penurunan jumlah koloid, dan secara imunohistokimia ditandai dengan lemahnya ekspresi protein tiroglobulin pada koloid (ShadyEl-Deen, 2010). Studi-studi tersebut diperkuat oleh studi yang menunjukkan bahwa pajanan terhadap klorpirifos dalam dosis rendah dapat menimbulkan perubahan hormon dalam jangka panjang (Haviland et al., 2010). Studi efek klorpirifos terhadap tiroid pada

hewan coba ini berimplikasi penting pada manusia karena hormon tiroid berperan sangat penting pada pertumbuhan dan perkembangan mamalia.

Efek organofosfat, termasuk klorpirifos, terhadap tiroid pada populasi terlihat pada penelitian pada 30 formulator pestisida laki-laki dan 20 kontrol. Hasilnya menunjukkan bahwa level TSH lebih tinggi 28% dan T3 rendah ( $p < 0.01$ ) pada formulator dibandingkan kontrol (Zaidi et al., 2000). Studi pada 144 aplikator pestisida dan 49 kontrol menunjukkan adanya penurunan konsentrasi TSH pada musim panas dan musim gugur yang terjadi pada aplikator. Petani yang melakukan penyemprotan fungisida dari udara pada musim tersebut menunjukkan penurunan TSH dari 1,75 mU/L menjadi 1,11 mU/L. Hipotiroid subklinik terdapat pada 5 aplikator (TSH  $> 4,5$  mU/L), dan tidak terjadi pada kontrol (Garry et al., 2003). Demikian pula pada penelitian yang dilakukan pada 122 pekerja *greenhouse* (tahap 1 pada musim semi) dan 85 pekerja pada tahap 2 dimusim gugur di Denmark. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa FT4 menurun pada saat beban penyemprotan tinggi, baik pada musim semi maupun musim gugur. Secara umum, TSH lebih tinggi dan TT3/FT3 lebih rendah pada musim semi dibandingkan pada musim gugur dimana pajanan pestisida pada musim semi lebih tinggi (Toft et al., 2006).

Temuan yang didapatkan dalam studi ini berbeda dari hipotesis dan temuan dalam studi lainnya. Dalam studi di Denmark pada petani yang diukur kadar TCP urin dan hormonnya pada dua musim, terjadi penurunan kadar FT3 dan TT3 seiring dengan peningkatan TCP urin pada musim panas dimana pemakaian pestisida meningkat (Toft et al., 2006). Demikian pula pada petani di Meksiko, terjadi penurunan kadar TT3 seiring dengan peningkatan metabolit organofosfat pada urin (Lacasaña, López-Flores, Rodríguez-Barranco, Aguilar-Garduño, Blanco-Muñoz, Pérez-Méndez, Gamboa, Bassol, et al., 2010). Penemuan ini berbeda pula dengan penemuan sebuah studi yang menggunakan data NHANES dimana terdapat hubungan negatif antara TCP dengan TSH dan hubungan positif dengan T4 total (Fortenberry et al., 2012). Namun hasil studi ini hampir serupa dengan penemuan studi pada 336 laki-

laki yang memeriksakan diri pada sebuah klinik kesuburan di Boston yang juga menemukan hubungan yang searah antara TCP urin dengan kadar TSH namun berhubungan terbalik dengan FT4 (Meeker et al., 2006). Demikian pula dengan studi pada petani bunga di Mexico yang mendapatkan beberapa metabolit insektisida organofosfat melalui urin meningkat seiring dengan peningkatan TSH (Lacasaña, López-Flores, Rodríguez-Barranco, Aguilar-Garduño, Blanco-Muñoz, Pérez-Méndez, Gamboa, Bassol, et al., 2010).

Sejalan dengan ketiga studi sebelumnya, hubungan organofosfat dengan perubahan fungsi tiroid ditunjukkan pula dalam penelitian pada petani bunga. Paparan terhadap organofosfat berhubungan dengan meningkatnya TSH dan T4 total pada periode paparan yang tinggi, yaitu pada musim hujan. Hal ini terlihat pada hasil analisis kadar metabolit pada urin yang berhubungan signifikan dengan TSH dan kadar T4 total dan hubungan terbalik dengan T3 total (Lacasaña, López-Flores, Rodríguez-Barranco, Aguilar-Garduño, Blanco-Muñoz, Pérez-Méndez, Gamboa, Bassol, et al., 2010).

Mekanisme lain terlihat pada penelitian efek CPF metal (CPM) pada dua generasi tikus (Jeong et al., 2006). CPM menyebabkan hipotiroid dan kerusakan histopatologis, seperti pengelupasan kulit dan kematian sel (nekrosis) sel epitel tiroid tikus generasi F1 (keturunan pertama). Penurunan jumlah sperma dan berat kelenjar prostat perut merupakan indikator untuk hipotiroid dan menurunnya level testosteron. Selain itu, beberapa senyawa organofosfat meningkatkan aktivitas UDP-glucoronyltransferase—enzim utama dalam metabolisme dan ekskresi hormon tiroid— pada hati, otak dan ginjal tikus. Namun, CPM diasumsikan bekerja langsung pada sistem hormon tiroid (Jeong et al., 2006).

Dengan demikian, perubahan kadar hormon TSH dan hormon tiroid akibat paparan Klorpirifos dapat terjadi melalui beberapa mekanisme (De Angelis et al., 2009; Jeong et al., 2006; John D, 2010; ShadyEl-Deen, 2010; Vasilis et al., 2011), yaitu:

- 1) Gangguan pada sistem neurotransmitter (aksis hipotalamus-pituitari-tiroid)

- 2) Peningkatan hormon tiroid protein transport
- 3) Terjadi kerusakan sel kelenjar tiroid sehingga mengganggu sintesis hormon tiroid
- 4) Gangguan pada proses deiodinasi diperifer dan dihati

Klorpirifos dalam kadar rendah (dosis 5 dan 50 µg/kg/day, sebagai dosis rendah dibawah dosis pajanan masyarakat umum) tidak menimbulkan efek pada inhibisi enzim kolinesterase (AChE) (Garabrant et al., 2008), namun dapat mengganggu aktivitas deiodinasi perifer sehingga konversi T3 dari T4 terganggu (De Angelis et al., 2009). Konversi T4 menjadi T3 terjadi melalui proses deiodinasi, yang terdiri atas 3 macam yaitu DI, DII, dan DIII. DI merupakan konversi T4 menjadi T3 pada perifer, DII mengubah T4 menjadi T3 secara lokal, dan DIII mengubah T4 menjadi rT3 dan T3 menjadi T2 (R.Djokomoeljanto, 2007). Klorpirifos dan CPFO nampaknya menghambat kerja enzim DI. CPF juga mengurangi jumlah koloid dan memperlemah ekspresi protein tiroglobulin pada koloid sehingga proses iodinasi T4 dan T3 terganggu (ShadyEl-Deen, 2010). Proses ini dapat menjelaskan hasil penemuan dalam studi ini dimana kadar TCP urin yang tidak terdeteksi atau rendah berhubungan dengan rendahnya kadar hormon FT3.

Dalam studi ini, petani dengan kadar FT3 yang rendah, memiliki kadar FT4 yang normal. Hal ini memperkuat asumsi bahwa proses yang terganggu dalam mekanisme hubungan Klorpirifos dengan kadar hormon adalah proses deionisasi. Sementara itu, sebagian besar kadar TSH yang tinggi dalam studi ini tidak disertai dengan penurunan kadar FT3 dan FT4. Sehingga kemungkinan mekanisme yang terjadi untuk kasus tersebut adalah CPFO mengganggu sistem neurotransmitter, pada aksis hipotalamus-pituitari-tiroid, dan mengganggu sintesis TSH pada kelenjar pituitari. Sebagian kecil yang mengalami TSH tinggi disertai dengan kadar FT3 yang rendah. Untuk kasus ini, kemungkinan mekanismenya melalui gangguan pada pembentukan hormon FT3.

Dari berbagai hasil studi ini, organofosfat, terutama klorpirifos, merupakan *endocrine disrupter* yang signifikan dapat menimbulkan efek kronis pada pajanan berulang dalam dosis rendah.

## **Interaksi Toksik**

Petani atau masyarakat umum yang mengkonsumsi makanan yang terkontaminasi pestisida sangat mungkin terpajan oleh beberapa jenis pestisida sekaligus. Ini karena petani biasanya menggunakan campuran lebih dari satu jenis pestisida dalam satu kali aplikasi. Penggunaan dua atau lebih pestisida secara bersamaan akan saling berinteraksi dan mungkin menjadi lebih toksik (efek additif, efek sinergis atau potensi) atau berkurang (antagonis). Ini bisa terjadi pada pestisida yang mempunyai jalur biotransformasi atau mekanisme kerja yang sama. Misalnya, pada pestisida-pestisida golongan organofosfat yang mempunyai target yang sama, yaitu asetilkolinesterase. Campuran CPFO dan azinphos metil okson pada konsentrasi tinggi akan menimbulkan efek yang lebih besar daripada efek additif terhadap aktifitas kolinesterase. Demikian pula dengan interaksi Klorpirifos dengan paration, malation, dan permetrin. Salah satu mekanisme yang dapat terjadi adalah CPFO menghambat proses detoksifikasi zat-zat tersebut. Uji coba pada tikus dengan mencampur Klorpirifos dengan pestisida lainnya, yaitu diazion, dimetoat, asefat, dan malation menimbulkan reaksi sinergis. Faktor yang mungkin menjadi penyebab terjadinya efek sinergi ini adalah proses detoksifikasi dan interaksi kinetik (Testai et al., 2010a).

Interaksi toksik juga bisa terjadi pada pencampuran klorpirifos dengan substrat lain selain pestisida. Misalnya, pajanan klorpirifos bersama dengan konsumsi obat imipramine dapat menyebabkan menurunnya reaksi bioaktivasi obat, dan tingginya kadar senyawa induk dalam plasma dengan terganggunya kerja farmokologis (Testai et al., 2010a). Efek interaksi ini dapat terjadi baik pada pajanan jangka pendek maupun panjang (WHO, 1990).

## **Biomonitoring Klorpirifos**

Biomarker merupakan sesuatu yang penting dalam rangka biomonitoring untuk penilaian pajanan yang komprehensif. Menurut penjelasan *National Research Council* (NRC) biomarker dapat dibedakan dalam tiga kelompok, yaitu biomarker pajanan, efek dan suseptibilitas (NRC, 1987). Biomarker dapat menjadi pengukuran yang bermanfaat sebagai agregat dari semua sumber dan jalur. Biomarker mengukur pajanan bersama dari semua rute. Untuk itu, biomarker harus memenuhi kriteria, yaitu dapat mengukur secara akurat konsentrasi pestisida atau metabolitnya dalam media yang mudah diakses seperti darah, urin dan pernafasan. Selain itu farmakokinetik kontaminan juga harus diketahui. Selain itu, waktu antara pajanan dan pengumpulan sampel biologis juga harus diketahui.

Tidak seperti organoklorin yang bersifat persisten, biomarker untuk organofosfat yang non-persisten merupakan refleksi pajanan dimasa sekarang (dalam jam atau beberapa hari). Biomonitoringnya dapat digunakan untuk mengidentifikasi tren pajanan saat ini sebagai bantuan dalam mendesain strategi mitigasi untuk mengurangi pajanan berskala luas. Selain itu, biomonitoring juga dapat berfungsi sebagai penilaian terhadap efektivitas usaha mitigasi pajanan (CDC, 2005).

Untuk organofosfat, terdapat beberapa cara pengukuran yang sudah dikenal, baik untuk penilaian pajanan maupun efek biologis awal. Pengukuran tersebut dilakukan untuk penentuan (Maroni et al., 2000) :

- a. Senyawa asal
- b. Metabolit yang didapatkan dari sebagian alkilfosfat molekul organofosfat
- c. Residu yang berasal dari hidrolisis ikatan P-X

Terdapat beberapa spesimen yang bisa digunakan untuk pengukuran (matriks biologis) berkaitan dengan pajanan klorpirifos, antara lain darah dan urin:

## 1. Darah

Darah dapat digunakan untuk melakukan beberapa pengukuran, berupa kadar klorpirifos darah, aktivitas kolinesterase (BuChE) dalam plasma, aktivitas AChE dalam sel darah merah (Maroni et al., 2000). Dapat juga dilakukan pengukuran RBC ChE untuk memperkirakan derajat intoksikasi akut klorpirifos. Penggunaan plasma dan kolinesterase eritrosit untuk mengevaluasi pajanan terhadap klorpirifos disebabkan karena klorpirifos dalam dosis kecil lebih menekan matriks biologis ini daripada menghambat kolinesterase otak atau menimbulkan tanda-tanda keracunan.

Kelebihan darah sebagai biomarker adalah karena pengukurannya lebih spesifik untuk pestisida. Pengukuran melalui darah biasanya mengukur senyawa induk. Pada subjek yang terpapar pestisida bukan karena pekerjaan, pengukuran metabolit klorpirifos, TCPy, seringkali dianggap tidak cukup, karena klorpirifos metil juga diturunkan menjadi TCPy.

Terdapat berbagai metode yang dapat digunakan untuk pengukuran mendeteksi kadar klorpirifos dalam darah, seperti *gas-chromatography* (GC), *liquid chromatography* (LC), *gas chromatography-mass spectrometry* (GC-MS), *ion mobility spectroscopy*, *atomic emission detection* (AED), *fourier transform infrared* (FTIR) *spectroscopy*, *raman spectroscopy*, *capillary electrophoresis*, dan *Gold nanoparticle based AChE-multiwall carbon nanotube* (MCWNT) (MPSinghb, 2013)

Studi yang melihat kadar klorpirifos dalam darah dilakukan dalam studi di Malaysia. Dalam studi ini, yang menjadi subjek adalah petani. Hasilnya menunjukkan bahwa 7% petani padi terdeteksi adanya klorpirifos dalam darahnya, dengan rata-rata 7.29 ng per mm darah (Hod, 2011).

Sementara itu, penelitian yang meninjau BuChE darah dapat dilihat pada studi lainnya. Dalam studi ini, pada 208 pasien yang mempunyai riwayat keracunan klorpirifos didapatkan median aktifitas BuChE sebesar 34 mU/ml dengan median konsentrasi klorpirifos sebesar 1.24  $\mu$ M (Eddleston et al., 2008). Dalam studi yang berbeda, BuChE pada orang-orang yang terpapar klorpirifos rata-rata lebih rendah daripada kelompok kontrol (Albers et al., 2010). Rata-rata aktifitas BuChE selama studi berlangsung adalah 7155 mU/

ml pada kelompok terpapar dan 8183 mU/ml pada kelompok kontrol dengan P-value sebesar 0.002. Dalam studi ini juga, dianalisis aktifitas kolinesterase dalam sel darah merah (RBC-AChE). Hasil pengukuran menunjukkan peningkatan antara data awal (6923 mU/ml pada kelompok terpapar dan 6967 pada kelompok kontrol) dengan data pengukuran setelah setahun studi berlangsung (7149 mU/ml pada grup terpapar dan 7253 mU/ml pada grup kontrol).

## 2. Urin

Selain pengukuran pada darah, alternatif lain untuk melakukan monitoring biologis untuk klorpirifos adalah analisis metabolit pada urin. Sebagaimana telah dijelaskan pada bab 6, klorpirifos yang masuk kedalam tubuh akan mengalami desulfurasi menjadi klorpirifos okson. Baik klorpirifos maupun bentuk oksonnya dihidrolisis dengan cepat menjadi TCP. Walaupun dalam studi *in vitro* terbukti bahwa bentuk okson ini 400 kali lebih aktif menghambat kolinesterase daripada senyawa induknya, klorpirifos okson terhidrolisis dengan cepat dan tidak dapat terdeteksi pada otak tikus dengan metode UV spektrofotometri HPLC (Nolan et al., 1984)

Dengan metode ini, dapat diukur metabolit yang spesifik untuk klorpirifos atau mengukur metabolit dialkildifosfat yang sudah umum digunakan untuk berbagai jenis organofosfat. Seperti organofosfat lainnya, klorpirifos dimetabolisme menjadi dietiltioposfat (DETP) dan dietilposfat (DEP) yang dieliminasi dalam urin. Selain itu, klorpirifos juga dimetabolisme menjadi metabolit spesifik 3,5,6-trikloro-2-piridinol (TCP).

Kadar DEP, DETP dan TCP dalam urin merupakan refleksi pajanan yang baru terjadi, karena waktu paruh klorpirifos yang pendek. Pengukuran kadar TCP urin telah dilakukan dalam berbagai studi besar seperti NHANES dan berbagai penelitian lain sebagai dosimeter pajanan dan penyerapan tubuh terhadap klorpirifos, baik untuk masyarakat umum maupun pekerja yang berkaitan dengan klorpirifos. Namun, terukurnya TCP pada urin tidak berarti bahwa level tersebut menyebabkan dampak kesehatan. Di Amerika, rerata geometrik TCP pada masyarakat umum adalah sekitar 1.7 µg/g kreatinin dan sekitar 12.4 µg/L urin (CDC, 2012). Terdeteksinya

metabolit klorpirifos dalam urin masyarakat umum dapat disebabkan oleh konsumsi makanan yang mengandung TCP atau penyemprotan domestik menggunakan pestisida klorpirifos.

TCP terutama diekskresikan melalui urin bersama glukuronida atau sulfat. Ekskresi TCP merupakan indikasi pajanan terhadap klorpirifos dan klorpirifos-metil yang reliabel dan merupakan parameter yang lebih sensitif dan spesifik daripada pengukuran aktivitas kolinesterase. Sebanyak 70% pajanan klorpirifos oral dan 3% dari pajanan klorpirifos dermal diekskresikan melalui urin sebagai TCP dengan waktu paruh 27 jam (CDC, 2012; Storm, 2012).

