



**HUBUNGAN ANTARA KADAR ASETILKOLINESTERASE
DENGAN GAMBARAN EKG PADA PETANI YANG TERPAPAR
KRONIK ORGANOFOSFAT**

JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti ujian hasil Karya Tulis Ilmiah
mahasiswa program strata-1 kedokteran umum**

**DAISY SYAKHSIATUSY SYAHIQOH
22010110120011**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2014**

LEMBAR PENGESAHAN JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**HUBUNGAN ANTARA KADAR ASETILKOLINESTERASE DENGAN
GAMBARAN EKG PADA PETANI YANG TERPAPAR KRONIK
ORGANOFOSFAT**

Disusun oleh:

**DAISY SYAKHSIATUSY SYAHIQOH
22010110120011**

Telah disetujui

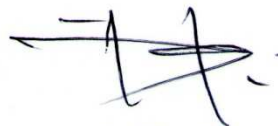
Semarang, 23 Juni 2014

Pembimbing 1



**dr. Tanjung Ayu Sumekar, M.Si.Med
NIP. 198510252009122002**

Pembimbing 2



**dr. Hardian
NIP. 196304141990011001**

Ketua Penguji



**dr. Akhmad Ismail, M.Si. Med
NIP. 197108281997021001**

Penguji



**dr. Budi Laksono
NIP. 196510261997021002**

HUBUNGAN ANTARA KADAR ASETILKOLINESTERASE DENGAN GAMBARAN EKG PADA PETANI YANG TERPAPAR KRONIK ORGANOFOSFAT

Daisy Syakhsiatusy Syahiqoh¹, Tanjung Ayu Sumekar², Hardian²

ABSTRAK

Latar Belakang Peningkatan kejadian keracunan organofosfat dilaporkan sehubungan dengan meluasnya penggunaan pestisida organofosfat, dan kejadian ini lebih banyak terjadi di negara berkembang. Kelainan EKG merupakan salah satu menifestasi akibat keracunan organofosfat. Efek yang ditimbulkan oleh pestisida organofosfat adalah sebagai akibat dari inhibisi asetilkolinesterase.

Tujuan Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar asetilkolinesterase dengan gambaran EKG pada petani yang terpapar kronik pestisida organofosfat.

Metode Penelitian ini merupakan studi belah lintang yang telah dilakukan di Desa Kepakisan Kecamatan Batur Kabupaten Banjarnegara pada bulan Maret 2014, dengan sampel sebanyak 35 orang petani yang terpapar kronik pestisida organofosfat. Pengambilan 10 ml darah vena untuk sampel kadar asetilkolinesterase dan perekaman EKG dilakukan pada masing-masing subjek.

Hasil Penelitian ini mendapatkan adanya hubungan yang signifikan ($P < 0,05$) antara kadar asetilkolinesterase dengan gambaran EKG. Kelainan gambaran EKG berupa sinus bradikardi pada 6 orang (46,15%), *Right Bundle Branch Block* (RBBB) inkomplit pada 4 orang (30,77%), sinus bradikardi yang disertai dengan AV blok derajat I pada 1 orang (7,69%), sinus bradikardi dengan kontraksi atrium prematur pada 1 orang (7,69%) dan sinus takikardi pada 1 orang (7,69%). Terdapat 13 orang mengalami keracunan ringan (37,1%), 61,5% diantaranya mengalami kelainan gambaran EKG.

Kesimpulan Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar asetilkolinesterase dengan gambaran EKG. Penurunan kadar asetilkolinesterase meningkatkan resiko terjadinya kelainan EKG pada paparan kronik organofosfat.

Kata Kunci: Keracunan organofosfat, asetilkolinesterase inhibitor, kadar asetilkolinesterase, EKG.

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

² Staff Pengajar Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

THE CORRELATION OF ACETYLCHOLINESTERASE LEVEL AND ECG IN FARMERS CHRONICALLY EXPOSED TO ORGANOPHOSPHATE

ABSTRACT

Background The increasing of organophosphate intoxication cases due to widely used of organophosphate pesticides, and greater in developing country. Previous studies said that organophosphate has effects on cardiac toxicity and can be seen as ECG abnormalities. The toxicity is the result of acetylcholinesterase inhibition.

