



**HUBUNGAN KADAR KOLINESTERASE DAN KADAR
GLUKOSA DARAH PETANI YANG TERPAPAR PESTISIDA
ORGANOFOSFAT DI DESA SUKORAMBI
KABUPATEN JEMBER**

SKRIPSI

Oleh
Sofiannisa Achmadila
NIM 152010101120

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2019**



**HUBUNGAN KADAR KOLINESTERASE DAN KADAR
GLUKOSA DARAH PETANI YANG TERPAPAR PESTISIDA
ORGANOFOSFAT DI DESA SUKORAMBI
KABUPATEN JEMBER**

SKRIPSI

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

Oleh
Sofiannisa Achmadila
NIM 152010101120

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2019**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT atas segala nikmat, karunia dan kesempatan yang diberikan kepada saya tiada habisnya beserta Nabi Muhammad SAW yang selalu menjadi junjungan dan tauladan;
2. Ayahanda Alm. Achmad Sopianoni dan Ibunda Sri Hartati yang selalu memberikan doa, kasih sayang, dukungan dan semangat serta pengorbanan yang tak kenal waktu;
3. Kakak saya Sofiannisa Aulia dan adik saya Sofia Amalia Husna yang telah menjadi sahabat sepanjang hidup;
4. Guru-guru saya dari masa taman kanak-kanak sampai dengan perguruan tinggi yang telah memberikan ilmu dan mendidik saya dengan penuh kesabaran untuk menjadikan manusia yang berilmu dan bertakwa;
5. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

MOTO

“Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan.”

(Q. S. Al-Insyirah: 6)^{*}



^{*}Departemen Agama Republik Indonesia. 2001. *Al-Qur'an dan Terjemahannya*.

Bandung: CV Diponegoro

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama: Sofiannisa Achmadila

NIM : 152010101120

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Hubungan Kadar Kolinesterase dan Kadar Glukosa Darah Petani yang Terpapar Pestisida Organofosfat di Desa Sukorambi Kabupaten Jember” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 30 Januari 2019

Yang menyatakan,

Sofiannisa Achmadila

NIM 152010101120

SKRIPSI

**HUBUNGAN KADAR KOLINESTERASE DAN KADAR GLUKOSA DARAH
PETANI YANG TERPAPAR PESTISIDA ORGANOFOSFAT DI DESA
SUKORAMBI KABUPATEN JEMBER**

Oleh

Sofiannisa Achmadila

NIM 152010101120

Pembimbing

Dosen Pembimbing I : dr. Kristianningrum Dian Sofiana, M.Biomed

Dosen Pembimbing II : dr. Yudha Nurdian, M.Kes

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Hubungan Kadar Kolinesterase dan Kadar Glukosa Darah Petani yang Terpapar Pestisida Organofosfat di Desa Sukorambi Kabupaten Jember” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Rabu, 30 Januari 2019

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Tim Penguji:

Ketua,

dr. Ika Rahmawati Sutejo, M.Biotech
NIP 198408192009122003

Anggota II,

dr. Kristianningrum Dian S., M.Biomed
NIP 198609062012122001

Anggota I,

dr. Dwita Aryadina R., M.Kes
NIP 198010272008122002

Anggota III,

dr. Yudha Nurdian, M.Kes
NIP 197110191999031001

Mengesahkan

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember,

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

RINGKASAN

Hubungan Kadar Kolinesterase dan Kadar Glukosa Darah Petani yang Terpapar Pestisida Organofosfat di Desa Sukorambi Kabupaten Jember; Sofiannisa Achmadila, 152010101120; 2019; 52 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Penggunaan pestisida organofosfat oleh pekerja pertanian dapat menimbulkan resiko kesehatan jangka panjang, salah satunya yakni peningkatan kadar glukosa darah. Mekanisme pestisida organofosfat memicu kenaikan kadar glukosa terutama diakibatkan rangsangan parasimpatis terus-menerus pada sel β pankreas oleh asetilkolin, sehingga terjadi produksi insulin terus-menerus berujung pada resistensi terhadap hormon tersebut.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional-analitik dengan desain studi *cross-sectional*. Penelitian dilakukan di Desa Sukorambi Kecamatan Sukorambi Kabupaten Jember dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Populasi penelitian ini adalah petani di Desa Sukorambi Kabupaten Jember. Pengambilan sampel menggunakan metode *consecutive sampling*.

Penelitian ini melibatkan 30 sampel petani di Desa Sukorambi yang memenuhi kriteria inklusi. Data primer didapatkan dari pemeriksaan kadar kolinesterase dan kadar glukosa darah sewaktu yang dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Unej. Data sekunder didapatkan dari karakteristik umum sampel yang diperoleh melalui wawancara langsung. Hasil penelitian dianalisis dengan uji korelasi Spearman dengan $p=0,05$. Berdasarkan analisis data yang diperoleh, tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar kolinesterase dan kadar glukosa darah ($p=0,802$).

SUMMARY

Correlation between Cholinesterase Levels and Blood Glucose Levels in Farmers Exposed to Organophosphate Pesticide in Desa Sukorambi Kabupaten Jember; Sofiannisa Achmadila, 152010101120; 2019; 52 pages; Faculty of Medicine, Jember University.

The use of organophosphate pesticides by agricultural workers can cause long-term health risks, one of which is disturbed blood glucose levels. The mechanism of organophosphate pesticides in triggering an increase in glucose levels is mainly due to continuous parasympathetic stimulation of pancreatic β cells by acetylcholine, so that continuous insulin production leads to resistance to these hormones.

This study was an observational-analytic study with a cross-sectional study design. The study was conducted in Desa Sukorambi Kabupaten Jember and Biochemical Laboratory of the Faculty of Medicine, Jember University. The study population was farmers in Desa Sukorambi Kabupaten Jember. Sampling using consecutive sampling method.

This study involved 30 farmers in Desa Sukorambi who met the inclusion criterias. Primary data were obtained from examination of cholinesterase levels and blood glucose levels while being carried out at the Biochemistry Laboratory of the Faculty of Medicine Unej. Secondary data were obtained from the general characteristics of the samples obtained through direct interviews. The results of the study were analyzed by the Spearman correlation test with $p = 0.05$. Based on the analysis of the data obtained, there was no significant relationship between cholinesterase levels and blood glucose levels ($p = 0.802$).

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT. atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Hubungan Kadar Kolinesterase dan Kadar Glukosa Darah Petani yang Terpapar Pestisida Organofosfat di Desa Sukorambi Kabupaten Jember”. Skripsi ini diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Jember (S1) dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. dr. Supangat, M.Kes, Ph.D, Sp.BA, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
2. Dosen Pembimbing Utama dr. Kristianningrum Dian Sofiana, M.Biomed dan Dosen Pembimbing Anggota dr. Yudha Nurdian, M.Kes yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan perhatian dalam penulisan skripsi ini;
3. Dosen Penguji I dr. Ika Rahmawati Sutejo, M.Biotech dan Dosen Penguji II dr. Dwita Aryadina Rachmawati, M.Kes yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran untuk skripsi ini;
4. Dosen Pembimbing Akademik dr. Ancah Caesarina Novi M., Ph.D. yang telah memberikan bimbingan dan motivasi selama penulis menjadi mahasiswa;
5. Kedua orang tua, Ayahanda Alm. Achmad Sopianoni dan Ibunda Sri Hartati yang selalu memberikan doa, kasih sayang, dukungan, dan motivasi selama proses penyusunan skripsi ini;
6. Kakak saya Sofiannisa Aulia dan adik saya Sofia Amalia Husna yang selalu memberikan semangat dan motivasi;
7. Sahabat saya Amalia Zain Alvionia yang telah banyak membantu dan mendukung selama menjadi mahasiswa;
8. Salman Al Fariz Siregar yang selalu sabar mendampingi dan memberikan dukungan di masa-masa sulit;

9. Puput Sagita Mey Sandra yang telah menjadi teman seperjuangan dalam menyelesaikan skripsi ini mulai dari awal hingga akhir;
10. Nabela Karima Putri, Diana Eki Cahyani, Sabrina Nur Faizah yang telah menjadi teman satu atap hingga tahap akhir menjadi mahasiswa;
11. Deuxy Wahyuliswari, Anzil Aziza, Luluk Mauludyahwati, dan Samuel Hobarto Sampe yang telah memberikan dukungan dan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini;
12. Ibu Nurul Istinaroh, A.Md, selaku analis Biokimia yang telah membantu dan memberikan saran serta semangat selama penelitian;
13. Pak Imam selaku sekretaris Kelompok Tani Desa Sukorambi yang telah banyak membantu terlaksananya penelitian ini;
14. Saudara-saudara saya di TBM Vertex terutama angkatan 13 yang telah banyak memberikan pengalaman selama menjadi mahasiswa;
15. Teman-teman angkatan 2015 “Coccyx” yang banyak memberikan dorongan semangat dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini;
16. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua orang yang membaca.

Jember, Januari 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTO.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
SUMMARY.....	ix
PRAKATA.....	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
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 Sistem Saraf Parasimpatis.....	5
2.1.1 Neurotransmitter Asetilkolin.....	5
2.1.2 Reseptor Asetilkolin.....	6
2.2 Kolinesterase.....	7
2.2.1 Pengukuran Kadar Kolinesterase.....	9
2.3 Glukosa Darah.....	9
2.3.1 Pengaturan Kadar Glukosa Darah.....	10
2.3.2 Faktor yang Mempengaruhi Kadar Glukosa Darah.....	11
2.3.3 Kondisi Hiperglikemi dan Diabetes Mellitus.....	11

2.3.4 Faktor Resiko Diabetes Melitus.....	12
2.4 Pestisida.....	13
2.4.1 Senyawa Organofosfat.....	14
2.4.2 Senyawa Organoklorin.....	15
2.4.3 Karbamat.....	16
2.4.4 Piretroid.....	16
2.5 Hubungan Kadar Kolinesterase dan Kadar Glukosa Darah.....	17
2.6 Kerangka Konsep.....	19
2.7 Hipotesis Penelitian.....	20
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	21
3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	21
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	21
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	21
3.3.1 Populasi.....	21
3.3.2 Sampel.....	21
3.3.3 Besar sampel.....	22
3.3.4 Teknik Pengambilan Sampel.....	23
3.4 Variabel.....	23
3.5 Definisi Operasional.....	23
3.6 Alat dan Bahan.....	23
3.6.1 Kuesioner.....	22
3.6.2 Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar Kolinesterase.....	24
3.6.3 Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah.....	24
3.7 Prosedur Penelitian.....	25
3.7.1 Uji Kelayakan.....	25
3.7.2 Perizinan.....	25
3.7.3 <i>Informed Consent</i>	25
3.7.4 Pengambilan Data.....	25
3.8 Analisis Data.....	27
3.9 Alur Penelitian.....	29

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	28
4.1 Hasil Penelitian.....	28
4.1.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	28
4.1.2 Analisis Data Univariat.....	29
4.1.3 Analisis Data Bivariat.....	30
4.2 Pembahasan.....	31
4.2.1 Karakteristik Sampel.....	31
4.2.2 Hubungan Kadar Kolinesterase dan Kadar Glukosa Darah.....	33
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN.....	35
5.1 Kesimpulan.....	35
5.2 Saran.....	35
DAFTAR PUSTAKA.....	36
LAMPIRAN.....	40

DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Subtipe kolinoseptor beserta lokasi dan respons fungsionalnya.....	7
2.2 Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa.....	12
2.3 Gejala dan tanda keracunan akut organofosfat.	15
3.1 Definisi operasional	22
4.1 Karakteristik umum petani di Desa Sukorambi	29
4.2 Distribusi data hasil pemeriksaan kadar kolinesterase petani di Desa Sukorambi	30
4.3 Distribusi data hasil pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu pada petani di Desa Sukorambi	30
4.4 Hubungan kadar kolinesterase dengan kadar glukosa darah pada petani di Desa Sukorambi	31

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Struktur Asetilkolin	6
2.2 Kerangka Konsep Penelitian.....	18
3.1 Alur Penelitian	27



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
3.1 Surat Keterangan Persetujuan Etik	40
3.2 Surat Ijin Bakesbangpol	42
3.3 Rekomendasi Bebas Plagiasi	43
3.4 Tabel Rekap Data Karakteristik Umum Sampel.....	40
3.5 Lembar Penjelasan kepada Responden	47
3.6 Lembar <i>Informed Consent</i>	49
3.7 Kuesioner <i>Food Recall</i> 24 Jam	50
3.7 Tabel Rekap Data Kadar Kolinesterase dan Kadar Glukosa Darah	51
3.8 Hasil Analisis Menggunakan Program SPSS.....	52

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Industrialisasi di bidang pertanian mendorong upaya peningkatan kualitas dan kuantitas hasil panen, salah satunya melalui aktivitas pengendalian hama dengan pestisida. Di negara-negara berkembang, penggunaan pestisida memungkinkan petani memperoleh hasil panen dalam jumlah melimpah, berkualitas, dan dengan biaya produksi lebih murah (Klaassen, 2013). Pestisida merupakan zat yang digunakan untuk membasmi atau mengontrol hama berupa hewan maupun tumbuhan, diantaranya yakni herbisida, insektisida, fungisida, disinfektan, maupun rodentisida (*National Institute of Environmental Health Sciences, 2018*). Insektisida memegang peranan penting dalam mengontrol hama di wilayah negara-negara berkembang. Saat ini, praktik pertanian berdasar penggunaan insektisida kimiawi secara luas dan dampak negatifnya terhadap kesehatan manusia telah banyak dibahas dalam penelitian (Nicolopoulou-Stamati, 2016).