Cocker menyimpulkan bahwa pengukuran kolinesterase darah berperan dalam meyakinkan pekerja bahwa pajanan mereka terhadap organofosfat dapat menyebabkan keracunan (Cocker et al., 2002). Sementara itu, pengukuran metabolit urin dapat digunakan untuk penilaian keberhasilan prosedur kontrol dan membantu mengurangi pajanan. Level metabolit yang terlihat dalam urin pekerja yang potensial terpapar organofosfat umumnya rendah dan tidak mungkin menyebabkan penurunan yang signifikan pada aktivitas kolinesterase darah.

### **Paraoksonase 1 (PON1)**

PON1 dapat digunakan dalam biomonitoring klorpirifos sebagai biomarker suseptibilitas. PON1 sebenarnya merupakan enzim serum yang berhubungan dengan HDL (*high-density lipoprotein*) yang tugas utamanya adalah memproteksi LDL (*low-density lipoprotein*) dari modifikasi oksidatif. Berkaitan dengan pestisida, PON1 berfungsi menghidrolisis metabolit oxon toksik dari pestisida organofosfat, misalnya paration, diazinon, lorpirifos, racun saraf (*nerve agents*), seperti sarin dan soman, dan aster aromatik. Selain itu, PON1 juga mengkatalisis hidrolisis beberapa lakton *aliphatic* dan *aromatic* (Draganov et al., 2005). PON1 jauh lebih efisien dalam menghidrolisis metabolit aktif dari diazinon dan klorpirifos - insektisida organofosfat yang umum digunakan, yaitu diazokson dan klorpirifos-okson (Chambers, 2008).

Enzim PON1 mempunyai berat molekul sebesar 43 kDa (355 asam amino) dengan tiga residu nukleotida tambahan pada exon 4. cDNA PON1 mengkodekan sebuah protein dari 355 asam amino hanya dari residu metionin terminal yang terhapus selama sekresi dan maturasi (N. Gupta et al., 2009). Enzim ini disintesis di liver dan berikatan dengan *high density lipoprotein (HDL)* kemudian masuk kedalam sirkulasi (Yeung et al., 2008).

Aktivitas paraokson pada populasi terdistribusi secara polimorfik (L. G. Costa et al., 2013). Berbagai studi menunjukkan bahwa gen PON1 mengalami polimorfisme pada dua daerah pengkodean (penggantian glutamine (Q) oleh arginin (R) pada posisi 192 dan penggantian leusin (L) oleh metionin (M) pada posisi 55) dan lima pada daerah promotor (-909/907 (C atau G), -832/824 (A atau G), -162 (A atau G), 126 (C atau G) dan -108/-107 (C atau T) (DeakinJames, 2004; N. Gupta et al., 2009). Polimorfisme ini mempengaruhi aktivitas PON1 dan menjadi dasar variasi molekular antar-individu (N. Gupta et al., 2009). Variasi pada aktivitas promotor secara fisiologi berhubungan dengan perbedaan konsentrasi dan aktivitas serum PON (DeakinJames, 2004). Polimorfisme L55M tidak berpengaruh pada aktivitas katalitik, tetapi berhubungan dengan level protein PON1, sementara polimorfisme pada Q192R mempengaruhi efisiensi katalitik PON1. Polimorfisme pada daerah pengkodean berefek pada efisiensi katalitik hidrolisis substrat tertentu. Polimorfism L/M pada posisi 55 tidak berpengaruh pada efisiensi katalitik, tetapi berhubungan dengan variasi level plasma. PON M55 mempunyai level plasma lebih rendah. Alel L55 dan R192 berada pada disekuilibrium yang kuat, dimana 98% alel R192 memiliki L pada posisi 55.

Adanya polimorfisme pada PON1 menyebabkan perbedaan level enzim, sehingga seseorang bisa menjadi lebih rentan terhadap efek toksik dari pajanan organofosfat (Lucio G. Costa, Cole, et al., 2005). Pada Q<sup>192</sup>R, kedua alooenzim mempunyai aktivitas afinitas dan katalis yang berbeda terhadap sejumlah substrat (DeakinJames, 2004). Pada uji coba tikus, perbedaan aktivitas enzim terhadap organofosfat tertentu mempengaruhi sensitivitasnya terhadap beberapa substrat toksik dan mungkin hal yang sama berlaku pada manusia (DeakinJames, 2004). PON1<sub>192</sub>R menghidrolisis

paraokson enam kali lebih cepat daripada PON1<sub>192</sub>Q (DeakinJames, 2004) dan juga memberikan perlindungan yang lebih baik terhadap klorpirifos okson (W.-F. Li et al., 2000). Sementara itu, bentuk Q lebih aktif terhadap sarin, soman, dan diazoxon (DeakinJames, 2004). Namun, menurut Li keduanya efektif dalam melindungi terhadap toksisitas paraokson (W.-F. Li et al., 2000). Hal ini terlihat pada studi yang dilakukan Lee pada petani buah di Afrika Selatan dimana mereka yang memiliki gen heterozigot QR atau homozigot QQ mengalami multi-gejala keracunan kronik hampir tiga kali dibandingkan yang mempunyai gen RR (B. W. Lee et al., 2003)

Individu dengan gen 192RR dengan aktivitas PON1 tinggi memiliki risiko yang paling rendah mengalami efek dari paparan CFO dan paraokson. Sementara itu, individu dengan gen 192 QQ dengan aktivitas PON1 rendah memiliki risiko paling rendah. Hal ini ditunjukkan oleh studi yang menganalisis status PON1 dan inhibisi BuChE pada pekerja pestisida (Fortenberry et al., 2012). Pekerja dengan genotip QQ dan aktivitas PON1 rendah secara signifikan mengalami inhibisi BuChE lebih besar. Bahkan mereka mengalami tingkat inhibisi BuChE paling besar dibanding yang lainnya.

Genotip PON1 dipengaruhi oleh faktor etnik. Distribusi genotip PON1 Q192R pada beberapa etnik Asia dapat dilihat pada Tabel 4. Dari Tabel 4 terlihat bahwa berbagai etnik di Asia secara dominan memiliki gen PON1 Q192R yang berbeda-beda. China dan Jepang lebih dominan memiliki alel R, sementara India, Melayu Malaysia dan Thailand dominan memiliki alel Q. Populasi Indonesia yang terlibat dalam studi ini merupakan pelajar Indonesia di Berlin yang hampir seluruhnya beretnis Cina. Hal yang berbeda ditunjukkan pada studi yang dilakukan pada tiga etnis di Asia (Filipina, Cina, dan India) yang menemukan distribusi yang normal pada fenotip aktivitas rendah (PON\*A dan PON\*AB), sementara distribusi pada PON\*B (aktivitas tinggi) menyebar dengan rentang yang luas. Frekuensi PON\*B ditemukan 14% pada etnis Cina, 4% pada etnis Filipina dan 18% pada etnis India (Roy et al., 1991).

Populasi Indonesia yang terlibat dalam studi ini merupakan pelajar Indonesia di Berlin yang hampir seluruhnya beretnis Cina. Hal yang berbeda ditunjukkan pada studi yang dilakukan pada tiga etnis di Asia (Filipina, Cina, dan India) yang menemukan distribusi yang normal pada fenotip aktivitas rendah (PON\*A dan PON\*AB), sementara distribusi pada PON\*B (aktivitas tinggi) menyebar dengan rentang yang luas. Frekuensi PON\*B ditemukan 14% pada etnis Cina, 4% pada etnis Filipina dan 18% pada etnis India (Roy et al., 1991).

**Tabel 4** Distribusi Genotip Q192R pada Beberapa Etnik Asia

Kelompok etnik	Jumlah (%)		
	QQ	QR	RR
India (India Utara) (Nidhi Gupta et al., 2011)	45,4	42,8	11,8
Malaysia (RozaidaSekaran, 2007)			
Melayu	20,45	39,39	40,15
China	18,97	37,93	43,10
India	30,85	53,19	15,96
Thailand (Phuntuwate et al., 2005)	50	42	7,9
Singapura (Sanghera et al., 1997)			
India	47	40	13
Cina	17	50	33
Jepang (Ueno et al., 2003)	23	35	42
Indonesia (Amqam, 2016)			
Makassar	20.9	43.0	36.0
Sunda	19.1	53.2	27.7
Jawa	24.7	36.6	38.7

Distribusi variasi gen PON1 pada populasi Jawa dan Makassar di Indonesia tidak jauh berbeda dengan distribusi pada populasi Melayu yang didominasi oleh gen QR (39,39%) dan RR (40,15%) yang hampir seimbang. Distribusi ini agak berbeda dengan populasi Sunda yang sangat didominasi oleh gen QR (53.2%). Populasi etnis Cina yang tinggal di Singapura mempunyai distribusi yang serupa dengan populasi Sunda, yaitu dominasi

gen QR sebesar 50%. Dari distribusi alel, ini tidak jauh berbeda dari studi di populasi Melayu dan Cina di Malaysia yang menunjukkan alel R yang dominan (masing-masing 58,7% dan 62,1%) (PohMuniandy, 2007) dan populasi Cina di Singapura dengan alel R 57,4%. Sebagai perbandingan dengan populasi Asia lainnya, penemuan ini agak berbeda dengan Thailand dan India. Alel Q mendominasi pada populasi Thailand dengan 71%, dengan genotip QQ sebesar 50% (Phuntuwate et al., 2005,) dan tidak jauh berbeda dengan India dengan alel Q sebesar 67% (Nidhi Gupta et al., 2011).

Dengan didapatkannya informasi mengenai distribusi variasi gen PON1, maka dapat diketahui bahwa lebih dari 50% dari petani Indonesia, dalam hal ini populasi Jawa, Sunda dan Makassar, mempunyai kemampuan secara genetik untuk memetabolisme insektisida Klorpirifos. Namun demikian, dengan jumlah lebih dari 40% yang memiliki alel Q, masih banyak pula petani Indonesia yang rentan secara genetik terhadap efek klorpirifos.

Aktivitas enzim PON1 dalam proses metabolisme Klorpirifos dipengaruhi oleh polimorfisme PON1 L55M. Selain dipengaruhi oleh terjadinya polimorfisme, aktivitas enzim PON1 juga dipengaruhi oleh faktor-faktor eksternal. Aktivitas PON1 yang tinggi akan memetabolisme CPFO didalam tubuh dengan cepat dan merubahnya menjadi TCP sehingga berisiko lebih kecil dalam menimbulkan efek kesehatan. Aktivitas enzim ini, seperti halnya gen PON1 juga bersifat polimorfik, sehingga dapat terjadi variasi yang tinggi pada populasi.

Pada studi di Indonesia ditemukan terdapat 64,5% (Jawa), 61,7% (Sunda), dan 43% (Makassar) petani yang memiliki aktivitas PON1 yang rendah (Amqam, 2016). Aktivitas PON1 rendah akan menghidrolisis klorpirifos oxon lebih lambat, sehingga lebih rentan terhadap efek Klorpirifos. Distribusi di Indonesia agak berbeda dengan studi sebelumnya pada populasi Mongoloid (Vietnam, Indonesia, dan Jepang) yang menemukan aktivitas PON yang rendah hanya sekitar 10% dan populasi India sebesar 37% (Mallinckrodt et al., 1983). Hampir serupa dengan di Indonesia, frekuensi aktivitas tinggi ditemukan hanya 14% pada etnis Cina, 4% pada etnis Filipina dan 18% pada etnis India (Roy et al., 1991). Perbedaan ini mungkin terjadi

karena pengaruh genetik dan faktor-faktor eksternal yang mempengaruhi aktivitas PON1, antara lain perbedaan asupan makanan.

Semakin tinggi konsentrasi PON1 semakin baik tingkat proteksinya terhadap klorpirifos (Cole et al., 2010). Kemampuan PON1 dalam mendegradasi klorpirifos menentukan tingkat proteksi PON1 melawan Klorpirifos yang masuk kedalam tubuh. Dengan kemampuannya ini PON1 menjadi biomarker kerentanan terhadap paparan klorpirifos (Lucio G. Costa, Cole, et al., 2005). Untuk penilaian risiko terhadap efek kesehatan yang ditimbulkan Klorpirifos, kondisi PON1 seseorang penting untuk diketahui (Lucio G. Costa, Vitalone, et al., 2005).

Pada sebuah studi pada petani bunga yang melihat interaksi metabolit organofosfat (DAP dan DMP) pada urin, ditemukan bahwa pekerja yang memiliki genotip RR menunjukkan kadar TSH yang lebih tinggi setiap peningkatan satu unit metabolit DAP urin, dibandingkan pada mereka yang mempunyai gen QQ dan QR (Lacasaña, López-Flores, Rodríguez-Barranco, Aguilar-Garduño, Blanco-Muñoz, Pérez-Méndez, Gamboa, Gonzalez-Alzaga, et al., 2010). Peningkatan aktivitas PON1 disertai penurunan persentase variasi kadar TSH untuk setiap peningkatan 1 unit logaritma kadar DAP dan DMP urin. Hal ini berarti peningkatan aktivitas PON1 mengurangi efek DAP dan DMP terhadap kadar TSH.

Selain itu, pada petani yang memiliki kadar FT3 yang rendah, terdapat 63,9% yang memiliki aktivitas PON1 rendah dan 30,4% pada mereka yang kadar TSH-nya tinggi, serta 52,6% pada petani yang mempunyai kadar FT4 yang cenderung rendah.

Dengan alel gen Q yang mempunyai efisiensi katalitik yang rendah atau dengan aktivitas PON1 yang rendah, proses hidrolisis CPFO didalam tubuh tidak dapat berlangsung dengan baik sehingga metabolitnya ada kemungkinan tidak ditemukan dalam urin atau ditemukan dalam kadar yang rendah. CPFO yang tidak terhidrolisis kemudian terdistribusi dalam tubuh dan menyebabkan gangguan pada proses pembentukan hormon FT3 atau sintesis TSH. Hal tersebut juga dapat dipengaruhi oleh fungsi hati dan

fungsi ginjal yang sangat berperan dalam proses metabolisme dan ekskresi, namun tidak diteliti dalam studi ini.

## **Faktor-faktor yang Mempengaruhi Aktivitas PON1**

Konsentrasi PON1 dalam plasma manusia adalah sekitar 50mg (Yeung et al., 2008). Namun, aktivitas dan konsentrasi PON1 sangat bervariasi pada manusia. Variasi ini bisa mencapai hingga 13 kali antar-individu, bahkan dalam kelompok yang mempunyai genotip yang sama (N. Gupta et al., 2009; Yeung et al., 2008). Aktivitas PON1 dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor eksternal seperti diet, gaya hidup (rokok dan alkohol), senyawa eksogen (kimia lingkungan, obat-obatan, dan pemicu klasik), umur, jenis kelamin sertakondisi fisik dan patologis (Lucio G. Costa, Vitalone, et al., 2005; DeakinJames, 2004; N. Gupta et al., 2009). Faktor-faktor ini dijelaskan sebagai berikut :

### **a. Diet**

Asupan vitamin C dan E dapat mempengaruhi aktivitas PON1, dimana peningkatan asupan vitamin C dan E sebagai vitamin antioksidan meningkatkan aktivitas PON1 yang merupakan enzim antioksidan (Gail P. Jarvik et al., 2002). Diet kolesterol, vitamin C, besi, dan asam folat juga merupakan faktor prediktif terhadap aktivitas PON1 (Kim et al., 2012). Sebaliknya asam oleat dari minyak zaitun, polifenol dari jus delima dananggur merah (*red wine*) dan berbagai antioksidan, dapat meningkatkan aktivitas PON1. Konsumsi jus delima dapat meningkatkan aktivitas PON1 serum hingga 20% (Aviram et al., 2000).

