

DETEKSI DINI DAN PENATALAKSANAAN KERACUNAN PESTISIDA GOLONGAN ORGANOFOSFAT PADA TENAGA KERJA

HALINDA SARI LUBIS

Fakultas Kesehatan Masyarakat
Program Studi Keselamatan Dan Kesehatan Kerja
Universitas Sumatera Utara

Pendahuluan

Sebagai suatu bagian vital dalam tubuh, susunan saraf dilindungi dari toksikan dalam darah oleh suatu mekanisme protektif yang unik, yaitu sawar darah otak dan sawar darah saraf. Meskipun demikian, susunan saraf rentan terhadap berbagai jenis toksikan. Lebih rentannya sebagian dapat dikaitkan dengan fakta bahwa neuron mempunyai suatu laju metabolisme yang tinggi, dengan sedikit kapasitas untuk metabolisme anaerobik. Selain itu, karena dapat dirangsang oleh listrik, neuron cenderung lebih mudah kehilangan integritas membran sel. Panjangnya akson merupakan alasan lain mengapa susunan saraf terutama rentan terhadap efek toksik, karena badan sel harus memasok aksonnya secara struktural maupun secara metabolisme.

Susunan saraf terdiri atas dua bagian utama yaitu susunan saraf pusat (SSP) dan susunan saraf perifer (PNS). SSP terdiri atas otak dan sumsum tulang belakang, dan PNS mencakup saraf tengkorak dan saraf spinal, yang berupa saraf motorik atau sensorik. Neuron saraf spinal sensorik terletak pada ganglia dalam radiks dorsal. Selain itu, PNS juga mencakup susunan saraf simpatis, yang muncul dari neuron sumsum tulang belakang di daerah toraks dan lumbar, dan susunan parasimpatis, yang berasal dari serabut saraf yang meninggalkan SSP lewat saraf tengkorak dan radiks spinal sakral.

Sel utama dalam susunan saraf adalah neuron serta aksonnya. Struktur sel ini bertanggung jawab terhadap penghantaran impuls saraf. Struktur penyangganya terutama terdiri atas berbagai jenis sel glia. Terlepas dari tiadanya daya hantar, sel glia berbeda dari neuron dalam hal bahwa sel glia, seperti halnya jenis sel lain, dapat bereproduksi sedangkan neuron tidak.

Lewat aksonnya, neuron dihubungkan dengan neuron lain pada dendritnya atau dengan reseptor dalam kelenjar atau otot. Bila perangsangan oleh potensial aksi, pada ujung saraf akan dilepaskan neurotransmitter kimia. Neurotransmitter yang paling lazim adalah asetilkolin dan norepinefrin. (8)

Pestisida Organofosfat

Pestisida digunakan untuk membasmi bermacam-macam hama (tumbuhan maupun binatang) yang dijumpai dalam kehidupan manusia. Pestisida digunakan di negara-negara dunia ini untuk melindungi tanaman dari kerusakan. (1)

Walaupun dalam jumlah dan ukuran kecil tetapi pestisida jelas menimbulkan keracunan pada manusia. Data kematian akibat pajanan dengan pestisida tersebut jarang dijumpai, diduga setiap kematian yang terjadi tidak lebih akibat dari 100 kasus keracunan yang tidak fatal. Survei statistik mengenai morbiditas dan mortalitas menunjukkan penurunan jumlah kematian karena kecelakaan dalam

penggunaan pestisida. Hal ini dimungkinkan adanya peningkatan pengetahuan toksisitas pestisida melalui program pencegahan keracunan.(1)

Di antara pestisida, golongan organofosfat yang paling umum ditemukan. Insektisida paling banyak digunakan pada negara yang berkembang, sedangkan herbisida lebih banyak digunakan pada negara yang maju. Organisasi Pangan dan Pertanian (FAO 1986) mendefinisikan adalah setiap zat atau campuran yang diharapkan sebagai pencegahan, menghancurkan atau pengawasan setiap hama termasuk vektor terhadap manusia atau penyakit pada binatang, dan tanaman yang tidak disukai atau binatang yang menyebabkan kerusakan selama atau dalam proses pencampuran dengan produksi, penyimpanan atau pemasaran makanan, komoditi pertanian, kayu dan produksi kayu, atau bahan makanan binatang, atau yang dapat dilakukan pada binatang sebagai kontrol terhadap serangga, arachnoid, atau hama lain di dalam atau pada tubuh binatang tersebut.(2,6)

Kurang lebih 90 % dari seluruh pestisida yang dihasilkan digunakan untuk tujuan komersil, dan sisanya pada pengawasan hama, perkebunan, dan penggunaan pada rumah dan taman. Pada perkebunan, pajanan pekerjaan terhadap pestisida terutama timbul selama mencampur persenyawaan tersebut dengan air dan penyemprotan campuran tersebut.(6)

Organofosfat paling banyak digunakan dalam pertanian dan kemungkinan paling banyak frekuensinya sebagai agen penyebab penyakit saraf di antara pekerja pertanian terutama pada negara yang berkembang.