Berdasarkan data statistik Dirjen PSP Kementerian Pertanian (2016), terdapat peningkatan jumlah insektisida terdaftar di Indonesia tiap tahunnya sejak 2010 sebanyak 847 merk hingga tahun 2016 sebanyak 1342 merk. Pada tahun 2003, sebanyak 55.000 ton pestisida diproduksi di Indonesia. Pada tahun yang sama, terdapat 317 kasus keracunan pestisida dilaporkan, meskipun jumlah kejadian sebenarnya diperkirakan jauh lebih besar karena banyaknya kasus tidak dilaporkan (Sekiyama *et al.*, 2007). WHO (2016) menyebutkan total 137.300 kematian dan 7.825.000 tahun kehidupan yang hilang karena disabilitas (DALY/ *disability-adjusted life years*) akibat keracunan karena zat-zat kimia termasuk pestisida.

Di antara berbagai macam jenis dan kelas pestisida, organofosfat dan organoklorin merupakan kelas insektisida paling umum digunakan untuk pertanian. Penggunaan organofosfat sendiri diperkirakan sebesar 40% dari total penggunaan pestisida di seluruh dunia. Meskipun banyak pestisida organofosfat dimetabolisme secara cepat dan tidak menetap di lingkungan, senyawa ini umumnya beracun karena

kemampuannya menghambat asetilkolinesterase secara ireversibel (Putri *et al.*, 2017). Di seluruh dunia, sekitar tiga juta orang terpapar organofosfat setiap tahunnya dengan 300.000 kasus berakibat fatal. Pada tahun 2004, diperkirakan terdapat satu hingga lima juta keracunan organofosfat per tahun dan ribuan diantaranya dialami para petani. Kasus kematian akibat keracunan organofosfat mencapai angka 99% di Asia, Eropa dan Amerika Serikat (Perwitasari *et al.*, 2017).

Mostafalou dan Abdollahi (2013) memaparkan kaitan paparan pestisida dengan insiden penyakit kronis yang menjadi permasalahan kesehatan global abad 21, mulai dari kanker, diabetes, penyakit neurodegeneratif, defek lahir pada bayi, penyakit reproduksi, serta permasalahan di sistem respirasi dan kardiovaskular. Starling *et al.* (2014) menunjukkan lima pestisida yang mereka teliti secara positif berhubungan dengan insiden diabetes pada populasi istri petani di Iowa dan North Carolina, diantaranya tiga insektisida organofosfat (fonofos, forat, parathion); satu insektisida organoklorin (dieltrin), dan satu herbisida. Penelitian serupa yang dilakukan oleh Saputri *et al.* (2018) di Kecamatan Ngablak Kabupaten Magelang menunjukkan hubungan positif antara masa kerja, frekuensi penyemprotan, pemakaian APD, dan dosis pestisida dengan kejadian diabetes mellitus tipe 2 pada petani. Studi *cross-sectional* toksisitas pestisida organofosfat pada 187 petani yang terpapar di desa bagian barat daya Iran menunjukkan adanya peningkatan kadar gula darah puasa (GDP), tes toleransi glukosa (TTG) oral, *blood urea nitrogen* (BUN), dan kolesterol dibandingkan dengan kelompok kontrol terdiri dari 187 populasi sehat pekerja non-agrikultur di desa yang sama (Malekirad *et al.*, 2013). Parameter glukosa darah dianggap penting untuk melihat potensi resiko diabetes melitus tipe 2 sebagai dampak jangka panjang terhadap penggunaan pestisida organofosfat, sehingga penulis memilih parameter glukosa darah ini untuk diteliti hubungannya dengan kadar kolinesterase sebagai pengukuran tingkat paparan pestisida organofosfat.

Berdasarkan studi pendahuluan yang telah dilakukan, terdapat setidaknya tiga daerah di Kabupaten Jember yang aktif menggunakan pestisida organofosfat yakni Kecamatan Garahan, Kecamatan Puger, dan Kecamatan Sukorambi. Kecamatan Sukorambi khususnya Desa Sukorambi merupakan salah satu pemasok sayuran

utama di Kabupaten Jember, sehingga penggunaan pestisida organofosfat lebih intensif dilakukan dibandingkan kecamatan lainnya. Oleh sebab itu, penulis memilih Desa Sukorambi Kecamatan Sukorambi sebagai tempat dilaksanakannya penelitian ini.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka peneliti bermaksud mengetahui hubungan antara kadar asetilkolinesterase dengan kadar glukosa darah pada petani yang terpapar pestisida. Sehingga dengan adanya penelitian ini, diharapkan masyarakat khususnya para petani lebih memahami dampak pestisida terhadap kesehatan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dijabarkan, maka rumusan masalah penelitian ini adalah “Apakah terdapat hubungan antara kadar kolinesterase dengan kadar glukosa darah pada petani yang terpapar pestisida organofosfat?”

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan umum penelitian ini yaitu mengetahui apakah terdapat hubungan antara kadar kolinesterase dengan kadar glukosa darah pada petani yang terpapar pestisida. Sedangkan tujuan khusus penelitian ini yaitu:

- a. mengetahui kadar kolinesterase pada petani yang terpapar pestisida,
- b. mengetahui kadar glukosa pada petani yang terpapar pestisida, dan
- c. mengetahui hubungan antara kadar kolinesterase dengan kadar glukosa pada petani yang terpapar pestisida.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat kepada beberapa pihak, diantaranya:

- a. bagi institusi pendidikan, yakni menambah bahan kepustakaan sebagai bahan acuan bagi penelitian selanjutnya,

- b. bagi pelayanan kesehatan, yakni sebagai bahan acuan untuk tindakan promotif maupun preventif dalam perlindungan terhadap efek pestisida pada petani,
- c. bagi Dinas Pertanian setempat, yakni sebagai informasi mengenai dampak paparan pestisida dan sebagai bahan acuan untuk himbauan mengenai penggunaan alat pelindung diri (APD) bagi para petani,
- d. bagi masyarakat, yakni sebagai wawasan mengenai efek pestisida terhadap tubuh.



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sistem Saraf Parasimpatis

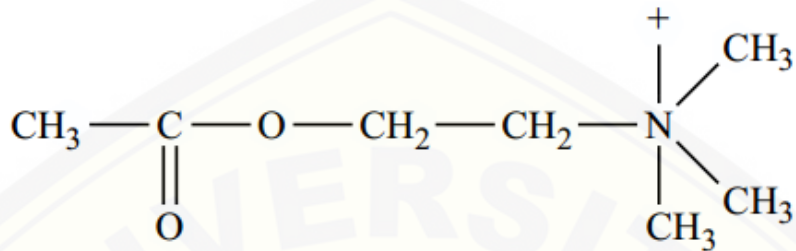
Sistem saraf parasimpatis merupakan salah satu dari kedua jenis persarafan otonom (simpatis dan parasimpatis) dalam sistem saraf tepi. Seperti halnya sistem saraf simpatis, sistem saraf parasimpatis terdiri dari rangkaian dua neuron, yakni serat praganglion dan serat pascaganglion. Serat praganglion merupakan akson yang berasal dari badan sel di sistem saraf pusat. Serat ini bersinaps dengan badan sel neuron yang terletak dalam ganglion. Akson yang berasal dari badan sel di ganglion berakhir di organ efektor sehingga disebut dengan serat pascaganglion (Sherwood, 2016). Sistem saraf parasimpatis disebut juga divisi kraniosakral karena serat-serat praganglionnya berasal dari nukleus saraf kranialis (N. III, VII, XI, dan X) dan *Os sacrum* (kolom intermediolateral dari korda spinalis *Os sacrum*) (Barrett *et al.*, 2012). Serat praganglion ini lebih panjang dibanding yang dimiliki persarafan simpatis, sehingga bisa dikatakan bahwa ganglion parasimpatis terletak lebih dekat dengan organ efektor (Sherwood, 2016).

Sistem saraf parasimpatis menyarafi organ visera bersama dengan sistem saraf simpatis. Kedua sistem saraf ini aktif secara parsial, dan keseimbangannya dapat bergeser ke arah simpatis atau parasimpatis tergantung dari kebutuhan spesifik pada kondisi-kondisi tertentu. Sistem parasimpatis mendominasi saat tubuh dalam keadaan tenang dan santai tanpa adanya stress atau ancaman. Aktivitas dalam tubuh lebih terfokus pada penyimpanan energi khususnya oleh organ pencernaan, serta menekan efek simpatis dengan cara memperlambat denyut jantung dan efek simpatis lainnya (Sherwood, 2016).

2.1.1 Neurotransmitter Asetilkolin

Asetilkolin merupakan suatu transmitter pada taut neuromuskular dan juga dilepaskan oleh semua neuron yang keluar dari sistem saraf pusat; termasuk diantaranya yakni ganglia otonom dan serat pascaganglion parasimpatis (Barrett *et al.*, 2012). Neurotransmitter asetilkolin terbungkus dalam suatu vesikel sinaptik yang

berukuran kecil dengan konsentrasi tinggi di ujung neuron kolinergik. Asetilkolin disintesis dari senyawa kolin dan asetil-KoA di ujung neuron. Sintesis asetilkolin diperantarai oleh enzim kolin-asetil transferase (Guyton, 2008). Struktur kimiawi asetilkolin ditunjukkan oleh Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Struktur asetilkolin (Sumber: Guyton, 2006)

Saraf otonom yang melepaskan neurotransmitter asetilkolin disebut juga dengan serat kolinergik. Serat saraf yang termasuk serat kolinergik diantaranya yakni semua neuron praganglion, semua neuron pascaganglion parasimpatis, neuron pascaganglion simpatis yang menyarafi kelenjar keringat, serta neuron pascaganglion simpatis yang berakhir di pembuluh darah pada sel-sel otot (Barrett *et al.*, 2012).

2.1.2 Reseptor Asetilkolin

Reseptor yang berespon terhadap asetilkolin pada sistem saraf otonom disebut juga dengan kolinoseptor. Kolinoseptor selanjutnya dibedakan menjadi dua jenis, yakni reseptor muskarinik dan reseptor nikotinik. Kedua jenis reseptor ini dibedakan berdasarkan senyawa alkaloid yang digunakan untuk mengidentifikasi jenis reseptor, yakni alkaloid muskarin dan alkaloid nikotin (Katzung *et al.*, 2012). Aktivitas neurotransmitter asetilkolin untuk menurunkan tekanan darah dan mendorong sekresi kelenjar eksokrin mirip dengan aktivitas alkaloid muskarin, sejenis racun berasal dari jamur *Amanita muscaria* sehingga tahun 1914 Sir Henry Dale menciptakan istilah “muskarinik” untuk menggambarkan aktivitas asetilkolin. Dale juga mencatat aktivitas stimulasi asetilkolin pada ganglia otonom dan otot rangka meniru kerja alkaloid nikotin, sehingga beliau juga menggunakan istilah “nikotinik” (Wehrwein *et al.*, 2011).

