



**TINJAUAN NARATIF DAMPAK PAPARAN KRONIS
PESTISIDA ORGANOFOSFAT TERHADAP
INSIDENSI TUMOR OTAK PRIMER
PADA PETANI**

SKRIPSI

oleh:
Jasmine Tartila
172010101077

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2021**



**TINJAUAN NARATIF DAMPAK PAPARAN KRONIS
PESTISIDA ORGANOFOSFAT TERHADAP
INSIDENSI TUMOR OTAK PRIMER
PADA PETANI**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Studi Pendidikan Dokter (S1) dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

oleh:
Jasmine Tartila
172010101077

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2021**

HALAMAN PERSEMBAHAN

Dengan segenap kerendahan hati, tugas akhir skripsi ini saya persembahkan kepada:

1. Keluarga saya, Ibu Dr. Siti Raudhatul Jannah, S.Ag., M.Med.Kom, yang selalu memberikan saya alasan untuk hidup dan berjuang, Ayah saya Didik Kurniawan, S.Ag., M.A yang selalu mendukung dan melindungi, Om dan Tante saya yang keikhlasan hatinya selalu membekas dalam ingatan, serta Eyang dan Mbahkung saya yang kasih sayangnya dapat selalu saya rasakan;
2. Adik-adik saya yang selalu memberikan semangat;
3. Guru-guru saya, pembuka jalan ilmu yang amat saya hormati;
4. Teman-teman Vagus 2017 yang telah mewarnai kehidupan S-1 saya;
5. Teman-teman BEM FK UNEJ 2018-2020 yang turut andil dalam membangun karakter saya;
6. Almamater tercinta Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

MOTTO

“Upaya keras dan berdoa maksimal merupakan tawakkal yang sesungguhnya”¹



¹ Dr.K.H. Asep Syaifuddin Chalim, M.A – Pengajian *Mukhtarul Ahadits*, Pacet, 28 Oktober 2016

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Jasmine Tartila

NIM : 172010101077

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Tinjauan Naratif Dampak Paparan Kronis Pestisida Organofosfat Terhadap Insidensi Tumor Otak Primer pada Petani” adalah benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang telah saya sebutkan referensinya, belum pernah diajukan kepada institusi mana pun, dan bukan hasil jiplakan/duplikasi dari karya orang lain. Saya bertanggung jawab atas keabsahan, orisinalitas, dan kebenaran isi dari skripsi saya dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan maupun paksaan dari pihak manapun serta saya bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 31 September 2021

Yang menyatakan,

Jasmine Tartila

17210101077

SKRIPSI

**TINJAUAN NARATIF DAMPAK PAPARAN KRONIS
PESTISIDA ORGANOFOSFAT TERHADAP
INSIDENSI TUMOR OTAK PRIMER
PADA PETANI**

oleh:
Jasmine Tartila
NIM 172010101077

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : dr. Azham Purwandhono, M.Si., Sp.N
Dosen Pembimbing Anggota : dr. Jauhar Firdaus, M.Biotek

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi yang berjudul “Tinjauan Naratif Dampak Paparan Kronis Pestisida Organofosfat Terhadap Insidensi Tumor Otak Primer Pada Petani” karya Jasmine Tartila telah diuji dan disahkan pada:

Hari, tanggal :

Tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji:

Ketua,

Anggota I,

dr. Supangat, M.Kes., Ph.D., Sp.BA.
NIP 19730424 199903 1 002

dr. Septa Surya Wahyudi, Sp.U
NIP 19780922 200501 1 002

Anggota II,

Anggota III,

dr. Azham Purwandhono, M. Si. Sp.N
NIP 19810518 200604 1 002

dr. Jauhar Firdaus, M. Biotek
NIP 19830125 200812 1 001

Mengesahkan,
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Jember

dr. Supangat, M.Kes., Ph.D., Sp.BA.
NIP 19730424 199903 1 002

RINGKASAN

TINJAUAN NARATIF DAMPAK PAPARAN KRONIS PESTISIDA ORGANOFOSFAT TERHADAP INSIDENSI TUMOR OTAK PRIMER PADA PETANI; Jasmine Tartila; 172010101077; 2021; Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Tumor otak primer adalah penyakit yang memiliki tingkat mortalitas dan morbiditas yang tinggi. Terbukti, insidensi kanker otak di dunia melebihi 500.000 dengan angka mortalitas 4,25 per 100.000 penduduk per tahun. Penyebab dan faktor risiko timbulnya penyakit ini belum tereksplorasi lebih jauh. Beberapa penelitian mengindikasikan bahwa paparan pestisida dapat menjadi salah satu faktor pemicu utama. Salah satu pestisida yang paling sering digunakan petani adalah insektisida jenis organofosfat.

Desain penelitian yang dilakukan berupa penelitian tinjauan naratif (*narrative review*). Data penelitian adalah data sekunder yang diambil dari artikel penelitian nasional dan internasional. Proses pencarian artikel dilaksanakan pada Bulan April 2021. Sumber diambil dari artikel penelitian nasional dan internasional dengan menggunakan basis data PubMed, Cochrane Library, Springer, Google Scholar, Science Direct serta Portal Garuda. Metode pencarian artikel menggunakan metode PICO (*Population/patients, Indicators, Comparison, Outcome*) melalui kata kunci (*keyword*) beserta sinonimnya. Sinonim kata kunci (*keyword*) dicari menggunakan bantuan *Medical Subject Headings* (MeSH). Teknik pencarian artikel penelitian melalui *bibliography searching* serta *manual hand searching* dan ditemukan 1071 artikel. Proses seleksi menyisakan total 14 artikel untuk ekstraksi data.

Paparan pestisida yang diamati dalam penelitian ini antara lain jenis organofosfat, frekuensi serta durasi penggunaan pestisida. Artikel yang diteliti menunjukkan terdapat hubungan antara jenis, frekuensi dan durasi penggunaan organofosfat terhadap insidensi maupun faktor risiko timbulnya tumor otak primer. Berdasarkan tinjauan naratif yang telah peneliti lakukan, dapat ditarik kesimpulan bahwa paparan kronis pestisida organofosfat baik secara langsung maupun tidak langsung dapat meningkatkan insidensi tumor otak primer pada petani. Faktor-faktor yang mempengaruhi antara lain jenis, frekuensi dan durasi paparan pestisida. Faktor yang paling berpengaruh adalah durasi penggunaan pestisida oleh petani berupa paparan secara kronis (mulai dari paparan selama 3 tahun hingga seumur hidup). Belum terdapat dosis toksik penggunaan organofosfat secara kronis yang dapat menimbulkan tumor otak primer dikarenakan kurangnya artikel yang membahas tema ini.

PRAKATA

Alhamdulillah Rabbil 'Alamin, Wasshalatu wassalamu 'ala asyrafil anbiya'i wal mursalin. Sayyidina Muhammadin wa 'ala alihi wa shahbihi ajma'in. Segala Puji Bagi Allah atas segala Rahmat dan Hidayah-Nya sehingga peneliti dapat menyelesaikan skripsi untuk memenuhi tugas akhir ini.

Penyusunan tugas akhir ini juga tidak luput dari doa, bantuan, dan dukungan banyak pihak, untuk itu peneliti mengucapkan terima kasih yang sebesar-besar-besarnya kepada mereka yang telah berkenan mendukung. Ucapan ini peneliti persembahkan kepada:

1. dr. Azham Purwandhono, M.Si., Sp.N selaku Dosen Pembimbing Utama yang telah memotivasi dan membimbing peneliti;
2. dr. Jauhar Firdaus, M.Biotek selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah berkenan meluangkan waktunya untuk membimbing perjalanan tugas akhir peneliti;
3. Dr. rer.biol.hum dr. Erma Sulistyaningsih, M.Si selaku Dosen Pembimbing Akademik peneliti yang dengan sabar dan telaten membimbing dan memotivasi baik di saat bahagia maupun sedih di lingkungan Fakultas Kedokteran UNEJ;
4. Seluruh staf pengajar dan karyawan di Fakultas Kedokteran Universitas Jember yang telah berkenan membantu peneliti selama mengerjakan tugas akhir ini;
5. Keluarga tercinta, Ayah Didik Kurniawan, S. Ag., M.A., Ibu Dr. Siti Raudhatul Jannah, S. Ag, M. Med. Kom., Om Aman Jamil, S. Pd., Tante Aminatuz Zahra, S. Si., Om Zaini, M. Ed., Tante Marfu'atun, S. Pd., Eyang Zuhriyah, Mbahkung M. Hazin, Mbahuti Mudarocha, Mbahkung Achadun, adik-adik; Ali Akbar Masyayikh, Iqbal Firdaus Masyarikh, Raihan Ali Masyayikh, Rizki Akbar Masyayikh, Queen Azieza, Balqis Azzahra, Almira Zada, M. Azkal Ghani, Maulidatul Hilmi, Mahruz Atif yang telah mendukung dan mendoakan cita-cita peneliti untuk menjadi seorang dokter;

6. Sahabat-sahabat Ezzalana Ikvina D.K., Nur Hasyimiyah M.S., I Nyoman Insan B.P., S. Ked., M. Arif Hadi K., S. Ked., Dita Rahmania, S. Ked., Eprila Darma Sari, S. Ked., Salma Naqiyyah Tirtadevi, S. Ked., Avie Baldana B., S. Ked., Nada Qurrota A., S. Ked., Hana Athiyah Rahmi, S. Ked., Zida Nabillah, S. Ked., Lida Hutami Putri, S. Ked., M. Nur Indra Caesar, S.Ked., Haekal Faraby, Aisyah Lely, S. Kep. Ns., Majidatul Himmah, S. Pd., Qotrun Nada Alawiyah, Bilqis Nur Mustofa, S.Tr.Keb. dan Aisyah Dewi Fortuna, Amd.Kep. yang selalu ada di hati;
7. Keluarga besar BEM FK UNEJ yang menjadi penopang semangat peneliti selama 3 tahun berkarya, utamanya Dava Rizky Pratama, Renaldi Wibisono, Rifaldy Nabel E, M. R. Rionaldi C. Putra, Radinta Maharani, Ayu Lilyana Nuridah, Dwi Agustina Fajarwati C., Rizky Robeth A., Alvin Candra, Aulia Wahyu A., Matus Fillindo Silalahi dan Mushab, S. Ked.;
8. Keluarga NIM 77 yang selalu menginspirasi dan hangat;
9. Keluarga besar angkatan 2017 Vagus atas dukungan dan doanya;
10. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
11. Serta semua pihak yang namanya tidak bisa peneliti sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan serta masih terdapat banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan banyak masukan dari berbagai pihak agar penelitian ini dapat bermanfaat bagi sesama.

Jember, September 2021

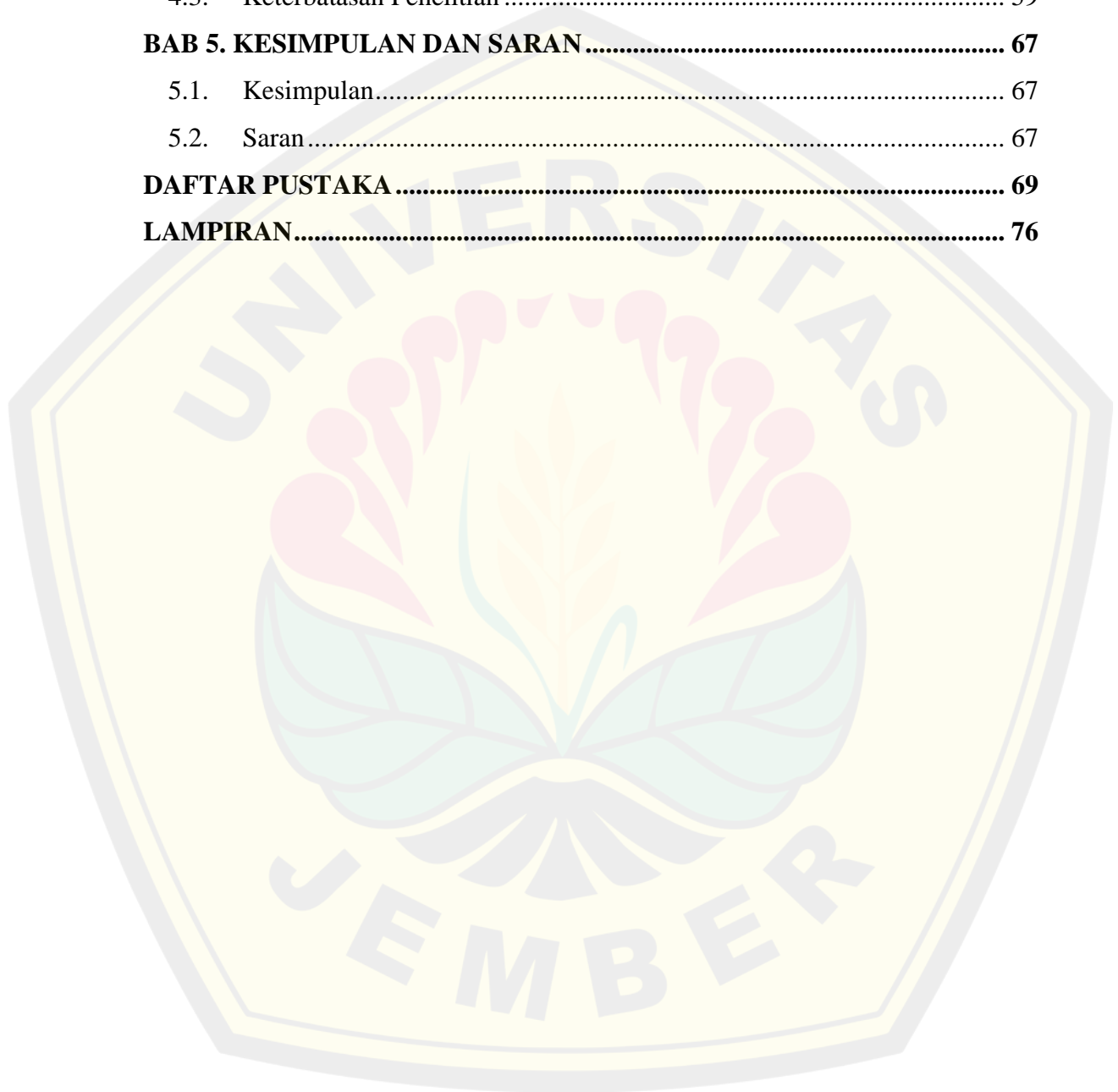
Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
MOTTO	iv
PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBING	v
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Tumor Otak Primer.....	5
2.1.1. Definisi Tumor Otak Primer	5
2.1.2. Jenis-jenis Tumor Otak Primer	5
2.1.3. Gambaran Patologis Tumor Otak Primer	7
2.1.4. Epidemiologi Tumor Otak Primer	11
2.1.5. Patofisiologi Tumor Otak Primer	13
2.1.6. Etiologi dan Faktor Risiko Tumor Otak Primer	15
2.1.7. Manifestasi Klinis Tumor Otak Primer	17
2.1.8. Diagnosis Tumor Otak Primer	18
2.1.9. Tatalaksana Tumor Otak Primer.....	19
2.2. Pestisida Organofosfat.....	20

2.2.1. Pengertian Pestisida Organofosfat	20
2.2.2. Jenis-Jenis Organofosfat	21
2.2.3. Penggunaan Organofosfat.....	25
2.2.4. Cara Kerja Organofosfat.....	25
2.2.5. Mekanisme Masuknya Organofosfat ke dalam Tubuh.....	26
2.2.6. Diagnosis Keracunan Organofosfat	27
2.3. Dampak Paparan Kronis Organofosfat terhadap Karsinogenesis	28
2.3.1. Mekanisme Agen Alkilasi Terhadap Karsinogenesis.....	30
2.3.2. Dampak ROS Terhadap Karsinogenesis.....	31
2.4. Kerangka Konsep	33
BAB 3. METODE PENELITIAN	35
3.1. Jenis Penelitian	35
3.2. Tahapan Tinjauan Pustaka.....	35
3.2.1. Menentukan Topik.....	35
3.2.2. Menelusur Pustaka.....	36
3.2.3. Memberikan Telaah/Penilaian Kritis (<i>Critical Appraisal</i>).....	38
3.2.4. Melakukan Ekstraksi Data dan Sintesis.....	38
3.3. Populasi, Sampel dan Teknik Sampling.....	39
3.4. Variabel Penelitian	40
3.4.1. Variabel Bebas.....	40
3.4.2. Variabel Terikat	40
3.5. Definisi Operasional.....	40
3.6. Analisis Data	41
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	42
4.1. Hasil Penelitian.....	42
4.1.1. Hasil Identifikasi Artikel	42
4.1.2. Karakteristik Artikel Penelitian	44
4.1.3. Insidensi Tumor Otak Primer Pada Penelitian.....	46
4.1.4. Metode Penilaian Status Paparan Pestisida dan Pengukuran Hasil	47
4.1.5. Hasil Penelitian Dampak Paparan Kronis Organofosfat Terhadap Insidensi Tumor Otak Primer	53

4.2. Pembahasan	53
4.2.1. Insidensi Tumor Otak Primer dan Kaitannya dengan Paparan Organofosfat	53
4.2.2. Karsinogenesis Tumor Otak Primer yang Diinduksi oleh ROS Akibat Paparan Organofosfat	55
4.3. Keterbatasan Penelitian	59
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN.....	67
5.1. Kesimpulan.....	67
5.2. Saran.....	67
DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN.....	76



DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Tabel klasifikasi jenis tumor otak primer.....	6
2.2 Macam-macam faktor risiko timbulnya tumor otak primer....	16
2.3 Jenis-jenis organofosfat dan nama dagangnya.....	21
3.1 PICO, <i>free texts</i> , dan <i>keywords</i> yang digunakan.....	36
3.2 Definisi operasional variabel.....	40
3.3 Deskripsi variabel dalam tabel analisis data.....	41
4.1 Jumlah artikel yang ditemukan dalam basis data.....	42
4.2 Karakteristik artikel penelitian.....	45
4.3 Dampak jenis dan frekuensi paparan organofosfat terhadap tumor otak primer.....	49
4.4 Dampak durasi paparan organofosfat terhadap insidensi tumor otak primer.....	50
4.5 Jangkauan/ <i>range</i> penelitian.....	52
4.5 Data karakteristik artikel penelitian.....	61
4.6 Data hasil artikel penelitian.....	63

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Jenis tumor otak primer yang paling sering.....	6
2.2 Gambaran Pilocytic Astrocytoma dengan gambaran seperti rambut.....	8
2.3 Glioblastoma MR xvagittal.....	9
2.4 Gambaran Meningioma.....	10
2.5 Sel monomorfik adenoma hipofisis.....	11
2.6 Representasi yang disederhanakan dari insidensi tumor otak primer pada anak-anak oleh CBTRUS 2010-2014.....	12
2.7 Representasi yang disederhanakan dari insidensi tumor otak primer pada orang dewasa oleh CBTRUS 2010-2014.....	13
2.8 Patofisiologi tumor otak primer	14
2.9 Patogenesis dan manifestasi klinis neoplasma otak.....	15
2.10 Algoritma dan diagnosis tumor otak primer.....	19
2.11 Struktur senyawa organofosfat.....	24
2.12 Mekanisme kerja organofosfat pada reseptor Ach.....	26
2.13 <i>Hallmark</i> dari kanker.....	30
2.14 Contoh agen alkilasi: <i>nitrogen mustard</i>	31
2.15 Sinyal redox dan stress oksidatif pada sel normal dan kanker	32
2.16 Diagram kerangka konsep penelitian.....	33
3.1 Diagram alur penelitian.....	35
4.1 <i>Flow chart</i> seleksi jurnal.....	44
4.2 Karakteristik artikel penelitian.....	48
4.3 Konsep paparan organofosfat dan timbulnya kanker.....	56
4.4 Perkembangan kanker dari sinyal ROS.....	57
4.5 Dampak paparan organofosfat terhadap karsinogenesis tumor otak primer.....	59

DAFTAR LAMPIRAN

		Halaman
Lampiran 1	Kuesioner <i>Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS)</i>	76
Lampiran 2	Dokumentasi Proses Penelitian.....	78
Lampiran 3	Penilaian Kualitas Jurnal Berdasarkan NOS.....	83



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tumor otak primer adalah penyakit yang memiliki tingkat mortalitas dan morbiditas yang tinggi (McNeill, 2016). Terbukti, insidensi kanker otak di dunia melebihi 500.000 (Longo, 2010) dengan angka mortalitas 4.25 per 100.000 penduduk per tahun (PNPK TO, 2017). Tumor otak primer memiliki beberapa subtype histologis dan tersusun atas sel yang berasal dari jaringan saraf yang terletak pada tengkorak (Behin *et al.*, 2003).

Tumor otak primer dapat muncul sebagai akibat dari berbagai macam faktor. Beberapa faktor risiko yang diduga kuat dapat menimbulkan tumor otak primer diantaranya radiasi (Chandana *et al.*, 2008; Connelly dan Malkin, 2007) dan sindrom genetik tertentu (Wrensch *et al.*, 2002). Meski terdapat usaha lebih lanjut dalam rangka mengidentifikasi penyebab lain dari tumor otak primer, faktor risiko timbulnya penyakit ini belum tereksplorasi lebih jauh. Beberapa penelitian mengindikasikan bahwa paparan pestisida dapat menjadi salah satu faktor pemicu utama.

Pestisida merupakan substansi kimia yang digunakan untuk membunuh atau mengendalikan berbagai macam hama. Pestisida digunakan di berbagai bidang, mulai dari industri rumah tangga, kesehatan, pertanian, dan lain sebagainya. Terlepas dari manfaatnya, pestisida juga berpotensi meracuni dan memusnahkan makhluk hidup lainnya, seperti tanaman dan serangga yang berguna, binatang bahkan manusia. Hal ini disebabkan banyaknya bahan aktif dalam pestisida tidak memiliki efek toksisitas yang spesifik, sehingga mempengaruhi organisme target, non target, manusia maupun lingkungan dan ekosistem secara keseluruhan (Costa, 2008; Sodiq, 2000; Sexton *et al.*, 2004). Penggunaan pestisida banyak terjadi di negara berkembang, termasuk Indonesia. Salah satu jenis pestisida yang paling banyak digunakan di Indonesia adalah golongan Organofosfat (OP) (Raini, 2007).

Organofosfat adalah salah satu golongan insektisida yang paling banyak digunakan dan paparannya pada populasi manusia hampir terdapat di semua

tempat (Casida and Quistad, 2004). Pestisida organofosfat dikenal sebagai neuroteratogenesis yang selama dekade terakhir, sejumlah negara telah memberlakukan pembatasan penggunaan pada area tempat tinggal dari beberapa jenis, termasuk klorpirifos dan diazinon, sebagian besar karena kecenderungan golongan ini untuk menyebabkan perkembangan neurotoksisitas (Colborn,2006; Mauro dan Zhang, 2007; Slotkin, 2004). Pestisida ini memiliki efek yang paling toksik secara akut kepada vertebrata dengan efek blokade penyaluran impuls saraf melalui pengikatan enzim asetilkolinesterase. Keracunan kronis organofosfat dapat berdampak kepada karsinogenesis. (Raini, 2007). Namun demikian, pembatasan penggunaan organofosfat tidak serta merta mencegah petani di Indonesia menggunakan pestisida jenis ini dalam kegiatan pertanian.

Organofosfat merupakan pestisida yang disukai oleh petani karena memiliki daya basmi yang kuat, cepat dan hasilnya terlihat jelas pada tanaman. Selain itu, pestisida ini banyak direkomendasikan di bidang pertanian karena mudah diuraikan di alam dibandingkan dengan jenis lain seperti DDT (Fiananda, 2014). Penyemprotannya dilakukan 1-7 hari setelah penanaman sebagai tindakan pencegahan terhadap hama pertanian.

Beberapa penelitian di daerah agrikultural, baik yang berasal dari negara berkembang maupun negara maju, menunjukkan adanya peningkatan kasus ataupun signifikansi yang tinggi dari paparan pestisida utamanya organofosfat dengan insidensi tumor otak primer. Namun penelitian yang sudah ada belum merangkum secara rinci karakteristik dari paparan organofosfat yang diperoleh oleh petani penderita tumor otak primer. Sebagai contoh, penelitian *case-control* di barat daya Perancis menunjukkan adanya peningkatan risiko terhadap tumor otak berdasarkan paparan pestisida saat bekerja (Provost, 2015). Sedangkan sebuah penelitian di daerah pedesaan Serrana di Brazil menunjukkan bahwa terdapat kecenderungan peningkatan angka kematian akibat kanker otak pada daerah agrikultural (Filho, 2014). Hal ini menunjukkan bahwa insidensi serta mortalitas masyarakat, utamanya petani di daerah agrikultur menunjukkan angka kejadian serta mortalitas yang lebih tinggi daripada masyarakat yang tidak terpapar pestisida. Akan tetapi hingga saat ini belum ada jurnal yang meninjau

tentang insidensi tumor otak primer yang terkini serta karakteristik paparan pestisida organofosfat pada daerah agrikultural, sehingga mendorong penulis untuk melakukan penelitian tinjauan naratif dampak paparan pestisida organofosfat terhadap insidensi tumor otak primer pada petani.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas dapat dirumuskan permasalahan penelitian ini, yaitu bagaimana tinjauan naratif dampak paparan kronis pestisida organofosfat terhadap insidensi tumor otak primer pada petani?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hasil tinjauan naratif dampak paparan kronis pestisida organofosfat terhadap insidensi tumor otak primer pada petani.

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

a. **Manfaat Bagi Peneliti**

Manfaat dari penelitian ini bagi peneliti adalah sebagai wahana untuk mempelajari dan menerapkan ilmu tinjauan naratif serta memahami dampak paparan kronis pestisida organofosfat terhadap kejadian tumor otak pada petani sebagai sarana pendalaman ilmu pengetahuan klinik mahasiswa kedokteran.

b. **Manfaat Bagi Masyarakat Umum**

Manfaat penelitian ini bagi masyarakat adalah menambah pengetahuan terkait dampak paparan kronis pestisida organofosfat pada insidensi tumor otak primer, sehingga masyarakat khususnya petani di daerah agrikultural Jember dapat lebih bijak dalam memakai pestisida, baik secara jumlah, frekuensi, maupun sanitasi serta pemakaian APD yang diperlukan.

c. Manfaat Bagi Institusi

Manfaat bagi institusi adalah sebagai kontributor pengadaan jurnal bertema agromedis dan pionir penelitian tentang tumor otak primer di daerah agrikultural dalam mewujudkan visi-misi Agromedis Fakultas Kedokteran UNEJ 2025.

d. Manfaat Bagi Pemerintah

Manfaat penelitian ini bagi pemerintah adalah adanya referensi tinjauan penggunaan organofosfat sehingga bisa diterbitkan regulasi yang lebih aman bagi petani.



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tumor Otak Primer

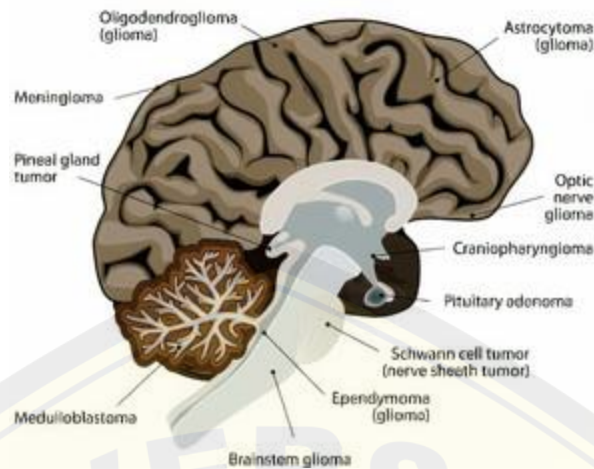
2.1.1. Definisi Tumor Otak Primer

Tumor otak primer mengacu pada sekelompok tumor heterogen yang muncul dari sel-sel di dalam SSP (Lapointe *et al.*, 2018). Pertumbuhan jaringan abnormal di otak ini dapat berasal dari sel astrosit, mikroglia, ependimal dan oligodendrosit, baik yang jinak maupun yang ganas (kanker). Meskipun jarang terjadi, tumor otak primer menjadi penyebab signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas kanker. Mortalitas ini terutama berdampak di anak dan remaja, yang secara berurutan menunjukkan angka kurang lebih 30% dan 20% berperan dalam kematian akibat kanker. Penyakit ini juga merupakan penyebab mortalitas yang tinggi dibandingkan dengan kanker lainnya. Tumor otak primer merepresentasikan 1.4% dari diagnosis kasus kanker baru di 2015, dan menyebabkan 2.6% kematian akibat kanker (Howlander *et al.*, 2015).