Dijumpai lebih dari 50.000 persenyawaan organofosfat telah disintesa dan diuji aktivitasnya sebagai insektisida, tetapi jumlah sebenarnya yang digunakan untuk tujuan sekarang ini mungkin tidak lebih dari tiga lusin.

Insektisida organofosfat adalah diantara pestisida yang paling toksik pada manusia dan paling banyak frekuensinya ditemukan keracunan insektisida. Tertelan sedikit saja seperti 2 mg pada anak-anak dapat menimbulkan kematian.(1)

Penemuan Persenyawaan Organofosfat

Persenyawaan organofosfat pada mulanya ditemukan di Jerman selama Perang Dunia II. Mereka menggunakannya sebagai gas saraf dalam perang kimia seperti tabun, sarin, dan soman.(1,4) Sintesa awal meliputi persenyawaan seperti Tetraetilfirofosfat (TEPP), parathion dan skradan yang nyata efektif sebagai insektisida, tetapi juga secara perlahan toksik pada mamalia. Penelitian dilakukan sebagai perkembangan dengan munculnya malathion yang merupakan insektisida poten dengan sedikit risiko pada manusia. Semua insektisida organofosfat berkemungkinan besar menjadi toksik.(1)

Farmakokinetik dan Mekanisme Kerja

Organofosfat diabsorpsi dengan baik melalui inhalasi, kontak kulit, dan tertelan dengan jalan utama pajanan pekerjaan adalah melalui kulit.(4)

Pada umumnya organofosfat yang diperdagangkan dalam bentuk -thion (mengandung sulfur) atau yang telah mengalami konversi menjadi -okson (mengandung oksigen), dalam -okson lebih toksik dari bentuk -thion. Konversi terjadi pada lingkungan sehingga hasil tanaman pekerja dijumpai pajanan residu yang dapat lebih toksik dari pestisida yang digunakan. Sebagian besar sulfur dilepaskan ke dalam bentuk mercaptan, yang merupakan hasil bentuk aroma dari bentuk -thion

organofosfat. Mercaptan memiliki aroma yang rendah, dan reaksi-reaksi bahayanya meliputi sakit kepala, mual, muntah yang selalu keliru sebagai akibat keracunan akut organofosfat.(4)

Konversi dari -thion menjadi -okson juga dijumpai secara invivo pada metabolisme mikrosom hati sehingga -okson menjadi pestisida bentuk aktif pada hama binatang dan manusia. Hepatik esterase dengan cepat menghidrolisa organofosfat ester, menghasilkan alkil fosfat dan fenol yang memiliki aktifitas toksikologi lebih kecil dan cepat diekskresi.

Organofosfat menimbulkan efek pada serangga, mamalia dan manusia melalui inhibisi asetilkolinesterase pada saraf.(1,2,3,4,5,6,7)

Fungsi normal asetilkolin esterase adalah hidrolisa dan dengan cara demikian tidak mengaktifkan asetilkolin. Pengetahuan mekanisme toksisitas memerlukan pengetahuan lebih dulu aksi kolinergik neurotransmitter yaitu asetilkolin (ACh) . Reseptor muskarinik dan nikotinik-asetilkolin dijumpai pada sistem saraf pusat dan perifer.(1)

Pada sistem saraf perifer, asetilkolin dilepaskan di ganglion otonomik :

1. sinaps preganglion simpatik dan parasimpatik
2. sinaps postganglion parasimpatik
3. neuromuscular junction pada otot rangka.

Pada sistem saraf pusat, reseptor asetilkolin umumnya lebih penting toksisitas insektisida organofosfat pada medulla sistem pernafasan dan pusat vasomotor.