Reseptor muskarinik terbagi menjadi lima sub tipe yang dikode oleh lima gen berbeda, yakni M₁, M₂, M₃, M₄, dan M₅. Kelima sub tipe tersebut terdapat pada hampir semua organ, jaringan, dan tipe sel, tetapi hanya M₁ sampai M₃ yang ditemukan di sinaps saraf otonom. Sub tipe M₁-M₃ mengaktifasi jalur protein kinase teraktivasi-mitogen, dan tipe protein G yang terlibat dalam memediasi masing-masing kerja sub tipe tersebut dapat berbeda. Reseptor nikotinik terbagi menjadi dua sub tipe, yakni N_M terletak di taut neuromuskular pada otot skeletal dan N_N terletak di sistem saraf pusat dan ganglia otonom (Brunton *et al.*, 2008; Wehrwein *et al.*, 2011). Tipe-tipe dan lokasi reseptor kolinergik dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Sub tipe kolinoseptor beserta lokasi dan respons fungsionalnya

Sub tipe Kolinoseptor	Lokasi	Respons Fungsional
Muskarinik M₁	Ganglia otonom, neuron SSP, kelenjar	Berkontribusi pada transmisi di ganglia otonom; meningkatkan sekresi kelenjar
Muskarinik M₂	Jantung, otot polos, neuron SSP, ujung saraf otonom	Menurunkan transmisi neural; menurunkan laju detak jantung; kontraksi otot polos
Muskarinik M₃	Kelenjar eksokrin, otot polos dan endotel pembuluh darah, neuron SSP	Kontraksi otot polos; meningkatkan sekresi kelenjar; sintesis nitrit oksida
Nikotinik N_M	<i>Endplate</i> taut neuromuskular	Depolarisasi <i>endplate</i> ; kontraksi otot skeletal
Nikotinik N_N	Ganglia otonom, medulla adrenal	Depolarisasi neuron pascaganglion; sekresi epinefrin dan norepinefrin dari medula adrenal

Sumber: Wehrwein *et al.*, 2016 dan Katzung *et al.*, 2012

2.2 Kolinesterase

Kolinesterase merupakan suatu kelompok enzim golongan *serine hidrolase* yang mengkatalisis proses hidrolisis atau pemecahan neurotransmitter asetilkolin menjadi kolin dan asam asetat yang berlangsung di sinaps saraf kolinergik (Pohanka, 2011). Terdapat dua jenis kolinesterase pada vertebrata, yakni asetilkolinesterase (AChE) dan butirilkolinesterase (BuChE). Kedua jenis kolinesterase ini memiliki sekitar 50% kesamaan sekuens homolog serta struktur tersier dan kuartener yang mirip.

Selain itu, keduanya juga memiliki “triad katalis” yang terdiri atas 3 asam amino berurutan, yakni serin-glutamat-histidin (Ser-Glu-His) yang terletak di dalam semacam jurang di masing-masing struktur tersiernya (Pope dan Brimijoin, 2018). Meskipun secara garis besar keduanya memiliki struktur yang mirip, namun kedua enzim tersebut berbeda dalam hal selektivitas kerja dan kemampuan memecah substrat yang disebabkan adanya perbedaan pada struktur gugus asil. AChE tidak mampu menghidrolisis senyawa ester dengan berat molekul besar dibandingkan dengan BuChE. Selain itu, AChE memiliki afinitas besar terhadap senyawa asetilkolin selain menghidrolisis senyawa ester kolin lainnya sehingga disebut juga sebagai *true/specific cholinesterase* karena peranannya penting dalam penghentian aktivitas asetilkolin pada sinaps kolinergik dan taut neuromuskular (Pohanka, 2011).

AChE umumnya disintesis di sel-sel saraf, otot, dan sel-sel hematopoetik tertentu. Pada jaringan yang dapat tereksitasi seperti otot dan saraf, pengeluaran AChE dikontrol oleh perkembangan yang spesifik terhadap jaringan. Selain itu, enzim ini terlokalisir pada permukaan ekstrasel saraf maupun otot (Taylor *et al.*, 2009). Terdapat enam bentuk berbeda dari AChE yang telah diamati, yakni monomer globular, dimer dan tetramer, tetramer berekor, tetramer berekor ganda, dan tetramer berekor tiga. Bentuk monomer dan dimer AChE yang terkait senyawa disulfida terlarut atau menempel pada membran dengan bantuan struktur glikofosfolipid, sedangkan bentuk tetramer sebagian terlarut dan terhubung oleh lipid ke membran sel atau menempel pada kolagen yang berbentuk heliks tripel (Mangas *et al.*, 2017).

Enzim kolinesterase khususnya AChE diketahui sebagai target molekuler senyawa organofosfat. Mekanisme organofosfat menghambat kerja AChE ditemukan oleh Dubois pada tahun 1948, dimana organofosfat menginaktivasi AChE dengan memfosforilasi gugus serin hidroksil yang terletak di situs aktif enzim tersebut (Mangas *et al.*, 2017). Organofosfat berikatan dengan AChE dan mengalami hidrolisis, lalu menghasilkan gugus aktif enzim yang terfosforilasi. Ikatan kovalen fosfat–enzim sangat stabil dan terhidrolisis pada laju sangat lambat. Kompleks enzim yang terfosforilasi mengakibatkan ikatan oksigen–fosfat terpisah sehingga memperkuat ikatan fosfat dengan enzim. Proses penghambatan AChE oleh organofosfat

berlangsung di sinaps kolinergik sentral maupun perifer sehingga memperpanjang durasi kerja neurotransmitter asetilkolin di sinaps-sinaps tersebut (Barrett *et al.*, 2012). Akumulasi asetilkolin di sinaps dan taut neuromuskular berujung pada krisis kolinergik, dengan tanda-tanda awal berupa indikasi pengaktifan reseptor muskarinik saraf otonom yang berlebihan; yakni miosis, salivasi, keluarnya keringat, konstiksi bronkus, muntah, dan diare. Tanda keracunan pada sistem saraf pusat termasuk gangguan kognitif, konvulsi, bahkan koma; tanda-tanda ini seringkali disertai efek nikotinik seperti pengambatan depolarisasi di taut neuromuskular (Barrett *et al.*, 2012).

2.2.1 Pengukuran Kadar Kolinesterase

Terdapat beberapa macam metode yang digunakan untuk menentukan aktivitas dan penghambatan enzim kolinesterase. Sebagian besar dari metode tersebut mengukur perubahan pH atau menggunakan kolorimetri, teknik spektrofotometri, fluorometrik, radiometrik, atau elektrokimia (Miao *et al.*, 2010). Salah satu pengujian yang umum digunakan yakni kinetik fotometri dengan metode yang sesuai dengan rekomendasi dari *German Society of Clinical Chemistry/ Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie* (DGKC). Pada pengujian ini, kolinesterase dihidrolisis oleh butiriltiokolin menghasilkan thiokolin dan asam butirat. Thiokolin mereduksi potasium heksasianoferat (III) yang berwarna kuning menjadi potasium heksasianoferat (II) yang tidak berwarna. Selanjutnya absorbansi diukur pada panjang gelombang 450 nm. Nilai minimal kadar kolinesterase plasma pada laki-laki adalah 4620 U/L, sedangkan pada perempuan yakni 3930 U/L (Kemenkes, 2018).

2.3 Glukosa Darah

Glukosa darah adalah glukosa yang terdapat dalam darah, terbentuk dari karbohidrat dalam makanan dan disimpan sebagai glikogen di hati dan otot rangka. Glukosa darah merupakan sumber energi utama bagi sel tubuh pada otot dan jaringan (Rachmawati, 2015). Kadar glukosa darah berasal dari pemecahan karbohidrat yang dikonsumsi, selanjutnya juga didapat dari proses glukoneogenesis maupun glikogenolisis. Molekul fruktosa dan galaktosa yang juga merupakan hasil pemecahan

karbohidrat mengalami proses perubahan menjadi glukosa di hepar. Proses glukoneogenesis menghasilkan glukosa dari dua kelompok senyawa, yakni sebagian asam amino dan proprionat serta kelompok senyawa berupa produk metabolisme glukosa yang terdapat dalam jaringan. Proses glikogenolisis mengubah glikogen hepar menjadi glukosa (Murray *et al.*, 2012). Kadar glukosa darah ditentukan oleh keseimbangan antara jumlah glukosa yang masuk dan keluar aliran darah, sehingga penentu utama yakni asupan diet, laju masuknya glukosa ke dalam sel-sel otot, jaringan adiposa, dan organ-organ lain. Sebanyak 5% glukosa yang dicerna diubah menjadi glikogen di hepar, sedangkan 30-40% diubah menjadi lemak; sisanya dimetabolisme di sel otot dan jaringan lain. Selama puasa, proses glikogenolisis di hepar menambahkan glukosa kedalam aliran darah. Dengan durasi puasa yang semakin lama, glikogen terkuras dan terjadi peningkatan glukoneogenesis dari asam amino dan gliserol di hepar (Barrett *et al.*, 2012).

2.3.1 Pengaturan Kadar Glukosa Darah

Komponen-komponen yang mengatur kadar glukosa darah terdiri atas hepar, jaringan ekstrahepatik, dan beberapa hormon. Setelah karbohidrat dikonsumsi dari makanan, enzim glukokinase mendorong hepar untuk menyerap sebagian besar glukosa. Pada kondisi kadar glukosa sistemik yang normal (4,4-5,5 mmol/L), hepar merupakan penghasil jumlah netto glukosa. Sebagai efek dari hiperglikemia atau meningkatnya kadar glukosa darah, maka selanjutnya hormon insulin yang dihasilkan sel β pulau Langerhans di pankreas meningkatkan transfer glukosa ke dalam jaringan adiposa dan otot melalui fasilitas pengangkut glukosa (GLUT 4) pada membran plasma. Beberapa hormon seperti kortikotropin dan glukokortikoid memicu peningkatan kadar glukosa darah sehingga dapat dikatakan antagonis terhadap kerja hormon insulin (Murray *et al.*, 2012).

2.3.2 Faktor yang Mempengaruhi Kadar Glukosa Darah

Berdasarkan *American Diabetes Association* (2015), terdapat beberapa faktor yang dapat meningkatkan atau menurunkan kadar glukosa darah. Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar glukosa darah yakni:

- a. diet tinggi karbohidrat,
- b. aktivitas fisik,
- c. produksi hormon insulin,
- d. efek samping pengobatan seperti steroid dan obat-obatan antipsikotik,
- e. kondisi sakit,
- f. stress,
- g. nyeri sesaat atau jangka panjang,
- h. kondisi menstruasi,
- i. dehidrasi

2.3.3 Kondisi Hiperglikemi dan Diabetes Mellitus

Hiperglikemi adalah kondisi dimana terjadi peningkatan glukosa secara abnormal di dalam darah (Dorland, 2010). Kondisi ini merupakan tanda utama diabetes mellitus, disebabkan berkurangnya penyerapan glukosa oleh sel dan disertai oleh peningkatan pengeluaran glukosa oleh hepar. Peningkatan pengeluaran glukosa hepar disebabkan proses-proses glikogenolisis dan glukoneogenesis yang menghasilkan glukosa berlangsung tanpa kendali karena tidak adanya insulin. Di samping itu, sel-sel tidak mampu menggunakan glukosa tanpa insulin sehingga terjadi kelebihan glukosa di ekstrasel (Sherwood, 2016).

