

TINJAUAN PUSTAKA

Pajanan Aflatoksin sebagai Faktor Risiko *Stunting*

Eva Y. Fitri,^{1,2} Ratna Djuwita,^{1*} Putri Bungsu,¹ Citra Prasetyawati³

¹Departemen Epidemiologi Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia

²Direktorat Pemberdayaan Masyarakat dan Pelaku Usaha, Badan POM RI

³*Food Safety Professional*

*Penulis korespondensi: djuwita257@gmail.com

Disetujui: 8 Agustus 2019

DOI: 10.23886/ejki.7.10703.

Abstrak

Makanan yang mengandung cemaran kimia dan biologi yang melebihi batas aman dapat menimbulkan gangguan kesehatan. Aflatoksin merupakan metabolit sekunder yang dihasilkan oleh kapang dan dapat mencemari makanan seperti kacang tanah dan jagung. Aflatoksin diduga dapat menghambat pertumbuhan (*growth retardation*) sehingga mengakibatkan gagal tumbuh atau *stunting*. Studi ini bertujuan untuk mengetahui asosiasi pajanan aflatoksin sebagai faktor risiko *stunting*. Metode yang digunakan adalah telaah sistematis menggunakan elemen *participants, intervention, comparator, outcome, timeframe, dan setting (PICOTS)* untuk menetapkan kriteria inklusi dan eksklusi. Enam literatur yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi ditelaah pada studi ini. Hasil disampaikan secara kualitatif yaitu *metasintesis*. Terdapat korelasi antara pajanan aflatoksin dengan kejadian *stunting* dari tiga studi yang dilakukan di Afrika dan terdapat hubungan dosis-respons. Satu studi menunjukkan korelasi tetapi lemah dan dua studi lainnya tidak ada korelasi pajanan aflatoksin dengan kejadian *stunting*. Diduga terdapat *threshold value* aflatoksin dalam mengakibatkan *stunting*. Adanya korelasi kuat serta dugaan mekanisme *biological plausibility* dapat dijadikan dasar untuk mulai mempertimbangkan aflatoksin sebagai salah satu faktor risiko penyebab *stunting*.

Kata kunci: aflatoksin, *stunting*, keamanan pangan.

Aflatoxin Exposure as a Risk Factor of Stunting

Abstract

Foods containing chemical and biological contaminant that exceed safety limit can be a cause of health problems. Aflatoxin is a chemical agent, a secondary metabolite produced by a fungus which commonly contaminates certain types of food including peanuts and corn. Aflatoxin is assumed to inhibit growth (*growth retardation*) resulting in failure to grow or *stunting*. This study aims to analyze the relationship between aflatoxin exposure and the risk of *stunting* through a systematic review using *PICOTS* elements in defining inclusion and exclusion criteria. The results are presented qualitatively namely *meta synthesis*. Six literature that met the inclusion and exclusion criteria were reviewed in this study. Consistent results were found in 3 studies conducted in the African region, where there was a correlation between aflatoxin exposure and *stunting*. This is convinced by the dose-response relationship found in those studies. One study showed a weak correlation and 2 studies showed no correlation between aflatoxin and *stunting* exposure. It was assumed that there is a *threshold value* of aflatoxin in causing *growth retardation*. Further research is needed to study the causal relationship between aflatoxin exposure and *stunting*. However, the existence of a correlation and on the alleged *biological plausibility* mechanism can be a preliminary finding to consider aflatoxin as one of the risk factors for *stunting*.

Keywords: aflatoxin, *stunting*, food safety.