Ketika asetilkolin dilepaskan, peranannya melepaskan neurotransmitter untuk memperbanyak konduksi saraf perifer dan saraf pusat atau memulai kontraksi otot. Efek asetilkolin diakhiri melalui hidrolisis dengan munculnya enzim asetilkolinesterase (AChE). Ada dua bentuk AChE yaitu true cholinesterase atau asetilkolinesterase yang berada pada eritrosit, saraf dan neuromuscular junction. Pseudocholinesterase atau serum cholinesterase berada terutama pada serum, plasma dan hati.(1,4)

Insektisida organofosfat menghambat AChE melalui proses fosforilasi bagian ester anion. Ikatan fosfor ini sangat kuat sekali yang irreversibel. Aktivitas AChE tetap dihambat sampai enzim baru terbentuk atau suatu reaktivator kolinesterase diberikan. Dengan berfungsi sebagai antikolinesterase, kerjanya menginaktifkan enzim kolinesterase yang berfungsi menghidrolisa neurotransmitter asetilkolin (ACh) menjadi kolin yang tidak aktif. Akibatnya terjadi penumpukan ACh pada sinaps-sinaps kolinergik, dan inilah yang menimbulkan gejala-gejala keracunan organofosfat.(1,2,3,4,6,7)

Pajanan pada dosis rendah, tanda dan gejala umumnya dihubungkan dengan stimulasi reseptor perifer muskarinik. Pada dosis lebih besar juga mempengaruhi reseptor nikotinik dan reseptor sentral muskarinik. Aktivitas ini kemudian akan menurun, dalam dua atau empat minggu pada pseudocholinesterase plasma dan empat minggu sampai beberapa bulan untuk eritrosit.(1)

Manifestasi Klinik Keracunan

A. Tanda dan Gejala

Keracunan organofosfat dapat menimbulkan variasi reaksi keracunan. Tanda dan gejala dihubungkan dengan hiperstimulasi asetilkolin yang persisten.(1)

Tanda dan gejala awal keracunan adalah stimulasi berlebihan kolinergik pada otot polos dan reseptor eksokrin muskarinik yang meliputi miosis, gangguan perkemihan, diare, defekasi, eksitasi, dan salivasi (MUDDLES).(1,2,3,4,5,6,7)

Efek yang terutama pada sistem respirasi yaitu bronkokonstriksi dengan sesak nafas dan peningkatan sekresi bronkus.(1) Dosis menengah sampai tinggi terutama terjadi stimulasi nikotinik pusat daripada efek muskarinik (ataksia, hilangnya refleks, bingung,, sukar bicara, kejang disusul paralisis, pernafasan Cheyne Stokes dan coma.(1,2,4,7) Pada umumnya gejala timbul dengan cepat dalam waktu 6 – 8 jam, tetapi bila pajanan berlebihan dapat menimbulkan kematian dalam beberapa menit. Bila gejala muncul setelah lebih dari 6 jam, ini bukan keracunan organofosfat karena hal tersebut jarang terjadi.(4)

Kematian keracunan akut organofosfat umumnya berupa kegagalan pernafasan. Oedem paru, bronkokonstriksi dan kelumpuhan otot-otot pernafasan yang kesemuanya akan meningkatkan kegagalan pernafasan.(1,4) Aritmia jantung seperti hearth block dan henti jantung lebih sedikit sebagai penyebab kematian.(4)

Insektisida organofosfat diabsorpsi melalui cara pajanan yang bervariasi, melalui inhalasi gejala timbul dalam beberapa menit. Ingesti atau pajanan subkutan umumnya membutuhkan waktu lebih lama untuk menimbulkan tanda dan gejala. Pajanan yang terbatas dapat menyebabkan akibat terlokalisir. Absorpsi perkutan dapat menimbulkan keringat yang berlebihan dan kedutan (kejang) otot pada daerah yang terpajan saja. Pajanan pada mata dapat menimbulkan hanya berupa miosis atau pandangan kabur saja.