Diabetes mellitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemi yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, maupun keduanya (Setiati *et al.*, 2014). Pada diabetes mellitus tipe 1, sel β pankreas tidak mampu menghasilkan insulin sehingga penderita bergantung pada insulin eksogen. Sedangkan pada diabetes mellitus tipe 2, sekresi insulin normal atau bahkan meningkat, tetapi sel target insulin tidak peka terhadap hormon ini sehingga bisa dikatakan terjadi resistensi hormon insulin. Berbeda dengan diabetes mellitus tipe 1

yang disebabkan destruksi selektif sel β pankreas oleh proses autoimun, diabetes mellitus tipe 2 disebabkan oleh beragam faktor genetik dan pola hidup termasuk diet dan aktivitas fisik (Sherwood, 2016). Diagnosis diabetes mellitus didasarkan pada konsentrasi glukosa darah; pemeriksaan yang dianjurkan yakni pemeriksaan glukosa metode enzimatis dengan bahan plasma darah dari vena. Terdapat dua jenis pemeriksaan, yakni uji diagnostik dan pemeriksaan penyaring. Uji diagnostik dilakukan pada individu yang menunjukkan gejala atau tanda diabetes mellitus, sedangkan pemeriksaan penyaring dilakukan untuk mengidentifikasi individu yang tidak menunjukkan gejala tetapi memiliki resiko diabetes mellitus (Setiati *et al.*, 2014). Kadar glukosa darah sewaktu dan glukosa darah puasa sebagai patokan penyaring dan diagnosis diabetes mellitus ditunjukkan pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2 Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan penyaring dan diagnosis diabetes mellitus

		Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dL)	Plasma vena	<100	100-199	≥ 200
	Darah kapiler	<90	90-199	≥ 200
Kadar glukosa darah puasa (mg/dL)	Plasma vena	<100	100-125	≥ 126
	Darah kapiler	<90	90-99	≥ 100

Sumber: PERKENI, 2011

2.3.4 Faktor Resiko Diabetes Melitus

Berdasarkan Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2, faktor resiko diabetes sama dengan faktor resiko intoleransi glukosa, yakni terdiri dari faktor resiko yang tidak bisa dimodifikasi, faktor resiko yang bisa dimodifikasi, dan faktor lain yang terkait resiko diabetes (Perkeni, 2011).

a. Faktor resiko yang tidak bisa dimodifikasi:

- 1) ras dan etnik,
- 2) riwayat keluarga dengan diabetes,

- 3) umur (resiko untuk menderita intoleransi glukosa meningkat seiring dengan meningkatnya usia),
- 4) riwayat melahirkan bayi dengan BB lahir bayi >4000 gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional,
- 5) riwayat lahir dengan berat badan rendah (kurang dari 2,5 kg).

b. Faktor resiko yang bisa dimodifikasi:

- 1) berat badan lebih (IMT >23 kg/m²),
- 2) aktivitas fisik minim,
- 3) hipertensi ($\geq 140/90$ mmHg)
- 4) dislipidemia (HDL ≤ 35 mg/dL dan atau trigliserida ≥ 250 mg/dL)
- 5) diet tidak sehat/ *unhealthy diet* (diet dengan tinggi gula dan rendah serat akan meningkatkan resiko menderita prediabetes dan DM tipe 2).

c. Faktor lain yang terkait dengan resiko diabetes:

- 1) penderita *polycystic ovary syndrome* (PCOS) atau keadaan klinis lain yang terkait dengan resistensi insulin,
- 2) memiliki riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT),
- 3) memiliki riwayat penyakit kardiovaskular seperti *stroke*, penyakit jantung koroner, atau *peripheral arterial disease*.

2.4 Pestisida

Pestisida merupakan zat atau campuran zat yang ditujukan untuk mencegah, membasmi, atau mengurangi hama berupa serangga, hewan pengerat, gulma, dan organisme lain yang tidak diinginkan (Klaassen, 2015). Pestisida biasanya dikategorikan berdasarkan organisme target. Senyawa yang mengganggu perilaku kawin, pertumbuhan tanaman atau reproduksi (*chemosterilants*) juga digunakan dalam pengendalian hama (Švarc-Gajić, 2009). Klasifikasi pestisida yang paling umum bergantung pada spesies yang menjadi target. Empat kelas utama adalah insektisida

(serangga), herbisida (gulma), fungisida (jamur), dan rodentisida (hewan pengerat), selain itu juga terdapat acarisida (tungau), mollusida (siput, moluska lain), mitisida (tungau), larvisida (larva), dan pedikulisida (kutu) (Klaassen, 2015). Pengelompokan pestisida berdasarkan sifat kimia dan toksikologinya menghasilkan empat kelas utama yakni organofosfat, organoklorin, karbamat, dan piretroid (Klaassen, 2015).

2.4.1 Senyawa Organofosfat

Pestisida organofosfat merupakan jenis yang paling beracun dari semua pestisida karena bertindak sebagai racun saraf. Senyawa ini bekerja relatif cepat melalui hidrolisis dan paparan sinar matahari, meskipun berjumlah kecil namun dapat dideteksi dalam makanan dan air minum. Paparan pada bidang pertanian merupakan penyebab umum keracunan karena organofosfat dan pestisida karbamat. Beberapa senyawa organofosfat selain digunakan dalam pertanian juga ditemui di aplikasi militer sebagai agen saraf seperti sarin, VX atau soman, atau digunakan dalam bidang industri bahan kimia sebagai pelumas, *plasticizer* dan aditif bahan bakar (Švarc-Gajić, 2009). Senyawa ini terdapat dalam bentuk debu, granul, atau cairan. Beberapa produk organofosfat harus dilarutkan dalam air sebelum digunakan, sedangkan bentuk lainnya dibakar dengan tujuan menghasilkan asap yang digunakan untuk membunuh serangga (Pillay, 2013).

Pestisida organofosfat memiliki toksisitas akut yang tinggi, dimana nilai LD₅₀ melalui jalur oral pada tikus seringkali di bawah 50 mg/kg. Senyawa ini merupakan inhibitor yang kuat dari asetilkolinesterase. Inhibisi enzim AChE mengakibatkan akumulasi neurotransmitter asetilkolin dengan cara memfosforilasi gugus hidroksil pada asam amino serin di situs aktif enzim asetilkolinesterase. Setelah asetilkolinesterase terfosforilasi, 24 hingga 48 jam berikutnya gugus alkil hilang dari konjugasi sampai enzim tersebut tidak bisa lagi secara spontan terhidrolisis dan menjadi tidak aktif secara permanen (Klaassen, 2013). Rute masuknya senyawa ini ke dalam tubuh yakni melalui jalur transdermal, transkonjungtiva, inhalasi, menembus mukosa gastrointestinal maupun genitourinari, serta injeksi langsung. Gejala-gejala keracunan biasanya timbul beberapa menit hingga jam, namun dapat tertunda 12 jam

atau lebih pada kasus beberapa produk tertentu seperti fenthion dan parathion (Pillay, 2013). Gejala dan tanda keracunan organofosfat ditunjukkan pada Tabel 2.3.

Tabel 2.3 Gejala dan tanda yang ditimbulkan oleh keracunan akut organofosfat

Organ dan reseptor yang dipengaruhi	Gejala dan tanda
Kelenjar eksokrin (muskarinik)	Peningkatan salivasi, lakrimasi, produksi keringat berlebih
Mata (muskarinik)	Miosis, penglihatan kabur
Traktus gastrointestinal (muskarinik)	Kram abdomen, muntah, diare
Traktus respiratori (muskarinik)	Sekresi bronkus berlebih, konstiksi bronkus
Kandung kemih (muskarinik)	Peningkatan frekuensi urin, inkontinensi urin
Sistem kardiovaskuler (muskarinik)	Bradikardi, hipotensi
Sistem kardiovaskuler (nikotinik)	Takikardi, hipertensi transien
Otot skeletal (nikotinik)	Fasikulasi otot, kedutan, kram, lemah, paralisis flasid
Sistem saraf pusat	Pusing, letargi, kelelahan, sakit kepala, depresi pusat pernapasan, konvulsi, koma

Sumber: Klaassen, 2013

2.4.2 Senyawa Organoklorin

Insektisida organoklorin termasuk turunan senyawa etana yang terklorinasi, seperti DDT dan analognya; cyclodienes (contohnya chlordane, aldrin, dieldrin, heptachlor, endrin, dan toxaphene), hexachlorocyclohexanes (contohnya lindane); dan struktur yang tertutup seperti mirex dan chlordecone. Toksisitas akut organoklorin tergolong sedang (kurang dari toksisitas yang ditimbulkan oleh organofosfat), tetapi paparan kronis dapat dikaitkan dengan efek kesehatan yang merugikan khususnya di hepar dan sistem reproduksi. Senyawa ini telah dilarang di sebagian besar negara dalam 30 tahun terakhir terutama karena pertimbangan ekologis. Namun, karena persistensi

lingkungan dan lipofilisitasnya yang tinggi, paparan terhadap senyawa ini terus berlanjut, terutama melalui diet (Klaassen, 2015).

Organoklorin tidak bekerja dengan menekan enzim kolinesterase, dan masing-masing jenisnya memiliki mekanisme tersendiri. DDT dan analog mempengaruhi kanal dan konduktansi Na di membran saraf terutama akson (Švarc-Gajić, 2009). Senyawa ini juga mengubah metabolisme serotonin, noradrenalin dan asetilkolin. Cycloienes dan lindane diperkirakan menghambat kanal Cl terkait-GABA di sistem saraf pusat. Ciri-ciri penting dari senyawa hidrokarbon terklorinasi khususnya toxaphene, chlordane, DDT, dan lindane yakni kapasitas untuk menginduksi enzim yang berperan dalam metabolisme obat di hepar. Sebagian besar agen ini menyebabkan nekrosis hepar dan merupakan penginduksi enzim yang kuat (Pillay, 2013).

2.4.3 Karbamat

Karbamat merupakan inhibitor asetilkolinesterase seperti halnya organofosfat, tetapi selain memfosforilasi molekul target, karbamat menambahkan gugus karbamil di gugus aktif asetilkolinesterase. Ikatan karbamat dengan asetilkolinesterase merupakan ikatan yang reversibel sehingga gejala yang ditimbulkan lebih ringan dan dengan durasi yang lebih singkat dibanding kasus pada paparan organofosfat (Pillay, 2013). Senyawa karbamat merupakan turunan dari asam karbamik, dimana sebagian besar berupa N-metilkarbamat. Karbamat bersifat rentan terhadap reaksi biotransformasi yang dikatalisis oleh enzim, dan jalur umumnya melibatkan proses oksidasi dan hidrolisis. Karbamat tidak membutuhkan aktivasi biologis secara metabolik (Klaassen, 2015).

2.4.4 Piretroid

Piretroid pertamakali dikembangkan sebagai pestisida dari ekstrak bunga *Chrysanthemum cinerariaefolium*, dimana potensi insektisidanya dimanfaatkan di negara Cina dan Persia. Meskipun demikian, piretroid sangat cepat mengalami dekomposisi oleh sinar, sehingga dikembangkan analog sintetisnya berupa piretroid (Švarc-Gajić, 2009). Karena potensi insektisidalnya yang tinggi dan toksisitasnya yang

rendah terhadap mamalia, dan secara relatif memiliki kecenderungan yang rendah dalam menimbulkan resistensi terhadap serangga, piretroid digunakan dalam lingkup luas sebesar 15% hingga 20% pasar insektisida lokal (Klaassen, 2015). Piretroid secara luas digunakan sebagai insektisida baik di lingkup rumah tangga maupun bidang pertanian, dalam bidang medis sebagai perawatan topikal pada skabies dan kutu kepala, serta di negara-negara tropis sebagai kontrol terhadap penyakit malaria (Pillay, 2013).