### **b. Rokok**

Penelitian (James et al., 2000; A. KumarBiswas, 2011) pada pasien kardiovaskuler dan kontrol menunjukkan bahwa dibandingkan mereka yang tidak merokok, aktifitas PON1lebih rendah pada yang merokok. Hasil yang sama di temukan pada penelitian yang dilakukan pada petani

di Indonesia. Sementara itu mereka yang pernah merokok mempunyai aktivitas dan konsentrasi PON1 yang sama dengan yang tidak merokok. Hal ini menunjukkan adanya efek pemulihan rokok pada aktivitas PON1. Hasil serupa juga tunjukkan oleh suatu studi (Ferré et al., 2003) bahwa sebatang rokok per hari berhubungan dengan penurunan aktivitas serum PON1 sebesar 1.18 U/L, yang berarti merokok 1 pak berisi 20 batang rokok dapat menurunkan aktivitas PON1 sebesar 25 U/L. Demikian pula yang ditemukan oleh pada penelitian (Senti et al., 2003) lainnya di Spanyol. Namun, selain itu hubungan rokok dan PON1 dapat dipengaruhi pula oleh aktivitas fisik dimana perokok yang mempunyai aktivitas fisik yang tinggi mempunyai aktivitas PON1 yang lebih tinggi dibandingkan perokok yang tidak aktif.

c. Umur

Umur merupakan faktor utama yang mempengaruhi aktivitas PON1 (Lucio G. Costa, Vitalone, et al., 2005). Beberapa hasil penelitian pada hewan dan manusia yang disajikan dalam (Lucio G. Costa, Vitalone, et al., 2005) menunjukkan bahwa aktivitas serum PON1 sangat rendah pada saat lahir dan meningkat seiring waktu dan mencapai puncaknya pada umur 6 hingga 15 bulan. Aktivitastersebut relatif konstan pada saat mencapai umur dewasa (Lucio G. Costa, Vitalone, et al., 2005), kemudian menurun pada usia yang lebih tua sebagaimana terlihat pada hasil beberapa penelitian. Deakin (DeakinJames, 2004) memaparkan dari sejumlah hasil studi bahwa aktivitas PON1 menurun seiring dengan penuaan. Demikian pula halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh (Marchegiani et al., 2006) pada 77 partisipan berumur 22-65 tahunan dan 56 partisipan berumur 66-89 tahun dan ditemukan konsentrasi aktivitas paraoksonase signifikan lebih rendah pada kelompok lebih tua.

d. Kondisi Fisik dan Patologis

Perbedaan kondisi fisik dan patologis mempengaruhi variasi aktivitas PON1. Kondisi fisik yang bisa berpengaruh adalah kehamilan dan aktivitas fisik (Lucio G. Costa, Vitalone, et al., 2005). Berbagai penelitian menunjukkan

adanya penurunan aktivitas PON1 pada suatu kondisi patologis dan adanya suatu penyakit. Deakin (DeakinJames, 2004) merangkum beberapa hasil penelitian yang menunjukkan aktivitas PON1 menurun pada penderita diabetes, sindrom metabolik, dan pada gejala dimana level glukosa puasa abnormal dan resistensi insulin meningkat. Meskipun mekanismenya belum diketahui, hal itu diperkirakan berhubungan dengan peningkatan konsentrasi gula darah. Penyakit lain yang dikaji (DeakinJames, 2004) sehubungan dengan penurunan aktivitas PON1 adalah *vascular dementia*, penyakit alzheimer, gagal ginjal, sirosis hati, hepatitis kronik, dan defisiensi HDL. Kondisi patologis lain yang dapat berpengaruh pada perubahan aktivitas PON1 adalah diabetes, *rheumatoid arthritis*, penyakit mata ikan, hipertiroid (Lucio G. Costa, Vitalone, et al., 2005).

e. Zat-zat kimia dari Lingkungan

Beberapa zat kimia dari lingkungan dapat menghambat aktivitas PON1. Barium, lanthanum, tembaga, seng, merkuri, mangan, kobalt, kadmium, nikel, dan besi adalah beberapa zat yang dapat menghambat PON1 (Lucio G. Costa, Vitalone, et al., 2005). Pengaruh faktor-faktor ini bisa muncul melalui beberapa mekanisme sebagaimana dijelaskan oleh Furlong (Lucio G. Costa, Vitalone, et al., 2005). Yang pertama adalah sebagai hasil interaksi langsung dengan protein, misalnya pada logam berat atau rokok. Selanjutnya, seng dan nikel mungkin berikatan dengan histidin (his) -115, -134, -155, dan -243 yang merupakan asam amino esensial bagi aktivitas esterase PON1. Logam berat lain (misalnya merkuri) dan asap rokok mungkin berinteraksi dengan residu sistein (Cys) pada PON1.

# 8

## MITIGASI PAJANAN

Salah satu yang dapat dilakukan sebagai upaya pencegahan risiko kesehatan dari penggunaan klorpirifos maupun pestisida lainnya adalah mitigasi pajanan. Usaha ini telah dilakukan di berbagai negara yang bertujuan untuk mengurangi pajanan pestisida. Secara umum, tindakan mitigasi pajanan merupakan pengendalian, metode, alat, pembatasan dan berbagai upaya lain yang dilakukan oleh pemerintah untuk membantu masyarakat mengurangi pajanan suatu zat.

Secara umum, sebelum melaksanakan upaya mitigasi pajanan pestisida, persyaratan berikut harus terpenuhi:

1. Pestisida harus terdaftar dan telah dievaluasi potensi efek kesehatannya
2. Proses penilaiannya diatur oleh undang-undang ataupun peraturan lainnya
3. Tersedia perlengkapan atau peralatan yang dapat digunakan untuk mitigasi pajanan dengan harga yang wajar
4. Pengguna pestisida memahami bahwa pestisida yang mereka gunakan dapat menyebabkan efek yang buruk terhadap kesehatan
5. Tersedia sumber daya manusia untuk melakukan tugas mitigasi

Bentuk mitigasi yang saat ini telah dikenal dan umum dilakukan adalah pengendalian administratif, pengendalian teknis, pengendalian penggunaan dan waktu aplikasi, atau penghentian penggunaan, dan penggunaan alat pelindung diri (APD). Upaya-upaya ini termasuk dalam hirarki pengendalian, yang secara berurut (disingkat STOP), meliputi

1. *Subtitution* (subtitusi, penggantian bahan),
2. *Technical protection* (perlindungan teknis)

3. *Organisational protection* (proteksi secara organisasi), dan
4. *Personal protection*, penggunaan Alat Pelindung Diri (APD)

Pelaksanaan berbagai upaya ini cukup fleksibel demi menerapkan mitigasi yang efektif. Menurut standar perlindungan pekerja EPA, upaya mitigasi yang satu bisa dilakukan sebagai pengganti upaya lainnya yang dipersyaratkan dalam label produk. Contohnya, APD bisa tidak digunakan lengkap oleh petani penyemprot bila pada saat yang sama melakukan pengendalian teknis, misalnya menggunakan kabin tertutup saat penyemprotan.

Untuk bidang pertanian, yang umumnya merupakan pekerja informal, bentuk pengendalian ketiga, proteksi secara organisasi, sering tidak dapat dilakukan. Hal ini hanya mungkin dilakukan pada usaha pertanian skala menengah hingga besar, yang memiliki buruh tani sebagai pekerjanya.

Pencegahan atau reduksi efek kesehatan akibat bahan kimia di tempat kerja didasarkan pada eliminasi atau reduksi kontaminasi oleh zat kimia. EPA telah mengeluarkan standar perlindungan pekerja (*Worker Protection Standard/WPS*) untuk pekerja pertanian yang bertujuan untuk mengurangi risiko luka dan keracunan pestisida pada pekerja pertanian (mereka yang terlibat dalam produksi tanaman pertanian) dan pengguna pestisida (mereka yang mencampur, mengisikan, dan menyemprot pestisida pada tanaman). Pada Nopember 2015, EPA merevisi standar tersebut untuk perlindungan yang lebih kuat bagi pekerja pertanian, pengguna pestisida, dan keluarganya. Standar ini berisi langkah-langkah yang harus dilakukan oleh pekerja untuk mencegah insiden yang berkaitan dengan pekerjaan yang menyebabkan paparan pestisida pada pekerja dan keluarganya

Untuk mencegah terjadinya efek yang lebih berbahaya, manajemen penggunaan pestisida mutlak dilakukan petani, misalnya pada saat pencampuran berupa pengaturan dosis dan tidak mencampur bermacam-macam merek. Aturan mengenai ini harus diinformasikan dan ditegaskan kepada petani. Produsen pestisida dapat membantu dengan memberikan informasi pada kemasan pestisida dengan memberikan peringatan akan

bahaya penggunaan dosis yang tidak tepat dan pencampuran berbagai merek.

## Prinsip-Prinsip Umum Perlindungan Diri

Menurut pedoman dari FAO(FAO, 1990), ada beberapa tindakan yang dapat dilakukan oleh pekerja yang menggunakan pestisida untuk melindungi dirinya dari kontaminasi selama kontak dengan pestisida, pada kondisi dan iklim apapun.





### 1. Membaca dan Memahami Label

Selalu membaca dan mengikuti rekomendasi label pada wadah pestisida. Wadah pestisida terdiri dari berbagai ukuran, bentuk, dan material. Petani kecil biasanya membeli pestisida dalam wadah 1 liter atau kurang. Semakin kecil wadah semakin kecil pula label yang menyertainya, sehingga sering sulit dibaca. Seringkali, terdapat brosur tambahan yang menyertai wadah yang diletakkan dalam kemasan kardusnya dan memuat informasi yang lebih detail. Jika informasi pada label tidak dapat dibaca atau tidak dapat dipahami, pekerja harus menghubungi seseorang yang dapat menjelaskan instruksi tersebut, misalnya petugas penyuluh pertanian.

Selain informasi dalam bentuk narasi, terdapat pula informasi dalam bentuk gambar (piktogram) pada label yang mengindikasikan derajat bahaya formulasi pestisida. Piktogram pada label, adalah bentuk piktogram yang menjelaskan tindakan keamanan yang dapat digunakan oleh orang-orang buta huruf. Piktogram yang ada pada kemasan klorpirifos dan penjelasan arti simbolnya disajikan pada Gambar 8 dan Tabel 5



**Tabel 5** Penjelasan Simbol pada Piktogram Kemasan Pestisida Klorpirifos

Gambar	Arti
	Penyimpanan: Terkunci dan jauh dari jangkauan anak-anak
	Saat pencampuran (konsentrat cair): Menggunakan sarung tangan dan pelindung mata
	Saat pengaplikasian: Menggunakan sarung tangan, sepatu boot, dan pelindung mata
	Cuci tangan/tubuh setelah penggunaan

2. Menghindari kontaminasi

Menghindari atau meminimalkan kontaminasi langsung dengan kulit, hidung, mulut, dan mata akan mengurangi secara signifikan kesempatan terkontaminasi pestisida. Ketika menuang dan mencampurkan pestisida konsentrat, berbagai usaha harus dilakukan untuk menghindari percikan atau tetesan ke kulit atau pakaian. Jika ada produk yang jatuh ke kulit atau terkena mata, harus dicuci segera. Pakaian yang terkontaminasi berat dicuci dengan detergen dan air.

Kemungkinan terkontaminasi akan signifikan berkurang dengan menggunakan peralatan yang sesuai untuk mengukur, mencampur dan menuangkan pestisida. Tidak menggunakan tangan untuk menyendok ataupun mengaduk campuran pestisida. Peralatan harus dalam kondisi yang baik, dirawat dan dikalibrasi dengan baik. Tabung atau selang yang bocor akan menjadi sumber kontaminasi kulit. Bila mulut semprotan tersumbat, harus dibersihkan dengan air atau menusuknya dengan sesuatu yang

lembut seperti batang rumput. Tidak meniup mulut semprotan dengan menggunakan mulut. Saat menyemprot, penyemprot harus bekerja melawan arah semprotan untuk menghindari kontak. Juga menghindari kontak dengan daun yang baru saja disemprot

### 3. Personal Hygiene

Hygiene yang baik saat bekerja dengan pestisida akan segera menghilangkan pestisida jika terjadi kontaminasi. Kebiasaan yang baik juga akan menghindarkan dari kontak langsung. Tidak makan, minum atau merokok selama bekerja dan tidak menyentuh wajah atau kulit telanjang dengan tangan atau sarung tangan kotor, selalu mencuci tangan dan wajah setelah kontak dengan pestisida dan sebelum makan, minum, merokok atau ke toilet. Selanjutnya, mandi setelah menyelesaikan pekerjaan, Pakaian yang dipakai kerja juga harus dicuci setelah bekerja, terpisah dari pakaian lain dan dikeringkan.

### **Alat Pelindung Diri**

Menurut Permenakertrans No. PER.08/MEN/VII/2010 (Menteri Ketenagakerjaan dan Transmigrasi RI, 2010), APD adalah suatu alat yang mempunyai kemampuan untuk melindungi seseorang yang fungsinya mengisolasi sebagian atau seluruh tubuh dari potensi bahaya di tempat kerja. Di Indonesia, penggunaan APD di tempat kerja diatur oleh peraturan ini. Pada Pasal 4 dinyatakan bahwa

*“APD wajib digunakan di tempat kerja di mana:dibuat, diolah, dipakai, dipergunakan, diperdagangkan, diangkut atau disimpan bahan atau barang yang dapat meledak, mudah terbakar, korosif, beracun, menimbulkan infeksi, bersuhu tinggi atau bersuhu rendah”.*

Bahaya pestisida tergantung pada toksisitas dan lamanya pajanan. Derajat keracunannya tergantung pada bahan kimia dan formulasi yang membentuknya, jalurnya ke dalam tubuh manusia, jumlah yang masuk ke dalam tubuh, dan lamanya pajanan. Penggunaan APD akan sangat signifikan mengurangi potensi pajanan dermal, inhalasi, mata dan oral, sehingga akan

secara signifikan mengurangi kesempatan keracunan pestisida, meskipun tidak benar-benar menghilangkannya (FAO, 1990). Pada hirarki pengendalian, penggunaan APD menempati urutan terakhir. Ini bisa berarti, penggunaan APD merupakan cara terakhir setelah upaya mitigasi lain dilakukan, meskipun, sebagaimana telah dibahas sebelumnya, urutan hirarki ini tidak berlaku kaku. Berbagai upaya secara fleksibel dapat dilakukan bersamaan. Dalam manajemen penyakit (Achmadi, 2008), penggunaan APD merupakan suatu tindakan pencegahan pada simpul pertama (sumber pajanan) dan simpul ketiga (individu).

Menurut Peraturan pada Pasal 3, APD harus sesuai dengan Standar Nasional Indonesia (SNI) atau standar yang berlaku, meliputi :

- a. Pelindung kepala;
- b. Pelindung mata dan muka;
- c. Pelindung telinga;
- d. Pelindung pernapasan beserta perlengkapannya;
- e. Pelindung tangan; dan/atau
- f. Pelindung kaki.

Pemilihan APD tergantung pada toksisitas pestisida dan jenis formulasinya (cair, ganula, padatan, dll). Umumnya pestisida telah mencantumkan jenis APD yang harus digunakan dalam label, namun terdapat pula beberapa produk yang tidak mencantumkan. Jika tidak tercantum, maka pengguna harus menggunakan APD yang paling maksimal, untuk mencegah risiko kesehatan yang mungkin..

Orang-orang yang menangani pestisida secara hukum diharuskan untuk mengikuti instruksi penggunaan APD yang ada pada label produk. Label pestisida berisi APD minimum yang harus digunakan selama bekerja dengan pestisida. Menurut label beberapa merek pestisida yang mengandung bahan aktif klorpirifos, APD yang harus digunakan adalah sarung tangan, pakaian "overall", dan masker.

Untuk klorpirifos, sebagaimana telah dijelaskan pada bab-bab awal, di Indonesia telah terdaftar sebagai pestisida yang diijinkan penggunaannya

secara terbatas di bidang pertanian. Toksisitasnya termasuk pada kelas II (bahaya sedang/cukup berbahaya) dalam klasifikasi bahaya WHO dengan tanda bahaya "Warning" atau "Peringatan". Ini berarti dosis klorpirifos yang mematikan untuk manusia adalah 1 (satu) sendok teh hingga 1 (satu) sendok makan. Formulanya terdapat dalam berbagai bentuk. Pada label kemasan pestisida berbahan aktif klorpirifos tercantum bahwa klorpirifos berbahaya bila ditelan, fatal jika terteloh atau masuk ke jalan nafas, dapat menyebabkan iritasi, berbahaya jika terhirup. Ini mengindikasikan bahwa efek klorpirifos dapat terjadi dari berbagai jalur pajanan: oral, dermal, dan respirasi. Penggunaan APD yang tepat untuk pajanan klorpirifos akan menjadi pelindung yang sangat efektif.

Efektifitas APD ditentukan oleh interaksi aspek teknis alat dan faktor perilaku pekerja. Sebuah studi di Belanda (Jagt et al., 2004). menganalisis efektifitas penggunaan APD pada operator pengendalian pestisida yang menggunakan klorpirifos, dengan melihat distribusi pajanan spasial diseluruh tubuh dan dampak kontaminasi pada berbagai bagian tubuh. Dalam studi ini, klorpirifos digunakan untuk pengendalian kecoa, jengkrak, ngengat, dan serangga lainnya pada pabrik, depot, bangunan produksi, kawasan permukiman dan komersial. Dilakukan intervensi pada saat pencampuran/ penguangan dan penyemprotan klorpirifos. Intervensi yang dilakukan adalah meminta pekerja menggunakan APD lengkap, yang meliputi:

- Respirator (ketat, seluruh wajah/tipe A900 ST dengan filter A2/P2 baru). Respirator ini telah diuji kesesuaiannya dengan wajah pekerja sebelum waktu pengukuran sehingga dipastikan tidak ada kebocoran dari luar yang dapat menyebabkan masuknya uap pestisida.
- Sepatu boot tahan bahan kimia, untuk mencegah pajanan pada pergelangan kaki dan tungkai bawah. Boot menutupi seluruh kaki bagian bawah
- Kaos tangan panjang (40 cm), untuk mencegah pajanan pada pergelangan tangan dan lengan
- Penutup kepala Tyvek untuk melindungi leher dan kepala

- Video instruksi yang diperlihatkan kepada pekerja sebelum menggunakan APD

Intervensi ini dibandingkan dengan penggunaan APD normal, yang meliputi

- Masker yang menutupi setengah maupun seluruh wajah dengan filter P2 atau P3. Filter diganti pada saat pekerja mencium bau pestisida
- Uji kesesuaian dilakukan sebelum waktu pengukuran
- Sepatu pengaman
- Sarung tangan pelindung (biasanya pendek)

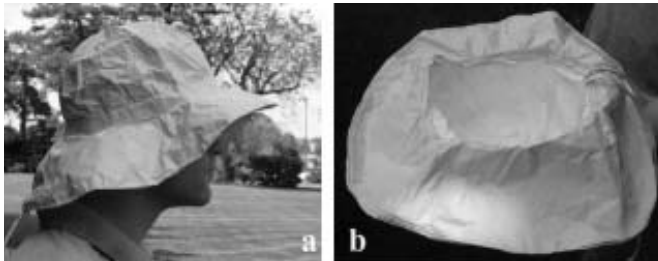
Hasil studi ini menunjukkan intervensi program penggunaan APD, meliputi respirator yang pas, sepatu boot, sarung tangan, penutup kepala, dan video instruksi, merupakan alat yang efektif untuk melindungi operator pestisida terhadap paparan klorpirifos. Kesesuaian respirator pada program intervensi sangat meningkat dibandingkan dengan kelompok yang menggunakan APD normal. Demikian pula, paparan dermal aktual signifikan menurun setelah intervensi APD ini.

