

FLUKTUASI TEKANAN DARAH DAN EFEK PERFORMA NEUROBEHAVIOR PADA PAPARAN PESTISIDA ORGANOFOSFAT JANGKA PANJANG PADA REMAJA DI DAERAH PERTANIAN

I Nengah Wiadi¹, I Made Muliarta²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

²Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

ABSTRAK

Pestisida organofosfat (OPs) merupakan jenis pestisida yang banyak digunakan dalam praktek pertanian. Pestisida ini berpotensi menyebabkan efek negatif pada organism non-target termasuk manusia. Efek negatif tersebut dapat timbul pada berbagai sistem organ termasuk sistem kontrol tekanan darah dan *neurobehavior*. Dari populasi di daerah pertanian, remaja merupakan salah satu populasi yang berisiko terhadap paparan pestisida OP jangka panjang selain usia dewasa. Paparan ini dapat melalui beberapa cara dan rute. Untuk mengetahui efek tersebut, maka dilakukan penelitian analitik observasional. Pada penelitian ini sebanyak diambil sebanyak 36 remaja dengan paparan pestisida OPs jangka panjang dan 39 remaja tanpa paparan pestisida OPs. Pada setiap subjek dilakukan pengukuran fluktuasi tekanan darah (sistole dan diastol) dan performa *neurobehavior*. Sebanyak 28 data dari masing-masing kelompok kemudian dipilih secara acak. Data yang terpilih kemudian dianalisis untuk mendapatkan beda rerata kedua kelompok. Dari hasil analisis data, beda rerata fluktuasi sistol didapatkan 3,571 (95%CI: 5,740-5,740) mmHg dan diastol sebesar 7,393 (95%CI: 4,888-9,897) mmHg, lebih tinggi pada kelompok dengan paparan pestisida OPs jangka panjang. Performa *neurobehavior* diukur dengan waktu reaksi (untuk menilai fungsi atensi), *digit symbol* (untuk fungsi psikomotor) dan *tapping* (untuk kecepatan motorik). Beda rerata waktu reaksi didapatkan 0,162 (95%CI: 0,080 0,243) detik dan skor *digit symbol* 14,286 (95%CI(-20,087)-(-8,486)). Sedangkan hasil uji nonparametrik variabel *tapping* dengan hasil tidak signifikan. Dari hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa remaja dengan paparan pestisida OP jangka panjang di daerah pertanian memiliki fluktuasi tekanan darah lebih tinggi dan performa *neurobehavior* lebih uruk dibandingkan remaja yang tidak terpapar, kecuali kecepatan motorik.

Kata kunci: Pestisida Organofosfat, Perubahan Tekanan Darah, Performa *Neurobehavior*, Daerah Pertanian

ABSTRACT

Organophosphates (OPs) pesticide is the kind of pesticide that widely used in agricultural practice. This pesticide potentially causes some negative effects on non-targeted organism include of human. The negative effects can be appeared in any organ system include of blood pressure control and *neurobehavior*. In agricultural population, adolescent is the population which at risk being long term exposed by OPs pesticide, beside adult. The exposure may through some pathways and routes. To identify that effect was done observational analytic research. In this research 36 adolescents with OPs pesticide exposure and 39 adolescents without OP pesticide exposure were collected. Each subject was undergone blood pressure fluctuation (systole and diastole) and neurobehavioral performance measurement. Twenty eight data of each group then selected randomly. The selected data was analyzed to identify mean difference between two group. Base on

analysis, the mean difference of systole was 3,571 (95%CI: 5,740-5,740) mmHg and diastole was 7,393 (95%CI: 4,888-9,897) mmHg, higher in group with long term OPs pesticide exposure. Neurobehavioral performance was measure by reaction time (to assess attention function), digit symbol (for psychomotor function) and tapping (for motor speed). Mean difference of reaction time was 0,162 (95%CI: 0,080 0,243) second and digit symbols score was 14,286 (95%CI (-20,087)-(-8,486)). Meanwhile non-parametric test was done in tapping variable with the result insignificant result. By that result can be conclude that adolescents with long term OPs pesticide exposure in agricultural area have higher blood pressure fluctuation and poorer neurobehavioral performance compare to unexposed adolescent, except for motor speed.