Pendahuluan

Pada tahun 2017, sebanyak 151 juta (22,2%) anak di dunia menderita *stunting*. Prevalensi *stunting* yang tinggi terdapat di wilayah Oceania (38,1%), Afrika Timur (35,6%), Afrika Tengah (32,1%), dan Asia Selatan (33,3%), sedangkan Asia Tenggara memiliki prevalensi *stunting* 25,7% dengan angka *stunting* tertinggi berasal dari Indonesia (37%). Retardasi pertumbuhan linier atau *stunting* adalah salah satu indikator dari pertumbuhan yang terlambat (gagal tumbuh) pada anak. Seorang anak dikatakan *stunting* apabila memiliki tinggi badan di bawah -2 standar deviasi (SD) dari tinggi atau panjang badan standar WHO berdasarkan usia. *Stunting* disebabkan oleh berbagai faktor yang terjadi secara kronik sejak masih dalam kandungan.¹

WHO *conceptual framework on childhood stunting* telah dirumuskan pada tahun 2013. Terdapat empat penyebab utama kejadian *stunting*, salah satunya adalah pemberian makanan pendamping yang tidak memadai, termasuk keamanan makanan dan air.² Anak-anak memerlukan asupan makanan untuk tumbuh kembangnya, makanan tersebut harus bergizi dan memenuhi syarat keamanan pangan. Makanan dapat terkontaminasi oleh cemaran kimia dan biologis sehingga tidak aman dikonsumsi.

Salah satu cemaran kimia pada makanan adalah aflatoksin. Diperkirakan 4,5 miliar penduduk di negara berkembang berisiko terpajan aflatoksin secara terus-menerus melalui makanan.^{3,4} Aflatoxin adalah metabolit sekunder yang dihasilkan oleh kapang *Aspergillus flavus* dan *Aspergillus parasiticus*. Aflatoxin mencemari berbagai komoditas pertanian seperti jagung, rempah-rempah, kacang-kacangan, dan susu yang dihasilkan dari hewan ternak yang mengonsumsi pakan mengandung aflatoxin.⁴

Efek toksikologis aflatoxin cukup bervariasi mulai dari efek akut sampai kronik.^{5,6} Sejak tahun 1970 aflatoxin diketahui merupakan faktor risiko kanker hati yaitu *hepato cellular carcinoma* (HCC), dan sekitar tahun 1990-an mulai dicurigai berhubungan dengan perlambatan pertumbuhan.^{6,7} Sebagian besar aflatoxin yang tertelan manusia akan dimetabolisme di hati oleh sitokrom P450 membentuk *aflatoxin-8,9 exo/endo epoxide* dan dapat berikatan dengan DNA membentuk *aflatoxin-albumin adducts* (AF-alb) yang dapat terhidrolisis menjadi *aflatoxin-lysine adducts* (Afb-lys), sebuah *biomarker* status paparan yang dapat diukur kadarnya di dalam serum. Aflatoxin juga dapat berikatan dengan basa guanin membentuk

aflatoxin-guanine adducts (Afb-gua) yang dikeluarkan melalui urin.^{8,9}

Salah satu jenis aflatoxin, yaitu aflatoxin B1 dikategorikan sebagai senyawa grup 1 yang bersifat karsinogenik terhadap manusia oleh *International Agency for Research on Cancer* (IARC).¹⁰ Selain itu, aflatoxin juga bersifat immunosupresif dan memiliki efek perlambatan pertumbuhan (*growth suppressing effect*).^{11,12} Studi hewan coba menunjukkan paparan aflatoxin dapat mengganggu sistem kekebalan dan metabolisme protein serta berbagai mikronutrien yang penting untuk tubuh.¹³ Efek tersebut belum dipelajari secara luas pada manusia, tetapi beberapa efek yang diamati pada hewan juga terjadi pada manusia.³ Tujuan penulisan makalah ini adalah menganalisis asosiasi paparan aflatoxin dengan kejadian *stunting* pada balita berdasarkan literatur tahun 2000 - 2018.

Metode

Pencarian sistematis dilakukan pada bulan November 2018 di PubMed, *Science Direct*, *Proquest*, dan *Clinical Key*. Kata pencarian adalah "*aflatoxin AND stunting*". Kriteria inklusi artikel adalah berbahasa Inggris, terdapat informasi paparan aflatoxin dan *stunting*, penelitian dilakukan setelah tahun 2000 dan sesuai elemen *participants, intervention, comparator, outcome, timeframe*, dan *setting* (PICOTS) yang ditetapkan (Tabel 1). Kriteria eksklusi adalah terdapat duplikasi dan tidak dapat diakses keseluruhan (Gambar 1).