Inhalasi dalam konsentrasi kecil dapat hanya menimbulkan sesak nafas dan batuk. Komplikasi keracunan selalu dihubungkan dengan neurotoksisitas lama dan organophosphorus-induced delayed neuropathy(OPIDN).(1) Sindrom ini berkembang dalam 8 – 35 hari sesudah pajanan terhadap organofosfat. Kelemahan progresif dimulai dari tungkai bawah bagian distal, kemudian berkembang kelemahan pada jari dan kaki berupa foot drop. Kehilangan sensori sedikit terjadi. Demikian juga refleks tendon dihambat .(7)

B. Laboratorium

Nilai laboratorium tidak spesifik , yang dapat ditemukan bersifat individual pada keracunan akut, diantaranya leukositosis, proteinuria, glikosuria dan hemokonsentrasi. Walaupun demikian, perubahan aktifitas kolinesterase sesuai dengan tanda dan gejala merupakan informasi untuk diagnosa dan penanganan sebagian besar kasus.(4) Pada konfirmasi diagnosa, pengukuran aktifitas inhibisi kolinesterase dapat digunakan, tetapi pengobatan tidak harus menunggu hasil laborotium.(1)

Pemeriksaan aktivitas kolinesterase darah dapat dilakukan dengan cara acholest atau tinktometer. Enzim kolinesterase dalam darah yang tidak diinaktifkan oleh organofosfat akan menghidrolisa asetilkolin (yang ditambahkan sebagai substrat) menjadi kolin dan asam asetat. Jumlah asam asetat yang terbentuk, menunjukkan

aktivitas kolinesterase darah, dapat diukur dengan cara mengukur keasamannya dengan indikator.

Pada pekerja yang menggunakan organofosfat perlu diketahui aktivitas normal kolinesterasanya untuk dipakai sebagai pedoman bila kemudian timbul keracunan. Manifestasi klinik keracunan akut umumnya timbul jika lebih dari 50 % kolinesterase dihambat, berat ringannya tanda dan gejala sesuai dengan tingkat hambatan.

Penatalaksanaan (1,2,4,6,7)

Penanganan keracunan insektisida organofosfat harus secepat mungkin dilakukan. Keragu-raguan dalam beberapa menit mengikuti pajanan berat akan meningkatkan timbulnya korban akibat dosis letal.(1) Beberapa puluh kali dosis letal mungkin dapat diatasi dengan pengobatan cepat.

Pertolongan pertama yang dapat dilakukan :

1. Bila organofosfat tertelan dan penderita sadar, segera muntahkan penderita dengan mengorek dinding belakang tenggorok dengan jari atau alat lain, dan /atau memberikan larutan garam dapur satu sendok makan penuh dalam segelas air hangat. Bila penderita tidak sadar, tidak boleh dimuntahkan karena bahaya aspirasi.
2. Bila penderita berhenti bernafas, segeralah dimulai pernafasan buatan. Terlebih dahulu bersihkan mulut dari air liur, lendir atau makanan yang menyumbat jalan nafas. Bila organofosfat tertelan, jangan lakukan pernafasan dari mulut ke mulut.
3. Bila kulit terkena organofosfat, segera lepaskan pakaian yang terkena dan kulit dicuci dengan air sabun.
4. Bila mata terkena organofosfat, segera cuci dengan banyak air selama 15 menit.

Pengobatan

1. Segera diberikan antidotum Sulfas atropin 2 mg IV atau IM. Dosis besar ini tidak berbahaya pada keracunan organofosfat dan harus diulang setiap 10 – 15 menit sampai terlihat gejala-gejala keracunan atropin yang ringan berupa wajah merah, kulit dan mulut kering, midriasis dan takikardi. Kemudian atropinisasi ringan ini harus dipertahankan selama 24 – 48 jam, karena gejala-gejala keracunan organofosfat biasanya muncul kembali. Pada hari pertama mungkin dibutuhkan sampai 50 mg atropin. Kemudian atropin dapat diberikan oral 1 – 2 mg selang beberapa jam, tergantung kebutuhan.

Atropin akan menghilangkan gejala –gejala muskarinik perifer (pada otot polos dan kelenjar eksokrin) maupun sentral. Pernafasan diperbaiki karena atropin melawan brokokonstriksi, menghambat sekresi bronkus dan melawan depresi pernafasan di otak, tetapi atropin tidak dapat melawan gejala kolinergik pada otot rangka yang berupa kelumpuhan otot-otot rangka, termasuk kelumpuhan otot-otot pernafasan.

2. Pralidoksim

Diberikan segera setelah pasien diberi atropin yang merupakan reaktivator enzim kolinesterase. Jika pengobatan terlambat lebih dari 24 jam setelah keracunan, keefektifannya dipertanyakan.(1)

Dosis normal yaitu 1 gram pada orang dewasa. Jika kelemahan otot tidak ada perbaikan, dosis dapat diulangi dalam 1 – 2 jam. Pengobatan umumnya dilanjutkan

tidak lebih dari 24 jam kecuali pada kasus pajanan dengan kelarutan tinggi dalam lemak atau pajanan kronis. (1) Pralidoksim dapat mengaktifkan kembali enzim kolinesterase pada sinaps-sinaps termasuk sinaps dengan otot rangka sehingga dapat mengatasi kelumpuhan otot rangka.

