

---

**A POOLED META-ANALYSIS; PERAN FAKTOR GENETIK DAN LINGKUNGAN TERHADAP KEJADIAN INTOKSIKASI PESTISIDA PADA PEKERJA**

Ela Laelasari<sup>1</sup>, Haryoto Kusnoputranto<sup>2</sup> dan Budiawan<sup>3</sup>

Peminatan Kesehatan Lingkungan, Program Studi Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah Jakarta<sup>1</sup>, Departemen Kesehatan Lingkungan, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia<sup>2</sup>, Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia<sup>3</sup>

[ela\\_laelasari@uinjkt.ac.id](mailto:ela_laelasari@uinjkt.ac.id)

**Abstrak**

Penggunaan pestisida untuk pembasmi hama tanpa disadari memberikan resiko kanker dan penyakit degeneratif bagi kelompok tertentu. Interaksi genetic dan lingkungan (GxE) menjadi hal penting bagi kasus intoksikasi pestisida. Mengetahui peran faktor genetika dapat menjadi cara preventive pencegahan kejadian intoksikasi bahan kimia berbahaya pestisida melalui studi meta-analysis menelusuri perbedaan yang ada antara kelompok pekerja beresiko dengan alel resesive dan kelompok non-alel resesive. Perbedaan bermakna ditemukan pada nilai odds ratio (OR) 1.6(CI 0.99-1.02)

*Kata kunci: Pestisida; biotransformasi; genetic; lingkungan.*

**A POOLED META-ANALYSIS; THE ROLE OF GENETIC AND ENVIRONMENT ON THE INCIDENCE OF PESTICIDES INTOXICATION ON WORKERS**

**Abstract**

The use of pesticides for pest repellent can trigger the risk of cancer and degenerative diseases for certain groups. The interaction of genetic and environmental (GxE) to be crucial for the case of pesticide intoxication. Knowing the role of genetic factors could be a way of preventing the incidence of intoxication from harmful chemicals pesticides through meta-analysis studies explore the differences between the groups of workers who are at risk with resesive alleles and non-alleles resesive. Statistically significant difference was found in the value of the odds ratio (OR) of 1.6 (CI 0.99-1.02)

*Keywords: Pesticide; biotransformation; genetic; environment*

---

## **Pendahuluan**

Bahan kimia berbahaya di dunia, telah nyata diketahui meninggalkan permasalahan lingkungan dan problem kesehatan masyarakat, namun tidak sedikit penelitian yang menyatakan efek negative dari bahaya bahan kimia lingkungan seperti pestisida (Berk et al. 2014; Breckenridge et al. 2016), sehingga terkesan tidak konsisten dan akibatnya bahan kimia lingkungan tersebut masih tetap diperjual belikan.

Beberapa studi telah melaporkan efek kronis berbahaya dari senyawa ini pada kesehatan manusia, misalnya neuropsikologi (Dutheil et al. 2010), endokrin, tumbuh kembang, dan gangguan kekebalan tubuh (termasuk kanker tertentu) (Amr et al. 2015; Bohnen and Kurland 1995).

Pestisida seperti Organophosphat (Ops) adalah golongan ester asam fosfat. Xenobiotika ini secara luas digunakan sebagai insektisida di seluruh dunia dan

## **Tinjauan Pustaka**

Polusi lingkungan terus-menerus dapat ditemukan dimana-mana. Seperti polutan lingkungan termasuk logam berat anorganik dan persisten organic polutan

sudah tersedia secara komersial untuk keperluan rumah tangga dan industri. Keberadaan interaksi antara faktor-faktor di lingkungan dengan genetik belum banyak difahami oleh segenap peneliti bidang kesehatan kerja dan lingkungan. Banyak peneliti tidak melibatkan unsur genetik untuk menelusuri pathogenitas suatu penyakit tidak menular, seperti kejadian kanker yang diakibatkan bahaya pestisida.

Dengan demikian tujuan dari studi ini adalah ingin menentukan apakah biomarker genetika (*allele resesive*) dapat memberikan petunjuk lebih baik dalam menilai resiko intoksikasi pestisida pada kelompok pekerja yang terpapar jika dibandingkan dengan kelompok yang lain. Ukuran yang akan digunakan adalah nilai *Odds Rasio* (OR) dari penelitian kasus kontrol.

dimana salah satunya adalah pestisida. Polutan ini mudah diangkut oleh angin dan air, ditemukan di seluruh dunia, bahkan seringkali jauh dari sumber aslinya. Sementara banyak pestisida secara

eksplisit dirancang untuk memiliki sifat bioaktif, efek bioaktif dari banyak senyawa yang ditemukan untuk memperbaiki kualitas terkait penggunaannya, namun ternyata lebih berbahaya dari sifat sebelumnya (Payan-Renteria et al. 2012).

Biomagnifikasi pestisida dapat membahayakan individu yang terpapar. Pestisida secara tidak langsung dapat melepaskan radikal bebas ke dalam tubuh host yang terpapar (Grover et al. 2003).