Tabel 1. Kriteria Inklusi Berdasarkan Elemen PICOTS

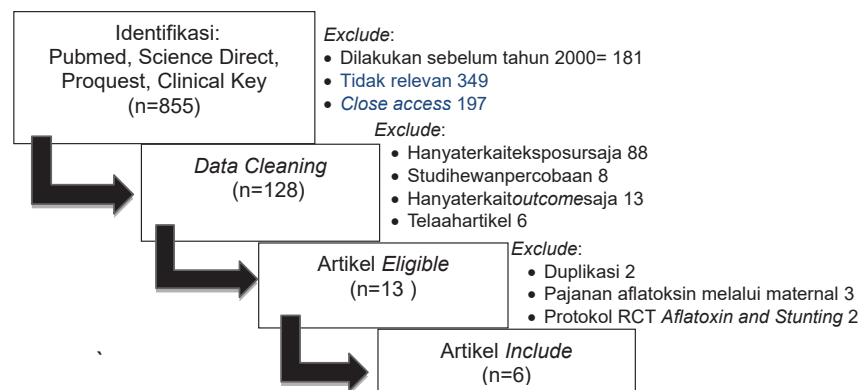
PICOTS	Kriteria Inklusi
<i>Participant</i>	Balita usia ≤ 60 bulan
<i>Intervention</i>	Terpapar aflatoxin B1 (konsentrasi diukur di serum darah) dalam jumlah lebih tinggi melalui asupan makanan pada balita
<i>Comparator</i>	Terpapar aflatoxin B1 (konsentrasi diukur di serum darah) dalam jumlah lebih rendah melalui asupan makanan pada balita
<i>Outcome</i>	<i>Stunting/height for age zscores</i>
<i>Timeframe</i>	Publikasi tahun 2000 - 2018
<i>Setting</i>	Semua negara

Publikasi yang terpilih pada seleksi judul dan abstrak diekstrak menggunakan tabel format standar dan diolah menggunakan *Microsoft Excel spreadsheets*. Ekstraksi dilakukan oleh satu *reviewer* sedangkan akurasi dan kelengkapannya

diperiksa oleh tiga *reviewer*. Data yang diekstraksi berupa penulis, tahun publikasi, jurnal, populasi, desain penelitian, jumlah sampel, intervensi dan *outcome*. Artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan lolos kriteria eksklusi ditelaah sesuai prinsip telaah kritis pada studi epidemiologi dibantu dengan *STROBE Tools*.¹⁴⁻¹⁶ Hasil disampaikan secara kualitatif berupa metasintesis.

Hasil

Dari 855 artikel yang diperoleh, hanya enam artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan lolos kriteria eksklusi. Gambar 1 menunjukkan alur pemilihan artikel. Lima artikel merupakan penelitian di wilayah Afrika yaitu Gambia, Tanzania, Benin, Togo, dan satu artikel penelitian di Asia yaitu Nepal.

