

HUBUNGAN ANTARA AKTIVITAS ASETILKOLINESTERASE DARAH DENGAN FUNGSI MEMORI PADA PETANI KENTANG YANG TERPAPAR KRONIK PESTISIDA ORGANOFOSFAT DI DESA KEPAKISAN, BANJARNEGARA

Irene Andriani Halim¹, Ainun Rahmasari Gumay², Yuriz Bakhtiar²

¹ Mahasiswa Program S-1 Ilmu Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Ilmu Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
JL. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang : Sebagai negara agraris, angka penggunaan pestisida di Indonesia cenderung tinggi. Paparan kronik pestisida organofosfat dapat menyebabkan gangguan fungsi memori, salah satu mekanismenya melalui inhibisi enzim asetilkolinesterase. Dari penelitian sebelumnya, fungsi memori yang terganggu dapat berupa memori spasial, memori visual, maupun memori jangka pendek

Tujuan : Mengetahui hubungan antara aktivitas asetilkolinesterase darah dengan fungsi memori, khususnya fungsi *recall*, pada petani yang terpapar kronik pestisida organofosfat

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan belah lintang. Sampel adalah 33 petani kentang dengan paparan kronik pestisida organofosfat di Desa Kepakisan, Kecamatan Batur, Kabupaten Banjarnegara. Pengambilan data berupa data karakteristik, data aktivitas asetilkolinesterase darah, dan data fungsi memori menggunakan *Memory Impairment Screen*. Uji statistik menggunakan uji *chi-square*.

Hasil : Dari 33 sampel, ditemukan 15 (45,5%) sampel mengalami keracunan ringan dan 18 (54,5%) sampel dalam kadar normal. Hasil pemeriksaan memori didapatkan 11 (33,3%) sampel dengan gangguan memori. Prevalensi kejadian gangguan memori lebih tinggi pada sampel yang mengalami keracunan ringan dengan rasio prevalensi 3,18 ($p=0.026$)

Simpulan : Terdapat hubungan bermakna antara aktivitas asetilkolinesterase darah dengan fungsi memori. Prevalensi kejadian gangguan memori lebih tinggi pada petani yang mengalami keracunan organofosfat.

Kata Kunci : Organofosfat, keracunan, kronik, Memori, *Memory Impairment Screen*, asetilkolinesterase.

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN BLOOD ACETYLCHOLINESTERASE ENZYME ACTIVITIES AND MEMORY FUNCTIONS OF POTATO FARMERS CHRONICALLY EXPOSED TO ORGANOPHOSPHATE PESTICIDES IN KEPAKISAN VILLAGE, BANJARNEGARA.

Background : As agricultural country, the number of pesticide usage in Indonesia tends to be high. Long term exposure of organophosphate pesticide may lead to memory impairment by inhibiting acetylcholinesterase. From previous research, the impaired memory function may be spatial memory, visual memory, and long term memory.

Aim : To investigate the relationship between acetylcholinesterase and memory function, especially recall function, on farmers exposed to chronic organophosphoric pesticides.

Method : A cross-sectional study was conducted, consisting of 33 male farmers in Banjarnegara, aged 20-60 who are occupationally exposed to organophosphate for at least 2 years. Sample was carried on blood test for acetylcholinesterase activity and memory examination using Memory Impairment Screen instrument. Data were analysed using Chi-Squared.

Result Fifteen (45.5%) samples were found mildly poisoned, while 18 (54.5%) samples were found normal. Among 33 samples, 11 (33.3%) samples have memory impairment. Overall, memory impairment prevalence was higher in sample with mild poisoning, with prevalence ratio of 3,18 ($p=0.026$).

Conclusion : There was a significant relationship between acetylcholinesterase activity and memory function. The prevalence of memory impairment occurrence is higher among farmers with organophosphate poisoning.

Keyword : Organophosphate, poisoning, cronic, memory, Memory Impairment Screen, acetylcholinesterase.

PENDAHULUAN

Peningkatan mutu dan produk pertanian di Indonesia tidak lepas dari penggunaan pestisida. Penyemprotan pestisida seharusnya diindikasikan untuk pengendalian hama, namun pada kenyataannya penyemprotan pestisida tetap dilakukan meskipun tidak terdapat hama pada tanaman pertanian.¹ Hal ini menyebabkan meningkatnya resiko keracunan pestisida. Salah satu jenis pestisida yang banyak digunakan di bidang pertanian adalah golongan organofosfat.² Penelitian- penelitian terdahulu telah melaporkan bahwa penggunaan kronik pestisida organofosfat akan menyebabkan gangguan kognitif.

