

## Biomonitoring Paparan Pestisida Organofosfat pada Pekerja Pertanian

Liem Jen Fuk

Departemen Kesehatan dan Keselamatan Kerja, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan  
Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia  
Alamat Korespondensi: [lim.fuk@ukrida.ac.id](mailto:lim.fuk@ukrida.ac.id)

### Abstrak

Untuk mengendalikan organisme pengganggu, kegiatan pertanian pada umumnya menggunakan pestisida secara rutin diantaranya insektisida organofosfat (OP). Oleh karenanya, para pekerja di sektor pertanian terutama mereka yang bertugas mengaplikasikan pestisida akan terpajan dengan OP dalam jumlah tertentu dan berisiko mengalami dampak kesehatan. Penilaian paparan bahan kimia atau efeknya dengan mengukur kandungan bahan kimia tersebut, dalam hal ini paparan OP, dapat dilakukan melalui biomonitoring. Pemilihan biomarker, matrik biologis, dan waktu pengambilan spesimen merupakan faktor penting yang harus direncanakan dengan cermat mengingat bahwa keberadaan biomarker paparan OP sangat dipengaruhi oleh proses metabolisme toksikan. Mekanisme toksisitas organofosfat (OP) telah diketahui secara luas yaitu berlangsung melalui penghambatan enzim asetilkolinesterase (AChE). Sehubungan dengan hal tersebut, pemeriksaan paparan pestisida OP umumnya terbatas pada pemeriksaan asetilkolinesterase (AChE) maupun butirilkolinesterase (BChE) yang memberikan informasi mengenai keberadaan paparan OP namun tidak secara spesifik menunjukkan agen penyebabnya. Artikel ini membahas informasi mengenai parameter monitoring biologis yang dapat dilakukan untuk menilai paparan pestisida OP pada pekerja di sektor pertanian.

**Kata Kunci:** biomarker paparan, CYP2B6, CYP2C19, paraoksonase-1, toksisitas

### *Biomonitoring of Organophosphate Pesticide Exposure among Agricultural Workers*

#### **Abstract**

*Agricultural activities generally use pesticides routinely, including organophosphate insecticides (OP) to control pests. Therefore, workers in the agricultural sector, especially pesticide applicators, are exposed to certain amounts of OP and are likely to develop certain risks that may impact their health. Assessment of OP exposure, can be done through biomonitoring. The selection of biomarkers, biological matrices, and specimen collection time are important factors that must be carefully planned considering that the presence of OP exposure biomarkers is strongly influenced by the toxic metabolic process. The toxicity mechanism of organophosphate pesticides is inhibition of acetylcholinesterase (AChE). In this regard, examination of OP exposure is generally limited to measuring the acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) which provides information on the presence of OP exposure but does not specifically indicate the causative agent. This article discusses information on biological monitoring parameters to assess OP pesticide exposure to workers in the agricultural sector.*

**Keywords:** biomarker of exposure, CYP2B6, CYP2C19, paraoxonase-1, toxicity

#### **How to Cite :**

Liem JF. Biomonitoring Paparan Pestisida Organofosfat pada Pekerja Pertanian. J. Kdkt Meditek.2021;27(1): 88-94. Available from: <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Meditek/article/view/1967>. DOI: <https://doi.org/10.36452/jkdoktmeditek.v27i1.1967>

## Pendahuluan

Pertanian adalah salah satu sektor penting dalam perekonomian Indonesia. Pada tahun 2018 di Indonesia tercatat lebih dari 33 juta orang berprofesi sebagai petani dengan sekitar 24% diantaranya merupakan petani perempuan.<sup>1</sup> Untuk mengendalikan organisme pengganggu, kegiatan pertanian di Indonesia pada umumnya menggunakan pestisida secara rutin. Oleh karenanya, dalam kesehariannya para pekerja di sektor pertanian akan terpajan dengan pestisida terutama yang bertugas untuk menyemprot pestisida (*pesticide applicators*).