2.1.2. Jenis-jenis Tumor Otak Primer

Tumor otak diklasifikasi berdasarkan sistem penilaian tumor SSP oleh WHO. Sampai saat ini, tumor otak primer didefinisikan berdasarkan basis kriteria histologi dan diberi tingkatan dari I hingga IV. Pada Tahun 2016, klasifikasi tumor otak primer direvisi dari klasifikasi Tahun 2007 untuk memasukkan tanda-tanda alterasi genetik molekular di gambaran histologis. Klasifikasi kombinasi antara fenotip dan genotip ini menghasilkan diagnosis terintegrasi yang baru, di mana nama histopatologinya diikuti oleh fitur genetik (contohnya, glioblastoma, IDH-*wildtype*). Penggunaan parameter molekular diharapkan meningkatkan objektivitas diagnosis dan akurasi, sehingga menghasilkan prognosis dan tatalaksana yang lebih tepat.

The most common primary brain tumors



Gambar 2. 1 Jenis tumor otak primer yang paling sering (Sumber: ONSMD, 2021)

Adapun klasifikasi tumor otak primer berdasarkan kategorisasi WHO yang terbaru tahun 2016, dituliskan dalam Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Tabel klasifikasi jenis tumor otak primer (Sumber: Louis DN *et al.*, 2016)

Klasifikasi WHO 2016 dari tumor jaringan neuroepitelial terpilih yang disederhanakan (dengan tambahan entitas 2016 yang baru diakui)	
<p>Tumor astrocytic lainnya (sering disebut sebagai “circumscribed gliomas”)</p> <p>WHO I</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pilocytic astrocytoma</i> <p>WHO II</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pleomorphic xanthoastrocytoma</i> <p>WHO III</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma</i>† <p>Diffuse astrocytic dan tumor oligodendroglial (sering disebut sebagai “diffuse gliomas”)</p> <p>WHO II</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Diffuse astrocytoma, IDH-mutant</i>† • <i>Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype</i>† • <i>Diffuse astrocytoma, NOS</i>† • <i>Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted</i>† • <i>Oligodendroglioma, NOS</i>† <p>WHO III (anaplastic)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant</i>† • <i>Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype</i>† • <i>Anaplastic astrocytoma, NOS</i>† • <i>Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q codeleted</i>† • <i>Anaplastic oligodendroglioma, NOS</i>† <p>WHO IV</p>	<p>Tumor ependymal</p> <p>WHO I</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Subependymoma</i> • <i>Myxopapillary ependymoma</i> <p>WHO II</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ependymoma</i> <p>WHO II or III</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ependymoma, RELA fusion-positive</i> <p>WHO III</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Anaplastic ependymoma</i> <p>Tumor Neuronal dan neuronal-gliam campuran</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Diffuse leptomeningeal glioneural tumour</i>‡ <p>WHO I</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Dysembryoplastic neuroepithelial tumour</i> • <i>Ganglioglioma</i> • <i>Gangliocytoma</i> • <i>Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)</i> <p>WHO III</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Anaplastic ganglioglioma</i>

Panel ini telah diringkas dan dimodifikasi dari klasifikasi WHO 2016 dari jaringan tumor neuroepitelial terpilih, dengan penghapusan dari entitas sebelumnya (gliomatosis cerebri) dan varian lainnya (varian protoplasmic dan fibrillary

- *Glioblastoma, IDH-wildtype*†
- *Glioblastoma, IDH-mutant*†
- *Glioblastoma, NOS*†
- *Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant*†

astrocytoma, varian cellular ependymoma). Gliomatosis cerebri tidak lagi mewakili intitas yang berbeda di klasifikasi WHO 2016; saat ini dianggap sebagai pola klinikoradiologis yang dapat ditemui di berbagai jenis diffuse glioma.

IDH=*isocitrate dehydrogenase*.

NOS=*not otherwise specified*.

RELA=*reticuloendotheliosis viral oncogene homologue A*.

* Tumor jaringan neuroepitelial lainnya masuk dalam kategori ini (tumor dari choroid plexus, tumor di daerah pineal, tumor di daerah sellar, tumor embrional, tumor sel germinal, dan tumor saraf kranial dan paraspinal) dan dapat ditemukan di tempat lain.

† Entitas baru yang diakui tahun 2016.

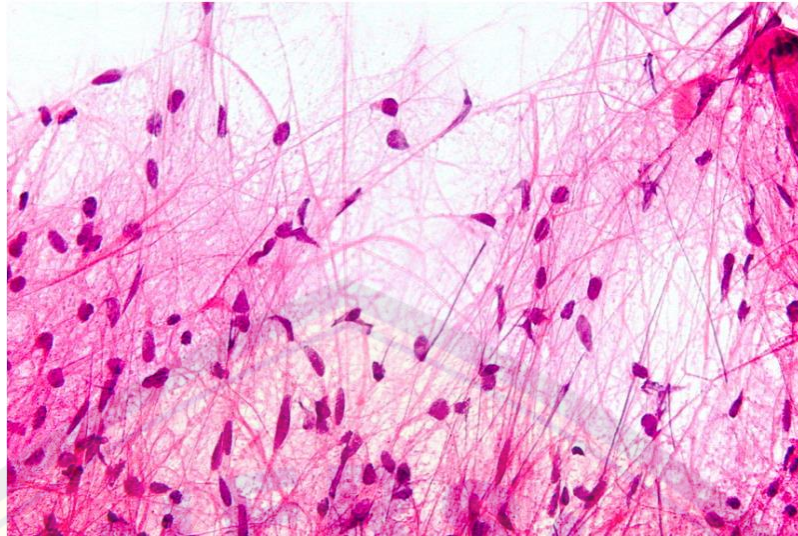
‡ Karena jumlah pasien yang dilaporkan sejauh ini terbatas, entitas baru ini belum diberi tingkat WHO yang berbeda

2.1.3. Gambaran Patologis Tumor Otak Primer

a. *Pilocytic Astrocytoma*

Pilocytic Astrocytoma adalah tumor otak paling umum pada anak dan sering ditemukan di fossa posterior. Reseksi total biasanya dapat menyembuhkan pasien; namun, pasien dapat menderita kompresi batang otak dan hidrosefalus, yang dapat mengancam nyawa. Oleh karena itu, diagnosis dan terapi dini amat diperlukan (Knight, 2021).

Pilocytic Astrocytoma mendapatkan namanya dari penampakan prosesus sel bipolar yang tipis, panjang dan menyerupai rambut. Terkadang tampak jaringan Rosenthal, bundel eosinofilik memanjang yang ditemukan saat pewarnaan HN dan eosin. Sel raksasa dengan multipel inti dapat terlihat pada preparat. Tumor yang telah tumbuh dalam waktu yang lama kemungkinan memiliki makrofag hemosiderin-laden dan kalsifikasi.



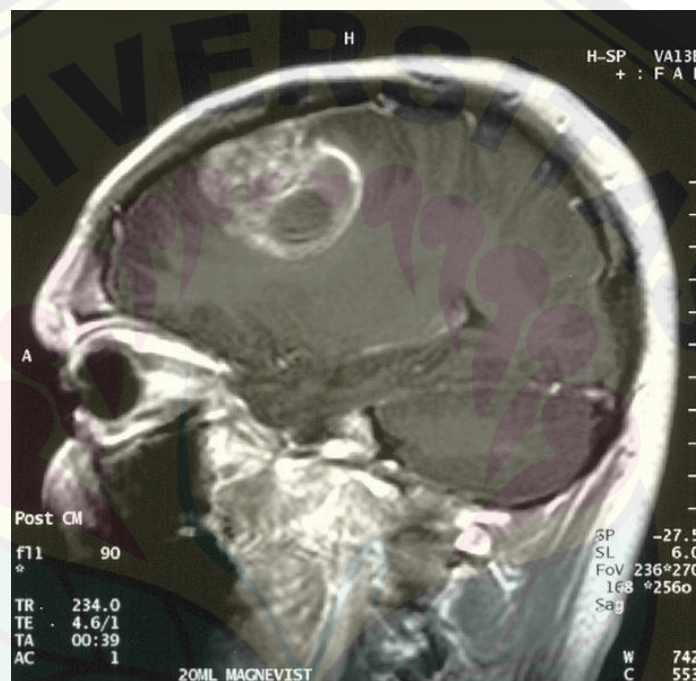
Gambar 2. 2 Gambaran Pilocytic Astrocytoma dengan gambaran seperti rambut
(Sumber: Knight, 2021)

b. Glioma Ganas (Glioblastoma)

Glioblastoma multiforme (GBM) adalah tumor otak paling umum pada orang dewasa dengan 45,2% kasus tumor otak primer ganas dan SSP. GBM sampai saat ini merupakan penyakit yang sukar disembuhkan dengan rata-rata kelangsungan hidup 15 bulan dan hanya 5,5% pasien yang bertahan 5 tahun pasca diagnosis (Ostrom *et al.*, 2016). GBM terdiri dari subtype primer dan sekunder yang berkembang melalui jalur genetik berbeda sehingga mempengaruhi pasien berbagai usia dengan sifat yang berbeda-beda.

GBM primer terhitung sebanyak 80% dari seluruh kasus Glioblastoma dan muncul pada pasien dengan usia rata-rata 62 tahun, sedangkan GBM sekunder timbul dari astrocytoma grade rendah atau oligodendroma pada pasien usia rata-rata 45 tahun. GBM sekunder biasanya berlokasi di lobus frontalis, memiliki derajat nekrosis lebih rendah, dan prognosis yang lebih baik daripada GBM primer (Kanderi, 2021). WHO mendefinisikan GBM sebagai kanker grade IV, dicirikan sebagai ganas, aktif secara mitosis, dan cenderung nekrosis dengan prognosis yang amat buruk.

GBM memiliki ciri khas tumor ganas seperti sel atipikal, hiperkromasia inti, peningkatan figur mitosis, angiogenesis, dan tingginya vaskularisasi pada area nekrotik GBM. Klasifikasi WHO mengkategorisasi GBM berdasarkan histopatologi dan pola molekuler. Berdasarkan histopatologi, astrositoma mengandung *glial fibrillary acidic protein* (GFAP). Kehilangan GFAP mengindikasikan peningkatan keganasan dan menunjukkan sel tumor yang tidak berdiferensiasi. Pola molekuler seperti *IDH-mutant* dan *IDH-wild type* dideteksi melalui immunohistokimiawi.

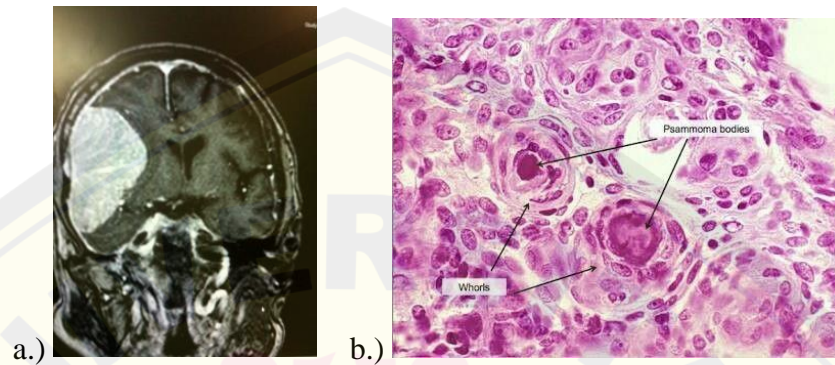


Gambar 2.3 Glioblastoma MR sagital (Sumber: Abdelzاهر, 2021)

c. Meningioma

Meningioma meliputi sekitar 50% dari seluruh tumor jinak, dan kurang lebih 37,6% dari tumor otak primer (Ostrom *et al.*, 2019). Meningioma berasal dari lapisan meningeal, baik di otak maupun sumsum tulang belakang. Berdasarkan data WHO, tumor ini diklasifikasi menjadi 3 grade. Kurang lebih 1-3% dari meningioma dapat berkembang menjadi tumor ganas dengan tingkat bertahan hidup selama 5 tahun sebanyak 32-64% kasus.

Pada meningioma terdapat sel berukuran kecil hingga medium dengan sitoplasma berukuran sedang dan prosesus pendek. Beberapa nukleus memiliki alur, dengan selnya membentuk lingkaran focal. Terdapat badan psammoma yang bervariasi.

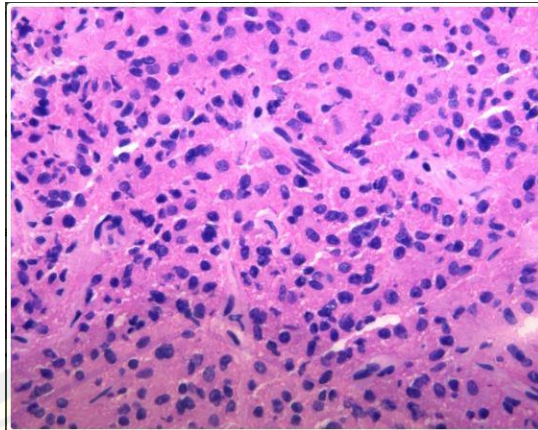


a.) Meningioma convex b.) Psammoma bodies

Gambar 2.4 Gambaran Meningioma (Sumber: Alruwaili *et al.*, 2021)

d. Adenoma Hipofisis

Adenoma Hipofisis merupakan tumor dari hipofisis anterior. Mayoritas tumor ini berkembang secara lambat dan jinak. Klasifikasi adenoma hipofisis diklasifikasi berdasarkan ukuran atau asal sel, seperti macroadenoma, microadenoma dan tumor *giant*. Mayoritas adenoma menunjukkan sitoplasma yang melimpah dengan morfologi inti yang seragam, kromatin berbintik, dan nukleus yang tidak mencolok. Penampilan sitoplasma biasanya berkorelasi dengan hormon yang terdapat dalam sel sekretoris. Perubahan hyalin yang bengkak ditandai dengan sel eosinofilik atau kromofobik dengan hyalin yang mengkilat.



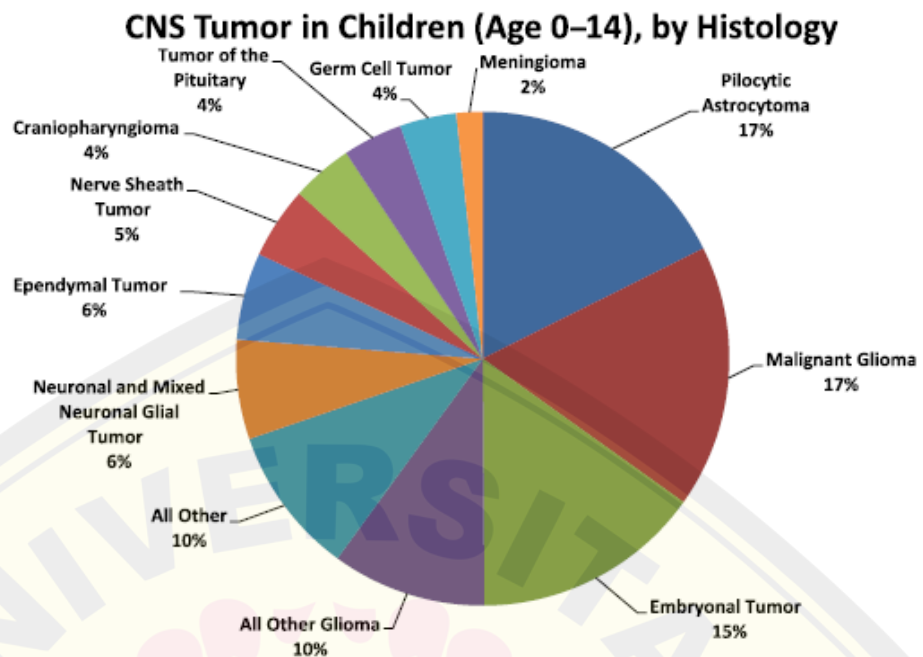
Gambar 2.5 Sel monomorfik adenoma hipofisis (Sumber: Punsoni *et al.*, 2021)

2.1.4. Epidemiologi Tumor Otak Primer

Meskipun jarang terjadi pada orang dewasa, tumor otak primer merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas kanker yang signifikan, terutama pada anak-anak dan dewasa muda. Tumor SSP yang paling umum pada anak-anak adalah astrositoma pilositik, tumor embrional, dan glioma ganas. Sedangkan meningioma, tumor hipofisis, dan glioma ganas adalah jenis tumor otak orang dewasa yang paling umum (McNeill, 2016).

a. Tumor Otak Primer pada Anak-anak

Tumor otak primer pada anak memiliki tren yang berbeda dengan orang dewasa. Kurang lebih 1 dari 2.000 anak didiagnosis dengan tumor otak di usia 14 tahun di Amerika, berdasarkan data dari CBTRUS. Tumor otak adalah tumor paling umum terjadi dan merupakan penyebab utama kematian akibat kanker pada anak-anak (Ostrom *et al.*, 2015). Kurang lebih satu setengah tumor otak di anak adalah glioma, mayoritas berupa *astrocytoma pilocytic* atau glioma grade rendah lainnya.



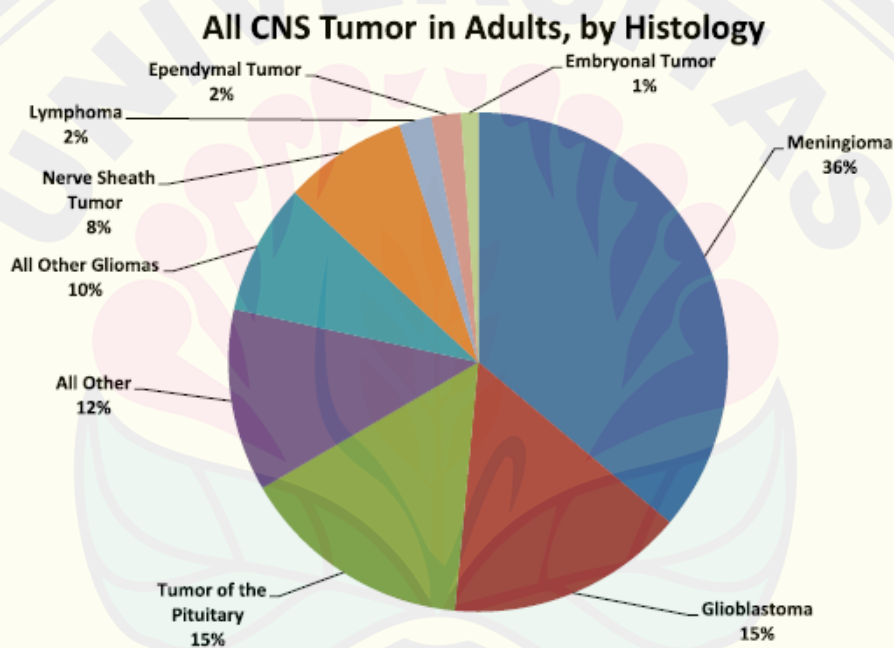
Gambar 2.6 Representasi yang disederhanakan dari insidensi tumor otak primer pada anak-anak oleh CBTRUS 2010-2014 (Sumber: Ostrom *et al.*, 2017)

b. Tumor Otak Primer pada Orang Dewasa

Meningioma adalah tumor otak paling umum terjadi di kalangan dewasa, dengan jumlah 36% dari total oleh *Central Brain Tumor Registry of The United States* (CBTRUS). Prevalensi ini sukar untuk dikalkulasi secara pasti dikarenakan lesi yang seringkali tanpa gejala dan didagnosis secara tidak disengaja. Insidensi meningioma meningkat secara stabil sejajar dengan usia, dengan jumlah dua kali lebih umum di wanita. Mayoritas meningioma merupakan tipe jinak, yang memiliki penyebab insignifikan terhadap tingkat mortalitas, namun dapat menyebabkan morbiditas yang signifikan terhadap tumor tulang tengkorak.

Glioma menempati posisi kedua kasus tumor otak primer pada pasien dewasa, dengan perhitungan sebesar 24% dari total penyakit. Glioma memiliki varietas histologis yang sangat luas mulai dari jinak atau grade I tumor yang bisa ditangani secara bedah (*astrocytoma pilocytic*), hingga tumor grade IV lokal agresif dengan risiko tinggi rekurens atau progresi

(glioblastoma). Tingkat bertahan hidup bervariasi berdasarkan histologi, dengan *astrocytoma pilocytic* memiliki 10 tahun jangka bertahan hidup lebih dari 90%, sedangkan pasien dengan glioblastoma memiliki 5% untuk 5 tahun. Kurang lebih satu-setengah glioma adalah glioblastoma dan glioma ganas lainnya merepresentasikan 75% dari tumor otak ganas. Insidensi glioma juga sangat bervariasi secara signifikan berdasarkan letak geografik. Namun masih belum dapat dijelaskan, apakah hal ini terjadi karena kurangnya definisi yang konsisten dari subtype histologik, perbedaan koleksi data, metode surveilans tiap negara, atau insidensi kasus yang sesungguhnya (Ostrom, 2015).

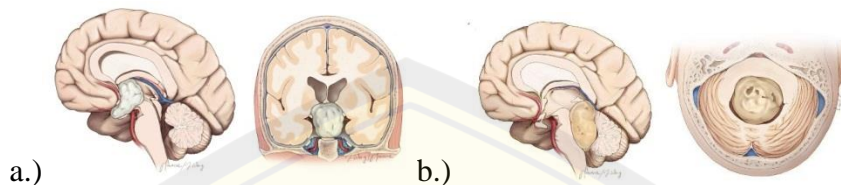


Gambar 2.7 Representasi yang disederhanakan dari insidensi tumor otak primer pada orang dewasa oleh CBTRUS 2010-2014 (Sumber: Ostrom *et al.*, 2017)

2.1.5. Patofisiologi Tumor Otak Primer

Tumor otak memproduksi manifestasi neurologis melalui beberapa mekanisme. Tumor kecil yang terletak pada lokasi kritis dapat merusak jalur saraf spesifik di dalam otak. Tumor dapat menyerang, menyusup atau menggantikan jaringan parenkim normal. Karena volume otak yang tetap dan terbatas, pertumbuhan tumor intracranial yang disertai dengan edema dapat menyebabkan

kenaikan tekanan intrakranial. Tumor yang berdekatan dengan ventrikel ketiga dan keempat dapat menyebabkan obstruksi pada cairan hidros spinalis. Selain itu, tumor juga menumbuhkan jaringan vaskuler baru (angiogenesis), sehingga merusak sawar-darah otak normal dan menyebabkan edema.



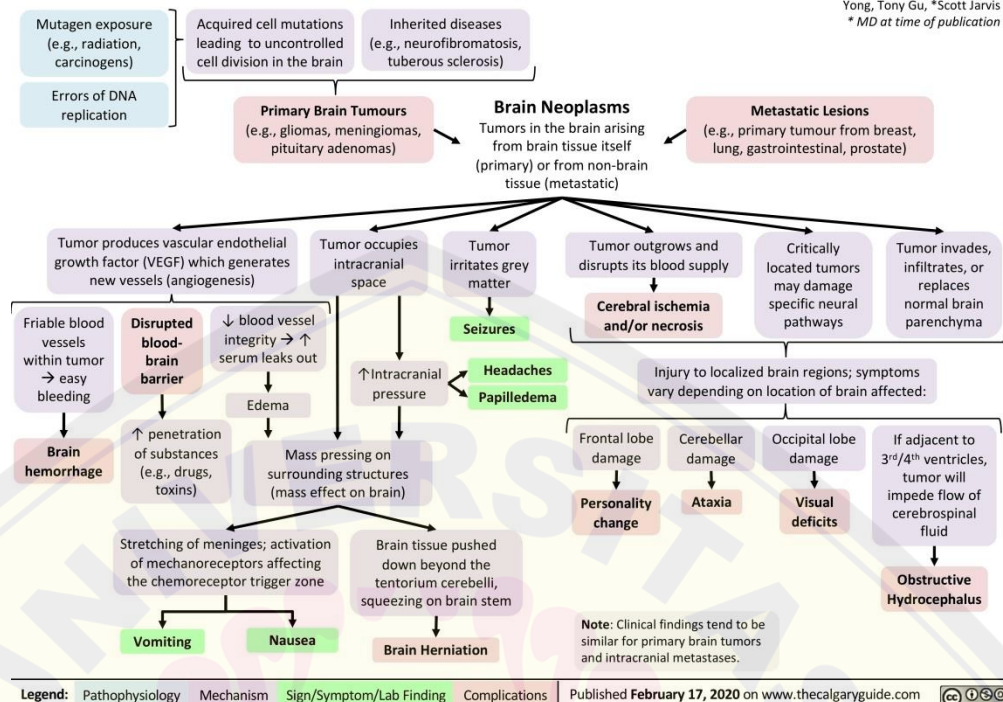
a.) Tumor di ventrikel ketiga; b.) Tumor di ventrikel keempat
Gambar 2.8 Patofisiologi tumor otak primer (Sumber: Gadol, 2015)

Efek kumulatif dari invasi tumor, edema dan hidrosefalus dapat meningkatkan tekanan intrakranial dan mengganggu perfusi serebral. Kenaikan intrakranial dapat memicu pergeseran atau herniasi jaringan di bawah falx cerebri, melalui tentorium cerebelli, atau melalui foramen magnum. Tumor yang tumbuh lambat, khususnya tumor yang berkembang di area “sunyi” otak, seperti lobus frontalis, dapat menimbulkan perjalanan klinis yang lebih berbahaya, karena ukurannya yang cenderung besar saat terdeteksi.

Mayoritas tumor otak primer tidak bermetastasis, namun jika terjadi, penyebaran intrakranial akan muncul lebih awal dibandingkan lokasi yang jauh. Tumor otak yang bermetastasis dari tumor otak sekunder dapat menjadi tanda pertama keganasan, atau mungkin menandakan kekambuhan. Meskipun demikian, tanda dan gejala metastasis menyerupai tumor otak primer.

Brain Neoplasms: Pathogenesis and clinical findings

Authors: Steven Chen, *Yan Yu
 Reviewers: Calvin Howard, Heather
 Yong, Tony Gu, *Scott Jarvis
 * MD at time of publication



Gambar 2.9 Patogenesis dan manifestasi klinis neoplasma otak (Sumber: Chen *et al.*, 2020)

2.1.6. Etiologi dan Faktor Risiko Tumor Otak Primer

Meskipun hanya sedikit faktor yang secara jelas berasosiasi dengan peningkatan risiko kanker otak, mayoritas neoplasma SSP diperkirakan muncul dari mutasi sel individual. Beberapa penyakit bawaan seperti neurofibromatosis, tuberous sclerosis, multiple endocrine neoplasia (tipe 1), dan retinoblastoma, meningkatkan kecenderungan pertumbuhan tumor SSP. Riwayat radiasi kepala untuk alasan selain pengobatan tumor dapat meningkatkan kemungkinan timbulnya tumor otak primer.

Berdasarkan *systematic review* oleh Pauline *et al.* tahun 2016, terdapat beberapa faktor risiko yang dapat meningkatkan kemungkinan terkena tumor otak primer. Faktor-faktor tersebut akan dijelaskan di Tabel 2.2.