Salah satu domain kognitif yang terganggu adalah fungsi memori. Memori adalah penyimpanan dari pengetahuan yang diperoleh agar dapat diingat

kembali.³ Gangguan memori akibat paparan kronik pestisida organofosfat terjadi akibat mekanisme yang berbeda dari keracunan akut. Mekanisme utama pada gangguan memori belum diketahui secara pasti, namun tidak terbatas pada inhibisi asetilkolinesterase.^{4,5} Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya, gangguan memori mungkin disebabkan karena toksisitas sel neuron, terjadinya inflamasi sel neuron, ataupun gangguan transport aksonal.^{6,7}

Tahun 1997, Jamal *et al* melakukan penelitian tentang pengaruh paparan organofosfat terhadap fungsi neurologis. Dari hasil penelitian tersebut ditemukan adanya beberapa gangguan neurologis dan psikiatri akibat paparan organofosfat kronik, yang disebut dengan *organophosphate-induced neuropsychiatric disorder* (COPIND). Kamel *et al* menyatakan bahwa

terdapat hubungan antara banyaknya gejala neurologik yang ditemukan dengan riwayat keracunan pestisida atau kejadian paparan pestisida yang tinggi. Penelitian eksperimental yang dilakukan Terry *et al*, ditemukan bahwa ada hubungan antara gangguan fungsi memori, khususnya memori jangka pendek, memori pengenalan, serta memori spasial, dengan paparan kronik pestisida organofosfat pada tikus wistar. Selain itu, penelitian *case control* yang dilakukan oleh Farrahat *et al* juga memberikan hasil yang sesuai, yaitu terdapat hubungan antara fungsi memori dengan paparan kronik pestisida organofosfat pada petani di Egypt.^{7,8,9}

METODE

Penelitian ini merupakan observasional analitik dengan menggunakan racangan belah lintang. Penelitian dilaksanakan di Desa Kepakisan, Banjarnegara pada bulan Mei 2017. Kriteria inklusi penelitian ini adalah menetap selama dua tahun atau lebih di wilayah Desa Kepakisan Kecamatan Batur Kabupaten Banjarnegara, laki-laki, berusia antara 20- 60 tahun, kadar hemoglobin $\geq 12,5$ gr/dl, melakukan kegiatan menyemprot pestisida organofosfat selama satu tahun atau lebih, memiliki Indeks Massa Tubuh (IMT) $\geq 18,5$, dan tingkat

pendidikan minimal SD atau sederajat. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah riwayat kelainan susunan saraf pusat, riwayat kebiasaan minum-minuman beralkohol, riwayat gangguan ginjal dan liver, riwayat pemakaian obat penghambat dan pemicu kolinesterase, serta menolak untuk diikuti sertakan dalam penelitian.

Subjek penelitian diambil dengan cara *purposive sampling*. Berdasarkan rumus besar sampel didapatkan minimal 33 subjek. Pengambilan data dilakukan dengan mengukur fungsi memori subjek penelitian dengan *Memory Impairment Screen* (MIS) serta mengukur tingkat keracunan pestisida organofosfat dengan mengukur aktivitas enzim asetilkolinesterase darah dengan menggunakan metode tintometer.

Variabel bebas penelitian ini adalah aktivitas enzim asetilkolinesterase darah sedangkan variabel terikat penelitian ini adalah fungsi memori.

Dilakukan uji normalitas data dengan uji Saphiro-Wilk. Hubungan antara aktivitas asetilkolinesterase darah dengan fungsi memori dinilai dengan menggunakan uji hipotesis. Uji hipotesis yang dipilih adalah *Chi-Squared*.