Pencegahan

Cara-cara pencegahan keracunan pestisida yang mungkin terjadi pada pekerja-pekerja pertanian, perkebunan, dan kehutanan sebagai berikut :

a. Penyimpanan pestisida :

1. Pestisida harus disimpan dalam wadah wadah yang diberi tanda, sebaiknya tertutup dan dalam lemari terkunci.
2. Campuran pestisida dengan tepung atau makanan tidak boleh disimpan dekat makanan. Campuran yang rasanya manis biasanya paling berbahaya. Tanda-tanda harus jelas juga untuk mereka yang buta huruf.
3. Tempat-tempat bekas menyimpan yang telah tidak dipakai lagi harus dibakar agar sisa pestisida musnah sama sekali.
4. Penyimpanan di wadah-wadah untuk makanan atau minuman seperti di botol-botol, sangat besar bahayanya.

b. Pemakaian alat-alat pelindung :

1. Pakailah masker dan adakanlah ventilasi keluar setempat selama melakukan pencampuran kering bahan-bahan beracun.
2. Pakailah pakaian pelindung, kacamata, dan sarung tangan terbuat dari neopren, jika pekerjaan dimaksudkan untuk mencampur bahan tersebut dengan minyak atau pelarut-pelarut organis. Pakaian pelindung harus dibuka dan kulit dicuci sempurna sebelum makan.
3. Pakailah respirator, kacamata, baju pelindung, dan sarung tangan selama menyiapkan dan menggunakan semprotan, kabut, atau aerosol, jika kulit atau paru-paru mungkin kontak dengan bahan tersebut.

c. Cara-cara pencegahan lainnya :

1. Selalu menyemprot ke arah yang tidak memungkinkan angin membawa bahan, sehingga terhirup atau mengenai kulit tenaga kerja yang bersangkutan.
2. Hindarkan waktu kerja lebih dari 8 jam sehari bekerja di tempat tertutup dengan penguap termis, juga alat demikian tidak boleh digunakan di tempat kediaman penduduk atau di tempat pengolahan bahan makanan.
3. Janganlah disemprot tempat-tempat yang sebagian tubuh manusia akan bersentuhan dengannya.

Di bawah ini dikutip pedoman dan petunjuk-petunjuk pemakaian pestisida yang dikeluarkan oleh Departemen Tenaga Kerja, Transmigrasi dan Koperasi :

1. Semua pestisida adalah racun, tetapi bahayanya dapat diperkecil bila diketahui cara-cara bekerja dengan aman dan tidak mengganggu kesehatan.
2. Bahaya pestisida terhadap pekerja lapangan ialah :
 - a. Pada waktu memindahkan pestisida dari wadah yang besar kepada wadah yang lebih kecil untuk diangkat dari gudang ke tempat bekerja.
 - b. Pada waktu mempersiapkannya sesuai dengan konsentrasi yang dibutuhkan.
 - c. Pada waktu dan selama menyemprot.