2.5 Hubungan Kadar Kolinesterase dan Kadar Glukosa Darah

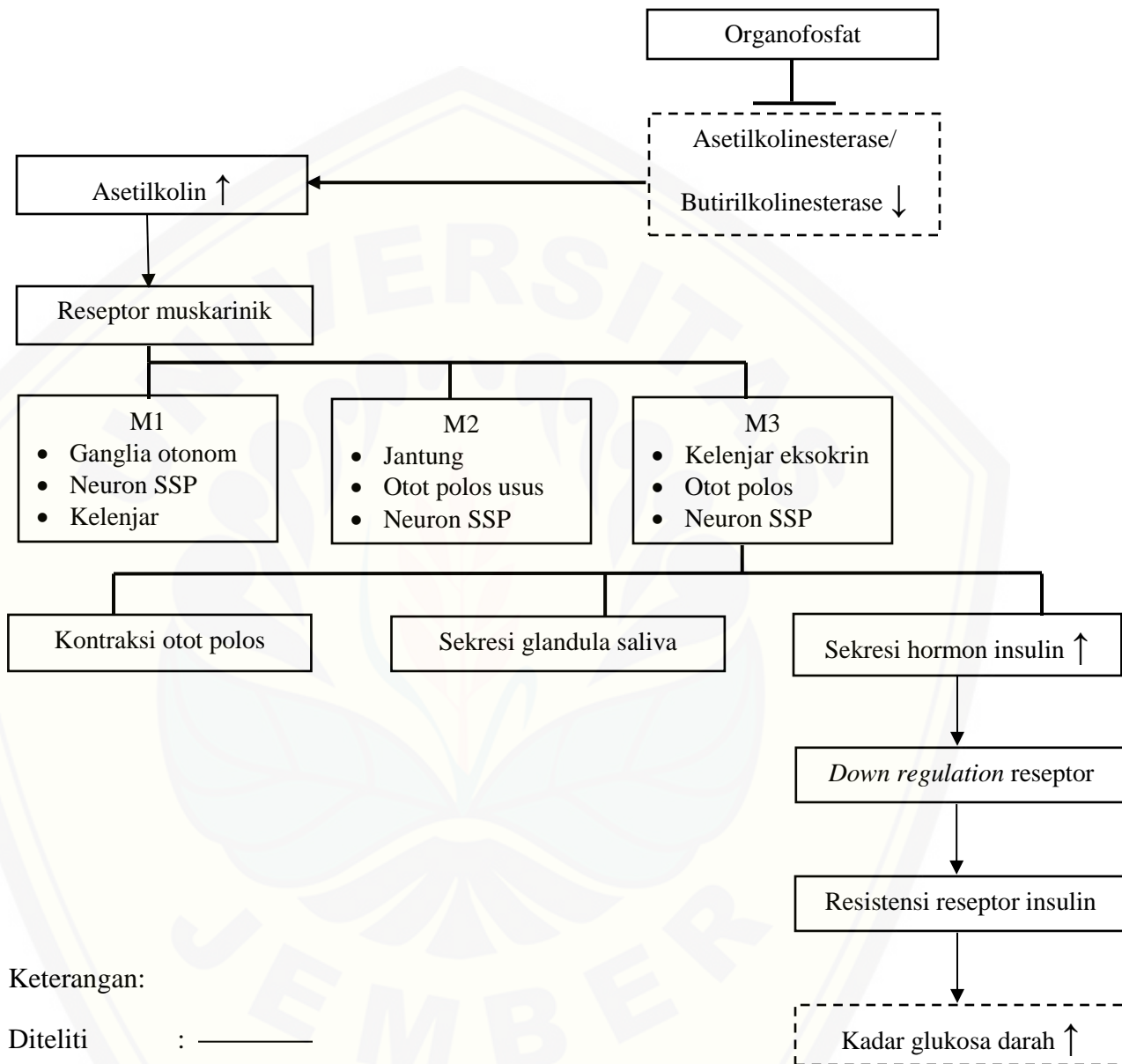
Pestisida khususnya jenis organofosfat berkaitan erat dengan pengaruh terhadap enzim kolinesterase, penurunan sekresi insulin, gangguan metabolisme protein, karbohidrat, dan lemak pada sel, juga pengaruh terhadap fungsi mitokondria sehingga menyebabkan stress oksidatif pada sel serta gangguan pada sistem saraf dan endokrin (Nicolopoulou-Stamati *et al.*, 2016). Pestisida organofosfat diketahui menyebabkan gangguan homeostasis glukosa dan meningkatnya angka kejadian penyakit metabolik dan diabetes mellitus terutama melalui resistensi terhadap hormon insulin. Percobaan induksi pestisida organofosfat secara oral pada tikus selama 28 hari berturut-turut menunjukkan hasil berupa peningkatan glukosa plasma, insulin plasma, dan kadar hemoglobin terglikasi (Lasram *et al.*, 2015). Senyawa organofosfat menghambat aktivitas enzim kolinesterase menyebabkan neurotransmitter asetilkolin menumpuk termasuk pada reseptor muskarinik M3 di sel-sel beta pankreas. Pengikatan asetilkolin pada reseptor M3 menyebabkan aktivasi pensinyalan protein kinase C secara terus-menerus, sehingga terjadi peningkatan eksositosis hormon insulin (Androutopoulos *et al.*, 2013). Konsentrasi hormon insulin yang tinggi (hiperinsulinemia) menyebabkan sel target melakukan pengaturan dengan menurunkan jumlah reseptor atau disebut juga *down regulation*. Selain itu, kondisi hiperinsulinemia dapat menyebabkan desensitisasi reseptor insulin pada tahap *postreseptor* yakni penurunan aktivasi kinase reseptor, translokasi *glucose transporter*, dan aktivasi *glycogen synthase*. Dua kejadian tersebut mengakibatkan terjadinya resistensi insulin, dimana pada kondisi ini terjadi peningkatan produksi glukosa dan penurunan

penggunaan glukosa sehingga menyebabkan kadar glukosa darah meningkat atau hiperglikemia (Nugroho, 2006).



2.6 Kerangka Konsep

Kerangka konsep penelitian dijelaskan melalui bagan pada Gambar 2.2



Keterangan:

Diteliti : _____

Tidak diteliti : - - - - -

Gambar 2.2 Kerangka konsep penelitian

Pestisida organofosfat secara selektif menginhibisi enzim asetilkolinesterase sehingga mengakibatkan akumulasi neurotransmitter asetilkolin di serat saraf kolinergik. Aktivasi kolinergik terus-menerus pada organ efektor tidak hanya bersifat akut, namun juga menstimulasi beberapa organ dalam jangka waktu yang lama. Perangsangan sel-sel beta pankreas selama berkepanjangan dapat mengakibatkan pelepasan insulin terus-menerus. Hal ini mengakibatkan resistensi sel-sel terhadap insulin sehingga menyebabkan naiknya kadar glukosa darah.

2.7 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara kadar kolinesterase dan kadar glukosa darah pada petani yang terpapar pestisida organofosfat di Kabupaten Jember.

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian analitik observasional. Desain studi penelitian ini adalah *cross-sectional* yang bertujuan menganalisis hubungan antarvariabel. Pada penelitian ini dilakukan pengambilan dan pengukuran variabel satu kali pada satu waktu.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Desa Sukorambi Kecamatan Sukorambi Kabupaten Jember. Pemeriksaan kadar kolinesterase dan kadar glukosa darah dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Penelitian dilaksanakan pada bulan Desember 2018 - Januari 2019.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah semua petani di Desa Sukorambi Kabupaten Jember.

3.3.2 Sampel

Sampel yang akan diambil yaitu petani di Desa Sukorambi Kabupaten Jember yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut:

a. Kriteria inklusi

- 1) Menggunakan pestisida organofosfat setidaknya dalam kurun waktu 60 hari sebelum dilakukan penelitian (Silvério *et al.*, 2017)
- 2) Memberikan persetujuan untuk menjadi subjek penelitian yang dinyatakan dengan menandatangani lembar *informed consent*.
- 3) Memiliki pola diet yang sesuai dengan angka kecukupan energi

b. Kriteria eksklusi

- 1) Petani yang menderita diabetes, ditentukan melalui wawancara (Starling *et al.*, 2014)
- 2) Menderita penyakit kronis atau sedang menjalani pengobatan (Malekirad, 2013)
- 3) Mengonsumsi alkohol, obat-obatan terlarang, atau suplemen antioksidan, maupun terpapar racun selain organofosfat (Malekirad, 2013)

3.3.3 Besar sampel

Pada penelitian ini, besar sampel dapat ditentukan melalui rumus sampel untuk penelitian korelatif (Sastroasmoro dan Ismael, 2011). Kesalahan tipe I ditetapkan sebesar 5% ($Z_{\alpha}=1,96$) dan kesalahan tipe II sebesar 20% ($Z_{\beta}=0,842$). Besarnya koefisien korelasi (r) diperkirakan sebesar 0,5 (korelasi derajat sedang). Perhitungan rumus sebagai berikut:

$$n = \left\{ \frac{Z_{\alpha} + Z_{\beta}}{0.5 \ln[(1+r)/(1-r)]} \right\}^2 + 3$$

$$n = \left\{ \frac{1,96 + 0,842}{0.5 \ln[(1+0,5)/(1-0,5)]} \right\}^2 + 3$$

$$n = 29,02$$

$$n \approx 30$$

Keterangan:

- n : besar sampel
 Z_{α} : simpangan baku kesalahan tipe I ($\alpha=0,05$)
 Z_{β} : simpangan baku kesalahan tipe II ($\beta=0,2$)
 r : koefisien korelasi

Berdasarkan rumus perhitungan besar sampel, maka jumlah subjek minimal dalam penelitian ini berjumlah 30 orang.

3.3.4 Teknik Pengambilan Sampel

Teknik yang digunakan dalam pengambilan sampel yakni *nonprobability sampling* dengan metode *consecutive sampling*, yaitu peneliti mengikutsertakan semua subjek yang memenuhi kriteria hingga jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi.

3.4 Variabel

Variabel bebas penelitian ini adalah kadar kolinesterase darah pada petani. Variabel terikat penelitian ini adalah kadar glukosa darah pada petani.

3.5 Definisi Operasional

Definisi operasional penelitian ini dijelaskan dalam Tabel 3.1 berikut.

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional dan Cara Pengukuran	Pengukuran	Skala
Kadar Kolinesterase	Kadar kolinesterase adalah jumlah enzim kolinesterase yang aktif dalam plasma dan sel darah merah yang berperan dalam menjaga keseimbangan sistem saraf. Kadar kolinesterase dapat digunakan sebagai indikator keracunan pestisida golongan organofosfat maupun golongan karbamat (Ntow <i>et al.</i> , 2009).	Metode DGKC	Rasio
Kadar glukosa darah	Kadar glukosa darah yang diukur adalah kadar glukosa plasma sewaktu (diambil dari pembuluh vena) yang merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada satu waktu tanpa memperhatikan waktu makan terakhir. Kadar glukosa plasma normal sewaktu menurut <i>American Diabetes Association</i> (2014) yakni dibawah angka 200 mg/dl atau dibawah 11,1 mmol/L.	Metode GOD-PAP fotometrik enzimatik	Rasio
Pestisida	Pestisida yang dimaksud adalah insektisida dengan jenis senyawa organofosfat.	-	-

3.6 Alat dan Bahan

3.6.1 Kuesioner berisi data karakteristik umum subjek yang meliputi nama, umur, jenis kelamin, masa kerja, jenis pestisida yang digunakan berdasarkan merk, riwayat

penyakit, riwayat obat-obatan, dan kuesioner *food recall* 24 jam sekaligus lembar persetujuan berupa *informed consent*.

3.6.2 Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar Kolinesterase

a. Alat-alat yang digunakan:

- 1) spuit 3 cc,
- 2) jarum suntik ukuran 18G,
- 3) kapas alkohol 70%,
- 4) tabung EDTA,
- 5) *torniquet*,
- 6) *eppendorf*,
- 7) *sentrifuge*,
- 8) mikropipet,
- 9) *yellow tip*,
- 10) pipet,
- 11) kuvet,
- 12) spektrofotometer.

b. Bahan-bahan yang digunakan di antaranya sebagai berikut.

- 1) Sampel darah *vena mediana cubiti*.
- 2) Reagen Cholinesterase, opt. DGKC terdiri dari:
 - Reagen 1:

Pyrophosphate pH 7.6	75 mmol/L
Hexacyanoferrate(III)	2 mmol/L
 - Reagen 2:

Butyrylthiocholine	15 mmol/L
--------------------	-----------

3.6.3 Alat dan Bahan Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah

a. Alat-alat yang digunakan:

- 1) mikropipet,

- 2) *yellow tip*,
- 3) kuvet,
- 4) spektrofotometer dengan pengaturan panjang gelombang 500 nm.

b. Bahan-bahan yang digunakan:

- 1) sampel berupa plasma darah EDTA,
- 2) reagen GOD-PAP (*glucose oxidase* dan *phenol 4-aminoantipyrine*),
- 3) larutan standar 100 mg/dL (5,55 mmol/L),
- 4) larutan NaCl 9 g/L,
- 5) air distilasi.

