



UNIVERSITAS INDONESIA

**KAJIAN SISTEMATIS DAMPAK PESTISIDA DIAZINON
TERHADAP MANUSIA, MAMALIA LAINNYA DAN
LINGKUNGAN**

SKRIPSI

BUDIYONO

0806335712

**FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MASYARAKAT
DEPOK
JULI 2012**



UNIVERSITAS INDONESIA

**KAJIAN SISTEMATIS DAMPAK PESTISIDA DIAZINON
TERHADAP MANUSIA, MAMALIA LAINNYA DAN
LINGKUNGAN**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memenuhi gelar
SARJANA KESEHATAN MASYARAKAT**

BUDIYONO

0806335712

**FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MASYARAKAT
DEPOK
JULI 2012**

..

LEMBAR PERSEMBAHAN

“Ilmu adalah bagaikan binatang buruan, dan menulis adalah tali pengikatnya. Maka ikatlah binatang-binatang buruan Anda dengan tali yang kuat.

Sungguh bodoh jika Kita berburu rusa,
Kita biarkan ia lepas bersama
buruan binatang lain”

Kupersembahkan untuk:

Orang tua ku Tercinta, Suwarno-Sarmini

Kakakku Tersayang Mulyono dan Siti Nur Arifah

Adikku Terkasih Sugiyono, Sri Mulyani dan Suhartono

Dan Keponakanku Tercinta, Dava Revano Rahmadani

Serta segenap Petani di Seluruh Indonesia

Yang Menjadi Sumber Motivasi Untuk Berilmu dan Berkarya

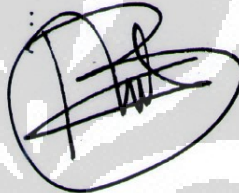
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar

Nama : Budiyono

NPM : 0806335712

Tanda Tangan :



Tanggal : 16 Juli 2012

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Budiyo

NPM : 0806335712

Program Studi : Kesehatan Masyarakat

Judul Skripsi : Kajian Sistematis Dampak Pestisida Diazinon terhadap Manusia, Mamalia lainnya dan Lingkungan

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kesehatan Masyarakat pada Program Studi Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Drs. Bambang Wispriyono, PhD

(.....)

Penguji : Prof. Supratman Sukowati, MSc, PhD

(.....)

Penguji : Drs. Abdur Rahman, M.Env

(.....)

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 16 Juli 2012

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Budiyono
NPM : 0806335712
Mahasiswa Program : Sarjana Reguler Kesehatan Masyarakat
Tahun Akademik : 2008/2009

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul :

“ Kajian Sistematis Dampak Pestisida Diazinon terhadap Manusia, Mamalia lainnya dan Lingkungan ”.

Apabila suatu saat nanti terbukti saya melakukan plagiat maka saya menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Depok, 16 Juli 2012


METERAI
TEMPEL
REPUBLIK INDONESIA
20
CFABF135701655
ENAM RIBU RUPIAH
6000 DJP
Budiyono

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi ALLAH SWT, Tuhan seluruh alam yang telah melimpahkan rahmat, karunia, dan nikmat-Nya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini tepat pada waktunya. Skripsi ini ditulis dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Kesehatan Masyarakat Peminatan Kesehatan Lingkungan di Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia dengan judul “ **Kajian Sistematis Dampak Pestisida Diazinon terhadap Manusia, Mamalia lainnya dan Lingkungan** ”.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan, dorongan semangat dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih yang mendalam kepada:

1. Drs. Bambang Wispriyono, Apt, PhD, selaku dosen pembimbing yang penuh kesabaran telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberikan bimbingan dan arahan dalam penyusunan skripsi ini disela-sela amanahnya menjadi seorang Dekan. Bagaikan kisah Nabi Musa dan Nabi Qidir. Musa sebagai murid tidak bisa melihat apa yang dilihat oleh Gurunya. Seperti saya, kadangkala saya merasa berat dalam mengerjakan skripsi ini. Namun secara tidak sadar, ternyata skripsi ini membawa saya untuk berpikir secara dewasa dan Bapak selalu mengajarkan makna kesabaran dalam menghadapi ujian ini. Terima kasih Bapak atas segala nasehat, tuntunan dan pelajaran makna arti sebuah kesabaran. Semoga Bapak dan Keluarga selalu berada dalam lindungan Allah SWT.
2. Prof. Supratman Sukowati, MSc, PhD, selaku penguji skripsi dan sekaligus memberikan arahan dan bimbingan dalam mengembangkan penelitian *systematic review* pestisida diazinon disela-sela kesibukannya menjadi peneliti utama di Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI. Semoga, suatu saat nanti bisa menjadi peneliti seperti Bapak dan mengabdikan ilmu yang dimiliki untuk masyarakat Indonesia.

3. Drs. Abdur Rahman, M.Env, sosok dosen yang selalu memberikan dorongan dan semangat bagi penulis untuk selalu berkarya dan berprestasi dalam kesehatan lingkungan. Yang selalu memberikan motivasi untuk menjadi “Elang yang bisa terbang melanglang buana, bukan Kodok di dalam tempurung”. Hati ini sangat terenyuh dan damai ketika mendengarkan bacaan ayat suci Al-Qur’an dengan nada *Nahâwand* yang Bapak lantunkan saat menjadi Imam Sholat Maghrib di Mushola Al-Afiyat. Mohon doanya Bapak, semoga suatu saat nanti saya bisa melantunkan ayat suci Al-Qur’an dengan indah seperti Bapak Rahman.
4. Kepala Departemen Kesehatan Lingkungan, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia beserta seluruh staf pengajar dan sekretariat yang telah banyak membantu Penulis untuk menyelesaikan Skripsi dan bantuannya dalam pembelajaran di Universitas Indonesia teruntuk Prof Made, Prof Umar, Prof Haryoto Kusnoputranto, Prof Rachmadi, Bapak Budi Haryanto, Bapak’e Sumengen, Bapak Suyud, Ibu Zakianis, Ibu Ririn, Ibu Dewi, Ibu Laila, Ibu Sri Tjahyani, Ibu Ema, Ibu Agustin, Bu Itus, Pak Haryo, Pak Dodo, Pak Nasir, Pak Thusin, Pak Afit, Mas Jodi dan Bang Nadir. Terima kasih atas ilmu, dorongan, semangat dan kebersamaannya. Bahagia sekali menjadi bagian keluarga besar Departemen Kesehatan Lingkungan.
5. Segenap Guru Besar FKM UI tercinta, Prof Umar, Prof Made, Prof Haryoto, Prof Rahmadi, Prof Does Sampoerno, Prof Alex Papilaya, Prof Purnawan Junaidi, Prof Adik Wibowo, Prof Ascobat, Prof Nasrin Kodim dkk yang telah memberikan inspirasi bagi penulis untuk menekuni dunia kesehatan masyarakat. Semoga suatu saat nanti, dapat meneruskan tongkat estafet perjuangan dalam kesehatan masyarakat Indonesia. *Building Healthy Life for Brighter Future*.
6. Guru dan Rekan-Rekan Pusat Pendidikan dan Pelayanan Masyarakat (P3M FKM UI), Bapak Dian Ayubi, Mbak Yulianti, Kak Tutik, Kak Silvi, Kak Eva, Yulia dan Risky Kusuma. Terima kasih atas ilmu, semangat, dan kebersamaannya dalam memberikan penyuluhan higiene sanitasi pada karyawan industri tahu di Kota Depok.

7. Kepada Kedua Orangtuaku tercinta, Ibunda Sarmini dan Ayahanda Suwarno. Dari kasih sayang kalianlah, saya berada di muka bumi ini. Doakan anakmu, agar kelak bisa mempersembahkan surga bagi kalian berdua. Sungguh, jasa-jasa kalian tidak akan bisa kubalas, meski seluruh dunia ini berada dalam genggamanku. Bapak, ibu, Saya mencintai kalian. Hanya Allah yang bisa membalasnya. *Allahummaghfirli waliwaalidayya warhamhuma kama robbayani shogiro.*
8. Kakakku Mulyono beserta Istrinya, Siti Nur Arifah, dan ketiga Adikku tercinta Sugiyono, Sri Mulyani dan Suhartono serta keponakanku yang lucu, Dava Revano Ramadhani yang dengan setia, penuh pengertian, kesabaran dan memberikan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
9. Teman seperjuangan, Ratih Fatimah, Dian Nur Wijayanti, Ibu Erna Sofiana, Mbak Heny dan Yunita. Terima kasih atas kebersamaan dan motivasi yang kalian berikan.
10. Keluarga besar ENVIHSA FKM UI, terima kasih atas kepercayaan dan dukungannya selama ini. Semoga pengalaman organisasi ini bermanfaat ketika kita terjun di masyarakat serta bermanfaat dalam mencapai derajat kesehatan masyarakat Indonesia yang lebih baik.
11. Alumni KL 2005, KL 2007 dan KL 2006, Bang Tegar dkk, Sang Ketua Environmentalist Community (Cikal Bakal ENVIHSA FKM UI); Kak Putri Dwi Wardhany dkk, Sang Ketua Zero (Cikal Bakal ENVIHSA FKM UI), Danang Susanto dkk yang telah memberikan nasehat dan petunjuknya kepada penulis dalam mengembangkan keilmuan kesehatan lingkungan.
12. Sahabat-Sahabat KL 2008, Achmad Naufal Azhari, Achmad Firmansyah, Adrian Rizqi Mulya Taufiq, Arga Buntara, Betty Susilowati, Dian Nur Wijayanti, Eka Irdianty, Eka Satriani Sakti, Eky Pramitha Dwi Putri, Eliza Eka Nurmalia, Erna Kusumawardani, Fernia Paramitha, Fiona Indah Fitriana, Fitria Halim, Husain Al Adib, Ibna Rahmatika AB, Ika Widyaningrum, Imam Abdullatif, Indah Kusumawati, Kety Rohani Sormin, Lili Yulistiyani, M Haerul, Marissa Apriyeni, Nanda Pratiwi, Nurina Vidya, Puri Wulandari, Rahmawati, Randy Novirsa, Ratih Fatimah, Rico Kurniawan, Rohmania Prihatini, Sekar Agustin, Sifa Fauzia, Silvia Dini, Syifa Rizki, Veronika Dwi

Utami, Vina Anggraeni, Vita Permatha Sari, Wachidiyah Anggraeni, dan Yosi Marin Marpaung. Terima kasih atas semangat, motivasi dan kebersamaanya dalam menuntut ilmu kesehatan lingkungan. Saya yakin, suatu saat nanti kita akan berkumpul kembali dengan prestasi-prestasi kehidupan kita yang gemilang. InsyaAllah !!!

13. Teman-teman KL 2009, Zani Suhananto dkk. Terima kasih atas dukungan, dorongan dan semangatnya. Semoga bisa segera menyusul menjadi sarjana dan kejarlah cita-cita kalian setinggi mungkin. Bangga punya teman-teman seperti kalian, yang energik dan selalu menjadi bagian terpenting dalam organisasi kelembagaan maupun kepanitiaan di FKM UI.
14. Rekan-Rekan KL 2010 dkk dalam perlindungan KL Rangers-nya (Joko, Fitra, Dwi, Syarif dan Aziz). Terima kasih atas dorongan dan motivasinya. Perjalanan kalian masih panjang, maka tuntutlah ilmu kesehatan lingkungan dan kembangkanlah. Saya melihat banyak potensi gemilang dan kecerdasan dalam berpikir kalian baik dalam organisasi maupun akademis yang sangat dibutuhkan dalam mengembangkan ilmu kesehatan lingkungan dan kesehatan masyarakat. Berbahagialah kalian karena tersesat di jalan yang benar untuk memilih kesehatan lingkungan menjadi bagian kisah kehidupan kalian.
15. Rekan-Rekan KL Ekstensi, Kak Dila dkk, Kak Epi dkk, Pak Erdi dkk, Pak Ali Sukamto. Terima kasih atas bimbingan dan kebersamaannya selama ini. Rekan-rekan Ekstensi adalah oase ilmu kehidupan dan penuh dengan pengalaman baik dalam praktek keilmuan kesehatan lingkungan maupun praktek dalam bermasyarakat dengan baik. Karena pengalaman adalah guru yang terbaik. *“Experience is the best teacher”*
16. Teman-Teman Tim Robot Universitas Indonesia, Chandra, Daus, Udin, Hadid, Irvan JP, Kholis, Dako, Ansyah, Rifqo dkk. Terima kasih telah mengajarkanku makna kebersamaan dalam bekerja. The Key is T.E.A.M. *“Trust Eveyone, Achieve More”*
17. Keluarga Besar KOMPI UI (Komunitas Mahasiswa Pati Universitas Indonesia), M.Jauhar Kholili, Riko Adi Prasetya, Muhyi Nur Fitrahanefi, Mas Faris, Kang Lukman Hakim dan teman-teman KOMPI lainnya yang tidak

dapat disebutkan satu per satu. Semoga kita dapat mempersembahkan yang terbaik untuk kampung halaman kita, Kota Pati Bumi Mina Tani tercinta.

18. Sesepeuh SIMPATI Jakarta (Silaturahmi Mahasiswa Pati Jakarta dan Sekitarnya) dan Sesepeuh IKKP (Ikatan Keluarga Kabupaten Pati), Pak Didik Marwadi, Mas Ulum dan Kang Ali Mudatsir.
19. Teman-teman Jamaah Masjid Al-Hikam, Ust Dedi Saepudin, Ust Helly Andri, M. Jauhar Kholili, Helmy, Dwi Laksono, Iqbal Agathie Kumbara, Rully, Terima kasih dalam kebersamaannya untuk selalu menjadikan sholat berjamaah awal waktu sebagai rutinitas kehidupan.
20. Para Santri Pondok Pesantren Mahasiswa Al-Hikam. Kang Fatah Al-Hafidz, Kang Burhan Al-Hafidz, Kang Abror Al-Hafidz, Kang Zubair Al-Hafidz dkk atas dorongan dan semangatnya dalam menjadikan agama sebagai landasan dalam mencari ilmu. Mohon doanya, semoga saya bisa mengikuti jejak kalian untuk mempersembahkan mahkota kemuliaan kepada kedua orangtuaku di hari kiamat kelak.
21. Teman-Teman Kontrakan *Green Residence*, Mas Mua'amar, Ahmad Khoerudin, Darmawan Rhs, Rizqi Chandra, Aziz, dan Khoiri yang telah menemani penulis dalam mengarungi kehidupan selama dua tahun di kukusan teknik.
22. Teman-Teman Penghuni Gedung G2 lantai 4 Asrama UI, Fajar, Jauharul Anwar, Rizqan, Udin, Tofa, Bachtiar, Randy, Rico, Fahril, Andre dkk yang telah memberikan warna tersendiri dalam membentuk karakter penulis untuk selalu bermasyarakat dan menghargai arti sebuah perbedaan baik kebudayaan, tradisi dan tentunya keberagaman ilmu yang kita miliki.
23. Teman-Teman Mengaji, Bang Imam, Rizqi Chandra, Firman, Agung Supriyadi, Naufal, Randy, Ricky Pratama, Ferdi dan Ibna Rahmatika. Semoga kita selalu istiqomah dalam belajar dan mengkaji ilmu agama Islam
24. Panitia Sidang Ujian Skripsi Program Studi Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, atas kesediannya untuk menguji dalam mempertahankan skripsi ini. Dan juga Pak Suryadi, Pak Slamet, Pak Marwani selaku petugas rumah tangga yang telah menyiapkan ruangan sidang skripsi.

25. Film “Sang Pencerah” yang men-Cerah-kan pemikiran saya bahwa hidup ini hanya sekali, maka hiduplah yang berarti. Film yang menjadi salah satu Jalan Hidayah Allah pada bulan Ramadhan tahun kemarin. Film yang memberikan semangat untuk selalu berjuang dalam pendidikan dan kesehatan, tentunya kesehatan masyarakat.
26. Keluarga Karanglegi Islamic Center yang dirahmati Allah SWT, Mas Selamat Rianto, Aji Supoyo, Kang Mat, Kang Supri, Mas Sugiyono, Mbah Utomo dkk. Terima atas segala doa dan motivasinya. Semoga suatu saat nanti segera terwujud pusat pembelajaran ilmu agama islam di Desa Karanglegi tercinta kita.
27. Semua pihak yang telah membantu dalam proses perkuliahan dan penelitian yang tidak dapat disebutkan satu per satu sehingga skripsi ini dapat selesai. Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda atas semua budi baik yang telah diberikan dalam membantu penyelesaian Skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih banyak kekurangannya. Oleh karena itu, kritik dan saran sangat penulis harapkan. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi para pembaca dan membawa manfaat bagi pengembangan ilmu kesehatan lingkungan dan kesehatan masyarakat.

Depok, 16 Juli 2012

Penulis

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Budiyono
NPM : 0806335712
Program Studi : Sarjana Reguler Kesehatan Masyarakat
Departemen : Kesehatan Lingkungan
Fakultas : Kesehatan Masyarakat
Jenis karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

“ Kajian Sistematis Dampak Pestisida Diazinon terhadap Manusia, Mamalia lainnya dan Lingkungan ”.

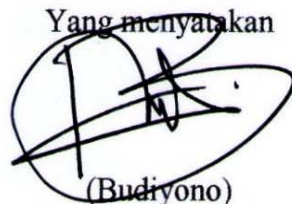
Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 16 Juli 2012

Yang menyatakan



(Budiyono)

ABSTRAK

Nama : Budiyono
Program Studi : Ilmu Kesehatan Masyarakat
Judul : Kajian Sistematis Dampak Pestisida Diazinon terhadap Manusia, Mamalia lainnya dan Lingkungan

Diazinon merupakan insektisida organofosfat yang masih digunakan di Indonesia dalam bidang pertanian. Beberapa negara seperti Amerika Serikat dan Australian telah melakukan pemberhentian penggunaan pestisida diazinon secara bertahap dan pelarangan penggunaan pestisida diazinon di dalam ruangan, pada pemotongan rumput, kebun, dan hasil panen. Organisasi-organisasi internasional seperti EPA, WHO, IARC, dan ACGIH mengklasifikasikan diazinon sebagai pestisida non-karsinogenik. Penelitian ini menggunakan desain *systematic review* dan bertujuan untuk mengetahui dampak pestisida diazinon terhadap manusia, mamalia lainnya dan lingkungan serta kelayakan penggunaan pestisida diazinon di Indonesia. Data bersumber dari artikel jurnal pada 9 database elektronik dan ditemukan 43 jurnal penelitian yang sesuai dengan inklusi. Studi ini menemukan adanya dampak pestisida diazinon pada manusia, mamalia lainnya dan lingkungan. Dampak pestisida diazinon pada manusia seperti efek akut dan efek kronis, efek pada masa perkembangan, efek imunotoksisitas, efek genotoksisitas, efek neurotoksisitas, efek reproduksi, dan efek sistemik. Dampak pestisida diazinon pada mamalia lainnya antara lain efek neurotoksisitas, efek reproduksi, efek imunotoksisitas, dan efek sistemik. Sedangkan, dampak pestisida diazinon pada lingkungan berupa residu pada udara, tanah, air, tanaman dan buah-buahan. Penelitian ini menyimpulkan bahwa data yang dimiliki belum mencukupi untuk melakukan pelarangan penggunaan pestisida diazinon di Indonesia, tetapi hasil penelitian menunjukkan adanya dampak penggunaan pestisida diazinon pada manusia, mamalia lainnya dan lingkungan serta ditemukan beberapa negara sudah melarang penggunaan diazinon..