Kesanggupan setiap individu dalam pengeluaran toksikan yang masuk ke dalam tubuh sangat berbeda antar satu orang dengan yang lain. Kemampuan tersebut diatur dalam sebuah mekanisme biokimia seluler yang disebut sebagai biotransformasi. Faktor genetika diketahui berperan dalam proses biotransformasi polutan kimia (Hernandez et al. 2013a), termasuk juga polutan kimia pestisida yang memberikan efek negative bagi pekerja pertanian.

Berbagai artikel penelitian dari *PubMed* dan *Mediline* ditelusuri tanpa restriksi berdasarkan waktu dan bahasa pengantar selama 10 tahun terakhir hingga 27 Desember 2016. Pencarian referensi disaring berdasarkan topik yang relevan dengan studi.

Delesi atau penghapusan lokus tertentu pada gen di individu yang beresiko menunjukkan kerentanan yang berbeda terhadap penyakit setelah terpapar zat beracun pestisida di lingkungan (Barry et al. 2011; Hernandez et al. 2013a). Polimorfisme genetik terbentuk bergantung pada penghapusan gen, yang akhirnya mengakibatkan kekurangan protein, sehingga menyebabkan kekurangan fungsional dalam aktivitas enzim yang berperan pada sirkulasi sel-sel tertentu misalnya sel darah merah. Sebaran polimorfisme genetik di kelompok penduduk memegang peran penting terhadap penilaian efek ketahanan tubuh di sebuah populasi.

### **Metode Penelitian**

Studi ini berjenis meta-analysis, dimana disajikan tidak hanya telaah pustaka saja, namun juga telaah sistematis.

#### *Sumber data dan strategi pencarian*

#### *Seleksi studi*

Dilakukan penentuan kriteria inklusi dengan cara menyertakan semua penelitian terkait pestisida dan dampak kesehatannya. Desain yang terpilih adalah kasus-kontrol dengan besar ukuran resiko

menggunakan *Odds Ratio* (OR) yang dilakukan dalam kurun waktu tertentu.

Penelitian ini mengeluarkan semua artikel yang melakukan studi pada hewan, review artikel, meta-analysis, studi pada wanita dan anak-anak, serta studi dengan desain yang bukan kasus control.

#### *Ekstraksi data dan Meta-Analysis*

Berbagai jenis gen yang berperan dalam biotransformasi polutan pesticide dinilai berdasarkan *Odds Rasio* (OR) dan pertimbangan nilai kemaknaan (*P-value*) untuk mengidentifikasi ada tidaknya peran faktor genetic dalam biotransformasi substansi kimia pestisida terhadap kejadian intoksikasi , yang menjadi dasar hasil analisa deskriptif. Perhitungan meta-analysis dilaksanakan menggunakan excel dengan berbagai rumus statistic(Dahlan 2012).

Perhitungan OR sebagai berikut:

$$OR = \frac{\text{odds kasus}}{\text{odds kontrol}} = \frac{ad}{bc}$$

Setelah dilakukan inklusi dan eksklusi dari subjek penelitian dengan topik yang lebih spesifik berdasarkan perhitungan *odds rasio* , maka dicari nilai ukuran efek (Y) dan interval kepercayaan (IK).

Diperoleh dari ukuran efek dan interval kepercayaan dari odds rasio:

$$Y = \ln(OR)$$

$$IK = Y \pm Z\alpha \times SE$$

$$SE = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Perhitungan variasi masing-masing penelitian (V):

$$V = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}$$

Pembobotan (*Weighth*) ditelusuri untuk melihat peranan suatu hasil penelitian terhadap total efek. Perhitungan bobot penelitian (W dan W%) sebagai berikut:

$$W = \frac{1}{V} \quad \text{dan}$$

$$W\% = \frac{W}{\sum W} \times 100\%$$

Keterangan :

OR = Odds rasio untuk studi kasus kontrol

$$Y = \ln OR$$

IK = interval kepercayaan

SE = standar error dari Y

W = pembobotan

W% = persentase bobot

Perhitungan heterogenitas dinilai dari variasi antar penelitian ( $I^2$ ). Hypothesis nol akan ditolak apabila  $< 0.05$ .

Sebelum sampai perhitungan  $I^2$ , dilakukan terlebih dahulu perhitungan untuk mencari Perhitungan variasi penelitian ( $Q$  dan  $I^2$ ) dan *fixed effect model* sebagai berikut :

$$Q = \sum WY^2 - \frac{(\sum WY)^2}{\sum W}$$

$$I^2 = \frac{(Q - DF)}{Q}$$

$$EG = \frac{\sum WY}{\sum W}$$

Keterangan :

$Q$  = Nilai variasi terstandarisasi dengan arti bahwa antar penelitian memiliki variasi yang sama dan tidak ada perbedaan.

$I^2$  = proporsi variasi antar penelitian terhadap variasi total.