Keywords: organophosphates pesticide, Blood Pressure fluctuation, neurobehavioral performance, agricultural area

PENDAHULUAN

Indonesia adalah negara agrikultur dengan penduduk yang bekerja pada sektor pertanian mencapai 34 % dari total penduduk.¹ Sektor ini tidak lepas dari berbagai jenis praktik pertanian, salah satunya adalah aplikasi pestisida yang bertujuan untuk mengeliminasi hama untuk meningkatkan hasil panen. Aplikasi pestisida ini merupakan salah satu biaya produksi terbesar dengan kisaran 20-30% dari total biaya produksi.² Sebagai tambahan, data dari studi di Thailand mendapatkan bahwa hampir seluruh dari pestisida tersebut berbahan kimia.³ Di Amerika Serikat juga sekitar 15 juta kilogram pestisida OPs digunakan pada tahun 2007.⁴

Jenis pestisida OPs yang digunakan dalam praktek pertanian sangat bervariasi, namun pestisida OPs merupakan jenis pestisida yang paling lazim digunakan. Pestisida yang digunakan hanya sebagian kecil yang mencapai dosis letal pada hama yang menjadi target, sehingga untuk mengeliminasi hama tersebut perlu dosis yang lebih banyak. Hal tersebut dapat menyebabkan penggunaan yang overdosis.⁵ Variasi tanaman yang memiliki jenis hama yang berbeda juga berpotensi menyebabkan penggunaan pestisida yang lebih banyak. Penggunaan yang berlebihan dan kurang tepat

selanjutnya dapat menyebabkan resistensi hama. Hal tersebut berpotensi memberikan dampak negatif pada organism non-target seperti manusia.³

Paparan pestisida pada manusia dapat melalui beberapa cara (eg makanan, minuman, atau pekerjaan) dan rute (e.g. oral, dermal, atau inhalasi). Risiko akibat paparan sangat tergantung pada cara dan rute tersebut serta frekuensi, durasi, dan kategori kimia dari pestisida yang digunakan.⁵

Pestisida pada tubuh dapat menimbulkan berbagai efek negatif pada kesehatan. Beberapa studi telah mengidentifikasi efek tersebut, dan didapatkan berpengaruh pada berbagai sistem organ termasuk sistem saraf. Pestisida organofosfat memiliki potensi dalam menghambat enzim *Acetylcholinesterase* (AChE) sehingga terjadi akumulasi *Acetylcholine* (ACh).^{6,7} Efek tersebut kemudian menginduksi stimulasi muskarinik dan nikotinik yang berlebihan. Oleh sebab *Acetylcholine* merupakan *neurotransmitter* saraf simpatik pada preganglion, maka stimulasi tersebut mungkin dapat menyebabkan terganggunya fungsi sistem simpatik dalam mengatur tekanan darah ketika terjadi perubahan posisi dari duduk atau berbaring ke posisi berdiri.⁸ Selain itu, paparan jangka pendek

maupun panjang juga berhubungan dengan performa neurobehavior.^{9,10}

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional yang dilakukan di daerah pertanian, Banjar Dalem, Desa Songan untuk kelompok dengan paparan pestisida organofosfat jangka panjang, sedangkan komparator diambil dari siswa SMP N 3 Bangli. Pada kelompok dengan paparan, sampel diambil sebanyak mungkin yang memenuhi kriteria penelitian selama penelitian berlangsung. Sedangkan sampel dari kelompok tanpa paparan (komparator) didapatkan dari satu kelas siswa yang dipilih secara acak dengan rentang umur yang hamper sama dengan kelompok terpapar. Total sampel terkumpul sebanyak 36 dari kelompok dengan paparan dan 39 dari kelompok tanpa terpaparan. Kemudian, sesuai perhitungan jumlah sampel yang diperlukan maka sebanyak 28 data dari masing-masing kelompok dipilih secara acak untuk dilakukan analisis.