Dari ilustrasi tersebut, terlihat APD yang digunakan oleh pekerja perusahaan yang menggunakan klorpirifos dalam kegiatan pekerjaannya sangat komplis sampai melebihi apa yang tertera dalam label. Itupun masih bisa disempurnakan lagi sesuai hasil studi intervensi dengan memperketat penggunaan APD yang telah ada.

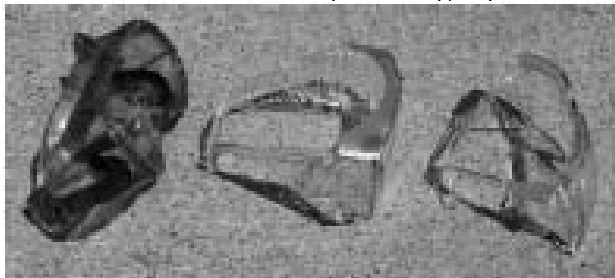
Berikut beberapa alat pelindung diri terhadap pestisida secara umum (L.Ogg. et al., 2012):



**Gambar 9.** APD lengan panjang, celana panjang, sepatu dan kaos kaki, sarung tangan tahan bahan kimia (a). lengan baju dibiarkan dibagian luar sarung tangan, (b) lengan baju dimasukkan ke dalam sarung tangan, memberikan perlindungan yang lebih baik.



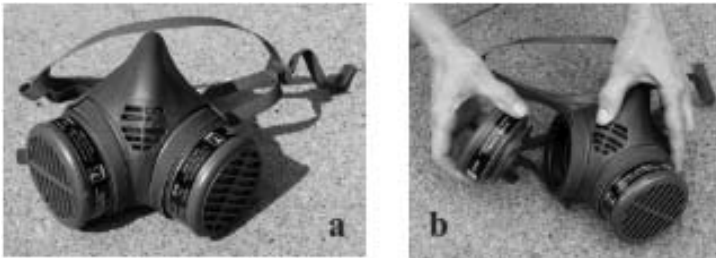
**Gambar 10.** Contoh pelindung kepala



**Gambar 11.** Contoh Pelindung Mata



**Gambar 12.** Berbagai Jenis Sarung Tangan Tahan Zat kimia: Paling atas, kiri-kanan: karet alami, *disposable nitrile*, *reusable nitrile*. Bawah, kiri-kanan: *neoprene*, karet berbahan butyl, *Viton*, *barrier laminate*



**Gambar 13.** Respirator dengan katrij setengah wajah



**Gambar 14.** Respirator menutupi seluruh wajah

Pada web *Extention Toxicology Network* (Ecotoxnet, 1993) direkomendasikan penggunaan klorpirifos dengan penggunaan respirator. Orang yang bekerja dengan bahan aktif organofosfat untuk waktu yang lama seharusnya sering melakukan pemeriksaan kolinesterase. Jika kadar kolinesterase menurun hingga titik kritis, tidak boleh ada pajanan lagi hingga kolinesterase kembali normal.

Beberapa masalah di negara tropis sekaitan dengan penggunaan APD adalah sulitnya APD digunakan dalam cuaca panas, perlengkapan yang benar seringkali tidak tersedia, masih digunakan meskipun telah rusak (misalnya sarung tangan dan pakaian) atau tidak lagi efektif (misalnya filter masker), harga yang lebih mahal dibandingkan pendapatan pekerja, kualitas dan efektifitas biasanya dikorbankan demi mendapatkan harga yang murah. APD di Negara-negara berkembang umumnya kurang ketat bila dibandingkan dengan persyaratan di negara-negara industri.

Bagi pekerja pertanian di negara-negara tropis, seperti di Indonesia, yang memiliki suhu dan kelembaban yang tinggi, APD yang digunakan pada studi intervensi tersebut akan tidak nyaman digunakan karena akan dirasakan sangat gerah oleh pekerja. Padahal kapanpun dan dimanapun pestisida digunakan di bidang pertanian, harus dipastikan pekerja dapat melindungi dirinya sendiri terhadap kontaminasi. Hal ini telah dipertimbangkan oleh FAO sejak lama sehingga diinisiasilah penerbitan pedoman penggunaan APD untuk negara beriklim tropis (FAO, 1990). Pedoman ini didasarkan pada survey dan studi yang dalam. Dilakukan survey material yang potensial digunakan untuk kondisi panas dan lembab dengan kriteria, dapat melindungi terhadap pestisida, nyaman, tahan lama, harga dan ketersediaan. Dilakukan juga studi lapangan di Thailand untuk menilai tingkat proteksi dan penerimaannya oleh pekerja di negara tropis.

Secara umum pekerjaan dengan pestisida dapat dibagi atas dua, yaitu:

- Bekerja dengan formulasi konsentrat, dan
- Menyemprotkan fomulasi pestisida yang sudah diencerkan

Formulasi konsentrat tentu saja akan memberikan dampak yang lebih besar karena pestisida berada dalam bentuk konsentrasi tertinggi. Penting pula mengetahui bagaimana pestisida memasuki badan. Jalur paling umum adalah melalui kulit, karena pestisida dapat menciprati atau menetes ke kulit selama pengadukan dan pencampuran formulasi konsentrat. Demikian pula pada saat menyemprot, semprotannya dapat mengkontaminasi kulit atau pakaian. Karena itu, tindakan keamanan yang paling penting bertujuan untuk sedapat mungkin menghindari atau meminimalkan kontaminasi kulit. Kalaupun terjadi, maka harus dipastikan dilakukan dekontaminasi yang efisien. Jalur inhalasi akan menjadi penting bila formulasi pestisida dapat menguap dan disemprotkan dengan metode *mist blowing*, karena akan terhirup ke paru-paru. Dalam kondisi ini perlindungan respiratori akan diperlukan (FAO, 1990)

### **Perlindungan Personal saat Bekerja di Iklim Tropis.**

Bagi mereka yang bekerja pada kondisi panas dan lembab pada negara-negara dengan iklim tropis, perlu perlakuan tersendiri, karena menggunakan pakaian pelindung sebagai pakaian tambahan dan APD lainnya akan menyebabkan rasa tidak nyaman. Selain itu, akan menyebabkan tekanan panas (*heat stress*) sehingga pekerja akan merasakan tekanan fisik, terutama jika APD tersebut terbuat dari bahan yang tidak sesuai. Akibatnya, pekerja bisa menyingkirkan pakaian pelindungnya dan mendapat pajanan yang lebih besar. Sebagaimana yang dipaparkan oleh FAO dalam pedoman yang dikeluarkannya, penggunaan dan perawatan APD bagi pekerja yang berhubungan dengan pestisida di negara-negara tropis disajikan di bagian ini.

Sebagai solusi masalah APD ini, pekerja bisa menggunakan formulasi pestisida yang tidak memerlukan penggunaan pakaian pelindung atau mengaplikasikan pestisida pada waktu yang lebih dingin sehingga terasa nyaman menggunakan APD. Namun, cara ini hanya mengurangi masalah, tidak benar-benar mengatasinya.

## **Pakaian Kerja**

Sebagai pelindung tambahan bagi tubuh, pakaian kerja merupakan barisan pertahanan pertama. Karena itu perlu dipikirkan jumlah dan tipe pakaian yang diperlukan untuk penggunaan pestisida. Pakaian kerja yang dimaksud adalah pakaian yang secara normal diperoleh dan dipakai oleh pekerja di tempat domisilinya.. Tidak termasuk material tambahan berupa APD yang perlu digunakan sesuai dengan yang diinstruksikan dalam label. Pakaian kerja harus nyaman sekaligus memberikan perlindungan yang cukup untuk melakukan pekerjaan dengan aman. Persyaratan minimum untuk semua tipe pestisida adalah pakaian ringan yang menutup seluruh tubuh. Ini termasuk pakaian atas lengan panjang, pakaian yang menutupi tubuh bagian bawah termasuk kaki, alas kaki (*boot* atau sepatu) dan topi, jika menyemprotkan tanaman tinggi. Umumnya pakaian kerja terbuat dari katun atau kombinasinya dengan bahan lain. Bahan harus setipis atau seberat yang dapat dikenakan dengan nyaman selama bekerja. Bahan yang lebih tebal atau lebih berat akan memberikan perlindungan yang lebih baik terhadap penetrasi pestisida. Semakin banyak kulit yang dilindungi semakin kecil jumlah pestisida yang bisa masuk ke tubuh.

Pada banyak negara tropis, pekerja pertanian lebih menyukai celana pendek dan kemeja pendek, namun ini dianggap tidak memberikan perlindungan yang memadai selama penggunaan pestisida.

## **Perawatan Pakaian Kerja**

Pakaian kerja harus dirawat dan dibersihkan. Bila pakaian kerja dipakai dalam kondisi yang tidak baik, pestisida akan mudah menyerap dan pekerja tidak akan mendapatkan manfaatnya. Bila pakaian sudah menipis harus diganti dengan yang baru. Sepatu harus diperhatikan secara teratur dan diperbaiki atau digantikan bila perlu. Pakaian kerja, termasuk sepatu dicuci setiap hari sehabis kerja dengan sabun dan detergen. Harus dicuci terpisah dengan pakaian lain dan disimpan pula di tempat terpisah.

## **Perlindungan terhadap kebocoran peralatan kerja**

Kerusakan pada peralatan kerja, misalnya pada alat penyemprot tangan atau punggung, dapat menyebabkan terjadinya kebocoran yang dapat menjadi sumber kontaminasi. Kebocoran seperti ini sering terjadi pada petani, dan menyebabkan pestisida terpapar ke punggung atau tangan. Jika ini terjadi, peralatan harus segera diperbaiki. Namun bila tidak dapat dilakukan segera, maka untuk mencegah agar pestisida tidak mengenai baju kerja, pekerja dapat mengatasi dengan plastik atau tas di bagian tubuh dimana terjadi kebocoran. Dapat pula didesain pakaian dari bahan yang dapat melindungi untuk dikenakan dibagian tubuh yang mungkin terkena pestisida akibat kebocoran.

Menggunakan, membersihkan dan merawat APD

- APD digunakan dengan benar sesuai tujuannya dan sesuai dengan instruksi dari pabrik
- Setiap hari, setelah digunakan, semua APD dicek apakah ada kebocoran, retak, lubang. Dan kerusakan lainnya. Perbaiki segera kerusakan yang ditemukan atau buang bila perbaikan tidak dapat dilakukan.
- Tidak mencampur APD dengan pakaian lain
- Jika APD digunakan kembali bersihkan sebelum digunakan setiap hari sesuai dengan instruksi dari pabrik, kecuali dinyatakan lain dalam label
- Jika tidak terdapat instruksi cuci APD dengan detergen dan air panas
- Keringkan APD yang bersih sebelum disimpan dan simpan di tempat yang berventilasi baik agar tetap kering
- Simpan APD yang bersih terpisah dari pakaian pribadi dan jauh dari tempat yang terkontaminasi pestisida.
- Jika APD yang terkontaminasi tidak dapat dibersihkan dengan baik, APD tidak dapat lagi digunakan sebagai pakaian dan juga tidak dapat digunakan oleh orang lain.
- Semua bahan yang dapat menyerap dan terkontaminasi berat oleh pestisida bertanda "BERBAHAYA" atau "PERINGATAN" pada labelnya harus dibuang sesuai dengan peraturan yang berlaku

- Orang yang menangani APD yang terkontaminasi harus menggunakan sarung tangan sebagaimana yang diterangkan pada label pestisida untuk kegiatan pencampuran dan pemuatan produk.
- APD yang terkontaminasi disimpan terpisah dari APD yang tidak terkontaminasi, pakaian atau laundry lain dan juga dicuci terpisah.
- Pekerja tidak boleh membawa pulang ke rumah APD yang terkontaminasi oleh pestisida. Harus ada tempat khusus yang jauh dari penyimpanan/penggunaan pestisida untuk menyimpan pakaian yang tidak digunakan saat beraktifitas menggunakan pestisida, meletakkan APD sebelum digunakan pertama kali, dan membuang pestisida setelah tidak digunakan lagi.
- Selain pakaian kerja, seringkali dibutuhkan APD tambahan. Umumnya APD ini terdiri atas sarung tangan dan pelindung mata, yang digunakan pada saat menuang, mencampur, dan memuat campuran pestisida. Di saat lain, bisa jadi diperlukan APD untuk melindungi dari inhalasi uap, debu halus, atau percikan, perlindungan dari bahan berbahaya khusus, penggunaan metode khusus, atau penyemprotan pada tanaman tinggi. APD untuk ini biasanya berupa apron, sepatu boot, masker wajah, topi. Pakaian pelindung ini hanya digunakan pada saat menangani atau mengaplikasikan pestisida dan tidak dipakai untuk tujuan lain.

APD untuk penggunaan pada iklim panas dan lembab:

### **Sarung tangan**

Saat menuangkan, mencampur, dan memuat formulasi pestisida diperlukan penggunaan sarung tangan. Kegiatan ini memerlukan waktu yang tidak lama, sehingga persyaratan ini dapat dilakukan dengan mudah pada kondisi panas dan lembab. Meskipun seringkali penggunaan sarung tangan dirasakan tidak nyaman, ketidaknyamanan ini seharusnya tidak menyebabkan pekerja tidak menggunakannya karena risiko negatif yang dapat terjadi. Sarung tangan dapat memberikan perlindungan pada tangan untuk formulasi cair sebesar 90% dan 95% untuk formulasi padatan.

Sarung tangan terbuat dari berbagai macam bahan dan desain. Sarung tangan yang terbuat dari karet nitril, neoprene, *Polyvinyl Chloride* (PVC), karet butyl memberikan perlindungan terhadap berbagai jenis produk pestisida, terutama yang mengandung bahan organik. Namun, sarung tangan berbahan neoprene dan karet butyl lebih mahal daripada karet nitril atau PVC. Sarung tangan yang terbuat dari karet alam memberikan perlindungan terhadap produk cair yang dilarutkan dalam air (seperti konsentrat suspensi), serta produk berbentuk padatan seperti granula atau debu. Sarung tangan karet tidak memberikan perlindungan yang cukup baik terhadap produk cair yang mengandung pelarut lain, seperti konsentrat emulsi.

Sarung tangan harus sesuai dengan ukuran tangan, nyaman dan cukup fleksibel untuk memegang wadah pestisida dan peralatan lainnya dengan baik. Harus cukup panjang hingga menutupi pergelangan tangan dan sebaiknya hingga lengan bawah. Sarung tangan yang mempunyai lapisan di dalamnya biasanya tidak direkomendasikan untuk penanganan pestisida



**Gambar 15.** Sarung Tangan Berbahan Karet Nitril (Fishel, 2015)



**Gambar 16.** Sarung Tangan berbahan Karet Neoprene (Fishel, 2015)



**Gambar 17.** Sarung Tangan Berbahan Karet Butyl (Fishel, 2015)



**Gambar 18.** Sarung Tangan Berbahan PVC (Fishel, 2015)



**Gambar 19.** Sarung Tangan Berbahan Karet Alami (Fishel, 2015)

Untuk perlindungan sementara terhadap produk berbahan dasar air atau padatan, sarung tangan sekali pakai yang terbuat dari polyethylene atau kantong plastik yang menutupi tangan dapat memberikan perlindungan yang cukup. Namun, ini hanya untuk dipakai dalam sekali pencampuran dan pemuatan. Setelahnya harus dibuang dengan aman.

### *Perawatan sarung tangan*

Sarung tangan hanya akan memberikan perlindungan bila digunakan dan dirawat dengan baik. Harus selalu dicek apakah ada yang lubang atau robek, terutama di bagian antara jari. Cek kebocoran dengan mengisi sarung tangan dengan air. Lalu urut dengan lembut di bagian atas. Bila terdapat air yang keluar, pertanda sarung tangan harus diganti.

Jangan sampai menyentuh wajah atau bagian tubuh lain ketika menggunakan sarung tangan. Bila penggunaan pestisida sudah selesai, sarung tangan harus dibilas dengan air sebelum dikeluarkan dari tangan. Setelah penggunaan, sarung tangan harus dicuci bolak balik sebelum digunakan keesokan harinya.

### **Perlindungan mata dan wajah**

Pelindung wajah sederhana yang terbuat dari bahan transparan cukup nyaman untuk melindungi mata dan wajah pada saat mencampur dan menuang pestisida bagi pekerja di daerah tropis. Pelindung wajah memberikan perlindungan terhadap percikan terhadap kabut mungkin lebih sedikit dibandingkan pelindung mata lain seperti kacamata (*google*). Kacamata seringkali terasa tidak nyaman digunakan pada iklim panas dan lembab. Jika pelindung mata dipelukan dan pelindung wajah tidak tersedia, kacamata keamanan bisa digunakan sebagai alternatif.