Pestisida organofosfat (OP) merupakan kelompok insektisida yang telah digunakan secara luas dalam bidang pertanian. Pada tahun 2015, OP merupakan insektisida dengan penggunaan terbesar di seluruh dunia dengan 40% diantaranya merupakan klorpirifos (CPF).<sup>2</sup> Belum ada data resmi mengenai jumlah penggunaan insektisida OP di Indonesia, namun berdasarkan Kementerian Pertanian Republik Indonesia diketahui bahwa terdapat peningkatan jumlah pestisida terdaftar dari 2605 merk pada tahun 2010 menjadi 3207 pestisida pada tahun 2016 dengan insektisida, herbisida dan fungisida merupakan jenis terbanyak dalam daftar tersebut.<sup>3</sup>

Dalam survei pada petani bawang, cabai dan padi pada 3 kecamatan di Kabupaten Tegal didapatkan bahwa jenis pestisida terbanyak yang digunakan adalah insektisida klorpirifos, profenofos, dan alfametrin. Sebanyak 75% petani menggunakan pestisida dengan frekuensi penyemprotan 1-2 kali seminggu, 73% petani menggunakan antara 3-5 jenis pestisida, dan 70% petani mencampur 2-3 jenis pestisida pada setiap penyemprotan.<sup>4</sup> Petani di Jawa Tengah sedikitnya menggunakan 2 jenis pestisida dalam setiap kegiatan penyemprotan. Insektisida merupakan jenis pestisida yang paling banyak digunakan yaitu oleh 73,7% petani dengan 70% diantaranya merupakan jenis organofosfat, piretroid, dan karbamat.<sup>5</sup> Dengan kondisi tersebut bila ditambah dengan perilaku atau cara kerja menggunakan pestisida secara tidak aman, petani berpotensi terpajan dosis pestisida yang lebih tinggi dari yang seharusnya dan dapat diikuti oleh risiko gangguan kesehatan yang lebih besar.

Pajanan pestisida dapat mengakibatkan munculnya berbagai gangguan kesehatan dan sangat dipengaruhi oleh jenis bahan aktif yang terkandung di dalamnya. Terlepas dari adanya keterbatasan dalam sejumlah studi epidemiologis

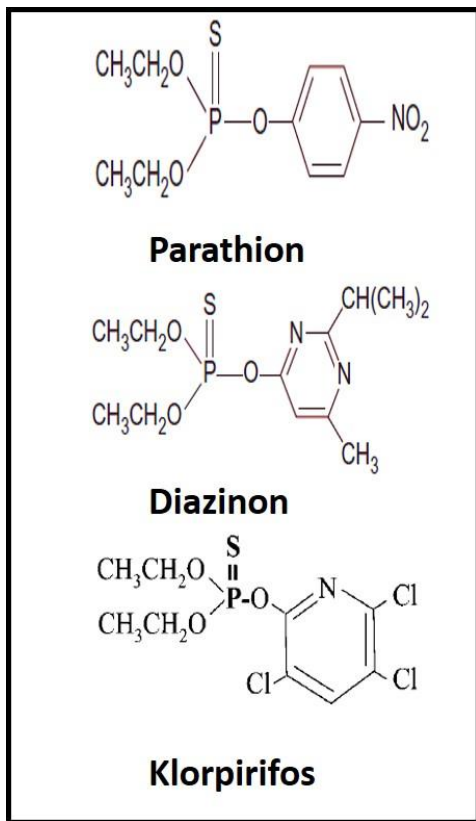
yang dilakukan sehingga menimbulkan banyak hambatan dalam mempelajari hubungan antara efek kesehatan dan pajanan pestisida pada petani dan pekerja pertanian, konsekuensi kesehatan yang dialami oleh populasi ini ternyata terkait dengan pajanan pestisida.<sup>6</sup> Golongan OP seperti *malathion*, *parathion*, diazinon, dimetoat, CPF mempunyai target utama pada sistem saraf pusat dan perifer melalui hambatan aktifitas enzim kolinesterase, namun pajanan tersebut juga diketahui berhubungan dengan gangguan metabolisme protein selular, gangguan kardiovaskular, sistem reproduksi, dan hormonal, yang pada umumnya tidak diketahui secara dini.<sup>7,8</sup>