EG = efek gabungan; sebagai konsekuensi lanjutan analisa  $I^2$  yang homogen

$I^2$  yang memiliki nilai p-value kurang dari 0.05 maka hypothesis nol ditolak atau homogen

Dengan demikian analisa statistic perlu dilanjutkan ke tahap berikutnya yaitu melakukan analisa *fixed effect model* untuk menghitung efek gabungan(EG). Selanjutnya, Meta-analysis akan menghitung interval kepercayaan dan

perbedaan variasi dari OR.

untuk memperoleh nilai Odds rasio akan dilakukan transformasi dalam bentuk eksponensial.

Analisis statistik dilakukan secara komprehensif dengan menggunakan excel dan SPSS (Versi 21; IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

## Hasil

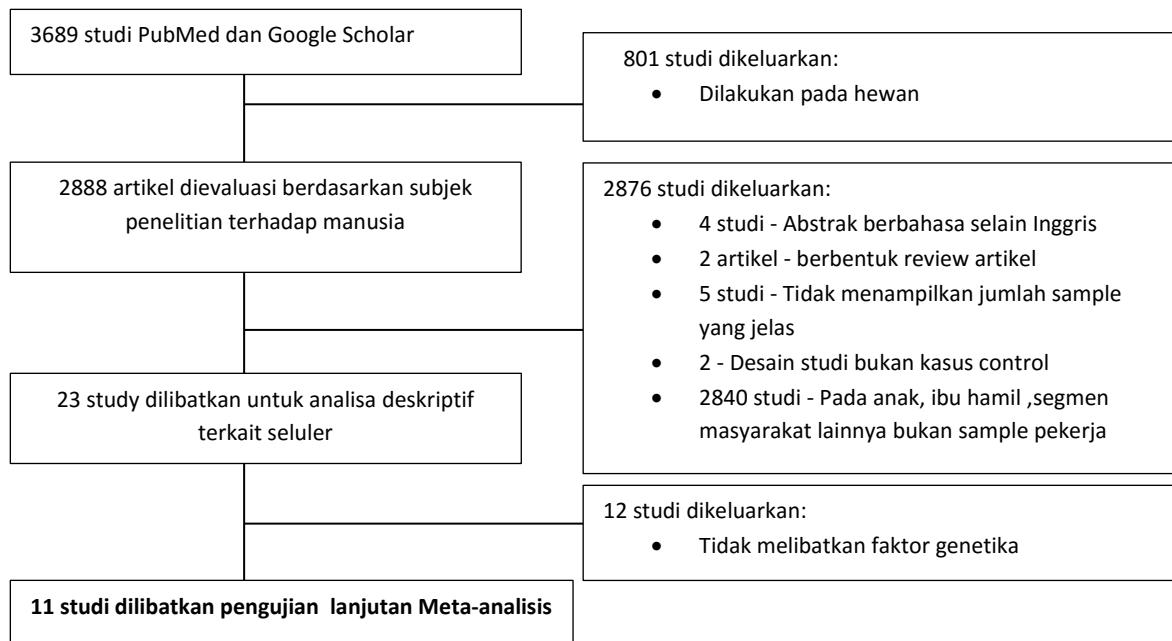
### *Penelusuran hasil*

Terpilih dari sumber pustaka sebanyak 3689 buah studi terkait studi kasus control dampak pestisida terhadap kesehatan masyarakat. Pada gambar 1, sejumlah 2888 dilakukan studi pada manusia, sisanya pada hewan. Studi mengaitkan peran faktor genetika dalam topik bahasannya diperoleh 236 studi. Terpilih berdasarkan abstrak berbahasa Inggris sebanyak 217 studi, dan hanya 27 studi yang terkait dengan pekerja. 1 studi dikeluarkan karena berupa review artikel.

Dari 23 study hanya 11 study yang melibatkan peran faktor genetika dalam kejadian keracunan pestisida, sisanya

melibatkan biomarker kerusakan DNA. Studi-studi yang tidak melibatkan peran genetika dikeluarkan dalam analisa lanjutan, namun masih dipertahankan

dalam analisis deskriptif untuk melihat gambaran penyakit terkait dampak polutan kimia pestisida terhadap pekerja di tingkat seluler, khususnya kerusakan DNA.



**Gambar 1. Alur penelitian**

Dari 23 study, tersisa hanya 11 study yang memenuhi syarat, baik desain study, menyebutkan secara terbuka komposisi jumlah responden yang dilibatkan dalam setiap kelompok kasus dan control. Sementara 4 buah studi dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria pemilihan sample. Selanjutnya 11

studi tersebut dilibatkan dalam analisis statistik lanjutan.

#### *Studi dan karakteristik partisipan*

Para responden yang terlibat berasal dari 23 penelitian, yang terkait dengan dampak pestisida dan kerusakan pada sel, hampir keseluruhan berasal dari para pekerja pertanian dan industry

pestisida(Bhalli et al. 2006; Zeljezic et al. 2009) atau pun terkait bidang pest control di perkotaan.