3.7 Prosedur Penelitian

3.7.1 Uji Kelayakan

Penelitian ini menggunakan subjek manusia sehingga dalam pelaksanaannya memerlukan uji kelayakan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

3.7.2 Perizinan

Perizinan yang diperlukan untuk menjalankan penelitian ini diantaranya yakni surat pengantar untuk melakukan penelitian di Desa Sukorambi melalui Badan Kesatuan Bangsa dan Politik (Bakesbangpol) dan Dinas Kesehatan, serta izin menggunakan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

3.7.3 *Informed Consent*

Peneliti menjelaskan maksud dan tujuan penelitian kepada petani yang menjadi subjek penelitian, kemudian persetujuan menjadi subjek dinyatakan dengan menandatangani lembar *informed consent*.

3.7.4 Pengambilan Data

- a. Prosedur pengambilan sampel darah

- 1) Sebelum melakukan pengambilan darah pada *Vena mediana cubitii*, terlebih dahulu melakukan desinfeksi daerah yang akan ditusuk dengan kapas alcohol 70%, lalu dibiarkan sampai kering.
- 2) Membendung daerah proksimal (sekitar 4-5 jari dari daerah tempat penusukan) dengan tourniquet.
- 3) Mengambil darah menggunakan spuit 3 cc dengan jarum 18G lalu memasukkan darah ke tabung EDTA.
- 4) Melepaskan torniquet setelah darah mengalir.
- 5) Menempelkan kapas alcohol 70% di atas daerah tusukan selama beberapa menit, lalu memasang plester dan menekan dengan jari sekitar 5 menit guna mencegah perdarahan.

b. Prosedur pemeriksaan kadar kolinesterase

- 1) Mengambil darah sebanyak 2 cc dengan spuit lalu memasukkan darah ke dalam tabung eppendorf.
- 2) Melakukan sentrifus darah pada kecepatan 4000 rpm selama 10 menit, setelah itu akan didapatkan plasma darah yang terpisah dari bagian padat darah.
- 3) Memindahkan plasma darah ke dalam tabung kosong.
- 4) Mencampurkan plasma darah sebanyak 20 μL dengan 1000 μL reagen I dan akuades 20 μL sebagai larutan blanko kemudian melakukan inkubasi larutan pada suhu 37° C selama 3 menit.
- 5) Selanjutnya menambahkan campuran tersebut dengan reagen II sebanyak 250 μL dan melakukan inkubasi larutan campuran selama 2 menit
- 6) Meletakkan larutan spesimen-reagen pada spektrofotometer dengan panjang gelombang 405 nm,
- 7) Membaca absorbansi pada menit ke 1, 2, dan 3.
- 8) Menghitung nilai aktivitas asetilkolinesterase melalui rumus sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\text{Kolinesterase (U/L)} &= \Delta A \text{ per menit} \times \text{Faktor} \\ &= |A_1 - A_2| + |A_2 - A_3| \times 68500 \text{ U/L}\end{aligned}$$

Nilai minimal kadar kolinesterase yakni:

Laki-laki: 4620 U/L

Perempuan: 3930 U/L

c. Prosedur pemeriksaan kadar glukosa darah

- 1) Mencampurkan reagen GOD-PAP sebanyak 1000 μL masing-masing dengan air distilasi 10 μL (untuk larutan blanko standar) dan sampel darah 10 μL .
- 2) Melakukan inkubasi larutan blanko dan campuran reagen-sampel pada suhu 37° C selama 10 menit.
- 3) Memindahkan larutan blanko ke dalam kuvet dan membaca absorbansinya menggunakan spektrofotometri (panjang gelombang 500 nm) dalam kurun waktu 60 menit.
- 4) Memindahkan larutan sampel ke dalam kuvet dan membaca absorbansinya menggunakan spektrofotometer (panjang gelombang 500 nm).
- 5) Menghitung kadar glukosa darah menggunakan rumus sebagai berikut:

$$\text{Glukosa} \left[\frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right] = \frac{\text{Abs. sampel}}{\text{Abs. standar}} \times \text{konsentrasi standar} [\text{mg/dL}]$$

Keterangan:

Abs.: absorbansi

3.8 Analisis Data

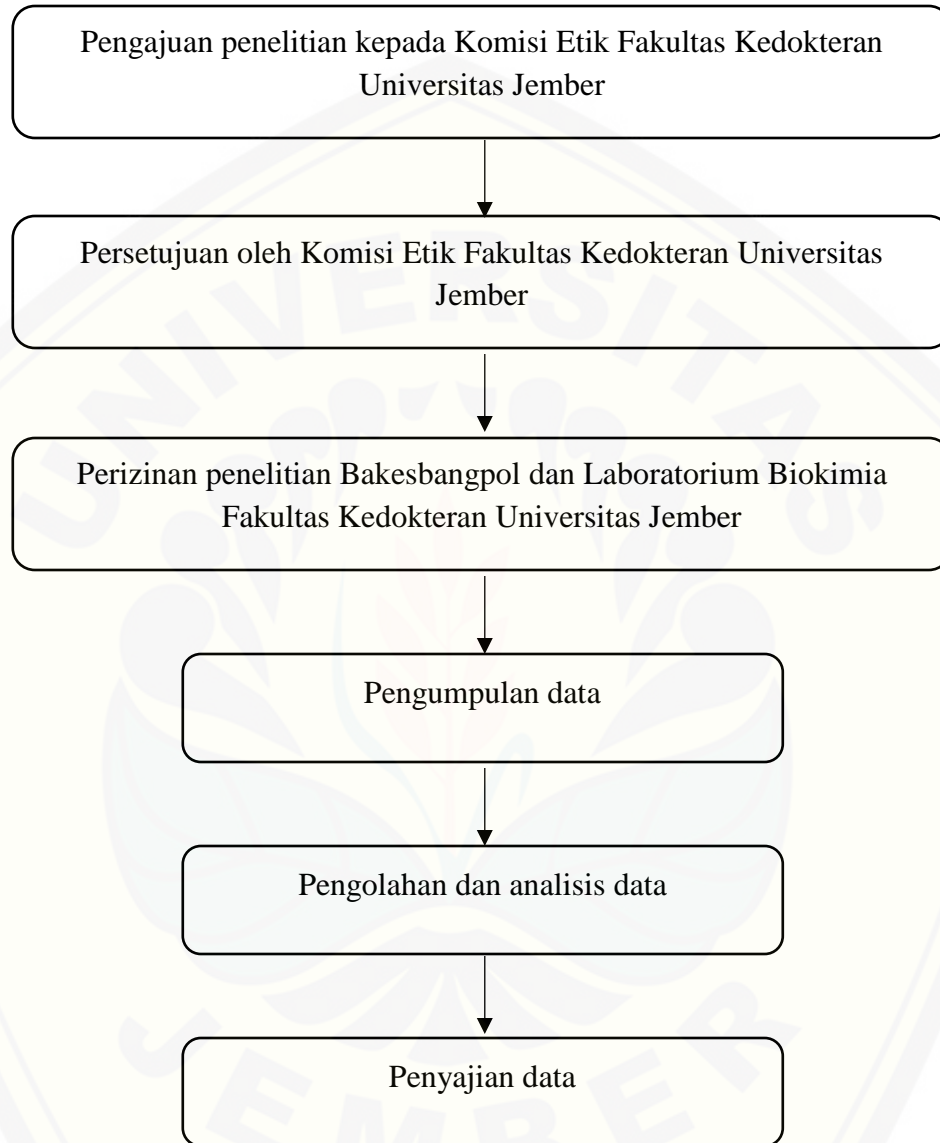
Pada analisis data, dilakukan uji normalitas data terlebih dahulu menggunakan uji *Saphiro-Wilk*. Setelah itu, dilakukan uji hipotesis korelasi menggunakan uji statistik *Spearman* karena data tidak terdistribusi normal. Penelitian ini menggunakan interval kepercayaan 95% atau berkorelasi signifikan bila $p < 0,05$. Jika nilai *p-value* kurang dari α atau $p < 0,05$ maka terdapat hubungan yang bermakna atau signifikan antara kedua variabel, sedangkan jika nilai *p-value* lebih besar dari α ($p > 0,05$) maka tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kedua variabel. Kekuatan korelasi atau hubungan kedua variabel ditentukan oleh koefisien korelasi (r) dengan rentang $-1 \leq r \leq 1$. Jika nilai r semakin mendekati ± 1 maka semakin kuat hubungan antara kedua variabel.

Pengolahan data pada penelitian ini menggunakan program komputer SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) 16.0.



3.9 Alur Penelitian

Alur penelitian ditunjukkan oleh Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Bagan alur penelitian

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, didapatkan kesimpulan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar kolinesterase dan kadar glukosa darah pada petani di Desa Sukorambi Kecamatan Sukorambi Kabupaten Jember.

5.2 Saran

Saran-saran yang dapat diberikan dari hasil penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. bagi penelitian selanjutnya, perlu dipertimbangkan faktor-faktor yang mempengaruhi paparan pestisida pada petani seperti frekuensi penyemprotan, dosis pestisida yang digunakan, dan penggunaan alat pelindung diri pada petani,
2. perlu dilakukan penelitian dengan desain studi yang berbeda untuk membandingkan kadar glukosa darah pada kelompok yang terpapar pestisida dan kelompok yang tidak terpapar.
3. perlu dilakukan sosialisasi mengenai pentingnya pemeriksaan kesehatan pada petani.

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association. 2015. *Factors Affecting Blood Glucose*. <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/blood-glucose-control/factors-affecting-blood-glucose.html/> [diakses 29 Desember 2018].
- Androustopoulos, V.P., A. F. Hernandez, J. Liesivuori, dan A. M. Tsatsakis. 2013. A mechanistic overview of health associated effects of low levels of organochlorine and organophosphorous pesticides. *Toxicology*. 307: 89-94.
- Barrett, K., S. Barman, S. Boitano, dan H. Brooks. 2012. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 24th ed. McGraw-Hill Companies, Inc.
- Brunton, L. L., K.L. Parker, D. K. Blumenthal, I.L.O. Buxton. 2008. *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. McGraw-Hill Companies, Inc. Terjemahan oleh Sukandar, E. Y., I. K. Adnyana, J. I. Sigit, L.D.N. Sasongko, dan K. Anggadireja. 2008. *Goodman & Gilman: Manual Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: EGC.
- Budiawan, A.R.. 2014. Faktor Risiko yang Berhubungan dengan Cholinesterase pada Petani Bawang Merah di Ngurensiti Pati. *Unnes Journal of Public Health*. 3(1).
- Direktorat Jenderal Prasarana dan Sarana Pertanian Kementerian Pertanian. 2016. *Statistik Prasarana dan Sarana Pertanian Tahun 2011-2015*. Jakarta: Setditjen Prasarana dan Sarana Pertanian.
- Dorland, W. A. N. 2010. *Kamus Kedokteran Dorland Edisi 31*. Jakarta: EGC Medical Publisher.
- Guyton, A. C. dan Hall, J. E. 2008. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 12*. Alihbahasa: Ermita I, Ibrahim I. Singapura: Elsevier.
- Katzung, B. G., S. B. Masters, A. J. Trevor. 2012. *Basic & Clinical Pharmacology 12th Edition*. McGraw-Hill Companies, Inc. Terjemahan oleh U., Brahm. 2012. *Farmakologi Dasar & Klinik Edisi 12, Volume 1*. Jakarta: EGC.
- Klaassen, C., L. Casarett dan J. Doull. 2013. *Casarett & Doull's Toxicology*. 8th ed. Blacklick: McGraw-Hill Publishing.
- Kurniasih, S.A., O. Setiani, dan S. A. Nugraheni. 2013. Faktor-faktor yang Terkait Paparan Pestisida dan Hubungannya dengan Kejadian Anemia pada Petani Hortikultura di Desa Gombong Kecamatan Belik Kabupaten Pemalang Jawa Tengah. *Jurnal Kesehatan Lingkungan Indonesia*. 12(2): 132-137.
- Lasram, M.M., K. Bouzid, I. B. Douib, A. Annabi, N. El Elj, S. El Fazaa, J. Abdelmoula, dan N. Gharbi. 2015. Lipid metabolism disturbances contribute to insulin resistance and decrease insulin sensitivity by malathion exposure in Wistar rat. *Drug and Chemical Toxicology*. 38(2): 227-234.