Pemeriksaan pajanan pestisida OP umumnya hanya terbatas pada pemeriksaan asetilkolinesterase (AChE) maupun butirilkolinesterase (BChE) yang tidak secara spesifik menunjukkan agen/jenis OP penyebabnya, sehingga dapat menimbulkan ketidakakuratan pengambilan keputusan dalam pengendalian pajanan. Artikel ini membahas informasi mengenai parameter monitoring biologis yang dapat dilakukan untuk menilai pajanan pestisida organofosfat pada pekerja di sektor pertanian.

## Biometabolisme Organofosfat

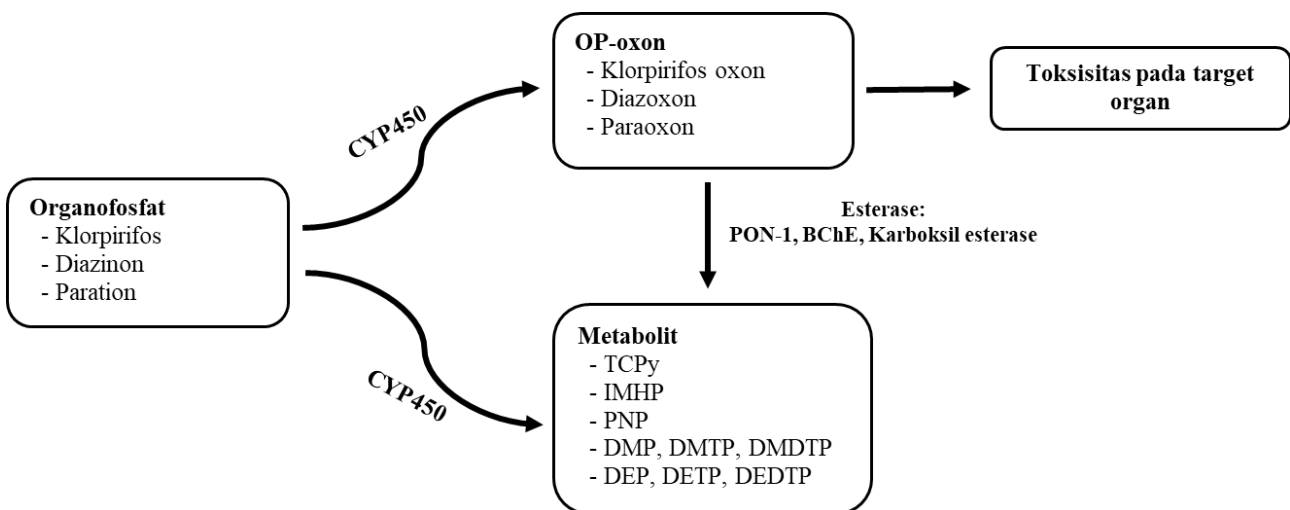
Secara umum, pajanan OP dapat terjadi melalui jalur inhalasi, kontak kulit maupun ingesti. Petani dapat terpajan OP melalui sejumlah aktifitas diantaranya menyiapkan, mencampur, menuang, dan menyemprotkan pestisida serta pada aktifitas pembersihan peralatan setelah digunakan. Beberapa aktifitas lain seperti memasuki kembali lahan yang baru disemprot, perawatan serta memanen tanaman juga berpotensi menyebabkan pajanan OP pada petani.<sup>9</sup>