Aim This study was designed to investigate the correlation of acetylcholinesterase level and ECG abnormalities in farmers chronically exposed to organophosphate pesticides.

Method This cross-sectional study conducted at Kepakisan Batur, Banjarnegara regency on March 2014. The study carried out on 35 farmers chronically exposed to organophosphate pesticides, and were evaluated for their ECG tests. Ten milliliters venous blood were collected from each subject for biochemical assay of AChE level.

Results ECG abnormalities were found in 13(37,1%) subjects, six (46,15%) were sinus bradycardia, four (30,77%) were incomplete Right Bundle Branch Block (RBBB), one (7,69%) was first degree AV block with sinus bradycardia, 7,69% premature atrium contraction with sinus bradycardia, and sinus tachycardia. The study revealed that out 13 of 35 subjects (37,1%) were mildly poisoned, and ECG abnormality were observed as much as 61,5% of those mildly poisoned subjects.

Conclusions A significant correlation ($P < 0,05$) of AChE level and ECG abnormalities in organophosphate poisoning subjects was found. This study showed that an increasing risk of ECG abnormalities may result from the decrease of AChE level in chronic organophosphate exposure.

Key words: Organophosphate poisoning, acetylcholinesterase inhibitor, acetylcholinesterase level, ECG

PENDAHULUAN

Penggunaan pestisida organofosfat secara luas berdampak pada meningkatnya kasus keracunan, yakni sebanyak 80% kasus keracunan pestisida merupakan kasus keracunan pestisida organofosfat.¹ Menurut *World Health Organization* (WHO), satu juta kasus keracunan berat dan dua juta kasus bunuh diri menggunakan organofosfat terjadi di seluruh dunia, dan 200.000 diantaranya meninggal, terbanyak di negara berkembang.²

Keracunan organofosfat diakibatkan oleh inhibisi asetilkolinesterase secara ireversibel oleh organofosfat dengan menduduki tempat aktif asetilkolinesterase, membentuk enzim terfosforilasi (*enzyme-OP complex*).^{1, 3-10} Inaktivasi asetilkolinesterase mengakibatkan penurunan degradasi asetilkolin (ACh) sehingga terjadi penimbunan ACh pada celah sinaps saraf otonom, neuromuskuler, dan saraf pusat yang mengakibatkan terjadinya hiperstimulasi pada reseptor post sinaptik.^{1, 3-10}

Mekanisme toksisitas organofosfat terhadap jantung masih belum diketahui secara pasti. Selain efek toksik langsung, peningkatan aktivitas simpatis dan/atau parasimpatis, hipoksemia, asidosis dan gangguan elektrolit diperkirakan ikut berperan pada kerusakan otot jantung akibat organofosfat.¹¹⁻¹³ Manifestasi yang timbul akibat toksisitas organofosfat terhadap jantung antara lain sinus takikardi, sinus bradikardi, hipertensi, hipotensi, denyut jantung yang terganggu, *force contraction*, edema pulmoner kardiogenik, iskemi miokardium ringan, serta perubahan-perubahan pada EKG.^{1, 13-18}

Berdasarkan studi yang telah lalu, perubahan EKG yang ditemukan akibat keracunan akut organofosfat antara lain bradikardi, takikardi, elevasi ST, pemanjangan interval P-R, fibrilasi atrium, fibrilasi ventrikel, blok atrioventrikuler, *right bundle branch block*, perubahan gelombang ST-T, pemanjangan interval Q-T, takikardi ventrikuler, ekstrasistol, gelombang T amplitudo rendah, deviasi aksis kanan, ventrikuler takidisritmia, takikardi ventrikuler polimorfik torsade de pointes, asistol, *intermittent*

narrow QRS complexes, aritmia, kontraksi prematur ventrikel, dan inversi T.^{1, 11-13, 15-27}

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan belah lintang, dilaksanakan di Desa Kepakisan Kecamatan Batur Kabupaten Banjarnegara pada bulan Maret 2014. Sampel penelitian dipilih dari petani yang menggunakan pestisida organofosfat yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu berjenis kelamin laki-laki, menetap selama 1 tahun atau lebih, melakukan penyemprotan pestisida organofosfat sekurang-kurangnya selama 1 tahun, serta berusia 20 hingga 60 tahun. Petani yang mempunyai riwayat gangguan kardiovaskuler, riwayat gangguan fungsi ginjal, riwayat angina pectoris dan infark miokardium, kelainan kongenital, mengkonsumsi alkohol, saturasi oksigen di bawah 95%, serta menolak diikutsertakan dalam penelitian dieksklusikan.