Sejumlah lima variabel pada masing-masing sampel dilakukan pengukuran. Dua variabel untuk fluktuasi tekanan darah berupa fluktuasi sistolik dan diastolik, yang diukur dengan menghitung perubahan tekanan darah dari posisi duduk dan berdiri menggunakan sfigmomanometer. Tiga variabel untuk

performa neurobehavior berupa waktu reaksi untuk mengukur fungsi atensi, *digit symbol* untuk menilai fungsi psikomotor dan *tapping* untuk fungsi kecepatan motorik. Waktu reaksi diukur menggunakan pengukur waktu reaksi digital yang diukur sebanyak tiga kali kemudian dirata-ratakan. *Digit symbol* diukur menggunakan lembaran yang berisi digit dan simbol, hasil didapatkan dari jumlah benar pada pengisian digit sesuai simbol pada lembaran tersebut dalam 90 detik. Sedangkan variabel *tapping* diperoleh dari jumlah tepuk dalam 30 detik.

Data yang telah terkumpul kemudian dimasukkan dalam SPSS IBM 21 kemudian dilakukan analisis. Analisis dilakukan untuk mencari beda rerata hasil pengukuran variabel antara kelompok terpapar dengan komparator.

HASIL

Karakteristik sampel

Kedua kelompok sampel memiliki nilai rerata dan distribusi umur yang hampir sama. Proporsi gender pada kelompok tanpa paparan OPs lebih seimbang dibandingkan kelompok dengan paparan OPs jangka panjang. Sedangkan tempat lahir dari kelompok terpapar lebih banyak pada daerah pertanian, namun dengan hasil sebaliknya pada kelompok tanpa paparan (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik sampel

Karakteristik	Value	
	Terpapar OPs Jangka Panjang	Tanpa paparan OPs
Gender		
Laki-laki	15 (54%)	14 (50%)
Perempuan	13 (46%)	14 (50%)
<u>Umur (tahun)</u>	12,05 ± 0,53	12,50 ± 0.46
Tempat lahir		
Daerah Pertanian	24 (86%)	0(0%)
Bukan Daerah Pertanian	4 (14%)	31(100%)

Gambaran data hasil penelitian

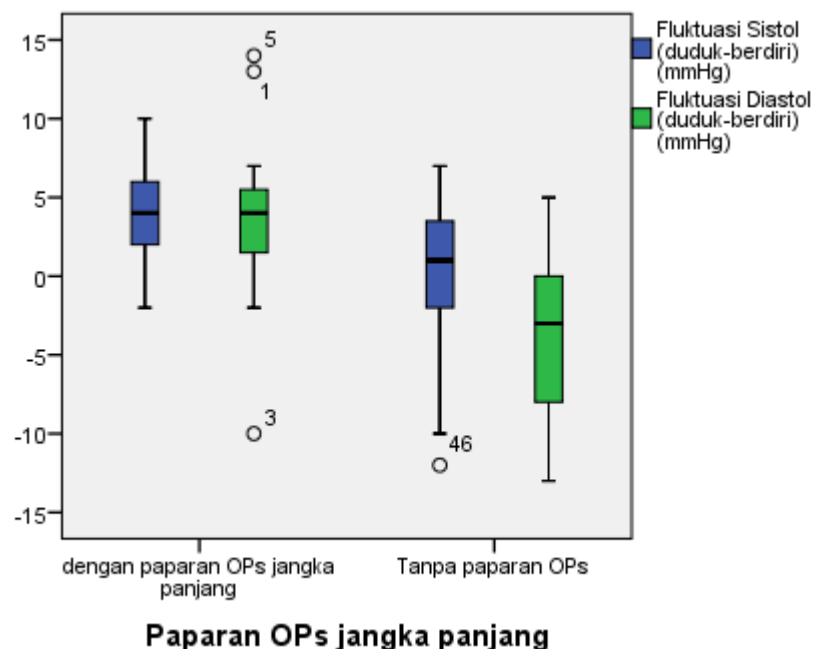
1. Fluktuasi tekanan darah

Flutuasi tekanan darah baik sistol maupun diastole pada kelompok dengan paparan OPs jangka panjang lebih besar dibandingkan dengan kelompok tanpa paparan. Median fluktuasi sistol sebesar 4 mmHg ((-2)-4 mmHg) pada kelompok dengan paparan, sedangkan pada kelompok tanpa paparan sebesar 1 mmHg