Paration, diazinon, dan klorpirifos (Gambar 1) merupakan insektisida golongan OP yang umum digunakan pada sektor pertanian. Mekanisme aksi insektisida sangat bergantung kepada struktur kimianya yang tentu juga menentukan karakteristik toksikologinya. Telah diketahui dengan baik bahwa toksisitas utama OP berlangsung melalui penghambatan enzim asetilkolinesterase (AChE), enzim yang bertanggung jawab dalam hidrolisis asetilkolin menjadi kolin dan asam asetat, dan oleh karenanya hambatan pada enzim ini menyebabkan berlimpahnya asetilkolin pada sinaps neuronal dan pada sambungan neuromuskular dan kemudian mengakibatkan overstimulasi reseptor muskarinik dan nikotinik.<sup>10,11</sup>



Gambar 1. Struktur Kimia OP: *Parathion*, *Diazinon*, dan *Klorpirifos*, Diadaptasi dari Chambers *et al.* (2010)<sup>12</sup>

Tingkat toksisitas OP pada dasarnya dihasilkan dari keseimbangan aktivasi dan detoksifikasi pada proses metabolisme xenobiotik (Gambar 2). Bioaktivasi OP terjadi melalui reaksi oksidatif desulfurasi yang difasilitasi oleh sejumlah enzim sitokrom P-450 (CYP450) membentuk metabolit oxon yang aktif untuk kemudian menimbulkan efek inhibisi pada AChE sebagai target utama toksisitas OP. Pada sisi lain proses detoksifikasi dapat berlangsung melalui jalur metabolisme yang dimediasi oleh sejumlah enzim diantaranya adalah CYP450, paraoksonase-1 (PON-1), asetilkolinesterase (AChE), dan butirilkolinesterase (BChE).<sup>13,14</sup> Pemahaman atas proses biometabolisme inilah yang kemudian menjadi dasar pemilihan penanda biologis pada pajanan OP.



Gambar 2. Skema Biometabolisme OP, Diadaptasi dari Timchalk (2010)<sup>15</sup>

### Biomonitoring Pajanan OP

Monitoring biologis atau disingkat dengan biomonitoring didefinisikan sebagai sebuah metode untuk menilai pajanan bahan kimia atau efeknya dengan mengukur kandungan bahan kimia tersebut, metabolitnya, produk reaksinya atau

penanda kerentanan dalam spesimen biologis diantaranya melalui spesimen darah, urin, rambut maupun matrik lainnya. Berdasarkan definisi tersebut biomarker yang dipergunakan dalam biomonitoring dapat diklasifikasikan ke dalam tiga jenis yaitu biomarker pajanan, efek, dan kerentanan.<sup>16,17</sup> Biomarker pajanan merupakan

penanda keberadaan substansi kimia atau metabolitnya dalam jaringan atau cairan tubuh; biomarker efek memberikan gambaran mengenai perubahan parameter biokimiawi, fisiologis atau parameter lain yang ditimbulkan sebagai akibat pajanan substansi kimia tertentu; sementara itu biomarker kerentanan merefleksikan karakteristik internal dari suatu organisme yang menyebabkan organisme tersebut lebih rentan terhadap terjadinya dampak negatif akibat pajanan substansi kimia tertentu.<sup>17</sup> Mengingat bahwa keberadaan biomarker pajanan sangat dipengaruhi oleh proses metabolisme toksikan, maka pemilihan biomarker, matrik biologis, dan waktu pengambilan spesimen merupakan faktor penting yang harus direncanakan dengan cermat.