Kata Kunci : Diazinon, Lingkungan, Manusia, Mamalia, Systematic Review

ABSTRACT

Name : Budiyono
Study Program : Public Health Science
Title : A Systematic Review of Diazinon Effects to Human, Other Mammals, and Environment

Diazinon is an organophosphate insecticide that is still used in Indonesia especially agriculture area. Some countries such as United States and Australian phase-out diazinon and ban the use of diazinon pesticides in indoors, on grass cutting, garden, and crops. International organizations such as EPA, WHO, IARC, and ACGIH classifying diazinon as a non-carcinogenic pesticides. This study using systematic review and aimed to determine the effect of diazinon pesticides on humans, other mammals and environment as well as the feasibility of use of the pesticide diazinon in Indonesia. Data sourced from 9 databases of journal articles in electronic database and found 43 studies corresponding to the inclusions. This study found that there is effect of pesticide diazinon in humans, other mammals and the environment. The effect of pesticide diazinon in humans such as acute and chronic effects, developmental effects, imunotoxicity, genotoxicity, neurotoxicity, reproductive effects, and systemic effects. The effect of pesticide diazinon on other mammals such as neurotoxicity, reproductive effects, imunotoxicity, and systemic effects. Meanwhile, the environmental effect of pesticide diazinon are residue of diazinon in air, soil, water, plants and fruits. This study concludes that the data held are not enough to ban the use of pesticide diazinon in Indonesia, but the results showed the effects of diazinon pesticide in humans, other mammals and the environment, and found several countries have banned the use of diazinon ..

Keywords: Diazinon, Environment, Human, Mammals, Systematic Review

DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Lembar Persembahan.....	iii
Halaman Pernyataan Orisinalitas.....	iv
Halaman Pengesahan.....	v
Surat Pernyataan.....	vi
Kata Pengantar.....	vii
Halaman Pernyataan Persetujuan Publikasi Ilmiah	xiii
Abstrak.....	xiv
Daftar Isi.....	xvi
Daftar Gambar.....	xix
Daftar Tabel.....	xx
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Pertanyaan Penelitian.....	6
1.4 Tujuan Penelitian.....	6
1.5 Manfaat Penelitian.....	7
1.6 Ruang Lingkup Penelitian.....	7
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Pestisida.....	9
2.1.1 Definisi.....	9
2.1.2 Sumber, Jenis dan Karakteristik.....	9
2.1.3 Toksisitas Pestisida	15
2.2 Organofosfat.....	17
2.2.1 Definisi.....	17
2.2.2 Sumber, Jenis dan Karakteristik.....	17
2.2.3 Mekanisme dalam Tubuh.....	20
2.2.4 Efek terhadap Kesehatan.....	21
2.3 Pestisida Diazinon.....	24
2.3.1 Definisi.....	24
2.3.2 Sumber, Jenis dan Karakteristik.....	25
2.3.3 Jalur Paparan ke dalam Tubuh.....	28
2.3.4 Biomarker Diazinon.....	30
2.3.5 Dampak terhadap Manusia, Mamalia lainnya dan Lingkungan.....	33
2.3.5.1 Dampak terhadap Manusia	33
2.3.5.2 Dampak terhadap Mamalia Lainnya.....	36
2.3.5.3 Dampak terhadap Lingkungan.....	37
2.3.6 Batas Paparan dan Alat Pelindung Diri.....	39
2.3.7 Organisasi-Organisasi Pengkaji Diazinon.....	41
2.3.7.1 <i>World Health Organization (WHO)</i>	41
2.3.7.2 <i>Food and Agricultural Organization (FAO)</i>	42
2.3.7.3 <i>Environmental Protection Agency (EPA)</i>	43

2.3.7.4	<i>Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)</i>	44
2.3.7.5	<i>Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (APVMA)</i>	45
2.3.8	Pestisida Diazinon di Indonesia.....	48
2.3.8.1	Pemegang Kebijakan Pestisida di Indonesia.....	48
2.3.8.2	Syarat dan Tatacara Pendaftaran Pestisida di Indonesia.....	49
2.3.8.3	Penggunaan Pestisida Diazinon di Indonesia.....	51
2.4	<i>Systematic Review</i>	53
2.4.1	Definisi.....	53
2.4.2	Manfaat <i>Systematic review</i>	55
2.4.3	Merencanakan Suatu <i>Systematic review</i>	57
2.4.4	Melaksanakan <i>Systematic review</i>	57
2.4.5	Penyajian Hasil <i>Systematic review</i>	59
 BAB 3 KERANGKA PIKIR DAN DEFINISI OPERASIONAL		
3.1	Kerangka Teori.....	62
3.2	Kerangka Pikir.....	65
3.3	Definisi Istilah.....	67
 BAB 4 METODE PENELITIAN		
4.1	Rancangan Penelitian.....	69
4.2	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	70
4.2.1	Lokasi Penelitian.....	70
4.2.2	Waktu Penelitian.....	70
4.3	Populasi dan Sampel.....	71
4.3.1	Populasi Penelitian.....	71
4.3.2	Sampel Penelitian.....	71
4.3.3	Jumlah Sampel.....	72
4.4	Pengumpulan Data.....	72
4.5	Pengolahan dan Analisis Data.....	73
4.5.1	Pengolahan Data.....	73
4.5.2	Analisis Data.....	73
4.6	Penyajian Hasil Penelitian.....	73
 BAB 5 HASIL PENELITIAN		
5.1	Identifikasi Studi.....	74
5.2	Ekstraksi Data Penelitian.....	83
5.2.1	Dampak Pestisida Diazinon Pada Manusia.....	83
5.2.2	Dampak Pestisida Diazinon pada Mamalia lainnya.....	93
5.2.3	Dampak Pestisida Diazinon pada Lingkungan.....	107
5.3	Sintesis Hasil Penelitian.....	111
5.3.1	Dampak Pestisida Diazinon Pada Manusia.....	111
5.3.2	Dampak Pestisida Diazinon pada Mamalia lainnya.....	116
5.3.3	Dampak Pestisida Diazinon pada Lingkungan.....	123
 BAB 6 PEMBAHASAN		
6.1	Pembahasan Hasil Penelitian.....	125
6.1.1	Dampak Pestisida Diazinon pada Manusia.....	125
6.1.2	Dampak Pestisida Diazinon pada Mamalia lainnya.....	132

6.1.3	Dampak Pestisida Diazinon pada Lingkungan.....	138
6.1.4	Kelayakan Penggunaan Pestisida Diazinon di Indonesia.....	140
6.2	Keterbatasan Penelitian.....	144

BAB 7 PENUTUP

7.1	Kesimpulan.....	146
7.2	Saran.....	147

Daftar Pustaka

Lampiran

- Lampiran 1. Database Elektronik Pencarian Artikel Jurnal
- Lampiran 2. Jurnal Penelitian yang Termasuk Eksklusi dalam Kajian Sistematis
- Lampiran 3. Alur Metabolisme Diazinon pada Mamalia
- Lampiran 4. Alur Metabolisme Diazinon pada Tanaman
- Lampiran 5. Metode Pengukuran Diazinon di Lingkungan
- Lampiran 6. Metode Pengukuran Diazinon pada Sampel Biologi
- Lampiran 7. Overview of Diazinon Revised Risk Assesment oleh EPA
- Lampiran 8. Toxicology of Diazinon oleh EPA
- Lampiran 9. Analisis Risiko Jangka Panjang oleh FAO dan WHO
- Lampiran 10. Minimal Risk Level (MRLs) Diazinon oleh ATSDR
- Lampiran 11. Ringkasan Beberapa Penelitian Dampak Diazinon yang sudah dilakukan

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Gambar Struktur Rumus Kimia Pestisida Organofosfat.....	17
Gambar 2.2	Gambar Struktur Rumus Kimia Diazinon, Chlorpyrifos, Parathion, dan Methyl Parathion.....	19
Gambar 2.3	Gambar Rumus Bangun Diazinon.....	25
Gambar 2.4	Kedudukan systematic review dalam metodologi penelitian.....	55
Gambar 2.5	Hirarki Metodologi Penelitian untuk Masukan Kebijakan (WHO, 2004).....	56
Gambar 3.1	Kerangka Teori Dampak Pestisida Diazinon terhadap Manusia, Mamalia lainnya, Organisme lain, dan Lingkungan.....	64
Gambar 3.2	Kerangka Pikir Kajian Sistematis Dampak Pestisida Diazinon terhadap Manusia, Mamalia lainnya, dan Lingkungan.....	66
Gambar 5.1.	Diagram Alir Penentuan Jumlah Sampel.....	76



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Klasifikasi pestisida, kegunaan, asal kata dan contohnya.....	11
Tabel 2.2	Penggolongan pestisida tidak berdasarkan asal kata, kegunaan, dan contohnya.....	12
Tabel 2.3	Kategori toksisitas pestisida oleh EPA dengan indikator hazard....	16
Tabel 2.4	Efek pajanan kronis pestisida organofosfat secara spesifik.....	23
Tabel 2.5	Pestisida berbahan aktif diazinon di Indonesia.....	51
Tabel 2.6	Rincian pestisida diazinon berdasarkan bahan aktif, jenis pestisida, penggunaan yang diijinkan, nama pemegang pendaftaran, jenis izin, batas waktu berakhirnya izin dan nomor pendaftaran.....	51
Tabel 2.7	Urutan proses penelitian systematic review (Perry & Hammond, 2002).....	58
Tabel 2.8	Penyajian hasil systematic review.....	60
Tabel 5.1	Identifikasi penelitian eksperimental <i>In Vitro</i> dampak pestisida diazinon terhadap manusia berdasarkan penulis, judul, tahun, lokasi dan sumber jurnal penelitian.....	77
Tabel 5.2	Identifikasi penelitian epidemiologi dampak pestisida diazinon terhadap manusia berdasarkan penulis, judul, tahun, lokasi dan sumber jurnal penelitian.....	78
Tabel 5.3	Identifikasi penelitian eksperimental <i>In Vitro</i> dampak pestisida diazinon terhadap mamalia lainnya berdasarkan berdasarkan penulis, judul, tahun, lokasi dan sumber jurnal penelitian.....	79
Tabel 5.4	Identifikasi penelitian eksperimental <i>In Vivo</i> dampak pestisida diazinon terhadap mamalia lainnya berdasarkan berdasarkan penulis, judul, tahun, lokasi dan sumber jurnal penelitian	80
Tabel 5.5	Identifikasi penelitian dampak pestisida diazinon terhadap lingkungan berdasarkan berdasarkan penulis, judul, tahun, lokasi dan sumber jurnal penelitian	82
Tabel 5.6	Sintesis Hasil Penelitian Dampak Diazinon pada Manusia (Penelitian Eksperimental <i>In Vitro</i>).....	111
Tabel 5.7	Sintesis Hasil Penelitian Dampak Diazinon pada Manusia (Penelitian Epidemiologi).....	113
Tabel 5.8	Sintesis Hasil Penelitian Dampak Diazinon pada Mamalia Lainnya (Penelitian Eksperimental <i>In Vitro</i>).....	116
Tabel 5.9	Sintesis Hasil Penelitian Dampak Diazinon pada Mamalia Lainnya (Penelitian Eksperimental <i>In Vivo</i>).....	119
Tabel 5.10	Sintesis Hasil Penelitian Dampak Pestisida Diazinon pada Lingkungan.....	123

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sejalan dengan bertambahnya penduduk dan meningkatnya kebutuhan manusia akan pangan maka pertanian tradisional berkembang menjadi pertanian agribisnis yang menerapkan berbagai teknologi. Perkembangan agribisnis berawal dari revolusi pertanian di Eropa yang terjadi pada tahun 1750-1880 M. Dari sinilah pertanian mulai berkembang menjadi pertanian komersial yang menerapkan teknologi dan menekan berbagai faktor pembatasnya, termasuk pengendalian hama (Sastroutomo,1992).

Pada awal abad ke-20 pengendalian hama mulai berkembang dengan terbitnya buku *Insect Pest of Farm, Garden and Orchard* karya E. Dwigt Sanderson pada tahun 1915. Selanjutnya revolusi pengendalian hama berkembang dengan penggunaan DDT (*dikloro difenil trikloroethana*) dan pestisida organik lainnya. Hampir semua kegiatan pertanian di seluruh dunia yang dilakukan secara industri menerapkan pengendalian hama dengan menggunakan DDT. Bersamaan dengan itu bermunculan pabrik pestisida mengalami *booming* pada awal tahun 1900-an (Kusnaedi, 2005).

Pestisida adalah setiap zat atau campuran zat yang dimaksudkan untuk mencegah, menghancurkan, atau mengendalikan hama, termasuk vektor penyakit pada manusia atau hewan, spesies yang tidak diinginkan pada tanaman atau hewan serta spesies yang dapat menyebabkan kerugian ketika mengganggu produksi, pengolahan, penyimpanan, transportasi, atau pemasaran makanan, komoditas pertanian, kayu dan produk kayu, atau bahan pakan hewan, atau bahan yang dapat diberikan kepada hewan untuk mengendalikan serangga, laba-laba, atau hama lainnya dalam tubuhnya. Istilah ini meliputi zat yang digunakan sebagai pengatur pertumbuhan tanaman, *defoliant*, pengering, atau bahan untuk mengurangi buah atau mencegah terjadinya buah prematur, dan juga zat yang digunakan pada tanaman baik sebelum atau sesudah panen untuk melindungi komoditas tersebut dari kerusakan selama penyimpanan dan transportasi (FAO,

2002). Sedangkan, Kementerian Pertanian Republik Indonesia mendefinisikan pestisida sebagai semua zat kimia dan bahan lain serta jasad renik dan virus yang dipergunakan untuk memberantas atau mencegah hama dan penyakit yang merusak tanaman, bagian-bagian tanaman atau hasil-hasil pertanian, memberantas rerumputan, mematikan daun dan mencegah pertumbuhan yang tidak diinginkan, mengatur atau merangsang pertumbuhan tanaman atau bagian-bagian tanaman (tidak termasuk pupuk), memberantas atau mencegah hama-hama luar pada hewan-hewan piaraan dan ternak, memberantas atau mencegah hama-hama air, memberantas atau mencegah binatang-binatang dan jasad-jasad renik dalam rumah tangga, bangunan, dan dalam alat-alat pengangkutan, dan memberantas atau mencegah binatang-binatang yang dapat menyebabkan penyakit pada manusia atau binatang yang perlu dilindungi dengan penggunaan pada tanaman, tanah, atau air (Kementerian Pertanian RI, 2011a).

Penggolongan pestisida dapat dilakukan dengan berbagai cara, tergantung dari tujuan yang diinginkan seperti penggolongan pestisida berdasarkan komposisinya, berdasarkan cara penggunaannya, berdasarkan target hama, dan berdasarkan kelompok hama yang akan dikendalikan. Berdasarkan komposisi bahan kimianya, pestisida dibagi menjadi tiga yaitu pestisida anorganik, pestisida organik dan pestisida biologi. Sedangkan, penggolongan pestisida berdasarkan kelompok hama yang dikendalikan terdiri dari akarisida, avisida, bakterisida, fungisida, herbisida, insektisida, mitisida, moluskasida, nematisida, piscisida, predasida, dan rodentisida (Milne, 1998).

Insektisida merupakan pestisida yang paling sering digunakan. Berdasarkan penggunaannya pada tanaman, Insektisida dikelompokkan menjadi dua yaitu insektisida dengan *local action* dan insektisida dengan *systemic action*. Insektisida dengan *local action* hanya terdistribusi pada permukaan tanaman sedangkan insektisida dengan *systemic action* mengalami peredaran hingga ke sistem pembuluh tanaman. Selain itu, insektisida juga digolongkan berdasarkan bahan kimianya terdiri dari insektisida *organofosfat*; insektisida *n-methyl carbamate*; insektisida *solid organochlorine (chlorinated hydrocarbons, chlorinated organics, chlorinated insecticides, dan chlorinated synthetics)*;

insektisida alami (*biological origin*), insektisida lain, akarisida dan *repellent*, dan pestisida arsenik (Milne, 1998).

Di Indonesia untuk keperluan perlindungan tanaman, khususnya untuk pertanian dan kehutanan pada tahun 2008 hingga kuartal I tercatat 1702 formulasi yang telah terdaftar dan diizinkan penggunaannya. Sedangkan bahan aktif yang terdaftar telah mencapai 353 jenis. Idealnya teknologi pertanian maju tidak memakai pestisida. Tetapi sampai saat ini belum ada teknologi yang demikian. Pestisida masih diperlukan, bahkan penggunaannya semakin meningkat (Kementerian Pertanian RI, 2012). Kebijakan pemerintah dengan diberlakukannya deregulasi dibidang pendaftaran pestisida memberikan dampak positif terhadap minat pelaku usaha di bidang pestisida. Hal ini dibuktikan dengan semakin banyaknya pestisida yang terdaftar dan diizinkan oleh menteri pertanian. Sampai dengan maret 2011, jumlah pestisida untuk penggunaan pertanian dan kehutanan yang sudah mendapat izin untuk diedarkan mencapai 2247 formulasi (Kementerian Pertanian, 2011b).

Pada awalnya, pengendalian hama dengan bahan kimia dianggap cara yang paling aman dan baik. Anggapan tersebut berkurang dengan adanya laporan penelitian dan kasus-kasus yang terjadi akibat penggunaan pestisida yang berlebihan. Salah satu pelarangan penggunaan pestisida adalah penggunaan pestisida DDT. Hal ini dikarenakan adanya laporan bahwa DDT dan sejenisnya dapat menimbulkan beberapa dampak negatif yaitu meningkatnya resistensi (kekebalan) hama terhadap daya bunuh insektisida oleh beberapa hama penting, timbulnya ledakan hama yang tiba-tiba dengan intensitas serangan lebih besar dibandingkan sebelum disemprot yang dikenal dengan istilah *target pest resurgence*, timbulnya hama sekunder, kontaminasi lingkungan karena DDT dan sejenisnya memiliki efek residu maka lingkungan dipenuhi dengan berbagai spesies yang dipenuhi dengan zat racun, terdapat efek residu pada hasil pertanian dan peternakan, timbulnya gangguan kesehatan manusia. Pada tahun 1962, Rachel Carson menyebarkan publikasi *Silent Spring* sehingga masyarakat segera mengetahui keberadaan racun di berbagai lingkungan dan makhluk hidup, seperti pinguin-pinguin di Antartika, katak yang berada di bawah tanah, ikan, buah, dan sayur yang dikonsumsi. Bahkan racun insektisida ditemukan pula dalam air susu

ibu. Akhirnya, Amerika Serikat berani mengutuk penggunaan DDT pada tahun 1972 yang diikuti larangan penggunaan DDT, *aldrin*, *endrin*, *heptaklor*, DBCP, dan *chlordane* (Kusnaedi, 2005).

Diazinon merupakan insektisida non-sistemik yang digunakan dalam pertanian untuk mengontrol serangga pada tanah dan dedaunan, dan hama pada berbagai buah, sayur kacang, dan tanaman ladang lainnya. Diazinon juga digunakan pada sapi (bukan sapi perah) sebagai insektisida pada telinganya. Sebelum penghentian penggunaan diazinon di daerah perumahan pada tahun 2004, diazinon digunakan di luar rumah terutama pada halaman rumput dan kebun sedangkan di dalam rumah digunakan untuk pengendalian lalat dan mengendalikan kutu pada binatang piaraan (NPIC, 2012; Yuan Tian, 2011). Sebagai bagian kesepakatan antara US. EPA (*Environmental Protection Agency*) dan produsen diazinon untuk menghapus dan menghilangkan semua penggunaan insektisida diazinon untuk perumahan, pengecer tidak diperkenankan lagi untuk menjual produk diazinon non-pertanian, termasuk penggunaan insektisida diazinon untuk rumput rumah dan kebun setelah tanggal 31 desember 2004. Jika setelah tanggal tersebut, pengecer dianggap melakukan kegiatan penjualan ilegal. Namun, pengguna dapat terus menggunakan produk diazinon yang dibeli sebelum tanggal tersebut, asalkan mengikuti petunjuk pada kemasan dan tindakan pencegahan (EPA, 2004a).