HASIL

Terdapat 33 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Seluruh sampel penelitian merupakan petani kentang, berusia 20- 60 tahun, berjenis kelamin laki- laki, dan telah melakukan kegiatan menyemprot pestisida

organofosfat minimal selama satu tahun. Rerata usia petani kentang adalah $38,82 \pm 8,93$ tahun dengan usia termuda 23 tahun dan tertua 53 tahun. Selain itu, median dari masa kerja petani adalah 15 tahun dengan waktu tersingkat 3 tahun dan waktu terlama 30 tahun. (Tabel 1)

Tabel 1. Karakteristik kelompok subjek penelitian (n=33)

Karakteristik	n(%)	Rerata \pm SB; median (min-maks)
Usia Petani		38,82 \pm 8,93 (23-53)
Masa Kerja		15 (3-30)
Indeks Masa Tubuh		23,3 (18-33,6)
Kadar Hemoglobin		14,6 (13,4-17,1)
Dosis Pestisida		
• >1,5 cc/L	33 (100%)	
• \leq 1,5 cc/L	0	
Frekuensi Penyemprotan		
• Lebih dari satu kali seminggu	32 (97%)	
• Satu kali seminggu	1 (3%)	
Lama kerja per hari		
• >8 jam per hari	1 (3%)	
• \leq 8 jam per hari	32 (97%)	
Pemakaian APD		
• Tidak Lengkap	28 (84,8%)	
• Lengkap	5 (15,2%)	
Kebiasaan Merokok		
• Merokok	20 (60,6%)	
• Tidak Merokok	13 (39,4%)	
Pendidikan Terakhir		
• SMP	18 (54,5%)	
• SMA	13 (39,4%)	
• Sarjana/ Diploma	2 (6,1%)	

Hasil Karakteristik Tingkat Keracunan

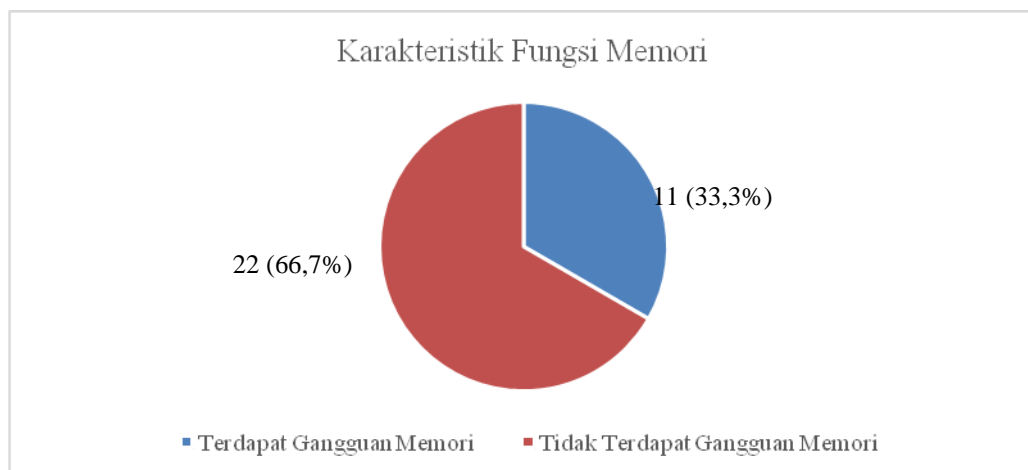
Karakteristik tingkat keracunan dinilai dengan aktiitas enzim asetilkolinesterase darah. Normal apabila kadar enzim asetilkolinesterase darah \geq 75%, keracunan ringan 75%-50%, keracunan sedang 50-25%, serta keracunan berat 25%-0%. Sebanyak 15 subjek penelitian mengalami keracunan ringan sedangkan 18 subjek lainnya normal. Tidak ditemukan subjek penelitian yang mengalami keracunan sedang ataupun berat (Tabel 2)

Tabel 2. Karakteristik Tingkat Keracunan

Karakteristik	n (%)
Normal	18 (54,5)
Keracunan Ringan	15 (45,5)
Keracunan Sedang	0
Keracunan Berat	0

Hasil Karakteristik Fungsi Memori

Karakteristik fungsi memori, dinilai menggunakan skor MIS dengan skoring $>7,5$ (terdapat gangguan memori) dan $<7,5$ (tidak terdapat gangguan memori). Ditemukan gangguan memori pada 11 subjek penelitian (33,3%) dan pada 22 subjek penelitian (66,7%) tidak ditemukan adanya gangguan memori.(Gambar 1)



Gambar 1. Karakteristik Fungsi Memori

Hubungan Aktivitas Asetilkolinesterase darah dan fungsi memori

Dari 15 subjek yang mengalami keracunan ringan, sebanyak 8 subjek

mengalami gangguan memori Sedangkan dari 18 sampel yang tidak mengalami keracunan, hanya 3 yang mengalami gangguan memori. Uji hipotesis yang

digunakan adalah uji *Chi-Squared*, dengan nilai p sebesar 0,026. Terdapat hubungan yang bermakna antara kategori aktivitas asetilkolinesterase dengan fungsi memori dengan rasio prevalensi sebesar 3,18. (Tabel 3)