Tabel 2.2 Macam-macam faktor risiko timbulnya tumor otak primer diadaptasi dari Pauline *et al.*, 2016

Faktor Risiko	Signifikansi
Faktor risiko biologis (onset dewasa) Insulin-like growth factor-1	Adanya peningkatan signifikan terhadap faktor risiko timbulnya tumor otak <ul style="list-style-type: none"> - low grade glioma, OR = 2.60 (1.11-11.77) - acoustic neuroma, OR = 6.63 (2.27-19.4).
Faktor risiko biologis (onset anak) Berat badan lahir	Bayi yang lahir dengan berat >4.000 gr memiliki risiko lebih tinggi terhadap astrocytoma dan medulloblastoma <ul style="list-style-type: none"> - astrocytoma, OR = 1.38 (1.07-1.79) - medulloblastoma, OR = 1.27 (1.02-1.60).
Faktor risiko genetik (onset dewasa) <ul style="list-style-type: none"> • CASP-8 (Caspase-8) polymorphism • Interaksi gen MDM 2 SNP309 • TP53 codon 72 polymorphisms • Epidermal Growth Factor (EGF) polymorphism 	
Kondisi co-morbid berkaitan dengan onset (onset dewasa) <ul style="list-style-type: none"> • Riwayat kanker • Epilepsi 	<p>Terdapat asosiasi signifikan terhadap riwayat</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kanker tiroid, OR = 4.7 (1.02-21.5) - Leukimia, OR = 5.4 (1.2-24.1) - Endometrosis, OR = 1.5 (1.1-2.1). <p>Terdapat asosiasi yang signifikan terhadap</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tumor ganas, RR = 27.3 (25.2-29.6) - Tumor jinak, RR 10.4 = (9.07-11.8) - Keseluruhan tumor otak, sebesar kelipatan 19 kali peningkatan risiko, RR = 19.7 (18.3-21.1).
Obat dan prosedur medis berkaitan dengan onset (onset dewasa) <ul style="list-style-type: none"> • Hormon seks exogeneous • Anti histamin • Diagnosis X-Ray 	<p>Hormon seks laki-laki, cyproterone acetate (CPA), menunjukkan asosiasi signifikan OR = 6.30 (1.37-28.94).</p> <p>Terdapat kenaikan asosiasi yang signifikan secara statistik terhadap risiko tumor anaplastik (WHO grade III) , OR = 1.64 (1.03-2.61).</p> <p>Terdapat kenaikan 4.55 kali terhadap acoustic neuroma, OR 4.55 (1.10-19.2).</p>
Faktor lingkungan (onset dewasa) Paparasi pestisida	Terdapat asosiasi antara paparan pestisida terhadap insidensi tumor otak primer (Bassil <i>et al.</i> , 2007)
Faktor lingkungan (onset anak) Paparasi pestisida	Terdapat peningkatan risiko tumor otak yang berhubungan dengan: <ol style="list-style-type: none"> 1. Paparan pada masa anak-anak dengan

Faktor Risiko	Signifikansi
	timbulnya tumor otak pada anak 2. Paparan pada orang tua dengan timbulnya tumor otak pada anak 3. Paparan pada orang dewasa dengan timbulnya tumor otak dewasa (Vinson <i>et al.</i> , 2011).
Faktor pekerjaan (onset dewasa) Pertanian	Terdapat asosiasi positif antara pertanian dengan risiko kanker otak (Khuder <i>et al.</i> , 1998).
Faktor pekerjaan (onset anak) Paparan pestisida terhadap orang tua	Terdapat hubungan dengan kenaikan signifikan sebesar 30% dalam risiko tumor anak/dewasa muda sebagai akibat paparan pestisida pada pekerjaan orang tua (Van Maele-Fabry <i>et al.</i> , 2013).
Gaya hidup dan kebiasaan (onset dewasa) <ul style="list-style-type: none"> • Pewarna rambut • Aktivitas fisik/indeks massa tubuh (BMI) • Konsumsi alkohol 	Signifikansi statistik dengan kenaikan risiko tumor otak sebesar 83%. Pinggul yang lebih lebar terasosiasi dengan risiko meningioma di kuartil atas.
Gaya hidup dan kebiasaan (onset anak) Diet makanan <i>N-nitroso compounds</i>	Segala jenis daging meningkatkan risiko timbulnya tumor otak pada anak.

2.1.7. Manifestasi Klinis Tumor Otak Primer

Gejala yang timbul pada pasien dengan kanker otak tergantung dari lokasi dan tingkat pertumbuhan tumor. Kombinasi gejala yang sering ditemukan adalah peningkatan tekanan intrakranial (sakit kepala hebat disertai muntah proyektil), defisit neurologis yang progresif, kejang, penurunan fungsi kognitif. Pada glioma derajat rendah gejala yang biasa ditemui adalah kejang, sementara glioma derajat tinggi lebih sering menimbulkan gejala defisit neurologis progresif dan peningkatan tekanan intrakranial (PNPK TO, 2017).

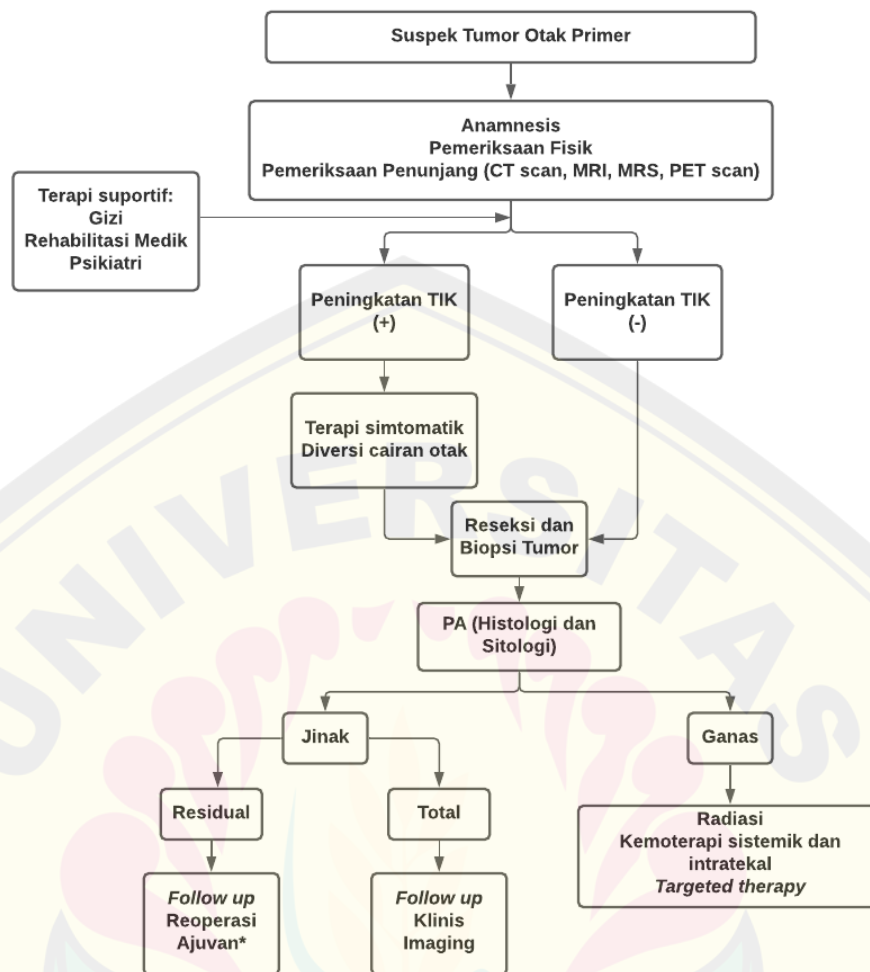
Pasien dengan tumor otak primer dapat menunjukkan gejala focal (contohnya berhubungan dengan lokasi spesifik dari otak) atau umum dalam jangka hari, minggu, bulan atau tahun, tergantung kepada kecepatan serta lokasi dari pertumbuhan tumor. Tumor juga dapat ditemukan melalui pemeriksaan radiologis yang dilakukan tanpa sengaja.

Tumor di beberapa area fungsional otak akan menyebabkan defisit focal yang lebih jelas dibandingkan lokasi lain dan cenderung lebih cepat ditemukan daripada pemeriksaan radiologis. Tumor pada lobus frontalis akan menimbulkan kelemahan atau dysphasia; tumor pada lobus parietal akan menyebabkan kebas, *hemineglect* atau disorientasi spasial; sedangkan tumor terkait dengan radiasi optik di daerah lobus temporal, parietal atau oksipital dapat menyebabkan defek pandang visual. Sebaliknya, tumor yang terletak di lobus prefrontal, temporal, atau corpus callosum seringkali menyebabkan disfungsi kognitif yang lebih halus seperti perubahan kepribadian, mood disorder, dan defisit memori jangka pendek. Tumor infratentorial dapat menyebabkan kombinasi dari saraf cranial-palsy, disfungsi serebral dan tanda-tanda jangka panjang lainnya (Lapointe *et al.*, 2018).

2.1.8. Diagnosis Tumor Otak Primer

Dalam mendiagnosis tumor otak primer, diperlukan anamnesis, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan penunjang yang memadai. Secara umum, tumor otak primer dapat menunjukkan gejala klinis yang khas, seperti yang sudah disebutkan dalam poin 2.1.7. Pada anamnesis, diperlukan data gejala dan onset yang jelas, untuk membantu menentukan kemungkinan diagnosis dan diagnosis banding tumor otak primer. Pada pemeriksaan fisik, pemeriksaan status generalis dan lokalis, serta neurooftalmologi amat penting dalam penajaman diagnosis.

Pemeriksaan fungsi luhur pada proses diagnosis berfungsi untuk menjelaskan kesesuaian gangguan klinis dengan fungsional kanker otak, serta mengevaluasi pre- dan post tindakan (operasi, radioterapi dan kemoterapi). Bagi keluarga, penilaian fungsi luhur akan membantu dalam merawat pasien dan melakukan pendekatan berdasarkan hendaya yang ada. Pemeriksaan laboratorium terutama dilakukan untuk melihat keadaan umum pasien dan kesiapannya untuk terapi yang akan dijalani (bedah, radiasi, ataupun kemoterapi). Pemeriksaan yang perlu dilakukan, yaitu: darah lengkap, hemostasis, LDH, fungsi hati dan ginjal, gula darah, serologi hepatitis B dan C, dan elektrolit lengkap. Pemeriksaan radiologi standar adalah CT scan dan MRI dengan kontras (PNPK TO, 2017).



*sesuai jenis tumor

Gambar 2.10 Algoritma dan Diagnosis Tumor Otak Primer (Sumber: PNPk TO, 2017)

2.1.9. Tatalaksana Tumor Otak Primer

Dalam penanganan tumor otak primer, terdapat beberapa poin algoritme yang perlu dilaksanakan, antara lain:

- Penurunan tekanan intra-kranial,
- Pembedahan,
- Radioterapi,
- Kemoterapi sistemik dan terapi target,
- Kemoterapi intra-tekal,

- f. Tatalaksana nyeri,
- g. Tatalaksana kejang,
- h. Asupan gizi,
- i. Psikiatri,
- j. Penilaian fungsional,
- k. Perawatan Paliatif.

2.2. Pestisida Organofosfat

2.2.1. Pengertian Pestisida Organofosfat

Organofosfat (OPs), seperti klorpirifos (CPF), dichlorvos, monocrotophos, malathion atau parathion (PT) digunakan secara luas dalam industri pertanian dan rumah tangga (Costa, 2018). Organofosfat adalah salah satu insektisida yang paling banyak digunakan dan paparannya pada populasi manusia hampir dapat ditemukan di mana-mana (Casida and Quistad, 2004). Selama dekade terakhir, sejumlah negara telah memberlakukan pembatasan terhadap penggunaan rumahan beberapa jenis kelas organofosfat, termasuk chlorpyrifos dan diazinon, karena kecenderungannya untuk memicu perkembangan neurotoksisitas (Colborn, 2006; Mauro dan Zhang, 2007; Slotkin, 2004).

Pada gilirannya, hal ini mencerminkan meningkatnya pengakuan dari dampak paparan organofosfat sebagai perusak perkembangan otak yang muncul dari paparan di bawah ambang batas tanda-tanda intoksikasi akut dan bahkan di level rendah yang belum cukup untuk menyebabkan inhibisi kolinesterase (Slotkin, 2004, 2005). Pada faktanya, tiga penelitian terkini mendokumentasikan penurunan kognitif pada anak yang mendapatkan paparan organofosfat di rumah dan lingkungan agrikultur, termasuk paparan yang terlalu rendah bahkan untuk menimbulkan tanda-tanda intoksikasi atau inhibisi kolinesterase (Bouchard *et al.*, 2011; Engel *et al.*, 2011; Rauh *et al.*, 2011), mengkonfirmasi prediksi dari neurotoksisitas pada model hewan (Slotkin, 2004, 2005).

2.2.2. Jenis-Jenis Organofosfat

Organofosfat saat ini terdiri dari setidaknya 56 jenis dengan ratusan nama dagang atau produk yang berada di masyarakat. Nama-nama tersebut antara lain tercantum dalam Tabel 2.3.

Tabel 2.3 Jenis-jenis organofosfat dan nama dagangnya

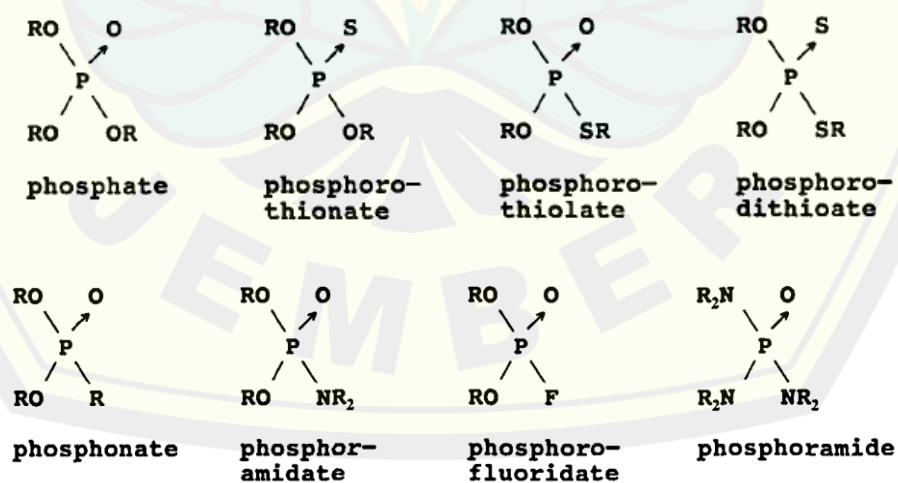
Golongan	Nama Dagang
Asefat	Counter 50/1.8SP" Mollient 75SP" Orthene 75SP" Ortran 75SP" Starcide 400EC" Acedo 75SP" Acemain 75SP" Isadora 75SP" Jossefat 80SP" Kencepat 75SP" Osada 75SP" Prothene 75SP" Roosfat 75SP" Ace-One 75SP" Acephate 97TC" Albias 75SP" Antong 75SP" Besqueen 80SP" BM Promax 75SP" Counter Plus 50/1.8WG
Azametifos	Flygard 1 GR" Muscadown 1 GR
Azinfos-etil	Azinfos-etil
Azinfos-metil	Azinfos-metil
Kadusafos	Rugby 3 GME" Rugby 20 TK
Koretoksifos	Koretoksifos
Klorfenvinfos	Even 300/50 EC" Sagri-Joss 300/50 EC
Klormefos	Klormefos
Klorpirifos	Ban-drol 400EC" BM Cychlophos 500/50 EC" BM Fosban 200EC" Chlormite 400EC" Combitox 550 EC" Cover 400EC" Dursban 200EC" Farin 200EC" Fostin 610 EC" Fusco 400EC" Halona 200/50 EC" Ichiban 250EC" Kendo 420EC" Kenrel 525/55EC" Klocyper 500/50 EC" Kresban 200EC" dll
Klorpirifos-metil	Klorpirifos-metil
Koumafos	Koumafos
Sianofos	Sianofos
Demeton-s-metil	Demeton-s-metil
Diazinon	Diazinon 10GR" Diazinon 600EC" Sidazinon 600EC" Bassazinon 750 EC
Diklorfos/DDVP	Diklorfos/DDVP

Golongan	Nama Dagang
Dikrotofos	Dikrotofos
Dimetoat	Metha 400EC" Perfektan 405EC" Sidajos 430EC" Dimetion 400EC" Dkmetoar 400EC" Gorex 500EC" antoat 400EC" BM Sucthion 400EC" Chloromycin 740EC" Destan 400EC" Dimacide 400EC" Kanon 400EC" Kitaro 400EC" Lavoro 400EC" ogamate 440EC" Nugor 400EC dll
Dimetilvinfos	Dimetilvinfos
Disulfoton	Disulfoton
EPN	EPN
Etion	Mition 500EC
Etoprofos	Etoprofos
Famfur	Famfur
Fenamifos	Fenamifos
Fenitroton	Fenitroton
Fention	Fention
Fostiazat	Fostiazat
Heptenofos	Heptenofos
Imisiafos	Imisiafos
Isofenfos	Isofenfos
Isopofil O- (metoksiaminotio-fosforil)	Isopofil O-(metoksiaminotio-fosforil)
Salisilat	Salisilat
Isoksation	Isoksation
Malation	Laden 500EC" Fyfanon 440EW" Lovlan 220UL" Lovlan 96TC" Malanon 1200UL" Megathion 1200UL" Mosclen 570EC" Rider 500EC" Rokanthion 1200UL
Mekarbam	Mekarbam
Metamidofos	Metamidofos
Metidation	Metidation

Golongan	Nama Dagang
Mevinfos	Mevinfos
Monokrotofos	Monokrotofos
Naled	Naled
Ometoat	Ometoat
Oksidemeton-metil	Oksidemeton-metil
Paration	Paration
Paration-metil	Paration-metil
Fentoat	Fentoat
Forat	Forat
Fosalon	Fosalon
Fosmet	Fosmet
Fosfamidon	Fosfamidon
Foksim	Foksim
Pirimifos-metil	Pirimifos-metil
Profenofos	Anwavin 500EC" Celcron 500EC" Curacron 500EC" Cypronex 400/40EC" Electric 500EC" Fortegold 500EC" Indocron 500EC" Musuhama 500EC" Pentacron 500EC" Profenofos 90TC" Profigan 500EC" Tabard 500EC" Tamacron 500EC" Viper 600EC" Delstar 500EC" Forester 550/20EC" Profile 430EC" Rajendra 20/400EC" Rumba 500EC dll
Propetamfos	Propetamfos
Protiofos	Tokuthion 500EC
Firaklofos	Firaklofos
Firidafention	Firidafention
Kuinalfos	Kuinalfos
Sulfotep	Sulfotep
Tebupirimfos	Tebupirimfos

Golongan	Nama Dagang
Temefos	Temefos
Terbufos	Terbufos
Tetraklorvinfos	Tetraklorvinfos
Tiometon	Tiometon
Triazofos	Biothion 200EC" Higrade 200EC" Maestro 200EC" Mio 200EC" Nebula 200EC" Raydent 200EC" Spectrone 250/200EC" Balto 225EC" Lakabaabsolute 25/200EC" Arcodion 200EC" Polythion 200EC" Sidathion 210/15EC" Tontion 200EC dll
Triklorfon	Triklorfon
Vamidotion	Vamidotion

Mayoritas jenis senyawa organofosfat masuk ke dalam beberapa kategori subkelas: (a) asam *phosphoric triester*, (b) *thiophosphoric acid* berisi satu (*phosphorothioate*, atau lebih spesifik *phosphorothionate* dan *phosphorothiolate*) atau dua sulfur (*phosphorodithioate*) sebagai pengganti letak oksigen, (c) asam *phosphonic diester*, (d) *dialkyl phosphoramidate*, (e) *dialkyl phosphorofluoridate*, (f) *phosphoric triamide* dan (g) garam *tetrakis phosphonium* (R₄P⁺) (Woo *et al.*, 1996).



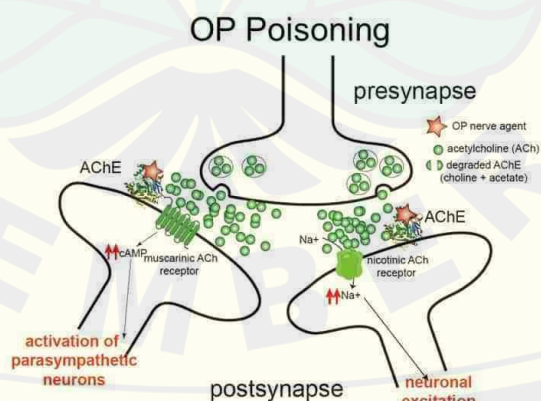
Gambar 2.11 Struktur senyawa organofosfat (Woo *et al.*, 1996)

2.2.3. Penggunaan Organofosfat

Senyawa organofosfat pertama kali disintesis pada awal 1800-an, ketika Lassigne mereaksikan alkohol dengan asam fosfor. Baru pada Tahun 1941, ketika Perang Dunia ke-II, organofosfat diperkenalkan ke dunia sebagai insektisida. Pada petani, paparan kronis terhadap insektisida organofosfat telah dihubungkan dengan efek neurofisiologis. Contoh efeknya berupa susahnya melakukan fungsi eksekutif otak, kecepatan psikomotor, verbal, ingatan, perhatian, kecepatan memproses informasi, disfungsi visual-spasial, serta koordinasi. Penggunaan organofosfat di Indonesia meningkat tajam semenjak pelarangan penggunaan Organoklorin, di mana kemudian penggunaannya masih melebihi batas yang ditentukan oleh sistem Pengendalian Hama Terpadu (PHT) (Nining, 2019).

2.2.4. Cara Kerja Organofosfat

Organofosfat termasuk dalam insektisida ester asam fosfat atau asam tiofosfat yang merupakan racun pembasmi serangga yang paling toksik secara akut terhadap binatang bertulang belakang seperti ikan, burung, cicak dan mamalia. Pestisida ini memiliki efek memblokir penyaluran impuls saraf dengan cara mengikat enzim asetilkolinesterase. Keracunan kronis pestisida golongan organofosfat berpotensi karsinogenik.



OPs inhibit AChE, leading to accumulation of acetylcholine at the synapse. Excess acetylcholine **hyperstimulates muscarinic ACh receptors** leading to excess **salivating, vomiting, tearing, urinating, defecating, bronchoconstriction, reduced heart rate, diarrhea**. Excess acetylcholine also **hyperstimulates nicotinic ACh receptors** leading to **convulsions and tremors**.

Gambar 2.12 Mekanisme kerja organofosfat pada reseptor ACh (Sumber: <http://www.medioapps.org>)

Mekanisme utama aksi pestisida organofosfat adalah inhibisi *carboxyl ester hydrolase*, khususnya asetilkolinesterase (AChE). AChE merupakan enzim yang mendegradasi neurotransmitter asetilkolin (ACh) menjadi kolin dan asam asetat. ACh ditemukan di sistem saraf pusat dan perifer, neuromuscular junction, dan sel darah merah.

Organofosfat menginaktivasi AChE dengan memfosforilasi grup *serine hydroxyl* yang terletak di situs aktif AChE. Dalam beberapa saat, fosforilasi ini diikuti oleh organofosfat yang mengikat AChE secara irreversibel, dalam proses yang disebut sebagai *aging*. Ketika AChE sudah dinonaktifkan, ACh terakumulasi dalam sistem saraf, menyebabkan stimulasi berlebih pada reseptor muskarinik dan nikotinik. Efek klinisnya termanifestasi melalui aktivasi sistem saraf pusat dan autonom, serta reseptor nikotinik pada otot rangka.

Ketika organofosfat terikat dengan AChE, enzim ini dapat melalui beberapa hal:

- Hidrolisis endogen pada enzim yang terfosforilasi oleh ester atau paraoxon
- Reaktivasi oleh nukleofil kuat seperti pralidoxime (2-PAM)
- Pengikatan irreversibel dan inaktivasi permanen enzim (*aging*)

2.2.5. Mekanisme Masuknya Organofosfat ke dalam Tubuh

Toksisitas organofosfat dapat diakibatkan oleh paparan kegiatan rumah tangga atau pekerjaan, aksi terorisme, atau kecelakaan iatrogenik. Paparan organofosfat dapat terjadi secara sengaja maupun tidak disengaja melalui kontaminasi sumber makanan. Meski belum ada bukti klinis dari paparan organofosfat kronis kadar rendah dari sumber makanan, penilaian lanjutan terhadap risiko serta persiapan penanganan masih tetap diperlukan (Bouvier *et al.*, 2005). Namun CDC menilai bahwa organofosfat kemungkinan besar tidak akan

tertibun hingga tingkat yang berbahaya pada hewan ataupun makanan yang ada di tengah masyarakat (CDC, 2021).

Menurut WHO, jalur paling utama penyerapan organofosfat ke dalam tubuh adalah melalui kulit dan mata, atau melalui inhalasi dan sistem digestif (WHO, 1990). Secara umum, pada beberapa bagian tubuh dengan mukosa yang tipis, penyerapan organofosfat dapat meningkat secara tajam akibat absorpsi jaringan yang tinggi. Hal ini dapat menyebabkan keracunan akut dan berakibat serius, contohnya pada daerah genitalia. Pestisida dapat masuk melalui jalur oral melalui kecelakaan, kelalaian, atau tindakan yang disengaja. Meski mayoritas pasien sering mengalami intoksikasi secara akut, onset serta keparahan gejala dapat bergantung pada senyawa spesifik, jumlah, rute paparan, serta rasio degradasi metabolik.

2.2.6. Diagnosis Keracunan Organofosfat

Tanda dan gejala keracunan organofosfat dapat dibagi menjadi tiga kategori; (1) efek muskarinik, (2) efek nikotik, dan (3) efek susunan saraf pusat (SSP).

a. Efek Muskarinik

Efek muskarinik dari organofosfat berdasarkan organnya antara lain :

- Kardiovaskuler; bradikardi, hipotensi,
- Respirasi; rhinorrhea, bronchorrhea, spasme bronkus, batuk, distress pernafasan berat,
- Gastrointestinal; hipersalivasi, mual dan muntah, nyeri abdominal, diare, inkontinensia fekal,
- Genitourinaria; inkontinensia urin,
- Okuler; pandangan kabur, miosis,
- Kelenjar; peningkatan lakrimasi, diaforesis.

b. Efek Nikotik

Tanda dan gejala nikotik keracunan organofosfat antara lain; kedutan otot, kram, kelemahan dan kegagalan diafragma. Efek

nikotinic autonomik antara lain hipertensi, takikardi, midriasis, dan pucat.

c. Efek Susunan Saraf Pusat (SSP)

Tanda dan gejala organofosfat pada susunan saraf pusat antara lain; gejala panik, labilitas emosional, gelisah, kebingungan, ataksia, kejang, koma, dan apneu.

2.3. Dampak Paparan Kronis Organofosfat terhadap Karsinogenesis

Hipotesis bahwa terdapat asosiasi yang memungkinkan antara paparan pestisida dengan timbulnya kanker telah diteliti secara luas (Gangemi *et al.*, 2016). Pestisida dapat menimbulkan banyak efek pada kesehatan manusia baik melalui paparan lingkungan, maupun pekerjaan. Pengetahuan yang ada saat ini menunjukkan bahwa paparan pestisida dapat berdampak pada perubahan reproduksi yang merugikan, disfungsi neurologis serta penyakit kronis yang terjadi melalui evolusi lambat dan paparan durasi jangka panjang. Terdapat beberapa jenis tipe kanker spesifik yang dilaporkan diderita oleh pekerja agrikultural serta masyarakat pertanian secara luas, seperti kanker prostat, otak, bibir, lymphoma, myeloma multipel, leukimia, dan melanoma. (Lerro *et al.*, 2018).