Jenis polutan pestisida memiliki variasi ditinjau dari sisi penggunaan, seperti insektisida, herbisida, fungisida dan sebagainya.

Biomarker untuk melihat dampak paparan pestisida dari keseluruhan peneliti 58.3% terpilih pemantauan enzim cholinesterase, namun ada juga 41.7% artikel penelitian melakukan pemantauan

terhadap biomarker terkait dengan kerusakan pada tingkat seluler, seperti kerusakan pada kromosome, kerusakan DNA dan genetic yang masing-masing sebanyak 11 artikel (58.3%) dari keseluruhan 23 artikel yang dianalisis.

Enzyme kolinesterase pada kelompok kasus ditemukan perbedaan dengan kelompok control (Chia et al. 2009; Hernandez et al. 2004; Hernandez et al. 2013b; Kausar et al. 2014; Payan-Renteria et al. 2012; Tawfik Khattab et al. 2016).

**Tabel 1. Karakteristik demografi subjek studi dampak pestisida dan kesehatan (N=26)**

<b>Negara asal penelitian (artikel)</b>	
Mesir	2
Brasil	1
Spanyol	3
Mexico	1
USA	5
Itali	2
Perancis	1
India	4
Pakistan	1
Singapore	1
<b>Tahun publikasi (artikel)</b>	
2000-2005	4
2006-2010	7
2011-2016	10
<b>Jenis pekerjaan (artikel)</b>	
Petani	18
Petugas Pest –control	3
Industri pestisida	2
<b>Durasi terpapar Ops (tahun)</b>	
Max	3.5
Min	>40
<b>Jenis pestisida yang bermakna dalam artikel tunggal</b>	
Organophosphat	
Organochlorine	
Pyrethroid	
Triazine	
Carbofuran	

Heptachlor  
 Carbamat  
 Pyrethroid  
 Phospine  
 Ethylenbisdi  
 Fonofos

**Tabel 2. Prevalensi Intoksikasi Pestisida**

Peneliti	Tahun	Penyakit	AChE kasus/control (Median; Rata-rata U/L)	Durasi terpapar kasus (tahun; SD)	Biomarker atau Gen
Khatab	2016	Penurunan kadar Cholinesterase	7031/ 9320	7.7±5.2	PON1 CYP2D6
Kahl, V.F	2016	Kerusakan DNA Thiobarbituric acid	- Tidak ada keterangan	- Tidak ada keterangan	absolute telomere length (aTL), Oxidative stress (thiobarbituric acid reactive substances [TBARS])
Amr, S, et all	2015	Urinary bladder cancer	- Tidak ada keterangan	35.3 ± 16.4 Low < 20 tahun Maksimum > 40 tahun	NQO1 SOD2
Kausar, A.	2013	Kematian sel dan penurunan kadar cholinesterase	1.04/ 2.18 (x10 <sup>-22</sup> )	- Tidak ada keterangan	Cholinesterase, buccal cells
Hernandez, A. F.	2013	Kematian cell dan oxidative stress plasma cholinesterase variants (BCHE)	11812 (Normal 9500-17500 U/hematocrit)	15.5 ± 10.4	PON1192, PON155, PON1-108, PON1-909, GSTM1, GSTT1,
Hernandez, A. F.	2013	Penurunan kadar Cholinesterase dan Liver function	13177.8 ± 1922.6 (Normal 9500-17500 U/hematocrit)	15.5 ± 10.4	PON155
Payan-Renteria, R.	2012	Penurunan erythrocyte cholinesterase quantification, peningkatan lipid peroxidation dan free DNA fragment quantification	1.59±0.12/ 1.52±0.11 (0.97–2.52 pH/hours)	19 ± 6.2	Tidak ada
Barry, K. H.	2012	Kerusakan gen dengan biomarker sister chromatid exchanges and micronuclei formation	-- Tidak ada informasi	-- Tidak ada informasi	27 NER genes diantaranya (CDK7, ERCC1, ERCC5, ERCC6, GTF2H5, XAB2 and XPA)