**Gambar 20.** Pelindung wajah transparan yang menutupi seluruh wajah (*full-face shield*) (Fishel, 2015)



**Gambar 21.** *Google (Fishel, 2015)*

Sebelum penggunaan, APD untuk mata harus dicek dengan seksama tanda-tanda kerusakannya. Bila keamanannya meragukan, APD harus diganti. Selama penggunaan, APD harus dibersihkan bila diperlukan untuk memastikan pandangan yang jelas. Setelah digunakan APD harus dicuci untuk menghilangkan kontaminasi. Untuk jenis pestisida dalam bentuk tepung, diperlukan masker wajah ringan yang menutupi mulut dan hidung untuk melindungi. APD ini akan melindungi dari pajanan oral dan jalur pernafasan akibat deposisi partikel debu di bagian wajah. APD jenis ini hanya sekali pakai dan harus dibuang setiap selesai menggunakannya.

### **Pakaian kerja**

Pakaian yang terbuat dari bahan katun/polyester yang menutupi sebagian besar badan, dapat memberikan perlindungan dasar yang cukup. Bila dibutuhkan perlindungan yang lebih, dapat dilakukan dengan menambah bahan, misalnya dalam bentuk "overall". Menurut *European Food Safety Authority (EFSA)*, pakaian yang terbuat dari katun yang menutupi lengan, badan, dan tungkai, dapat memberikan perlindungan terhadap pajanan dermal hingga 90% (FAO). Pada kondisi tropis, katun merupakan bahan yang paling nyaman sebagai bahan pakaian pelindung. Selain itu, katun dapat diperoleh di berbagai negara. Bahan ini juga mempunyai daya tahan yang cukup lama. Perlindungan yang diberikan tergantung pada berat dan ketebalan. Karena itu disarankan memilih bahan setebal dan seberat

yang masih dirasa nyaman untuk digunakan pada suhu yang sesuai. Bahan lain yang cocok digunakan pada suhu panas dan lembab adalah *non-woven polypropylene*. Contoh jenis kain ini adalah merek 'Kleenguard' ®. Bahan ini senyaman katun tetapi daya tahannya lebih rendah sehingga harus lebih sering diganti, tergantung dari tipe pekerjaannya. Semprotan punggung yang terus menggosok bahu dan punggung dapat mengikis bahan ini hanya dalam beberapa hari.



**Gambar 23.** Coverall 'Kleenguard'®



**Gambar 22.** Coverall berbahan katun (Fishel, 2015)

Desain yang paling simpel dan umum untuk pakaian pelindung adalah model "coverall". Model pergelangan tangan dan lehernya berkancing atau elastis, tanpa saku atau pernak pernik lain yang dapat menambah kontaminasi. Model alternatif lain adalah pakaian dua potong yang terdiri dari atasan dan bawahan yang terpisah. Atasannya memanjang hingga ke lutut. Jenis pakaian seperti ini lebih fleksibel karena atasan dan bawahan dapat dipakai terpisah atau dikombinasikan dengan pakaian kerja biasa, tergantung pada jenis pengaplikasian pestisida.

## **Pelindung kaki**

Pelindung kaki harus digunakan selama penggunaan pestisida dan harus terbuat dari bahan yang mudah dicuci dan mudah dibersihkan dari kontaminasi. Sepatu dari bahan kulit tidak cocok digunakan karena dapat menyerap pestisida dan sulit dibersihkan dari kontaminasi.

Untuk sepatu boot, bahan karet dapat memberikan perlindungan untuk berbagai jenis pestisida. Berukuran setinggi betis, tanpa kain, dengan celana panjang yang dikenakan disebelah luar sehingga tetesan atau percikan tidak dapat masuk ke bagian dalam sepatu. Sepatu harus dicuci luar dalam setiap hari setelah dipakai bekerja dan dikeringkan. Harus dicek rutin apakah ada kerusakan atau kebocoran dan diganti bila perlu.

Bila penyemprotan pestisida dilakukan di sawah yang berair dan dirasakan penggunaan sepatu boot menjadi tidak nyaman, sepatu bisa dilepaskan. Kontaminasi dari pestisida sangat rendah karena dilusi yang tinggi pada air sawah. Namun kaki dan tungkai harus dicuci dengan baik untuk mengurangi kemungkinan kontaminasi.

## **Apron**

Apron merupakan alat perlindungan tambahan pada saat melakukan kegiatan pencampuran dan pemuatan formulasi pestisida konsentrat dan untuk pembersihan wadah. Apron yang terbuat dari bahan PVC atau karet atau apron sekali pakai yang terbuat dari bahan polyethylene, dapat memberikan perlindungan tambahan yang cukup untuk kegiatan ini. Apron sebaiknya menutupi bagian depan badan dari leher hingga lutut, agar memberikan perlindungan yang efektif. Apron juga harus dicuci dan dicek kerusakannya secara teratur. Bila apron tidak tersedia, lembaran plastik bersih yang dibentuk seperti apron dapat digunakan sementara dan dibuang setelah digunakan.

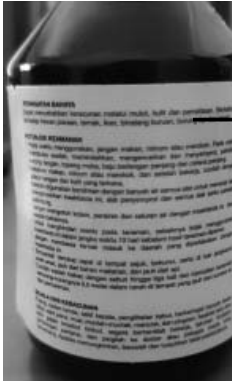


**Gambar 24.** Apron sekali pakai (Fishel, 2015)

### **Respirator**

Respirator, baik seluruh maupun setengah wajah dapat memberikan perlindungan dari pestisida berbentuk kabut dan partikel halus masuk ke dalam paru-paru melalui inhalasi. APD ini hanya diperlukan untuk kegiatan khusus yang dapat meningkatkan pajanan, seperti fumigasi dalam ruang. Respirator dalam bentuk masker FP1 dapat memberikan perlindungan inhalasi sebesar 75% dan dermal (kepala) sebesar 20%). Masker FP2 bahkan dapat melindungi inhalasi hingga 90%. APD ini tidak cukup nyaman digunakan, sehingga hanya dapat dipakai dalam waktu singkat pada iklim tropis. Namun, jika direkomendasikan untuk kegiatan tertentu, maka harus digunakan, dan dibersihkan serta dirawat sesuai dengan petunjuk yang menyertai. Bila dibutuhkan penggunaan respirator, maka akan dicantumkan dalam label. Meskipun pada studi yang telah dipaparkan sebelumnya mengenai penggunaan APD pada pekerja yang menggunakan klorpirifos, terlihat bahwa penggunaan respirator dapat memberikan perlindungan lebih, namun pada label beberapa merek pestisida yang mengandung bahan

aktif klorpirifos, hanya dicantumkan perlunya penggunaan pelindung wajah, bukan respirator.



Pada waktu membuka wadah, memindahkan, mengencerkan, dan menyemprot, **pakailah sarung tangan, topeng muka, baju berlengan panjang dan celana panjang.**

**Gambar 25.** Petunjuk APD pada label kemasan



# 9

## GEJALA DAN PENANGANAN KERACUNAN

### Gejala Keracunan

Efek akut klorpirifos dapat berupa keracunan, kesakitan (illness) dan luka. Keparahannya dapat dikelompokkan untuk setiap kasus. Terdapat indeks keparahan berdasarkan system untuk urutan keparahan keracunan, termasuk kesakitan. (AAPC 1992), EPA, 1008). Ini mempertimbangkan tanda dan gejala, pemberian perawatan, pelayanan individu, jumlah hari kerja yang hilang. Keparahan di nilai hanya untuk kesakitan atau luka akut yang berkaitan dengan pestisida. Indeks ini digunakan serkaitan dengan *case definition for acute pesticide-related illness and injury cases reportable to the national Public Health surveillance system (NIOSH, 2004)*

1. Kematian

Kategori ini menggambarkan efek terparah dari pajanan satu atau lebih pestisida.

2. *Illness* atau luka yang sangat parah

Kesakitan atau luka cukup parah yang mengancam dan memerlukan pengobatan. Tingkat efek ini mencakup diopname di rumah sakit untuk mencegah kematian. Tanda dan gejalanya termasuk tapi tidak terbatas pada koma, gagal jantung, gagal ginjal, atau tekanan pernafasan. Individu mengalami kehilangan hari kerja lebih dari 5 hari dari pekerjaan sehari-harinya atau aktifitas normalnya (jika tidak bekerja). Tingkat keparahan termasuk kebutuhan perawatan kesehatan yang berlanjut setelah kejadian pajanan, perpanjangan masa tidak bekerja, dan terbatasnya kegiatan pekerja atau aktifitas normalnya. Individu mungkin mengalami cacat fungsi tubuh yang permanen

3. Keparahan sedang  
Kasus yang tidak terlalu parah meliputi tanda-tanda sistemik. Umumnya, diberikan pengobatan. Individu dapat kembali pada fungsi normalnya tanpa ketidakmampuan yang tersisa. Biasanya waktu kerja yang hilang adalah 2-5 hari. Tidak ada kecacatan yang terjadi, meskipun terdapat efek.
4. Keparahan rendah  
Tingkat keparahan paling rendah. Ditandai oleh iritasi kulit, mata, atau pernafasan bagian atas, mungkin termasuk demam, sakit kepala, fatigue atau pusing. Biasanya keluhan berhenti tanpa pengobatan. Waktu kerja yang hilang (dari pekerjaan atau aktifitas normal) kurang dari 3 hari.

Berikut beberapa gejala yang mungkin terjadi, adalah

- Sakit pada daerah perut
- Tekanan asetilkolinesterase (RBC/plasma)
- Anoreksia
- Bradycardia
- Diare
- Diphlophia
- Dyspnea
- Incoordination
- Miosis
- Muscle twitching
- Paralisis, paresis (kelemahan otot)
- Hidung berair
- Air liur keluar
- Keringatan
- Air mata keluar
- Gemetaran

Beberapa gejala keracunan mirip dengan gejala penyakit lain, seperti flu. Demikian pula, bila pengguna pestisida sakit akibat bekerja dengan

insektisida organofosfat pada lingkungan hangat dan panas, seringkali sulit menentukan apakah orang tersebut menderita *heat exhaustion* atau keracuna pestisida. Perbandingan beberapa gejalanya disajikan pada Tabel 6.

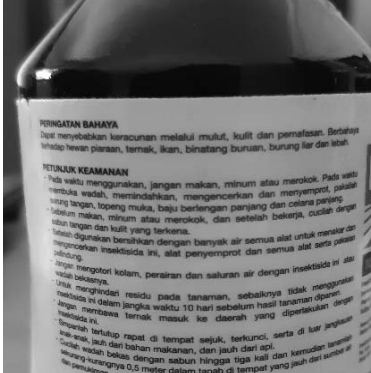
**Tabel 6** Perbedaan Gejala Heat Exhaustion dan Keracunan Organofosfat

Gejala heat exhaustion	Gejala keracunan organofosfat
Berkeringat	berkeringat
Sakit kepala	Sakit kepala
Fatigue	Fatigue
Dry membranes	Moist membranes
Mulut kering	berliur
Tidak ada air mata	Air mata keluar
Tidak ada air liur	Ada air liur di mulut
Denyut nadi cepat (lambat jika pingsan)	Denyut nadi lambat
Mual	Mual dan diare
Pupil melebar	Kemungkinan pupil kecil
Tekanan system syaraf pusat	Tekanan system syaraf pusat
Hilang koordinasi	Hilang koordinasi
Kebingungan	kebingungan
pingsan	koma

Pada label kemasan dicantumkan pula gejala keracunan agar konsumen menjadi waspada. Ini dapat dilihat pada **Gambar 26**

### Penanganan Keracunan

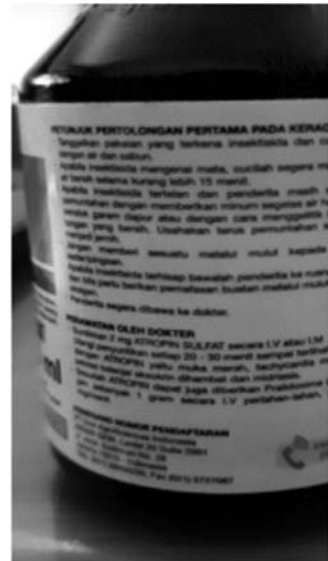
Telah dicantumkan dalam label kemasan klorpirifos, bila terjadi efek akibat terpajan ada beberapa hal yang harus dilakukan untuk menolong korban. Ini dapat dilihat pada **Gambar 27**



- Pusing, badan lemas sakit kepala, penglihatan kabur, berkeringat banyak, sesak nafas, sakit perut, mual, muntah-muntah, mencecret, dan pingsan. Bila satu atau lebih gejala tersebut timbul, segera berhentilah bekerja, lakukan tindakan pertolongan pertama, dan pergola ke dokter atau petugas medis yang berwenang.

**Gambar 26.** Gejala keracunan yang dapat terjadi akibat terpapar klorpirifos pada label kemasan serta manajemenya

- Tanggalkan pakaian yang terkena isektisida dan cucilah kulit yang terkena dengan air sabun
- Apabila insektisida mengenai mata, cucilah segera mata yang terkena dengan air bersih selama kurang lebih 15 menit
- Apabila insektisida tertelan dan penderita masih sadar, segera usahakan pemuntahan dengan memberikan minum segelas air hangat yang diberi 1 (satu) sendok garam dapur atau dengan cara menggelitik tenggorokan dengan jari tangan yang bersih. Usahakan terus permuntahan sampai cairan muntahan menjadi jernih.
- Jangan memberi sesuatu lewat mulut kepada penderita yang tidak sadar
- Apabila insektisida terhisap bawalah penderita ke ruangan yang berudara segardan bila perlu berikan pernafasan buatan melalui mulut atau dengan pemberian oksigen.



# 10

## PERAN NUTRISI TERHADAP EFEK PESTISIDA

### Nutrisi dan Efek Paparan Zat Toksik

Untuk mencegah terjadinya dampak kesehatan, perlindungan dapat dilakukan secara eksternal melalui penggunaan APD yang tepat dan benar. Selain itu, perlindungan terhadap efek pestisida dapat dilakukan secara internal, yaitu melalui asupan nutrisi.

Nutrisi yang baik diperlukan terutama untuk pertumbuhan, sistem kerja otot dan sel, perawatan tubuh, perbaikan jaringan yang rusak, reproduksi, dan pertahanan tubuh terhadap serangan infeksi. Selain fungsi tersebut, nutrisi juga mempunyai peran penting dalam melindungi organisme hidup terhadap efek yang mungkin terjadi dari *reactive oxygen species* (ROS) dan zat kimia toksik. ROS merupakan sejumlah molekul reaktif dan radikal bebas yang mengandung oksigen. Molekul ini merupakan produk sampingan proses transportasi elektron pada respirasi aerobik di mitokondrial. Contoh molekul ini adalah peroxide, superoksida, dan radikal hidroksil. Efek ini dapat berupa *oxidative stress*, yaitu suatu gangguan keseimbangan antara antioksidan dan radikal bebas, yang dapat menyebabkan kerusakan. Selain disebabkan oleh ROS, *oxidative stress* juga dapat disebabkan oleh kerusakan sistem pertahanan antioksidan atau tidak cukupnya kemampuan untuk memperbaiki kerusakan oksidatif. Kerusakan yang disebabkan oleh ROS dapat berupa perubahan makromolekul sel seperti membran lipid, DNA, dan protein. Kerusakan ini dapat merubah fungsi sel melalui perubahan kalsium intrasel atau perubahan pH intrasel dan kematian sel (Kehrer, 1993).

Pada kondisi normal, pembentukan radikal bebas yang berlebihan dan kerusakan bersamaan pada konsentrasi sel dan jaringan dikendalikan oleh sistem pertahanan seluler. Sistem pertahanan preventif ini dapat dicapai dengan mekanisme enzimatik dan non-enzimatik termasuk vitamin dan glutathione. Enzim antioksidan seperti CAT, SOD, glutathione reductase (GR), GPx, G6PD and GST may berperan penting dalam mengurangi efek toksik ROS (Adali et al., 1999).

Dalam lingkungan buruk yang penuh dengan zat toksik dan ROS yang memberikan efek yang fatal, terdapat dua sistem pertahanan yang melindungi organisme dari efek kerusakan yang ditimbulkan. Yang pertama adalah sistem pertahanan biologis, sistem antioksidan yang berfungsi melindungi sel terhadap efek merugikan dari oksigen reaktif. Yang kedua adalah, sistem pertahanan kimia detoksifikasi yang berkembang dari penggunaan zat kimia dari tanaman melawan racun dari hewan. Di dalam kedua sistem pertahanan ini, glutathione (GSH) merupakan komponen yang penting, yang menyebabkan beberapa spesies menjadi rentan terhadap toksisitas ROS. Selain itu, toksisitas zat kimia banyak dipengaruhi oleh keterlibatan mekanisme molekuler yang dimediasi oleh ROS (misalnya, daur redox metabolit paracetamol, quinoneimin), sehingga perlindungan dari zat kimia di lingkungan seringkali memerlukan kedua sistem tersebut (Kehrer, 1993).

Karena masing-masing komponen dari kedua sistem pertahanan biologis yang saling terkait ini sebagian besar dikeluarkan untuk menjalankan peran proteksinya dan membutuhkan peningkatan makanan yang sering, efisiensi detoksifikasi dan sistem antioksidan sangat tergantung pada kecukupan diet. Dengan demikian, nutrisi dan makanan berperan penting dalam manifestasi toksisitas kimia. Namun hal ini belum menjadi perhatian. Dari uji hewan laboratorium diketahui besarnya efek makanan dan nutrisi pada respon farmakologis dan toksikologi terhadap obat-obatan dan zat kimia.