Dalam buku “Pestisida Pertanian dan Kehutanan” yang diterbitkan tahun 2011 oleh Kementerian Pertanian RI, ada empat nama formulasi pestisida diazinon terdaftar yaitu Diazinon 10 GR, Diazinon 600 EC, Prozinon 600 EC dan Sidazinon 600 EC. Diazinon 10 GR, Diazinon 600 EC, dan Prozinon 600 EC merupakan insektisida racun kontak dan lambung untuk mengendalikan hama pada beberapa tanaman sedangkan Sidazinon 600 EC merupakan insektisida racun kontak, lambung dan pernafasan untuk mengendalikan hama pada beberapa tanaman (Kementerian Pertanian RI, 2011b).

Diazinon merupakan insektisida yang memiliki toksisitas sedang secara akut dengan rentang yang luas, LD₅₀ 350-400 mg/kg untuk manusia. Seperti pestisida organofosfat lainnya, diazinon mempengaruhi sistem saraf melalui penghambatan *AchE*, yaitu enzim yang dibutuhkan oleh fungsi sistem syaraf. Diazinon mudah

diserap melalui kulit, dan bersifat sinergis dengan bahan kimia lainnya (jika bercampur dengan yang lain bersifat lebih beracun), seperti *pyrethrins* dan bahan kimia lainnya yang digunakan dalam farmasi. Paparan diazinon dapat menyebabkan sakit kepala, pusing, berkeringat banyak, pandangan kabur, gugup, mual, detak jantung berkurang, perut kram, diare, kehilangan koordinasi, koma, kedutan yang tidak terkendali, kehilangan kontrol *sfincter* dan kematian (Beyond Pesticides, 2000).

Penelitian efek diazinon terhadap manusia, mamalia lainnya maupun terhadap lingkungan sudah banyak dilakukan. Selain itu, publikasi-publikasi ilmiah lainnya terkait bahaya diazinon juga sudah banyak disebarluaskan misalnya publikasi US EPA. Tetapi, Indonesia belum memiliki sikap dalam pembuatan pelarangan maupun regulasi penggunaan pestisida diazinon. Hal ini mungkin terkait dengan kurangnya pemanfaatan hasil penelitian sebagai dasar dalam pembuatan kebijakan seperti yang diungkapkan dalam buku *World Report on Knowledge for Better Health* (WHO, 2004). Oleh karena itu, seorang peneliti disamping harus memberikan fakta yang valid dan komprehensif, peneliti juga harus mampu mengemas fakta tersebut dalam format yang mudah dipahami oleh penentu kebijakan. *World Health Organization* (2004) menganjurkan bahwa terdapat hirarki metode penyajian fakta kepada pengguna sebagai berikut: (i) inovasi dalam ranah teori, metodologi dan penelitian dasar, (ii) laporan penelitian tunggal dan artikel, (iii) sintesis hasil penelitian: (*systematic review*: meta-analisis, meta-sintesis), (iv) masukan untuk penentu kebijakan (*actionable message: policy brief* dan *policy paper*). Jadi, sebelum penelitian tersebut menjadi masukan penentu kebijakan, harus dilakukan sintesis hasil penelitian terlebih dahulu, salah satunya dengan menggunakan metode *systematic review*. *Systematic review* atau kajian sistematis adalah suatu metode penelitian untuk melakukan identifikasi, evaluasi, dan interpretasi terhadap semua hasil penelitian yang relevan terkait pertanyaan penelitian tertentu, topik tertentu, atau fenomena yang menjadi perhatian (Kitchenham, 2004 dalam Siswanto 2010).

1.2. Rumusan Masalah

Penggunaan pestisida diazinon oleh EPA (Badan Perlindungan Lingkungan Amerika Serikat) terutama penggunaan dalam ruangan, pada pemotongan rumput, kebun, lempengan tanah berumput dan hasil panen sudah mulai dihilangkan secara bertahap sejak tahun 2001, tetapi di Indonesia masih ditemukan penggunaan pestisida diazinon. Hal ini dikarenakan belum adanya kebijakan yang melarang atau mengatur penggunaan pestisida diazinon di Indonesia. *Systematic review* dapat dijadikan sebagai metode untuk mengumpulkan bukti-bukti dampak pestisida diazinon baik terhadap manusia, mamalia lainnya dan lingkungan berdasarkan penelitian ilmiah yang sudah dipublikasikan dalam jurnal internasional. Hasil *systematic review* ini dapat menjadi dasar pembuatan kebijakan terkait penggunaan pestisida diazinon di Indonesia.

1.3. Pertanyaan Penelitian

Bagaimana dampak pestisida diazinon terhadap manusia, mamalia lainnya dan lingkungan?

1.4. Tujuan Penelitian

a. Tujuan Umum

Mengetahui dampak pestisida diazinon terhadap manusia, mamalia lainnya dan lingkungan serta kelayakan penggunaan pestisida diazinon di Indonesia.

b. Tujuan Khusus

1. Mengetahui dampak penggunaan pestisida diazinon terhadap manusia baik pada penelitian eksperimental *in vitro* dan penelitian epidemiologi.
2. Mengetahui dampak penggunaan pestisida diazinon terhadap mamalia lainnya pada penelitian eksperimental *in vitro* dan penelitian eksperimental *in vivo*.
3. Mengetahui dampak penggunaan pestisida diazinon terhadap lingkungan terutama residu pada udara, air, tanah, serta buah-buahan, sayuran dan tanaman.
4. Mengetahui kelayakan penggunaan pestisida diazinon di Indonesia terkait dengan hasil penelitian dampak pestisida diazinon pada manusia, mamalia lainnya dan lingkungan.

1.5. Manfaat Penelitian

a. Bagi Peneliti

1. Dapat mensintesis hasil penelitian dari beberapa jurnal ilmiah tentang risiko pestisida diazinon terhadap manusia, mamalia lainnya dan lingkungan sehingga dapat memberikan uraian komprehensif dampak pestisida diazinon.
2. Dapat memberikan pandangan terkait penggunaan pestisida diazinon di Indonesia berdasarkan hasil sintesis penelitian dampak pestisida diazinon dan juga telaah terhadap publikasi, kebijakan maupun dokumen yang dikeluarkan oleh organisasi internasional maupun lembaga di negara lain.

b. Bagi Masyarakat

1. Dapat menambah pengetahuan dan memberikan informasi kepada masyarakat akan dampak penggunaan pestisida diazinon terhadap manusia, mamalia dan lingkungan sehingga dapat mengurangi risiko pajanan pestisida diazinon.
2. Dapat menumbuhkan kepedulian masyarakat, terutama petani maupun penggerak sektor pertanian agar dapat bersama-sama mengurangi penggunaan pestisida diazinon serta menggunakan pestisida diazinon dengan cara yang aman.

c. Bagi Pemerintah

1. Menjadi landasan bagi pemerintah pusat, khususnya Kementerian Kesehatan dan Kementerian Pertanian Republik Indonesia untuk melaksanakan tugasnya, yaitu membuat kebijakan dan peraturan penggunaan pestisida diazinon di Indonesia.
2. Sebagai bahan pertimbangan untuk membuat kebijakan pelarangan penggunaan pestisida diazinon seperti yang sudah dilakukan oleh beberapa negara maupun tetap memperbolehkannya dengan persyaratan tertentu.

1.6. Ruang Lingkup Penelitian

Penelitian ini akan mengkaji dampak pestisida diazinon terhadap manusia, mamalia lainnya dan lingkungan. Penelitian ini menggunakan metode *systematic review* yaitu dengan cara mengumpulkan, mengkaji dan mensintesis (meta sintesis) literatur jurnal yang sudah dipublikasikan melalui jurnal internasional dan dapat diakses melalui internet. Populasi penelitian mencakup seluruh literatur jurnal yang mengkaji dampak pestisida diazinon dan sudah dipublikasikan di internet pada bulan Mei sampai dengan bulan Juni 2012. Peneliti mengangkat masalah ini dikarenakan masih ditemukan penggunaan pestisida diazinon di Indonesia sedangkan pada beberapa negara sudah dilakukan pelarangan. Penelitian ini dilakukan dengan cara melakukan sintesis (meta sintesis) hasil penelitian jurnal internasional tentang dampak pestisida diazinon terhadap manusia, mamalia lainnya dan lingkungan.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Pestisida

2.1.1. Definisi

Pestisida merupakan campuran beberapa bahan, tidak hanya bahan aktif (*active ingredient*) tetapi juga bahan teknis (*additives*) yang membuat bahan-bahan tersebut menjadi formulasi (pestisida jadi) yang mudah digunakan (British Medical Association, 1992). Bahan aktif adalah bahan kimia sintetik atau bahan alami yang terkandung dalam bahan teknis atau formulasi pestisida yang memiliki daya racun atau pengaruh biologis lain terhadap organisme sasaran. Bahan teknis adalah bahan baku pembuatan formulasi yang dihasilkan suatu proses pembuatan bahan aktif, yang mengandung bahan aktif dan bahan pengotor ikutan (*impurities*) atau dapat juga mengandung bahan lainnya yang diperlukan. Sedangkan formulasi adalah campuran bahan aktif dengan bahan tambahan dengan kadar dan bentuk tertentu yang mempunyai daya kerja sebagai pestisida sesuai dengan tujuan yang direncanakan (Kementrian Pertanian RI, 2011a).

Berdasarkan asal katanya, pestisida atau *pesticide* berasal dari kata *pest* yang berarti hama dan *cide* yang berarti mematikan/racun. Jadi, pestisida adalah racun hama. Secara umum, pestisida dapat didefinisikan sebagai bahan yang digunakan untuk mengendalikan populasi jasad yang dianggap sebagai *pest* yang secara langsung maupun tidak langsung merugikan kepentingan manusia (Munaf, 1997).

Secara harfiah, pestisida berarti *pest-killing agent* atau bahan pembunuh hama. Akan tetapi, batasan operasional pestisida kemudian berkembang menjadi “semua bahan yang digunakan untuk membunuh, mencegah, mengusir, mengubah hama, dan/atau bahan yang digunakan untuk merangsang, mengatur, dan mengendalikan tumbuhan” (Oudejans, 1982; Hayes, 1975 dalam Achmadi, 2008).

2.1.2. Sumber, Jenis dan Karakteristik

Pestisida biasanya sering digunakan untuk memberantas atau mencegah hama-hama dan penyakit yang merusak tanaman, bagian-bagian tanaman atau hasil-hasil pertanian; memberantas rerumputan; mematikan daun dan mencegah

pertumbuhan yang tidak diinginkan; mengatur atau merangsang pertumbuhan tanaman atau bagian-bagian tanaman tidak termasuk pupuk; memberantas atau mencegah hama-hama luar pada hewan-hewan piaraan dan ternak; memberantas atau mencegah hama-hama air; memberantas atau mencegah binatang-binatang dan jasad-jasad renik dalam rumah tangga, bangunan, dan dalam alat-alat pengangkutan; dan/atau memberantas atau mencegah binatang-binatang yang dapat menyebabkan penyakit pada manusia atau binatang yang perlu dilindungi dengan penggunaan pada tanaman, tanah, atau air (Kementrian Pertanian RI, 2011a).

Selain digunakan di bidang pertanian, pestisida juga diperlukan dalam bidang lainnya seperti bidang kehutanan terutama untuk pengawetan kayu dan hasil hutan yang lainnya, dalam bidang kesehatan dan rumah tangga untuk mengendalikan vektor (penular) penyakit manusia dan binatang pengganggu kenyamanan lingkungan, dalam bidang perumahan terutama untuk pengendalian rayap atau gangguan serangga lain (Sudarmo, 1991).

Dalam bidang pertanian, pestisida merupakan sarana untuk membunuh hama-hama tanaman. Dalam konsep Pengendalian Hama Terpadu, pestisida berperan sebagai salah satu komponen pengendalian. Prinsip penggunaannya adalah:

- harus kompatibel dengan komponen pengendalian lain, seperti komponen hayati,
- efisien untuk mengendalikan hama tertentu,
- meninggalkan residu dalam waktu yang tidak diperlukan,
- tidak boleh *persistent*, jadi harus mudah terurai,
- dalam perdagangan (transport, penyimpanan, pengepakan, pelabelan) harus memenuhi persyaratan keamanan yang maksimum,
- harus tersedia antidote untuk pestisida tersebut,
- sejauh mungkin harus aman bagi lingkungan fisik dan biota,
- relatif aman bagi pemakai (LD_{50} dermal dan oral relatif tinggi), dan
- harga terjangkau bagi petani (Sudarmo, 1991).

Pestisida dapat digolongkan menjadi bermacam-macam dengan berdasarkan fungsi dan asal katanya. Penggolongan tersebut dapat dilihat pada tabel 2.1 dibawah ini.

Tabel 2.1 . Klasifikasi pestisida, kegunaan, asal kata dan contohnya

Golongan	Kegunaan	Asal Kata	Contoh
Akarisida	Membunuh tungau atau kutu	<i>Akari</i> (tungau/kutu)	Kelthane MF, Trithion 4 E
Algisida	Melawan alga	<i>Alga</i> (ganggang laut)	Dimanin
Avisida	Pembunuh atau zat penolak burung serta pengontrol populasi burung	<i>Avis</i> (burung)	Avitrol
Bakterisida	Melawan bakteri	<i>Bacterium, bacron</i> (bakteri)	Agrept, Agrymicin, Bacitin, Tetracyclin, Trichlorophenol, Streptomycin
Fungisida	Membunuh jamur atau cendawan	<i>Fungus, spongos</i> (jamur)	Benlate, Dithane M-45, Antracol 70 WP, Cupravit OB 21, Delsene MX 200 dan Dimatan 50 WP
Herbisida	Membunuh gulma (tumbuhan pengganggu)	<i>Herba</i> (tanaman setahun)	Gramoxone, Basta 200 AS, Basfapon 85 SP, dan Esteron 45 P
Insektisida	Membunuh serangga	<i>Insectum</i>	Lebaycid, Licride 650 EC, Thiodan, Sevin, Sevidan 70 WP, dan Tamaron
Larvisida	Membunuh ulat atau larva	<i>Lar</i>	Fenthion dan Dipel (Thuricide)
Molluksisida	Membunuh siput	<i>Molluscus</i>	Morestan, PLP, dan Brestan
Nematisida	Membunuh nematode (semacam cacing yang hidup di akar)	<i>Nematod, Nema</i> (benang)	Nemacur, Furadan, Basamid G, Temik 10 G, dan Vydate
Ovisida	Membunuh telur	<i>Ovum</i> (telur)	-
Pedukulisida	Membunuh kutu atau tuma	<i>Pedis</i> (kutu, tuma)	-
Piscisida	Membunuh ikan	<i>Piscis</i> (ikan)	Squoxin untuk Cyprinidae, dan Chemis 5EC
Rodentisida	Membunuh binatang pengerat, seperti tikus	<i>Rodera</i> (pengerat)	Diphacin 110, Klerat RMB, Racumin, Ratikus BB, Ratilan, Ratak dan Gisorin
Predisida	Membunuh pemangsa (predator)	<i>Praeda</i> (pemangsa)	-
Silvisida	Membunuh pohon	<i>Silva</i> (hutan)	-
Termisida	Membunuh rayap	<i>Termes</i> (serangga pelubang daun)	Agrolene 26 WP, Chlordane 960 EC, Sevidol 20/20 WP, Lindamul 20 EC, dan Difusol CB

(Sudarmo, 1991) “telah diolah kembali”

Selain itu, juga ditemukan penggolongan pestisida tidak berdasarkan asal katanya. Berikut ini adalah beberapa bahan kimia yang termasuk pestisida, namun namanya tidak menggunakan akhiran *-sida* terlihat pada tabel 2.2:

Tabel 2.2 . Penggolongan pestisida tidak berdasarkan asal kata, kegunaan, dan contohnya

Golongan	Kegunaan	Contoh
Atraktan	Sebagai penarik serangga dan menangkapnya dengan perangkap	<i>Methyl eugenol</i> , dan pheromone (Zat yang diekstrak dari bagian abdomen bagian ujung serangga betina)
Kemosterilan	Mensterilkan serangga atau hewan bertulang belakang	<i>Ornitrol</i> untuk mensterilkan burung dara, dan Afolate untuk mensterilkan alat rumah
Defoliant	Menggugurkan daun supaya memudahkan panen	Asam arsenik, Folex, DEF
Desiccant	Mengeringkan daun atau bagian tanaman lainnya	Asam arsenik
Disinfektan	Membasmi atau menginaktifkan mikroorganisme	<i>Trichlorophenol</i> , dan <i>Sodiumbisulfat</i>
Zat pengatur tumbuh	Memperlambat, mempercepat, dan menghentikan pertumbuhan tanaman	<i>Gibberellins</i> , <i>Ethrel</i> dan <i>Phosphon</i>
Repellent	Penolak atau penghalau serangga atau hama lainnya	Kamper untuk penolak kutu, minyak sereh untuk penolak nyamuk, dan Avitrol untuk penolak burung
Sterilan tanah	Mensterilkan tanah dari jasad renik atau biji gulma	<i>Ammonium thiocyanate</i> , dan <i>Methyl bromide</i>
Pengawet kayu	Mengawetkan kayu	<i>Pentachlorophenol</i> (PCP)
Stiker	Perekat pestisida supaya tahan terhadap angin dan hujan	<i>Teepol</i> , dan <i>Adjuvan T</i>
Surfaktan dan agen penyebar	Meratakan pestisida pada permukaan daun	<i>Triton</i> , dan <i>Surfinol</i>
Inhibitor	Menekan pertumbuhan batang dan tunas	<i>Phosphon</i>
Stimulan tanaman	Menguatkan pertumbuhan dan memastikan terjadinya buah	<i>Atonik</i> , dan <i>Ethrel</i>

(Sudarmo, 1991) “telah diolah kembali”

Pestisida tersusun dari unsur kimia yang jumlahnya tidak kurang dari 105 unsur. Namun, yang sering digunakan sebagai unsur pestisida sebanyak 21 unsur. Unsur atau atom yang lebih sering dipakai adalah karbon, hidrogen, oksigen, nitrogen, fosfor, klorin dan sulfur. Sedangkan yang berasal dari logam atau semi logam adalah besi, tembaga, merkuri, seng, dan arsenik. Setiap pestisida mempunyai sifat yang berbeda. Sifat pestisida yang sering ditemukan adalah daya, toksisitas, rumus empiris, rumus bangun, formulasi, berat molekul, dan titik didih (Sudarmo, 1991)

Diantara golongan pestisida, insektisida merupakan kelompok pestisida yang terbanyak digunakan, diikuti kelompok herbisida (Matsumura, 1975; Plimmer, 1982 dalam Achmadi, 2008). Insektisida merupakan pestisida yang berfungsi untuk membunuh serangga. Ada bermacam-macam golongan insektisida, baik yang berasal dari bahan alami maupun yang berasal dari bahan sintetik. Golongan insektisida tersebut adalah:

1. *Organochlorines*, golongan insektisida ini terdiri atas karbon, klorin dan hidrogen. Golongan ini sering disebut *chlorinated hydrocarbons*, *chlorinated organics*, *chlorinated insecticides* atau *chlorinated synthetics*. Contohnya yaitu DDT (*Dichloro Diphenyl Trichloroethane*), HCH (*Hexachlorocyclohexane*), *Cyclodienes*, dan *Polychloroterpane*.
2. *Organophosphates*, golongan ini sering disebut *organic phosphates*, *phosphorous insecticides*, *phosphates*, *phosphate insecticides*, dan *phosphorus esters* atau *phosphoric acid esters*. Mereka itu adalah derivat dari *phosphoric acid* dan biasanya sangat toksik untuk hewan bertulang belakang. Golongan *organophosphates* struktur kimianya dan cara kerjanya berhubungan erat dengan gas syaraf. *Organophosphates* selain toksik terhadap hewan bertulang belakang ternyata tidak stabil dan nonpersisten, sehingga golongan ini dapat menggantikan *organochlorines*, khususnya untuk menggantikan DDT. Contohnya Derivat alifatik (*tetraethyl pyrophosphate*, *monocrotophos*, *dimethoate*, *oxydemeton methyl*, *dicrotophos*, *disulfoton*, *dichlorovos*, *mevinphos*, *methamidophos*, *acephate*), Derivat fenil (*parathion*, *ethyl parathion*, *methyl parathion*, *ronnel*, *crufomate*, *profenophos*, *sulprofos*, *isofenphos*) dan Derivat heterosiklik (*diazinon*, *azinphosmethyl*, *chlorpyrifos*, *dialifor*, *methidathion*, *phosmet*).
3. *Organosulfurs*, golongan ini terdiri dari sulfur sebagai atom sentralnya. Sulfur ternyata sangat baik untuk membunuh tungau atau sebagai akarisisida. *Organosulfurs* bersifat kurang toksik terhadap serangga, makanya sering digunakan sebagai akarisisida atau ovisida. Yang termasuk dalam golongan ini adalah *tetradifon*, *fenson*, *ovex*, *tetrasul*, dan *propargite*.
4. *Carbamates*, dikenalkan pada 1951 oleh Geigy Chemical Company di Switserland. Beberapa *Carbamates* bersifat sistemik pada tanaman. Contohnya

carbaryl, methomyl, oxamyl, aldicarb, carbofuran, bufencarb, menthiocarb, aminocarb, promecarb, propoxur, dan bendiocarb.