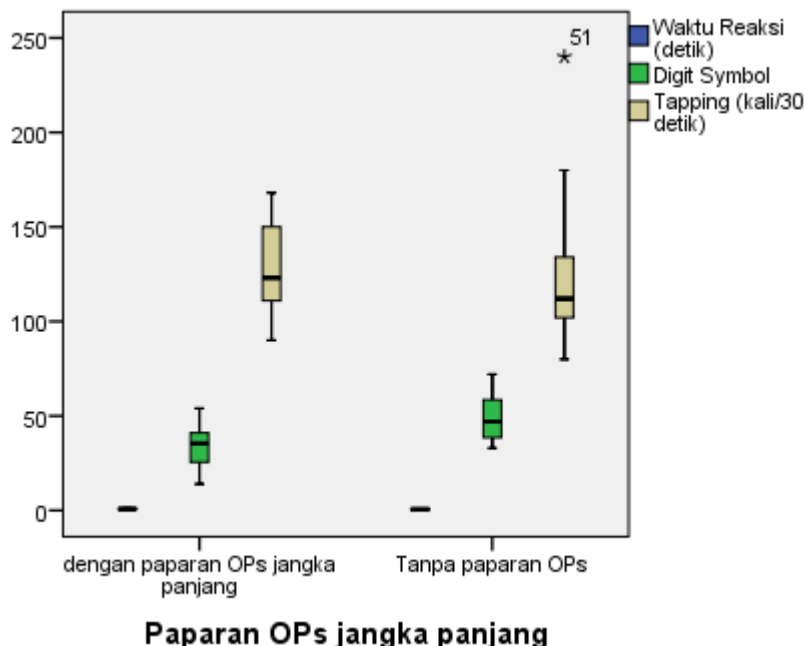
((-12)-7 mmHg). Perbedaan median yang lebih tinggi didapatkan pada fluktuasi diastol dengan median 4 mmHg ((-10)-14 mmHg) pada kelompok terpapar dan (-3) mmHg ((-13)-5 mmHg) (Gambar 1).

2. Performa neurobehavior

Performa neurobehavior diukur dengan tiga domain yaitu waktu reaksi, *digit symbol* dan *tapping*. Median waktu reaksi pada kelompok dengan paparan OPs



Gambar 1. Box plot fluktuasi tekanan darah (duduk-berdiri)



Gambar 2. *Box plot* data hasil pengukuran performa neurobehavior

jangka panjang 0,774 detik (0,447-1,149 detik) lebih panjang dibandingkan kelompok tanpa paparan dengan median 0,636 detik (0,422-0,806 detik). Sedangkan, skor *digit symbol* didapatkan lebih rendah pada kelompok terpapar dengan median 35,50 (14-54) sedangkan kelompok tanpa paparan sebesar 47 (33-72). jumlah *Tapping* per 30 detik didapatkan lebih tinggi pada kelompok terpapar dengan median 123 (90-168) *tap* sedangkan kelompok tanpa paparan 112 (80-240) *tap* (Gambar 2).

Analisis data

1. Fluktuasi tekanan darah

Hasil analisis data didapatkan rerata fluktuasi tekanan darah baik sistol maupun diastol lebih besar pada kelompok dengan paparan OPs jangka

panjang. Hasil tersebut bermakna secara statistik ($p < 0,05$) (Tabel 2).

2. Performa neurobehavior

Rerata waktu reaksi lebih panjang pada kelompok dengan paparan OPs jangka panjang dibandingkan dengan kelompok tanpa paparan. Sedangkan variabel *digit symbol* lebih tinggi pada kelompok tanpa paparan. Kedua hasil tersebut bermakna secara statistik ($p < 0,05$), sedangkan untuk variabel *tapping* data terdistribusi tidak normal dan perbedaan rerata kedua kelompok tidak signifikan. Dari hasil tersebut didapatkan bahwa performa neurobehavior (fungsi atensi dan psikomotor) lebih buruk pada kelompok dengan paparan OPs jangka panjang, namun tidak ada perbedaan yang signifikan pada kecepatan motorik.