Singh S	2011	Kerusakan DNA , mikrocomet essay	-- Tidak ada informasi	-- Tidak ada informasi	GSTM1, GSTT1 and GSTP1
Barry, K.H	2011	Kanker prostat	-- Tidak ada informasi	-- Tidak ada informasi	31 BER genes
Polimanti, R	2010	haptoglobin, transferrin, serpin peptidase inhibitor (a1-antitripsin) and vitamin D binding protein (group-specific component)	-- Tidak ada informasi	-- Tidak ada informasi	Profil serum proteins (PI, Gc, Tf and HP)
Dutheil, F	2010	Parkinson	-- Tidak ada informasi	-- Tidak ada informasi	ABCB1
Abhishek, S		DNA damage	-- Tidak ada informasi	-- Tidak ada informasi	GSTT1, GSTM1
Zeljezic, D	2009	Kerusakan kromosome	-- Tidak ada informasi	-- Tidak ada informasi	Tidak ada
Fuciarelli, M	2009	Profil paparan pestisida	-- Tidak ada informasi	16.34 ± 10.804	GSTT1, GSTM1
Chia, S.E	2009	Penurunan acetylcholinesterase	18436.2 ± 2078/ 18079.6±1576 (U/L)	10.4 ± 8.4	PON1
Chiu, B.C.	2006	Lymphoma Non-Hodgkin	-- Tidak ada informasi	<11 - >17	Status penggunaan pestisida
Bhalli, J.A	2006	DNA damage	-- Tidak ada informasi	-- Tidak ada informasi	biomarker Comet essay
Hernandez, A.	2004	Penurunan tingkat Cholonesterase	14,652 ± 1456/ 15,071 ± 2197 (U/Htc)	10 ± 6	beta-glucuronidase activity
Chiu, B.C.	2004	Resiko Non-Hodgkin Lymphoma	-- Tidak ada informasi	-- Tidak ada informasi	Riwayat hematopoietic cancer; leukemia, myeloma dan lymphoma
Tucker, J.D.	2003	Kerusakan kromosome	-- Tidak ada informasi	-- Tidak ada informasi	peripheral lymphocytes, and the glycophorin A (GPA)
Grover, P.	2003	Kerusakan DNA	-- Tidak ada informasi	-- Tidak ada informasi	DNA damage ; comet assay

Lama paparan dari polutan pestisida terhadap kelompok kasus dari keseluruhan artikel yang terlibat, memiliki lama minimum 3.5 tahun dan maksimum lebih dari 40 tahun.

Tidak seluruh artikel melibatkan komponen genetic dalam variable yang diteliti. Setiap peneliti memiliki fokus yang berbeda terhadap masing-masing gen target, sehingga studi ini menentukan

batasan hanya pada gen yang dominan memberikan resiko berarti bagi pekerja. Biomarker ini juga ditelusuri dengan metoda laboratorium yang berbeda untuk

mengukur AChE dan pola genetik, namun dengan tujuan sama yaitu menilai peran biotransformasi polutan pestisida.

**Tabel 3. Genotype dan allele yang berperan pada intoksikasi pestisida**

Peneliti	Tahun	Genotype yang beresiko	SNP	Allele dengan resiko (+)	Xenobiotika	Gejala klinis dan Penyakit
Khatab	2016	PON1 CYP2D6	Tidak ada keterangan	QQ AA	Pestisida organophosphat	Penurunan AChE
Amr, S, et all	2015	NQO1 SOD2	rs1800566 rs4880	TT + TC CC	Pestisida	Kanker kandung kemih
Hernandez, A. F.	2013	PON1192, PON155, PON1-108, PON1-909, GSTM1, GSTT1,	Tidak ada keterangan	Tidak ada keterangan	Pestisida	Oxidative stress dan penurunan AChE
Hernandez, A. F.	2013	PON155	sr854560	Tidak ada keterangan	pestisida	Penurunan AChE dan fungsi hati
Barry, K. H.	2012	CDK7 ERCC1 ERCC5	rs11744596 rs2298881 rs2281885	TT CA+AA CT+TT	Carbofuran Fonofos Heptachlor	Kerusakan kromosome
Singh S	2011	GSTM1, GSTP1	Tidak ada keterangan	Null Ile/Ile	Organophosphate	Kerusakan DNA
Barry, K.H	2011	NEIL3	rs1983132	CT + TT	Fonofos	Kanker prostat
Dutheil, F	2010	ABC1 at G2677	rs2032582		Organochlorine	Parkinson
Abhishek, S		GSTT1	Tidak ada keterangan	null	Pesticide	Kerusakan DNA
Fuciarelli, M	2009	GSTT1, GSTM1	chromosome 22q11.2 chromosome 1p13.3	null null	Organophosphat dan carbamat	Penurunan AChE
Chia, S.E	2009	PON1	PON1Q192R PON1L55M	MM	Organophosphate	Penurunan AChE

Diperoleh nilai Q sebesar 9.82. nilai  $df = 9$  dan  $I^2$  adalah 8.35%. Perhitungan lanjutan adalah perhitungan *fixed effect model* (EG) yang memperoleh

## Diskusi

Menelusuri jalur migrasi polutan adalah cara terbaik dalam mamantau

hasil 0.469. Perolehan OR yang telah di transformasi dalam bentuk exponential diperoleh OR 1.60 (CI 0.99-1.02)

problem kesehatan masyarakat yang diakibatkan cemaran polutan kimia lingkungan. Untuk lebih mengevaluasi faktor kerentanan potensial sebagai modifikator dari outcome penyakitl di

populasi penelitian, studi ini telah meneliti interaksi gen-lingkungan, yaitu, efek interaksi antara paparan dan jenis genotipe yang terkait dengan metabolisme pestisida.