- Lasram, M.M., N. El-Golli, A. J. Lamine, I. B. Douib, K. Bouzid, A. Annabi, S. El Fazaa, J. Abdelmoula, dan N. Gharbi. 2015. Changes in glucose metabolism and reversion of genes expression in the liver of insulin-resistant rats exposed to malathion. The protective effects of N-acetylcysteine. *General and Comparative Endocrinology*. 215: 88-97.
- Malekirad, A.A., M. Faghieh, M. Mirabdollahi, M. Kiani, A. Fathi, dan M. Abdollahi. 2013. Neurocognitive, mental health, and glucose disorders in farmers exposed to organophosphorus pesticides. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. 64(1): 1-8.
- Mangas, I., J. Estevez, E. Vilanova, dan T.C.C. França. 2017. New insights on molecular interactions of organophosphorus pesticides with esterases. *Toxicology*. 376: 30-43.
- Mostafalou, S. dan Abdollahi, M. 2013. Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 268(2): 157-177.
- Murray, R. K., D.K. Granner, dan V. W. Rodwell. 2014. *Harper Biochemistry*. Edisi 29. Kanada: McGraw Hill. Terjemahan oleh U., Brahm. 2014. *Biokimia Harper*. Edisi 29. Jakarta: EGC.
- National Institute of Environmental Health Sciences. 2018. *National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS)*. <https://www.niehs.nih.gov/> [diakses 20 Oktober 2018].
- Nicolopoulou-Stamati, P. S. Maipas, C. Kotampasi, P. Stamatis dan L. Hens. 2016. Chemical pesticides and human health: the urgent need for a new concept in agriculture. *Frontiers in Public Health*. 4: 148.
- Ntow, W.J., L. M. Tagoe, P. Drechsel, P. Kelderman, E. Nyarko, dan H. J. Gijzen. 2009. Occupational exposure to pesticides: blood cholinesterase activity in a farming community in Ghana. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. 56(3): 623-630.
- Nugroho, A.E. 2006. Hewan percobaan diabetes mellitus: patologi dan mekanisme aksi diabetogenik. *Biodiversitas*. 7(4): 378-382.
- Payán-Rentería, R., G. Garibay-Chavez, R. Rangel-Ascencio, V. Preciado-Martínez, L. Muñoz-Islas, C. Beltrán-Miranda, S. Mena-Munguía, L. Jave-Suárez, A. Feria-Velasco, dan R. De Celis. 2012. Effect of chronic pesticide exposure in farm workers of a Mexico community. *Archives of environmental & occupational health*, 67(1), pp.22-30.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). 2011. *Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia.
- Pillay, V.V. 2013. *Modern medical toxicology*. Jaypee Brothers Medical Publishers. 297-318.
- Pohanka, M. 2011. Cholinesterases, a target of pharmacology and toxicology. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*. 155(3).

- Perwitasari, D.A., D. Prasasti, W. Supadmi, S.A.D. Jaikishin, dan I.A. Wiraagni. 2017. Impact of organophosphate exposure on farmers' health in Kulon Progo, Yogyakarta: Perspectives of physical, emotional and social health. *SAGE open medicine*, 5, p.2050312117719092.
- Pope, C.N. dan Brimijoin, S., 2018. Cholinesterases and the fine line between poison and remedy. *Biochemical pharmacology*.
- Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI. 2016. *Situasi Gizi di Indonesia*. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI.
- Putri, D., N. Aryana, Y. Aristiawan dan D. Styarini. 2017. Screening of the presence organophosphates and organochlorines pesticide residues in vegetables and fruits using gas chromatography-mass spectrometry. *AIP Conference Proceedings*. Vol. 1803, No. 1: 020042).
- Rachmawati, N. 2015. Gambaran Kontrol dan Kadar Gula Darah pada Pasien Diabetes Melitus di Poliklinik Penyakit Dalam RSJ Prof. Dr. Soerojo Magelang. *Skripsi*. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
- Saputri, E.G., O. Setiani, dan N.A.Y. Dewanti. 2018. Hubungan riwayat paparan pestisida dengan kejadian diabetes mellitus tipe 2 pada petani penyemprot di Kecamatan Ngablak Kabupaten Magelang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat (e-Journal)*. 6(1): 645-653.
- Sastroasmoro, S. dan Ismael, S. 2011. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Jakarta: Sagung Seto.
- Sekiyama, M., M. Tanaka, B. Gunawan, O. Abdoellah, dan C. Watanabe. 2007. Pesticide usage and its association with health symptoms among farmers in rural villages in West Java, Indonesia. *Environ Sci*. 14: pp.23-33.
- Setiati, S., I. Alwi, A. W. Sudoyo, M. Simadibrata, B. Setiyohadi, dan A. F. Syam. 2014. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: Interna Publishing.
- Sherwood, Lauralee. 2014. *Introduction to Human Physiology*. Edisi kedelapan. Terjemahan oleh U., Brahm. 2014. *Fisiologi Manusia: Dari Sel ke Sistem Edisi ke 6*. Jakarta: EGC.
- Silvério, A.C.P., S. C. Machado, S.C., L. Azevedo, D. A. Nogueira, M. M. de Castro Graciano, J. S. Simões, A.L.M. Viana, dan I. Martins. 2017. Assessment of exposure to pesticides in rural workers in southern of Minas Gerais, Brazil. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 55: 99-106.
- Starling, A.P., D.M. Umbach, F. Kamel, S. Long, D. P. Sandler, dan J. A. Hoppin. 2014. Pesticide use and incident diabetes among wives of farmers in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med*.
- Švarc-Gajić, J. 2009. *General toxicology*. New York: Nova Science Publishers.

Taylor, P., Camp, S. and Radić, Z. 2009. Acetylcholinesterase. Dalam Squire, L.R. ed., 2009. *Encyclopedia of neuroscience*. Elsevier.

Wehrwein, E.A., H. S. Orer, dan S. M. Barman, S.M. 2011. Overview of the anatomy, physiology, and pharmacology of the autonomic nervous system. *Comprehensive Physiology*. 6(3): 1239-1278.

World Health Organization. 2016. *The Public Health Impact of Chemicals*. Jenewa: WHO Document Production Service.



LAMPIRAN

3.1 Surat Keterangan Persetujuan Etik



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER
KOMISI ETIK PENELITIAN
Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Telp/Fax (0331) 337877 Jember
68121 – Email : fk_unej@telkom.net

KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK
ETHICAL APPROVA
Nomor : 1. 293 /H25.1.11/KE/2019

Komisi Etik, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Jember University, With regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :

HUBUNGAN ANTARA KADAR KOLINESTERASE DAN KADAR GLUKOSA DARAH PADA PETANI YANG TERPAPAR PESTISIDA ORGANOFOSFAT DI DESA SUKORAMBI KABUPATEN JEMBER

Nama Peneliti Utama : Sofianisa Achmadila
Name of the principal investigator

NIM : 152010101120

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Name of institution

Dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
And approved the above mentioned proposal.

Jember, 21 Januari 2019
Ketua Komisi Etik Penelitian

dr. Rini Riyanti, Sp.PK


Tanggapan Anggota Komisi Etik

(Diisi oleh Anggota Komisi Etik, berisi tanggapan sesuai dengan butir-butir isian diatas dan telaah terhadap Protokol maupun dokumen kelengkapan lainnya)

Review Proposal :

- Peneliti mendapat ijin dari Kepala wilayah setempat
- Subyek penelitian menandatangani informed consent
- Saran = adanya kompensasi bagi subyek penelitian
- Mekan diperhatikan kalibrasi alat dan kontrol kualitas reagen untuk pemeriksaan Kolesterol & glukosa darah.
- Mekan diperhatikan pembuangan limbah medis dan limbah B3 agar tidak mencemari lingkungan

Jember, 21 Januari 2019

Reviewer


Nama: dr. Rini Riyanti, Sp.PK

3.2 Surat Ijin Bakesbangpol

 **PEMERINTAH DAERAH KABUPATEN JEMBER**
BADAN KESATUAN BANGSA DAN POLITIK
 Jalan Letjen S Parman No. 89 ☎ 337853 Jember

Kepada
 Yth. Sdr. Camat Sukorambi Kab. Jember
 di - JEMBER

SURAT REKOMENDASI
 Nomor : 072/2574/415/2018

Tentang
STUDI PENDAHULUAN

Dasar : 1. Peraturan Menteri Dalam Negeri Nomor 64 tahun 2011 tentang Pedoman Penerbitan Rekomendasi penelitian sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Dalam Negeri nomor 7 Tahun 2014 Tentang Perubahan atas Peraturan Menteri Dalam Negeri Nomor 64 Tahun 2011;
 2. Peraturan Bupati Jember No. 46 Tahun 2014 tentang Pedoman Penerbitan Surat Rekomendasi Penelitian Kabupaten Jember

Memperhatikan : Surat Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember tanggal 29 Oktober 2018 Nomor : 2456/UN25.1.11/LT/2018 perihal Permohonan Studi Pendahuluan

MEREKOMENDASIKAN

Nama / NIM. : Sofiannisa Achmadila / 152010101120
 Instansi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
 Alamat : Jl. Kalimantan 37, Kampus Tegol Boto Jember
 Keperluan : Mengadakan studi pendahuluan untuk penyusunan skripsi yang berjudul : "Hubungan antara Kadar Kolinesterase dan Kadar Glukosa Darah Pada Petani yang Terpapar Pestisida"
 Lokasi : Kantor Desa Sukorambi Kecamatan Sukorambi Kabupaten Jember
 Waktu Kegiatan : Nopember s/d Desember 2018

Apabila tidak bertentangan dengan kewenangan dan ketentuan yang berlaku, diharapkan Saudara memberi bantuan tempat dan atau data seperlunya untuk kegiatan dimaksud.

1. Kegiatan dimaksud benar-benar untuk kepentingan Pendidikan
2. Tidak dibenarkan melakukan aktivitas politik
3. Apabila situasi dan kondisi wilayah tidak memungkinkan akan dilakukan penghentian kegiatan.

Demikian atas perhatian dan kerjasamanya disampaikan terima kasih.

Ditetapkan di : Jember
 Tanggal : 31-10-2018
 An. KEPALA BAKESBANG DAN POLITIK
 KABUPATEN JEMBER
 Sekretaris

 Drs. HERI WIDODO
 Pembina Tk. I
 NIP. 196510201988121001

Tembusan. :
 Yth. Sdr. : 1. Dekan Fak. Kedokteran Univ. Jember;
 2. Yang Bersangkutan.

3.3 Rekomendasi Bebas Plagiasi



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGIDAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jl. Kalimantan I/37 Kampus Tegal Boto. Telp. (0331) 337877, Fax (0331) 324446
Jember 68121.