Berdasarkan skema pada Gambar 2 di atas, telah diketahui bahwa OP-oxon menimbulkan efek inhibisi pada AChE sebagai target utama toksisitas OP, oleh karenanya penurunan aktifitas hidrolisis *red blood cell* (RBC-AChE) merupakan indikator terjadinya toksisitas dan sejauh ini selalu digunakan sebagai biomarker pajanan dan efek.<sup>13,18</sup> Butirilkolinerase (BChE) atau juga dikenal sebagai *pseudocholinesterase* ditemukan pada jaringan manusia dalam jumlah yang berlimpah, disintesis di liver dan merupakan target dari ikatan OP-oxon sehingga memiliki fungsi fisiologis yang penting dalam mekanisme toksisitas OP sekaligus dapat bertindak sebagai biomarker pajanan OP sama halnya seperti RBC-AChE. BChE berperan sebagai *scavenger* dengan terikat pada organofosfat dan memberi efek proteksi dengan mencegah toksisitas akibat inhibisi AChE. Organofosfat tertentu seperti CPF berikatan lebih efektif dengan BChE dibandingkan dengan AChE.<sup>18-20</sup> Kedua biomarker ini, AChE dan BChE telah digunakan secara luas sebagai penanda pajanan OP.

Paraoksonase-1 merupakan anggota dari famili enzim paraoksonase yang terdiri atas PON-1, PON-2 dan PON-3.<sup>21,22</sup> Dari 3 enzim paraoksonase, hanya PON1 yang memiliki aktifitas esterase dan berperan dalam reaksi hidrolisis beberapa jenis pestisida organofosfat diantaranya diazoxon, klorpirifos-oxon dan paraoxon yang berturut-turut merupakan metabolit aktif diazinon, klorpirifos dan paration.<sup>20,23</sup> Hasil dari detoksifikasi OP-oxon oleh PON-1 dapat berupa metabolit spesifik yang siap untuk dieksresikan melalui urin seperti seperti 2-isopropil-4-metil-6-hidroksipirimidin (IMHP); 3,5,6-trikloro-2-piridinol (TCPy); dan p-nitrofenol (PNP) dalam urin yang berturut-turut merupakan metabolit dari diazinon, CPF, dan parathion<sup>15,24-26</sup>, maupun derivat dari *dialkyl phosphate* (DAP) yang

merupakan metabolit non-spesifik dari organofosfat yaitu *dimethyl phosphate* (DMP), *dimethyl thiophosphate* (DMTP), *dimethyl dithiophosphate* (DMDTP), *diethyl phosphate* (DEP), *diethyl thiophosphate* (DETP), *diethyl dithiophosphate* (DEDTP).<sup>27-29</sup>

Dalam konteks biomonitoring pajanan, OP sebagai salah satu substansi kimia yang dengan cepat mengalami metabolisme dalam tubuh akan sulit sekali untuk dideteksi baik kadar bahan induknya maupun kadar dalam bentuk oxon. Oleh karenanya biomonitoring pajanan terhadap OP dapat dilakukan dengan mengidentifikasi sejumlah metabolit yang umumnya ditemukan dalam urin. Di saat AChE maupun BChE hanya memberikan informasi mengenai keberadaan pajanan OP, pemeriksaan metabolit spesifik diantaranya IMHP, TCPy, dan PNP dapat memberikan informasi mengenai jenis OP yang memajani petani. Kendati demikian, ketiadaan nilai rujukan atas biomarker ini dapat menimbulkan kesulitan dalam menginterpretasi hasil pemeriksaannya. Untuk itu, dalam mengoptimalkan pemanfaatan hasil biomonitoring pajanan OP, pemeriksaan dapat dilakukan secara berkala untuk kemudian dianalisis perubahan nilainya relatif terhadap *baseline* dan antar waktu.

### Biomarker Kerentanan

Polimorfisme genetik pada gen pengkode enzim yang berperan dalam metabolisme xenobiotik, baik dalam proses bioaktivasi maupun detoksifikasi, dapat menyebabkan perbedaan respon individu terhadap xenobiotik tersebut. Dengan kata lain, keberadaan variasi genetik ini dapat merubah efek yang terjadi akibat pajanan pestisida pada individu berupa dampak protektif atau sebaliknya meningkatkan kerentanannya.<sup>24,30,31</sup> Jenis variasi genetik yang paling umum ditemukan pada manusia adalah *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) dengan rerata kemunculan 1 diantara 1000 nukleotida.<sup>32</sup> Beberapa gen yang dapat dipertimbangkan untuk menjadi biomarker kerentanan pajanan OP sehubungan dengan aktifitas fungsionalnya pada proses biotransformasi OP adalah gen PON-1, CYP2B6 dan CYP2C19.