5. *Formamidines*, Sangat efektif untuk membunuh telur dan ulat yang masih kecil serta efektif untuk membunuh tungau. Karena sifatnya yang karsinogenik (penyebab kanker), maka mulai 1978 penggunaannya diawasi ketat, dan hanya digunakan untuk tanaman kapas saja. Yang termasuk golongan ini adalah *chlordimeform, formetanate, dan amitraz.*
6. *Dinitrophenols*, contoh dari golongan ini adalah *dinitrocresol, dinoseb, binapacryl, dan dinocap.*
7. *Thiocyanates*, golongan ini sangat baik digunakan untuk hewan, terutama untuk membunuh lalat. Contoh dari *thiocyanates* adalah insektisida bernama dagang *Lethane* dan *Thanite.*
8. *Organotins*, contoh golongan ini adalah *cyhexatin* dan *fenbutatib-oxide.*
9. *Botanicals*, Insektisida golongan ini berasal dari ekstrak tanaman seperti tanaman tembakau, *pyrethrum, terpentin, kamfer* dan lain-lain. Contohnya *nicotine, rotenone, sabadilla, ryania, dan pyrethrum.*
10. *Synthetic pyrethroids*, karena *pyrethrum* alami cukup mahal dan tidak stabil apabila terkena cahaya matahari, maka orang mencari insektisida yang murah dan stabil. Muncullah *sintetik pyrethroids* atau yang lebih benar disebut *pyrethroids.* Contohnya *allethrin, tetramethrin, fenvalerate, permethrin, cypermethrin, fenpropathrin, flucythrinate, fluvalinate, dan decamethrin.*
11. *Synergists* atau *activators*, adalah bahan yang dapat meningkatkan aktivitas kerja insektisida. Contohnya *methylenedioxyphenyl, piperonyl butoxide, dan sulfoxide.*
12. *Inorganics*, Insektisida ini tidak mengandung karbon. Biasanya berwarna putih dan kristal menyerupai garam. Insektisida ini stabil dan tidak menguap dan biasanya larut dalam air. Contohnya sulfur, merkuri, boron, *thallium, arsenik, antimony, selenium, silika gel* atau silika aerogel dan *fluoride.*
13. *Fumigants*, biasanya digunakan ditempat yang tertutup. Berperan membunuh hama, terutama telur dan beberapa mikroorganisme. Sering digunakan dalam pengemasan produk pertanian, seperti buah-buahan dan biji-bijian. Contoh

fumigants adalah *methyl bromide*, *ethylene dibromide*, *ethylene dishloride*, *hydrogen cyanide*, *chloropicrin* dan lain-lain.

14. *Microbials*, insektisida ini bahan dasarnya adalah mikroorganisme. Keberadaan insektisida ini didasarkan bahwa hewan menyusui dan juga serangga adalah peka terhadap berbagai penyakit yang disebabkan oleh jamur, bakteri, dan virus. Contohnya *Heliothis*, *Nuclear polyhedrosis* (NPV), NOLOC, dan *Trojan*.
15. *Insect Growth Regulators* (Zat Pengatur Tumbuh Serangga), insektisida ini didasarkan bahwa beberapa glandula pada serangga diketahui memproduksi hormon yang berfungsi mengontrol proses reproduksi, pengelupasan kulit atau metamorfosis. Kerja hormon tersebut ternyata dapat dipengaruhi oleh bahan kimia tertentu, dan menyebabkan pertumbuhan serangga menjadi terganggu, bahkan selanjutnya akan mati. Contoh *methoprene* dengan nama dagang *altosid* untuk mengendalikan nyamuk, terutama larva instar 2-4, *diflubenzuron* dengan nama dagang *dimilin* untuk mengendalikan ulat dan kumbang pada tanaman kapas, dan *kinoprene* dengan nama dagang *Enstar*.
16. *Insect Repellents* (Zat Penolak Serangga), bahan kimia ini berfungsi untuk menolak serangga. Contohnya *kamfer*, *citronella*, dan *dimehtyl phthalate*. Zat penolak serangga yang sering diperdagangkan yaitu *Indalone* dan *Delphene* dengan bahan *diethyl toluamide* (Sudarmo, 1991)

2.1.3. Toksisitas Pestisida

Tiga rute masuknya pestisida ke dalam tubuh manusia yaitu melalui sistem pernafasan, sistem pencernaan dan masuk melalui permukaan kulit. Pestisida digunakan karena daya racunnya (toksisitasnya) yakni membunuh hama. Oleh sebab itu, penggunaan pestisida dilapangan memiliki potensi bahaya kesehatan kerja. Dalam melakukan penilaian (*assessment*) aspek kesehatan kerja pestisida, ada dua hal yang harus diperhatikan yaitu toksisitas, sifat dan karakteristik pestisida ; dan aspek penggunaannya. Dalam lingkup toksisitas, sifat dan karakteristik pestisida, tiap pestisida memiliki sifat, karakteristik, dan toksisitas yang berbeda. Dalam bentuk kemasan, sekurang-kurangnya ada 3 komponen bahan kimia dalam pestisida yaitu (1) *active ingredient* (a.i), (2) stabilizer dan (3) pewarna, pembau, pelarut dan lain-lain. Masing-masing bahan kimia tersebut

memiliki potensi bahaya kesehatan. Namun, toksisitas umumnya hanya diperhitungkan terhadap *active ingredient*. Aspek penggunaan terdiri dari semua aspek yang berhubungan dengan penggunaan (teknik aplikasi) serta aspek manusia pekerja itu sendiri seperti pendidikan, ketrampilan, perilaku, umur tinggi tanaman yang disemprot, pakaian pelindung dan lain-lain. *Assessment* terhadap aspek penggunaan penting dilakukan karena dapat dijadikan basis program *safe handling*. Beberapa hal yang harus diperhatikan yaitu alat pelindung kerja dan faktor-faktor yang mempengaruhi “perilaku pemajanan” (Achmadi, 2008).

US. EPA (Environmental Protection Agency) sebagai badan perlindungan lingkungan Amerika Serikat menetapkan kategori toksisitas pestisida dengan indikator *hazard* berupa simbol kata seperti I -*Danger-Poison Highly Hazardous* (Racun sangat berbahaya), II -*Warning Moderately hazardous* (Toksistas sedang), III-*Caution Slightly hazardous* (sedikit berbahaya) dan IV – *Caution Relatively non-hazardous* (relatif tidak berbahaya). Pengkategorian ini dilakukan pengelompokkan berdasarkan jalur pajanannya seperti oral LD₅₀, inhalasi LD₅₀, dermal LD₅₀, efek kontak pada mata dan efek kontak dengan kulit. Secara lebih detail, kategori toksisitas tersebut dapat dilihat pada tabel 2.3.

Tabel 2.3. Kategori toksisitas pestisida oleh EPA dengan indikator hazard

Indikator Hazard	Kategori Toksistas			
	I-Danger- (Racun sangat berbahaya),	II-Warning (Toksistas Sedang)	III-Caution (Sedikit berbahaya)	IV—Caution (Relatif berbahaya)
Oral LD ₅₀	≤ 50 mg/kg	50 – 500mg/kg	500-5000 mg/kg	≥5,000 mg/kg
Inhalasi LD ₅₀	≤ 0,2 mg/l	0,2 - 2 mg/l	2,0-20 mg/l	≥20 mg/l
Dermal LD ₅₀	≤ 200 mg/kg	200 -2000 mg/kg	2000-20.000 mg/kg	≥20,000 mg/kg
Efek kontak pada mata	Korosif; <i>Corneal opacity</i> tidak reversible selama 7 hari	<i>Corneal opacity</i> reversible selama 7 hari; iritasi bertahan selama 7 hari.	Tidak terjadi <i>corneal opacity</i> , iritasi reversibel selama 7 hari.	Tidak menimbulkan iritasi
Efek kontak dengan kulit	Korosif	Iritasi parah pada 72 jam kemudian.	Iritasi edang pada 72 jam kemudian.	Ringan atau sedikit iritasi pada 72 jam kemudian.

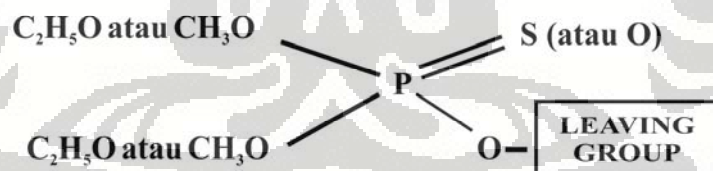
Sumber : EPA Pesticides Programs, Registration and Classification Procedures, Part II”

Federal Register 40: 28279 dalam Waxman, 1998.

2.2. Organofosfat

2.2.1. Definisi

Senyawa organofosfat mempunyai beberapa nama umum yang biasa digunakan yaitu *fosfat organic*, insektisida *fosforus*, turunan gas saraf, insektisida *fosfat*, ester *fosforous*, atau asam ester fosforik. Ester-ester *fosforus* mempunyai kombinasi yang bervariasi dari oksigen, karbon, sulfur, dan nitrogen yang terikat pada fosforusnya. Senyawa organofosfat merupakan golongan insektisida yang cukup besar. Lebih daripada 100.000 senyawa organofosfat telah diuji untuk mencari senyawa-senyawa yang mempunyai sifat sebagai insektisida. Dari jumlah ini hanya 100 senyawa saja yang berhasil diperdagangkan sebagai insektisida secara luas. Sifat senyawa *organofosfat* sebagai insektisida pertama kali ditemukan oleh Dr. Gerhard Shrader dari Jerman. Pada waktu itu, pihak sekutu sedang giat menjalankan penelitian mencari gas beracun yang dapat digunakan sebagai senjata dalam peperangan. Secara kebetulan, ditemukan senyawa organofosfat ini yang mempunyai potensi yang baik untuk digunakan sebagai insektisida. Gambar rumus kimia pestisida organofosfat terlihat pada gambar 2.1. (Sastroutomo, 1992).



Gambar 2.1. Gambar Struktur Rumus Kimia Pestisida *Organofosfat*

2.2.2. Sumber, Jenis dan Karakteristik

Pestisida organofosfat biasanya digunakan sebagai akarisida (membunuh kutu), fungisida (membunuh jamur), herbisida (membunuh gulma), insektisida (membunuh serangga), nematisida (membunuh cacing), dan rodentisida (membunuh tikus). Pestisida organofosfat dikelompokkan menjadi tiga kelas utama yaitu turunan alifatik, turunan fenil dan turunan heterosiklik. Dari tiga kelas

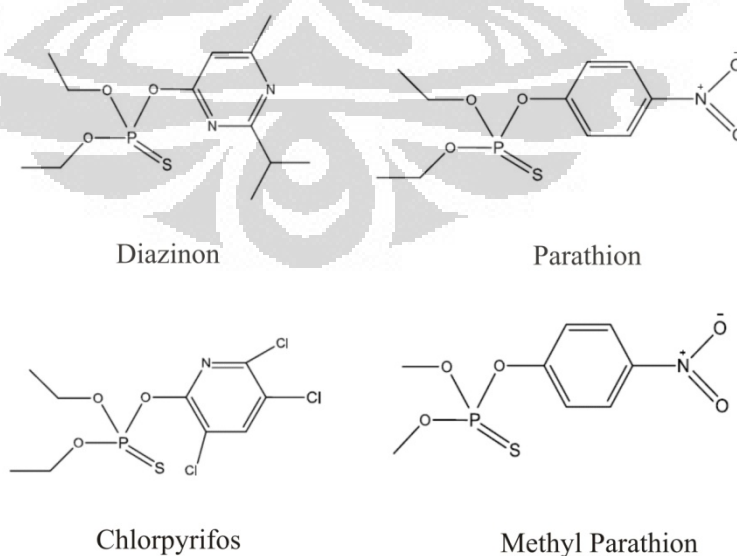
utama ini, kemudian dirinci menjadi subkelas-subkelas yang lebih spesifik. Adapun penggolongannya sebagai berikut:

1. Alifatik, golongan ini merupakan senyawa organofosfat yang mempunyai rangkaian karbon yang lurus dan pendek. Sifat racunnya berbeda satu sama lain dan pada umumnya mempunyai daya larut dalam air tinggi. Contohnya aseptat, diklorvos, disulfoton, malation, etion, dan monokrotofos.
2. Turunan fenil, fenil organofosfat (OF) mengandung benzene dengan satu rantai hidrogennya diganti oleh atom lain seperti Cl, NO₂, CH₃, CN, S, atau atom lainnya. Fenil OF biasanya lebih stabil daripada alifatik OF dan sebagai akibatnya, residunya dapat bertahan lebih lama. Biasanya digunakan untuk membasmi afid. Contohnya Paration, Fention, Fenofos, Bromos etil, Khlorfenvinfos, dan Temefos.
3. Turunan Heterosiklik, Senyawa heterosiklik merupakan senyawa yang mempunyai struktur cincin yang mempunyai atom-atom yang tidak sama. Dalam senyawa ini, satu atau lebih atom karbon digantikan oleh oksigen, nitrogen, atau sulfur sementara cincinnya dapat mempunyai tiga, lima, atau enam atom. Pada umumnya, senyawa ini mempunyai aktivitas yang lebih lama jika dibandingkan dengan turunan alifatik atau fenil. Oleh karena strukturnya yang lebih kompleks maka bahan-bahan hasil metabolismenya lebih banyak dan sukar untuk diidentifikasi di laboratorium. Contohnya Diazinon, Azinfosmetil, Khlorpirifos, dan Fosmet (Sudarmo, 1991).

Sedangkan bahan aktif yang sering digunakan pada pestisida organofosfat antara lain *acephate*, *akton*, *aspon*, *azinophosmethyl*, *bensophos (phosalone)*, *bensulide*, *bomyl*, *bromophos*, *carbophention*, *chlorfenvinphos*, *chlormephos*, *chlorphoxim*, *chlorpyrifos*, *chlorthiophos*, *coumaphos*, *crotoxyphos*, *crufomate*, *cyanofenphos*, *cyanophos*, DDVP (*dichlorvos*), DEF, *demeton*, *demeton methyl*, *demeton-O-methyl sulfoxide (oxydemetonmethyl)*, DFP, *dialifor (dialifos)*, *dialifos*, *diazinon*, *dicapthon*, *dichlorvos*, *dichlofenthion*, *dicrotophos*, *diisopropyl fluorophosphate (DFP)*, *dimefox*, *dimephenthoate (phenthoate)*, *dimethoate*, *dioxathion*, *disulfoton*, *edifenphos*, *endothion*, EPBP, EPN, *ethion*, *ethoprop*, *ethyl parathion (parathion)*, *famphur*, *fenamiphos*, *fenitrothion*, *fensulfothion*, *fenthion*,

fonophos, formothion, fosthietan, IBP, iodofenfos (jodfenfos), isofenphos, isofluorphage (DFP), isoxathion, jodfenfos, leptophos, malathion, mephosfolan, merphos, methamidophos, methidathion, methyl demeton (demeton-methyl), methyl parathion, methyl systox, methyl trithion, mevinphos, mipafox, monocrotophos, naled, nephocarp (carbophenothion), oxydemeton methyl, parathion, parathion methyl, phencapton, phenthoate, phorate, phorazetim, phosalone, phosfolan, phosmet, phosphamide (dimethoate), phosphamidon, phoxim, pirimphos-ethyl, pirimphos-methyl, profenfos, propaphos, propetamphos, prothoate, pyrazophos, pyridaphenthion, pyrophosphate, quinalphos, runnel, schradan, stirofos, sulfotepp, sulprofos, temephos, TEPP, terbufos, tetrachlorvinphos, tetraethylpyrophosphate (TEPP), thiometon, timet (phorate), triazophos, trichlorfon, trichloronate (Hallenbeck, 1985).

Terhitung pada tahun 2007, sekitar 33 juta pound pestisida organofosfat dipasarkan di Amerika Serikat, dan 10 bahan aktif tertinggi yang digunakan adalah chlorpyrifos, malathion, acephate, naled, dicrothophos, phosmet, phorate, diazinon, dimethoate, dan azinphos-methyl (EPA, 2011 dalam Yuan Tian, 2011). Selain chlorpyrifos dan diazinon, parathion dan methyl parathion juga merupakan bahan aktif yang paling sering digunakan pada pestisida organofosfat. Struktur dari keempat bahan aktif organofosfat tersebut terlihat pada gambar 2.2 (Yuan Tian, 2011).