Salah satu mekanisme molekuler toksisitas beberapa pestisida adalah melalui peroksidasi lemak, dimana senyawasenyawa pestisida dapat menggaunggu fungsi biokimia dan fisiologi sel darah merah. Kerentanan

sel darah merah terhadap kerusakan oksidatif adalah karena adanya asam lemak tidak jenuh, zat besi hem dan oksigen yang menyebabkan perubahan oksidatif pada sel darah merah.

Zat-zat utama yang dapat menjadi pelindung non-enzimatik melawan peroksidasi lemak adalah vitamin E dan vitamin C, yang juga dikenal sebagai penangkap radikal bebas. Vitamin E dapat larut dalam lemak, berperan penting dalam perlindungan melawan *oksidative stress* dan produksi peroksida lemak dengan menangkap radikal bebas pada membran biologis.

### **Pencegahan Efek Kesehatan Klorpirifos Melalui Nutrisi**

Sebagaimana telah dijelaskan pada bab sebelumnya, efek klorpirifos terhadap kesehatan dapat dipengaruhi oleh aktifitas enzim PON1. Aktifitas enzim yang merupakan enzim antioksidan ini dapat dipengaruhi oleh asupan nutrisi yang mengandung antioksidan tinggi. Diet kolesterol, besi, dan asam folat merupakan faktor prediktif terhadap aktivitas PON1 (Kim et al., 2012). Selain itu, asam oleat dari minyak zaitun, polifenol dari jus delima dan minuman anggur merah dan berbagai antioksidan, dapat meningkatkan aktivitas PON1. Konsumsi jus delima dapat meningkatkan aktivitas PON1 serum hingga 20% (Aviram et al., 2000). Sebaliknya, makanan berlemak dapat menurunkan aktifitas arilesterase PON1.

Vitamin C dan vitamin E dikenal sebagai vitamin antioksidan. Meskipun demikian, hasil studi pada populasi masih kontradiktif. Dalam sebuah studi di Amerika, pada veteran laki-laki yang mengidap kelainan jantung diperoleh hasil bahwa peningkatan asupan kedua vitamin ini meningkatkan aktifitas PON1 (G. P. Jarvik et al., 2002.). Sementara itu, hasil studi di Spanyol menemukan tidak adanya hubungan yang signifikan antara konsumsi kedua vitamin ini dengan kadar aktivitas PON1 (Ferré et al., 2003). Pada studi di Indonesia, di tiga daerah (Cianjur, Brebes, dan Gowa), didapatkan hasil bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara konsumsi vitamin C dan E dengan aktivitas PON1 pada petani.

Meskipun beberapa studi menunjukkan tidak terdapatnya hubungan signifikan secara statistik, namun dari banyak studi ditemukan asupan vitamin C dan E sebagai vitamin antioksidan berpengaruh dalam peningkatan aktivitas enzim PON1 untuk memberikan proteksi yang lebih baik kepada tubuh terhadap paparan klorpirifos. Selain klorpirifos, vitamin C dan E juga dapat memproteksi tubuh dari efek zat-zat kimia lain. Oleh karena itu petani harus memperkuat proteksi diri dengan meningkatkan asupan makanan yang mengandung vitamin C dan E tinggi serta nutrisi lain yang meningkatkan aktifitas PON1.

Selain dengan PON1, vitamin antioksidan juga berkaitan dengan enzim-enzim lain dalam memberikan perlindungan dari efek klorpirifos. Menurut hasil studi pada hewan coba, klorpirifos meningkatkan kadar lipid peroksidasi dan aktifitas enzim antioksidan sembari menurunkan glutathion (GSH) dengan meningkatkan *oxidative stress*. Klorpirifos juga menghambat aktifitas enzim *glucose-6-phosphate dehydrogenase* (G6PD) pada liver mencit. Enzim ini berperan membantu sel darah merah dalam menjalankan fungsinya. Enzim ini juga melindungi sel darah merah terhadap produk samping dari proses perlawanan tubuh menghadapi infeksi yang dapat terakumulasi. Kekurangan enzim ini menyebabkan sel darah merah mudah rusak dalam proses hemolisis. G6PD juga berperan dalam menangkap radikal bebas.

Pemberian vitamin C sebanyak 200 mg/kg BB pada mencit sebelum dan sesudah pemberian klorpirifos sebesar 1/50 LD50 dapat mencegah atau memperlambat oksidatif stress yang disebabkan oleh klorpirifos. Vitamin ini juga menurunkan aktifitas GST. Pemberian vitamin C sebelum pemajanan klorpirifos, secara signifikan melindungi G6PD dari efek inhibisi klorpirifos. Dengan demikian, kecukupan asupan vitamin ini secara individu bagi yang selalu terpajan dengan pestisida ini bermanfaat untuk menghambat efek buruk klorpirifos (Aly et al., 2010). Peran utama dari vitamin C ini adalah menstabilisir radikal bebas, yang bekerja baik dari dalam maupun dari luar sel. Radikal bebas membutuhkan elektron untuk menstabilkan kembali dirinya. Vitamin C merupakan sumber elektron yang luar biasa sehingga dapat menyumbangkan elektron kepada radikal bebas seperti hidroksil dan

radikal superoksida dan menghentikan pengaktifannya (Bendich, 1990)

Ketika *oxidative stress* meningkat pada keterpaparan dengan klorpirifos, sistem antioksidan kelebihan beban, selain menyebabkan kerusakan lipoperoksidatif, dapat pula terjadi perubahan pada komposisi membrane eritrosit

Vitamin E juga dapat membantu dalam kondisi terjadinya peningkatan *oxidative stress* akibat keterpaparan klorpirifos. Vitamin E merupakan antioksidan dapat larut dalam lemak, yang paling banyak terdapat pada semua membran sel dan membantu melawan peroksidasi lemak. Vitamin ini merupakan penstabil universal membran biologis pada metabolisme oksigen yang normal dan peroksidasi, serta pada gangguan metabolisme normal.

Pada sebuah studi yang dilakukan pada mencit, pemberian klorpirifos kronik dapat meningkatkan kerentanan eritrosit akibat peningkatan kerusakan lipoperoksidatif pada membran eritrosit mencit {Ambali, 2010 #1103}. Dampak langsung dari kerentanan eritrosit ini adalah perubahan degenaratif pada ginjal (Ambali, 2009 dalam {Ambali, 2010 #1103}. Anemia yang muncul setelah pemberian klorpirifos, dapat sebagai akibat dari meningkatnya kerentanan eritrosit, karena meningkatnya peroxidatif lipid pada membran eritrosit. Pemberian vitamin E sebelumnya, dapat memperbaiki perubahan lipoperoksidatif karena pemajanan klorpirifos dan juga mengurangi kerentanan eritrosit akibat efek antioksidannya.

Vitamin C dosis tinggi banyak terdapat antara lain pada pepaya, strawberry, jambu biji, jeruk, kiwi, brokoli, kol, kale dan paprika (Levine et al., 1999). Sementara vitamin E, antara lain banyak terdapat pada biji-bijian, kacang-kacangan, brokoli, bayam, dan kemangi. Untuk melindungi diri mereka dari efek klorpirifos, asupan kedua vitamin ini dapat ditingkatkan petani dengan memilih buah dan sayur sumber vitamin C dan E yang banyak terdapat di lingkungannya.



## DAFTAR PUSTAKA

- Achmadi, U. F. (2008). *Manajemen Penyakit Berbasis Wilayah*. Jakarta: UI Press.
- Adali, M., İnal-erden, M., Akalin, A., & Efe, B. n. (1999). Effects of propylthiouracil, propranolol, and vitamin E on lipid peroxidation and antioxidant status in hyperthyroid patients. *Clinical Biochemistry*, 32(5), 363-367.
- Ahmad, M. Z., Khan, A., Javed, M. T., & Hussain, I. (2015). Impact of chlorpyrifos on health biomarkers of broiler chicks. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 122, 50-58.
- Ahn, J.-W., Jeon, Y.-H., Hwang, J.-I., Kim, H.-Y., Kim, J.-H., Chung, D.-H., & Kim, J.-E. (2012). Monitoring of pesticide residues and risk assessment for fruit vegetables and root vegetables of environment-friendly certified and general agricultural products. *Korean Journal of Environmental Agriculture*, 31(2), 164-169.
- Akan, J., Jafiya, L., Mohammed, Z., & Abdulrahman, F. (2013). Organophosphorus pesticide residues in vegetables and soil samples from Alau Dam and Gongulong agricultural areas, Borno State, Nigeria. *ecosystems*, 3, 6.
- Akbar, F. (2013). *Analisis Risiko Kesehatan Pajanan Residu Klorpirifos Dalam Bayam (Amaranthus Sp.) Pada Masyarakat Di Kabupaten Gowa*. (S2), Universitas Hasanuddin, Makassar.
- Albers, J. W., Garabrant, D. H., Berent, S., & Richardson, R. J. (2010). Paraoxonase status and plasma butyrylcholinesterase activity

- in chlorpyrifos manufacturing workers. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 20(1), 79.
- Ali, P., Anwer, A., Bashir, B., Jabeen, a., Haroon, H., & Makki, K. (2012). Clinical Pattern and Outcome of Organophosphorus Poisoning *JLUMHS, Vol 11: No. 01* ( JANUARY-APRIL 2012).
- Aly, N., EL-Gendy, K., Mahmoud, F., & El-Sebae, A. K. ( 2010). Protective effect of vitamin C against chlorpyrifos oxidative stress in male mice. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 97, 7-12.
- Amqam, H. (2016). *Pengaruh Paparan Insektisida Klorpirifos terhadap Kadar Thyroid Stimulating Hormone (TSH) dan Hormon-Hormon Tiroid pada Petani Sayur: Tinjauan Aspek Genetik Populasi*. (Program Doktor Disertasi Tidak Diterbitkan), Universitas Indonesia, Depok.
- Aviram, M., Dornfeld, L., Rosenblat, M., Volkova, N., Kaplan, M., Coleman, R., . . . Fuhrman, B. (2000). Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(5), 1062-1076. Retrieved from <http://ajcn.nutrition.org/content/71/5/1062.abstract>
- Baker, P. B., & Bellamy, D. E. (2006). Field and laboratory evaluation of persistence and bioavailability of soil termiticides to desert subterranean termite *Heterotermes aureus* (Isoptera: Rhinotermitidae). *J Econ Entomol*, 99(4), 1345-1353.
- Baskaran, S., Kookana, R. S., & Naidu, R. (1999). Degradation of bifenthrin, chlorpyrifos and imidacloprid in soil and bedding materials at termiticidal application rates. *Pesticide Science*, 55(12), 1222-1228. doi:10.1002/(SICI)1096-9063(199912)55:12<1222::AID-PS83>3.0.CO;2-7

- Baynes, R. E., & Riviere, J. E. (2010). Absorbption. In R. Krieger (Ed.), *Haye's Handbook of Pesticide Toxicology* (3rd ed., Vol. 1, pp. 877-892): Elsevier.
- Bendich, A. (1990). Antioxidant micronutrients and immune responses. In A. Bendich & R. K. Chandra (Eds.), *Micronutrients and Immune Functions* (pp. 175). New York: Academy of Sciences.
- Berrada, H., Fernández, M., Ruiz, M., Moltó, J., Mañes, J., & Font, G. (2010). Surveillance of pesticide residues in fruits from Valencia during twenty months (2004/05). *Food Control*, 21(1), 36-44.
- Boas, M., Feldt-Rasmussen, U., Skakkebaek, N. E., & Main, K. M. (2006). Environmental chemicals and thyroid function. *European Journal of Endocrinology*, 154(5), 599-611. doi:10.1530/eje.1.02128
- Bondarenko, S., & Gan, J. (2004). Degradation and sorption of selected organophosphate and carbamate insecticides in urban stream sediments. *Environ Toxicol Chem*, 23(8), 1809-1814.
- BSN. (2008). *SNI 7313:2008 Batas Maksimum Residu pada Hasil Pertanian*. Jakarta: Badan Standardisasi Nasional.
- BTKL-PPM. (2011). Analisis Dampak Penggunaan Pestisida Terhadap Petani dan Lingkungan di Kecamatan Uluere Kabupaten Bantaeng Propinsi Sulawesi Selatan. *Balai Teknik Kesehatan Lingkungan dan Pemberantasan Penyakit Menular Kelas 1*.
- Budd, R., O'Geen, A., Goh, K. S., Bondarenko, S., & Gan, J. (2011). Removal mechanisms and fate of insecticides in constructed wetlands. *Chemosphere*, 83(11), 1581-1587. doi:10.1016/j.chemosphere.2011.01.012
- Bundesinstitut für Risikobewertung. (2012). Reconsideration of the human toxicological reference values (ARfD, ADI) for chlorpyrifos. *BfR opinion No 026/2012, 1 June 2012*. Retrieved from [www.bfr.bund.de](http://www.bfr.bund.de)

- Calvert, G. M., Karnik, J., Mehler, L., Beckman, J., Morrissey, B., Sievert, J., . . . Moraga-McHaley, S. (2008). Acute pesticide poisoning among agricultural workers in the United States, 1998-2005. *Am J Ind Med*, 51(12), 883-898. doi:10.1002/ajim.20623
- Carlile, B. (2006). *Pesticide Selectivity, Health and the Environment*
- Cataño, H., Carranza, E., Huamaní, C., & Hernández, A. (2008). Plasma Cholinesterase Levels and Health Symptoms in Peruvian Farm Workers Exposed to Organophosphate Pesticides. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 55(1), 153-159. doi:10.1007/s00244-007-9095-0
- CDC. (2005). *Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*. Retrieved from [http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/center-for-excellence-in-environmental-health-tracking/Third\\_Report.pdf](http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/center-for-excellence-in-environmental-health-tracking/Third_Report.pdf)
- CDC. (2012, 2 April 2012). Biomonitoring Summary : Chlorpyrifos. Retrieved from [http://www.cdc.gov/biomonitoring/Chlorpyrifos\\_BiomonitoringSummary.html](http://www.cdc.gov/biomonitoring/Chlorpyrifos_BiomonitoringSummary.html)
- Chambers, J. E. (2008). PON1 multitasks to protect health. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(35), 12639-12640. doi:10.1073/pnas.0807062105
- Chambers, J. E., Meek, E. C., & Chambers, H. W. (2010). The Metabolism of Organophosphorus Insecticides. In R. Krieger (Ed.), *Haye's Handbook of Pesticide Toxicology* (3rd ed., Vol. 1, pp. 1399 - 1407): Elsevier.
- Chester, G. (2010). Worker Exposure : Methods and Techniques. In R. Krieger (Ed.), *Haye's Handbook of Pesticide Toxicology* (3rd ed., Vol. 1, pp. 1127 - 1138): Elsevier.
- Cocker, J., Mason, H. J., Garfitt, S. J., & Jones, K. (2002). Biological monitoring of exposure to organophosphate pesticides. *Toxicology Letters*, 134(1-3), 97-103. doi:10.1016/s0378-4274(02)00168-6

- Colborn, T., Saal, F. S. v., & Soto, A. M. (1993). Developmental Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals in Wildlife and Humans. *Environmental Health Perspectives, Volume 101, Number 5, October 1993*.
- Cole, T., Jansen, K., Park, S., Li, W.-F., Furlong, C., & Costa, L. (2010). The Toxicity of Mixtures of Specific Organophosphate Compounds is Modulated by Paraoxonase 1 Status. In S. T. Reddy (Ed.), *Paraoxonases in Inflammation, Infection, and Toxicology* (Vol. 660, pp. 47-60): Humana Press.
- Costa, L. G., Cole, T. B., Vitalone, A., & Furlong, C. E. (2005). Measurement of paraoxonase (PON1) status as a potential biomarker of susceptibility to organophosphate toxicity. *Clinica Chimica Acta, 352*(1-2), 37-47. doi:10.1016/j.cccn.2004.09.019
- Costa, L. G., Giordano, G., Cole, T. B., Marsillach, J., & Furlong, C. E. (2013). Paraoxonase 1 (PON1) as a genetic determinant of susceptibility to organophosphate toxicity. *Toxicology, 307*, 115-122. doi:10.1016/j.tox.2012.07.011
- Costa, L. G., Vitalone, A., Cole, T. B., & Furlong, C. E. (2005). Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochemical Pharmacology, 69*(4), 541-550. doi:10.1016/j.bcp.2004.08.027
- Dai, D., Tang, J., Rose, R., Hodgson, E., Bienstock, R. J., Mohrenweiser, H. W., & Goldstein, J. A. (2001). Identification of Variants of CYP3A4 and Characterization of Their Abilities to Metabolize Testosterone and Chlorpyrifos. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 299*(3), 825-831. Retrieved from <http://jpet.aspetjournals.org/content/jpet/299/3/825.full.pdf>
- De Angelis, S., Tassinari, R., Maranghi, F., Eusepi, A., Di Virgilio, A., Chiarotti, F., . . . Mantovani, A. (2009). Developmental Exposure to Chlorpyrifos Induces Alterations in Thyroid and Thyroid Hormone Levels Without Other Toxicity Signs in Cd1 Mice.