Wahana lingkungan berupa kondisi di lahan pertanian seperti arah angin pada saat penyemprotan pestisida, kondisi host apakah terdapat alat pelindung diri (APD) seperti pakaian dan masker yang digunakan para pekerja, kondisi agent penyebab atau pestisida itu sendiri seperti jenis serta dosis pestisida memegang peran penting pada kejadian keracunan di kelompok pekerja pertanian.

Variasi yang ada antar penelitian ( $I^2$ ) yang diperoleh sangat kecil yaitu 8% sehingga tidak berperan pada variasi keseluruhan atau variasi total. Antar penelitian memberikan hasil yang homogen. Konsekwensinya, studi harus dilanjutkan pada analisa *fixed effect* model (EG). Nilai OR 1.6 menggambarkan bahwa secara statistic dan preklinik terdapat perbedaan resiko yang bermakna antara kelompok pekerja yang memiliki gen resesive dibandingkan dengan kelompok pekerja yang tidak memiliki gen resesive.

Interaksi antara lingkungan dan genetic mengatur enzim-enzim yang

berperan dalam proses intoksikasi senyawa beracun pestisida (Hernandez et al. 2013b; Tawfik Khattab et al. 2016), dimana keberadaan polutan pestisida mewakili agent di lingkungan dan genetic mewakili keberadaan dari pekerja sebagai host. Semakin lama seorang terpapar pestisida, maka penurunan kadar cholinesterase pada darah pekerja juga semakin nyata.

Acethylcholine esterase (AChE) memiliki peran penting pada fungsi system sinap pada pusat dan perifer syaraf manusia. AChE dapat ditemui pada darah merah(Kausar et al. 2014). Terjadinya intoksikasi kronik pada pekerja yang terpapar dengan polutan kimia pestisida ditandai dengan adanya penurunan kadar cholinesterase.

Identifikasi penurunan kadar enzim AChE merupakan tehnik biomonitoring yang dapat mewakili keberadaan outcome. Terjadinya penurunan kadar enzyme kolinesterase sebagai petanda yang mengawali terjadinya kondisi keracunan. Akumulasi dari keberadaan acetilcholin pada system sinaps merupakan gejala adanya gangguan pada aktifitas AChE(Kausar et al. 2014). Namun ada sebagian peneliti yang menemukan bahwa di dalam darah control, justru tingkat

AChE lebih tinggi dari kelompok kasus. Hal ini dapat difahami, bahwa sejak pekerja terpapar campuran kompleks bahan kimia, sulit untuk mengaitkan efek genotoksik untuk kelas bahan kimia tertentu atau senyawa. Kurangnya pengetahuan tentang perilaku zat beracun dalam campuran kompleks, karena sering dihindari oleh respondent menjawab secara jujur campuran bahan kimia apa saja yang digunakan, sehingga peneliti dengan mengasumsikan bahwa toksisitas campuran hanyalah jumlah dari efek yang diharapkan dari masing-masing komponen campuran, yaitu efek interaksi, sinergis atau antagonis dari campuran senyawa kimia tersebut terhadap tingkat AChE yang muncul.

Hal ini juga dapat difahami bahwa berbagai jenis zat aktif di dalam kandungan pestisida dapat melepaskan radikal bebas ke dalam tubuh dan menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan antara jumlah antioksidan dan oksidator di dalam tubuh serta bersifat korosif terhadap lipid(Kehrer 1993) dan DNA(Bhalli et al. 2006). Dari keseluruhan 23 artikel yang dilibatkan, mayoritas (80%) artikel mengkaji dampak negative pestisida di tingkat seluler.

Beberapa studi menunjukkan bahwa paparan pestisida kronis dapat mengakibatkan stres oksidatif berlangsung lama dan gen polimorfik seperti Paraoxone (PON)1(Chia et al. 2009), Gluthation-S-transferase (GST) (Abhishek et al. 2010; Fuciarelli et al. 2009; Singh et al. 2011) merupakan beberapa penentu genetik yang relevan terhadap toksisitas pestisida yang secara signifikan berinteraksi dengan paparan pestisida serta memodifikasi aktivitas enzim antioksidan.

GST adalah isoenzim yang terlibat dalam konjugasi intermediet kimia reaktif dan memainkan peran penting dalam detoksifikasi beberapa senyawa kimia. Pada kumpulan artikel di studi ini, terlihat banyak sekali peneliti di dunia melibatkan peran GST, walau tidak menutup kemungkinan gen ini juga aktif dalam detoksifikasi senyawa Poliaromatik hidrokarbon yang juga terkandung dalam asap rokok(Fuciarelli et al. 2009). Namun, beberapa penelitian(Abhishek et al. 2010; Fuciarelli et al. 2009) tidak menemukan aktivitas GST pada beberapa individu perokok. Hal ini diperkirakan mungkin karena respondent telah terkena pestisida pada waktu yang berbeda dan dengan cara serta dosis yang juga berbeda.

---

Gluthation-S-transferase M1 (GSTM1) dan Gluthation-S-transferase T1 (GSTT1) polimorfisme karena delesi gen menghasilkan alel null, dan individu homozigot untuk delesi kekurangan aktivitas enzim, yang meningkatkan risiko kerusakan DNA dan dapat menyebabkan perkembangan kanker.