Sejauh ini telah didapatkan sekitar 400 *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) pada gen PON1 namun hanya beberapa yang telah diketahui memiliki dampak signifikan pada ekspresi gen PON1. Terdapat 2 polimorfisme utama pada PON1 yaitu SNPs Q192R yang memengaruhi efisiensi reaksi katalisis dalam metabolisme pestisida dan

SNPs L55M yang memengaruhi perubahan kadar dan stabilitas protein PON1 pada plasma sehingga aktifitas enzimatisnya menjadi tidak efisien.<sup>21,22,33,34</sup>

Sejumlah protein yang berperan dalam katalisis biotransformasi xenobiotik juga dikode oleh gen sitokrom P450 (CYP). Terdapat 57 gen CYP fungsional dengan 12 gen diantaranya mengkode enzim yang bertanggung jawab atas lebih dari 75% oksidasi fase I.<sup>30,35,36</sup> Polimorfisme pada gen CYP dapat memengaruhi ekspresi enzim CYP dalam bentuk peningkatan atau penurunan aktivitas metabolismenya. Terdapat sejumlah gen CYP yang sangat polimorfik dan memiliki efek fungsional yang signifikan dalam metabolisme sejumlah obat dan xenobiotik termasuk pestisida organofosfat diantaranya adalah CYP2B6 dan CYP2C19.<sup>30,37</sup> Salah satu peran CYP2B6 dan CYP2C19 dalam metabolisme OP dapat ditemukan pada pajanan CPF. Keduanya memiliki porsi peran pada tingkat tertentu dalam bioaktivasi dan detoksifikasinya yaitu CYP2B6 berperan terutama pada reaksi desulfurisasi CPF membentuk CPF-oxon sementara CYP2C19 pada reaksi dearilasi (detoksifikasi) CPF menjadi TCPy.<sup>38</sup> Implikasi dari adanya SNPs pada kedua gen ini adalah pengaruhnya terhadap aktifitas AChE/ BChE melalui peningkatan atau penurunan ekspresi gen tersebut, individu dengan ekspresi CYP2B6 yang tinggi dan CYP2C19 yang rendah akan lebih rentan mengalami dampak pajanan.

Untuk mengurangi dampak pajanan yang ditimbulkan oleh pajanan OP, petani perlu memperoleh pelatihan dan pendampingan mengenai cara penggunaan pestisida yang aman dan benar secara berkala, termasuk tentang penggunaan pakaian kerja yang layak dan alat pelindung diri yang tepat.

## Penutup

Penggunaan pestisida masih sangat dibutuhkan dalam sektor pertanian dan kondisi ini masih akan terus ada di masa yang akan datang. Akan tetapi penggunaan pestisida dalam jumlah besar dan tidak terkendali akan menimbulkan permasalahan kesehatan bagi pekerja, komunitas dan lingkungan. Mengingat bahwa pajanan okupasi yang terjadi pada pekerja pertanian umumnya berupa pajanan kronis dalam dosis rendah yang secara konsisten terus berlangsung, maka dampak kesehatan yang berpotensi ditimbulkannya cenderung terabaikan dan tidak dapat terdeteksi dini. Melalui kegiatan biomonitoring yang tepat dengan pemilihan biomarker yang sesuai akan bermanfaat dalam

deteksi dini dan penegakan diagnosis penyakit akibat kerja (PAK) sehingga dapat dilanjutkan dengan upaya-upaya pengendalian pajanan di tempat kerja yang adekuat. Biomonitoring pajanan OP dapat dilakukan terhadap biomarker AChE dan BChE yang akan memberikan informasi mengenai keberadaan pajanan OP, hingga pemeriksaan metabolit spesifik diantaranya IMHP, TCPy, dan PNP.