Gambar 2.2. Gambar Struktur Rumus Kimia Diazinon, Chlorpyrifos, Parathion, dan Methyl Parathion

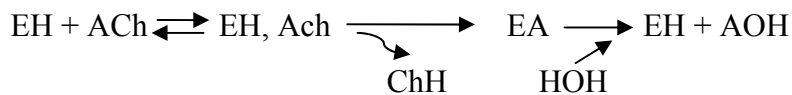
Senyawa organofosfat bersifat tidak stabil. Oleh karena itu, dari segi lingkungan, senyawa ini lebih baik daripada organoklorin. Meskipun demikian, senyawa organofosfat lebih toksik terhadap hewan-hewan bertulang belakang jika dibandingkan dengan senyawa organoklorin. Senyawa organofosfat mempengaruhi sistem saraf dan mempunyai cara kerja menghambat fungsi enzim asetilkolin esterase (Sastroutomo, 1992)

2.2.3. Mekanisme dalam Tubuh

Pestisida Organofosfat (OPs) merupakan sekelompok zat kimia dengan struktur dan aktifitas kimia yang beragam. Organofosfat paling banyak dihubungkan dengan kejadian toksisitas pada manusia. Hal ini ditandai dengan efek pestisida organofosfat pada sistem syaraf melalui penghambatan enzim *acetylcholinesterase* (Karalliedde, 2001). Pestisida dari golongan organofosfat ini mem-phosphorilasi hampir semua jumlah enzim *acetylcholinesterase* dari jaringan-jaringan yang tidak dapat bereaksi kembali (*irreversible*). Dengan demikian, terjadilah akumulasi *acetylcholine* pada sambungan *cholinergic neuro-effector (effect muscarinic)*, dan pada sambungan *skeletal muscle myoneural* dan di dalam *autonomic ganglion* (efek *nicotinic*). Racun ini juga mengganggu fungsi susunan syaraf pusat. Pestisida ini dapat diserap melalui inhalasi (pernafasan), ingesti/makan, dan penetrasi kulit. Beberapa diantaranya diubah menjadi intermediat yang lebih toksik (-oxons) sebelum dimetabolisir. Semuanya mengalami degradasi hidrolisis di dalam hati dan jaringan-jaringan lain, biasanya dalam waktu jam-jam absorpsi. Produk degradasinya mempunyai toksisitas yang rendah dan di keluarkan/ diekskresikan dalam urin dan feses (Departemen Kesehatan RI, 1984)

Cara kerja senyawa ini secara lengkap telah dilaporkan oleh O'Brien (1967) dan Corbett (1974). Senyawa ini mengeluarkan racun yang dapat mengikat atau menghambat aktivitas enzim kolin esterase (ChE). Pada semua sistem saraf hewan vertebrata dan juga serangga, terdapat pusat-pusat penghubung elektrik atau *sinaps* dimana sinyal-sinyal akan dialirkan dari tempat ini ke otot atau serabut saraf (neuron) oleh senyawa kimia yang disebut asetilkolin (ACh). Artinya ACh bertindak sebagai pembawa sinyal dan jika sudah tidak ada lagi

sinyal-sinyal yang akan dibawa maka enzim asetilkolin esterase akan memberikan pengaruh kepada Ach. Prosesnya sebagai berikut :



Pada mulanya enzim (EH) bersenyawa dengan asetilkolin (ACh) membentuk senyawa kompleks yang dapat memberi rangsang secara bolak-balik. Senyawa kompleks ini akan melepaskan kolin (ChH). Dengan penambahan air, kompleks EA akan melepaskan enzim dan asam asetat (AOH). Ikatan P=O pada senyawa organofosfat mempunyai daya tarik yang sangat kuat terhadap gugus hidroksil dari enzim asetilkolin esterase. Sebagai akibatnya, enzim ini tidak dapat mempengaruhi asetilkolin yang menyebabkan asetilkolin akan berkumpul di bagian *sinaps*. Apabila keadaan ini berlaku, pengaliran sinyal-sinyal akan terganggu meskipun asetilkolin terus berfungsi. Pada serangga, keadaan yang demikian menyebabkannya menjadi hiperaktif, kemudian menggelepar, lumpuh, lalu mati (Sastroutomo, 1992)

2.2.4. Efek terhadap Kesehatan

Terdapat beberapa tanda keracunan organofosfat pada hewan mamalia misalnya kekejangan otot, bergetar, dan mata berkeriput. Pekerja-pekerja yang sering bersentuhan langsung dengan senyawa organofosfat mudah letih dan tidak bertenaga, tidak mempunyai semangat kerja, tidak dapat tidur, dan kadang-kadang menjadi pelupa (Sastroutomo, 1992).

Gejala-gejala keracunan akut berkembang selama pemaparan atau dalam 12 jam kontak. Sakit kepala, pusing, kelemahan yang sangat, *ataxia* (gangguan dalam hal keseimbangan dan dalam bergerak), pupil yang mengecil, penglihatan yang kabur/gelap, otot yang bergerak-gerak, tremor, kadang-kadang kejang, ketegangan mental (*mental convulsion*), *incontinence* (gangguan syaraf yang mengatur refleks rektum dan kandung kemih), ketidaksadaran, *nausea*, muntah, kejang perut, diare, sesak dada, denyut jantung lambat. Sesak nafas, batuk (*productive cough*) kadang-kadang terjadi odema paru (sampai 12 jam sesudah keracunan), berkeringat, keluar lender dari hidung (*rhinorrhea*), keluar air mata (*tearing*), dan keluar ludah

terus. Keracunan yang berat dapat menyebabkan ketidaksadaran yang mendadak atau *toxic psychosis* yang menyerupai alkoholisme akut, *bradycardia* yang ekstrim dan *blocking* jantung juga dapat dijumpai. Depresi pernafasan disebabkan oleh pestisida dan juga pelarut hidrokarbon. Absorpsi yang berlangsung terus pada dosis yang intermediat (sedang) dapat menyebabkan penyakit menyerupai influenza yang ditandai oleh kelemahan anoreksia dan perasaan tidak enak badan (*malaise*) (Departemen Kesehatan RI, 1984).

Pestisida organofosfat mengakibatkan gangguan kesehatan baik akut maupun kronis. Efek pajanan akut pestisida organofosfat antara lain *acidosis*, *alkyl phosphate* dalam urin, anoreksia, *anoxia*, *aphasia*, *arreflexia*, *ataxia*, *cardiac (bradycardia/tachycardia, heart block)*, penghambatan enzim *cholinesterase*, penurunan CNS, koma, kebingungan, kejang, *cyanosis*, dermatitis, diare, pusing/vertigo, gangguan EEG dan EMG, gangguan mata (*miosis/mydriasis*, berkurangnya akomodasi, sakit mata, perubahan tekanan pada *retrobulbar*, robek, pandangan kabur atau gelap, *hyperemia* pada *konjunktiva*, katarak), gangguan saluran pencernaan (keram pada perut, radang, *hyperperistalsis*), berhalusinasi, sakit kepala, kerusakan hati, *hyperglycemia*, hipertensi/hipotensi (tekanan darah rendah/tinggi), *hyperthermia*, *incontinence/tenesmus*, *leucopenia*, pengecilan otot dan berkedut, mual, pucat, *paralysis*, *paresthesias*, *psychosis*, kerusakan ginjal, gangguan saluran pernafasan (*apnea*, *dyspnea*, *hypopnea*, *atelectasis*, bronchokonstriksi, sekresi pada *bronchopharyngeal*, sesak dada, batuk, *rales/ronchi*, mendengkur, edema pada paru-paru, kejang pada laring, *rhinorrhea*, *oronasal*, keluar buih), *salivation*, goncangan, *somnolence/insomnia*, berkeringat, muntah-muntah, lemas, dan kematian akibat kegagalan pernapasan (Hallenbeck, 1985).

Efek pajanan kronis sama dengan efek pada pajanan akut ditambah dengan gangguan pada lobus paru-paru. Selain itu, juga ditemukan efek pajanan kronis yang tergantung bahan aktifnya seperti terlihat pada tabel 2.4.

Tabel 2.4. Efek pajanan kronis pestisida organofosfat secara spesifik

Bahan Aktif	Efek Pajanan Kronis
<i>Azinphos Methyl</i>	Menyebabkan kanker (karsinogen)
<i>Bensulide</i>	Penurunan sel darah merah, penurunan hemoglobin, <i>SAP</i> , <i>SGOT</i> , peningkatan <i>SGPT</i> , splenomegali
<i>Carbophenothion</i>	Kerusakan prenatal
<i>Chlorfenvinphos</i>	Menyebabkan mutasi (<i>mutagenesis</i>), kerusakan <i>prenatal</i> , berdampak pada sistem reproduksi
<i>Crufomate</i>	Kelumpuhan (<i>Paralysis</i>)
<i>Cyanofenphos</i>	<i>Neuropathy (delayed, peripheral)</i>
DFP	<i>Neuropathy (delayed, peripheral)</i>
<i>Dichlorvos</i>	Menyebabkan kanker (<i>carcinogenesis</i>), pendarahan pada paru-paru, menyebabkan mutasi (<i>mutagenesis</i>)
<i>Dimethoate</i>	Menyebabkan kanker (<i>carcinogenesis</i>), menyebabkan mutasi (<i>mutagenesis</i>), kerusakan prenatal
<i>Disulfoton</i>	Kerusakan prenatal, kerusakan <i>splenic</i>
EPBP	<i>Neuropathy (delayed, peripheral)</i>
EPN	Pertumbuhan terlambat, <i>neuropathy (delayed, peripheral)</i> , kerusakan prenatal, <i>splenomegaly</i>
<i>Leptophos</i>	<i>Neuropathy (delayed, peripheral)</i>
<i>Malathion</i>	Kerusakan prenatal
<i>Merphos</i>	Kelumpuhan (<i>Paralysis</i>)
<i>Methidathion</i>	Kerusakan prenatal
<i>Mipafox</i>	<i>Demyelination</i> , kelumpuhan (<i>Paralysis</i>)
<i>Parathion</i>	Menyebabkan kanker (<i>carcinogenesis</i>), kerusakan prenatal
<i>Phosmet</i>	Kerusakan prenatal
<i>Phosphamidon</i>	Menyebabkan mutasi (<i>mutagenesis</i>)
<i>Pirimiphos-ethyl</i>	Kerusakan prenatal
<i>Pirimiphos-methyl</i>	Menyebabkan mutasi (<i>mutagenesis</i>)
<i>Ronnel</i>	Menyebabkan kanker (<i>carcinogenesis</i>), kerusakan prenatal berdampak pada sistem reproduksi
<i>Sulfotepp</i>	Pernafasan <i>Cheyne-Stokes</i>
<i>Tetrachlorvinphos</i>	Menyebabkan kanker (<i>carcinogenesis</i>), penurunan hemoglobin, kerusakan <i>postnatal</i> .
<i>Trichlorfon</i>	Menyebabkan kanker (<i>carcinogenesis</i>), <i>neuropathy (delayed, peripheral)</i> , kelumpuhan (<i>paralysis</i>), kerusakan prenatal berdampak pada sistem reproduksi

(Hallenbeck, 1985)

Sindrom *cholinergic* akut merupakan inisial tanda dan gejala paparan pestisida organofosfat. Sindrom ini menjadi tanda pada beberapa efek pestisida organofosfat seperti gangguan sistem peredaran darah (jantung), disfungsi otot, gangguan metabolisme, fungsi endokrin dan suhu; perubahan hormon dan enzim serta gangguan pankreas (Karalliedde,2001).

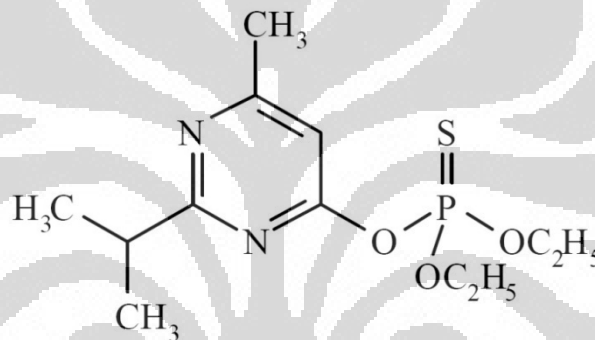
2.3. Pestisida Diazinon

2.3.1. Definisi

Insektisida diazinon pertama kali diperkenalkan pada tahun 1952. Diazinon dapat digunakan di rumah, kebun, dan untuk tanaman hias. Sementara itu, Diazinon pertama kali didaftarkan di Amerika pada tahun 1956 sebagai insektisida organofosfat, akarisida dan nematisida pada berbagai macam hama, untuk mengendalikan serangga dalam tanah dan hama pada buah-buahan, sayuran dan makanan ternak serta hasil panen (Sudarmo, 1991; Sastoutomo, 1992). Diazinon merupakan bahan sintetik dan tidak muncul secara alami di lingkungan (ATSDR, 1996).

Diazinon (CAS 333-41-5; NCI C08673) adalah nama yang direkomendasikan oleh British Standards Institution, the International Standardization Organization, dan Entomological Society of America untuk insektisida organofosfat, *0,0-diethyl 0-(2-isopropyl-6-methyl-4-pyrimidinyl) phosphorothioate*. Diazinon pertama kali dipasarkan pada tahun 1954 sebagai insektisida dan akarisida dan sudah digunakan sejak itu dalam bentuk pestisida bubuk maupun pestisida semprot di pertanian, dalam industri dan rumah (National Cancer Institute, 1979). Selain nama kimia, Diazinon juga memiliki nama dagang lain seperti Basudin, Dazzel, Diazide, Diazital, Diazol, Gardentox, Kayazinon, Kayazol, Knox-Out, Nedcidol, Nipsan, Nucidol, Sarolex, Spectracide, Dassitox, Topclip 40, Diazinon AG 500, *diethoxy-(6-methyl-2-propan-2-yl-pyrimidin-4-yl)oxy-sulfanylidene-phosphorane*, Sarolex, Diazol, Drawizon; *O,O-Diethyl O-(2-isopropyl-4-methyl-6-pyrimidinyl) phosphorothioate*, *Isopropylmethylpyrimidyl diethyl thiophosphate*; *O, O-Diethyl O-(2-isopropil-4-metil-pirimidin-il)-monotiofosato* (ITALIA N), Ektoband, KleenDok, *O-2-Isopropyl-4-methylpyrimidyl-O,O-diethyl phosphorothioate*, Diazajet, Dimpylat, Phosphorothioic acid; *O, O-diethyl O-(2-isopropyl-6-methyl-4-pyrimidinyl) ester*, Topclip Blue Shield; *O, O-Diethyl-O-(2-isopropyl-4-methyl-pyrimidin-6-yl)-monothiofosfaat* (DUTCH), *O,O-Diethyl O-(2-isopropyl-6-methyl-4-pyrimidinyl) thiophosphate*, Basudin 10 G; Antigal; *O,O-Diethyl O-(2-isopropyl-6-methyl-4-pyrimidinyl) phosphorothioate*, Diazitol, Phosphorothioic acid; *O,O-diethyl {O-[6-methyl-2-(1-methylethyl)-4-pyrimidinyl]}* ester; *O,O-Diethyl O-6-methyl-2-isopropyl-4-pyrimidinyl phosphorothioate*, Phosphorothioic

acid; *O,O*-diethyl *O*-[6-methyl-2- (1-methylethyl)-4-pyrimidinyl] ester, Galesan, Exodin, Cooper's Flystrike Powder, Dizictol, 4-Pyrimidinol, 2-isopropyl-6-methyl, *O*-ester dengan *O,O*-diethyl phosphorothioate, Delzinon, G-24480, Dimpylate; *O,O*-Diethyl *O*-(2-isopropyl-4-methyl-6-pyrimidyl) thionophosphate, Diazinone, Nedcidol, Disonex, Garden Tox, KFM Blowfly Dressing, Spectracide, Phosphorothioate; *O,O*-diethyl *O*-6- (2-isopropyl-4-methylpyrimidyl), Flytrol, Bazanon, Nucidol, Topclip Blue (Lookchem, 2012; Sudarmo, 1991). Di Indonesia diperdagangkan dalam pelbagai nama diantaranya Nilvar[®], Basudin[®], Brantasan[®], Mibas[®], dan Neocidol[®] (Sastoutomo, 1992). Rumus kimia diazinon terlihat pada gambar 2.3.



Gambar 2.3. Gambar Rumus Bangun Diazinon

2.3.2. Sumber, Jenis dan Karakteristik

Diazinon merupakan insektisida organofosfor dan memiliki penggunaan yang luas dalam membasmi berbagai macam hama seperti hama penghisap, hama pengunyah, dan hama pengganggu termasuk serangga yang hidup di dalam tanah. Target besar dalam penggunaan diazinon adalah pada hasil panen sayur-sayuran baik jenis dedaunan, buah, batang-batangan dan akar-akaran; buah musiman, padi, dan tanaman sejenis jagung. Penggunaan dalam jumlah kecil dilakukan pada buah berry, sereal, jeruk, anggur, jamur, tanaman kacang-kacangan, buah zaitun, dan gula bit (FAO,1999). Diazinon digunakan secara luas baik di pertanian maupun dalam lingkungan perkotaan sebagai pengendali hama seperti membasmi serangga-serangga di daun dan di dalam tanah seperti pengerek batang, ganjur dan wereng coklat tanaman padi, perusak daun pada jagung, kedelai dan kelapa,

pengerek batang dan pucuk pada kelapa, dan perusak daun kubis (Sastoutomo, 1992). Di lingkungan perkotaan, diazinon digunakan untuk pengendalian hama di luar rumah seperti semut, kutu, laba-laba dan tempayak (Scanlin, J dan Arleen Y. Feng, 1997). Di Amerika Serikat, Diazinon pertama kali dikembangkan sebagai insektisida dan nematosida non-sistemik yang digunakan untuk membasmi serangga tanah dan hama pada tanaman buah-buahan, kebun anggur, sayur-sayuran (seperti jagung, kentang), padi, tebu, pakan ternak, padang rumput, tembakau dan hasil panen hortikultura (Farm Chemical Handbook, 1993; Worthing dan Walker 1983 dalam ATSDR, 1996; WHO, 1998). Diazinon juga digunakan untuk mengendalikan kutu disekitar tempat pembuangan sampah, tanah, kebun binatang, tempat peternakan hewan, dan tempat-tempat lainnya dimana makanan dan kotoran hewan terkumpul (anonym, 1989; Williams et al, 1985 dalam ATSDR, 1996). Bentuk formulasi diazinon yang biasa ditemukan antara lain tepung, butiran (*granule/GR*), tepung yang dapat disuspensikan (*wettable powder/WP*), pelapis benih (*seed dressings*), larutan yang dapat diemulsikan (*emulsifiable solutions*), kandungan dalam bahan, pelapis bahan, konsentrasi terlarut, *flowable concentrates* dan larutan siap pakai (EPA, 2000).

Sifat-sifat kimia dan fisika yang ditemukan pada diazinon antara lain berdaya sebagai insektisida, formulasi yang digunakan biasanya 40% dan 50% WP, 4EC, 60% EC, debu, 14% butiran, 5% aerosol, memiliki titik didih 83-84 °C, berat molekul 304,3 dan derajat teknik warna larutan sebesar 90%, dan tidak berwarna. Diazinon mempunyai daya larut dalam air sebesar 40 ppm dan kelarutannya semakin tinggi dalam minyak petrol. Pada enam atom yang membentuk cincinnya dua diantaranya terdiri dari atom nitrogen (ATSDR, 1996; Sastoutomo, 1992, WHO, 1998).

Sebagai bahan aktif pembuatan pestisida, diazidon memiliki toksisitas yang digunakan untuk melemahkan target organismenya. Beberapa organisasi internasional melakukan klasifikasi toksisitas diazinon seperti *World Health Organization* (WHO), *Environmental Protection Agency* (US. EPA), *International Agency of Research on Cancer* (IARC) dan ACGIH. WHO mengklasifikasikan diazinon kedalam Kelas II “Moderately Hazardous” artinya memiliki toksisitas sedang, dengan LD₅₀ oral pada tikus (*rat*) yaitu 50-2000

mg/kg berat badan dan LD₅₀ dermal pada tikus (*rat*) yaitu 200-2000 mg/kg berat badan (WHO,2009). US EPA mengelompokkannya sebagai “Not Likely” yang artinya tidak mungkin karsinogenik bagi manusia (tidak terbukti karsinogenik pada uji eksperimental). IARC mengelompokkan diazinon sebagai Grup 4 “Probably not Carcinogen” artinya bahan kimia tersebut tidak bersifat karsinogen terhadap manusia (PAN,2012). Sedangkan ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienist) mengklasifikasikan diazinon kedalam kelompok A4 “Not Classifiable as a human carcinogen” (Toxnet,2012).