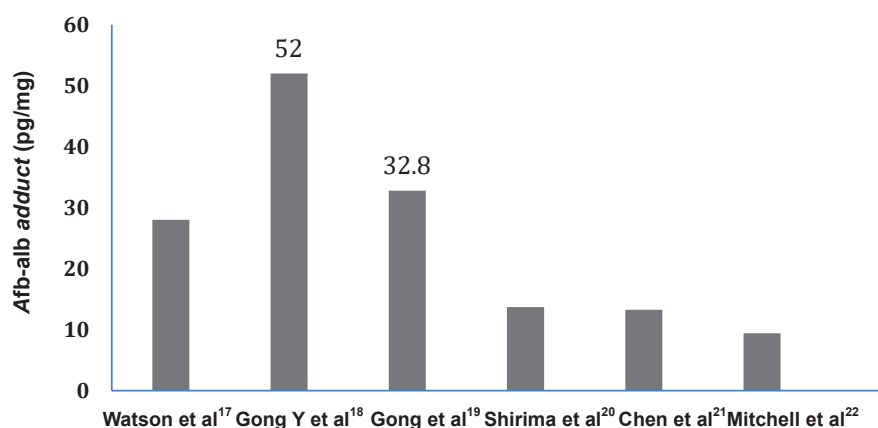


Gambar 1. Skema Proses Seleksi Artikel

Telaah kritis dilakukan terhadap enam artikel terpilih berdasarkan 22 pertanyaan standar^{14,16} dan hasilnya menunjukkan semua artikel memiliki validitas internal cukup baik. Terdapat dugaan potensial bias, namun ada upaya meminimalkan bias dan kontrol terhadap *confounding factor* sehingga hasil studi cukup valid dan dapat dipertanggung-jawabkan. Keenam artikel tersebut

diterbitkan oleh jurnal kategori Q1 berdasarkan *Scimago Journal and Country Rank*.

Dilakukan analisis untuk mengetahui perbandingan konsentrasi *AF-alb* (pg/mg) yang tercantum di enam artikel tersebut (Gambar 2). Responden pada studi yang memperlihatkan hasil tidak signifikan memiliki kandungan *AF-alb* lebih rendah dalam serum dibandingkan responden pada studi yang memperlihatkan hasil signifikan.



Gambar 2. Rerata Konsentrasi Aflatoksin pada Responden dari Artikel yang Ditelaah.

* Studi yang tidak memperlihatkan asosiasi pajanan aflatoksin-*stunting* dan pengukuran aflatoksin menggunakan parameter *Afb-lys adduct* (pg/mg albumin) dengan metode LC/MS. Nilai yang didapat dikalikan faktor 2,6 untuk dibandingkan dengan metode ELISA yang digunakan pada 4 studi lainnya