Organofosfat klorpirifos (*chlorpyrifos*) dan turunannya termasuk salah satu jenis pestisida yang terlibat dalam karsinogenesis. Pada penelitian Noworyta-Głowacka, dalam administrasi klorpirifos secara *in vivo* kepada tikus mendemonstrasikan korelasi negatif antara tingkat paparan dengan jumlah sel *Natural Killer* (NK) yang berfungsi untuk immunosurveilans kanker (Noworyta-Głowacka *et al.*, 2014). Selain itu, diketahui bahwa *methyl parathion* dan klorpirifos mempromosikan produksi sitokin inflamasi, seperti TNF- α , IL 6 dan IL 1 β di sel karsinoma hepatoseluler manusia (HepG2), sehingga berdampak negatif pada ekspresi gen paraoxonase 1 (PON1). Penurunan ekspresi gen PON1 kemungkinan meningkatkan toksisitas organofosfat dan penyakit lain yang diinduksi inflamasi kronis seperti karsinogenesis hepatoseluler (Jung *et al.*, 2015).

Berdasarkan penelitian lain oleh Pinkas, pestisida organofosfat khususnya klorpirifos menunjukkan adanya efek disfungsi perkembangan neurologis pada aves yang diberi paparan semenjak sebelum menetas. Percobaan pada telur ayam ini membuktikan adanya efek neuroteratogenitas yang didemonstrasikan pada hasil imunohistokimiawi dan evaluasi ekspresi genetik (Pinkas *et al.*, 2015). Tidak jauh berbeda, penelitian Slotkin menunjukkan bahwa organofosfat secara langsung menargetkan gen yang mengatur siklus sel dan kematian sel terprogram (apoptosis) di otak yang sedang berkembang dan pada sel neural dalam kultur. Temuan dalam penelitian ini menunjukkan bahwa organofosfat sangat menargetkan keluarga gen yang terlibat dalam pengendalian siklus sel dan apoptosis baik secara *in vivo* maupun *in vitro*. Secara bersama-sama, temuan ini sangat mendukung kesimpulan bahwa organofosfat memberikan efek langsung pada replikasi sel dan apoptosis. Selanjutnya, perbedaan mencolok dalam efek pada pola transkripsi antara sel-sel neural PC12 tikus yang tidak berdiferensiasi dan yang berdiferensiasi memperkuat penemuan *in vivo* adanya kerentanan pada saat jendela kritis di mana perkembangan saraf paling rawan terhadap organofosfat (Slotkin *et al.*, 2012).



Gambar 2.13 *Hallmark* dari kanker (Sumber: ResearchGate)

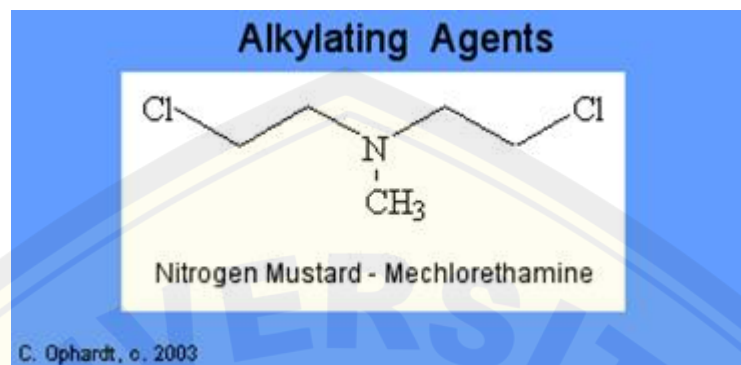
2.3.1. Mekanisme Agen Alkilasi Terhadap Karsinogenesis

Senyawa organofosfat merupakan salah satu senyawa kimiawi yang paling susah diprediksi atau dinilai struktur karsinogenesisnya dikarenakan interaksi yang kompleks dari faktor-faktor fisiokimiawi serta biologis. Tidak seperti beberapa jenis organofosfat yang sudah diketahui secara luas dapat menimbulkan kanker (seperti senyawa mustard dan azridine [*cyclophosphamide*, thiotepa dan senyawa lainnya]), jenis organofosfat yang lain perlu ditinjau dari berbagai sudut pandang. Dalam menilai karsinogenesis organofosfat dibutuhkan beberapa sudut pandang, antara lain: kestabilan kimiawi, aktivitas alkilasi, toksisitas akut, toksisitas gen, metabolisme tubuh, dan pemicu mekanisme epigenetic. Faktor yang paling utama dalam memprediksi sifat karsinogenesis organofosfat adalah aktivitas alkilasinya (Woo *et al.*, 1996).

Organofosfat sudah diteliti sejak lama dikarenakan sifat neurotoksisitas akut dan lambat yang unik. Mayoritas pestisida organofosfat toksik memiliki senyawa yang tidak aktif dan rata-rata masuk ke kategori medium. Dalam penilaian karsinogenitas secara struktural, organofosfat dianalisis melalui peran struktur kimiawi yang merepresentasikan dasar potensi karsinogenik. Sebagai contoh, semakin rendah aktivitas organik alkilasi serta jumlah senyawa inorganic fosfornya, maka semakin rendah tingkat karsinogenitasnya. Sedangkan semua jenis alkyl phosphate atau phosphonate yang sudah teresterisasi memiliki tingkat karsinogenitas yang tinggi sebagai efek dari peningkatan aktivitas alkilasi (Woo *et al.*, 1996).

Agen alkilasi melibatkan reaksi guanine dalam DNA. Agen-agen ini menambahkan methyl atau grup alkil lain kepada molekul yang bukan pada tempatnya. Hal ini menghambat pemasangan DNA yang tepat sehingga menimbulkan kesalahan pengkodean DNA. Mekanismenya dimulai saat grup alkyl mengikatkan diri ke basis DNA. Alterasi ini menyebabkan pemecahan DNA oleh enzim perbaikan dalam usaha untuk menghilangkan basis alkali. Selanjutnya, agen alkilasi merusak formasi *cross-bridges* ikatan antar atom. Dalam proses ini, dua basis dihubungkan bersama oleh agen yang memiliki dua situs pengikat DNA. *Cross-linking* ini mencegah pemisahan DNA untuk sintesis atau transkripsi. Agen

alkali ini kemudian menyebabkan kesalahan pemasangan nukleotida yang berujung pada mutasi. Terdapat enam kelompok agen alkilasi: *nitrogen mustard*; *ethylenimes*; *alkylsulfonates*; *triazenes*; *piperazines*; dan *nitrosureas* (Ophardt, 2003).

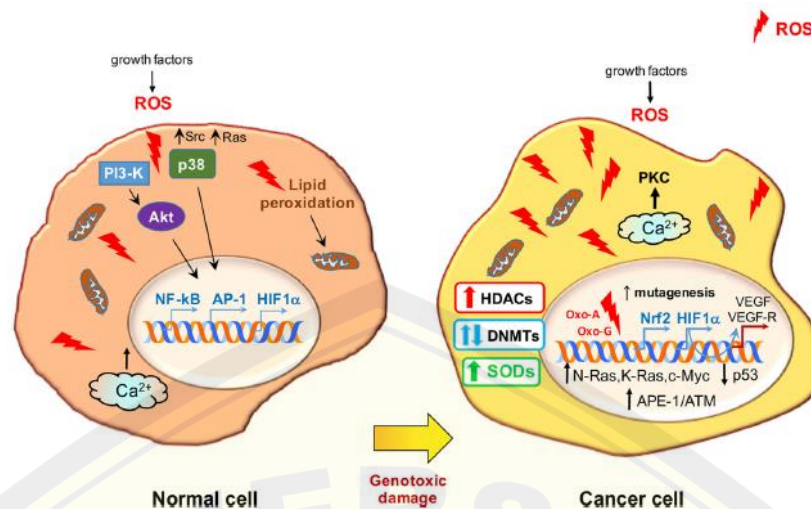


Gambar 2.14 Contoh agen alkilasi: *nitrogen mustard* (Sumber: Ophardt, 2003)

2.3.2. Dampak ROS Terhadap Karsinogenesis

Reactive oxygen species (ROS) diproduksi di sel eukariotik melalui mekanisme aerobik dan sudah umum diketahui sebagai pengatur jalur sinyal. ROS merupakan molekul yang mengandung oksigen dengan reaktivitas yang tinggi. Strukturnya mencakup molekul radikal bebas dan non-radiasi hidroksil (HO) dan superoksida (O_2^-), seperti hidrogen peroksida (H_2O_2). H_2O_2 memerankan peran sebagai *second messenger* pada beberapa jalur sinyal sel yang meliputi transduksi ekstraseluler dan control ekspresi gen yang disebut sebagai sinyal redox (Forman *et al.*, 2014).

ROS diproduksi di mitokondria (utamanya melalui rantai transportasi elektron), peroksisom (melalui oksidasi β asam lemak) dan retikulum endoplasma (melalui oksidasi protein). Fosforilasi oksidatif di mitokondria melibatkan empat kompleks transporelektron dan satu sintesis ATP proton-translokasi yang mengarahkan turunan electron dari oksidasi awal NADPH dan $FADH_2$ bersama dengan jalur paralel yang memompa proton keluar dari mitokondria. ROS juga dihasilkan secara terus-menerus oleh reaksi enzimatik dari oksidase NADPH (NOX), siklooksigenase dan mekanisme lain. Setelah itu, ROS juga terbentuk setelah paparan dengan sinar UV dan panas serta pasca kemoterapi dan radioterapi kanker (Bedard *et al.*, 2007).



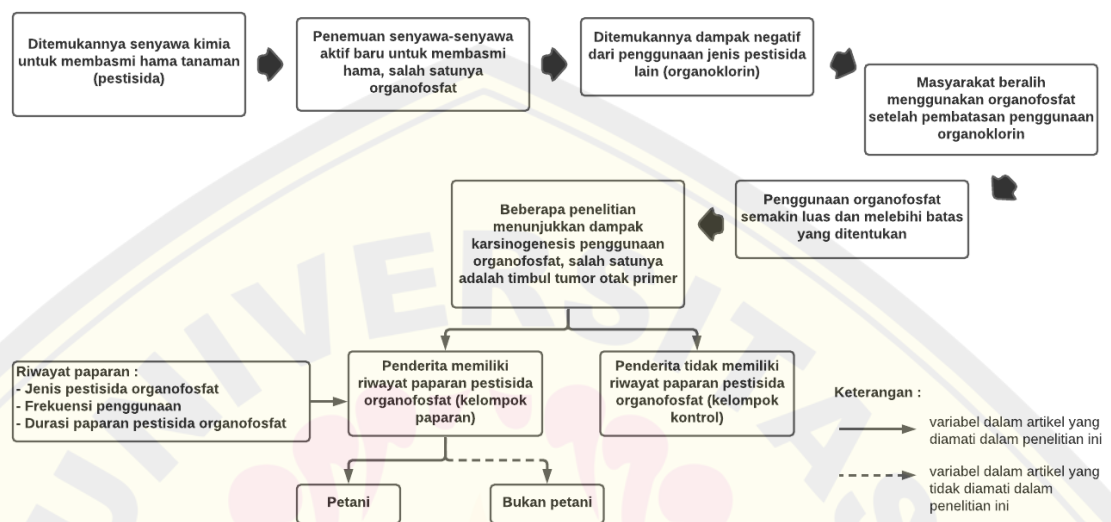
Gambar 2.15 Sinyal redox dan stres oksidatif pada sel normal dan kanker (Sumber: Perillo *et al.*, 2020)

Kanker dikarakterisasi oleh beberapa penanda; transformasi sel, instabilitas gen, hiperproliferasi, immortalisasi, angiogenesis, transisi epitel-mesenkim (EMT) dan metastasis, yang semuanya dipengaruhi dalam beberapa jalur oleh ROS intraseluler (Perillo *et al.*, 2020). Kaskade sinyal ROS yang diinduksi oleh faktor pertumbuhan mempengaruhi siklus sel dan aktivitas faktor transkripsi serta gen yang memiliki peran dalam respon seluler terhadap lingkungan yang hipoksia. ROS juga menginduksi peroksidase lemak dengan pengeluaran elektron yang sejajar dari mitokondria dengan pengeluaran Ca^{2+} dari penyimpanan intraseluler. Konsekuensi utama dari stress oksidatif pada sel kanker adalah naiknya onkogen dan gen supresor tumor kemudian menaikkan level ROS. Ca^{2+} mengeluarkan PKC dan ekspresi gen yang diperlukan untuk membentuk pembuluh darah baru juga ikut meningkat (Perillo *et al.*, 2020).

ROS merupakan mediator umum dari kerusakan sel, sekaligus juga pada mekanisme aktivasi protein kinase C, ekspresi onkogenik, apoptosis dan pembentukan tumor. Dalam penelitian oleh Bagchi, tikus yang diinduksi oleh klorpirifos dan fenthion secara P.O. sebanyak dua kali selama 24 jam menunjukkan adanya kenaikan ROS dan peroksidasi lemak sebesar 4,3 dan 4,8 kali lipat di jaringan sel hati serta 4,6 dan 5,3 kali lipat di dalam otak. Selain itu ditemukan pula bahwa tingkat *Single-Strand Breaks* (SSBs) yang dijadikan indeks dalam menilai stres oksidatif dan kerusakan sel pada DNA tikus mencapai 1,4 kali

lipat di otak serta 3,0 dan 3,5 kali lipat di sel hati tikus untuk injeksi klorpirifos dan fenthion secara berturut-turut (Bagchi *et al.*, 2006).

2.4. Kerangka Konsep



Gambar 2.16 Diagram kerangka konsep penelitian

Semenjak ditemukannya senyawa organofosfat, penggunaannya dalam berbagai macam industri meningkat tajam dikarenakan tingginya efektifitas terhadap hama serta toksisitas lingkungan yang rendah (Bagchi, 2006). Setelah ditemukannya efek samping dan pembatasan penggunaan organoklorin, popularitas organofosfat menyebar di berbagai kalangan dengan penggunaan yang melebihi batas oleh PHT. Ketidapatuhan dosis serta mekanisme penggunaan organofosfat ini kemudian memunculkan dampak negatif pada kesehatan manusia. Salah satu penyakit yang menjadi fokus penelitian dampak paparan organofosfat adalah tumor otak primer.

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui hasil tinjauan naratif dampak paparan kronis pestisida organofosfat dengan insidensi tumor otak primer pada petani. Penelitian ini mengamati hasil tinjauan naratif tentang hubungan jumlah kasus tumor otak primer dengan kelompok yang terpapar organofosfat (kelompok paparan) dan kelompok yang tidak terpapar organofosfat (kelompok kontrol). Kelompok paparan adalah petani yang melakukan kegiatan pertanian atau

perkebunan dengan menggunakan pestisida organofosfat dan didiagnosis menderita tumor otak primer. Paparan yang diamati pada petani antara lain jenis, frekuensi serta durasi penggunaan organofosfat. Sedangkan kelompok tidak terpapar (kelompok kontrol) adalah masyarakat dengan tumor otak primer, namun tidak memiliki pekerjaan atau faktor paparan lain yang berhubungan dengan pestisida organofosfat.



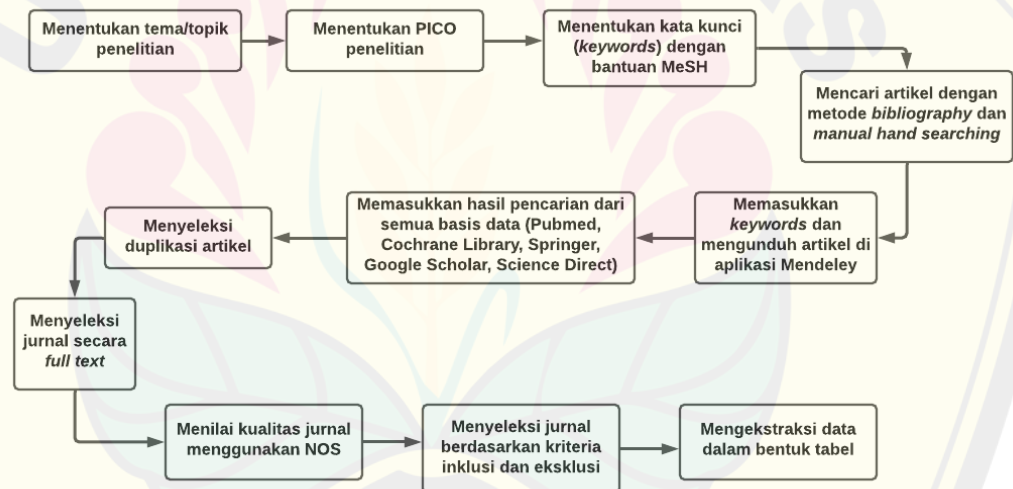
BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan berupa tinjauan naratif (*narrative review*). Data penelitian adalah artikel hasil penelitian nasional dan internasional. Hasil yang didapatkan kemudian dikelompokkan dan dilakukan sintesis secara naratif. Proses pencarian artikel dilakukan pada bulan April 2021.

3.2. Tahapan Tinjauan Pustaka

Penelitian ini merupakan penelitian sekunder (*secondary research*) dengan menggunakan metode tinjauan naratif dengan alur seperti yang tercantum dalam Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Diagram alur penelitian

3.2.1. Menentukan Topik

Topik dalam penelitian ini adalah tinjauan secara naratif tentang dampak paparan kronis pestisida organofosfat terhadap insidensi tumor otak primer pada petani. Topik ini diangkat karena kekosongan penelitian tinjauan naratif tentang kejadian kanker otak pada petani di daerah agrikultural Jember. Padahal berdasarkan Badan Pusat Statistik (BPS) Indonesia tahun 2015, Jember merupakan daerah agraris dengan jumlah petani sebanyak 60% dari populasi

totalnya, atau sekitar 323.709 orang. Merujuk kepada permasalahan ini, perlu dilakukan penelitian terkait dampak paparan kronis organofosfat terhadap kesehatan petani dengan asumsi bahwa para petani menggunakan pestisida.

3.2.2. Menelusur Pustaka

Pencarian artikel penelitian dilakukan melalui *database PubMed, Cochrane Library, Springer, Google Scholar, dan ScienceDirect*. Teknik pencarian artikel penelitian melalui *bibliography searching* dan *manual hand searching*. Metode pencarian artikel menggunakan PICO (*Population/patients, Indicators, Comparison, Outcome*) melalui kata kunci (*keyword*) beserta sinonimnya. Sinonim kata kunci (*keyword*) dicari menggunakan bantuan *Medical Subject Headings (MeSH)*. Proses pencarian dibantu dengan metode *Boolean Operator*, seperti “AND”, “OR” dan “NOT” yang bertujuan untuk mencari semua artikel atau mengecualikan artikel melalui kata kunci. Proses pengunduhan artikel memanfaatkan aplikasi Mendeley. Selain digunakan untuk mengunduh artikel di *database*, aplikasi Mendeley juga digunakan untuk menyeleksi duplikasi pada artikel. Adapun PICO, *free text*, dan *keyword* yang dipakai dapat dilihat pada Tabel 3.1

Tabel 3.1 PICO, *free texts*, dan *keywords* yang digunakan

PICO	<i>Free texts</i>	<i>Keywords</i>
P (Population) <i>Farmer that are chronically exposed to organophosphate pesticide.</i>	<p>Farmers: Farmer, farmers, farm worker, farm workers, farmworker, farmworkers, farm-worker, farm-workers, agriculture worker, agriculture workers, agricultural worker, agricultural workers, rancher, ranchers, "Farmers"[Mesh].</p> <p>Pesticide: Pesticide, pesticides, "Pesticides"[Mesh].</p> <p>Organophosphate: Organophosphate, Organopyrophosphates, Phosphoric Acid Esters,</p>	<p>Farmers: farmer* OR (farm AND worker*) OR farmworker* OR farm-worker* OR (agriculture* AND worker*) OR rancher* OR "Farmers"[MeSH]</p> <p>Pesticide: Pesticide* OR "Pesticides"[MeSH]</p> <p>Organophosphate: Organophosphate OR Organopyrophosphates OR</p>

PICO		<i>Free texts</i>	<i>Keywords</i>
		Organic Phosphate, "Organophosphates"[Mesh] Chronic exposure: Chronic exposure, Chronic exposures, "Chronic Exposure"[Mesh]	(Phosphoric AND Acid AND Esters) OR (Organic AND Phosphate) OR "Organophosphates"[MeSH] Chronic exposure: (Chronic AND exposure*) OR "Chronic Exposure"[MeSH]
I (<i>Indicators</i>)	<i>Duration, frequency of use and the type of pesticide</i>	Duration of pesticide use: Duration Frequency of pesticide use: Frequency Type of organophosphate pesticide: Type Diklorfos Mevinphos Chlorpyrifos Diazinon Malathion Parathion Paraoxon dll.	Duration of pesticide use: Duration Frequency of pesticide use: Frequency Type of organophosphate pesticide: "Organophosphate" [MeSH]
C (<i>Comparison</i>)	-	-	-
O (<i>Outcome</i>)	<i>Primary Brain Tumors</i>	Brain Neoplasm, brain tumors, brain tumor, brain benign neoplasm, brain benign neoplasms, intracranial neoplasm, intracranial neoplasms, primary brain tumor, primary brain tumors, primary brain neoplasms, primary brain neoplasms, recurrent brain tumor, recurrent brain tumors, malignant primary brain tumors, primary malignant brain tumors, malignant primary brain neoplasms, brain metastases, brain metastase, brain cancer, brain cancers, brain malignant neoplasm, brain malignant neoplasms, cancer of brain, cancer of the brain, malignant brain neoplasm, malignant brain neoplasms.	(brain AND neoplasm) OR (brain AND tumor*) OR (brain AND benign AND neoplasm*) OR (intracranial AND neoplasm*) OR (primary AND brain AND tumor*) OR (primary AND brain AND neoplasm*) OR (recurrent AND brain AND tumor*) OR (malignant AND primary AND brain AND tumor) OR (primary AND malignant AND brain AND tumors) OR (malignant AND primary AND brain AND neoplasms) OR (brain AND metastase*) OR (brain AND cancer*) OR (brain AND malignant AND neoplasm*) OR (cancer AND of AND brain) OR (cancer AND of AND the AND brain) OR (malignant AND brain AND neoplasm*) OR "Primary Brain Tumor" [MeSH]

3.2.3. Memberikan Telaah/Penilaian Kritis (*Critical Appraisal*)

Telaah kritis/*critical appraisal* artikel penelitian ini menggunakan kuesioner *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* (NOS). Kuesioner NOS merupakan alat *critical appraisal* untuk menilai kualitas studi *non-randomized* dengan menggabungkan penilaian kualitas dalam interpretasi hasil meta-analitik. Sistem ini telah dikembangkan dimana sebuah studi dinilai berdasarkan tiga perspektif yang luas: pemilihan kelompok studi/ seleksi; perbandingan kelompok/ komparasi; dan kepastian eksposur atau hasil yang diinginkan/*outcome* untuk studi *case-control* atau *cohort*. Kuesioner untuk desain penelitian *cohort* dan *case control* mengandung delapan pertanyaan dengan maksimal 9 bintang, sedangkan desain penelitian *cross-sectional* mengandung tujuh pertanyaan dengan maksimal 10 bintang (*Institute OHR*, 2019). Kuesioner NOS dapat dilihat pada Lampiran 1. Klasifikasi kualitas artikel dengan menggunakan kuesioner NOS adalah sebagai berikut.

a. Kualitas *Good*

1. Terdapat 3-4 bintang pada domain *Selection (cohort dan case control)*/3-5 bintang (*cross-sectional*), dan
2. Terdapat 1-2 bintang pada domain *Comparability*, dan
3. Terdapat 2-3 bintang pada domain *Outcome/Exposure*.

b. Kualitas *Fair*

1. Memiliki 2 bintang pada domain *Selection*, dan
2. Memiliki 1-2 bintang pada domain *Comparability*, dan
3. Memiliki 2-3 bintang pada domain *Outcome/Exposure*.

c. Kualitas *Poor*

1. Ada bintang pada domain *Selection*, atau
2. Ada 0 bintang pada domain *Comparability*, atau
3. Ada bintang pada domain *Outcome/Exposure*.

3.2.4. Melakukan Ekstraksi Data dan Sintesis

Proses selanjutnya adalah melakukan ekstraksi data dari artikel final. Data yang diekstraksi, antara lain: 1) nama peneliti, tahun dan lokasi penelitian, 2) desain penelitian, 3) kelompok subjek, 4) kelompok kontrol, 5) penilaian paparan,

6) insidensi kasus, 7) pengukuran dan hasil, 8) kesamaan, dan 9) keterbatasan penelitian. Data diperoleh dengan menelaah artikel satu per satu kemudian dipaparkan dalam bentuk tabel. Setelah proses ekstraksi data dilakukan, peneliti kemudian melakukan proses sintesis. Sintesis dilakukan secara deskriptif dan disajikan dalam bentuk naratif. Proses sintesis dilakukan dengan membahas hasil penelitian yang didapatkan dari artikel serta membandingkannya dengan teori yang sudah ada untuk menilai persamaan dan perbedaan dari masing-masing artikel penelitian.

3.3. Populasi, Sampel dan Teknik Sampling

Populasi dalam penelitian ini adalah artikel yang dimuat dalam *database PubMed, Cochrane Library, Springer, Google Scholar, dan Science Direct*. Sampel penelitian yang digunakan adalah artikel penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik sampling yang digunakan dalam penelitian tinjauan naratif ini adalah *purposive sampling*. Kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan adalah sebagai berikut.

a. Kriteria inklusi

1. Artikel penelitian dengan desain studi observasional (*cross-sectional, cohort, dan case-control*).
2. Artikel penelitian yang dipublikasikan sepuluh tahun terakhir (2011-2021).
3. Artikel penelitian berbahasa Indonesia dan Inggris.
4. Artikel penelitian yang lolos penilaian kualitas dengan kategori *Good-Fair*.
5. Artikel penelitian dengan subjek penelitian petani dengan penyakit tumor otak primer.
6. Artikel penelitian yang menggunakan pestisida golongan organofosfat.

b. Kriteria eksklusi

1. Artikel penelitian yang tidak bisa diakses secara *full text*.

2. Artikel penelitian dengan desain studi eksperimental.

3.4. Variabel Penelitian

3.4.1. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah paparan pestisida organofosfat pada petani. Faktor yang diteliti adalah sebagai berikut.

- a. Jenis pestisida organofosfat;
- b. Frekuensi penggunaan pestisida; dan
- c. Durasi penggunaan pestisida.

3.4.2. Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah insidensi penyakit tumor otak primer.

3.5. Definisi Operasional

Definisi operasional variabel dalam penelitian ini tercantum dalam Tabel 3.2.

Tabel 3.2 Definisi operasional variabel

No.	Variabel	Definisi Operasional
1.	Jenis pestisida organofosfat	Varian/merek zat kimiawi yang memiliki senyawa aktif dari golongan organofosfat yang digunakan oleh petani.
2.	Frekuensi penggunaan organofosfat	Jumlah hari kerja yang diperlukan petani dalam melakukan penyemprotan pestisida (hari/minggu, hari/bulan, hari/tahun, atau paparan hari seumur hidup/ <i>lifetime days exposure</i>).
3.	Durasi penggunaan organofosfat	Rentang waktu yang digunakan petani dalam melakukan penyemprotan pestisida (jam/hari atau jam/minggu, atau jumlah tahun bekerja).
4.	Insidensi Penyakit Tumor Otak Primer	Jumlah kasus dinamis dari penyakit pertumbuhan jaringan abnormal di otak yang berasal dari sel dalam susunan saraf pusat, baik yang jinak maupun yang ganas (kanker).

3.6. Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan menggabungkan semua data serta mendeskripsikan seluruh data secara naratif. Peneliti menganalisis data berupa nama peneliti, tahun serta lokasi penelitian, kelompok subjek, kelompok kontrol, penilaian paparan, hasil/temuan, insidensi kasus, kesamaan, dan keterbatasan dari artikel yang didapatkan. Data dimuat dalam bentuk tabel untuk memudahkan proses telaah, seperti yang dijelaskan dalam Tabel 3.3.