Toksisitas diazinon dapat dipengaruhi oleh bahan kimia lainnya. Beberapa bahan kimia dapat meningkatkan toksisitas diazinon dalam perannya sebagai tambahan. Organofosfat anticholinesterase dan karbamat dimungkinkan bersifat menambah potensi diazinon untuk menginduksi toksisitas *cholinergic*. Bahan kimia lainnya yang mempengaruhi toksisitas diazinon secara tidak langsung melalui pengaruhnya terhadap metabolisme diazinon pada enzim metabolis obat. Durasi dan intensitas aksi diazinon secara luas ditentukan oleh kecepatannya dimana diazinon tersebut mengalami metabolisme dalam tubuh oleh enzim oksidatif dan hidrolitik pada hati. Lebih dari 200 obat-obatan, insektisida, bahan karsinogen, dan bahan kimia lainnya yang diketahui menginduksi aktifitas enzim dalam metabolisme obat pada mikrosomal hati. Karakteristik aksi biologi bahan kimia tersebut sangat bervariasi. Namun, tidak ada hubungan antara aksi maupun strukturnya dengan kemampuannya dalam menginduksi enzim, kebanyakan penginduksi dapat larut dalam lemak pada pH fisiologisnya. Penginduksi-penginduksi pada sistem MFO (*Mixed Functions Oxidation*) termasuk beberapa kelas obat-obatan seperti *hypnotic* dan *sedatives* (barbiturates, ethanol); gas anestesi (methoxyflurane, halothane); stimulator sistem syaraf pusat (amphetamine); anticonvulsants (diphenylhydantoin); tranquilizers (meprobamate); antipsychotics (trifluromazine); agen hypoglycemic (carbutamide); agen anti-inflamasi (phenylbutazone); perelaksasi otot (orphenadrine); analgesik (aspirin,morfin), antihistamin (diphenhydramine); alkaloid (nikotin); insektisida (chlordane, DDT, BHC, aldrin, dieldrin, heptachlorepoxyde, pyrethrins); hormon steroid (testosteron, progesteron, cortisone) dan polisiklik aromatis hidrokarbon yang bersifat karsinogen (3-

methylcholanthrene,3,4-benzpyrene) (Klassen et al.,1986; William dan Burson 1985 et al. dalam ATSDR,1996). Demikian, eksposur terhadap beberapa enzim penginduksi bersamaan dengan atau setelah eksposur diazinon dapat menghasilkan percepatan bioaktifasi dalam pembentukan diazoxon yang lebih berpotensi menjadi anticholinesterase. Pertambahan toksisitas yang dimediasi oleh fenomena tersebut tergantung seberapa cepat diazoxon dihidrolis menjadi metabolit yang kurang beracun, sebuah proses yang juga dipengaruhi oleh enzim penginduksi. Dengan cara yang sama, eksposur yang bersamaan pada diazinon dan bahan yang mengandung enzim penghambat MFO (*Mixed Functions Oxidation*) (seperti karbon monoksida, ethylisocyanide; SKF 525A, halogen alkana, seperti CCl₄; alkene seperti vinil klorida, dan turunan *allelic* dan *acetylenic*) mungkin meningkatkan toksisitas diazinon melalui penurunan tingkat hidrolisis dealkilasi dan hidrosis pada keduanya, baik diazinon maupun diazinon teraktivasi (diazoxon) (William dan Burson, 1985 dalam ATSDR, 1996). Keseimbangan antara aktivasi dan detoksifikasi ditentukan signifikansi biologis interaksi bahan kimia tersebut dengan diazinon. Eksposur diazinon mungkin dipengaruhi oleh aksi cepat perelaksasi otot, *succinylcholine*, yang digunakan bersamaan dengan bahan anestesi. Aksi *succinylcholine* terpusat pada hidrolisisnya oleh serum cholinesterase. Karena serum cholinesterase secara kuat dihambat oleh diazinon (Davies dan Holub,1980b;Edson dan Noakes,1960; Klemmer et al,1978; William et al,1959), dimungkinkan bahwa pajanan bersamaan pada diazinon dimungkinkan menghasilkan perpanjangan aksi *succinylcholine* yang memicu perpanjangan paralisis otot (ATSDR,1996).

2.3.3. Jalur Pajanan ke dalam Tubuh

Perjalanan pestisida diazinon ke dalam tubuh manusia dapat melalui beberapa pajanan seperti layaknya pestisida lainnya yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Absorpsi melalui pajanan inhalasi, belum ditemukan penelitian terkait absorpsi setelah pajanan diazinon pada manusia atau hewan. Absorpsi secara pajanan oral, dapat terdeteksi pada penyerapan diazinon dalam saluran pencernaan (Poklis et al, 1980 dalam ATSDR, 1996). Absorpsi melalui pajanan dermal, masih jarang ditemukan (ATSDR, 1996).

Distribusi secara pajanan inhalasi, masih belum ditemukan pengkajian distribusi setelah pajanan diazinon pada manusia atau hewan. Distribusi secara pajanan oral, menemukan bahwa ditemukan pestisida diazinon dalam isi perut, darah, empedu, jaringan lemak, hati, otak, dan ginjal (Poklis et al, 1980 dalam ATSDR, 1996). Distribusi melalui pajanan dermal, masih jarang ditemukan (ATSDR, 1996).

Diethylthiophosphate (DETP), adalah metabolit diazinon yang pernah ditemukan pada sampel air urin dari pekerja penyemprot pestisida yang terpajan pestisida diazinon melalui inhalasi (Weisskopf et al, 1988 dalam ASTDR, 1996). Beberapa metabolit yang ditemukan urin manusia akibat pajanan oral antara lain monoethyl phosphate, diethyl phosphate, diethyl phosphorothioate dalam urin (Klemmer et al, 1978 dalam ATSDR, 1996). Sedangkan pajanan oral pada tikus percobaan, ditemukan metabolit berupa *2-isopropyl-4-methyl-6-hydroxypyrimidine* dan *diethyl phosphate (diazoxon)* atau *diethyl phosphothiorate* (Machin et al, 1975 dalam ATSDR, 1996). Pada pajanan secara dermal, belum ditemukan penelitian tentang metabolisme diazinon akibat paparan dermal pada manusia maupun hewan (ATSDR, 1996).

Penelitian tentang ekskresi pajanan inhalasi pestisida diazinon belum ditemukan pada hewan dan manusia. Pada beberapa percobaan pemajanan diazinon pada tikus secara oral, ditemukannya metabolit pada ekskresi seperti pada urin dan feses (Mucke et al, 1970; Mount, 1984 dalam ATSDR, 1996). Pada penelitian ekskresi akibat pajanan dermal ditemukan adanya metabolit dalam urin manusia (Wester et al, 1993 dalam ATSDR, 1996).

Hubungan diazinon dengan pajanan akut pada manusia selama atau setelah penggunaan pestisida dapat ditemukan. Diazinon dan metabolit terbanyaknya (diazoxon), secara signifikan memiliki toksisitas akut pada manusia. Jalur pajanan utama pada masyarakat umum adalah melalui pajanan dermal selama penjualan senyawa diazinon dan penggunaannya sebagai pengendali hama di rumah tangga serta melalui inhalasi dari udara selama penggunaan maupun setelah penggunaan. Pajanan dermal dimungkinkan lebih signifikan pada masyarakat yang menggunakan pestisida di rumah maupun di kebun. Pajanan diazinon juga dapat berasal dari pencernaan (ingesti) yang berasal dari makanan dan air yang

terkontaminasi. Paparan terbesar pada individu ditempat kerja, terutama terjadi pada proses produksi diazinon di pabrik dan pada saat penggunaannya di pertanian, pada saat penjualannya, dan penggunaannya dalam pengendalian hama serta pada tempat pembuangan akhir diazinon (ATSDR, 1996).

2.3.4. Biomarker Diazinon

Biomarker adalah molekul biologis yang ditemukan dalam darah, cairan dalam tubuh lainnya, atau jaringan yang merupakan pertanda dari terjadinya proses normal atau abnormal, atau tanda dari suatu kondisi atau penyakit. Biomarker dapat digunakan untuk melihat seberapa baik tubuh merespon pengobatan pada penyakit atau kondisi tertentu (National Cancer Institute, 2012). Biomarker juga sering disebut molekul marker dan molekul penanda (*signature molecule*). Biomarker adalah kejadian yang dapat terukur dalam system biologi seperti tubuh manusia dan terdiri dari :

- a. *Biomarker Exposure* yaitu konstituen atau metabolit yang diukur dalam cairan biologis atas jaringan yang memiliki potensi untuk berinteraksi dengan makromolekul biologis, kadang-kadang dianggap sebagai ukuran dosis internal, seperti : Pb dalam darah, 1-OHP dalam urin (British American Tobacco, 2012a).
- b. *Biomarker Effect* yaitu indikator biologis dari respon tubuh terhadap paparan dan menunjukkan awal perubahan subklinis , yang jika berkelanjutan dapat memiliki konsekuensi patologis, seperti: DNA *Adducts*, Metallothionein (British American Tobacco, 2012b).
- c. *Biomarker Susceptibility* (karakteristik khusus fisik, kimia, genetik, atau perilaku seseorang yang dapat membuatnya lebih mungkin mengalami kesakitan oleh agen biologis atau kimia. Karakteristik ini dapat meningkatkan jumlah bahan kimia atau agen biologis dalam tubuh atau meningkatkan suatu bahan kimi yang menyebabkan kerusakan pada tubuh mereka), seperti : DNA *Repair Enzyme* (EHP, 2012).

Biomarker Exposure (Biomarker Paparan) diazinon dapat ditemukan pada urin, feses, dan darah. Diazinon secara cepat diserap dari saluran pencernaan dan didistribusikan secara luas pada tubuh manusia (Poklis et al, 1980 dalam ATSDR, 1996) dan hewan (Janes et al.,1973; Mucke et al.,1970 dalam ATSDR, 1996).

Tidak ditemukan penelitian bahwa diazinon diekskresikan dalam urin tanpa adanya perubahan (Mucke et al.,1970 dalam ATSDR,1996). Diazinon mengalami biotransformasi menjadi berbagai macam metabolit yang dapat dideteksi dalam urin dan feses hewan yaitu *2-isoprophyl-4-methyl-6-hydroxypyrimidine*, *diethyl phosphosphorothioic acid*, dan *diethyl phosphoric acid* (Aizawa,1989; Iverson et al.,1975; Machin et al.,1975; Mount,1984; Mucke et al,1970; Yang et al.,1971 dalam ATSDR,1996) sedangkan *diethyl phosphosphorothiotic acid* dan *diethyl phosphoric acid* telah terdeteksi pada urin pengguna pestisida diazinon (Maizlish et al,1987 dalam ATSDR,1996). Analisis pada sampel darah ditemukan adanya metabolit diazinon, walaupun hanya *2-isoprophyl-4-methyl-6-hydroxypyrimidine*. Sebagaimana dikatakan bahwa diazinon secara cepat dimetabolisir dan diekskresikan dari tubuh, analisis metabolit pada urin dan feses bermanfaat untuk mengevaluasi pajanan diazinon (ATSDR,1996).

Biomarker Effect (Biomarker Efek) pada diazinon pada manusia terlihat dari aktifitas penghambatan cholinesterase. Bentuk yang terlihat pada cholinesterase darah berupa *acetylcholinesterase* dalam sel darah merah dan serum *cholinesterase* (kadang-kadang disebut sebagai *pseudocholinesterase* atau *butyrylcholinesterase*) dalam plasma. *Acetylcholinesterase* dalam sel darah merah manusia mengidentifikasi adanya enzim di jaringan syaraf (target utama diazinon) sedangkan serum *cholinesterase* belum diketahui fungsi fisiologisnya. Penghambatan pada kedua bentuk *cholinesterase* dihubungkan dengan pajanan diazinon pada manusia dan hewan (Coye et al.1987; Edson dan Noakes,1960; Soliman et al, 1982 dalam ATSDR,1996). Penghambatan pada *cholinesterase* sel darah merah, serum maupun pada keseluruhan darah dimungkinkan sebagai penanda pajanan diazinon. Penghambatan *cholinesterase* bukan merupakan biomarker efek yang spesifik untuk pajanan diazinon, tetapi hanya mengindikasikan efek dan tidak berguna untuk analisis dosimetri. Hal ini dikarenakan penghambatan *cholinesterase* merupakan hal yang umum terjadi pada senyawa *anticholinesterase* seperti organofosfat (termasuk diazinon) dan karbamat. Pada beberapa penelitian, aktifitas serum *cholinesterase* dilaporkan sebagai penanda yang lebih spesifik untuk pajanan diazinon daripada *acetylcholinesterase* sel darah merah (Endo et al.,1988; Hayes et al.,1980 dalam

ATSDR,1996). Sebagai bentuk kombinasi dengan tingkat aktifitas *cholinesterase*, manifestasi keracunan diazinon secara klinis yang dicirikan dalam bentuk kumpulan tanda dan gejala *cholinergic* (termasuk pusing, letih, *trachycardia* atau *bradycardia*, miosis, dan muntah-muntah) (Bichile et al.,1983; Dagli et al.,1981; Hata et al.,1986; Kabrawala et al.,1965; Klemmer et al., 1978; Reichert et al.,1997; Wadia et al.,1974; Wedin et al.,1986) berguna untuk dijadikan biomarker efek dalam mengidentifikasi korban keracunan diazinon. Manifestasi ini juga tidak spesifik untuk diazinon dikarenakan juga pada umumnya terjadi pada senyawa anticholinesterase (seperti organofosfat dan karbamat) (ATSDR,1996).

Biomarker Susceptibility pada diazinon ditandai dengan kerentanan populasi yang berbeda dalam respon terhadap diazinon walaupun terpapar dengan diazinon pada kadar dan lingkungan yang sama. Hal ini dapat terjadi karena faktor genetik, tahap perkembangan, umur, kesehatan dan status gizi (termasuk pola makan yang dapat meningkatkan kerentanan seperti makan yang tidak konsisten dan kekurangan gizi) dan histori dengan zat pemajan lain seperti merokok. Parameter ini dapat menimbulkan penurunan fungsi detoksifikasi dan proses ekskresi (terutama hati, ginjal dan saluran pernafasan) atau keberadaannya yg dapat mengganggu fungsi organ (termasuk efek dalam pembersihan dan perubahan metabolit). Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa penurunan fungsi organ dan populasi usia muda dengan organ yang sedang berkembang dan belum matang secara umum lebih mudah terserang daripada orang dewasa yang sehat (ATSDR,1996). Sebagian besar toksisitas diazinon, seperti toksisitas *xenobiotic* lainnya yaitu dipengaruhi oleh tingkat metabolik biotransformasi yang dapat menghasilkan zat yang kurang maupun lebih berbahaya. Oleh karena itu, metabolisme xenobiotik sangat berperan (Klassen et al,1986 dalam ATSDR,1996). Penelitian pada hewan percobaan menunjukkan kelaparan dapat menurunkan aktifitas enzim mikrosomal hati (P-450) dan menandakan kehilangan enzim protein. Oleh karena itu, kekurangan protein dapat meningkatkan toksisitas diazinon (Boyd dan Carsky,1969 dalam ATSDR,1996). Faktor keturunan juga dapat berkontribusi terhadap sensitifitas diazinon seperti *atypical serum*

cholinesterase dan *congenital low plasma* (Davies dan Holub,1980b; Edson dan Noakes, 1960; Klemmer et al 1978; Williams et al.1959 dalam ATSDR,1996).

2.3.5. Dampak terhadap Manusia, Mamalia lainnya dan Lingkungan

2.3.5.1. Dampak terhadap Manusia

Diazinon termasuk ke dalam kelompok pestisida organofosfat sehingga memiliki gejala keracunan yang umumnya hampir sama yaitu air liur berlebihan, keringat, *rhinorrhea*, robek (*tearing*), otot berkedut, lemah, tremor, inkoordinasi, sakit kepala, pusing, mual, muntah, kram pada perut, diare, penurunan pernafasan, sesak di dada, mengi, batuk produktif, cairan di paru-paru, *pin-point pupils*, kadang-kadang dengan penglihatan kabur atau gelap dan penghambatan *cholinesterase*. Pada kasus yang parah, sering ditemukan adanya kejang, inkontinensia, depresi pernafasan, dan kehilangan kesadaran (PAN,2012).

Diazinon dalam tubuh dapat memiliki efek yaitu penghambatan *acetylcholinesterase* pada sistem syaraf pusat dan tepi. Penghambatan ini menyebabkan rangsangan baik sedang atau berat pada *cholinergic fiber* dalam ujung syaraf post-ganglionic parasimpatic, pertemuan neuromuscular pada otot rangka, dan sel pada sistem syaraf pusat sehingga menghasilkan hiperpolarisasi dan *receptor desensitization*. Aksi *cholinergic* termasuk terjadi pada organ (jantung, pembuluh darah, kelenjar sekresi) dan merupakan hasil dari efek *muscarinic*. Efek *muscarinic* termanifestasi dalam bentuk miosis, pelebaran kelenjar sekresi (kelenjar ludah, kelenjar lakrimasi, kelenjar selaput lendir pada hidung), kemuakan, inkontinensi urinaria, muntah-muntah, kesakitan pada perut, diare, bronkokonstriksi atau bronkospasma, peningkatan bronkosekresi, pelebaran pembuluh darah, *bradycardia* dan tekanan darah rendah. Efek nikotinic menyebabkan akumulasi *acetylcholine* pada pertemuan otot rangka, dan pada ujung saraf simpatik *preganglionic*. Efek nikotinic termanifestasi kedalam bentuk otot, *muscular fasciculations*, lemas, *mydriasis*, *tachycardia*, dan tekanan darah tinggi. Efek pada sistem saraf pusat menyebabkan akumulasi *acetylcholine* pada beberapa korteks, subkorteks, dan saraf sumsum tulang belakang (terutama pada korteks cerebral, hippocampus, dan sistem *extrapyramidal motor*). Efek sistem saraf pusat termanifestasi dalam bentuk depresi pernafasan, kegelisahan, insomnia, sakit kepala, keresahan, tekanan darah, kebingungan, kehilangan

konsentrasi, apatis, *drowsiness*, ataksia, tremor, *convulsion*, dan koma (Klassen et al 1986; William and Burson, 1985 dalam ATSDR, 1996).

Pajanan diazinon dapat menyebabkan gangguan pada neurological yang disebut dengan penghambatan cholinesterase. Gejalanya terdiri dari kekejangan otot, kebingungan, pusing, serangan, muntah-muntah, diare, koma, dan kematian (EPA, 2004b). Pajanan diazinon dapat merusak hati dan pankreas, diabetes dan non-Hodgkins lymphoma (berbentuk kanker) (Cantor et al, 1992 dalam ATSDR, 1996). Bayi yang terpajan organofosfat seperti diazinon sebelum lahir akan memiliki masa periode masa kehamilan lebih pendek, berat badan rendah, berukuran pendek, penurunan lingkaran kepala dan penghambatan dalam perkembangan saraf (EPA, 2007).

Untuk membantu tenaga kesehatan masyarakat, *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (1996) melakukan pengelompokan efek kesehatan paparan diazinon (baik dengan rute pajanan inhalasi, oral dan dermal) yang terdiri dari kematian, efek sistemik (saluran pernapasan, darah, otot rangka, hati, ginjal, kelenjar hormon, sistem penglihatan, dan berat badan), efek imunologi, efek neurologi, efek reproduksi, efek dalam masa perkembangan, genotoksik dan karsinogenitas. Selain itu, ditetapkan pula masa pajanan seperti periode akut (14 hari atau kurang), sedang (15-364 hari) dan kronis (365 hari atau lebih) (ATSDR,1996).

Efek kematian akibat pajanan inhalasi diazinon tunggal belum pernah dilaporkan tetapi kematian yang diakibatkan oleh campuran insektisida yang terdiri dari diazinon dan malathion serta insektisida anticholinesterase lainnya pernah dilaporkan. Seorang laki-laki meninggal akibat jantung yang berhenti, walaupun mendapatkan terapi *atropine* hal ini terjadi setelah menghirup formula pestisida yang mengandung diazinon dan malathion (Wecker et al.,1985 dalam ATSDR,1996). Secara umum, kematian akibat paparan campuran diazinon dikarenakan kegagalan pernafasan dan berhentinya jantung secara mendadak (Limaye dalam ATSDR,1996).

Efek sistemik seperti efek pada pernafasan, kardiovaskular, saluran pencernaan, darah, hati, ginjal, kelenjar hormon, penglihatan dan efek pada berat badan akibat pajanan inhalasi diazinon belum ada penelitian (ATSDR,1996). Efek

sistemik pajanan oral yang ditemukan pada pajanan akut diazinon dan penelitian pada hewan percobaan menunjukkan adanya gangguan pernafasan, kardiovaskular, saluran pencernaan, sistem peredaran darah, dan kelenjar pankreas. Efek ini diakibatkan penghambatan acetylcholinesterase paparan diazinon dosis tinggi pada manusia dan hewan laobaratorium.