** Studi yang memperlihatkan asosiasi negatif tetapi tidak signifikan

Tabel 2. Telaah Jurnal Terpilih Berdasarkan Kriteria Inklusi

Peneliti, Desain, Wilayah Studi	Jumlah Sampel	Confounding	Analisis	Hasil	Bias Potensial
Watson et al ¹⁷ Kohort Gambia, Afrika	374 baduta, diambil dari <i>early nutrition and immune development</i> (ENID) trial	<i>Sampling</i> , SES, usia, <i>infant morbidity</i> , <i>suplementation group</i> , usia mulai makan	Pengukuran AF-alb pada usia 6, 12, 18 bulan. Pengukuran IGF-1 dan IGFBP-3 pada usia 12 dan 18 bulan. Pengukuran antropometri pada usia 6, 12, 18, 24 bulan (Z-scores)	Proporsi <i>stunting</i> meningkat 6-24 bulan (5,6% vs 25,9%). Terdapat hubungan pajanan aflatoxin dengan pertumbuhan bayi (<i>length for age Z scores</i>) usia 6-18 bulan $\beta = -0,04$; $p = 0,015$.	Bias respons kuesioner kualitatif rumah tangga; bias informasi morbiditas dan kuesioner <i>feeding</i> ; bias temporal, inisiasi pajanan sebelum <i>outcome</i> tidak dapat ditetapkan dengan jelas.
Gong Y et al ¹⁸ Kohort/ longitudinal Benin, Afrika	200 anak usia 16-37 bulan	Usia, jenis kelamin, tinggi badan, SES, desa, status menyapih	<i>Follow up</i> selama 8 bulan terhadap AF-alb dan antropometri. Informasi konsumsi makanan dan demografi diukur pada saat <i>recruitment</i> , 4, dan 8 bulan setelahnya.	Korelasi AF-alb dengan HAZ cukup kuat ($p < 0,0001$). Tinggi badan naik setiap kuartil pajanan aflatoxin. Konsentrasi AF-alb usia 8 bulan jauh lebih tinggi dari usia 4 bulan ($F = 4,5$; $p = 0,0046$)	<i>Eligibility</i> tidak dijelaskan secara rinci; bias informasi pada saat pengisian kuesioner diet; bias temporal karena pengukuran <i>outcome</i> dan <i>exposure</i> bersamaan meskipun dalam rentang tertentu
Gong et al ¹⁹ Potong lintang Benin, Togo, Afrika	480 anak usia 9 bulan – 5 tahun	Usia, jenis kelamin, SES, <i>ecological zone</i> , status menyapih	Penelitian dilakukan di 16 desa yang terbagi dalam 4 zona. Pengukuran antropometri dan AF-alb di darah.	Ada asosiasi (<i>trend test</i> : $F = 15,19$, $p = 0,0001$, $r^2 = 0,376$). Konsentrasi aflatoxin-albumin berasosiasi dengan <i>stunting</i> . AF-alb terdeteksi pada 99% subjek	<i>Study design</i> , potensi bias seleksi dalam pemilihan responden
Shirima et al ²⁰ kohort Tanzania, Afrika	166 anak usia 6-14 bulan	pendidikan ibu, desa, ASI, SES, asupan protein, energi	166 anak diamati bulan ke-6 & ke-12. AF-alb dengan ELISA. Antropometri indeks pertumbuhan dengan z-skor	Ada arah asosiasi negatif tetapi tidak signifikan $\beta = -0,07$; $p = 0,257$.	<i>Naturally occurrence of aflatoxin in food</i> , bias seleksi; bias informasi
Chen et al ²¹ Kohort Tanzania, Afrika	60 anak <3 tahun, dari Kohort MAL ED, Tanzania	dietary intake (plasma vit A, besi, zink, protein folat), SES, gender	AFB1-lys dianalisis usia 24 bulan. Antropometri, sosial ekonomi, status nutrisi dan Z-scores <i>growth parameter</i> diukur pada setiap anak	Tidak ada asosiasi. Tidak terdapat efek signifikan pajanan aflatoxin dan <i>stunting</i> ($p = 0,51$); rerata pajanan aflatoxin rendah	<i>participation rate</i> , <i>missing data</i> , jumlah sampel sedikit, <i>naturally occurrence of aflatoxin in food</i>
Mitchell et al ²² Kohort Nepal, Asia	84 batita yang diambil dari Kohort MAL ED di Nepal	Edukasi ibu, SES, plasma Vit A, konsumsi biji-bijian	Pajanan aflatoxin (AFB1-lys) diukur pada usia 15, 24, dan 36 bulan, lalu dibandingkan antropometri, sosial ekonomi, status nutrisi dan Z-scores <i>growth parameter</i> setiap anak.	Tidak ada asosiasi. Tidak terdapat asosiasi ($p = 0,98$). Rata – rata pajanan aflatoxin yang didapatkan rendah dan jarang terjadi <i>stunting</i> , <i>underweight</i> , <i>wasting</i>	<i>participation rate</i> , <i>missing data</i> , sampel sedikit, <i>naturally occurrence of aflatoxin in food</i>

Diskusi

Pada penelitian Gong et al¹⁹ sebanyak 99% responden anak usia 9-60 bulan mengandung AF-alb di sampel darah dan menunjukkan hubungan dosis-respons yang signifikan antara AF-alb dengan Zscore-tinggi badan/umur. Gong Y et al¹⁸ melaporkan selain didapatkan korelasi diketahui bahwa konsentrasi AF-alb pada pengukuran 8 bulan setelah *recruitment* (setelah diberikan MPASI) jauh lebih tinggi dibandingkan pada *recruitment* awal dan usia 4 bulan (hanya ASI). Watson et al¹⁷ mendapatkan semakin tinggi usia anak, semakin tinggi kandungan aflatoksin dalam serum (6 bulan: 3,6, 95%CI: 3,1, 4,1 vs 12 bulan: 25,8, 95%CI: 22,4, 29,7 vs 18 bulan: 55,1, 95%CI: 48,6, 62,4; $p < 0,001$).¹⁷