- d. Kontaminasi karena kecelakaan, yang dapat terjadi pada setiap tingkat pekerjaan tersebut di atas (waktu memindah-mindahkan, bongkar muat, perederaan dan transportasi, penyimpanan, pengaduk, menyemprot atau pemakaian lainnya).
3. Mengingat hal-hal tersebut di atas, maka perlu mendapat perhatian intensif :
 - a. Mereka yang bekerja dengan pestisida harus diberitahu bahaya yang akan dihadapinya atau mungkin terjadi dan menerima serta memperhatikan pedoman dan petunjuk-petunjuk tentang cara-cara bekerja yang aman dan tidak mengganggu kesehatan.
 - b. Harus ada pengawasan teknis dan medis yang cukup.
 - c. Harus tersedia fasilitas untuk PPPK (Pertolongan Pertama Pada Kecelakaan) mengingat efek keracunan pestisida yang dapat berbahaya pada pekerja. Bila dipakai pestisida golongan organofosfat harus tersedia atropin, baik dalam bentuk tablet maupun suntikan. Untuk ini perlu adanya seorang pengawas yang terlatih.
 4. Penyemprot diharuskan memakai tutup kepala atau masker yang tak dapat tembus, serta dicuci dengan baik secara berkala.
 5. Pekerja yang mendapat cedera atau iritasi kulit pada tempat-tempat yang mungkin terkena pestisida, dalam hal ini ia tidak diperkenankan bekerja dengan pestisida, karena keadaan ini akan mempermudah masuknya pestisida ke dalam tubuh.
 6. Fasilitas (termasuk sabun) untuk mencuci kulit (mandi) dan mencuci pakaian harus tersedia cukup. Mandi setelah menyemprot adalah merupakan keharusan yang perlu mendapat pengawasan.
 7. Pekerja tidak boleh bekerja dengan pestisida lebih dari 4 sampai 5 jam dalam satu hari kerja, bila aplikasi dari pestisida oleh pekerja yang sama berlangsung dari hari ke hari (kontinu dan berulang kali) dan untuk waktu yang sama.
 8. Harus dipakai pakaian kerja yang khusus dan tersendiri, pakaian kerja ini harus diganti dan dicuci setiap hari, untuk pestisida golongan organofosfat perlu dicuci dengan sabun.
 9. Disamping memperhatikan keadaan-keadaan lainnya, pekerja tidak boleh merokok, minum atau makan sebelum mencuci tangan dengan bersih memakai sabun dan air.
 10. Bahaya terbesar terdapat pada waktu bekerja dengan konsentrat, karenanya perlu diperhatikan ketentuan-ketentuan di bawah ini :
 - a. Dalam mempersiapkan konsentrat dari bubuk dispersi dalam air, haruslah dipakai bak pencampur yang dalam, serta alat pengaduk yang cukup panjangnya untuk mencegah percikan, dan dapat bekerja sambil berdiri. Demikian pula untuk mencairkan pasta yang padat.
 - b. Mengisi bak pencampur harus demikian, sehingga bahaya percikan dapat dihindarkan atau sekecil mungkin.
 - c. Pekerja disini selain memakai alat pelindung seperti pada penyemprot, harus pula memakai skor dan sarung tangan yang tidak dapat tembus.
 - d. Memindahkan konsentrat dari satu tempat atau wadah ke tempat yang lain harus memakai alat yang cukup panjang.
 - e. Konsentrat cair harus ditempatkan dalam wadah yang cukup kuat, tidak mudah rusak pada waktu pengangkutan dan ditutup rapat.

11. Alat-alat penyemprot harus memenuhi ketentuan-ketentuan keselamatan kerja.
12. Semua wadah pestisida harus mempunyai etiket yang memenuhi syarat, mudah dibaca dan dimengerti baik oleh pekerja maupun pengawas.
13. Harus dipenuhi ketentuan-ketentuan tentang wadah pestisida yang telah kosong atau hampir kosong, yaitu :
 - a. Wadah ini harus dikembalikan ke gudang selanjutnya dibakar atau dirusak dan kemudian dikubur.
 - b. Wadah dapat pula didekontaminasikan dengan memenuhi persyaratan tertentu.
14. Sedapat mungkin diusahakan supaya tenaga kerja pertanian yang bersangkutan dilakukan pemeriksaan kesehatan berkala, terhadap yang menggunakan pestisida organofosfat dilakukan setiap bulan sekali pemeriksaan kesehatan berkala yang berpedoman kepada standard kolinesterase dalam darah.

DAFTAR PUSTAKA

1. T. A. Gossel dkk. Principle of Clinical Toxicology. Second Ed. Raven Press. New York. 1990 : 133 –139.
2. Carl Zenz dkk. Occupational Medicine. Third Ed. Mosby. USA. 1994 : 625 –629.
3. J.M. Harrington, F.S. Gill. Pocket Consultant Occupational Health. Third Ed. Blackwell Science. 1994 : 150 – 151.
4. Joseph La Dou. Occupational Medicine. Prentice-Hall International Inc. USA. 1990 : 408 – 417.
5. Suma'mur P.K. Higine Perusahaan dan Kesehatan Kerja. Gunung Agung. Jakarta. 1986 : 251 – 255.
6. J. Jeyaratnam, David Koh. Textbook of Occupational Medicine Practice World Scientific. Singapore. 1996 : 163, 176 – 168.
7. B.S. Levy, D.H. Wegman. Occupational Health Recognizing and Preventing Work-Related Disease. Third Ed. USA. 1995 : 530 – 531.
8. Frank C. Lu. Toksikologi Dasar. Edisi kedua. U.I. Press. Jakarta. 1995 : 266 – 268.