Pola genetik polimorfisme di seluruh dunia sangat bervariasi, hal ini juga terjadi pada kasus keracunan pestisida. Variasi genetika yang hadir sebagai faktor keturunan ini sangat dipengaruhi dengan adanya mobilisasi penduduk dan juga perkawinan antar suku dan ras (Amr et al. 2015; Chia et al. 2009). Dengan mengetahui pola genetik polimorfisme di suatu daerah, maka pemerintah setempat akan lebih mudah dalam penatalaksanaan peredaran bahan kimia berbahaya di suatu daerah dan akan lebih memproteksi kelompok-kelompok tertentu di kalangan pekerja yang memiliki kerentanan spesifik terhadap polutan kimia berbahaya.

Kesempurnaan dalam bentuk apapun bagi sebuah penelitian diupayakan pada riset ini, namun dengan banyak keterbatasan perlu dijelaskan pada studi ini agar studi lain yang akan meneruskan memiliki kualitas yang lebih baik. Studi ini

menggunakan perangkat pengolah data excel yang mungkin akan lebih baik apabila menggunakan software Comprehensive Meta-analysis versi 2.2, 2005, Biostat Englewood, NJ, USA. Kumpulan artikel pada studi meta-analysis melibatkan banyak jenis gen, studi ini tidak memilih satu jenis gen tertentu karena akan berkurang signifikan jumlah artikel yang akan dianalisis. Pada studi ini kami juga tidak melibatkan analisa deteksi bias publikasi melalui evaluasi *funnel plot* dan *trim and fill analysis* yang merupakan perhitungan algoritma dikarenakan keterbatasan perangkat lunak yang kami gunakan.

Disamping itu, tidak kalah pentingnya penerapan penggunaan APD berupa masker yang dapat mencegah masuknya zat kimia dengan ukuran aerodinamik kurang dari 0.3  $\mu\text{m}$  kedalam saluran pernafasan perlu diperhatikan dengan seksama. APD masker dapat melindungi orang-orang dengan latar belakang genetika yang memiliki metabolisme polutan yang cepat dan utamanya kelompok yang memiliki kemampuan metabolisme polutan yang lambat atau kelompok resesive.

Walaupun bidang genetika lingkungan belum banyak yang mengkaji, namun dimasa depan riset-riset terkait dengan interaksi genetic dan lingkungan dapat dijadikan sebagai sarana untuk membantu surveylance active terhadap kasus-kasus intoksikasi polutan lingkungan di kalangan pekerja dan penatalaksanaan peredaran bahan kimia berbahaya di daerah tertentu dimana terdapat penduduk yang memiliki tingkat resiko yang tinggi berdasarkan profil genetiknya.

### **Kesimpulan**

Interaksi genetik dan lingkungan berperan besar dalam biotransformasi polutan kimia berbahaya seperti pestisida. Individu yang memiliki gen dengan alel yang resesive beresiko 1.6 kali lebih besar dibandingkan kelompok individu yang tidak memiliki alel resesive.

Penurunan AChE merupakan biomarker yang baik sebagai upaya evaluasi terjadinya intoksikasi pestisida pada para pekerja pertanian dan pes control.

### **Saran Penelitian**

Interaksi gen-pestisida ini dapat memainkan peran kunci dalam menelusuri perkembangan dari berbagai penyakit kronis dan degeneratif, termasuk kanker dan neurodegeneratif. Langkah selanjutnya yang perlu diterapkan adalah untuk meningkatkan pengetahuan masyarakat tentang kontribusi gabungan antara variasi genetik dalam system metabolik enzyme xenobiotik, penggunaan pestisida dan kejadian penyakit.

Disamping itu, penggunaan APD perlu disosialisasikan dan diterapkan secara disiplin bagi para pekerja industry pestisida, petani dan petugas pest-control.

### **Pernyataan peneliti dan ucapan terima kasih**

Tidak terdapat persaingan kepentingan dalam riset ini, baik pada peneliti atau pun instistusi.

Terima kasih kepada ketua, staff dan Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LP2M) UIN Syarif Hidayatullah Jakarta atas dukungan dan pelatihan penulisan jurnal bagi para peneliti.