Efek pada sistem imunologi dan limfa manusia pada pajanan oral ditemukan adanya tanda seperti gangguan pada limpa (Limaye,1966 dalam ATSDR,1996). Penelitian efek lainnya sering ditemukan pada hewan percobaan dan masih jarang ditemukan pada manusia.

Efek pada neurologi (sistem syaraf) dikarenakan diazinon merupakan organofosfat *anticholinesterase* yang menghambat *achetylcholinesterase* pada sistem syaraf pusat dan sistem syaraf tepi. Penghambatan *achetylcholinesterase* menghasilkan penimbunan acetylcholine pada reseptor *muscarinic* dan reseptor *nicotinic* yang mengakibatkan efek pada sistem syaraf pusat dan sistem syaraf tepi. Efek ini biasanya muncul beberapa menit hingga 24 jam setelah paparan, tergantung lamanya pajanan. Kebanyakan laporan insiden efek ini pada manusia termasuk dilingkungan kerja diakibatkan pajanan secara inhalasi, meskipun juga dimungkinkan terjadi melalui dermal (ATSDR,1996).

Penelitian efek terhadap sistem reproduksi pada manusia baik secara pajanan oral, inhalasi dan dermal belum ditemukan. Tetapi, pada hewan percobaan ditemukan adanya efek terhadap sistem reproduksi akibat paparan diazinon seperti pengecilan testis dan pemberhentian proses spermatogenesis (ATSDR,1996).

Efek dalam masa perkembangan adalah munculnya gangguan pada proses perkembangan organisme dikarenakan paparan bahan kimia maupun turunannya selama perkembangan *pre-natal* maupun *postnatal* hingga masa dewasa seperti perkembangan seksual. Efek gangguan perkembangan dapat dideteksi pada beberapa titik kehidupan organisme (ATSDR,1996).

Efek Genotoksisitas (Genotoxicity) adalah efek buruk pada materi genetik (DNA) pada sel hidup, saat replikasi sel, dan berakhir dengan mutagenitas atau karsinogenitas. Genotoksisitas dihasilkan dari reaksi dengan DNA yang dapat diukur baik secara biokimia atau tes dalam jangka pendek serta berakhir dengan kerusakan DNA (Hodson,2004). Dalam suatu penelitian, pajanan kronis di

lingkungan kerja oleh beberapa insektisida termasuk diazinon berhubungan terhadap insiden penyimpangan kromosom dan pertukaran hasil pembelahan kromatid di limfosit darah tepi dibandingkan dengan populasi yang tidak terpapar (De Ferrari et al.1991; Kiraly et al. 1979; See et al.1990 dalam ATSDR,1996).

Efek Karsinogenitas (*Carcinogenesis*) adalah proses yang meliputi perubahan sel normal menjadi sel neoplastik dan berkembang lebih lanjut menjadi tumor. Proses ini dapat disebabkan oleh bahan kimia tertentu, virus tertentu, atau radiasi (Hodson,2004). Beberapa penelitian epidemiologi melaporkan bahwa adanya peningkatan insiden kanker pada manusia yang secara bersamaan maupun secara sekuen terpapar sejumlah insektisida termasuk diazinon. Oleh karena itu tidak ada kemungkinan terjadi kanker yang secara eksklusif diakibatkan diazinon baik melalui inhalasi, oral dan dermal (ATSDR,1996). Beberapa organisasi mengategorikan diazinon sebagai bahan non karsinogenik. IARC (*International Agency for Research on Cancer*) mengelompokkan diazinon sebagai Grup 4 (*probably not carcinogen*) artinya bahan kimia tersebut tidak bersifat karsinogen terhadap manusia. Sedangkan US EPA mengelompokkannya sebagai “Not Likely” yang artinya tidak mungkin karsinogenik bagi manusia (tidak terbukti karsinogenik pada uji eksperimental) (PAN,2012).

2.3.5.2. Dampak terhadap Mamalia Lainnya

Pada beberapa penelitian paparan diazinon terhadap mamalia lainnya (tikus dan lainnya) yang dikumpulkan oleh *National Cancer Institute*, ditemukan beberapa paparan yang dapat menyebabkan efek pada hewan percobaan tersebut. Bruce et al (1955) menemukan efek akut diazinon pada oral LD adalah 250 mg/kg dan 285 mg/kg pada tikus (*rats*) Sherman jantan dan betina, berturut-turut (Gaines, 1969), 100-150 mg/kg pada tikus (*rats*) jantan alibino dan 82 mg/kg dalam tikus (*mice*) jantan albino. Bruce et al (1955) juga menemukan efek toksik diazinon terhadap penghambatan cholinesterase terdiri dari penelitian tikus (*rat*) albino yang diberikan 100 ppm diazinon selama 4 minggu mengalami pengurangan aktifitas cholinesterase pada sel darah merah, dan pada pemberian 1000 ppm tikus (*rats*) selama 4 minggu menyebabkan pengurangan aktifitas cholinesterase pada sel darah merah dan otak. Matsumura (1975) menemukan bahwa toksisitas akan meningkat melalui perubahan metabolisme pada oksigen

analog. Eto (1974) menambahkan bahwa penurunan terutama pada mamalia, dapat terjadi melalui hidrolisis ester pirimidin pada diazinon, diazoxon, atau hydroxydiazinon (National Cancer Institute, 1979).

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1996) juga melakukan pengelompokan efek paparan diazinon pada hewan percobaan termasuk mamalia seperti tikus (*mice, rat, mouse*) kelinci, anjing dan hewan percobaan lainnya. Efek yang dikelompokkan baik dengan rute pajanan inhalasi, oral dan dermal terdiri dari kematian, efek sistemik (saluran pernapasan, darah, otot rangka, hati, ginjal, kelenjar hormon, sistem penglihatan, dan berat badan), efek imunologi, efek neurologi, efek reproduksi, efek dalam masa perkembangan, genotoksik dan karsinogenitas. Selain itu, ditetapkan pula masa pajanan seperti periode akut (14 hari atau kurang), sedang (15-364 hari) dan kronis (365 hari atau lebih) (ATSDR,1996).

2.3.5.3. Dampak terhadap Lingkungan

Diazinon dapat masuk ke lingkungan selama proses produksi dalam pabrik, tetapi kebanyakan kontaminasi diazinon berasal dari pertanian dan penggunaan di rumah tangga untuk pengendalian serangga. Diazinon seringkali disemprotkan pada hasil panen dan tanaman, berupa partikel yang sangat kecil yang kemungkinan terbang dari ladang sebelum jatuh ke tanah. Penelitian belum memperlihatkan efek kesehatan pada manusia akibat kontaminasi pada udara disekitar ladang dimana diazinon digunakan. Setelah penggunaan diazinon, dimungkinkan dapat ditemukan pada tanah, permukaan air (seperti sungai dan kolam), dan permukaan tanaman. Diazinon pada permukaan tanah dan tanaman dimungkinkan juga dialirkan ke permukaan air oleh air hujan. Lebih dari 25% diazinon yang digunakan, dapat kembali ke udara dimana diazinon tersebut digunakan. Di lingkungan, diazinon secara cepat dipecah menjadi berbagai zat kimia lainnya. Bergantung pada kondisi tanah dan air, waktu paruh yang dibutuhkan diazinon untuk pecah menjadi zat-zat kimia lainnya antara satu jam dan 2 minggu. Diazinon dapat berpindah melalui tanah dan mencemari air tanah (air dibawah permukaan seperti air sumur). Diazinon secara cepat dipecah pada kebanyakan hewan yang memakannya. Ini berarti bahwa kimia ini tidak

dimungkinkan menimbulkan tingkat bahaya yang tinggi pada hewan atau hasil tanaman yang kita makan (ATSDR, 1996).

Diazinon mengalami hidrolisis kimia secara cepat dalam kondisi asam maupun basa. Hidrolisis basa menghasilkan degradasi yang lengkap diazinon menjadi garam basa berupa *diethylthiophosphoric acid* dan *2-isopropyl-4-methyl-6-hydroxypyrimidine* dimana kurang beracun dibandingkan diazinon. Hidrolisis asam pada air berlebih menghasilkan produk hidrolisis yang sama dengan hidrolisis pada kondisi basa. Namun, pada medium asam dengan air yang terbatas, dapat menghasilkan zat yang berbahaya yaitu *tetraethyl dithio* dan *thiopyrophosphates*. Tanpa pengendalian yang hati-hati, hidrolisis asam pada diazinon dapat menghasilkan berbagai zat kimia, dimana kebanyakan dapat memiliki toksisitas yang sama maupun melebihi diazinon (HSDB 1996; IRPTC,1985; Sovocool et al., 1981 dalam ATSDR, 1996). Untuk pembuangan hingga menghilang, diazinon dalam jumlah besar seharusnya diinsinerasi dalam unit dengan *effluent gas scrubbing* , sedangkan hidrolisis terkendali atau teknik bioremediasi dapat digunakan pada diazinon dalam jumlah kecil (IRPTC,1985 dalam ATSDR,1996).

Agency For Toxic Substances and Disease Registry (1996) mengumpulkan beberapa hasil penelitian terkait keberadaan diazinon dalam lingkungan. Diazinon ditemukan sebagai bagian dari lingkungan. Dalam waktu yang cukup, diazinon akan mengalami degradasi oleh proses biotik dan abiotik sehingga bentuk senyawa aslinya (diazinon) tidak ditemukan. Diazinon telah terdeteksi dalam atmosfer dan bentukan oksigen analognya (diazoxon) juga terdeteksi. Ratio antara pembentukan *oxon* dan *thion* dari 0,056 hingga 7,1 ; tetapi pada umumnya kurang dari 0,4 (Glotfelly et al, 1990 a dalam ATSDR, 1996). Dalam penelitian penggunaan diazinon di Central Valley of California, Seiber et al. (1993) melaporkan bahwa selama waktu di siang hari, rata-rata rasio dari *oxon* ke *thion* dalam atmosfer adalah 0,52 sedangkan rasio pada malam hari adalah 0,10. Diazinon dapat diubah menjadi diazoxon di atmosfer melalui radiasi ultraviolet (Aizawa,1989 dalam ATSDR,1996). Perkiraan waktu paruh reaksi fase uap diazinon dengan radikal *hydroxyl* mendekati 4 jam (SRC,1995 dalam ATSDR,

1996). Diazinon dapat berpindah dalam jarak sedang dalam udara dari titik penggunaannya (Zabik dan Seiber, 1993 dalam ATSDR, 1996).

Pada tahun 2000, US-EPA memperkenalkan *Integrated Environmental Risk Characterization for Diazinon* yang menyediakan ringkasan masalah lingkungan akibat penggunaan diazinon. Permasalahan lingkungan utama akibat penggunaan diazinon yang dibahas adalah kematian burung, pencemaran dipermukaan aliran air, dan dampaknya terhadap spesies di perairan. Hal ini merupakan permasalahan yang berarti karena lebih dari 6 juta pound diazinon digunakan setiap tahunnya di Amerika Serikat, dengan 75% digunakan untuk tujuan non-pertanian seperti penggunaan diluar rumah dan perusahaan penyedia jasa pemotongan rumput (TDC Environmental, 2001).

2.3.6. Batas Paparan dan Alat Pelindung Diri

ATSDR menggunakan MRLs (Minimal Risk Levels) untuk mengevaluasi toksisitas diazinon (ATSDR, 1996). MRLs adalah perkiraan paparan pada manusia setiap hari oleh zat berbahaya tanpa adanya risiko yang menghasilkan efek non kanker selama durasi pajanan tertentu (ATSDR, 2012a). MRLs untuk diazinon secara detail ditampilkan pada Lampiran 10 Minimal Risk Level (MRLs) Diazinon oleh ATSDR FAO bekerjasama dengan WHO menetapkan ADI (*Acceptable Daily Intake*) dalam *Joint Meeting on Pesticide Residue* (JMPR) tahun 2006 (FAO, 2006). ADI adalah perkiraan dari jumlah zat dalam makanan dan/atau air minum berdasarkan berat badan, yang dapat tertelan setiap hari selama seumur hidup tanpa adanya risiko kesehatan pada konsumen yang didasarkan pada fakta yang diketahui saat evaluasi. Hal ini biasanya dinyatakan dalam milligram bahan kimia per kilogram berat badan (Anonim, 2012). Analisis risiko jangka panjang dinilai dengan menggunakan MRLs yang direkomendasikan dan STMRs yang diperkirakan dalam pertemuan. Selain itu, juga digunakan IEDIs (International Estimated Daily Intakes) dalam analisis risiko. IEDIs dihitung dengan mengalikan konsentrasi residu (STMRs, STMR-Ps atau MRL) oleh rata-rata harian per kapita konsumsi yang diperkirakan pada tiap-tiap komoditi pada 13 GEMS/*Food Consumption Cluster Diets*. IEDIs menunjukkan presentase dari ADI untuk manusia dengan berat-badan 55kg atau

60 kg, tergantung dengan cluster dietnya. Rincian detail analisis risiko jangka panjang pada diazinon terlihat pada Lampiran 9. Analisis Risiko Jangka Panjang oleh FAO dan WHO. EPA melakukan kajian risiko diazinon dengan menggunakan NOEL (*No Observed Effect Level*) dan LOEL (*Lowest Observed Effect Level*) (EPA,2000). NOEL adalah tingkat dosis tertinggi bahan kimia yang diberikan pada uji toksisitas, tidak menimbulkan efek yang dapat diamati pada hewan uji. NOEL digunakan pada suatu bahan kimia dengan jalur dan durasi yang bervariasi serta dampak buruknya (sebagai indikator toksisitas). NOEL pada spesies yang sensitif dan indikator yang paling spesifik biasanya digunakan untuk pembuatan regulasi. Efek terkadang berupa efek samping dan nilai ini disebut dengan NOAEL (*No Observed Adverse Effects Level*) (Hodson,2004). Sedangkan LOEL adalah konsentrasi atau jumlah zat terendah, yang ditemukan melalui percobaan atau pengamatan, yang menyebabkan perubahan merugikan pada morfologi, kapasitas fungsional, pertumbuhan, perkembangan, atau usia hidup organism yang menjadi sarannya dari kondisi normal hingga terpajan (IUPAC,2006). NOEL dan LOEL diazinon yang dipublikasi EPA dapat dilihat pada Lampiran 7. Overview of Diazinon Revised Risk Assesment oleh EPA dan Lampiran 8. Toksikology of Diazinon oleh EPA.

Dalam penggunaan pestisida diazinon, harus dilakukan secara hati-hati dan aman sehingga dapat mengurangi risiko toksisitasnya. Alat pelindung diri merupakan salah satu alternatif dalam penggunaan pestisida secara aman. Alat pelindung diri yang sering digunakan dalam penggunaan pestisida organofosfat termasuk diazinon antara lain pakaian sekujur tubuh yang dilengkapi dengan perlengkapan pernafasan untuk menghindari kontak pada kulit dan pajanan secara inhalasi, menggunakan pelindung mata untuk menghindari pajanan melalui mata, menyiapkan air pembasuh mata pada tempat yang sering terjadi pajanan diazinon, fasilitas untuk membersihkan seluruh badan pada tempat kerja yang berisiko tinggi (Toxnet,2012) . Beberapa metode yang direkomendasikan ATSDR (1996) dalam mengurangi efek toksik diazinon antara lain mengurangi absorpsi maksimum akibat eksposur, mengurangi beban tubuh, dan mengurangi efek toksik dengan mengganggu mekanisme diazinon yang dapat menghasilkan bahan yang lebih toksik (ATSDR,2012).

2.3.7. Organisasi-Organisasi Pengkaji Diazinon

2.3.7.1. World Health Organization (WHO)

World Health Organization atau yang sering disingkat dengan WHO adalah badan kesehatan dunia yang bertugas untuk mengatur dan mengkoordinasikan di bidang kesehatan dalam naungan sistem Perserikatan Bangsa-Bangsa (PBB). WHO bertanggungjawab untuk memegang kepemimpinan dalam permasalahan kesehatan global, membentuk agenda riset kesehatan, menentukan norma dan standar, melontarkan kebijakan berdasarkan fakta, menyediakan dukungan teknis bagi negara-negara dan melakukan monitoring dan penilaian tren kesehatan (WHO, 2012).

Pada tahun 1998, WHO bekerjasama dengan *United Nations Environment Programme* (UNEP), dan *International Labour Organization* (ILO) membuat laporan kajian khusus terkait diazinon yaitu *Environmental Health Criteria 198*. Laporan ini merupakan kumpulan pandangan dari kelompok ahli internasional dan tidak menunjukkan keputusan maupun pernyataan dari *United Nations Environment Programme* (UNEP), *International Labour Organization* (ILO) dan *World Health Organization* (WHO). Secara garis besar, laporan ini berisi informasi terkait toksisitas diazinon, efek diazinon, pajanan di lingkungan dan pajanan di tempat kerja. Kerjasama ketiga organisasi tersebut dalam naungan *International Programme on Chemical Safety* (IPCS). Tugas utama dari IPCS adalah membawa dan menyebarkan hasil evaluasi dari dampak kimia pada kesehatan manusia dan kualitas lingkungan. Aktifitas pendukungnya antara lain pengembangan riset epidemiologi, percobaan di laboratorium, dan metode analisis risiko sehingga dapat menghasilkan hasil perbandingan secara internasional, dan mengembangkan sumber daya manusia dalam bidang toksikologi. Aktifitas lainnya adalah pengembangan untuk mengetahui kecelakaan kimia, koordinasi pengujian di laboratorium dan penelitian epidemiologi, dan peningkatan riset terkait mekanisme biologi terhadap bahan kimia (WHO, 1998). Selain itu, WHO bekerjasama dengan FAO menetapkan ADI (*Acceptable Daily Intake*) untuk diazinon dalam *Joint Meeting on Pesticide Residue* (JMPR) tahun 2006 (FAO,2006).

2.3.7.2. Food and Agricultural Organization (FAO)

Food and Agricultural Organization (FAO) adalah badan internasional yang menangani pangan dan pertanian di dunia. Amanat pendirian FAO adalah untuk mencapai ketahanan pangan dan menyakinkan bahwa setiap orang mendapatkan akses yang cukup atas makanan berkualitas tinggi sehingga aktif dalam beraktivitas dan hidup sehat. Sementara, beberapa tujuan FAO antara lain mencapai tingkat gizi, meningkatkan produktifitas pertanian, kehidupan yang lebih baik bagi masyarakat pedesaan, dan berkontribusi dalam pertumbuhan perekonomian dunia (FAO, 2012).

Salah satu bentuk kegiatan FAO dalam bidang pestisida adalah mengadakan kegiatan *Joint Meeting on Pesticide Residue* (JMPR) yang dilakukan setiap tahun. Kegiatan JMPR yang membahas beberapa pestisida termasuk pestisida berbahan aktif diazinon dilakukan pada setiap tahunnya namun khusus diazinon dilakukan pada tahun 1965 (T), 1966 (T), 1967 (R), 1968 (T,R), 1970 (T,R), 1975 (R), 1979 (R), 1993 (T,R), 1994 (R), 1996 (R), 1999 (R), 2001 (T), dan 2006 (T, R). Huruf "T" artinya telah dilakukan evaluasi toksikologi sedangkan huruf R artinya telah dilakukan evaluasi residu dan aspek analitik (FAO,2007). Pada JMPR tahun 1999, dilakukan pengenalan analisis risiko residu pestisida pada makanan secara akut dimana MRLs (Maximum Residu Limits) dan SMRs ditentukan dalam pertemuan termasuk penetapan Dosis Referens akut (*Acute Rfd*) berdasarkan data konsumsi makanan yang tersedia. Pertemuan ini diselenggarakan atas dasar pertemuan sebelumnya dan diterima oleh badan pemerintahan FAO dan WHO untuk ikut serta dalam mengevaluasi kemungkinan bahaya yang timbul pada manusia akibat residu pestisida dalam makanan (FAO,1999).