Berdasarkan nilai p , tiga artikel menunjukkan asosiasi antara pajanan aflatoksin dan *stunting* yaitu artikel Watson et al,¹⁷ Gong et al,¹⁸ serta Gong et al.¹⁹ *Confounding* yang diperhitungkan pada ketiga artikel tersebut adalah usia, jenis kelamin, status sosial ekonomi, riwayat menyusui, waktu sampling (musim panas dan musim hujan). Terdapat korelasi negatif pada tiga studi yang menunjukkan pajanan aflatoksin yang semakin tinggi diduga menyebabkan anak semakin pendek (*stunted*). Hal tersebut didukung hubungan dosis-respons pada ketiga artikel tersebut.¹⁷⁻¹⁹

Tidak adanya asosiasi pada dua studi dan adanya asosiasi negatif tetapi lemah ($\beta = -0,07$; $p = 0,257$) antara pajanan aflatoksin dan *stunting*, mungkin karena tingkat pajanan aflatoksin yang lebih rendah tidak memengaruhi pertumbuhan anak serta kemungkinan terdapat ambang asupan aflatoksin. Apabila nilainya di bawah ambang batas maka tidak mempengaruhi pertumbuhan anak.²⁰⁻²² Pada ke-3 artikel, terdapat konsentrasi aflatoksin dibawah 14pg/mg. Pajanan aflatoksin diukur menggunakan parameter Afb-lys dengan metode *liquid chromatography-mass spectrometry* (LC/MS). Empat artikel lainnya mengukur AF-alb dengan metode ELISA. Metode pengukuran konsentrasi aflatoksin dapat memengaruhi hasil yang diperoleh. ELISA memberikan nilai lebih besar 2,6 kali dibandingkan metode LC/MS.⁹ Ekstrapolasi dengan skala faktor 2,6, masih terbatas dan kontroversial tetapi merupakan pendekatan yang baik untuk membandingkan hasil penelitian yang menggunakan metode berbeda.^{9,22} Selain itu, ukuran sampel yang tidak terlalu besar (<85 sampel) membatasi kekuatan statistik hubungan AFB1 dan pertumbuhan anak.^{21,22} Pengukuran biospesimen oleh Chen et al²¹ di Tanzania yang hanya dilakukan pada satu waktu (usia 24 bulan) diduga turut memengaruhi hasil; sebaiknya pengukuran dilakukan berulang

karena secara optimal biospesimen untuk analisis mikotoksin akan tersedia pada titik waktu tertentu.²¹

Terdapat asosiasi yang cukup kuat dan hubungan signifikan antara pajanan aflatoksin dan *stunting* akan tetapi masih belum dapat dipastikan sebagai hubungan kausal, karena studi masih terbatas. Selain itu, terdapat dugaan potensial bias dan banyak faktor lain yang perlu diperhitungkan. Efek pajanan aflatoksin terhadap perlambatan pertumbuhan, khususnya *stunting* mungkin juga ditentukan oleh faktor individu atau gabungan. Faktor lain yang perlu dianalisis adalah periode kritis tertentu pada pajanan (prenatal dan atau postnatal), dosis pajanan, durasi pajanan, genetika, status gizi, riwayat infeksi (diare), serta keberadaan aflatoksin dalam produk pangan yang dikonsumsi responden.²⁰⁻²²

Informasi penting yang belum ditetapkan adalah mekanisme aflatoksin menyebabkan *growth impairment* pada manusia dan hewan.²³ Meskipun demikian, aflatoksin terbukti menekan kekebalan dan gangguan pertumbuhan hewan.^{23,24} Asumsi *biological plausibility* menunjukkan aflatoksin diduga berkontribusi terhadap *stunting* melalui penekanan sistem kekebalan (meningkatkan risiko infeksi), gangguan fungsi absorpsi usus melalui *environmental enteric dysfunction*, dan gangguan metabolisme mikronutrien di hati.^{11,13,25,26}