REKOMENDASI BEBAS PLAGIASI

Nomor : 68 /H25.1.11/KBSI/2019

Komisi bimbingan Skripsi dan Ilmiah, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya peningkatan kualitas dan originalitas karya tulis ilmiah mahasiswa berupa skripsi, telah melakukan pemeriksaan plagiasi atas skripsi yang berjudul :

HUBUNGAN ANTARA KADAR KOLINESTERASE DAN KADAR GLUKOSA DARAH PADA PETANI YANG TERPAPAR PESTISIDA ORGANOFOSFAT DI DESA SUKORAMBI KABUPATEN JEMBER

Nama Penulis : Sofiannisa Achmadila
NIM. : 152010101120
Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Telah menyetujui dan dinyatakan "BEBAS PLAGIASI"

Surat Rekomendasi ini dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Jember, 28 Januari 2019
Komisi Bimbingan Skripsi & Ilmiah
Ketua



Dr. dr. Anita Armiyanti, M.Kes
NIPs 19740604 200112 2 002

3.4 Tabel Rekap Data Karakteristik Umum Sampel

Kode Responden	Usia	Jenis Kelamin	Masa Kerja	Merk perstisida	Bahan aktif pestisida/ golongan	Riwayat Penyakit	Riwayat Obat-obatan	AKG per hari (kkal)
01	51	Laki-laki	> 10 tahun	Callicron	Profenofos/ organofosfat	Alergi	Tidak ada	1157
02	65	Laki-laki	< 10 tahun	Callicron	Profenofos/ organofosfat	Nefrolitiasis, alergi	Tidak ada	1432
03	65	Perempuan	> 10 tahun	Curacron	Profenofos/ organofosfat	Alergi	Paracetamol	1645
04	60	Laki-laki	> 10 tahun	Callicron	Profenofos/ organofosfat	Tidak ada	Tidak ada	1487
05	48	Laki-laki	< 10 tahun	Callicron	Profenofos/ organofosfat	Gastritis	Tidak ada	1934
06	50	Laki-laki	> 10 tahun	Callicron	Profenofos/ organofosfat	Tidak ada	Tidak ada	2022
07	60	Laki-laki	> 10 tahun	Callicron	Profenofos/ organofosfat	Tidak ada	Tidak ada	1596
08	60	Laki-laki	> 10 tahun	Curacron	Profenofos/ organofosfat	Post-op hernia	Antinyeri, antibiotik	1740
09	63	Laki-laki	> 10 tahun	Callicron	Profenofos/ organofosfat	Gout arthritis	Tidak ada	1439
010	65	Laki-laki	> 10 tahun	Callicron	Profenofos/ organofosfat	Tidak ada	Tidak ada	1645
011	62	Laki-laki	> 10 tahun	Curacron	Profenofos/ organofosfat	Alergi	Tidak ada	1870
012	43	Laki-laki	> 10 tahun	Curacron	Profenofos/ organofosfat	Tidak ada	Tidak ada	1550

Kode Responden	Usia	Jenis Kelamin	Masa Kerja	Merk perstisida	Bahan aktif pestisida/ golongan	Riwayat Penyakit	Riwayat Obat-obatan	AKG per hari (kkal)
013	70	Laki-laki	> 10 tahun	Curacron	Profenofos/ organofosfat	Gastritis	Antasid	1450
014	49	Laki-laki	> 10 tahun	Calicron	Profenofos/ organofosfat	Gastritis	Antasid	1290
015	68	Laki-laki	> 10 tahun	Starban	Klorpirifos/ organofosfat	Tidak ada	Obat herbal	1195
016	59	Perempuan	> 10 tahun	Curacron	Profenofos/ organofosfat	Tidak ada	Tidak ada	1487
017	39	Laki-laki	> 10 tahun	Curacron	Profenofos/ organofosfat	Tidak ada	Tidak ada	1346
018	60	Laki-laki	> 10 tahun	Callicron	Profenofos/ organofosfat	Tidak ada	Tidak ada	1295
019	48	Laki-laki	> 10 tahun	Curacron	Profenofos/ organofosfat	Tidak ada	Tidak ada	1450
020	50	Laki-laki	> 10 tahun	Curacron	Profenofos/ organofosfat	Tidak ada	Tidak ada	1649
021	36	Perempuan	< 10 tahun	Callicron	Profenofos/ organofosfat	Tidak ada	Tidak ada	1784
022	48	Laki-laki	> 10 tahun	Curacron	Profenofos/ organofosfat	Tidak ada	Tidak ada	1933
023	45	Laki-laki	> 10 tahun	Curacron	Profenofos/ organofosfat	Tidak ada	Tidak ada	2050
024	59	Laki-laki	> 10 tahun	Curacron	Profenofos/ organofosfat	Tidak ada	Tidak ada	1640
025	50	Laki-laki	> 10 tahun	Callicron	Profenofos/ organofosfat	Tidak ada	Tidak ada	2100
026	42	Perempuan	> 10 tahun	Callicron	Profenofos/ organofosfat	Tidak ada	Tidak ada	1485

Kode Responden	Usia	Jenis Kelamin	Masa Kerja	Merk pestisida	Bahan aktif pestisida/ golongan	Riwayat Penyakit	Riwayat Obat-obatan	AKG per hari (kkal)
027	40	Perempuan	< 10 tahun	Callicron	Profenofos/ organofosfat	Gastritis	Tidak ada	1437
028	67	Laki-laki	< 10 tahun	Curacron	Profenofos/ organofosfat	Tidak ada	Tidak ada	1954
029	35	Laki-laki	> 10 tahun	Curacron	Profenofos/ organofosfat	Tidak ada	Tidak ada	1680
030	46	Laki-laki	>10 tahun	Callicron	Profenofos/ organofosfat	Tidak ada	Tidak ada	1990

3.5 Lembar Penjelasan kepada Responden

NASKAH PENJELASAN UNTUK MENDAPATKAN PERSETUJUAN DARI SUBYEK PENELITIAN

Perkenalkan nama saya Sofiannisa Achmadila. Saat ini saya sedang menjalani Program Pendidikan Dokter Umum di Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Untuk memenuhi salah satu persyaratan menyelesaikan studi pendidikan dokter (S-1), saya melakukan penelitian berjudul “HUBUNGAN ANTARA KADAR KOLINESTERASE DAN KADAR GLUKOSA DARAH PADA PETANI YANG TERPAPAR PESTISIDA”.

Tujuan penelitian saya untuk menganalisis adanya hubungan kadar kolinesterase dan kadar gula darah pada petani yang terpapar pestisida di Kabupaten Jember. Jika Bapak/Ibu bersedia ikut serta dalam penelitian ini, maka saya akan melakukan pemeriksaan kadar kolinesterase dalam darah dan fungsi paru.

Manfaat dari penelitian ini bagi Bapak/ibu diharapkan bisa menjadi pengetahuan bahwa pestisida dapat menyebabkan gangguan pada kadar normal gula darah yang nantinya akan berpengaruh pada resiko terjadinya penyakit diabetes dalam jangka panjang. Subyek penelitian tidak dipungut biaya apapun dalam penelitian ini.

Keikutsertaan Bapak/Ibu dalam penelitian ini bersifat sukarela dan merupakan pilihan Bapak/Ibu tanpa adanya unsur paksaan. Semua informasi yang berkaitan dengan identitas dan data pemeriksaan Bapak/Ibu akan dirahasiakan dan hanya diketahui oleh peneliti. Bila tidak bersedia, Bapak/Ibu berhak menolak diikutsertakan dalam penelitian tanpa dikenai denda atau sanksi apapun.

Prosedur pengambilan darah dilakukan oleh tenaga medis yang berkompeten. Darah diambil melalui vena mediana cubiti (pembuluh darah di daerah siku bagian dalam) sebanyak 5 mL menggunakan suntik. Sebelum pengambilan darah, dilakukan desinfeksi menggunakan alkohol dan dipasang tourniquet diatas vena yang akan diambil darahnya. Dilanjutkan pengambilan darah dengan melepas tourniquet terlebih dahulu. Setelah itu, darah dimasukkan ke tabung antikoagulan (EDTA).

Terdapat beberapa risiko pada saat pengambilan darah yaitu Bapak/Ibu akan merasakan sedikit nyeri dan bisa terjadi memar pada lokasi pengambilan darah namun hal ini hanya berlangsung beberapa hari.

Bapak/Ibu sebagai subyek penelitian berkewajiban mengikuti aturan atau petunjuk penelitian yang sudah dijelaskan oleh peneliti. Apabila ada yang belum jelas, Bapak/Ibu dapat bertanya lebih lanjut kepada peneliti.

Sebagai bentuk balas jasa peneliti kepada Bapak/Ibu yang bersedia menjadi subyek penelitian ini, kami selaku peneliti memberikan bingkisan yang berisi APD (Alat Pelindung Diri) yang nantinya bermanfaat untuk mengurangi paparan pestisida selama Bapak/Ibu bekerja.

Penelitian ini telah mendapatkan izin dari pihak BAKESBANGPOL dan Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Penelitian ini dilakukan dengan dana mandiri peneliti. Jika Bapak/Ibu bersedia dan menyetujui pemeriksaan ini, mohon untuk menandatangani lembar persetujuan ikut serta dalam penelitian. Jika Bapak/Ibu masih memerlukan penjelasan lebih lanjut dapat menghubungi saya.

No. Responden:

		Jember,.....,.....,.....
Peneliti	Saksi Penelitian	Subjek Penelitian

3.6 Lembar *Informed Consent*

No. Responden:

LEMBAR PERSETUJUAN RESPONDEN

(Informed Consent)

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama :

Usia :

Jenis Kelamin :

Alamat :

Menyatakan bersedia untuk menjadi subyek penelitian dari:

Nama : SOFIANNISA ACHMADILA

Angkatan/NIM : 2015 / 152010101120

Fakultas : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Pembimbing : dr. Kristianningrum Dian Sofiana, M. Biomed

dr. Yudha Nurdian, M. Kes

dengan judul penelitian “Hubungan Antara Kadar Kolinesterase dan Kadar Glukosa Darah pada Petani yang Terpapar Pestisida”. Saya telah diberi penjelasan mengenai hal tersebut di atas dan telah diberikan kesempatan untuk menanyakan hal yang belum dimengerti dan telah mendapatkan jawaban yang jelas dan benar. Hal-hal yang terkait untuk pengambilan sampel yaitu pengambilan darah dan pengukuran fungsi paru.

Dengan ini saya menyatakan secara sukarela untuk ikut sebagai subyek dalam penelitian ini.

Jember,,.....

(.....)

3.7 Kuesioner *Food Recall 24 Jam*

FORMULIR FOOD RECALL 24 JAM

No. Responden:

Nama :

Umur :

Waktu Makan	Nama Makanan	Bahan			Zat Gizi	
		Jenis	Banyaknya		Energi	Kalori
			URT	Gram		
Pagi						
Siang						
Malam						

Keterangan:

URT: Ukuran Rumah Tangga (misalnya : piring, manggok, potong, sendok, gelas, dan lain-lain)

3.8 Tabel Rekap Data Kadar Kolinesterase dan Kadar Glukosa Darah

Nomor Kode Responden	Kadar Kolinesterase (U/L)	Kadar Glukosa Darah (mg/dL)
01	4711,11	90,48
02	6610,05	136,8
03	6097,79	77,92
04	8394,11	178,35
05	9005,52	115,15
06	8689,05	151,52
07	5357,29	79,65
08	7777,93	90,91
09	7458,08	73,16
010	7370,69	83,98
011	8854,82	151,95
012	3320,82	114,29
013	5259,09	134,2
014	6475,62	76,62
015	7999,15	117,75
016	9949,55	88,31
017	1850,69	73,59
018	9031	107,36
019	10262	86,15
020	1663,3	148,48
021	8665,85	87,3
022	10081,33	127,8
023	7375,83	211,65
024	8773,16	76,62
025	1844,47	203,16
026	8131,31	77,92
027	8659,08	63,64
028	8625,46	139,09
029	5908,72	142,12
030	8306,13	77,62

3.9 Hasil Analisis Menggunakan Program SPSS

a. Uji Normalitas Data Kadar Kolinesterase

Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kolinesterase	,181	30	,014	,885	30	,004
a. Lilliefors Significance Correction						

b. Uji Normalitas Kadar Glukosa Darah

Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Glukosa	,208	30	,002	,888	30	,004
a. Lilliefors Significance Correction						

c. Uji Korelasi Spearman Kadar Kolinesterase dengan Kadar Glukosa Darah

Correlations				
			Kolinesterase	Glukosa
Spearman's rho	Kolinesterase	Correlation Coefficient	1,000	-,048
		Sig. (2-tailed)	.	,802
		N	30	30
	Glukosa	Correlation Coefficient	-,048	1,000
		Sig. (2-tailed)	,802	.
		N	30	30