## Daftar Pustaka

1. Indonesia BPS. Hasil survey pertanian antar sensus (SUTAS) 2018. Jakarta: BPS; 2018.
2. Casida JE, Bryant RJ. The ABCs of pesticide toxicology: amounts, biology, and chemistry. *Toxicol Res (Camb)*. 2017;6(6):755-63.
3. Pestisida pertanian dan kehutanan tahun 2016: Direktorat Pupuk dan Pestisida Kementerian Pertanian RI; 2016. Disitasi dari Direktorat Pupuk dan Pestisida Kementerian Pertanian RI, pada tanggal 18 Oktober 2020.
4. Hidayat F, Khamidi T, Wiyono S. Pengetahuan, sikap, dan tindakan petani di Kabupaten Tegal dalam penggunaan pestisida dan kaitannya dengan tingkat keracunan terhadap pestisida. *Jurnal Bumi Lestari*. 2010;10(1):1-12.
5. Ardiwinata AN, Nursyamsi D. Residu pestisida di sentra produksi padi di Jawa Tengah. *Pangan*. 2012;21(1):39-58.
6. Dhananjayan V, Ravichandran B. Occupational health risk of farmers exposed to pesticides in agricultural activities. *Current Opinion in Environmental Science & Health*. 2018;4:31-7.
7. Ventura C, Nieto MR, Bourguignon N, Lux-Lantos V, Rodriguez H, Cao G, *et al*. Pesticide chlorpyrifos acts as an endocrine disruptor in adult rats causing changes in mammary gland and hormonal balance. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;156:1-9.
8. Shrestha S, Parks CG, Goldner WS, Kamel F, Umbach D, Ward M, *et al*. Pesticide use and incident hypothyroidism in pesticide applicators in the agricultural health study. *Environ Health Perspect*. 2018;126(9):1-12.
9. Gangemi S, Miozzi E, Teodoro M, Briguglio G, De Luca A, Alibrando C, *et al*. Occupational exposure to pesticides as a possible risk factor for the development of chronic diseases in humans (Review). *Mol Med Rep*. 2016;14(5):4475-88.