Tabel 3.3 Deskripsi variabel dalam tabel analisis data

Variabel	Deskripsi
Nama peneliti, tahun dan lokasi penelitian	Nama peneliti utama, tahun terbit dan lokasi pelaksanaan pengambilan data penelitian.
Desain penelitian	Jenis desain studi penelitian (<i>cohort</i> , <i>case-control</i> atau <i>cross-sectional</i>).
Kelompok subjek	Kelompok paparan dari penelitian.
Kelompok kontrol	Kelompok kontrol dari penelitian.
Penilaian paparan	Jenis, frekuensi serta durasi penggunaan organofosfat.
Hasil/temuan	Kesimpulan, serta pengukuran hasil penelitian.
Insidensi kasus	Jumlah dinamis kasus tumor otak primer yang tercantum dalam penelitian.
Kesamaan	Faktor identik dari variabel yang ditemukan oleh penelitian-penelitian lain.
Keterbatasan	Kekurangan dari penelitian.

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

4.1.1. Hasil Identifikasi Artikel

Pencarian artikel pada penelitian ini menggabungkan dua metode, yakni *bibliography searching* dan *manual hand searching*. Metode ini dilaksanakan pada semua basis data penelitian (Pubmed, Springer, Google Scholar, Cochrane Library dan Science Direct). Selain itu, peneliti juga memasukkan data artikel yang didapatkan dalam basis data Portal Garuda untuk memperluas penjangkaran topik.

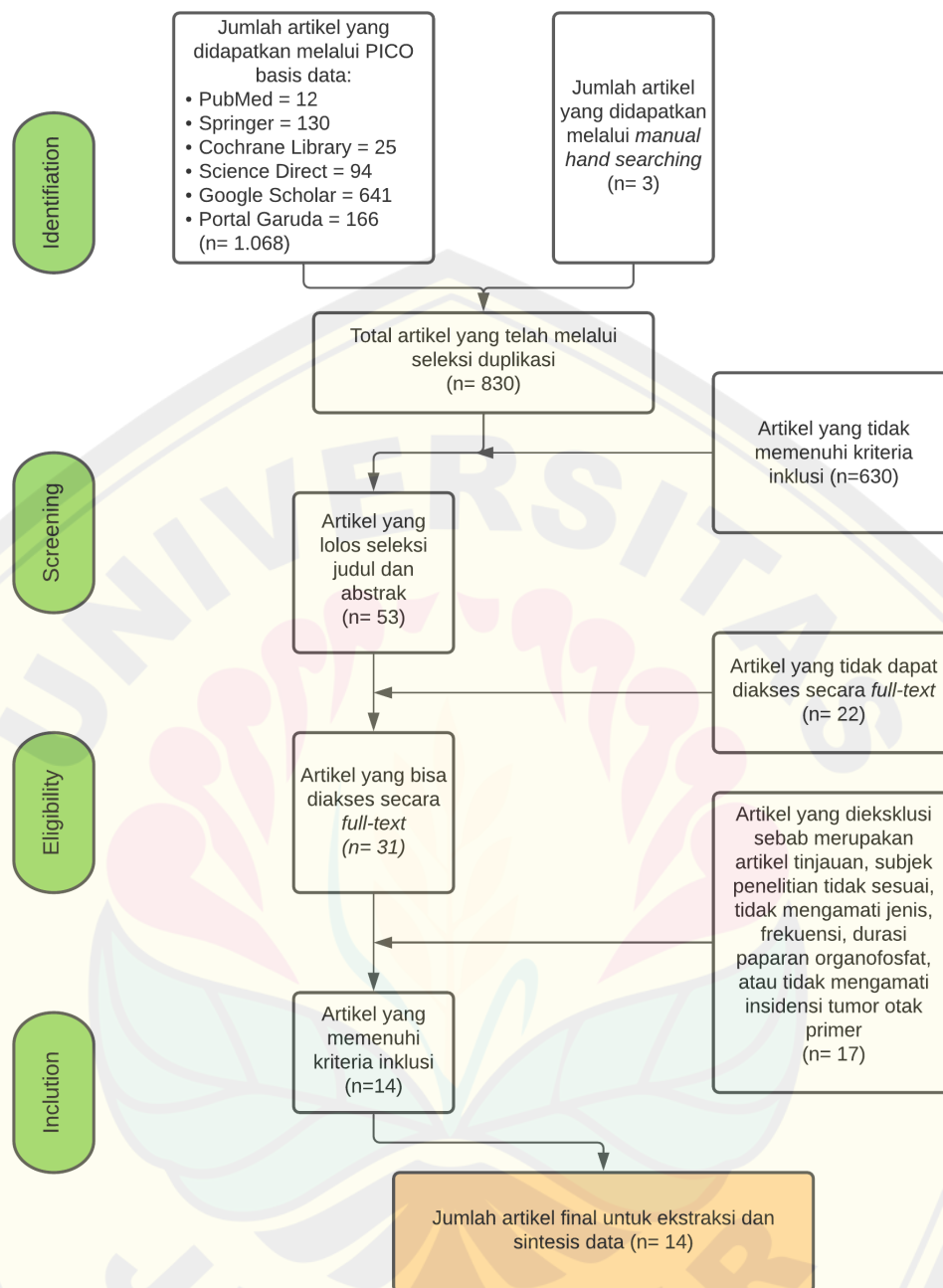
Proses pencarian pada basis data Pubmed serta Cochrane Library memanfaatkan fitur *advanced search*, sedangkan Springer, Google Scholar, Science Direct serta Portal Garuda menggunakan metode pencarian umum. Pada proses ini, PICO penelitian dan tahun publikasi jurnal dimasukkan dalam tabel pencarian dan hasil yang ditemukan disimpan dalam galeri Mendeley. Adapun hasil artikel yang ditemukan dalam masing-masing basis data dituliskan dalam Tabel 4.1

Tabel 4.1 Jumlah artikel yang ditemukan dalam basis data

Basis Data	Jumlah Artikel yang Ditemukan
Pubmed	12
Springer	130
Google Scholar	641
Cochrane Library	25
Science Direct	94
Portal Garuda	166
Manual hand searching	3
Total Artikel	1071

Proses pencarian artikel dilaksanakan pada Bulan April 2021, sehingga jurnal yang masuk dalam inklusi penelitian memiliki tahun penelitian 2012-2021. Artikel hasil pencarian melalui *search engine* basis data menggunakan kata kunci PICO diunduh ke dalam album Mendeley baik menggunakan fitur *add to library* maupun secara manual. Peneliti mengunduh seluruh artikel yang ditemukan di semua *database* kecuali Google Scholar karena terdapat lebih dari 4.620 hasil. Besaran ini jauh melebihi database lainnya karena sistem pencarian jurnal di Google Scholar bersifat menginklusi semua jurnal yang berhubungan dengan kata kunci yang dimasukkan alih-alih mengeksklusi. Karenanya, peneliti hanya mengambil jurnal yang muncul dari halaman 1-40 dengan rata-rata tiap halaman berisi 11 jurnal. Artikel yang diunduh kemudian dimasukkan dalam satu berkas Mendeley untuk mempermudah seleksi duplikasi. Proses pencarian ini tercantum dalam Lampiran 2.

Seleksi duplikasi menunjukkan terdapat 189 jurnal duplikat. Jumlah jurnal yang tersisa setelah penggabungan duplikasi adalah 830 jurnal. Pemilahan artikel dilanjutkan secara manual melalui seleksi judul dan abstrak penelitian. Artikel yang lolos kriteria eksklusi berjumlah 53 jurnal dan hanya 31 yang bisa diakses secara *full text* atau menggunakan Bahasa Inggris. Kemudian peneliti menelaah artikel yang tersisa secara keseluruhan dan mengeluarkan jurnal-jurnal yang subjek penelitiannya tidak sesuai, tidak mengamati salah satu variabel penelitian ini (jenis, frekuensi, durasi paparan organofosfat, insidensi tumor otak primer, atau kualitas jurnal kurang dari kategori *good* dalam kuisisioner NOS). Setelah telaah kualitas jurnal secara keseluruhan, jumlah artikel yang masuk dalam kriteria inklusi akhir adalah 14 jurnal.

Gambar 4.1 *Flow chart* seleksi jurnal

4.1.2. Karakteristik Artikel Penelitian

Artikel yang lolos seluruh seleksi identifikasi, penyaringan, eligibilitas dan telaah kritis dengan kategori *good* berjumlah 14 artikel. Penilaian kualitas jurnal menggunakan NOS (*Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale*) untuk

penelitian dengan analisis observasional (*cross-sectional*, *case control* atau *cohort*). Berdasarkan penilaian kualitas, seluruh artikel yang tersisa masuk dalam kategori *good*, yakni memiliki 3-4 bintang pada domain *Selection (cohort* dan *case control)*/3-5 bintang (*cross-sectional*), terdapat 1-2 bintang pada domain *Comparability*, dan 2-3 bintang pada domain *Outcome/Exposure*. Data jurnal dapat dilihat pada Tabel 4.2.

Setelah penilaian kualitas, peneliti melakukan ekstraksi data berupa 1) Nama peneliti, tahun dan lokasi penelitian, 2) Desain penelitian, 3) Kelompok subjek, 4) Kelompok kontrol, 5) Penilaian paparan, 6) Hasil/temuan, 7) Insidensi kasus, 8) Kesamaan, dan 9) Keterbatasan penelitian. Berdasarkan hasil ekstraksi data, lokasi penelititan berasal dari Perancis, Meksiko, Brazil, Amerika Serikat, Kanada, Spanyol, Algeria, Tanzania, Iran dan Italia. Ukuran populasi penelitian berkisar antara 30-1.832.969 subjek. Desain penelitian yang berupa *cross-sectional*, *cohort* dan *case-control* berjumlah 2, 7 dan 5 artikel secara berturut-turut. Jenis pertanian yang dilakukan oleh subjek berupa pertanian sawah terbuka, gandum, kentang, sayur dan buah-buahan, serta pekerja agrikultural lainnya. Subjek berupa petani yang melakukan kontak langsung maupun tidak langsung terhadap pestisida organofosfat.

Tabel 4.2 Karakteristik artikel penelitian

Keterangan	Jumlah
Kualitas Jurnal	
<i>Good</i>	14
<i>Fair</i>	0
<i>Poor</i>	0
Jumlah	14
Tahun Publikasi	
2012	3
2013	0
2014	2
2015	1
2016	2
2017	3
2018	0

Keterangan	Jumlah
2019	1
2020	1
2021	1
Jumlah	14
Bahasa	
Inggris	14
Indonesia	0
Jumlah	14
Jenis Penelitian	
<i>Cross-sectional</i>	2
<i>Cohort</i>	7
<i>Case-Control</i>	5
Jumlah	14
Negara	
Perancis	3
Meksiko	1
Brazil	1
USA	3
Kanada	1
Spanyol	1
Algeria	1
Tanzania	1
Iran	1
Italia	1
Jumlah	14

4.1.3. Insidensi Tumor Otak Primer Pada Penelitian

Dalam proses pencarian artikel, terdapat 10 jurnal yang mencantumkan jumlah insidensi kasus dalam rentang waktu penelitian, baik berupa total kasus hingga rasio per penduduk. Empat jurnal meneliti secara spesifik tentang hubungan antara paparan pestisida dengan timbulnya dan tingkat mortalitas tumor otak primer pada petani (Piel *et al.*, 2017; Baldi *et al.*, 2021; Yiin *et al.*, 2012; Camille *et al.*, 2017). Enam jurnal lainnya membahas tentang hubungan paparan pestisida dengan kanker secara keseluruhan dan mencantumkan tumor otak primer sebagai salah satu jenis neoplasma yang diteliti (Kachuri *et al.*, 2017; Parron *et al.*, 2014; Lerro *et al.*, 2019; Filho *et al.*, 2014; Rezaianzadeh *et al.*, 2020; dan Salerno *et al.* 2015). Terdapat empat jurnal yang membahas tentang efek paparan

pestisida terhadap biomarker dan risiko petani untuk mengidap tumor otak primer atau neoplasma lain (Starks *et al.*, 2012; Madani *et al.*, 2016; Manyizilu *et al.*, 2016; dan Payan-Renteria *et al.*, 2012).

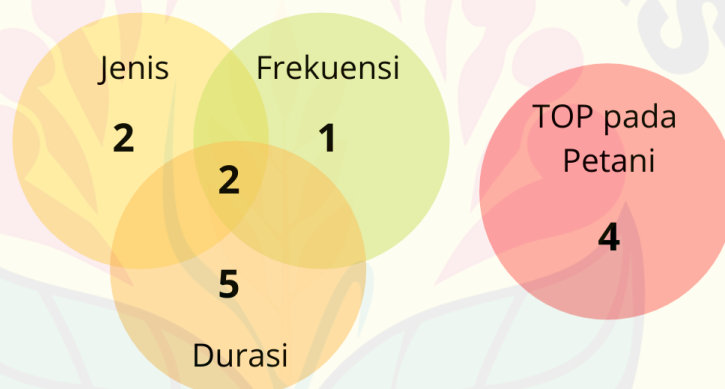
Penelitian yang dilakukan oleh Piel *et al* (2017) menunjukkan kenaikan risiko tumor otak signifikan pada petani bit yang menggunakan pestisida (HR=2.68; 95% CI= 1.49-4.80) dan petani kentang yang menggunakan pestisida (HR=3.85; 95% CI=1.94-7.62). Kenaikan kasus tumor otak primer pada penelitian ini paling tinggi pada jenis glioma (HR=1.96; 95% CI=1.11-3.47). Penelitian oleh Baldi *et al* (2021) menunjukkan bahwa paparan tiap hari selama seumur hidup meningkatkan risiko kanker otak dan peningkatan risiko glioma 2 kali lebih besar dibandingkan kontrol. Serupa dengan Piel dan Baldi, Camille *et al* (2017) menunjukkan terdapat kenaikan risiko glioma dan meningioma pada pasien dengan demografi rumah yang dekat dengan pertanian terbuka, dimana pasien-pasien ini merupakan petani ataupun keluarga petani yang terpapar langsung dan tidak langsung dengan pestisida baik di penyimpanan dalam rumah, maupun pekerjaan di sawah atau jenis pekerjaan agrikultural lainnya (OR=2,30; 95% CI= 1,04-5,10). Menariknya, terdapat satu penelitian yang menunjukkan hasil berbeda. Penelitian oleh Yiin *et al* (2012) menunjukkan bahwa tidak ada asosiasi antara penggunaan pestisida organofosfat (OR=1.00; 95% CI=0,98-1,01). Hal ini kemungkinan besar disebabkan oleh tingginya responden pengganti pada kelompok kasus yaitu sebanyak 360 dari 798 total subjek atau 45%. Sedangkan responden pengganti pada kelompok control hanya sebanyak 34 dari 1.175 subjek.

4.1.4. Metode Penilaian Status Paparan Pestisida dan Pengukuran Hasil

Paparan pestisida yang diteliti dalam jurnal ini berupa jenis, frekuensi serta durasi paparannya terhadap kelompok subjek. Jenis pestisida yang tercantum dalam jurnal adalah organofosfat golongan chlorpyrifos, terbufos, methamidophos, carbofuran, malathion, diazinon dan profenofos. Rata-rata petani tidak hanya menggunakan satu jenis pestisida sepanjang bekerja di sektor agrikultural dan seringkali menggabungkan jenis pestisida yang lain (contohnya karbamat). Terdapat pula jurnal yang tidak mencantumkan jenis pestisida yang

digunakan oleh petani secara spesifik. Meski demikian, organofosfat konsisten menjadi pestisida yang sering digunakan petani dalam jurnal-jurnal yang tidak mencantumkan golongan pestisida sebagai variabel penelitian.

Sebanyak tujuh artikel membahas tentang jenis dan frekuensi paparan organofosfat terhadap timbulnya maupun faktor risiko dari tumor otak primer. Beberapa penelitian mencantumkan dengan jelas jenis-jenis organofosfat yang berpengaruh terhadap hasil penelitian. Jenis yang paling banyak digunakan adalah chlorpyrifos atau malathion. Artikel yang membahas tentang frekuensi penggunaannya memiliki perhitungan yang bervariasi mulai dari perhitungan hari/minggu, hari/bulan, dan jumlah hari paparan pestisida seumur hidup (*lifetime days exposure*). Frekuensi yang terdapat dalam jurnal rata-rata berkisar antara satu hingga dua kali penyemprotan yang dilakukan setiap minggu oleh petani.



Gambar 4.2 Karakteristik artikel penelitian

Parron *et al* (2014) menunjukkan bahwa rasio prevalensi kanker pada petani yang terpapar pestisida intensitas tinggi mengalami signifikansi yang besar dibandingkan intensitas rendah (OR=1,66; 95% CI= 1,46-1,89; $p < 0,001$) dengan risiko laki-laki lebih besar daripada perempuan. Daerah yang dianggap memiliki intensitas tinggi dipertimbangkan melalui luas penggunaan lahan yang digunakan untuk aktivitas agricultural yang intensif serta penjualan pestisida per kapita. Penelitian oleh Manyizilu *et al* (2016) menunjukkan adanya peningkatan serum AChE dan BChE pada kelompok paparan serta terdapat kenaikan signifikan pada

SGPT dan kreatinin. Subjek penelitian ini melakukan rata-rata satu kali penyemprotan organofosfat golongan profenofos dan chlorpyriphos dalam seminggu, penyemprotan ini dilakukan selama total 270 hari dalam setahun (38 dari 52 minggu, artinya 38 kali penyemprotan dalam satu tahun) dan tiap satu jenis tanaman menghabiskan 637 liter pestisida.

Penelitian Payan-Renteria *et al* (2012) juga melaporkan bahwasanya petani di daerah Meksiko melakukan penyemprotan organofosfat jenis chlorpyrifos, terbufos, methamidophos dan carbofuran di antara pestisida lainnya sebanyak 4-5 kali dalam 5 bulan. Pada penelitian ini subjek petani memiliki kadar *circulating* DNA mencapai rata-rata 90.8 ng/mL dari nilai normal 0ng/mL serta nilai lipoperoksidasi mencapai 41.85 nmol/mL dari nilai normal 0-20 nmol/mL. Nilai ini menunjukkan bahwa petani-petani daerah penelitian memiliki risiko besar untuk terkena tumor otak primer ditinjau dari tingginya kadar kerusakan DNA dan lipoperoksidasi tubuh. Dampak dari jenis organofosfat beserta frekuensi penyemprotan yang dilakukan petani disimpulkan dalam Tabel 4.3.

Tabel 4.3 Dampak jenis dan frekuensi paparan organofosfat terhadap tumor otak primer

Judul	Nama Peneliti, Tahun Dan Lokasi Penelitian	Desain Penelitian	Dampak Paparan			
			Jenis Organofosfat	Berdampak	Frekuensi Penggunaan Organofosfat	Berdampak
<i>Neurobehavioral function and organophosphate insecticide use among pesticide applicators in the Agricultural Health Study</i>	(Starks <i>et al.</i> , 2012) Amerika Serikat	cohort	Malathion (77%), Chlorpyrifos (60%), Terbufos (51%), Diazinon (43%)	Ya	-	-
<i>Environmental exposure to pesticides and cancer risk in multiple human organ systems</i>	(Parron <i>et al.</i> , 2014) Spanyol	case-control	-	-	Penggunaan pestisida dengan kadar intensitas yang didasarkan pada daerah subjek	Ya
<i>Association of Long-Term Pesticide Exposure and Biologic Parameters in Female Farm Workers in Tanzania: A Cross</i>	(Manyizilu <i>et al.</i> , 2016) Tanzania	cohort	Profenofos, Chlorpyriphos	Ya	Rata-rata 1 kali penyemprotan dalam satu minggu, 38 minggu dalam satu	Ya

Judul	Nama Peneliti, Tahun Dan Lokasi Penelitian	Desain Penelitian	Dampak Paparan			
			Jenis Organofosfat	Berdampak	Frekuensi Penggunaan Organofosfat	Berdampak
<i>Sectional Study</i>					tahun	
<i>The upper midwest health study: a case-control study of pesticide applicators and risk of glioma</i>	(Yiin <i>et al.</i> , 2012) Amerika Serikat	case-control	Organofosfat (OP) secara umum	Tidak signifikan (OR 1,00; 95% CI 0,98-1,01)	-	-
<i>Effect of Chronic Pesticide Exposure in Farm Workers of a Mexico Community</i>	(Payán-Renteria <i>et al.</i> , 2012) Meksiko	cohort	Chlorpyrifos, Terbufos, Methamidophos, Carbofuran.	Ya	4-5 kali penyemprotan dalam 5 bulan.	Ya

Merujuk ke variabel penelitian selanjutnya, sebanyak tujuh artikel membahas tentang dampak durasi penggunaan organofosfat terhadap timbulnya atau faktor risiko tumor otak primer. Durasi paparan pestisida yang dialami oleh kelompok subjek dalam penelitian berkisar antara tiga tahun sampai seumur hidup. Paparan ini dapat berupa kontak langsung maupun tidak langsung. Seluruh jurnal yang mengangkat variabel durasi penggunaan organofosfat menunjukkan bahwa lama penggunaan pestisida (didukung dengan kontak langsung terhadap zat ini) memiliki dampak terhadap petani sebagaimana tercantum dalam Tabel 4.4.

Tabel 4.4 Dampak durasi paparan organofosfat terhadap insidensi tumor otak primer

Judul	Nama peneliti, tahun dan lokasi penelitian	Desain penelitian	Dampak paparan		
			Durasi penggunaan organofosfat.	Berdampak	Jenis paparan
<i>Central nervous system tumors and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN</i>	(Piel <i>et al.</i> , 2017) Perancis	cohort	Minimal 3 tahun paparan hingga seumur hidup, terutama petani pengguna pestisida.	Ya	kronis, kontak langsung
<i>Effect of Chronic Pesticide Exposure in Farm Workers of a Mexico Community</i>	(Payán-Renteria <i>et al.</i> , 2012) Meksiko	cohort	Rata-rata 19 tahun paparan (april-agustus [5 bulan] paparan intensitas tinggi)	Ya	kronis, kontak langsung
<i>Brain cancer mortality in an agricultural and a metropolitan region of Rio de Janeiro, Brazil: a population-based, age-period-cohort study,</i>	(Filho <i>et al.</i> , 2014) Brazil	cohort	Paparan level tinggi pestisidakronis selama 30 tahun terakhir pada petani dan masyarakat daerah agrikultural Serrion.	Ya	kronis, kontak langsung, kontak tidak langsung
<i>Occupational exposure to pesticides and central nervous system tumors: results from the</i>	(Baldi <i>et al.</i> , 2021) Perancis	case-control	Paparan tiap hari seumur hidup; anggur rata-rata 15	Ya	kronis, kontak langsung,

Judul	Nama peneliti, tahun dan lokasi penelitian	Desain penelitian	Dampak paparan		
			Durasi penggunaan organofosfat.	Berdampak	Jenis paparan
<i>CERENAT case-control study</i>			tahun, sawah 21 tahun dan kebun buah sayur 12 tahun lamanya		kontak tidak langsung
<i>Hemostatic, inflammatory, and oxidative markers in pesticide user farmers</i>	(Madani <i>et al.</i> , 2016) Algeria	cohort	Paparan lebih dari 6 tahun	Ya	kronis, kontak langsung
<i>Association of Long-Term Pesticide Exposure and Biologic Parameters in Female Farm Workers in Tanzania: A Cross Sectional Study</i>	(Manyizilu <i>et al.</i> , 2016) Tanzania	cohort	Paparan kronis, rata-rata 12 tahun	Ya	kronis, paparan langsung
<i>Residential proximity to agricultural land and risk of brain tumor in the general population</i>	(Camille <i>et al.</i> , 2017) Perancis	case- control	-	-	kontak langsung dan tidak langsung

Jurnal dengan desain penelitian *cross-sectional*, *case control* dan *cohort* ini rata-rata menambahkan jenis-jenis penyesuaian (*adjustment*) yang sama, antara lain; usia, ras, jenis kelamin, status pendidikan, riwayat merokok, konsumsi alkohol dan lain-lain. Status *adjustment* dapat dilihat di Lampiran 3 pada tabel *quality assessment* NOS. Penelitian-penelitian ini juga mencantumkan beberapa faktor lain seperti tempat penyimpanan pestisida, penggunaan Alat Pelindung Diri (APD), *personal hygiene* dan paparan tidak langsung melalui makanan yang berasal dari produk agrikultural.

Rata-rata petani yang menggunakan produk pestisida menyimpan produk ini langsung di dalam rumah dan tidak melakukan tindakan pencegahan agar cairan tidak mengontaminasi penghuni rumah. Sikap-sikap lain yang membahayakan juga dilakukan oleh petani, seperti mencampur berbagai jenis pestisida tanpa mempertimbangkan dampak toksisitas dan dosis yang dibutuhkan, tidak mengganti baju setelah penyemprotan, melakukan istirahat makan di tengah-tengah penyemprotan, tingkat APD yang tidak standar (hanya menggunakan topi dan masker kain), serta meniup langsung saluran alat semprot ketika macet menggunakan mulut (Payan-Renteria *et al.*, 2012). Petani di negara maju seperti Perancis juga tidak luput melakukan kelalaian dalam penggunaan APD meski

pemakaian pestisida sudah memiliki regulasi tersendiri (Piel *et al.*, 2017).
Penjelasan terkait variabel penelitian dicantumkan dalam Tabel 4.5.

Tabel 4.5 Jangkauan/*range* penelitian

Variabel	Jumlah Jurnal	Nama Peneliti dan Tahun Penelitian	Range/Jangkauan: Jumlah Pemakaian oleh Petani, Frekuensi dan Durasi Pemakaian*
Jenis Organofosfat			
Malathion	1	(Starks <i>et al.</i> , 2012)	77%
Klorpirifos	3	(Starks <i>et al.</i> , 2012; Manyizilu <i>et al.</i> , 2016; Payan-Renteria <i>et al.</i> , 2012)	60%
Terbufos	2	(Starks <i>et al.</i> , 2012; Payan-Renteria <i>et al.</i> , 2012)	51%
Diazinon	1	(Starks <i>et al.</i> , 2012)	43%
Profenofos	1	(Manyizilu <i>et al.</i> , 2016)	Tidak tersedia
Karbofuran	1	(Payan-Renteria <i>et al.</i> , 2012)	Tidak tersedia
Frekuensi Penggunaan Organofosfat			
Penggunaan mingguan	1	(Manyizilu <i>et al.</i> , 2016)	+ 1 kali seminggu
Penggunaan bulanan	1	(Payan-Renteria <i>et al.</i> , 2012)	+ 1 kali sebulan
Intensitas tinggi	1	(Parron <i>et al.</i> , 2014)	8883,74 ton pestisida dalam setahun
Durasi Penggunaan Organofosfat			
Penggunaan kronis	1	(Piel <i>et al.</i> , 2017)	3 tahun-seumur hidup
	1	(Payan-Renteria <i>et al.</i> , 2012)	Rata-rata 19 tahun paparan
	1	(Filho <i>et al.</i> , 2014)	Rata-rata 30 tahun paparan
	1	(Baldi <i>et al.</i> , 2021)	- Petani anggur: rata-rata 15 tahun - Petani sawah: rata-rata 21 tahun - Petani kebun buah dan sayur: rata-rata 12 tahun
Paparan langsung	1	(Madani <i>et al.</i> , 2016)	≥6 tahun
	1	(Manyizilu <i>et al.</i> , 2016)	Rata-rata 12 tahun paparan
	7	(Piel <i>et al.</i> , 2017; Payan-Renteria <i>et al.</i> , 2012; Filho <i>et al.</i> , 2014; Baldi <i>et al.</i> , 2021; Madani <i>et al.</i> , 2016; Manyizilu <i>et al.</i> , 2016; Camille <i>et al.</i> , 2017)	- Penggunaan tanpa APD yang memadai - Kebiasaan personal hygiene yang tidak tepat
Paparan secara tidak langsung	3	(Filho <i>et al.</i> , 2014; Baldi <i>et al.</i> , 2021; Camille <i>et al.</i> , 2017)	- Penyimpanan di dalam rumah - Peletakan pakaian pasca penyemprotan di dalam rumah

*Data ini diolah dari hasil ekstraksi 14 jurnal pada Bulan April-Agustus 2021. Variabel yang ditemukan dalam penelitian memiliki nilai yang berbeda-beda karena indikator yang digunakan pada tiap artikel penelitian bervariasi.