Tabel 3. Perbandingan Fungsi Memori pada Subjek Penelitian

Kategori AChE	Kategori Memori		p*
	Tidak ada gangguan memori	Gangguan Memori	
Normal	15	3	0.026
Keracunan Ringan	7	8	

*RP : 3,18

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara aktivitas asetilkolinesterase darah dengan fungsi memori pada petani kentang yang terpapar kronik pestisida organofosfat. Hubungan antara aktivitas asetilkolinesterase darah dengan fungsi memori dinilai bermakna. Hal ini sesuai dengan hipotesis penelitian yaitu semakin rendah aktivitas asetilkolinesterase darah berhubungan dengan penurunan fungsi memori pada petani kentang yang terpapar kronik pestisida organofosfat di Desa Kepakisan, Banjarnegara. Hasil penelitian ini mendukung beberapa penelitian

sebelumnya yang menyatakan bahwa paparan kronik pestisida organofosfat dapat menyebabkan penurunan fungsi memori.⁷⁻¹¹

Studi epidemiologi oleh Abou Donia *et al* telah membuktikan bahwa individu yang terpapar organofosfat secara akut dalam dosis besar ataupun kronik dalam dosis kecil akan menyebabkan gangguan neurologis jangka panjang dengan menimbulkan degenerasi neuronal, sehingga memunculkan gangguan neurologis, *neurobehaviour*, dan *neuropsychological*, gangguan-gangguan saraf ini dikenal dengan sebutan *organophosphorus ester-induced chronic neurotoxicity*, atau OPICN.⁶ Tahun 1997, Jamal *et al* melakukan penelitian tentang pengaruh paparan organofosfat terhadap fungsi neurologis. Dari hasil penelitian tersebut ditemukan adanya beberapa gangguan neurologis dan psikiatri akibat paparan organofosfat kronik, yang disebut dengan *organophosphate-induced neuropsychiatric disorder* (COPIND).⁷ Gejala klinis dari COPIND yang paling sering muncul adalah gangguan pada memori, konsentrasi, dan proses belajar; ansietas, depresi, gejala psikotik, kelelahan kronis, neuropati perifer, disfungsi otonom, dan gejala ekstrapiramidal. Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya, gangguan

memori yang terjadi akibat paparan kronik organofosfat dapat berupa gangguan pada *recognition memory*, *spatial memory*, *visual memory*, *short-term memory*.⁹

Patofisiologi dari COPIND sendiri masih belum diketahui secara pasti. Walaupun inhibisi dari enzim asetilkolinesterase tidak diragukan lagi menjadi kunci utama penyebab keracunan OP, sekarang banyak penelitian yang menyebutkan bahwa gejala COPIND tidak terbatas hanya pada mekanisme inhibisi asetilkolinesterase. Pada paparan akut dosis tinggi, penimbunan asetilkolin menyebabkan aktivasi reseptor aktivasi reseptor NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) dan menyebabkan pembukaan saluran ion kalsium pada celah sinaps. Influx kalsium yang besar pada post sinaps memicu terjadinya proses neurodegenerasi otak. Sedangkan paparan kronik OP dosis rendah akan menyebabkan kematian sel yang lebih perlahan akibat pembentukan radikal bebas atau *reactive oxygen species* (ROS). OP menyebabkan kerusakan mitokondria sehingga menimbulkan deplesi dari adenosine trifosfat (ATP) dan peningkatan pembentukan ROS yang menimbulkan stress oksidatif. ROS menyebabkan deplesi ATP mitokondria yang fatal, mengaktivasi enzim proteolitik,

dan fragmentasi DNA, yang akhirnya menyebabkan apoptosis sel.^{6,7,12}

OP mungkin juga mengganggu proses neuron yang fundamental, yaitu transport axonal. Transport axonal bertanggung jawab terhadap pergerakan lipid, mitokondria, vesikel sinaptik, mRNA, enzim, reseptor protein, *growth factor*, dan beberapa makromolekul dari badan sel neuron menuju sitoplasma sepanjang akson atau sebaliknya. Gangguan pada transport aksonal ini telah diidentifikasi pada beberapa penyakit neurologis, seperti *amyotrophic lateral sclerosis*, *Alzheimer's disease*, *Huntington's disease*, *Pick's disease*.⁷