Berdasarkan hasil telaah sistematis, saat ini sedang dilakukan penelitian dengan desain *Randomized Intervention Study* di Kenya, Afrika.²⁷ Rumah tangga yang terpilih sebagai kelompok intervensi ditawarkan pengujian terhadap kandungan aflatoksin pada jagung di rumah tersebut sebulan sekali. Apabila ditemukan kandungan aflatoksin ≥ 10 ppb, maka jagung diganti dengan yang memiliki kandungan aflatoksin < 10 ppb dan akan dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapatkan intervensi.²⁷ Hasil penelitian tersebut diharapkan dapat memperkuat kesimpulan hubungan aflatoksin dan *stunting*. Studi intervensi diperlukan untuk dapat membedakan efek toksin dari faktor-faktor pengganggu lainnya dalam diet sehingga penurunan pajanan aflatoksin pada kekebalan anak, pertumbuhan, dan kerentanan penyakit dapat dinilai.¹⁸

Wilayah *sub-saharan Afrika* yang merupakan wilayah studi dominan, memiliki masalah keamanan pangan, yaitu kontaminasi aflatoksin pada produk pangan yang cukup tinggi dan masalah kesehatan masyarakat, yaitu *stunting*. Dengan demikian, penting melakukan *public health intervention* untuk menurunkan kandungan aflatoksin yang terdapat pada makanan yang dikonsumsi, khususnya anak-anak. *Risk-reduction strategies* yang dapat dilakukan adalah *preharvest*, *postharvest*, *dietary*, dan *clinical setting*.²⁸

Kesimpulan

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk dapat menyatakan adanya hubungan kausal antara pajanan aflatoksin dan *stunting* pada anak-anak. Korelasi negatif pajanan aflatoksin dan *stunting* dari tiga artikel yang ditelaah, serta bukti pada studi hewan coba terkait efek karsinogenik dan genotoksik aflatoksin dan dugaan *biological plausibility*, dapat dijadikan dasar untuk mempertimbangkan aflatoksin sebagai salah satu faktor risiko perlambatan pertumbuhan, khususnya *stunting*.