4.1.5. Hasil Penelitian Dampak Paparan Kronis Organofosfat Terhadap Insidensi Tumor Otak Primer

Paparan pestisida yang diamati dalam penelitian ini antara lain jenis organofosfat, frekuensi serta durasi penggunaan pestisida. Artikel penelitian yang meneliti jenis, frekuensi dan durasi penggunaan organofosfat adalah sebanyak empat, tiga dan tujuh artikel secara berurutan. Sedangkan artikel yang membahas tentang tumor otak primer adalah sepuluh jurnal. Seluruh artikel penelitian menunjukkan adanya hubungan antara jenis dan frekuensi penggunaan pestisida kecuali penelitian oleh Yiin *et al* (2012). Penelitian-penelitian ini juga menunjukkan hasil yang signifikan untuk hubungan antara durasi paparan terhadap insidensi maupun faktor risiko timbulnya tumor otak primer. Maka dari itu, peneliti menyimpulkan bahwa paparan kronis pestisida organofosfat memiliki dampak terhadap insidensi tumor otak primer pada petani.

4.2. Pembahasan

Terdapat beberapa penelitian yang membahas tentang dampak paparan organofosfat dengan insidensi tumor otak primer pada petani (Piel *et al.*, 2017; Baldi *et al.*, 2021; Yiin *et al.*, 2012; Camille *et al.*, 2017). Data diagnosis tumor otak primer rata-rata menggunakan rekam medis yang tersimpan dalam basis data organisasi penelitian nasional atau rumah sakit setempat. Penilaian paparan pestisida memiliki metode yang berbeda-beda namun sebagian besar menggunakan metode kuisisioner atau wawancara. Metode lain yang digunakan untuk menilai efek paparan pestisida antara lain kadar hematologi (trombosis dan inflamasi; protrombin, antitrombin, CRP dan fibrinogen); kadar biokimiawi (AChE); serta kadar antioksidan dan oksidan (vit. A, vit. E, vit. C, GSH, MDA, protein karbonil, superoksida dan NO). Karakteristik artikel penelitian dapat dilihat di Tabel 4.6.

4.2.1. Insidensi Tumor Otak Primer dan Kaitannya dengan Paparan Organofosfat

Kenaikan rasio kanker otak dan mortalitasnya dalam dekade terakhir mungkin disebabkan oleh membaiknya kapasitas diagnosis sebab penggunaan CT scan dan

MRI. Penuaan juga berpengaruh karena usia juga merupakan faktor risiko yang penting dari kanker otak. Namun penegakan diagnosis tidak dapat menjelaskan kasus dari jurnal Filho *et al* (2014), karena daerah Serrana, sebuah kota kecil agrikultural di Brazil, justru memiliki rasio insidensi dan mortalitas yang lebih tinggi daripada kota metropolitan negara ini yang cenderung memiliki akses lebih besar terhadap bantuan medis. Faktor penuaan juga perlu dipertimbangkan sebab rasio penderita di daerah Serrana lebih tinggi dibandingkan rasio penduduk usia tua di daerah kota besar. Oleh karena itu paparan lingkungan merupakan penyebab yang paling tinggi, termasuk juga beberapa jenis pestisida.

Salah satu penelitian menunjukkan adanya kenaikan insidensi tumor otak primer pada petani yang terpapar pestisida (Piel *et al.*, 2017). Penelitian lain (Baldi *et al.*, 2021; Camille *et al.*, 2017) menunjukkan adanya peningkatan risiko pada petani dan keluarganya yang tinggal di daerah agrikultural. Hal ini sejalan dengan penelitian *The Agricultural Health Study* di Amerika Serikat yang menunjukkan peningkatan kasus glioma sebanyak 4 kali lebih banyak pada petani yang terpapar chlorpyrifos (Lee *et al.*, 2004). Meski penelitian yang membahas tentang deskripsi paparan organofosfat memiliki instrumen yang bervariasi, sebagian besar menunjukkan adanya dampak dari paparan kronis pestisida organofosfat terhadap tumor otak primer pada petani seperti yang tercantum di Tabel 4.7.

Penelitian oleh Kachuri *et al* (2017), Lerro *et al* (2019) dan Salerno *et al* (2015) tidak meneliti tumor otak primer secara spesifik namun tercantum jumlah kasus tumor otak primer yang diderita oleh subjek. Pada penelitian Kachuri, terjadi peningkatan risiko kanker, namun insidensi tumor otak primer hanya berjumlah <5 kasus dari 70.057 subjek penelitian. Sedangkan penelitian Lerro menunjukkan bahwa terdapat 93 kasus tumor otak primer dari 8.700 kanker yang diteliti. Serupa dengan dua jurnal sebelumnya, penelitian Salerno melaporkan bahwa terdapat 6 dari 1.000 subjek petani yang menderita tumor otak primer. Persentase rata-rata insidensi tumor otak primer pada tiga jurnal ini adalah 0,58%. Nilai ini menunjukkan bahwa insidensi tumor otak primer pada petani memang

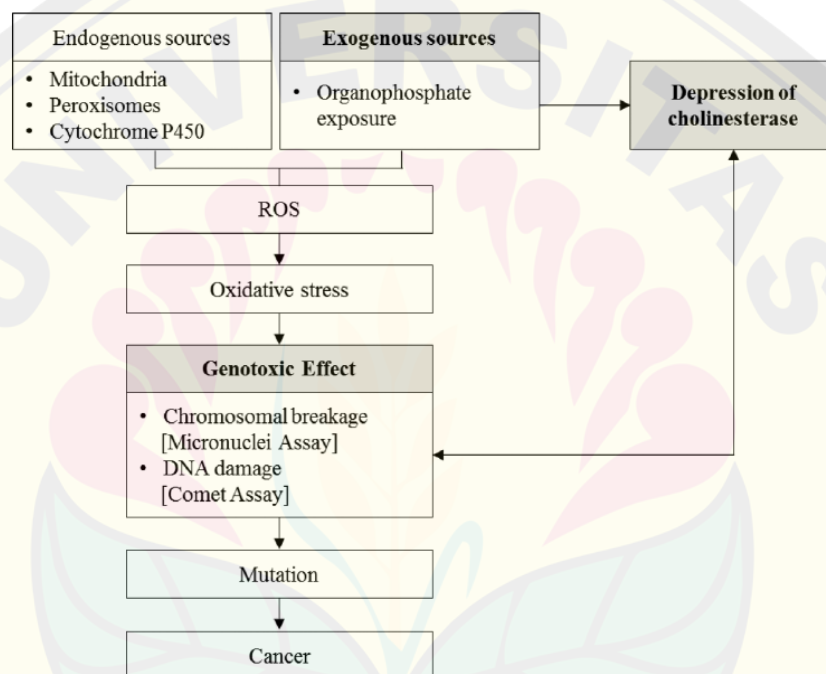
tidak signifikan jika dibandingkan dengan tumor lainnya. Namun patut diingat bahwa tumor SSP tidak memiliki stadium *in situ* atau premalignan yang dapat dideteksi bila dibandingkan dengan karsinoma lain. Lesi derajat rendahnya dapat menginfiltrasi secara luas regio di otak, menyebabkan defisit klinis serius, tidak dapat direseksi sehingga memiliki prognosis yang buruk. Selain itu, lokasi anatomis neoplasma otak dapat mempengaruhi komplikasi serius (misalnya, meningioma jinak dapat menyebabkan berhentinya fungsi jantung, pembuluh darah atau pernafasan).

4.2.2. Karsinogenesis Tumor Otak Primer yang Diinduksi oleh ROS Akibat Paparan Kronis Organofosfat

Organofosfat diketahui menyebabkan depresi pada asetilkolinesterase (AChE). Inhibisi AChE dalam darah dapat menginisiasi disfungsi seluler yang kemudian mengarah pada peningkatan aktivitas radikal bebas dan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam eritrosit (Hundekari *et al.*, 2013). Hal ini menimbulkan stres oksidasi seluler karena ketidakseimbangan antara antioksidan dan oksidan sehingga menyebabkan perubahan struktur formasi sel (Bozina *et al.*, 2019). Tingkat ROS yang meningkat dan penurunan regulasi ROS dan antioksidan diketahui menyebabkan kerusakan menjadi asam nukleus, protein, dan lipid. Efeknya dapat menyebabkan ketidakstabilan kromosom, mutasi, hilangnya fungsi organel sel, kerusakan membran dan beberapa tahap proses karsinogenesis lainnya (Halliwell, 2007). Penelitian oleh How *et al* (2014) menunjukkan adanya paparan berlebih organofosfat (*overexposure*) pada subjek hingga menyebabkan penurunan AChE hingga 56,31% dibandingkan dengan kontrol dengan kadar sebesar 79,55%. Angka ini menunjukkan risiko genotoksik yang meningkat 1,5-2 kali lipat dibandingkan kontrol yang artinya kelompok subjek rentan terkena kanker di masa depan.

Hasil *cohort* pada penelitian Filho di Tahun 1980-an menunjukkan bahwa kemungkinan paparan terjadi ketika masa kecil, karena penderita yang meninggal dunia rata-rata berumur <30 tahun. Artinya, periode paparan di masa kecil sangat meningkatkan resiko kematian. Hasil ini juga didukung oleh penelitian Vivien

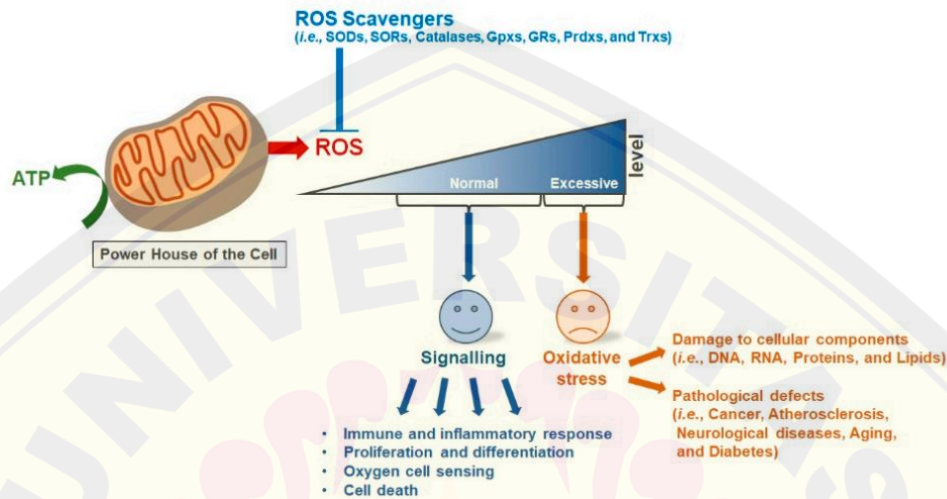
How *et al* (2014) yang menunjukkan bahwa anak yang lahir dan besar di lingkungan pertanian dengan paparan organofosfat yang kronis dan berlangsung seumur hidup memiliki kadar asetilkolinesterase yang rendah. Berdasarkan analisis *micronuclei assay* dan *comet assay*, hal ini berdampak pada peningkatan kerusakan kromosom dan putusya *strand* DNA. Genotoksisitas ini menunjukkan bahwa anak-anak tersebut mengalami kerusakan DNA yang dapat menyebabkan proliferasi sel tak terkendali saat dewasa. Oleh karena itu mereka memiliki kemungkinan lebih tinggi terkena kanker di masa dewasa.



Gambar 4.3 Konsep paparan organofosfat dan timbulnya Kanker (Sumber: Vivien How *et al.*, 2014)

Seperti yang sudah diketahui, kanker dapat muncul melalui berbagai macam mekanisme, antara lain menghindari apoptosis, terdiri dari sel yang memiliki kemampuan untuk bereplikasi tanpa batas, terjadinya angiogenesis yang berkelanjutan, menghindari supresi pertumbuhan dan penghancuran dari imun tubuh, pengaturan kebutuhan energi sel secara otonom, aktivasi invasi dan metastasis, serta instabilitas genom (Kumar *et al.*, 2017). Salah satu jenis

organofosfat, chlorpyrifos (CPF) diketahui memediasi timbulnya stres oksidatif di neutrofil melalui *Reactive Oxygen Species* (ROS), berakibat pada meningkatnya level ekspresi RIPK1/RIPK3/MLKL dan menginhibisi ekspresi Caspase-8, kemudian berakhir pada nekrosis sel (Wang *et al.*, 2020).



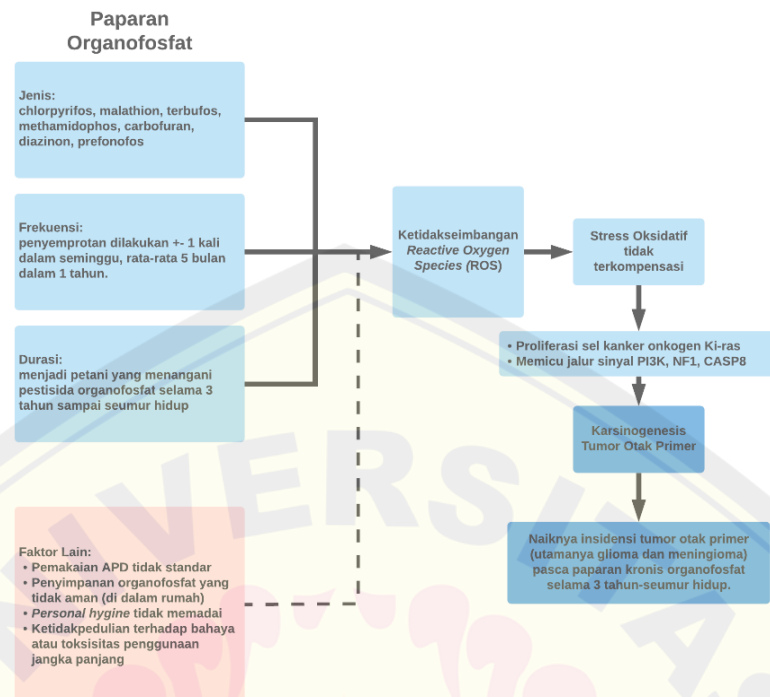
Gambar 4.4 Perkembangan kanker dari sinyal ROS (Sumber: Ismail *et al.*, 2019)

ROS memang memiliki peran yang amat penting sebagai *second messenger* jalur sinyal apoptosis mitokondria. Namun apabila terdapat ketidakseimbangan dari ROS dan pemulung ROS (*ROS scavenger*), maka akan timbul konsekuensi pada tubuh manusia. Apabila jumlah ROS terlalu banyak, maka dapat terjadi stress oksidatif yang dapat merusak komponen sel dan menyebabkan defek patologis seperti kanker. Peningkatan ROS mengakibatkan proliferasi sel kanker onkogen Ki-ras dan memicu jalur sinyal PI3K dan MAP Kinase. Selain itu, ROS juga menargetkan transkripsi faktor NF- κ B yang berperan penting dalam kemampuan bertahan hidup sel kanker (Ismail *et al.*, 2019).

Berdasarkan penelitian tinjauan epidemiologi molekuler tumor otak primer oleh Gu *et al* (2009), jalur kerusakan gen dapat diamati dari beberapa mekanisme, yaitu *DNA repair*, siklus sel, metabolisme dan inflamasi. Pada mekanisme *DNA repair*, jalur gen seperti *double strand break repair* (XRCC3, XRCC4, LIG4, XRCC5, XRCC6, XRCC7, BRCA1, EME1), *base excision repair* (APEX1,

XRCC1, PARP1/ADPRT), *nucleotide excision repair* (ERCC1, ERCC2/XPD, LIG1), *direct reversal of damage* (MGMT), struktur kromatin (CHAF1A) dan EXO1 merupakan jalur yang memiliki asosiasi kuat berhubungan dengan karsinogenesis glioma. Sedangkan jalur gen ERCC2, Ki-ras dan RAD54L memiliki pengaruh kuat terhadap karsinogenesis meningioma. Kemudian pada siklus sel, jalur gen TP53, EGF, EGFR, PTEN, CDKN2A, NF1, PIK3CA, MMP1, MMP7, CASP8 dan CX3CR1 merupakan jalur yang berperan dalam karsinogenesis glioma. Kasus meningioma dalam jalur siklus sel hanya terdampak oleh gen CASP8.

Dari penelitian oleh Gu *et al* (2009) di atas, dapat disimpulkan bahwa jalur gen yang diinduksi ROS seperti PI3K, NF1, CASP8 dan sel onkogen Ki-ras memiliki pengaruh yang kuat terhadap timbulnya tumor otak primer jenis glioma dan meningioma. Melalui akumulasi kerusakan DNA ini, sel kanker dapat berproliferasi dari sel glial, menimbulkan angiogenesis dan merusak siklus sel normal, sehingga menginisiasi karsinogenesis otak. Penumpukan ROS yang tidak terkendali ini menjadi risiko tinggi pertumbuhan neoplasma otak dan apabila sistem imun tubuh tidak dapat menurunkan kadar stress oksidatif, akan berdampak pada manifestasi klinis tumor otak primer.



Gambar 4.5 Dampak paparan organofosfat terhadap karsinogenesis tumor otak primer

4.3. Keterbatasan Penelitian

Artikel yang membahas tentang risiko timbulnya tumor otak primer yang berkaitan dengan organofosfat masih terbatas. Negara yang sudah melakukan penelitian juga masih belum dapat menjawab dengan pasti seberapa besar penggunaan pestisida di daerahnya yang dapat berpengaruh pada jumlah kasus tumor otak primer. Oleh sebab itu penelitian ini belum dapat menyimpulkan dosis toksisitas paparan organofosfat yang dibutuhkan untuk menimbulkan tumor otak primer. Beberapa penelitian tidak menyebutkan jenis pestisida spesifik yang dilaporkan oleh petani, frekuensi dan durasi penggunaan, jenis neoplasma atau disfungsi neurologis spesifik yang diderita yang muncul akibat paparan. Penelitian yang tidak menggunakan data pusat kasus tumor otak mengalami kekhawatiran bias penelitian karena subjek petani yang terdampak parah tidak dapat berpartisipasi disebabkan tidak mampu mengikuti tes. Diagnosis tumor otak

primer yang terbatas dapat berpengaruh terhadap kasus yang belum bisa diakses ke dalam data penelitian.

Meskipun belum ada penelitian di Indonesia yang mencakup penggunaan pestisida organofosfat serta dampaknya terhadap tumor otak primer, tinjauan naratif ini cukup memberikan informasi penting terkait perlunya peningkatan kepedulian mengenai keselamatan penggunaan organofosfat oleh petani. Oleh karena itu, Indonesia sebagai negara agrikultural perlu melakukan penelitian lebih lanjut mengenai jenis-jenis organofosfat spesifik yang dapat menimbulkan tumor otak primer. Hasil penelitian tersebut diharapkan menjadi rekomendasi protokol keselamatan bagi pekerja agrikultural yang menggunakan pestisida organofosfat sehingga tepat cara penggunaan dan pemanfaatannya.



Tabel 4.6 Data karakteristik artikel penelitian

No.	Judul	Nama Peneliti, Tahun dan Lokasi Penelitian	Kelompok Subjek	Kelompok Kontrol	Metode Penilaian Status Paparan
1	<i>Central nervous system tumors and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN</i>	(Piel <i>et al.</i> , 2017) Perancis	123.085 petani dan pekerja agrikultural yang lain	23.660 orang yang tidak terpapar	kuisisioner, rekam medis
2	<i>Neurobehavioral function and organophosphate insecticide use among pesticide applicators in the Agricultural Health Study</i>	(Starks <i>et al.</i> , 2012) Amerika Serikat	701 petani	1.106 non petani	tes neurobehavioral (NB)
3	<i>Cancer risks in a population based study of 70,570 agricultural workers; results from the Canadian census health and Environment cohort (CanCHEC)</i>	(Kachuri <i>et al.</i> , 2017) Kanada	70.570 petani	2.700.000 petani	kuisisioner, rekam medis
4	<i>Environmental exposure to pesticides and cancer risk in multiple human organ systems</i>	(Parron <i>et al.</i> , 2014) Spanyol	800.017 petani dgn paparan pestisida yang tinggi	1.032.952 petani dgn paparan pestisida yang rendah	kuisisioner, rekam medis
5	<i>Cancer incidence in the Agricultural Health Study after 20 years of follow-up</i>	(Lerro <i>et al.</i> , 2019) Amerika Serikat	55.873 petani yang terpapar pestisida secara langsung	31.321 pasangan yang tidak terpapar pestisida	rekam medis
6	<i>Brain cancer mortality in an agricultural and a metropolitan region of Rio de Janeiro, Brazil: a population-based, age-period-cohort study,</i>	(Filho <i>et al.</i> , 2014) Brazil	412 kasus kematian tumor otak primer di daerah agrikultural (4.20 per 100.000 penduduk)	5.322 kasus kematian tumor otak primer di kota (3.39 per 100.000 penduduk)	rekam medis
7	<i>Occupational exposure to pesticides and central nervous system tumors: results from the CERENAT case-control study</i>	(Baldi <i>et al.</i> , 2021) Perancis	596 kasus tumor otak primer	1192 kasus tumor otak primer	rekam medis, wawancara

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

No.	Judul	Nama Peneliti, Tahun dan Lokasi Penelitian	Kelompok Subjek	Kelompok Kontrol	Metode Penilaian Status Paparan
8	<i>Hemostatic, inflammatory, and oxidative markers in pesticide user farmers</i>	(Madani <i>et al.</i> , 2016) Algeria	50 petani	60 bukan petani yang disesuaikan berdasarkan usia	kadar biokimiawi (enzymatic colorimetric), oksidan dan antioksidan, marker inflamasi dan trombosis
9	<i>Association of Long-Term Pesticide Exposure and Biologic Parameters in Female Farm Workers in Tanzania: A Cross Sectional Study</i>	(Manyizilu <i>et al.</i> , 2016) Tanzania	69 petani wanita terpapar pestisida	30 wanita	wawancara, kadar hematologi, kadar biokimiawi
10	<i>The upper midwest health study: a case-control study of pesticide applicators and risk of glioma</i>	(Yiin <i>et al.</i> , 2012) Amerika Serikat	798 kasus glioma	1.175 kasus lain	rekam medis, kuisisioner
11	<i>Spatio-temporal pattern of malignant neoplasm of brain in Fars province I.R.Iran (2011–2015): A population-based cross sectional study</i>	(Rezaianzadeh <i>et al.</i> , 2020) Iran	438 kasus tumor otak primer pada wanita	605 kasus tumor otak primer pada laki-laki	rekam medis
12	<i>Residential proximity to agricultural land and risk of brain tumor in the general population</i>	(Camille <i>et al.</i> , 2017) Perancis	596 kasus tumor otak primer	1.192 kasus kontrol	rekam medis, kuisisioner dgn wawancara
13	<i>Effect of Chronic Pesticide Exposure in Farm Workers of a Mexico Community</i>	(Payan-Renteria <i>et al.</i> , 2012) Meksiko	25 petani terpapar pestisida	21 petani tidak terpapar pestisida	rekam medis, kadar biokimiawi
14	<i>An Italian population-based case-control study on the association between farming and cancer: are pesticides a plausible risk factor?</i>	(Salerno <i>et al.</i> , 2015) Italia	887 kasus kanker	11.491 kasus	rekam medis

Tabel 4.7 Tabel data hasil artikel penelitian

No.	Nama Peneliti, Tahun dan Lokasi Penelitian	Penilaian Hasil	Hasil/Temuan	Insidensi Kasus	Kesamaan	Keterbatasan
1	(Piel <i>et al.</i> , 2017) Perancis	kuisisioner, rekam medis	kenaikan risiko signifikan pada petani bit yang menggunakan pestisida (HR=2.68;95% CI=1.49-4.80) dan petani kentang yang menggunakan pestisida (HR=3.85;95% CI=1.94-7.62). Kenaikan kasus penanganan pestisida oleh petani terutama pada glioma (HR=1.96;95% CI=1.11-3.47).	273 kasus dalam waktu 5.3 tahun penelitian	Kenaikan insidensi pada petani yang terpapar pestisida.	tidak disebutkan jenis pestisida spesifik yang digunakan oleh petani.
2	(Starks <i>et al.</i> , 2012) Amerika Serikat	kuisisioner, rekam medis	tidak ada kenaikan signifikan dari paparan OP terhadap hasil tes neurobehavioral petani	-	-	subjek petani yang terdampak parah oleh OP tidak berpartisipasi karena tidak mampu mengikuti tes
3	(Kachuri <i>et al.</i> , 2017) Kanada	kuisisioner, rekam medis	terdapat kenaikan risiko kanker pada petani, namun kasus tumor otak primer <5 kasus	<5 kasus	Tingginya faktor risiko kanker pada petani.	tidak disebutkan jenis serta frekuensi dari paparan pestisida yang digunakan petani

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

No.	Nama Peneliti, Tahun dan Lokasi Penelitian	Penilaian Hasil	Hasil/Temuan	Insidensi Kasus	Kesamaan	Keterbatasan
4	(Parron <i>et al.</i> , 2014) Spanyol	kuisisioner, rekam medis	rasio prevalensi kanker pada petani yang terpapar pestisida intensitas tinggi mengalami signifikansi yang besar dibandingkan intensitas rendah (OR 1.31) risiko laki-laki lebih besar daripada perempuan (prevalensi 74:52,4 per 100.000 kasus). OR total adalah 1.66	916 kasus dari total 1.832.053 kontrol	Petani dengan paparan pestisida intensitas tinggi berisiko lebih tinggi terkena kanker otak.	tidak disebutkan jenis pestisida spesifik yang digunakan oleh petani.
5	(Lerro <i>et al.</i> , 2019) Amerika Serikat	rekam medis	SIR yang tidak signifikan pada petani dengan kanker otak (0,79 dan 0.72 pada private dan komersial pengguna pestisida dibandingkan dengan kontrol sebesar 1.00)	93 kasus tumor otak primer dari 8.700 kasus kanker	-	tidak disebutkan jenis, frekuensi serta durasi spesifik pemakaian pestisida pada petani serta tidak dapat menghitung faktor lain yang mungkin berkaitan terhadap munculnya kanker
6	(Filho <i>et al.</i> , 2014) Brazil	rekam medis	peningkatan tren kematian akibat tumor otak di daerah yang sedang mengalami modernisasi pertanian selama 30 tahun terakhir.	5.734 kasus kematian tumor otak dalam penelitian	Kecenderungan terdapat hubungan antara mortalitas tumor otak primer dengan paparan pestisida	tidak disebutkan jenis paparan yang dihadapi pasien, serta total insidensi kasus tumor otak primer
7	(Baldi <i>et al.</i> , 2021) Perancis	rekam medis, wawancara	Paparan tiap hari seumur hidup meningkatkan risiko kanker otak dan 2x risiko pada glioma	1.788 kasus tumor otak yang tercatat sebagai populasi penelitian	Petani dengan paparan insektisida kronis memiliki risiko tumor otak yang lebih tinggi	tidak disebutkan jenis pestisida yang digunakan oleh petani

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

No.	Nama Peneliti, Tahun dan Lokasi Penelitian	Penilaian Hasil	Hasil/Temuan	Insidensi Kasus	Kesamaan	Keterbatasan
8	(Madani <i>et al.</i> , 2016) Algeria	biokimiawi; kadar glukosa, kolesterol, trigliserida, urea, kreatinin, asam urat, AST, ALT. Antioksidan dan oksidan; vit. A, vit. E, vit. C, GSH, MDA, protein karbonil, superoksida, NO. Trombosis dan inflamasi; protrombin, antitrombin, CRP, fibrinogen.	Pestisida meningkatkan stress oksidatif pada petani	-	Petani dengan paparan insektisida kronis memiliki peningkatan faktor risiko timbulnya tumor otak atau kanker lainnya	tidak disebutkan frekuensi penggunaan pestisida pada petani serta penyakit yang diderita petani saat ini
9	(Manyizilu <i>et al.</i> , 2016) Tanzania	wawancara, kadar hematologi, kadar biokimiawi, AChE dan BChE.	peningkatan serum AChE dan BChE pada kelompok paparan, terdapat kenaikan signifikan pada SGPT dan kreatinin.	-	Perbedaan signifikan pada kadar biokimiawi, hematologi, AChE dan BChE pada kelompok paparan shg lebih rentan terkena masalah kesehatan.	tidak dijelaskan jenis masalah kesehatan yg dirasakan oleh petani
10	(Yiin <i>et al.</i> , 2012) Amerika Serikat	gambaran histopatologi glioma pasien, kuisioner paparan	tidak ada asosiasi positif antara penggunaan pestisida dengan timbulnya glioma (OR 1.00).	1.873 kasus dinamis yang belum dinilai kategori paparannya (total population)	Adanya peningkatan risiko timbulnya glioma pada pasien dengan paparan pestisida utamanya organofosfat dan karbamat.	tidak dicantumkan detail paparan pada pasien dalam jurnal meski peneliti sudah memasukkannya dalam kuisioner. Terdapat kekhawatiran tentang validitas paparan pestisida.