Tabel 2. Beda rerata tekanan darah kelompok dengan paparan dan kelompok tanpa paparan pestisida OPs

Variabel	Rerata (\pm SD) (dengan paparan)	Rerata (\pm SD) (tanpa paparan)	Beda rerata	95% Confidence Interval	<i>p</i>
Fluktuasi Sistol (mmHg)	3,930 (\pm 3,219)	0,360 (\pm 4,731)	3,571	1,403 - 5,740	0,002
Fluktuasi Diastol (mmHg)	3,500 (\pm 4,856)	-3,89 (\pm 4,485)	7,393	4,888 - 9,897	0,001

Tabel 3. Beda rerata performa neurobehavior kelompok dengan paparan dan kelompok tanpa paparan pestisida OPs

Variabel	Rerata (\pm SD) (dengan paparan)	Rerata (\pm SD) (tanpa paparan)	Beda rerata	95% Confidence Interval	<i>p</i>
Waktu Reaksi (detik)	0,792 (\pm 0,186)	0,630 (\pm 0,104)	0,162	0,080 - 0,243	0,000
<i>Digit symbol (score)</i>	33,790 (\pm 10,443)	48,070 (\pm 11,198)	14,286	(-20,087) - (-8,486)	0,000
<i>Tapping (kali/30 detik)*</i>	127,640 (\pm 22,647)	123,640 (\pm 34,34)	3,536	12,050 - 19,122	0,651

* data terdistribusi tidak normal

PEMBAHASAN

Penelitian ini mengkaji tentang efek paparan pestisida OPs jangka panjang terhadap fluktuasi tekanan darah dan performa neurobehavior pada remaja. Efek tersebut diukur dari perbedaan rerata dari hasil ukur variabel pada remaja dengan paparan OPs jangka panjang dan remaja tanpa paparan. Dari hasil analisis data di atas, didapatkan hasil yang signifikan secara statistik baik pada fluktuasi tekanan darah maupun performa

neurobehavior kecuali pada domain jumlah *tapping*.

Sesuai hasil pada penelitian ini bahwa paparan pestisida OPs jangka panjang berhubungan dengan peningkatan fluktuasi tekanan darah dari posisi duduk ke posisi berdiri, namun belum ada penelitian lain yang meneliti hubungan ini sebelumnya. Sesuai pathomekanisme hipotensi orthostatik, ketika posisi tubuh berubah dari posisi berbaring atau duduk ke posisi berdiri maka akan terjadi perubahan distribusi darah. Volume darah

yang sebelumnya menempati ruang toraks pada posisi berbaring atau duduk akan turun ke ekstremitas bawah dan abdomen bawah akibat pengaruh gravitasi. Hal tersebut mengakibatkan turunnya volume preload yang kemudian menyebabkan penurunan tekanan darah. Pada kondisi normal, keadaan ini dikompensasi oleh saraf simpatik dengan meningkatkan tonus vaskular sehingga fluktuasi tekanan darah tidak terlalu tinggi.^{11,12} Preganglion dari saraf simpatik ini memiliki neurotransmitter berupa ACh.⁸ Selain itu, rangsang simpatis akan menstimulasi kelenjar adrenal untuk mensekresi hormone adrenalin dan noradrenalin untuk meningkatkan tekanan darah.¹³ Sifat OPs sebagai AChE inhibitor menyebabkan akumulasi ACh sehingga terjadi efek neurotoksik.¹⁴ Efek OPs pada nervus simpatik ini mungkin menjelaskan fluktuasi tekanan darah pada remaja dengan paparan OPs jangka panjang lebih tinggi dibandingkan remaja yang tanpa paparan OPs seperti pada hasil penelitian ini.