Daftar Pustaka

1. UNICEF/WHO. World Bank Group Joint Child Malnutrition Estimates: levels and trends in child malnutrition [internet]. 2018 [dikutip 20 Agustus]. Diunduh dari <https://data.unicef.org/wp-content/uploads/2018/05/JME-2018-brochure-web.pdf>
2. Stewart CP, Iannotti L, Dewey KG, Michaelsen KF, Onyango AW. Contextualising complementary feeding in a broader framework for stunting prevention. *Matern Child Nutr*. 2013;9(Suppl 2):27–45.
3. Williams JH, Phillips TD, Jolly PE, Stiles JK, Jolly CM, Aggarwal D. Human aflatoxicosis in developing countries: a review of toxicology, exposure, potential health consequences, and interventions. *Am J Clin Nutr*. 2004;1106–22.
4. Strosnider H, Azziz-baumgartner E, Banziger M, Bhat R V, Breiman R, Brune M, et al. Workgroup report: public health strategies for reducing aflatoxin exposure in developing countries. *Environ Health Perspect*. 2006;114:1898–903.
5. Azziz-baumgartner E, Lindblade K, Giesecker K, Rogers HS, Kieszak S, Njapau H, et al. Research environmental medicine case – control study of an acute aflatoxicosis outbreak, Kenya, 2004. 2005; *Environmental Health Perspective*. 113(12):1779–83.
6. Jackson PE, Groopman JD. Aflatoxin and liver cancer. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1999;13:545–55.
7. Schmidt CW. Breaking the mold: new strategies for fighting aflatoxins. *Environ Health Perspect*. 2013;121:A270–5.
8. Wild CP, Turner PC. The toxicology of aflatoxins as a basis for public health decisions. 2002. *Mutagenesis*;17:471–81.
9. Scholl PF, Turner PC, Sutcliffe AE, Sylla A, Diallo MS, Friesen MD, et al. Quantitative comparison of aflatoxin B-1 serum albumin adducts in humans by isotope dilution mass spectrometry and ELISA. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(4):823-6.
10. IARC. IARC monographs: volume 82 some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalens, and styrenes. Lyon, France; 2002.
11. Wu F, Narrod C, Tiongco M, Liu Y. The health economic of aflatoxin: global burden of disease. working paper 4 for aflatoxincontrol IFPRI. 2011.
12. Bondy GS, Pestka JJ. Immunomodulation by fungal toxins. *J Toxicol Environ Health*. 2000;part B(3:2):109–43.
13. Knipstein B, Huang J, Barr E, Sossenheimer P, Egner PA, Groopman JD, et al. Dietary aflatoxin-induced stunting in a novel rat model: evidence for toxin-induced liver injury and hepatic growth hormone resistance. *Pediatr Res*. 2016;78(2):120–7.
14. Elwood M. Critical appraisal of epidemiological studies and clinical trials. Edisi ke-3. Oxford University Press; 2007.
15. Sanderson S, Tatt ID, Higgins JPT. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography. *Int J Epidemiol*. 2007;36:666–76.
16. Elm E Von, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche C, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370:1453–7.
17. Watson S, Moore SE, Darboe MK, Chen G, Tu Y, Huang Y, et al. Impaired growth in rural Gambian infants exposed to aflatoxin: a prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2018;18:1–9.
18. Gong Y, Hounsa A, Egal S, Turner PC, Sutcliffe AE, Hall AJ, et al. Postweaning exposure to aflatoxin results in impaired child growth: a longitudinal study in Benin, West Africa. *Environ Health Perspect*. 2004;112:1334–8.
19. Gong YY, Cardwell K, Hounsa A, Egal S, Turner P, Hall AJ, et al. Dietary aflatoxin exposure and impaired growth in young children from Benin and Togo: cross sectional study. *BMJ*. 2002;325:4–6.
20. Shirima CP, Kimanya ME, Routledge MN, Srey C, Kinabo JL. A prospective study of growth and biomarkers of exposure to aflatoxin and fumonisin during early childhood in Tanzania. *Environ Health Perspect*. 2015;123:173–9.
21. Chen C, Mitchell NJ, Gratz J, Houpt ER, Gong Y, Egner PA, et al. Exposure to aflatoxin and fumonisin in children at risk for growth impairment in rural Tanzania. *Elsevier*. 2018;115:29–37.
22. Mitchell NJ, Hsu H, Chandyo RK, Shrestha B, Bodhidatta L, Tu Y, et al. Aflatoxin exposure during the first 36 months of life was not associated with impaired growth in Nepalese children: an extension of the MAL-ED study. *PLoS One*. 2017;12:1–12.
23. Khlangwiset P, Shephard GS, Wui F. Aflatoxins and growth impairment: a review. *Crit Rev Toxicology*. 2011;41:740–55.
24. Raisuddin S, Singh K, Zaidi S, Paul B, Ray P. Immunosuppressive effects of aflatoxin in growing rats. *Mycopathologia*. 1993;124:189–94.
25. Smith LE, Prendergast AJ, Turner PC, Mbuya MNN, Mutasa K, Kembo G, et al. The potential role of mycotoxins as a contributor to stunting in the SHINE Trial. *Clin Infect Dis*. 2015;61(Suppl 7):S733–7.
26. Voth-Gaeddert, Lee Emerson. Contributing factors to child stunting in Guatemala: a systems analysis focused on enteric disease transmission and mycotoxin exposure. 2017. *Doctoral Dissertation*. 2584
27. Hoffmann V, Jones K, Leroy J. Mitigating aflatoxin exposure to improve child growth in Eastern Kenya: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials [Internet]*. 2015;1–7. Diunduh dari <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-015-1064-8>
28. Khlangwiset P and Wu F. Cost and efficacy of public health intervention to reduce aflatoxin-induced human disease. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2010;27(7):998–1014