- Toxicological Sciences*, 108(2), 311-319. doi:10.1093/toxsci/kfp017
- Deakin, S. P., & James, R. W. (2004). Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 107(5), 435-447. doi:10.1042/cs20040187
- Deb, N., & Das, S. (2013). Chlorpyrifos toxicity in fish: A Review. *Current World Environment*, 8(1), 77-84.
- DeLorenzo, M. E., & Serrano, L. (2003). Individual and mixture toxicity of three pesticides; atrazine, chlorpyrifos, and chlorothalonil to the marine phytoplankton species *Dunaliella tertiolecta*. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 38(5), 529-538.
- Draganov, D. I., Teiber, J. F., Speelman, A., Osawa, Y., Sunahara, R., & La Du, B. N. (2005). Human paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. *Journal of Lipid Research*, 46(6), 1239-1247. doi:10.1194/jlr.M400511-JLR200
- Eamkamon, T., Klinbunga, S., Thirakhupt, K., Menasveta, P., & Puanglarp, N. (2012). Acute Toxicity and Neurotoxicity of Chlorpyrifos in Black Tiger Shrimp, *Penaeus monodon*. *EnvironmentAsia*, 5(1).
- Ecotoxnet. (1993, September 1993). Chlorpyrifos. Retrieved from <http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/extoxnet/carbaryl-dicrotophos/chlorpyrifos-ext.html>
- Eddins, D., Cerutti, D., Williams, P., Linney, E., & Levin, E. D. (2010). Zebrafish provide a sensitive model of persisting neurobehavioral effects of developmental chlorpyrifos exposure: comparison with nicotine and pilocarpine effects and relationship to dopamine deficits. *Neurotoxicology and teratology*, 32(1), 99-108.
- Eddleston, M., Buckley, N. A., Eyer, P., & Dawson, A. H. (2008). Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*, 371(9612), 597-607. doi:10.1016/S0140-6736(07)61202-1

- Erdogan, M. F. (2003). Thiocyanate overload and thyroid disease. *BioFactors*, 19(3-4), 107-111. doi:10.1002/biof.5520190302
- FAO. EFSA Calculator – Summary for operator exposure scenarios Retrieved from [www.fao.org/3/a-bc869e.pdf](http://www.fao.org/3/a-bc869e.pdf)
- FAO. (1990). *Guidelines for Personal Protection Equipment When Working with Pesticides in Tropical Climates*. Rhome.
- Ferdiansyah, F. (2012). *Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Keracunan Pestisida Organofosfat Pada Petani Penyemprot Tanaman Sayur di Desa Perbawati Kecamatan Sukabumi Kabupaten Sukabumi*. (Skripsi Sarjana), Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Ferré, N., Camps, J., Fernández-Ballart, J., Arija, V., Murphy, M. M., Ceruelo, S., . . . Joven, J. (2003). Regulation of Serum Paraoxonase Activity by Genetic, Nutritional, and Lifestyle Factors in the General Population. *Clinical Chemistry*, 49(9), 1491-1497. doi:10.1373/49.9.1491
- Fishel, F. (2015). Personal Protective Equipment for Handling Pesticides. In U. o. Florida (Ed.): *The Institute of Food and Agricultural Sciences*.
- Fortenberry, G. Z., Hu, H., Turyk, M., Barr, D. B., & Meeker, J. D. (2012). Association between urinary 3, 5, 6-trichloro-2-pyridinol, a metabolite of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl, and serum T4 and TSH in NHANES 1999–2002 *Science of the Total Environment*, 424, 351-355.
- Furlong, C. E., Cole, T. B., Jarvik, G. P., Pettan-Brewer, C., Geiss, G. K., Richter, R. J., . . . Costa, L. G. (2005). Role of Paraoxonase (PON1) Status in Pesticide Sensitivity: Genetic and Temporal Determinants. *Neuro Toxicology*, 26, 651-659.
- Garabrant, D. H., Aylward, L. L., Berent, S., Chen, Q., Timchalk, C., Burns, C. J., . . . Albers, J. W. (2008). Cholinesterase inhibition in chlorpyrifos workers: Characterization of biomarkers of

- exposure and response in relation to urinary TCPy. *J Expos Sci Environ Epidemiol*, 19(7), 634-642. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1038/jes.2008.51>
- Garry, V., Holland, S., Erickson, L., & Burroughs, B. (2003). Male Reproductive Hormones and Thyroid Function in Pesticide Applicators in the Red River Valley of Minnesota. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 66(11), 965-986. doi:10.1080/15287390306399
- Gebremariam, S., Beutel, M., Yonge, D., Flury, M., & Harsh, J. (2012). Adsorption and desorption of chlorpyrifos to soils and sediments. *Rev Environ Contam Toxicol*, 215:, 123-175.
- Gibbs, J. L., Yost, M. G., Negrete, M., & Fenske, R. A. (2017). Passive sampling for indoor and outdoor exposures to chlorpyrifos, azinphosmethyl, and oxygen analogs in a rural agricultural community. *Environmental health perspectives*, 125(3), 333.
- Giesy, R. K., G, S., Cutler, C., Giddings, J. M., Mackay, D., . . . Williams, W. M. (2014). *Ecological Risk Assessment of the Uses of the Organophosphorus Insecticide Chlorpyrifos, in the United States* Vol. 231.
- Griffin, P., Mason, H., Heywood, K., & Cocker, J. (1999). Oral and dermal absorption of chlorpyrifos: a human volunteer study. *Occupational and Environmental Medicine*, 56(1), 10-13. doi:10.1136/oem.56.1.10
- Gupta, N., Gill, K., & Singh, S. (2009). Paraoxonases: structure, gene polymorphism & role in coronary artery disease. *Indian Journal of Medical Research*, 130(4), 361-368.
- Gupta, N., Singh, S., Maturu, V. N., Sharma, Y. P., & Gill, K. D. (2011). Paraoxonase 1 (PON1) Polymorphisms, Haplotypes and Activity in Predicting CAD Risk in North-West Indian Punjabis. *PLoS ONE*, 6(5), e17805. doi:10.1371/journal.pone.0017805

- Harnpicharnchai, K., Chaiear, N., & Chareerntanyarak, L. (2013). Residues of organophosphate pesticides used in vegetable cultivation in ambient air, surface water and soil in Bueng Niam Subdistrict, Khon Kaen, Thailand. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 44(6), 1088.
- Haviland, J. A., Butz, D. E., & Porter, W. P. (2010). Long-term sex selective hormonal and behavior alterations in mice exposed to low doses of chlorpyrifos in utero. *Reprod Toxicol*, 29(1), 74-79. doi:10.1016/j.reprotox.2009.10.008
- Hendariani, E. (2016). Identifikasi Residu Pestisida Klorpirifos dalam Sayuran Kol Mentah dan Kol Siap Santap. *Media Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 10(3), 154-159.
- Hermanson, M. H., Isaksson, E., Teixeira, C., Muir, D. C., Compher, K. M., Li, Y. F., . . . Kamiyama, K. (2005). Current-use and legacy pesticide history in the Austfonna Ice Cap, Svalbard, Norway. *Environ Sci Technol*, 39(21), 8163-8169.
- Hod, R. (2011). Chlorpyrifos Blood Level and Exposure Symptoms among Paddy Farmers in Sabak Bernam, Malaysia. *International Journal of Public Health Research*, 1(1).
- Hodgson, E. (2010). Introduction to Pesticide Disposition. In R. Krieger (Ed.), *Haye's Handbook of Pesticide Toxicology* (3rd ed., Vol. 1, pp. 863-864): Elsevier.
- Hore, P., Zartarian, V., Xue, J., Özkaynak, H., Wang, S.-W., Yang, Y.-C., . . . Lioy, P. J. (2006). Children ' s residential exposure to chlorpyrifos : Application of CPPAES field measurements of chlorpyrifos and TCPy within MENTOR / SHEDS-Pesticides model. *Science of the Total Environment*, 366, 525-537.
- Huynh, H. P., & Nugegoda, D. (2012). Effects of chlorpyrifos exposure on growth and food utilization in Australian catfish, *Tandanus*

- tandanus. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 88(1), 25-29.
- IPCS. (1972). Chlorpyrifos. Retrieved from <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v072pr10.htm>
- J.Soejitno, & Ardiwinata, A. (1999). Residu Pestisida pada Agroekosistem Tanaman Pangan. In S. Partohardjono, J. Soejitno, & Hermanto (Eds.), *Menuju Sistem Produksi Padi Berwawasan Lingkungan ; Risalah Seminar Hasil Penelitian Emisi Gas Rumah Kaca dan Peningkatan Produktivitas Pada di Lahan Sawah* (pp. 72-90). Bogor: Pusat Penelitian dan Pengembangan Tanaman Pangan.
- Jagt, K. v. d., Tielemans, E., Links, I., Brouwer, D., & Hemmen, J. v. (2004). Effectiveness of Personal Protective Equipment: Relevance of Dermal and Inhalation Exposure to Chlorpyrifos Among Pest Control Operators. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 1(6), 355-362. doi:10.1080/15459620490449710
- James, R. W., Leviev, I., & Righetti, A. (2000). Smoking Is Associated With Reduced Serum Paraoxonase Activity and Concentration in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*, 101(19), 2252-2257. doi:10.1161/01.cir.101.19.2252
- Jarvik, G. P., Tsai, N. T., McKinstry, L. A., Wani, R., Brophy, V. H., Richter, R. J., . . . Furlong, C. E. (2002). Vitamin C and E Intake Is Associated With Increased Paraoxonase Activity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 22(8), 1329-1333. doi:10.1161/01.atv.0000027101.40323.3a
- Jarvik, G. P., Tsai, N. T., McKinstry, L. A., Wani, R., Brophy, V. H., Richter, R. J., . . . Furlong, C. E. (2002.). Vitamin C and E Intake Is Associated With Increased Paraoxonase Activity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 22,( ), 1329-1333.
- Jeong, S. H., Kim, B. Y., Kang, H. G., Ku, H. O., & Cho, J. H. (2006). Effect of chlorpyrifos-methyl on steroid and thyroid hormones in rat F0-

- and F1-generations. *Toxicology*, 220(2-3), 189-202. doi:10.1016/j.tox.2006.01.005
- John D, M. (2010). Exposure to environmental endocrine disrupting compounds and men's health. *Maturitas*, 66(3), 236-241. doi:10.1016/j.maturitas.2010.03.001
- John, E. M., & Shaike, J. M. (2015). Chlorpyrifos: pollution and remediation. *Environmental chemistry letters*, 13(3), 269-291.
- Joko, T., Anggoro, S., Rya Sunoko, H., & Rachmawati, S. (2018). *Identification of Soil Properties and Organophosphate Residues From Agricultural Land in Wanasari Sub-District, Brebes, Indonesia*. Paper presented at the E3S Web of Conferences.
- Kehrer, J. P. (1993). Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Critical Reviews in Toxicology*, 23(1), 21-48.
- Kementan-RI. (2012). *Pestisida Pertanian dan Kehutanan Tahun 2012*. Direktorat Pupuk dan Pestisida Direktorat Jenderal Prasarana dan Sarana Pertanian Kementerian Pertanian Republik Indonesia.
- Kim, D. S., Burt, A. A., Ranchalis, J. E., Richter, R. J., Marshall, J. K., Nakayama, K. S., . . . Jarvik, G. P. (2012). Dietary cholesterol increases paraoxonase 1 enzyme activity. *Journal of Lipid Research*, 53(11), 2450-2458. doi:10.1194/jlr.P030601
- Kumar, A., & Biswas, U. K. (2011). Smoking is associated with reduced serum paraoxonase, antioxidants and increased oxidative stress in normolipidaemic acute myocardial infarct patients. *Heart Asia*, 3(1), 115-119. doi:10.1136/heartasia-2011-010037
- Kumar, P., Bhadauria, T., & Mishra, J. (2015). Impact of application of insecticide quercetin/azadirachtin and chlorpyrifos on earthworm activities in experimental soils in Uttar Pradesh India. *Science Postprint*, 1(2), e00044.

- L.Ogg., C., Bauer, E. C., Hygnstrom, J. R., & Hansen, P. J. (2012). Protective Clothing and Equipment for Pesticide Applicators. In University of Nebraska (Ed.). USA: University of Nebraska.
- Laabs, V., Wehrhan, A., Pinto, A., Dores, E., & Amelung, W. (2007). Pesticide fate in tropical wetlands of Brazil: an aquatic microcosm study under semi-field conditions. *Chemosphere*, 67(5), 975-989. doi:10.1016/j.chemosphere.2006.10.067
- Lacasaña, M., López-Flores, I., Rodríguez-Barranco, M., Aguilar-Garduño, C., Blanco-Muñoz, J., Pérez-Méndez, O., . . . Cebrian, M. E. (2010). Association between organophosphate pesticides exposure and thyroid hormones in floriculture workers. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 243(1), 19-26. doi:10.1016/j.taap.2009.11.008
- Lacasaña, M., López-Flores, I., Rodríguez-Barranco, M., Aguilar-Garduño, C., Blanco-Muñoz, J., Pérez-Méndez, O., . . . Cebrian, M. E. (2010). Interaction between organophosphate pesticide exposure and PON1 activity on thyroid function. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 249(1), 16-24. doi:10.1016/j.taap.2010.07.024
- Latif, Y., Sherazi, S., & Bhangar, M. (2011). Assessment of pesticide residues in commonly used vegetables in Hyderabad, Pakistan. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 74(8), 2299-2303.
- Lee, B. W., London, L., Paulauskis, J., Myers, J., & Christiani, D. C. (2003). Association between human paraoxonase gene polymorphism and chronic symptoms in pesticide-exposed workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 45(2), 118-122.
- Lee, J.-H., Park, B.-J., Kim, J.-K., Kim, W.-I., Hong, S.-M., Im, G.-J., & Hong, M.-K. (2011). Risk assessment for aquatic organisms of pesticides detected in water phase of six major rivers in Korea. *The Korean Journal of Pesticide Science*, 15(1), 48-54.

- Levine, M., Rumsey, S. C., Daruwala, R., Park, J. B., & Wang, Y. (1999). CRiteria and recommendations for vitamin c intake. *JAMA*, 281(15), 1415-1423. doi:10.1001/jama.281.15.1415
- Li, R., He, L., Wei, W., Hao, L., Ji, X., Zhou, Y., & Wang, Q. (2015). Chlorpyrifos residue levels on field crops (rice, maize and soybean) in China and their dietary risks to consumers. *Food Control*, 51, 212-217.
- Li, W.-F., Costa, L. G., Richter, R. J., Hagen, T., Shih, D. M., Tward, A., . . . Furlong, C. E. (2000). Catalytic efficiency determines the in-vivo efficacy of PON1 for detoxifying organophosphorus compounds. *Pharmacogenetics and Genomics*, 10(9), 767-779. Retrieved from [http://journals.lww.com/jpharmacogenetics/Fulltext/2000/12000/Catalytic\\_efficiency\\_determines\\_the\\_in\\_vivo.2.aspx](http://journals.lww.com/jpharmacogenetics/Fulltext/2000/12000/Catalytic_efficiency_determines_the_in_vivo.2.aspx)
- Lidén, C. (2011). Pesticides Contact Dermatitis. In J. D. Johansen, P. J. Frosch, & J.-P. Lepoittevin (Eds.), (pp. 927-936): Springer Berlin Heidelberg.
- Łozowicka, B., Jankowska, M., & Kaczyński, P. (2012). Pesticide residues in Brassica vegetables and exposure assessment of consumers. *Food Control*, 25(2), 561-575.
- Mallinckrodt, M. G.-V., Diepgen, T. L., Duhme, C., & Hommel, G. (1983). A study of the polymorphism and ethnic distribution differences of human serum paraoxonase. *American Journal of Physical Anthropology*, 62(3), 235-241. doi:10.1002/ajpa.1330620302
- Marchegiani, F., Marra, M., Spazzafumo, L., James, R. W., Boemi, M., Olivieri, F., . . . Franceschi, C. (2006). Paraoxonase Activity and Genotype Predispose to Successful Aging. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(6), 541-546. Retrieved from <http://biomedgerontology.oxfordjournals.org/content/61/6/541.abstract>

- Maroni, M., Colosio, C., Ferioli, A., & Fait, A. (2000). Organophosphorous Pesticides. *Toxicology*, 143(1), 9-37. doi:10.1016/s0300-483x(99)00152-3
- Marzuki, A., Naid, T., & S, R. (2014). Analisis Residu Klorpirifos Pada Sawi Hijau (Brassica Rapa Var.Parachinensis L.) Terhadap Parameter Waktu Retensi Metode Kromatografi Gas. *PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3 (4), 133-143.
- Meeker, J. D., Barr, D. B., & Hauser, R. (2006). Thyroid hormones in relation to urinary metabolites of non-persistent insecticides in men of reproductive age. *Reproductive Toxicology*, 22, 437-442.
- Alat Pelindung Diri, PER.08/MEN/VII/2010 C.F.R. (2010).
- Miskiyah, & Munarso, S. J. (2009). Kontaminasi Residu Pestisida pada Cabai Merah, Selada dan Bawang Merah (Studi Kasus di Bandungan dan Brebes Jawa Tengah serta Cianjur Jawa Barat). *Jurnal Hortikultura*, 19(1), 101-111.
- Mnif, W., Hassine, A. I. H., Bouaziz, A., Bartegi, A., Thomas, O., & Roig, B. (2011). Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(6), 2265-2303.
- MP, R. P., & Singhb, R. (2013). Chlorpyrifos Detection from Blood Matrix using Gold Nanoparticle based AChE±MWCNT Modified Graphite Electrode for the Forensic Applications. *MALAYSIAN JOURNAL OF FORENSIC SCIENCES (MJOFS): MISSION STATEMENT*, 54.
- Mualim, K. (2002). *Analisis Faktor Risiko yang Berpengaruh terhadap Kejadian Keracunan Pestisida Organofosfat pada Petani Penyemprot Hama Tanaman di Kecamatan Bulu Kabupaten Temanggung*. (Thesis Master), Universitas Diponegoro, Semarang. Retrieved from <http://eprints.undip.ac.id/14132/1/2002MIKM1797.pdf> (14132)