Studi pada tikus, mendemonstrasikan bahwa terjadi peningkatan konsentrasi *Nitric Oxide (NO)* pada plasma dan aorta tikus yang dipapar dengan *chlorpyrifos* (salah satu OPs) selama delapan minggu. NO ini yang bersifat sebagai vasodilator mungkin berhubungan peningkatan fluktuasi tekanan darah.¹⁵ Selain itu, terjadi penurunan kekakuan (*stiffness*) dan kekuatan (*strength*) aorta dalam melawan tekanan pada tikus yang terpapar OPs selama 3 bulan. Hal tersebut berhubungan dengan penurunan jumlah dan disorganisasi dari serat elastik dan kolagen ada dinding aorta tersebut.¹⁶ Gordon dan pados mendapatkan terjadi peningkatan tekanan darah pada tikus yang dipapar dengan *chlorpyrifos*.¹⁷ Studi pada anak usia sekolah dengan riwayat maternal terpapar OPs pada

masa prenatal juga memiliki tekanan darah lebih tinggi dibandingkan tanpa paparan.⁹ Namun studi-studi tersebut hanya mengkaji hubungan paparan terhadap tekanan darah, bukan fluktuasi tekanan darah seperti pada penelitian ini. Paparan OPs jangka panjang secara signifikan mempengaruhi performa neurobehavior, hasil ini sebanding dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan pada remaja dan dewasa, walaupun hasil signifikan hanya pada kelompok wanita.¹⁸ *Systematic review* mendapatkan sebanyak 26 dari total 27 studi yang direview menunjukkan hubungan paparan OPs dengan keterlambatan perkembangan neurobehavior pada anak. Hubungan tersebut terutama disebabkan oleh paparan prenatal pada maternal.¹⁹ Hasil tersebut mungkin menjelaskan bahwa buruknya performa neurobehavior pada penelitian ini bukan hanya disebabkan oleh paparan OPs jangka panjang, namun juga akibat paparan pada periode prenatal karena sebagian besar dari kelompok dengan paparan pada penelitian ini lahir di daerah pertanian. Pada anak usia sekolah dengan riwayat paparan OPs pada masa prenatal berhubungan dengan keterlambatan sekitar 1,5-2 tahun dalam perkembangan neurobehavior.⁹ Rentang waktu paparan OPs yang dibutuhkan sampai terjadi defisit performa neurobehavior sekitar 10 tahun atau lebih.¹⁰ Dengan demikian, defisit performa neurobehavior pada penelitian ini mungkin disebabkan oleh paparan prenatal atau akibat paparan jangka panjang atau keduanya karena semua subjek pada penelitian ini sudah berumur lebih dari 10 tahun.

Waktu reaksi pada penelitian ini ditemukan lebih buruk pada remaja dengan paparan OPs jangka panjang, Hasil ini sebanding dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan pada remaja

dan dewasa serta studi khusus pada populasi aplikator pestisida.^{18,20} Penelitian lain menunjukkan hubungan negatif antara titer metabolite OPs dengan waktu laten, perbedaan hasil ini mungkin karena faktor prediktor pada penelitian tersebut adalah titer metabolite yang lebih mengarah pada paparan akut serta penelitian dilakukan pada usia anak.²¹ Keterlambatan fungsi psikomotor yang dinilai dengan *digit symbol* pada remaja sebanding dengan beberapa penelitian lain.^{9,18} Tidak hanya usia remaja dan dewasa, keterlambatan ini juga terjadi pada manula yang menggunakan *ethoprop and malathion* (OPs).²² Studi kohort pada maternal dengan titer metabolite OPs lebih tinggi pada trimester dua dan tiga berhubungan keterlambatan fungsi intelektual setelah anak berusia tujuh tahun. Keterlambatan tersebut diduga akibat sifat OPs sebagai AChE inhibitor berperan pada defisit skill kognitif tersebut.²³ Dengan demikian defisit psikomotor akibat paparan OPs terjadi pada semua kelompok umur. Namun, Fiedler *et al* mendapatkan tidak ada perbedaan pada hasil *digit symbol test* antara kelompok terpapar dan tidak terpapar. Perbedaan hasil tersebut mungkin disebabkan oleh perbedaan cara analisis yang menggunakan *time latency* dari hasil *digit symbol test* tersebut.²¹ Pada penelitian ini didapatkan tidak terdapat perbedaan fungsi kecepatan motorik yang dinilai dengan *tapping* pada paparan OPs. Hal ini disebabkan oleh usia pada penelitian ini masih relatif muda, sedangkan penurunan kecepatan motorik terjadi setelah 20 tahun terpapar.¹⁰ Namun penelitian pada kelompok *ageing* yang terpapar *disulfoton* dan *ethoprop* jangka panjang terjadi defisit kecepatan motorik.²² Dari studi-studi tersebut didapatkan bahwa waktu yang dibutuhkan sampai terjadi