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

No.	Nama Peneliti, Tahun dan Lokasi Penelitian	Penilaian Hasil	Hasil/Temuan	Insidensi Kasus	Kesamaan	Keterbatasan
11	(Rezaianzadeh <i>et al.</i> , 2020) Iran	rekam medis	Insidensi terdapat 2,74 kasus malignant dan 2,95 kasus benign dari 100.000 kasus per tahun dgn risiko lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita (26.16 dan 19.46 dari 100.000 kasus) dan terdapat kenaikan yang sejajar dari tahun ke tahun.	1.043 kasus neoplasma otak ganas	Laki-laki lebih berisiko terkena tumor otak primer dibandingkan wanita.	tidak dicantumkan secara detail hubungan antara pestisida dengan kejadian tumor otak primer.
12	(Camille <i>et al.</i> , 2017) Perancis	rekam medis, data base lokasi, database paparan	terdapat kenaikan risiko glioma dan meningioma pada pasien dengan demografi rumah yang dekat dengan pertanian terbuka (OR 2.30)	1.788 total kasus glioma dan meningioma	Terdapat asosiasi signifikan dari paparan pestisida terhadap timbulnya tumor otak primer	tidak dijelaskan detail paparan pada pasien
13	(Payan-Renteria <i>et al.</i> , 2012) Meksiko	rekam medis, kadar biokimiawi	32 kasus kanker dan 16 kasus kelainan neurologis. DNA circulating mencapai 90.8 ng/mL lipoperoksidasi mencapai 41.85 nmol/mL	-	Paparan OP sangat berpengaruh terhadap kadar serum dan kasus kanker petani	tidak dituliskan jenis kanker yang timbul
14	(Salerno <i>et al.</i> , 2015) Italia	rekam medis	petani memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker terutama pada kanker-kanker tertentu.	6 dari 1.000 petani terkena tumor otak	Terdapat asosiasi antara paparan pestisida dengan kejadian kanker	tidak dijelaskan tentang paparan pestisida yang ada

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan tinjauan naratif yang telah peneliti lakukan, dapat ditarik kesimpulan bahwa paparan kronis organofosfat baik secara langsung maupun tidak langsung dapat meningkatkan insidensi tumor otak primer pada petani. Faktor-faktor yang mempengaruhi antara lain jenis, frekuensi dan durasi paparan pestisida. Faktor yang paling berpengaruh adalah durasi penggunaan pestisida oleh petani berupa paparan secara kronis (mulai dari paparan selama 3 tahun hingga seumur hidup).

5.2. Saran

Saran dari penelitian tinjauan naratif ini adalah sebagai berikut.

a. Saran Untuk Peneliti Selanjutnya

1. Perlu dilakukan penelitian dengan variabel yang lebih komprehensif berdasarkan penelitian terdahulu untuk membangun basis data terkait penyakit tumor otak primer beserta penggunaan organofosfat oleh petani di Indonesia sesuai dengan kebutuhan sebagai negara agrikultural.

b. Saran Untuk Masyarakat Umum

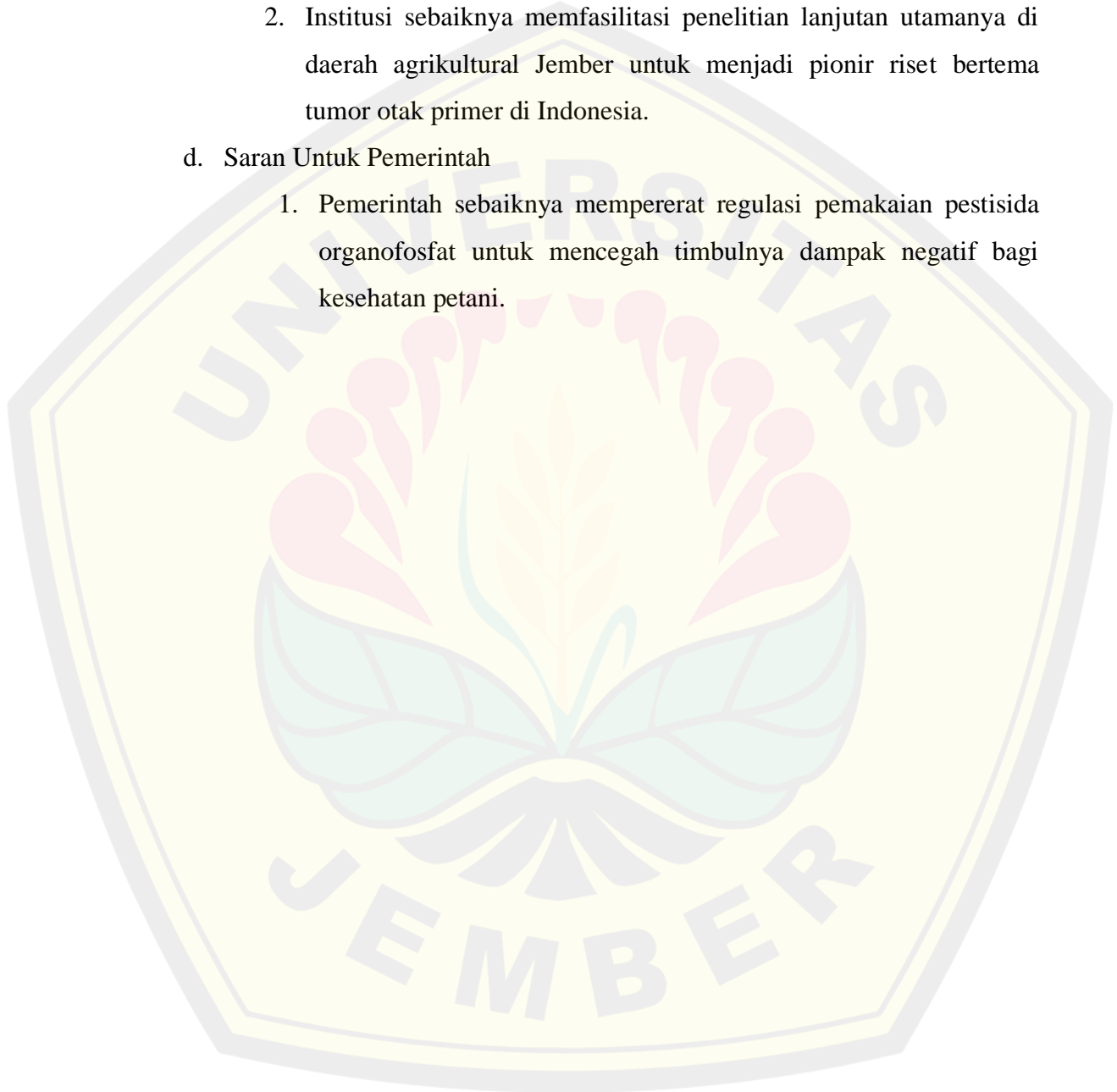
1. Masyarakat perlu lebih bijak menggunakan pestisida organofosfat.
2. Masyarakat perlu melakukan tindakan sanitasi dan penyimpanan yang tepat terhadap pestisida agar mengurangi dampak negatif yang ditimbulkan.
3. Masyarakat perlu segera menuju akses kesehatan terdekat apabila mengalami efek samping dari penggunaan organofosfat secara berkelanjutan untuk mengurangi mortalitas penyakit yang ditimbulkan.

c. Saran Untuk Institusi

1. Institusi sebaiknya mendorong digelarnya penelitian yang berfokus pada jenis organofosfat yang menyebabkan tumor otak primer karena jumlah penelitiannya yang masih sedikit dan relasinya yang kuat terhadap masyarakat agrikultural.
2. Institusi sebaiknya memfasilitasi penelitian lanjutan utamanya di daerah agrikultural Jember untuk menjadi pionir riset bertema tumor otak primer di Indonesia.

d. Saran Untuk Pemerintah

1. Pemerintah sebaiknya mempererat regulasi pemakaian pestisida organofosfat untuk mencegah timbulnya dampak negatif bagi kesehatan petani.



DAFTAR PUSTAKA

- Abdelzaher E. *Glioblastoma, NOS*. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cnstumorglioblastoma>. [Diakses 7 Maret 2021].
- Alruwaili AA., dan De Jesus O. *Meningioma*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560538/>. [Diakses 7 Februari 2021].
- Bagchi, M., Zafra, S., & Bagchi, D. 2006. *DNA Damage, Gene Expression, and Carcinogenesis by Organophosphates and Carbamates*. *Toxicology of Organophosphate & Carbamate Compounds*. Vol 533–548. doi:10.1016/b978-012088523-7/50038-7.
- Bedard, K. & Krause, K.-H. 2007. *The NOX family of ROS-generating NADPH Oxidases: Physiology and Pathophysiology*. *Physiol. Rev.* 87, 245–313.
- Behin, A., Hoang-Xuan, K., Carpentier, A.F., Delattre, J.Y. 2003. *Primary brain tumours in adults*. *Lancet*. 361: 323-331.
- BouchardMF, Chevrier J, Harley KG, Kogut K, Vedar M, Calderon N, *et al*. 2011. *Prenatal Exposure to Organophosphate Pesticides and IQ in 7-year-old children*. *Environ Health Perspect* 2011. doi:10.1289/ehp.1003185.
- Bouvier G., Seta N., Vigouroux-Villard A., Blanchard O., dan Momas I. 2005. *Insecticide Urinary Metabolites in Nonoccupationally Exposed Populations*. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2005 Nov-Dec. 8(6):485-512.
- Bozina N., Bradamante V., dan Lovric M. 2009. *Genetic Polymorphism of Metabolic Enzymes P450 (CYP) As A Susceptibility Factor for Drug Response, Toxicity, and Cancer Risk*. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2009; 60:217–242.
- Casida JE., dan Quistad GB. 2004. *Organophosphate Toxicology: Safety Aspects of Nonacetylcholinesterase Secondary Targets*. *Chem Res Toxicol* 2004; 17:983–98.
- Chandana, S.R., Movva, S., Arora, M., dan Singh, T. 2008. *Primary Brain Tumors in Adults*. *Am Fam Physician*. 77: 1423.
- Chen S., dan Yu Y. 2020. *Pathology of Brain Neoplasms*. Calgary Guide.<https://calgaryguide.ucalgary.ca/Brain-Neoplasms/> [Diakses pada 24 Agustus 2021].
- Colborn T. *A Case for Revisiting The Safety Of Pesticides: A Closer Look At Neurodevelopment*. *Environ Health Perspect* 2006; 114:10–7.

- Connelly, J.M., dan Malkin, M.G. 2007. *Environmental Risk Factors for Brain Tumors*. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 7: 208-14.
- Costa. 2008. *Toxic Effects Of Pesticides*. In: L.J. Casarett & J. Doull, eds. 2008. *Toxicology. The basic science of poisons*. 7th ed. New York: Macmillan Publishing Company: 883-930.
- Costa C., Rapisarda V., Catania S., Di Nola C., Ledda C. dan Fenga C. 2013. *Cytokine Patterns in Greenhouse Workers Occupationally Exposed To A-Cypermethrin: An Observational Study*. *Environ Toxicol Pharmacol* 36: 796-800.
- Costa, L.G. 2018. *Organophosphorus Compounds at 80: Some Old and New Issues*. *Toxicol. Sci.* 162, 24–35. doi:10.1093/toxsci/kfx266.
- Dewi, M. 2017. *Sebaran Kanker di Indonesia, Riset Kesehatan Dasar 2007*. *Indonesian Journal of Cancer* Vol. 11, No. 1.
- Engel SM., Wetmur J., Chen J., Zhu C., Barr D.B., Canfield RL., *et al.* Prenatal exposure to organophosphates, paraoxonase 1, and cognitive development in childhood. *Environ Health Perspect* 2011. doi:10.1289/ehp.1003183.
- Fallon.CDC.<https://www.cdc.gov/nceh/clusters/fallon/organophosfaq.htm#:~:text=Organophosphates%20are%20the%20most%20widely,in%20the%20body%20called%20acetylcholinesterase> [Diakses pada 8 April 2021].
- Fenga C., Gangemi S., Catania S., De Luca A. dan Costa C. 2014. *IL-17 And IL-22 Serum Levels in Greenhouse Workers Exposed to Pesticides*. *Inflamm Res* 63: 895-897.
- Fiananda A.I., Adyaksa G., Indraswari D.A. 2014. *Hubungan Antara Aktivitas Asetilkolinesterase Darah dan Waktu Reaksi Petani Kentang Dengan Paparan Kronik Pestisida Organofosfat*. *Skripsi*. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Filho, M. *et al.* 2014. *Brain Cancer Mortality in An Agricultural and A Metropolitan Region of Rio De Janeiro, Brazil: A Population-Based, Age-Period-Cohort Study, 1996–2010*. *BMC Cancer* 2014; 14:320.
- Forman, H. J., Ursini, F. dan Maiorino, M. 2014. *An Overview of Mechanisms of Redox Signaling*. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 73, 2–9.
- Gadol, Aaron-Kohel. 2015. *The Neurosurgical Atlas* <https://www.neurosurgicalatlas.com/>. [Diakses 7 Februari 2021].
- Gangemi, S., Eliza G., Costa C., *et al.* 2016. *Occupational and Environmental Exposure to Pesticides and Cytokine Pathways in Chronic Diseases (Review)*. *International Journal of Molecular Medicine* 38: 1012-1020.

- Gu J., Liu Y., Kyritsis P.A., Bondy L.M. 2009. *Molecular Epidemiology of Primary Brain Tumors*. The American Society for Experimental NeuroTherapeutics Vol. 6, 427– 435.
- Halliwell B. 2007. *Oxidative Stress and Cancer: Have We Moved Forward?* Biochem J. 2007; 401:1–11.
- Hundekari I.A., Suryakar A.N. dan Rathi D.B. 2013. *Acute Organo-Phosphorus Pesticide Poisoning in North Karnataka, India: Oxidative Damage, Haemoglobin Level and Total Leukocyte*. Afr Health Sci. 2013; 13:129–136.
- Howlander N., Noone A.M., Krapcho M., et al. 2015. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012*. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012.
- Ismail T., Kim Y., et al. 2019. *Interplay Between Mitochondrial Peroxiredoxins and ROS in Cancer Development and Progression*. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 4407; doi:10.3390/ijms20184407.
- Jung I.H., Choi J.H., Chung Y.Y., Lim G.L., Park Y.N. dan Park S.W. 2015. *Predominant Activation of JAK/STAT3 Pathway by Interleukin-6 Is Implicated in Hepatocarcinogenesis*. Neoplasia 17: 586-597.
- Kanderi T., dan Gupta V. *Glioblastoma Multiforme*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558954/>. [Diakses 6 Februari 2021].
- Kementrian Kesehatan RI. 2017. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Penanganan Tumor Otak*. Jakarta.
- Knight J., dan De Jesus O. *Pilocytic Astrocytoma*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560614/>. [Diakses 7 Februari 2021].
- Kumar, Vinay, Abul K. Abbas, dan Jon C. Aster. 2017. *Robbins Basic Pathology*. 10th ed. Robbins Pathology. Philadelphia, PA: Elsevier - Health Sciences Division.
- Kresak J.L., dan Yachnis A.T. *Meningioma*. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cnstumormeningiomageneral.html> [Diakses 7 Maret 2021].
- Lapointe, S., Arie P. dan Butowski N.A. 2018. *Primary Brain Tumours in Adults*. www.thelancet.com Published online July 27, 2018, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30990-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30990-5).
- Lee W.J., Blair A., Hoppin J.A., Lubin J.H., Rusiecki J.A., Sandler D.P. et al. 2004. *Cancer Incidence Among Pesticide Applicators Exposed to*

Chlorpyrifos in The Agricultural Health Study. J Natl Cancer Inst 96:1781-1789.

Lerro C.C., Koutros S. dan Andreotti G. 2019. *Cancer Incidence in The Agricultural Health Study After 20 Years of Follow-Up*. Cancer Causes & Control. <https://doi.org/10.1007/s10552-019-01140-y>

Longo D.L. 2010. *Harrison's Hematology and Oncology*. The McGraw-Hill Companies, Inc.

Louis D.N., Ohgaki H. dan Wiestler O.D. 2016. *WHO Classification of Tumours of The Central Nervous System*. Edisi Keempat. World Health Organization: Lyon.

Mauro R.E. dan Zhang L. *Unique Insights into The Actions of CNS Agents: Lessons from Studies of Chlorpyrifos and Other Common Pesticides*. CNS Agents Med Chem 2007;7: 183–99.

McKinney P. A. 2004. *Brain Tumours: Incidence, Survival and Aetiology*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 75: ii12-ii17.

McNeill K.A. 2016. *Epidemiology of Brain Tumors*. Neurol Clin 34 (2016) 981–998. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.014>.

Mileson, B.E., Chambers, J.E., Chen, W.L., Dettbarn, W., Ehrich, M., Eldefrawi, A.T., Gaylor, D.W., Hamernik, K., Hodgson, E., Karczmar, A.G., *et al.*, 1998. *Common Mechanism of Toxicity: A Case Study of Organophosphorus Pesticides*. Toxicol. Sci. 41, 8–20.

Nining E., Nazli R.S.S., Masud Z.A. dan Machfud S. 2019. Profil Residu Insektisida Organofosfat di Kawasan Produksi Bawang Merah (*Allium Ascalonicum L.*) Kabupaten Brebes Jawa Tengah. JPSL 9(4): 999-1009. <http://dx.doi.org/10.29244/jpsl.9.4.999-1009>.

Noworyta-Głowacka J., Beresińska M., Bańkowski R., Wiadrowska B., Siennicka J. dan Ludwicki J.K. 2014. *Effect of Chlorpyrifos on The Profile of Subpopulations Immunocompetent Cells B, T and NK in In Vivo Model*. Rocz Panstw Zakl Hig 65: 311-316.

ONSMD.<https://onsmd.com/condition/brain-tumors/> [Diakses pada 8 April 2021]

Ophardt C.E. 2003. *Virtual Chembook Elmhurst College*. <http://chemistry.elmhurst.edu/>. [Diakses 24 April 2021].

Ostrom Q.T., Cioffi G., Gittleman H., Patil N., Waite K., Kruchko C. dan Barnholtz-Sloan J.S. 2019. *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016*. Neuro Oncol. 2019 Nov 01;21(Suppl 5): v1-v100.

- Ostrom Q.T., de Blank P.M., Kruchko C., *et al.* 2015. *Alex's Lemonade Stand Foundation Infant and Childhood Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in The United States in 2007-2011*. *Neuro Oncol* 2015;16(Suppl 10):x1–36
- Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P., *et al.* 2017. *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in The United States in 2010–2014*. *Neuro Oncol* 2017; 19: 1–88.
- Ostrom Q.T., Gittleman H., Stetson L., *et al.* 2015. *Epidemiology of Gliomas*. *Cancer Treat Res* 2015; 163:1–14.
- Ostrom Q.T., Gittleman H., Xu J., Kromer C., Wolinsky Y., Kruchko C. dan Barnholtz-Sloan J.S. 2016. *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013*. *Neuro Oncol*. 2016 Oct 01;18(suppl_5):v1-v75.
- Pauline Q., Sherif R.E., Gomes J. dan Krewksi D. 2016. *A Systematic Review of The Risk Factors Associated with The Onset and Progression Of Primary Brain Tumours*. *Neurotoxicology* <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2016.05.009>.
- Perillo B., Di Donato M., Pezone A., *et al.* 2020. *ROS in Cancer Therapy: The Bright Side of The Moon*. *Exp Mol Med* 52, 192–203. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0384-2>.
- Pinkas A., Turgeman G., Tayeb S., dan Yanai J. 2015. *An Avian Model for Ascertaining the Mechanisms of Organophosphate Neuroteratogenicity and Its Therapy with Mesenchymal Stemcell Transplantation*. *Neurotoxicology and Teratology* 50: 73–81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2015.06.004>
- Provost D., Cantagrel A., Lebailly P. *et al.* 2015. *Brain Tumours and Exposure to Pesticides: A Case-Control Study in Southwestern France*. *Occup Environ Med* 2007 64: 509-514.
- Punsoni M. *Pituitary Adenoma*. Pathology Outlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cnstumorpituitaryadenoma>. [Diakses 7 Maret 2021]
- Raini M. 2007. Toksikologi Pestisida dan Penanganan terhadap Keracunan Pestisida. *Media Litbang Kesehatan Volume XVII No.3 Tahun 2007*.
- Rauh V., Arunajadai S., Horton M., Perera F., Hoepner L., Barr D.B., *et al.* 2011. *7-Year Neurodevelopmental Scores and Prenatal Exposure to Chlorpyrifos, A Common Agricultural Pesticide*. *Environ Health Perspect* 2011. doi:10.1289/ehp.1003160.
- Research Gate. <https://images.app.goo.gl/h3WPcAAbBf3k5ytZ6> [Diakses pada 8 April 2021]

- Russ S. dan Shafiq I. 2020. *Pituitary Adenoma*. [Updated 2020 May 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554451/>. [Diakses 7 Februari 2021]
- Sexton N. dan Pirkle. 2004. *Human Biomonitoring of Environmental Chemical*. American Scientist Vol. 92. p. 38-45.
- Slotkin T.A. *Cholinergic Systems in Brain Development and Disruption by Neurotoxicants: Nicotine, Environmental Tobacco Smoke, Organophosphates*. Toxicol Appl Pharmacol 2004; 198:132–51.
- Slotkin T.A. dan Seidler, F.J. 2005. *The Alterations in CNS Serotonergic Mechanisms Caused by Neonatal Chlorpyrifos Exposure Are Permanent*. Brain Res. Dev. Brain Res. 158, 115–119.
- Slotkin T.A., Seidler F.J., Ryde I.T. dan Yanai, J. 2008a. *Developmental Neurotoxic Effects of Chlorpyrifos on Acetylcholine and Serotonin Pathways in An Avian Model*. Neurotoxicol. Teratol. 30, 433–439.
- Slotkin T.A., Seidler F.J. dan Fumagalli, F. 2008b. *Targeting of Neurotrophic Factors, Their Receptors, and Signaling Pathways in The Developmental Neurotoxicity of Organophosphates In Vivo and In Vitro*. Brain Res. Bull. 76, 424–438.
- Slotkin T.A. dan Seidler F.J. 2008. *Developmental Neurotoxicants Target Neurodifferentiation into The Serotonin Phenotype: Chlorpyrifos, Diazinon, Dieldrin and Divalent Nickel*. Toxicol. Appl. Pharmacol. 233, 211–219.
- Slotkin T.A. dan Seidler F.J., 2010. *Diverse Neurotoxicants Converge on Gene Expression for Neuropeptides and Their Receptors in An In Vitro Model of Neurodifferentiation: Effects of Chlorpyrifos, Diazinon, Dieldrin and Divalent Nickel In PC12 Cells*. Brain Res. 1353, 36–52.
- Slotkin, T.A. dan Seidler F.J. 2012. *Developmental Neurotoxicity of Organophosphates Targets Cell Cycle and Apoptosis, Revealed By Transcriptional Profiles In Vivo And In Vitro*. Neurotoxicology and Teratology 34 (2012) 232–241.
- Sodiq, M. 2000. Pengaruh Pestisida Terhadap Organisme Tanah. MAPETA. Vol. 2 No. 5. p.20-22.
- Wang L., Wang L., Shi X. dan Xu S. *Chlorpyrifos Induces The Apoptosis and Necroptosis Of L8824 Cells Through The ROS/PTEN/PI3K/AKT Axis*. Journal of Hazardous Materials (2020). doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122905>.
- Woo Y., Lai D.Y., Argus M.F. dan Arcos J.C. 1996. *Carcinogenicity of Organophosphorus Pesticides/Compounds: An Analysis of Their Structure-*

Activity Relationships. Journal of Environmental Science and Health, Part C, 14(1), 1–42. doi:10.1080/10590509609373479.

Wrensch M., Minn Y., Chew T., Bondy M. dan Berger M.S. 2002. *Epidemiology of Primary Brain Tumors: Current Concepts and Review of The Literature*. Neuro Oncol. 4: 278-99.

World Health Organization (WHO). 1990. *Public Health Impact of Pesticides Used in Agriculture*. Geneva.



LAMPIRAN

Lampiran 1. *Kuisiонер New Castle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS)*NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

**NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
COHORT STUDIES**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community *
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview *
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes *
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

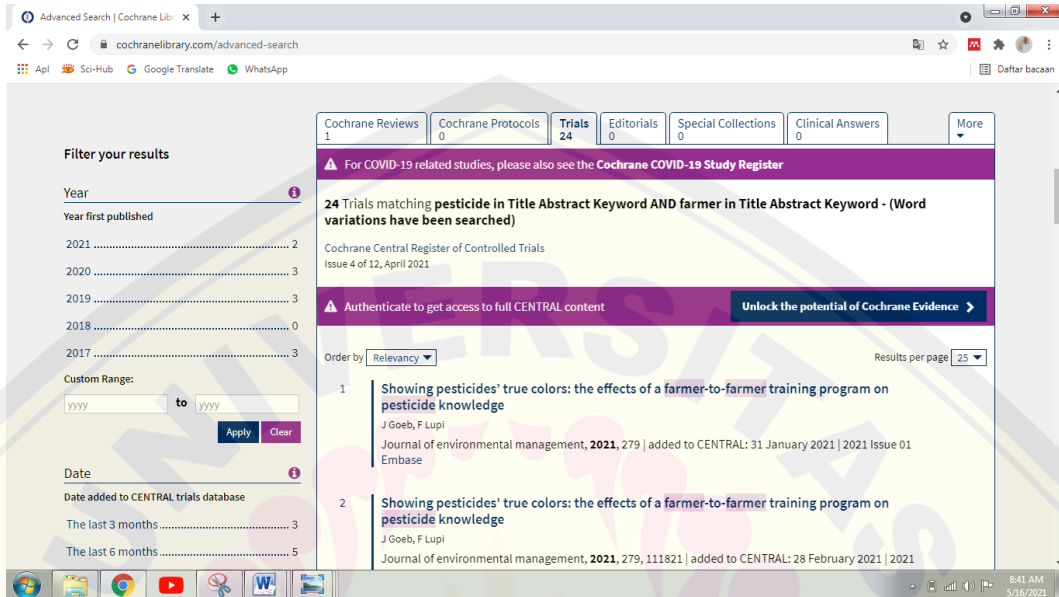
Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

Lampiran 2. Dokumentasi Proses Penelitian

Proses Seleksi Artikel

Cochrane Library



Google Scholar



Portal Garuda

The screenshot shows the Garuda Digital Repository search results for the keyword "pestisida petani". The search bar contains the keyword, and the results show 158 documents found. The first three results are:

- PENCEGAHAN EFEK PESTISIDA PADA PETANI DI DESA BUAHAN KINTAMANI** by SUTARGA, I MADE. Published in *Buletin Ugayana Mengabdikan* Vol 6 No 1 (2007). Full PDF (9,122 KB).
- PENGETAHUAN SIKAP DAN TINDAKAN PETANI BAWANG MERAH DALAM PENGGUNAAN PESTISIDA (Studi Kasus di Kabupaten Nganjuk Propinsi Jawa Timur)** by Sulistyono, Luluk, Tarumingkeng, Rudi C., Sanim, Bunasar, Dadang, Dadang. Published in *Agroland: Jurnal Ilmu-Ilmu Pertanian* Vol 15, No 1 (2008). Full PDF (254,025 KB).
- PENEKATAN ERGONOMI TOTAL UNTUK MENGANTISIPASI RISIKO KERACUNAN PESTISIDA PADA PETANI-PETANI BALI** by Purnawati, Susy. Published in *Indonesian Journal of Environment* Vol 8 No 1 (2008).