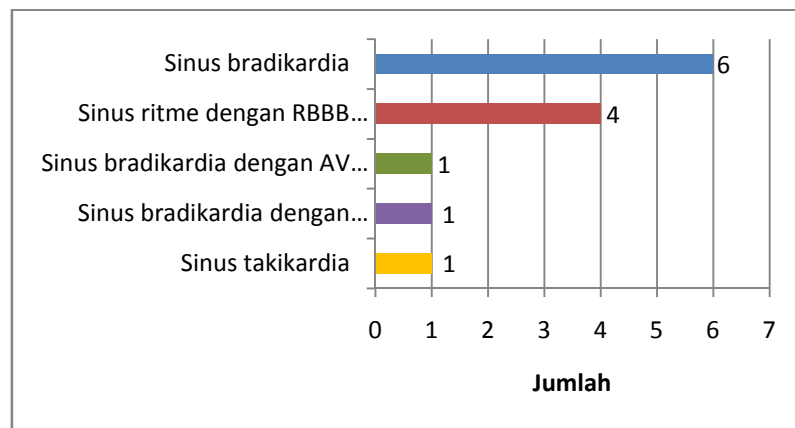
Sampel penelitian didapatkan sebanyak 35 orang petani. Pengukuran kadar asetilkolinesterase dan pemeriksaan EKG dilakukan pada masing-masing subjek. Kemudian data kadar asetilkolinesterase yang diperoleh dikonversi menjadi data derajat keracunan kemudian korelasinya dengan data gambaran EKG diuji dengan menggunakan Fisher's Exact Test.

HASIL

Sebanyak 35 orang subjek diperiksa dalam penelitian ini. Usia subjek adalah 23-48 tahun dengan rerata $33,457 \pm 6,2183$ tahun. Mayoritas (97,1%) subjek tidak menggunakan APD. Semua subjek mempunyai riwayat merokok dan tidak mengkonsumsi obat.

Rerata kadar asetilkolinesterase subjek adalah $83,571 \pm 11,2506\%$, dengan kisaran 62,5-100%. Secara keseluruhan, didapatkan 13 orang subjek (37,1%) yang mengalami keracunan ringan, sedangkan sisanya tidak mengalami keracunan.

Kelainan gambaran EKG didapatkan pada 13 (37,1%) subjek. Kelainan gambaran ini disajikan pada gambar 1. Sinus bradikardia merupakan kelainan yang paling banyak ditemukan, yaitu pada 6 orang subjek (46,15%).



Gambar 1. Jenis kelainan gambaran EKG

Berdasarkan hasil analisis menggunakan Fisher's Exact Test menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar asetilkolinesterase dengan gambaran EKG yang signifikan ($p = 0,033$), dengan rasio prevalensi 2,7 dan confidence interval (CI) 1,1-6,5.

Tabel 1. Hubungan kadar asetilkolinesterase dengan gambaran EKG

Kategori AChE	Gambaran EKG		Rasio Prevalensi	
	Abnormal	Normal		
Keracunan ringan	8 (61,5 %)	5 (38,5%)	2,7	(1,1 - 6,5)
Normal	5 (22,7%)	17 (77,3%)	-	-

Fisher's Exact Test; $p = 0,033$

PEMBAHASAN

Pestisida organofosfat merupakan inhibitor asetilkolinesterase, mengganggu kinerja enzim ini untuk memetabolisme asetilkolin di celah sinaps. Hal ini mengakibatkan peningkatan jumlah asetilkolin yang kemudian mengganggu sistem saraf otonom dan

pada akhirnya mengakibatkan kelainan pada jantung yang manifestasinya dapat dilihat dari gambaran EKG.