defisit kecepatan motorik lebih panjang (lebih dari 20 tahun).

Pathomekanisme defisit performa neurobehavior pada paparan OPs jangka panjang mungkin karena sifat OPs yang mampu memodulasi sistem saraf. Substansi OPs yang memiliki efek kolinergik dan mampu melewati sawar darah otak mungkin berkontribusi dalam keterlambatan perkembangan neurobehavior.^{6,14} Selain efek kolinergik OPs juga mampu mempengaruhi kontrol replikasi, differensiasi dan apoptosis sel sehingga memengaruhi perkembangan sel tersebut.⁷

Secara umum hasil penelitian ini sebanding dengan hasil penelitian sebelumnya namun pada penelitian ini tidak dilakukan pengukuran titer biomarker serta jenis OPs yang digunakan sebagai data kuantitas tingkat toksisitas. Rentang data juga lebih lebar dibandingkan penelitian lain karena dengan jumlah sampel yang terbatas. Selain itu, pengukuran variabel tekanan darah dilakukan dengan menggunakan beberapa sfigmomanometer raksa, sehingga bias hasil pengukuran mungkin saja terjadi. Pengukuran fluktuasi tekanan darah dan hubungannya dengan paparan OPs jangka panjang merupakan kelebihan dari penelitian ini, karena belum ditemukan ada penelitian yang serupa sebelumnya sehingga hasil ini bisa digunakan sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya.

SIMPULAN

Fluktuasi tekanan darah baik sistol maupun diastole lebih besar pada remaja dengan paparan pestisida OPs jangka panjang dibandingkan remaja tanpa paparan pestisida. Performa neurobehavior, atensi dan psikomotor lebih buruk pada remaja yang terpapar. Namun, tidak terdapat perbedaan

kecepatan motorik diantara kedua kelompok.

DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Pusat Statistik (BPS). Distribusi Presentase Penduduk Menurut Provinsi 2000-2014. (2010). [diakses 11 Januari 2016]: diunduh dari: www.bps.go.id
2. Ameriana, M.. Perilaku Petani Sayur dalam Menggunakan Pestisida Kimia. *J. Hort.* 2008; 18(1):95-106.
3. Saowanee, N., Nutta, T., Nutta, S., Sumana, S., and Mark, R.. Household Pesticide Use in Agricultural Community, Northeastern Thailand. *Journal of Medicine and Medical Sciences* 2012; 3(10):pp. 631 -637.
4. Bouchard, M.F., Chevrier, J., Harley, K.G., Kogut K., Vedar N., Caderon N., Trujillo C, Jhonson C, Bradman A Barr DB, and Eskenazi B. Prenatal Exposure to Organophosphate Pesticides and IQ in 7-Year Old Children. *Environmental Health Perspectives* 2011: pp 1-33
5. Hernández, A.F., Parrón, T., Tsatsakis A.M., Requena M., Alarcón R, Guarnido O.L.. Toxic Effects of Pesticide Mixtures at a Molecular Level: Their Relevance to Human Health. *Toxicology* 2012.
6. Eskenazi, B., Marks, A.R., Bradman A., Harley, K., Barr, D.B., Johnson, C., et al. Organophosphate Pesticide Exposure and Neurodevelopment in Young Mexican-American Children. *Environmental Health Perspective* 2007;115 (5):791-798.
7. Androustopoulos, V. P., Hernandez, A. F., Liesivuori, J., & Tsatsakis, A. M. A mechanistic overview of health associated effects of low levels of organochlorine and organophosphorous pesticides. *Toxicology* 2013;307:89–94.
8. Baehr, M., and Frotscher, M. Duus' Topical Diagnosis in Neurology. 4th ed. New York: Thieme. 2005;pp 2-6.
9. Harari, R., Julvez, J., Murata, K., Barr, D., Bellinger, D. C., Debes, F., et al. Neurobehavioral deficits and increased blood pressure in school-age children prenatally exposed to pesticides. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118(6): 890–896.
10. Kamel, F., Rowland, A. S., Park, L. P., Anger, W. K., Baird, D. D., Gladen, B. C., et al. Neurobehavioral performance and work experience in Florida farmworkers. *Environmental Health Perspectives* 2003.;111(14):1765–1772.
11. Grubb, B.P., Kanjwal, Y., Karabin, B., Imran, N. *Clinical medicine: cardiology* 2008;(2):279-291.
12. Robertson, D. The Pathophysiology and Diagnosis of Orthostatic Hypotension. *Clin Auton Res* 2008.; 18 (suppl. 1):2-7
13. Subramaniam V.. Hubungan antara Stres dan Tekanan darah Tinggi pada Mahasiswa. *Intisari Sains Medis.* 2015; 2(1): 4-7.
14. Elersek, T. and Filipic M.. Organophosphorous Pesticides - Mechanisms of Their Toxicity, Pesticides - The Impacts of Pesticides Exposure, Prof. Margarita Stoytcheva (Ed.). InTech Europe (2011); pp 243-260. [diakses 1 Januari 2016]: diunduh dari: <http://www.intechopen.com/books/pesticides-the-impacts-of-pesticides-exposure/organophosphorous-pesticides-mechanisms-of-their-toxicity>.
15. Yildirim, E., Baydan, E., Kanbur, M., Kul, O., Çınar, M., Ekici, H., & Atmaca, N.. The effect of chlorpyrifos on isolated thoracic

- aorta in rats. *BioMed Research International*, 2013.
16. Tuna BG, Ozturk N, comelekoglu U and Yilmaz BC. Effect of Organophosphate Insecticide on Mechanical Properties of Rats Aorta. *Physiol Res* 2011. 60:39-46.
 17. Gordon CJ, and Padnos BK. Prolonged Elevation in Blood Pressure in the unrestrained rat expose to chlorpyrifos. *Toxicology* 2000; 146 (1): 1-13.
 18. Rohlman, D. S., Lasarev, M., Anger, W. K., Scherer, J., Stupfel, J., & McCauley, L. Neurobehavioral Performance of Adult and Adolescents Agricultural Workers. *NeuroToxicology* 2007;28(2), 374–380
 19. Quezada, M.T.M., Lucero, B.A., Barr, D.B., Steenland, K., Levy K., Ryan, P.B. Neurodevelopmental Effects in Children Associated with Exposure to Organophosphate Pesticides: A Systematic Review. *Neurotoxicology* 2013; 39: 158–168.
 20. Ismail AA, Abdel-Rasoul G, Lasarev M., Hendy O & Olson J. R.. Characterizing exposure and neurobehavioral performance in Egyptian adolescents pesticide applicators. *Brain Metab Dis* 2014; 29(3):845–855.
 21. Fielder N, Rohitrattana J, Siriwong W, Suttiwan P, Strickland PO, Ryan PB, *et al.*. Neurobehavioral Effect of Exposure to Organophosphate and Pyrethroid Pesticide among Thai Children. *Neurotoxicology* 2015; 48:90-99.
 22. Starks SE, Gerr F, Kamel F, Lynch CF, Jones MP, Alavanja *et al.*. Central Nervous System Function and Organophosphate Insecticide Use among pesticide applicator in the agricultural heathy study. *Neurotoxicological Teratol* 2012; 34(1);168-176.
 23. Suarez-Lopez, J. R., Himes, J. H., Jacobs, D. R., Alexander, B. H., & Gunnar, M. R.. Acetylcholinesterase activity and neurodevelopment in boys and girls. *Pediatrics* 2013; 132(6),e1649-58.