- Mugni, H., Demetrio, P., Paracampo, A., Pardi, M., Bulus, G., & Bonetto, C. (2012). Toxicity Persistence in Runoff Water and Soil in Experimental Soybean Plots Following Chlorpyrifos Application. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 89(1), 208-212. doi:10.1007/s00128-012-0643-6
- Mulrooney, J. E., Davis, M. K., Wagner, T. L., & Ingram, R. L. (2006). Persistence and efficacy of termiticides used in preconstruction treatments to soil in Mississippi. *J Econ Entomol*, 99(2), 469-475.
- Munarso, S. J., & Broto, W. (2016). Studi Kandungan Residu Pestisida pada Kubis, Tomat dan Wortel Di Malang dan Cianjur. *Buletin Teknologi Pasca Panen*, 5(1), 27-32.
- Munarso, S. J., Miskiyah, & Broto, W. (2006). Studi Kandungan Residu Pestisida pada Kubis, Tomat, dan Wortel di Malang dan Cianjur *Buletin Teknologi Pascapanen Pertanian*, 2.
- Mutengwe, M. T., Aneck-Hahn, N. H., Korsten, L., Van Zijl, M. C., & De Jager, C. (2016). Pesticide residues and estrogenic activity in fruit and vegetables sampled from major fresh produce markets in South Africa. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 33(1), 95-104.
- Nolan, R. J., Rick, D. L., Freshour, N. L., & Saunders, J. H. (1984). Chlorpyrifos: Pharmacokinetics in human volunteers. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 73(1), 8-15. doi:https://doi.org/10.1016/0041-008X(84)90046-2
- NRA. (2000). The NRA Review of Chlorpyrifos. Volume 1. National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Medicines, Canberra. Retrieved from [http://www.apvma.gov.au/products/review/docs/chlorpyrifos\\_summary.pdf](http://www.apvma.gov.au/products/review/docs/chlorpyrifos_summary.pdf)
- NRC. (1987). Biological Marker in Environmental Health Research. *Environmental Health Perspectives*, 74, 3-9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1474499/pdf/envhper00433-0008.pdf>

- Nugroho, B. Y. H., Wulandari, S. Y., & Ridlo, A. (2015). Analisis Residu Pestisida Organofosfat Di Perairan Mlonggo Kabupaten Jepara. *Journal of Oceanography*, 4(3), 541-544.
- O'Malley, M. (2010). The Regulatory Evaluation of the Skin Effect of Pesticides. In R. Krieger (Ed.), *Haye's Handbook of Pesticide Toxicology* (3rd ed., Vol. 1, pp. 701-787): Elsevier.
- Ohayo-Mitoko, G. J. A., Kromhout, H., Simwa, J. M., Boleij, J. S. M., & Heederik, D. (2000). Self reported symptoms and inhibition of acetylcholinesterase activity among Kenyan agricultural workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 57(3), 195-200. doi:10.1136/oem.57.3.195
- Osman, K., Al-Humaid, A., Al-Rehiyani, S., & Al-Redhaiman, K. (2010). Monitoring of pesticide residues in vegetables marketed in Al-Qassim region, Saudi Arabia. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 73(6), 1433-1439.
- Peiris-John, R. J., & Wickremasinghe, R. (2008). Impact of low-level exposure to organophosphates on human reproduction and survival. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 102(3), 239-245. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035920307004038>
- Petersen, B. J. (2010). Modeling Dietary Exposure with Special Sections on Modeling Aggregate and Cumulative Exposure. In R. Krieger (Ed.), *Hayes ' Handbook of Pesticide Toxicology* (Vol. 1, pp. 1099-1116). UK: Elsevier.
- Phillips, K. P., & Foster, W. G. (2008). Key Developments in Endocrine Disrupter Research and Human Health. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B*, 11: 3, 322 – 344, 11 (3), 322 – 344.
- Phuntuwate, W., Suthisisang, C., Koanantakul, B., Mackness, M. I., & Mackness, B. (2005). Paraoxonase 1 status in the Thai population.

*Journal of Human Genetics*, 50(6), 293-300. doi:10.1007/s10038-005-0255-7

- Poh, R., & Muniandy, S. (2007). Ethnic variations in paraoxonase1 polymorphism in the Malaysian population. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 38(2), 392-397.
- Pozo, K., Llanos, Y., Estellano, V. H., Cortés, S., Jorquera, H., Gerli, L., . . . Focardi, S. (2016). Occurrence of chlorpyrifos in the atmosphere of the Araucanía Region in Chile using polyurethane foam-based passive air samplers. *Atmospheric Pollution Research*, 7(4), 706-710.
- Prihadi. (2008). *Faktor-Faktor yang Berhubungan Dengan Efek Kronis Keracunan Pestisida Organofosfat Pada Petani Sayuran di Desa Sumberejo Kecamatan Ngablak Kabupaten Magelang*. (Thesis Master), Universitas Diponegoro, Semarang. Retrieved from <http://eprints.undip.ac.id/8790/1/Prihadi.pdf> (8790)
- Prijanto, T. B. (2009). *Analisis Faktor Risiko Keracunan Pestisida Organofosfat Pada Keluarga Petani Hortikultura Di Kecamatan Ngablak Kabupaten Magelang*. (Master), UNIVERSITAS DIPONEGORO, Semarang. (17895)
- R.Djokomoeljanto. (2007). Kelenjar Tiroid, Hipotiroidisme dan Hipertiroidisme In A. W. Sudoyo, B. Setiyohadi, I. Alwi, M. Simadibrata, & S. Setiati (Eds.), *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* (4 ed., Vol. 3, pp. 1933-1943). Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FK UI.
- Racke, K. D. (1992). Degradation of Organophosphorus Insecticides in Environmental Matrice. In P. E. L. Janice E. Chambers (Ed.), *Organophosphates Chemistry, Fate, and Effects* California: Academic Press, Inc.
- Racke, K. D. (1993). Environmental fate of chlorpyrifos. *Rev Environ Contam Toxicol*, 131, 1-150.

- Racke, K. D., Fontaine, D. D., Yoder, R. N., & Miller, J. R. (1994). Chlorpyrifos degradation in soil at termiticidal application rates. *Pesticide Science*, 42(1), 43-51. doi:10.1002/ps.2780420108
- Rauh, V. A., Garfinkel, R., Perera, F. P., Andrews, H. F., Hoepner, L., Barr, D. B., . . . Whyatt, R. W. (2006). Impact of Prenatal Chlorpyrifos Exposure on Neurodevelopment in the First 3 Years of Life Among Inner-City Children. *Pediatrics*, 118(6), e1845-e1859. doi:10.1542/peds.2006-0338
- Roy, A. C., Saha, N., Tay, J. S., & Ratnam, S. S. (1991). Serum paraoxonase polymorphism in three populations of southeast Asia. *Hum Hered*, 41(4), 265-269.
- Rozaida, P., & Sekaran, M. (2007). Ethnic variations in paraoxonase1 polymorphism in the malaysian population. *Regional Tropical Medicine and Public Health Network*, 38(2), 6.
- Ruggirello, R. M., Hermanson, M. H., Isaksson, E., Teixeira, C., Forsström, S., Muir, D. C. G., . . . Meijer, H. A. J. (2010). Current use and legacy pesticide deposition to ice caps on Svalbard, Norway. *Journal of Geophysical Research: Atmospheres*, 115(D18), n/a-n/a. doi:10.1029/2010JD014005
- Ruhendi, D. (2008). Faktor Determinan Aktivitas Kholinesterase Darah Petani Holtikultura di Kabupaten Majalengka. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, Vol 2. No. 5, April 2008, 215-219.
- Runia, Y. A. (2008). Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Keracunan Pestisida Organofosfat, Karbamat Dan Kejadian Anemia Pada Petani Hortikultura Di Desa Tejosari Kecamatan Ngablak Kabupaten Magelang.
- Rustia, H. N., Wispriyono, B., Susanna, D., & Luthfiah, F. N. (2010). Lama Paparan Organofosfat Terhadap Penurunan Aktifitas Enzim Kolinesterase Dalam Darah Petani Sayuran *Jurnal Kesehatan Makara*, 14(No 2), 95-101.

- Sanghera, D. K., Saha, N., Aston, C. E., & Kamboh, M. I. (1997). Genetic Polymorphism of Paraoxonase and the Risk of Coronary Heart Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 17(6), 1067-1073. doi:10.1161/01.atv.17.6.1067
- Sapbamrer, R., & Hongsibsong, S. (2014). Organophosphorus pesticide residues in vegetables from farms, markets, and a supermarket around Kwan Phayao Lake of Northern Thailand. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 67(1), 60-67.
- Sapozhnikova, Y., Bawardi, O., & Schlenk, D. (2004). Pesticides and PCBs in sediments and fish from the Salton Sea, California, USA. *Chemosphere*, 55(6), 797-809.
- Satoh, T. (2006). Global Epidemiology of Organophosphate and Poisonings. In R. C. Gupta (Ed.), *Toxicology of Organophosphate and Carbamate Compounds* (pp. 89-102). Burlington: Elseviers.
- Senti, M., Tomás, M., Anglada, R., Elosua, R., Marrugat, J., Covas, M. a.-I., & Fitó, M. (2003). Interrelationship of smoking, paraoxonase activity, and leisure time physical activity: a population-based study. *European Journal of Internal Medicine*, 14(3), 178-184. doi:10.1016/s0953-6205(03)00041-4
- Shady, A. M., & El-Deen, F. N. (2010). Effect of chlorpyrifos on thyroid gland of adult male Albino rats. *Egypt J. Histol*, 33(3), 441-450.
- Sharbidre, A. A., Metkari, V., & Patode, P. (2011). Effect of methyl parathion and chlorpyrifos on certain biomarkers in various tissues of guppy fish, *Poecilia reticulata*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 101(2), 132-141.
- Sheldon, L. S. (2010). Exposure Framework. In R. Krieger (Ed.), *Hayes ' Handbook of Pesticide Toxicology* (3rd ed., Vol. 1, pp. 971-976). UK: Elsevier.

- Srivastava, J., Das, S., Pandey, R., & Das, V. (2013). Acute toxicity and behavioural responses of freshwater crab *barytelphusa guerini* to chlorpyrifos exposure. *J. Appl. Biosci*, 39(1), 56-59.
- Storm, J. E. (2012). Organophosphorus Pesticides. In E. Bingham & B. Cohrssen (Eds.), *Patty's Toxicology* (6 ed., Vol. 4, pp. 1107-1114): John Wiley & Sons, Inc.
- Suroso. (2002). *Faktor yang Berhubungan dengan Keracunan Pestisida pada Petani Sayur di Kota Jambi*. (Thesis Master), Universitas Indonesia, Depok. Retrieved from <http://lontar.ui.ac.id/opac/themes/green/>
- Swarnam, T., & Velmurugan, A. (2013). Pesticide residues in vegetable samples from the Andaman Islands, India. *Environmental monitoring and assessment*, 185(7), 6119-6127.
- Szpyrka, E., Kurdziel, A., Matyaszek, A., Podbielska, M., Rupa, J., & Słowik-Borowiec, M. (2015). Evaluation of pesticide residues in fruits and vegetables from the region of south-eastern Poland. *Food Control*, 48, 137-142.
- Tang, J., Cao, Y., Rose, R. L., Brimfield, A. A., Dai, D., Goldstein, J. A., & Hodgson, E. (2001). Metabolism of chlorpyrifos by human cytochrome P450 isoforms and human, mouse, and rat liver microsomes. *Drug metabolism and disposition*, 29(9), 1201-1204.
- Tang, J., Rose, R. L., & Chambers, J. E. (2006). Metabolism of Organophosphorus and Carbamate Pesticides. In R. C. Gupta (Ed.), *Toxicology of Organophosphate and Carbamate Compounds*. USA: Elsevier.
- Testai, E., Buratti, F. M., & Consiglio, E. D. (2010a). Chlorpyrifos. In R. Krieger (Ed.), *Haye's Handbook of Pesticides Toxicology* (3rd ed., Vol. 1, pp. 1505 - 1526): Elsevier.
- Testai, E., Buratti, F. M., & Consiglio, E. D. (2010b). Chlorpyrifos. In R. Krieger (Ed.), *Haye's Handbook of Pesticides Toxicology* (3rd ed., Vol. 1, pp. 1505 - 1526): Elsevier.

- Thrasher, J. D., Heuser, C., & Bouchton, A. (2002). Immunological Abnormalities in Humans Chronically Exposed to Chlorpyrifos. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 57:3, 181-187, 57(3), 181-187.
- Timchalk, C. (2010). Organophosphorus Insecticide Pharmacokinetics. In R. Krieger (Ed.), *Haye's Handbook of Pesticide Toxicology* (3rd ed., Vol. 1, pp. 1409 - 1433): Elsevier Inc.
- Toft, G., Flyvbjerg, A., & Bonde, J. (2006). Thyroid function in Danish greenhouse workers. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 5(1), 32. Retrieved from <http://www.ehjournal.net/content/5/1/32>
- Tuhumury, G. N., Leatemia, J. A., Rumthe, R. Y., & Hasinu, J. V. (2018). Residu pestisida produk sayuran segar di kota Ambon. *Agrologia*, 1(2).
- Ueno, T., Shimazaki, E., Matsumoto, T., Watanabe, H., Tsunemi, A., Takahashi, Y., . . . Kanmatsuse, K. (2003). Paraoxonase1 polymorphism Leu-Met55 is associated with cerebral infarction in Japanese population. *Med Sci Monit*, 9(6), CR208-212.
- US-EPA. (2001). *Draft Protocol for Measuring Children's Non Occupational Exposure to Pesticides by all Relevant Pathways*. Research Triangle Park, NC: Office of Research and Development.
- EPA/600/R-03/026.
- US-EPA. (2002). *Interim Reregistration Eligibility Decision for Chlorpyrifos*. (EPA 738-F-01-006). EPA.
- US-EPA. (2012, 28 November 2011). Pesticide Reregistration Status for Organophosphates. Retrieved from [http://www.epa.gov/oppsrrd1/reregistration/status\\_op.htm](http://www.epa.gov/oppsrrd1/reregistration/status_op.htm)
- US-EPA. (2013). Pesticides That Have Completed Product Reregistration. Retrieved from <http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/product-reregistration.htm>

- Varo, I., Serrano, R., Pitarch, E., Amat, F., Lopez, F., & Navarro, J. (2002). Bioaccumulation of chlorpyrifos through an experimental food chain: study of protein HSP70 as biomarker of sublethal stress in fish. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 42(2), 229-235.
- Vasilis, P. A., Konstantinos, K., & Aristidis, M. T. (2011). Role of paraoxonase 1 (PON1) in organophosphate metabolism: Implications in neurodegenerative diseases. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 256(3), 418-424. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X11003073>
- Venturaa, C., Núneza, M., Miretb, N., Lamasa, D. M., Randib, A., Venturinoc, A., . . . Cocca, C. (2012). Differential mechanisms of action are involved in chlorpyrifos effects in estrogen-dependent or -independent breast cancer cells exposed to low or high concentrations of the pesticide. *Toxicology Letters*, 213, 184-193.
- Wanwimolruk, S., Kanchanamayoon, O., Phopin, K., & Prachayasittikul, V. (2015). Food safety in Thailand 2: Pesticide residues found in Chinese kale (*Brassica oleracea*), a commonly consumed vegetable in Asian countries. *Science of The Total Environment*, 532, 447-455.
- Watts, M. (2012). *Chlorpyrifos as a possible global POP*.
- WHO. (1990). *Public Health Impact of Pesticide Used in Agriculture*
- WHO. (2009a). *The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification 2009*. Stuttgart, Germany: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
- WHO. (2009b). WHO Specifications and Evaluations for Public Health Pesticides : Chlorpyrifos Retrieved from <http://www.who.int/whopes/quality/en/>
- Whyatt, R. M., Rauh, V., Barr, D. B., Camann, D. E., Andrews, H. F., Garfinkel, R., . . . Perera, F. P. (2004). Prenatal insecticide exposures and

- birth weight and length among an urban minority cohort. *Environmental Health Perspectives*, 112(10), 1125-1132.
- Xu, E. G., Bui, C., Lamerdin, C., & Schlenk, D. (2016). Spatial and temporal assessment of environmental contaminants in water, sediments and fish of the Salton Sea and its two primary tributaries, California, USA, from 2002 to 2012. *Science of The Total Environment*, 559, 130-140.
- Yeung, D. T., Lenz, D. E., & Cerasoli, D. M. (2008). Human Paraoxonase I: A Potential Bioscavenger of Organophosphorus Nerve Agents. In B. Mackness, M. Mackness, M. Aviram, & G. Paragh (Eds.), *The Paraoxonases: Their Role in Disease Development and Xenobiotic Metabolism* (Vol. 6, pp. 151-170): Springer Netherlands.
- Zaidi, S. S., Bhatnagar, V. K., Gandhi, S. J., Shah, M. P., Kulkarni, P. K., & Saiyed, H. N. (2000). Assessment of thyroid function in pesticide formulators. *Human and Experimental Toxicology*, 19(9), 497-501. doi:10.1191/096032700677928536
- Zhang, X., Shen, Y., Yu, X.-y., & Liu, X.-j. (2012). Dissipation of chlorpyrifos and residue analysis in rice, soil and water under paddy field conditions. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 78, 276-280.
- Zhong, G., Xie, Z., Cai, M., Moller, A., Sturm, R., Tang, J., . . . Ebinghaus, R. (2012). Distribution and air-sea exchange of current-use pesticides (CUPs) from East Asia to the high Arctic Ocean. *Environ Sci Technol*, 46(1), 259-267. doi:10.1021/es202655k