Berbagai kelainan gambaran EKG pada kasus keracunan akut organofosfat telah dilaporkan oleh beberapa peneliti. Kelainan-kelainan ini meliputi bradikardi, takikardi, elevasi ST, pemanjangan interval P-R, fibrilasi atrium, fibrilasi ventrikel, blok atrioventrikuler, *right bundle branch block*, perubahan gelombang ST-T, pemanjangan interval Q-T, takikardi ventrikuler, ekstrasistol, gelombang T amplitudo rendah, deviasi aksis kanan, ventrikuler takidisritmia, takikardi ventrikuler polimorfik torsade de pointes, asistol, *intermittent narrow QRS complexes*, aritmia, kontraksi prematur ventrikel, dan inversi T.^{1, 11-13, 15-27}

Penelitian kali ini mempelajari hubungan antara kadar asetilkolinesterase dengan gambaran EKG pada kasus keracunan kronik organofosfat. Berdasarkan data yang terkumpul, terdapat 13 orang subjek (37,1%) yang mengalami penurunan kadar asetilkolinesterase dan 13 orang subjek (37,1%) mengalami kelainan EKG berupa sinus bradikardi (6 orang), *Right Bundle Branch Block* (RBBB) inkomplit (4 orang), sinus bradikardi yang disertai dengan AV blok derajat I (1 orang), sinus bradikardi dengan kontraksi atrium prematur (1 orang) dan sinus takikardi (1 orang), dimana sebanyak 8 dari 13 orang subjek yang mengalami penurunan kadar asetilkolinesterase tersebut mengalami kelainan gambaran EKG.

Mayoritas kelainan EKG yang ditemukan adalah sinus bradikardi. Hal ini disebabkan oleh efek inhibisi organofosfat pada asetilkolinesterase sehingga terjadi stimulasi berlebih pada saraf kolinergik otot jantung yang menyebabkan terjadinya hiperpolarisasi membran otot jantung yang pada akhirnya mengakibatkan penurunan kecepatan kontraksi otot jantung tersebut.²⁸

Keracunan terjadi tidak pada semua subjek dapat disebabkan oleh adanya faktor genetik yang berperan, mempengaruhi kerentanannya pada keracunan organofosfat. Penelitian yang telah dilakukan membuktikan bahwa salah satu faktor yang berperan

dalam terjadinya keracunan organofosfat adalah polimorfisme paraoxanase 1 (PON 1). PON 1 berperan dalam hidrolisis organofosfat sehingga dapat meminimalisir terjadinya keracunan organofosfat. Polimorfisme ini mempengaruhi kecepatan kerja PON 1.²⁹⁻³¹

Lima orang yang mengalami keracunan namun tidak mengalami kelainan gambaran EKG mungkin dikarenakan oleh faktor lain seperti kerentanan genetik seseorang.³²⁻³⁵ Sedangkan lima orang lainnya yang mengalami kelainan gambaran EKG namun tidak disertai dengan penurunan kadar asetilkolinesterase mungkin disebabkan oleh faktor-faktor resiko lain yang tidak dapat disingkirkan pada penelitian ini, misalnya stres oksidatif yang mungkin dialami oleh subjek-subjek tersebut, dimana seperti penelitian yang dilakukan oleh Dhalla dkk bahwa terdapat peranan stres oksidatif yang terjadi pada miosit jantung pada berbagai kelainan kardiovaskuler.³⁶

Berdasarkan perhitungan statistik data yang ada, hasil yang didapatkan pada penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar asetilkolinesterase dengan hasil EKG. Pada orang-orang yang terpapar kronik dan keracunan organofosfat 2,7 kali lebih beresiko mengalami kelainan gambaran EKG. Resiko kelainan tersebut dikarenakan oleh adanya penurunan kadar asetilkolinesterase.

Penelitian ini menggunakan data penggunaan APD yang homogen, dimana hampir semua subjek tidak menggunakan APD dengan lengkap. Selain itu, data yang ada hanya memungkinkan untuk mengamati hubungan derajat keracunan dengan kelainan EKG pada satu derajat keracunan saja, karena hanya didapatkan subjek yang mengalami keracunan ringan. Oleh sebab itu, diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar dan dalam cakupan waktu yang lebih lama.