---

**Daftar Pustaka**

- Abhishek S, Kaur N, Kaur S, Lata M, Sharma JK, Sharma A (2010) Association of GSTM1 and GSTT1 gene deletions with susceptibility to DNA damage in the pesticide-exposed workers of Punjab. *Rejuvenation research* 13(2-3):281-4 doi:10.1089/rej.2009.0931
- Amr S, Dawson R, Saleh DA, et al. (2015) Pesticides, gene polymorphisms, and bladder cancer among Egyptian agricultural workers. *Archives of environmental & occupational health* 70(1):19-26 doi:10.1080/19338244.2013.853646
- Barry KH, Koutros S, Berndt SI, et al. (2011) Genetic variation in base excision repair pathway genes, pesticide exposure, and prostate cancer risk. *Environmental health perspectives* 119(12):1726-32 doi:10.1289/ehp.1103454
- Berk M, Williams LJ, Andreazza AC, et al. (2014) Pop, heavy metal and the blues: secondary analysis of persistent organic pollutants (POP), heavy metals and depressive symptoms in the NHANES National Epidemiological Survey. *BMJ open* 4(7):e005142 doi:10.1136/bmjopen-2014-005142
- Bhalli JA, Khan QM, Nasim A (2006) DNA damage in Pakistani pesticide-manufacturing workers assayed using the Comet assay. *Environmental and molecular mutagenesis* 47(8):587-93 doi:10.1002/em.20232
- Bohnen NI, Kurland LT (1995) Brain tumor and exposure to pesticides in humans: a review of the epidemiologic data. *Journal of the neurological sciences* 132(2):110-21
- Breckenridge CB, Berry C, Chang ET, Sielken RL, Jr., Mandel JS (2016) Association between Parkinson's Disease and Cigarette Smoking, Rural Living, Well-Water Consumption, Farming and Pesticide Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one* 11(4):e0151841 doi:10.1371/journal.pone.0151841
- Chia SE, Mohamed Ali S, Yap PH, Gan L, Ong YB, Chia KS (2009) Distribution of PON1 polymorphisms PON1Q192R and PON1L55M among Chinese, Malay and Indian males in Singapore and possible susceptibility to organophosphate exposure. *Neurotoxicology* 30(2):214-9 doi:10.1016/j.neuro.2008.12.004
- Dahlan SM (2012) Pengantar Meta-analysis. *Epidemiologi Indonesia*
- Dutheil F, Beaune P, Tzourio C, Lorient MA, Elbaz A (2010) Interaction between ABCB1 and professional exposure to organochlorine insecticides in Parkinson disease. *Archives of neurology* 67(6):739-45 doi:10.1001/archneurol.2010.101
- Fuciarelli M, Caccuri A, De Francesca M, Ferazzoli F, Piacentini S, Porreca F (2009) Modulation of the GSTT1 activity by the GSTM1 phenotype in a sample of Italian farm-workers. *Archives of toxicology* 83(2):115-20 doi:10.1007/s00204-008-0334-6

- Grover P, Danadevi K, Mahboob M, Rozati R, Banu BS, Rahman MF (2003) Evaluation of genetic damage in workers employed in pesticide production utilizing the Comet assay. *Mutagenesis* 18(2):201-5
- Hernandez A, Gomez MA, Pena G, et al. (2004) Effect of long-term exposure to pesticides on plasma esterases from plastic greenhouse workers. *Journal of toxicology and environmental health Part A* 67(14):1095-108  
doi:10.1080/15287390490452371
- Hernandez AF, Gil F, Lacasana M, et al. (2013a) Pesticide exposure and genetic variation in xenobiotic-metabolizing enzymes interact to induce biochemical liver damage. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 61:144-51  
doi:10.1016/j.fct.2013.05.012
- Hernandez AF, Lacasana M, Gil F, Rodriguez-Barranco M, Pla A, Lopez-Guarnido O (2013b) Evaluation of pesticide-induced oxidative stress from a gene-environment interaction perspective. *Toxicology* 307:95-102 doi:10.1016/j.tox.2012.09.007
- Kausar A, Giri S, Roy P, Giri A (2014) Changes in buccal micronucleus cytome parameters associated with smokeless tobacco and pesticide exposure among female tea garden workers of Assam, India. *International journal of hygiene and environmental health* 217(2-3):169-75 doi:10.1016/j.ijheh.2013.04.007
- Kehrer JP (1993) Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Critical reviews in toxicology* 23(1):21-48  
doi:10.3109/10408449309104073
- Payan-Renteria R, Garibay-Chavez G, Rangel-Ascencio R, et al. (2012) Effect of chronic pesticide exposure in farm workers of a Mexico community. *Archives of environmental & occupational health* 67(1):22-30  
doi:10.1080/19338244.2011.564230
- Singh S, Kumar V, Singh P, et al. (2011) Genetic polymorphisms of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 and susceptibility to DNA damage in workers occupationally exposed to organophosphate pesticides. *Mutation research* 725(1-2):36-42  
doi:10.1016/j.mrgentox.2011.06.006
- Tawfik Khattab AM, Zayed AA, Ahmed AI, AbdelAal AG, Mekdad AA (2016) The role of PON1 and CYP2D6 genes in susceptibility to organophosphorus chronic intoxication in Egyptian patients. *Neurotoxicology* 53:102-7  
doi:10.1016/j.neuro.2015.12.015
- Zeljezic D, Vrdoljak AL, Lucas JN, et al. (2009) Effect of occupational exposure to multiple pesticides on translocation yield and chromosomal aberrations in lymphocytes of plant workers. *Environmental science & technology* 43(16):6370-7