Keterbatasan pada penelitian ini adalah rancangan penelitian yang dilakukan dengan belah lintang yang dipilih karena keterbatasan waktu, sehingga lemah dalam menunjukkan hubungan antar variabel. Penelitian selanjutnya dapat dilakukan dengan rancangan penelitian cohort. Selain itu metode pengukuran aktivitas asetilkolinesterase yang dilakukan Labkesda masih menggunakan metode tintometer.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Terdapat hubungan bermakna antara aktivitas asetilkoliesterase darah dengan fungsi memori pada petani kentang yang terpapar kronik pestisida organofosfat. Aktivitas asetilkolinesterase darah yang rendah berhubungan dengan penurunan fungsi memori pada petani kentang yang terpapar kronik pestisida organofosfat di Desa Kepakisan, Banjarnegara.

Saran

Pada penelitian ini diketahui paparan kronik pestisida organofosfat dapat menurunkan fungsi memori sehingga petani dianjurkan menurunkan intensitas paparan organofosfat. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang hubungan aktivitas asetilkolinesterase darah dengan fungsi memori dengan instrument penelitian yang lebih baik. Metode pengukuran aktivitas asetilkolinesterase darah dapat menggunakan metode *colorimetric*.¹³ Pengukuran fungsi memori juga dapat dipilih menggunakan *16 item multi-trial FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test)*.^{14,15}

DAFTAR PUSTAKA

1. Bhat RV. Human Health Problems Associated With Current Agricultural Food Production. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17(S1):91-94
2. Sudarmo S. *Pestisida*. Yogyakarta: Kanisius; 2007.
3. Sherwood L. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. 6 ed. Jakarta: EGC; 2012
4. Kamanyire R, Karalliedde L. Organophosphate toxicity and occupational exposure. *Occup Med*. 2004;54(2):69-75.
5. Salvi RM, Lara DR, Ghisolfi ES, Portela LV, Dias RD, Souza DO. Neuropsychiatric evaluation in subjects chronically exposed to organophosphate pesticides. *Toxicol Sci*. 2003;72(2):267-271.
6. Abou-Donia M. Organophosphorous Ester- Induced Chronic Neurotoxicity. *J Occup Health Saf*. 21:408-32.
7. Terry AV. Functional Consequences of Repeated Organophosphate Exposure: Potential Non-Cholinergic Mechanisms. *Pharmacol Ther*. Juni 2012;134(3):355-65.
8. Jamal GA, Hansen S, Pilkington A, Buchanan D, Gillham RA, Abdel-Azis M, et al. A clinical neurological, neurophysiological, and

- neuropsychological study of sheep farmers and dippers exposed to organophosphate pesticides. *Occup Environ Med.* 2002;59(7):434–441.
9. Farahat, T.M., Abdelrasoul. Neurobehavioural Effects Among Workers Occupationally Exposed To Organophosphorous Pesticides. *Occup. Environ. Med.* 2003: 60, 279–286.
10. Savage E, Keefe T, Mounce L. Chronic neurological sequelae of acute organophosphate poisoning. *Arch Env Health.* 1988;43:38–45.
11. McDonald BE, Costa LG, Murphy SD. Spatial memory impairment and central muscarinic receptor loss following prolonged treatment with organophosphates. *Toxicol Lett.* Januari 1988;40(1):47–56.
12. Voorhees JR, Rohlman DS, Lein PJ, Pieper AA. Neurotoxicity in Preclinical Models of Occupational Exposure to Organophosphorus Compounds. *Frontiers in Neuroscience.* 2016;10:590. doi:10.3389/fnins.2016.00590.
13. Dirjen P2M, PLP Depkes RI. Pemeriksaan Cholinesterase Darah dengan Tintimeter Kit. Jakarta; 1992
14. Buschke H, Kuslansky G, Katz M, Stewart WF, Sliwinski MJ, Eckholdt HM, et al. Screening for dementia with the Memory Impairment Screen. *Am Acad Neurol.* 1999;52:231–8.
15. Lemos R, Afonso A, Martins C, Waters JH, Blanco FS, Simões MR, et al. Selective Reminding and Free and Cued Selective Reminding in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *Appl Neuropsychol Adult.* 2016;23(2):85–93