SIMPULAN

Kadar asetilkolinesterase pada kasus keracunan kronik organofosfat mempunyai hubungan yang signifikan dengan gambaran EKG. Penurunan kadar asetilkolinesterase merupakan faktor resiko terjadinya kelainan gambaran EKG pada keracunan kronik organofosfat. Apabila kadar asetilkolinesterase seseorang lebih rendah daripada normal, maka risikonya untuk mengalami kelainan EKG menjadi 2,7 kali lebih besar.

SARAN

Penelitian ini merupakan penelitian pendahuluan dengan jumlah sampel sedikit. Untuk dapat mengetahui lebih dalam mengenai kadar asetilkolinesterase dalam hubungannya dengan gambaran EKG pada keracunan kronik pestisida organofosfat dan untuk menjawab pertanyaan yang belum terjawab pada penelitian ini maka diperlukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan sampel yang lebih banyak dan cakupan yang lebih besar serta dalam waktu yang lebih lama.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada dr. Tanjung Ayu Sumekar, M.Si.Med dan dr Hardian yang telah memberikan saran-saran dalam pembuatan Karya Tulis Ilmiah. Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada dr. Akhmad Ismail Med selaku ketua penguji dan dr. Budi Laksono selaku penguji, serta pihak-pihak lain yang telah membantu hingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Vijayakumar S, Fareedullah M, Sudhakar Y, Venkateswarlu B, Kumar EA. Current Review on Organophosphorus Poisoning. Arch. Appl. Sci. Res 2010;2:199-215.
2. Sivagnanam S. Potential therapeutic agents in the management of organophosphorus poisoning. Crit Care 2002;6:260-1.
3. Singh S, Sharma N. Neurological syndromes following organophosphate poisoning. Neurol India 2000;48:308-13.
4. Prasad DM. Correlation of Plasma Cholinesterase Levels with Mortality and Morbidity in acute Organophosphorus Poisoning Cases. Belgaum (Karnataka): KLE University, 2012.
5. Prasad DRMM, Jirli PS, Mahesh M, Mamatha S. Relevance of Plasma Cholinesterase to Clinical Findings in Acute Organophosphorous Poisoning. Asia Pacific Journal of Mediacal Toxicology 2013;2:23-27.
6. Abdullat IM, Battah AH, Hadidi KA. The use of serial measurement of plasma cholinesterase in the management of acute poisoning with organophosphates and carbamates. Forensic Science International 2006;162:126-130.
7. Poojara L, Vasudevan D, Arun Kumar AS, Kamat V. Organophosphate poisoning: Diagnosis of intermediate syndrome. Indian J Crit Care Med 2003;7:94-102.
8. Paudyal BP. Organophosphorus poisoning. J Nepal Med Assoc 2008;47:251-8.
9. Weissmann-Brenner A, David A, Vidan A, Hourvitz A. Organophosphate Poisoning: A Multihospital Survey. IMAJ 2002;4:573-576.
10. Kale B. β -Glucuronidase as a new potent biomarker in the diagnosis and prognosis of organophosphorus toxicity international Journal of Biological Research 2013;1:5-9.