Pubmed

The screenshot shows the PubMed search results for the query "(((pesticide*) OR (organophosphate*)) AND ((chronic exposure*)) AND ((brai...". The search results show 20 results. The first two results are:

- Pesticide exposure in children.** Roberts JR, Karr CJ; Council On Environmental Health. *Pediatrics*. 2012 Dec;130(6):e1765-88. doi: 10.1542/peds.2012-2758. Epub 2012 Nov 26. PMID: 23184105 **Free PMC article.** Food, water, and treatment in the home, yard, and school are all potential sources of children's exposure. Exposures to pesticides may be overt or subacute, and effects range from acute to chronic toxicity. ...Children's exposures ...
- Residential Exposure to Pesticide During Childhood and Childhood Cancers: A Meta-Analysis.** Chen M, Chang CH, Tao L, Lu C.

Science Direct

The screenshot shows the ScienceDirect website interface. At the top, there is a search bar with the term "pesticide" entered. Below the search bar, filters for "Year: 2011-2021" and "Title, abstract, keywords: brain tumor" are visible. The search results section displays "94 results" sorted by "relevance". Two articles are highlighted:

- Research article** (Open access): "Components of particulate matter air-pollution and brain tumors" by Aslak Harbo Poulsen, Ulla Arthur Hvidtfeldt, ... Ole Raaschou-Nielsen. Published in *Environment International*, 25 August 2020. Includes a "Download PDF" link.
- Review article**: "Environmental risk factors of primary brain tumors: A review" by A. Vienne-Jumeau, C. Tafani, D. Ricard. Published in *Revue Neurologique*, 13 September 2019.

On the left side, there are "Refine by" options for "Years" (2021: 11, 2020: 12, 2019: 10) and "Article type" (Review articles: 22, Research articles: 51, Encyclopedias: 6).

Springer

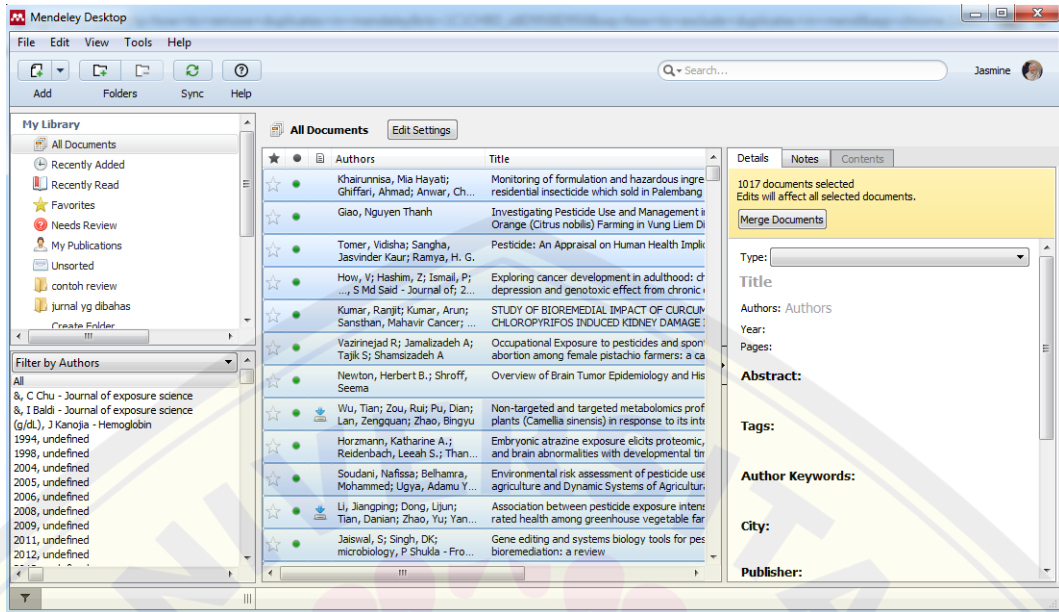
The screenshot shows the Springer website search results for the query "pesticide farmer brain tumor". The search results indicate "130 Result(s) for 'pesticide farmer brain tumor' within Article" published between 2011 and 2021. The interface includes a "Refine Your Search" sidebar with filters for "Content Type" (Article), "Discipline" (Medicine & Public Health: 44, Biomedicine: 27, Environment: 26, Life Sciences: 18, Chemistry: 5), and "Subdiscipline" (Environmental Health: 39, Public Health: 25, Medicine/Public Health, general: 20).

Two articles are prominently displayed:

- Pesticide metabolite and oxidative stress in male farmers exposed to pesticide** by Kang Myoung Lee, Sang-Yoo Park, Kyungsuk Lee... in *Annals of Occupational and Environmental Medicine* (2017). Includes a "Download PDF (409 KB)" and "View Article" link.
- Exposure to pesticides and the risk of childhood brain tumors**. The abstract states: "Previous research has suggested positive associations between parental or childhood exposure to pesticides and risk of childhood brain tumors (CBT). This Australian case-control study of CBT investigated wheth..."

The right side of the page features a vertical banner for "nature communications" with the text "A curated collection of significant".

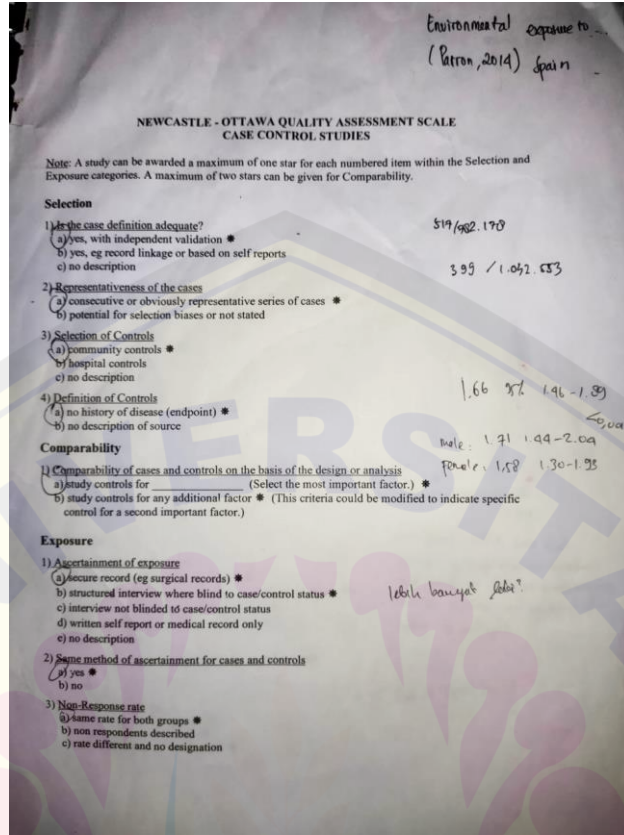
Proses Input Data ke Mendeley



Proses Seleksi Duplikasi



Proses Quality Assessment NOS



Proses Ekstraksi Data

No.	Judul	Nama peneliti, tahun dan lokasi	Desain penelitian	Kualifikasi	Kelompok subjek	Kelompok kontrol	Jenis organofosfat	Berdampak	Frekuensi paparan organofosfat	Berdampak	Durasi paparan organofosfat	Berdampak	Jenis Paparan	Metode penilaian	Penilaian hasil	Hasil/temuan	Insidensi kasus
1	Central nervous system tumor and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN	(Pel et al. 2017) Perancis	cohort	good	82.985 petani dan peternak agrikultural yang lain	23.686 orang yang tidak terpapar		Ya			minimal 2 tahun paparan hingga semua hidup. Terutama petani gandum, kentang dan sayur.	Ya	kronis, kontak langsung	kuesioner, rekam medis	kuisioner, rekam medis	meningkatkan risiko glioma pada petani yang terpapar organofosfat (HR: 2.04; 95% CI: 1.48-4.00) dan petani kontak yang menggunakan pestisida (HR: 3.95; 95% CI: 1.84-7.82). Konsentrasi paparan pestisida oleh petani terutama pada glioma (HR: 1.65; 95% CI: 1.04-2.61).	273 kasus glioma pada petani
2	Effect of Chronic Pesticide Exposure in Farm Workers of a Mexico Community	(Pajon, 2012) Meksiko	cohort	good	25 petani yang terpapar pestisida	21 petani yang tidak terpapar pestisida	organofosfat, herbisida, methamidophos, dan karbamat	Ya			rata-rata 19 tahun paparan (rata-rata 15 bulan) paparan paling tinggi		kronis, kontak langsung	kuesioner, rekam medis	kuisioner, rekam medis	meningkatkan risiko glioma pada petani yang terpapar organofosfat (HR: 2.04; 95% CI: 1.48-4.00) dan petani kontak yang menggunakan pestisida (HR: 3.95; 95% CI: 1.84-7.82). Konsentrasi paparan pestisida oleh petani terutama pada glioma (HR: 1.65; 95% CI: 1.04-2.61).	273 kasus glioma pada petani
3	Neurobehavioral function and organophosphate insecticide use among pesticide applicators in the Agricultural Health Study	(Shank, 2012) Amerika Serikat	cohort	good	701 petani	1106 non petani	malathion (77%); organofosfat (80%); diazinon (52%)	Ya			paparan OP harian atau semua hidup tidak berdampak signifikan	Tidak	kronis, kontak langsung	tes neurobehavioral (NB)	kuisioner, rekam medis	tidak ada peningkatan signifikan dari paparan OP terhadap hasil tes	273 kasus glioma pada petani

Lampiran 3. Penilaian Kualitas Jurnal Berdasarkan NOS

Skor NOS Desain Penelitian *Cross-sectional*

Peneliti dan Tahun Penelitian	Selection (Maksimal 2 Bintang)		Comparability (Maksimal 5 Bintang)			Outcome (Maksimal 3 Bintang)		Total Skor (0-10 Bintang)
	Representativeness of the sample	Sample size	Non-Exposed/Control	Ascertainment of exposure	Adjustment	Assessment of outcome	Statistical test	
(Manyizilu <i>et al.</i> , 2016) Tanzania	subjek penelitian sangat representatif*	Jumlah sampel memadai yaitu 99 sampel (69 petani yang menggunakan pestisida dan 30 kontrol yang tidak menggunakan pestisida)*	Kelompok kontrol berasal dari satu komunitas yang sama *	Penetapan status paparan melalui kuisisioner wawancara, rekam medis, sensus dan pemeriksaan kadar biomarker darah **	Peneliti melakukan penyesuaian terhadap usia, tinggi, berat, besar pemasukan, tahun tinggal **	Penilaian outcome melalui tes hematologi dan kadar biokimiawi**	Metode analisis statistic menggunakan metode deskriptif dan inferensial. Statistic deskriptif meliputi frekuensi dan percentage distribution dan mean serta standard deviation. Statistic inferensial menggunakan analisi chi-square. *	10 (good)

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

Peneliti dan Tahun Penelitian	Selection (Maksimal 2 Bintang)		Comparability (Maksimal 5 Bintang)			Outcome (Maksimal 3 Bintang)		Total Skor (0-10 Bintang)
	Representativeness of the sample	Sample size	Non-Exposed/Control	Ascertainment of exposure	Adjustment	Assessment of outcome	Statistical test	
(Rezaianzadeh <i>et al.</i> , 2020) Iran	subjek penelitian sangat representatif karena diambil dari rekam medis nasional*	Jumlah sampel memadai yaitu 1043 kasus tumor otak primer (438 kasus perempuan dan 605 kasus laki-laki)*	Kelompok kontrol berasal dari satu komunitas yang sama *	Penetapan status paparan melalui rekam medis*	Peneliti melakukan penyesuaian terhadap usia *	Penilaian outcome melalui rekam medis*	Metode statistik menggunakan non-parametric chisquare test*	7 (good)

Skor NOS Desain Penelitian *Case Control*

Peneliti Dan Tahun Penelitian	Selection (Maksimal 4 Bintang)		Comparability (Maksimal 2 Bintang)		Exposure (Maksimal 3 Bintang)		Total Skor (0-9 bintang)		
	Case Definition Adequate	Cases Representative	Selection Of Controls	Definition Of Control	Based On Design Or Analysis	Ascertainment Of Exposure		Same Method For Cases And Control	Non-Response Rate
(Parron <i>et al.</i> , 2014) Spanyol	Kasus diidentifikasi melalui rekam medis rumah sakit *	Kasus bersifat representatif, karena data yang diambil dari rekam medis dengan gabungan dari 10 distrik kesehatan*	Kelompok kontrol dipilih dari sensus dan memenuhi kategori usia, jenis kelamin dan durasi residensi dalam usia yang sama*	Kelompok kontrol yang memiliki riwayat tumor otak primer tidak dieksklusi*	Peneliti melakukan penyesuaian terhadap usia, jenis kelamin, ras dan tempat tinggal **	Penetapan status paparan subjek berasal dari rekam medis dan sensus *	Ya*	Semua partisipan masuk dalam analisis data*	9 (good)

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

Peneliti Dan Tahun Penelitian	Selection (Maksimal 4 Bintang)				Comparability (Maksimal 2 Bintang)	Exposure (Maksimal 3 Bintang)			Total Skor (0-9 bintang)
	Case Definition Adequate	Cases Representative	Selection Of Controls	Definition Of Control	Based On Design Or Analysis	Ascertainment Of Exposure	Same Method For Cases And Control	Non-Response Rate	
(Baldi <i>et al.</i> , 2021) Perancis	Kasus diidentifikasi melalui rekam medis rumah sakit *	Kasus bersifat representatif, karena data yang diambil dari rekam medis dan penilaian paparan menggunakan kuisioner*	Kelompok kontrol dipilih dari residen yang sama dan memenuhi kesamaan usia dan jenis kelamin*	Kelompok kontrol tidak memiliki riwayat tumor otak primer*	Peneliti melakukan penyesuaian terhadap usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, status merokok dan konsumsi alkohol**	Peneliti menilai paparan dengan menggunakan kuisioner dalam wawancara terstruktur*	Ya*	Total partisipasi kasus 95% dan kontrol 61%, dengan rata-rata tidak dapat melanjutkan karena penolakan, sakit parah atau meninggal tanpa pengganti. Non response rate tergolong rendah*	9 (good)

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

Peneliti Dan Tahun Penelitian	Selection (Maksimal 4 Bintang)				Comparability (Maksimal 2 Bintang)	Exposure (Maksimal 3 Bintang)			Total Skor (0-9 bintang)
	Case Definition Adequate	Cases Representative	Selection Of Controls	Definition Of Control	Based On Design Or Analysis	Ascertainment Of Exposure	Same Method For Cases And Control	Non-Response Rate	
(Yiin <i>et al.</i> , 2012) Amerika Serikat	Kasus diidentifikasi melalui rekam medis rumah sakit *	Kasus bersifat representatif, karena data yang diambil dari rekam medis dan penilaian paparan menggunakan kuisioner*	Kelompok kontrol dipilih dari residen yang sama dan memenuhi kesamaan usia dan tempat tinggal*	Kelompok kontrol yang memiliki riwayat tumor otak primer tidak dieksklusi*	Peneliti melakukan penyesuaian terhadap usia, jenis kelamin, ras, tempat tinggal, tingkat pendidikan **	Peneliti menilai paparan dengan menggunakan kuisioner dalam wawancara terstruktur*	Ya*	Tingginya narasumber pengganti pada kasus (45%) dibandingkan kontrol (2%) namun non response rate tetap dianggap rendah karena adanya proxy*	9 (good)

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

Peneliti Dan Tahun Penelitian	Selection (Maksimal 4 Bintang)				Comparability (Maksimal 2 Bintang)	Exposure (Maksimal 3 Bintang)			Total Skor (0-9 bintang)
	Case Definition Adequate	Cases Representative	Selection Of Controls	Definition Of Control	Based On Design Or Analysis	Ascertainment Of Exposure	Same Method For Cases And Control	Non-Response Rate	
(Camille <i>et al.</i> , 2017) Perancis	Kasus diidentifikasi melalui rekam medis rumah sakit *	Kasus bersifat representatif, karena data yang diambil dari rekam medis dan sensus*	Kelompok kontrol dipilih dari residen yang sama dan memenuhi kesamaan usia dan tempat tinggal*	Kelompok kontrol tidak memiliki riwayat tumor otak primer*	Peneliti melakukan penyesuaian terhadap usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, status merokok, konsumsi alkohol, paparan terhadap pestisida, penggunaan smartphone dan waktu antara diagnosis dengan wawancara**	Peneliti menilai paparan dengan kuisioner dalam wawancara terstruktur*	Ya*	Total partisipasi kasus 95% dan kontrol 61%, Non response rate tergolong rendah*	9 (good)

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

Peneliti Dan Tahun Penelitian	Selection (Maksimal 4 Bintang)				Comparability (Maksimal 2 Bintang)	Exposure (Maksimal 3 Bintang)			Total Skor (0-9 bintang)
	Case Definition Adequate	Cases Representative	Selection Of Controls	Definition Of Control	Based On Design Or Analysis	Ascertainment Of Exposure	Same Method For Cases And Control	Non-Response Rate	
(Salerno <i>et al.</i> , 2015) Italia	Kasus diidentifikasi melalui rekam medis rumah sakit *	Kasus bersifat representatif, karena data yang diambil dari rekam medis dan sensus*	Kelompok kontrol dipilih dari residen yang sama dan memenuhi kesamaan usia dan tempat tinggal*	Kelompok kontrol yang memiliki riwayat tumor otak primer tidak dieksklusi*	Peneliti melakukan penyesuaian terhadap usia, jenis kelamin, pekerjaan dan tempat tinggal **	Penetapan status paparan subjek berasal dari rekam medis dan sensus *	Ya*	Semua partisipan masuk dalam analisis data*	9 (good)

Skor NOS Desain Penelitian Cohort

Peneliti dan Tahun Penelitian	Selection (Maksimal 3 Bintang)			Comparability (Maksimal 3 Bintang)		Outcome (Maksimal 3 Bintang)			Quality Score (0-9 Bintang)
	Representativeness of Exposed Cohort	Selection of the Non-Exposed Cohort	Ascertainment of Exposure	Outcome of Interest Was Not Present at Start of Study	Adjustment	Assessment of Outcome	Follow-Up Long Enough for Outcome to Occur	Adequacy of Follow-Up	
(Piel <i>et al.</i> , 2017) Perancis	Subjek penelitian sangat representatif, yakni 123.085 petani dan pekerja agrikultural yang lain*	Kelompok yang tidak terpapar diambil dari komunitas yang sama *	Penilaian paparan dilakukan dengan kuesioner *	Iya*	Peneliti melakukan penyesuaian terhadap faktor usia, jenis kelamin, paparan pertanian, tingkat pendidikan, status keluarga, status pekerjaan, status merokok, konsumsi alkohol, riwayat	Penilaian hasil dengan kuesioner dan rekam medis*	Follow up dilakukan mulai 2005 hingga 2007, serta 2005 hingga 2011*	Sebanyak 170.858 partisipan ikut di awal, 146.745 tersisa dalam data*	9 (good)

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

Peneliti dan Tahun Penelitian	Selection (Maksimal 3 Bintang)			Comparability (Maksimal 3 Bintang)		Outcome (Maksimal 3 Bintang)			Quality Score (0-9 Bintang)
	<i>Representativeness of Exposed Cohort</i>	<i>Selection of the Non-Exposed Cohort</i>	<i>Ascertainment of Exposure</i>	<i>Outcome of Interest Was Not Present at Start of Study</i>	<i>Adjustment</i>	<i>Assessment of Outcome</i>	<i>Follow-Up Long Enough for Outcome to Occur</i>	<i>Adequacy of Follow-Up</i>	

alergi**

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

Peneliti dan Tahun Penelitian	Selection (Maksimal 3 Bintang)			Comparability (Maksimal 3 Bintang)		Outcome (Maksimal 3 Bintang)			Quality Score (0-9 Bintang)
	Representativeness of Exposed Cohort	Selection of the Non-Exposed Cohort	Ascertainment of Exposure	Outcome of Interest Was Not Present at Start of Study	Adjustment	Assessment of Outcome	Follow-Up Long Enough for Outcome to Occur	Adequacy of Follow-Up	
(Starks <i>et al.</i> , 2012) Amerika Serikat	Subjek penelitian sangat representatif, yakni 701 petani yang terpapar pestisida*	Kelompok yang tidak terpapar diambil dari komunitas yang sama *	Penilaian paparan dilakukan dengan kuesioner dan tes NB*	Iya*	Peneliti melakukan penyesuaian terhadap faktor usia, tinggi, tingkat pendidikan, status merokok, konsumsi alkohol, lokasi tes**	Penilaian paparan dilakukan dengan kuesioner dan tes NB*	Follow up dilakukan mulai 1993 hingga 2007*	Sebanyak 701 partisipan mengikuti study*	9 (good)

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

Peneliti dan Tahun Penelitian	Selection (Maksimal 3 Bintang)			Comparability (Maksimal 3 Bintang)		Outcome (Maksimal 3 Bintang)			Quality Score (0-9 Bintang)
	Representativeness of Exposed Cohort	Selection of the Non-Exposed Cohort	Ascertainment of Exposure	Outcome of Interest Was Not Present at Start of Study	Adjustment	Assessment of Outcome	Follow-Up Long Enough for Outcome to Occur	Adequacy of Follow-Up	
(Kachuri <i>et al.</i> , 2017) Kanada	Subjek penelitian sangat representatif, yakni 70.570 petani dan pekerja agrikultural yang lain*	Kelompok yang tidak terpapar diambil dari komunitas yang sama *	Penilaian paparan dilakukan dengan kuesioner *	Iya*	Peneliti melakukan penyesuaian terhadap faktor usia, tempat tinggal dan tingkat pendidikan**	Penilaian paparan dilakukan dengan kuesioner dan rekam medis *	Follow up dari tahun 1991-2010 dilakukan 4 kali, pada awal pemasukan data, saat diagnosis kanker, saat partisipan meninggal, dan saat partisipan hilang kontak atau selesai masa penelitian*	Semua partisipan mengikuti studi karena menggunakan sensus*	9 (good)

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

Peneliti dan Tahun Penelitian	Selection (Maksimal 3 Bintang)			Comparability (Maksimal 3 Bintang)		Outcome (Maksimal 3 Bintang)			Quality Score (0-9 Bintang)
	Representativeness of Exposed Cohort	Selection of the Non-Exposed Cohort	Ascertainment of Exposure	Outcome of Interest Was Not Present at Start of Study	Adjustment	Assessment of Outcome	Follow-Up Long Enough for Outcome to Occur	Adequacy of Follow-Up	
(Lerro <i>et al.</i> , 2019) Amerika Serikat	Subjek penelitian sangat representatif, yakni 55.873 petani yang terpapar pestisida*	Kelompok yang tidak terpapar diambil dari komunitas yang sama *	Penilaian paparan dilakukan dengan rekam medis*	Iya*	Peneliti melakukan penyesuaian terhadap faktor usia, jenis kelamin, ras, tingkat pendidikan, status merokok, konsumsi alkohol, jenis paparan pertanian dan BMI**	Penilaian paparan dilakukan dengan rekam medis dan kuisisioner*	Follow up dari 1993-1997 oleh AHS dan diagnosis kanker hingga 2015 dilakukan 4 kali, pada awal pemasukan data, saat diagnosis kanker, saat partisipan meninggal, dan saat partisipan hilang kontak atau selesai masa penelitian*	Sebanyak 3,4% partisipan keluar dari lokasi penelitian namun rasio follow up masih tinggi*	9 (good)

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

Peneliti dan Tahun Penelitian	Selection (Maksimal 3 Bintang)			Comparability (Maksimal 3 Bintang)		Outcome (Maksimal 3 Bintang)			Quality Score (0-9 Bintang)
	Representativeness of Exposed Cohort	Selection of the Non-Exposed Cohort	Ascertainment of Exposure	Outcome of Interest Was Not Present at Start of Study	Adjustment	Assessment of Outcome	Follow-Up Long Enough for Outcome to Occur	Adequacy of Follow-Up	
(Filho <i>et al.</i> , 2014) Brazil	Subjek penelitian sangat representatif, yakni 412 kasus kematian akibat tumor otak*	Kelompok yang tidak terpapar diambil dari komunitas yang sama *	Penilaian paparan dilakukan dengan rekam medis*	Iya*	Peneliti melakukan penyesuaian terhadap faktor usia, periode cohort dan data kelahiran**	Penilaian paparan dilakukan dengan rekam medis*	Follow up dari tahun 1996-2010 dilakukan 4 kali, yaitu 1996-1999 dan 1999-2010 di Serrana dan 1996-1998 dan 1998-2010 di kota metropolitan*	Semua partisipan mengikuti studi karena menggunakan sensus*	9 (good)

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

Peneliti dan Tahun Penelitian	Selection (Maksimal 3 Bintang)			Comparability (Maksimal 3 Bintang)		Outcome (Maksimal 3 Bintang)			Quality Score (0-9 Bintang)
	Representativeness of Exposed Cohort	Selection of the Non-Exposed Cohort	Ascertainment of Exposure	Outcome of Interest Was Not Present at Start of Study	Adjustment	Assessment of Outcome	Follow-Up Long Enough for Outcome to Occur	Adequacy of Follow-Up	
(Madani <i>et al.</i> , 2016) Algeria	Subjek penelitian sangat representatif, yakni 50 petani yang terpapar pestisida*	Kelompok yang tidak terpapar diambil dari komunitas yang sama *	Penilaian paparan dilakukan dengan wawancara*	Iya*	Peneliti melakukan penyesuaian terhadap faktor usia, berat badan, tinggi badan, BMI, SDP, BDP, durasi penggunaan pestisida dan APD yang digunakan**	Penilaian paparan dilakukan dengan kadar biokimiawi (enzymatic colorimetric), oksidan dan antioksidan, marker inflamasi dan trombosis*	Follow up dilakukan saat pengambilan data	Semua partisipan mengikuti studi*	8 (good)

DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

Peneliti dan Tahun Penelitian	Selection (Maksimal 3 Bintang)			Comparability (Maksimal 3 Bintang)		Outcome (Maksimal 3 Bintang)			Quality Score (0-9 Bintang)
	Representativeness of Exposed Cohort	Selection of the Non-Exposed Cohort	Ascertainment of Exposure	Outcome of Interest Was Not Present at Start of Study	Adjustment	Assessment of Outcome	Follow-Up Long Enough for Outcome to Occur	Adequacy of Follow-Up	
(Payán-Rentería <i>et al.</i> , 2012) Meksiko	Subjek penelitian sangat representatif, yakni 25 petani yang terpapar pestisida*	Kelompok yang tidak terpapar diambil dari komunitas yang sama *	Penilaian paparan dilakukan dengan wawancara, kadar biokimiawi*	Iya*	Peneliti melakukan penyesuaian terhadap faktor usia, paparan sebelumnya, bahan aktif pestisida yang digunakan dan penggunaan APD**	Penilaian paparan dilakukan dengan kadar biokimiawi*	Follow up dilakukan pada Mei-Agustus 2009*	Semua partisipan mengikuti studi*	9 (good)