10. Costa LG, Aschner M. Toxicology of pesticides. Reference Module in Biomedical Sciences 2014.
11. Langman LJ, Bechtel LK, Meier BM, Holstege C. Clinical toxicology. In: Rifai N, editor. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 6th ed: Elsevier Health Sciences; 2018.
12. Chambers JE, Meek EC, Chambers HW. The Metabolism of organophosphorus insecticides. In: Krieger R, editor. Hayes' handbook of pesticide toxicology. 3rd ed: Elsevier Science & Technology; 2010.
13. Ting D. Findings on the health effects of chlorpyrifos relevant to its identification as a toxic air contaminant. Office of Environmental Health Hazard Assessment California Environmental Protection Agency; 2017.
14. Foxenberg RJ, Ellison CA, Knaak JB, Ma C, Olson JR. Cytochrome P450-specific human PBPK/PD models for the organophosphorus pesticides: chlorpyrifos and parathion. *Toxicology*. 2011;285(1-2):57-66.
15. Timchalk C. Organophosphorus insecticide pharmacokinetics. In: Krieger R, editor. Hayes' handbook of pesticide toxicology. 3rd ed: Elsevier Science & Technology; 2010.
16. Klaassen CD, Watkins JB. Casarett & Doull's Essentials of toxicology. 3rd ed. Klaassen CD, Watkins JB, editors: The McGraw-Hill Companies; 2015.
17. WHO. Human biomonitoring: facts and figures. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2015.
18. Eaton DL, Daroff RB, Autrup H, Bridges J, Buffler P, Costa LG, et al. Review of the toxicology of chlorpyrifos with an emphasis on human exposure and neurodevelopment. *Crit Rev Toxicol*. 2008;38 Suppl 2:1-125.
19. Jintana S, Sming K, Krongtong Y, Thanyachai S. Cholinesterase activity, pesticide exposure and health impact in a population exposed to organophosphates. *Int Arch Occup Environ Health*. 2009;82(7):833-42.
20. Dardiotis E, Aloizou AM, Siokas V, Tsouris Z, Rikos D, Marogianni C, et al. Paraoxonase-1 genetic polymorphisms in organophosphate metabolism. *Toxicology*. 2019;411:24-31.
21. Mackness M, Mackness B. Human paraoxonase-1 (PON1): Gene structure and expression, promiscuous activities and multiple physiological roles. *Gene*. 2015;567(1):12-21.
22. Kaur G, Jain AK, Singh S. CYP/PON genetic variations as determinant of organophosphate pesticides toxicity. *Journal of Genetics*. 2017;96(1):187-201.
23. Costa LG, Giordano G, Cole TB, Marsillach J, Furlong CE. Paraoxonase 1 (PON1) as a genetic determinant of susceptibility to organophosphate toxicity. *Toxicology*. 2013;307:115-22.
24. Teodoro M, Briguglio G, Fenga C, Costa C. Genetic polymorphisms as determinants of pesticide toxicity: Recent advances. *Toxicol Rep*. 2019;6:564-70.
25. Koshlukova SE, Reed NR. Chlorpyrifos. *Encyclopedia of toxicology* 2014. p. 930-4.
26. Testai E, Buratti FM, Consiglio ED. Chlorpyrifos. In: Krieger R, editor. Hayes' handbook of pesticide toxicology. 3rd ed: Elsevier Science & Technology; 2010.
27. Therkorn J, Drewry DG, Tiburzi O, Astatke M, Young C, Rainwater-Lovett K. Review of biomarkers and analytical methods for organophosphate pesticides and applicability to nerve agents. *mil med*. 2020;185(3-4):e414-e21.
28. Wongta A, Sawarng N, Tongchai P, Sutan K, Kerdnnoi T, Prapamontol T, et al. The Pesticide exposure of people living in agricultural community, Northern Thailand. *J Toxicol*. 2018;2018:4168034.
29. Hernandez AF, Lozano-Paniagua D, Gonzalez-Alzaga B, Kavvalakis MP, Tzatzarakis MN, Lopez-Flores I, et al. Biomonitoring of common organophosphate metabolites in hair and urine of children from an agricultural community. *Environ Int*. 2019;131:104997.
30. Johansson I, Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism and toxicology—with emphasis on cytochrome P450. *Toxicological Sciences*. 2011;120(1):1-13.
31. Hodgson E, Rose RL. The importance of cytochrome P450 2B6 in the human metabolism of environmental chemicals. *Pharmacol Ther*. 2007;113(2):420-8.
32. Liao P-Y, Lee KH. From SNPs to functional polymorphism: The insight into biotechnology applications. *Biochemical Engineering Journal*. 2010;49(2):149-58.
33. Sunay SZ, Kayaalti Z, Bayrak T, Soylemezoglu T. Effect of paraoxonase 1 192 Q/R polymorphism on paraoxonase and acetylcholinesterase enzyme activities in a Turkish population exposed to organophosphate. *Toxicol Ind Health*. 2015;31(12):1061-8.

34. Peck EC, Eaton DL. Genetic polymorphism and susceptibility to pesticides. In: Krieger R, editor. Hayes' handbook of pesticide toxicology. 3rd ed: Elsevier Science & Technology; 2010.
35. Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide distribution of cytochrome P450 alleles: A meta-analysis of population-scale sequencing projects. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(4):688-700.
36. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013;138(1):103-41.
37. Crane AL, Klein K, Zanger UM, Olson JR. Effect of CYP2B6\*6 and CYP2C19\*2 genotype on chlorpyrifos metabolism. *Toxicology.* 2012;293(1-3):115-22.
38. Croom EL, Wallace AD, Hodgson E. Human variation in CYP-specific chlorpyrifos metabolism. *Toxicology.* 2010;276(3):184-91.