11. Balouch GH, Yousfani AH, Jaffery MH, Devrajani BR, Shah SZA, Baloch ZAQ. Electrocardiographical Manifestation of Acute Organophosphate Poisoning. *World Appl. Sci. J* 2012;16:1118-1122.
12. Kharoub MA, Elsharkawy SA. Cardiotoxicity of Acute Organophosphate Poisoning. *Benha M J* 2008;25:9-10.
13. Saadeh AM, Farsakh NA, al-Ali MK. Cardiac manifestations of acute carbamate and organophosphate poisoning. *Heart* 1997;77:461-4.
14. Deshpande A, Gaikwad N, Deshpande S. study of Glasgow coma scale score and QTc Interval in prognosis of Organophosphate compound poisoning. *Indian Journal of Clinical Medicine* 2012;3:25-31.
15. Rahbar Taromsari M, Badsar A, Aghajankhah M, Akbar Poor M, Farhamand Porkar N, Fallah Karkan M. The Study of Electrocardiographic Findings in Patients with Organophosphate Poisoning. *Iranian Journal of Toxicology* 2013;6:751-756.
16. Karki P, Ansari JA, Bhandary S, Koirala S. Cardiac and electrocardiographical manifestations of acute organophosphate poisoning. *Singapore Med J* 2004;45:385-9.
17. Vijayakumar S, Fareedullah M, Ashok Kumar E, Mohan Rao K. A prospective study on electrocardiographic findings of patients with organophosphorus poisoning. *Cardiovasc Toxicol* 2011;11:113-7.
18. Lionte C, Sorodoc L, Petris O, Sorodoc V. Electrocardiographic changes in acute organophosphate poisoning. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2007;111:906-11.
19. Abraham S, Oz N, Sahar R, Kadar T. QTc prolongation and cardiac lesions following acute organophosphate poisoning in rats. *Proc West Pharmacol Soc* 2001;44:185-6.
20. Anand S, Singh S, Nahar Saikia U, Bhalla A, Paul Sharma Y, Singh D. Cardiac abnormalities in acute organophosphate poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2009;47:230-5.

21. Baydin A, Aygun D, Yazici M, Karatas A, Deniz T, Yardan T. Is there a relationship between the blood cholinesterase and QTc interval in the patients with acute organophosphate poisoning? *Int J Clin Pract* 2007;61:927-30.
22. Chacko J, Elangovan A. Late onset, prolonged asystole following organophosphate poisoning: a case report. *J Med Toxicol* 2010;6:311-4.
23. Gul EE, Can I, Kusumoto FM. Case report: an unusual heart rhythm associated with organophosphate poisoning. *Cardiovasc Toxicol* 2012;12:263-5.
24. Mesude A, Ahmet S, Mehmet Ođuzhan A, et al. The relationship between electrocardiographic changes, cholinesterase levels and mortality in acute organophosphate poisoning. *Cukurova Med J* 2013;38:181-188.
25. Paul UK, Bhattacharyya AK. ECG manifestations in acute organophosphorus poisoning. *J Indian Med Assoc* 2012;110:98, 107-8.
26. Siu AYC, Tsoi LCH, Lo WCB, Chung CCH. QT Prolongation due to Organophosphate Poisoning. *Hong Kong j.emerg.med* 2000;7:234-235.
27. Yurumez Y, Yavuz Y, Saglam H, et al. Electrocardiographic findings of acute organophosphate poisoning. *J Emerg Med* 2009;36:39-42.
28. Lodish H, Berk A, Kaiser C, et al. *Molecular Cell Biology* 7th ed. New York: W. H. Freeman, 2012.
29. Cherry N, Durrington P, Mackness B, et al. Genetic variation in susceptibility to chronic effects of organophosphate exposure. Manchester: Health and Savety Executive, 2005.
30. Cherry N, Mackness M, Durrington P, et al. Paraoxanase (PON1) polymorphisms in farmers attributing ill health to sheep dip. *Lancet* 2002:763-64.
31. Mackness B, Durrington P, Povey A, et al. Paraoxane and susceptibility to organophosphorus poisoning in farmers dipping sheep. *Pharmacogenetics* 2003:81-88.
32. Dyck J, Lopaschuk G. AMPK alterations in cardiac physiology and pathology: enemy or ally? *J Physiol* 2006:95-112.

33. Burwinkel B, Scott J, Bühner C, et al. Fatal congenital heart glycogenosis caused by a recurrent activating R531Q mutation in the gamma 2-subunit of AMP-activated protein kinase (PRKAG2), not by phosphorylase kinase deficiency. *Am J Hum Genet* 2005:1034-49.
34. Smolenski R, Rybakowska I, Turyn J, et al. AMP Deaminase 1 Gene Polymorphism and Heart Disease—A Genetic Association That Highlights New Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014:183-189.
35. Akman H, Sampayo J, Ross F, et al. Fatal infantile cardiac glycogenosis with phosphorylase kinase deficiency and a mutation in the gamma2-subunit of AMP-activated protein kinase. *Pediatr Res* 2007:499-504.
36. Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *Journal of Hypertension* 2000;18:655-673.