Dalam JMPR 2006, FAO dan WHO menetapkan analisis risiko pajanan melalui makanan (*dietary risk assesment*) untuk residu pestisida diazinon dalam makanan. Analisis risiko ini dilakukan dalam dua kategori yaitu analisis risiko intake jangka panjang (*long term*) dan analisis risiko jangka pendek (*short term*). Analisis risiko jangka panjang dinilai dengan menggunakan MRLs yang direkomendasikan dan STMRs yang diperkirakan dalam pertemuan. Selain itu, juga digunakan IEDIs (International Estimated Daily Intakes) dalam analisis risiko. IEDIs dihitung dengan mengalikan konsentrasi residu (STMRs,STMR-Ps

atau MRL) oleh rata-rata harian per kapita konsumsi yang diperkirakan pada tiap-tiap komoditi pada 13 GEMS/*Food Consumption Cluster Diets*. IEDIs menunjukkan presentase dari ADI untuk manusia dengan berat-badan 55kg atau 60 kg, tergantung dengan cluster dietnya. Rincian detail analisis risiko jangka panjang pada diazinon terlihat pada Lampiran 9. Analisis Risiko Jangka Panjang oleh FAO dan WHO. Sedangkan, Analisis risiko intake jangka pendek (short term) dengan menggunakan nilai STMR dan HR yang diperkirakan pada pertemuan dan dengan Referensi dosis akut (ARfDs) yang telah ditetapkan. Untuk diazinon, ARfDs- nya adalah 0,03 mg/kg berat badan dengan persentase ARfD pada masyarakat umum yaitu 2 dan anak-anak dibawah umur 6 tahun yaitu 3 (FAO,2006). Selain melakukan analisis risiko intake jangka pendek dan jangka panjang, FAO juga melakukan evaluasi penggunaan dan residu diazinon pada beberapa negara (FAO,1993;FAO,1994;FAO,1996;FAO,1999).

2.3.7.3. United Stated Environmental Protection Agency (US.EPA)

United Stated- Environmental Protection Agency atau sering dikenal dengan EPA adalah badan perlindungan lingkungan yang dimiliki oleh Amerika Serikat. EPA memiliki beberapa lembaga riset antara lain pusat komputasi toksikologi, pusat analisis lingkungan, pusat riset lingkungan dan pusat riset ketahanan air tanah. Selain itu, EPA juga memiliki laboratorium pengembangan seperti laboratorium riset dampak pada kesehatan dan lingkungan, laboratorium riset eksposur, dan laboratorium riset manajemen risiko (EPA, 2012).

Salah satu kajian yang dilakukan oleh EPA adalah pengkajian terkait penggunaan pestisida diazinon di Amerika Serikat. Pada tanggal 5 Desember 2000, EPA mengeluarkan revisi terkait analisis risiko pestisida diazinon dan mengumumkan kesepakatan untuk menghapus setahap demi setahap/eliminasi penggunaan pestisida organofosfat diazinon. EPA mengumpulkan komentar masyarakat dalam opsi manajemen risiko di masa yang akan datang terkait penggunaan pestisida diazinon yang luas. Secara lengkap, EPA mengumumkan dan menyetujui penghapusan setahap demi setahap pestisida diazinon yang merupakan salah satu pestisida yang luas penggunaannya di Amerika Serikat. Pelarangan penggunaan di dalam ruangan dimulai pada bulan Maret 2001 sedangkan penggunaan diazinon pada pemotongan rumput kebun dan lempengan

tanah berumput dimulai bulan Desember 2003. Terminologi implementasi kesepakatan penghapusan setahap demi setahap/eliminasi penggunaan pestisida organofosfat diazinon mengikuti jadwal sebagai berikut :

- a. Untuk penggunaan didalam rumah tangga, pendaftaran akan dibatalkan pada bulan Maret 2001 dan seluruh pestisida yang sudah diedarkan akan diberhentikan mulai Desember 2002.
- b. Untuk pemotong rumput, kebun, dan tanah lempengan berumput, produksi pestisida diberhentikan bulan Juni 2003. Seluruh pestisida yang dijual dan didistribusikan kepada pengecer berakhir pada Agustus 2003. Selanjutnya, pabrik akan melaksanakan program pemulihan produk pada tahun 2004 sekaligus melengkapi kesepakatan penghapusan setahap demi setahap/eliminasi penggunaan pestisida organofosfat diazinon.
- c. Sebagai tambahan dalam penghentian secara bertahap penggunaan diazinon pada pemangkasan rumput, kebun dan tanah berumput, Kesepakatan tersebut juga mengikutsertakan sejumlah pabrik pestisida. Secara khusus, kesepakatan tersebut yaitu selama tahun 2002, diharapkan akan ada penurunan sebesar 25% dalam produksi dan selama tahun 2003, diharapkan terjadi penurunan sebesar 50 % dalam produksi.
- d. Kesepakatan tersebut juga memulai proses untuk membatalkan sekitar 20 penggunaan diazinon dalam bentuk yang berbeda pada hasil panen.

Menurut EPA, Pestisida organofosfat dapat mempengaruhi sistem syaraf. Dampak diazinon bervariasi tergantung dosis tetapi gejala pajanan berlebihannya hampir sama yaitu mual, sakit kepala, muntah, diare dan lemas di seluruh tubuh. Sekarang ini, organofosfat juga berdampak pada lingkungan. Penggunaan diazinon pada tanah berumput berisiko pada burung dan air terlihat pada ditemukannya pestisida dalam udara, air hujan dan air minum serta air permukaan (EPA, 2000).

2.3.7.4. ATSDR

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) yang berbasis di Atlanta, Georgia, adalah badan federal kesehatan masyarakat dari Departemen Kesehatan dan Layanan Kemanusiaan Amerika Serikat. ATSDR melayani masyarakat dengan menggunakan ilmu terbaik, mengambil tindakan responsif

terkait kesehatan masyarakat, dan menyediakan informasi kesehatan terpercaya untuk mencegah eksposur berbahaya dan penyakit yang berhubungan dengan zat beracun (ATSDR,2012b). Pada tahun 1996, ATSDR melakukan revisi dan publikasi kembali laporan “Toxicological Profile for Diazinon” dimana laporan aslinya sudah dipublikasi pada 17 April 1987. Profil toksikologi diazinon mendeskripsikan informasi toksikologi dan efek kesehatan yang ditimbulkan oleh diazinon. Laporan ini diawali terdiri dari *public health statement*, efek kesehatan diazinon (jalur paparan, toksikokinetik, toksikodinamik, biomarker, dan lain-lain), informasi sifat kimia dan fisika diazinon, mekanisme produksi hingga pembuangan, potensi adanya eksposur pada manusia, metode analisis, dan regulasi terkait diazinon (ATSDR,1996).

2.3.7.5 APVMA

APVMA (Australian Pesticides And Veterinary Medicines Authority) adalah badan hukum otoritas pemerintah Australia yang didirikan pada tahun 1993 untuk memusatkan pendaftaran semua produk kimia pertanian dan kedokteran hewan yang beredar dipasaran Australia (APVMA,2012a). Pestisida diazinon merupakan salah satu pestisida yang dikaji oleh APVMA. Pada bulan Desember 1996 APVMA (sebelumnya bernama NRA/ National Registration Authority) mulai melakukan review terhadap diazinon dikarenakan kekhawatiran potensi diazinon untuk membentuk produk turunan yang sangat beracun, terutama jika bahan kimia tersebut terkena air. Dan juga potensi diazinon yang dapat menimbulkan risiko bagi kesehatan masyarakat, kesehatan dan keselamatan kerja, lingkungan, hewan, dan dampak dari residu diazinon pada perdagangan Australia (APVMA,2012b).

Pada bulan Februari 2000, Diskusi panel para ahli NRA terkait disinfeksi domba menggunakan organofosfat dipaparkan studi epidemiologi UK Institute of Occupational Medicine (IOM) bahwa ada hubungan antara paparan pestisida organofosfat dan indeks neuropati perifer kronis, dan kelainan neuropsikologi di petani domba dan petugas disinfeksi bulan Juli 1999. Panel menemukan bahwa praktek kerja dan risiko eksposur berbeda antara Australia dan Inggris. Namun, panel tidak dapat sepenuhnya mengesampingkan hubungan antara paparan organofosfat dan efek jangka panjang. Panel merekomendasikan mengurangi eksposur pekerja untuk organofosfat dan APVMA meninjau penggunaan

organofosfat pada domba. Rekomendasi-rekomendasi dari Panel yang memiliki implikasi langsung untuk meninjau diazinon akan dimasukkan dalam hasil review. Ulasan ini terpisah dari, namun terkait dengan, pengkajian atas *ectoparasitocides* domba yang dipilih. Sementara penelaahan diazinon akan dilakukan secara terpisah, hasil dari tinjauan ini mungkin dipertimbangkan dalam tinjauan menyelesaikan terkait (APVMA,2012b).

Pada bulan Agustus 2000 APVMA ini merilis Draft Diazinon. Laporan tersebut mengidentifikasi kekhawatiran atas potensi resiko terhadap pekerja dari beberapa pola penggunaan dan kurangnya data yang memadai untuk mendukung pola penggunaan dan praktek pertanian. Pada bulan Agustus 2002, APVMA merilis Revisi Draft Laporan Diazinon dalam menanggapi dan menerima informasi tambahan serta komentar setelah publikasi laporan draft awal. APVMA menemukan bahwa emulsi konsentrat (EC) produk tanpa stabilizer menimbulkan bahaya yang tidak baik pada keselamatan manusia dan hewan dikarenakan produk turunan diazinon yang beracun. APVMA juga menemukan bahwa EC stabil digunakan pada pendamping hewan yang dapat menimbulkan bahaya yang tidak baik terhadap lingkungan (APVMA,2012b).

Pada tahun 2003, dilakukan tinjauan atas temuan berupa pembatalan produk bagian pertama. Laporan ini difokuskan pada pembatalan produk yang menggunakan formulasi berbahan dasar hidrokarbon (air) dan mengandung stabilisator yang tidak cukup. Laporan ini juga berisi pembatalan sejumlah kecil produk pendamping hewan yang mengandung diazinon. Temuan kunci APVMA untuk bagian pertama ini adalah EC dan produk diazinon berbahan dasar air menimbulkan risiko potensial terhadap kesehatan dan keselamatan hewan dan produk EC stabil yang mengandung diazinon untuk perawatan hewan (anjing dan kutu kennel) menimbulkan risiko terhadap lingkungan setelah pembuangan produk ini di saluran pembuangan perkotaan dan saluran air. Dalam laporan ini, APVMA merekomendasikan untuk membatalkan produk berbahan dasar hidrokarbon yang mengandung diazinon tanpa stabilizer yang memadai, termasuk emulsi konsentrat dan membatalkan produk EC stabil yang digunakan pada hewan pendamping (APVMA,2012b).

Pada bulan Juni 2006, APVMA merilis tinjauan temuan awal diazinon bagian kedua. Tinjauan bagian kedua ini menyatakan bahwa produk diazinon disetujui untuk digunakan pada domba, sapi, babi, kambing dan kuda. Temuan bagian kedua ini adalah tambahan bagi temuan yang dipublikasikan dalam laporan draf revisi diazinon 2002 . Temuan kunci APVMA pada bagian kedua adalah ECs mengandung diazinon dapat membentuk produk hasil pemecahan diazinon yang beracun setelah penyimpanan yang lama atau jika diencerkan dalam minyak atau minyak tanah; penggunaan diazinon di ruang tertutup, untuk pengendalian hama domestik, dan pada rumput dapat menimbulkan risiko yang tidak dapat diterima dalam jalur paparan inhalasi dari volatilisasi (penguapan) selama dan setelah aplikasi, semua metode aplikasi pada domba menimbulkan bahaya bagi pekerja walaupun mereka mengenakan alat pelindung diri (APD), penggunaan diazinon dalam shampoo kutu untuk anjing dapat berisiko terhadap lingkungan; penggunaan diazinon pada jeruk, padang rumput, padi, tebu dan air tergenang/kolam dapat menimbulkan risiko bagi lingkungan; batas maksimum residu (MRLs) dan periode pematangan yang tepat dapat ditetapkan untuk pertanian hanya pada jamur, bawang, nanas dan pisang; residu diazinon pada komoditas susu olahan yang mengandung kadar lemak tinggi (misalnya keju) dapat menimbulkan risiko untuk perdagangan ekspor Australia. Dalam laporan awal ini, APVMA merekomendasikan bahwa ECs yang mengandung diazinon harus memiliki umur simpan paling lama 12 bulan, menghapus instruksi label untuk mencampurkan ECS dalam minyak atau minyak tanah, menghapus semua penggunaan diazinon di ruang tertutup (kecuali perumahan jamur) atau untuk digunakan dalam pengendalian hama domestik dan perawatan rumput, menghapus penggunaan produk yang mengandung diazinon sebagai shampoo anjing, dan menghapus diazinon yang digunakan pada jeruk, padang rumput, padi, tebu dan air tergenang / kolam; menetapkan MRLs untuk jamur, bawang, nanas dan pisang dan menghapus semua penggunaan pertanian lainnya dari label produk, berdasarkan data residu yang tidak memadai; memperkuat petunjuk keselamatan penggunaan diazinon pada telinga sapi dan mencegah penggunaan produk diazinon pada sapi perah yang memproduksi susu untuk konsumsi manusia (APVMA,2012b).

Pada Mei 2007, APVMA membekukan kegiatan penggunaan diazinon untuk disinfeksi dan *jetting* pada domba. Keputusan itu diambil setelah pertimbangan pada laporan tinjauan temuan diazinon pada tahun 2006. Laporan tinjauan tersebut mengusulkan penghentian penggunaan produk diazinon untuk disinfeksi dan *jetting* domba karena ditemukan bukti yang menunjukkan praktek-praktek ini mungkin memiliki dampak yang tidak dapat diterima pada aspek kesehatan dan keselamatan kerja dari pekerja. Pada Desember 2011, APVMA merilis toksikologi komponen diazinon, yaitu konsolidasi penilaian risiko diazinon pada kesehatan manusia. Pada Maret 2012, APVMA telah memperluas ruang lingkup dari tinjauan diazinon untuk memasukkannya kedalam pendaftaran produk *Eureka Gold OP Spray-on Off-Shears Sheep Lice Treatment* (APVMA,2012c)

2.3.8. Pestisida Diazinon di Indonesia

2.3.8.1. Pemegang Kebijakan Pestisida di Indonesia

Kebijakan pestisida di Indonesia berada pada kewenangan Kementerian Pertanian Republik Indonesia yaitu dengan dibentuknya Direktorat Jenderal Prasarana dan Sarana Pertanian. Direktorat Jenderal Prasarana dan Sarana Pertanian membentuk beberapa direktorat dan direktorat yang secara khusus menangani pestisida adalah Direktorat Pupuk dan Pestisida (Kementerian RI, 2010).

Selain membentuk Direktorat Pupuk dan Pestisida, Kementerian Pertanian juga membentuk Komisi Pestisida sebagai lembaga koordinasi lintas sektor dan lintas disiplin ilmu serta bertugas memberikan masukan pada Menteri Pertanian mengenai kebijakan dasar dan teknis pengaturan pestisida nasional. Adapun tugas Komisi Pestisida secara lebih rinci antara lain :

- a. Mengkoordinasikan instansi/pihak lain terkait dalam penyiapan saran dan pertimbangan kepada Menteri Pertanian di bidang pestisida, baik di dalam maupun di luar departemen pertanian;
- b. Melakukan evaluasi data/informasi dalam rangka pendaftaran pestisida;
- c. Melakukan evaluasi terhadap pestisida yang telah terdaftar dan memperoleh izin;

d. Memberikan saran dan pertimbangan kepada Menteri Pertanian dalam pengambilan kebijakan di bidang pestisida (Kementrian RI, 2005).

Berdasarkan Keputusan Menteri Pertanian Nomor: 517/Kpts/TP.270/9/2002, Kementrian Pertanian secara khusus membentuk Petugas Pengawasan Pestisida. Petugas Pengawasan Pestisida yang selanjutnya disebut Pengawas Pestisida adalah Pegawai Negeri Sipil baik di pusat maupun daerah di lingkungan Instansi Pertanian, Perindustrian dan Perdagangan, Kesehatan, Pengawasan Obat dan Makanan (POM), Tenaga Kerja dan Transmigrasi, Kelautan dan Perikanan, Kehutanan, Lingkungan Hidup, dan instansi lain yang terkait yang memenuhi syarat untuk melakukan pengawasan pestisida. Tugas Pengawas Pestisida tersebut adalah untuk melindungi kesehatan dan keselamatan manusia, kelestarian alam dan lingkungan hidup, menjamin mutu dan efektivitas pestisida serta memberikan perlindungan kepada produsen, pengedar dan pengguna pestisida (Kementrian Pertanian, 2002).

2.3.8.2. Syarat dan Tatacara Pendaftaran Pestisida di Indonesia

Dalam rangka melakukan pengawasan yang ketat terhadap penggunaan pestisida di Indonesia, Kementrian Pertanian mengeluarkan peraturan tentang syarat dan tatacara pendaftaran pestisida yaitu Peraturan Menteri Pertanian Nomor : 24/Permentan/SR.140/4/2011. Peraturan ini dimaksudkan sebagai dasar hukum dalam penyelenggaraan pendaftaran termasuk pengujian dan perijinan serta pengawasan pestisida. Adapun tujuan dari peraturan ini antara lain :

- a. melindungi masyarakat dan lingkungan hidup dari pengaruh yang membahayakan sebagai akibat penyimpanan, peredaran, dan penggunaan pestisida;
- b. meningkatkan efisiensi dan efektivitas penggunaan pestisida;
- c. mendukung penerapan sistem Pengendalian Hama Terpadu (PHT); dan/atau
- d. memberikan kepastian usaha dalam melakukan kegiatan produksi, pengadaan, penyimpanan, dan peredaran pestisida.

Ruang lingkup pengaturan peraturan ini meliputi bidang penggunaan, klasifikasi, jenis perizinan, persyaratan pendaftaran, tata cara pendaftaran, wadah dan label pestisida, kewajiban petugas dan pemilik nomor pendaftaran, sanksi

administrasi, ketentuan pestisida berbahan aktif metil bromida, ketentuan peralihan, dan ketentuan penutup.

Secara khusus, peraturan ini juga mengatur persyaratan instansi usaha yang ingin melakukan pendaftaran pestisida. Permohonan pendaftaran pestisida dapat dilakukan oleh badan usaha atau badan hukum Indonesia dengan memenuhi persyaratan pendaftaran sebagai berikut:

- a. Akta pendirian dan perubahannya, bagi badan usaha (Usaha Dagang, Firma, CV, NV) dan badan hukum (PT, Koperasi);
- b. Surat Izin Usaha Perdagangan (SIUP)/Tanda Daftar Usaha Perdagangan (TDUP) pestisida;
- c. Nomor Pokok Wajib Pajak (NPWP);
- d. Surat keterangan domisili/Kartu Tanda Penduduk (KTP);
- e. Pernyataan yang berhak menandatangani surat dalam rangka pendaftaran dan perizinan;
- f. Surat jaminan suplai bahan aktif dari pemasok bahan aktif

Izin yang diberikan oleh Kementerian Pertanian kepada badan usaha maupun badan hukum dalam permohonan pestisida ada tiga jenis yaitu izin percobaan, izin sementara dan izin tetap (Kementerian Pertanian, 2011a). Pestisida yang didaftarkan di Kementerian Pertanian selalu dievaluasi dan memiliki izin produksi yang dibatasi oleh waktu. Hal ini untuk mencegah adanya pestisida terlarang yang beredar di masyarakat. Pestisida dilarang adalah jenis pestisida yang dilarang untuk semua bidang penggunaan, untuk bidang pestisida rumah tangga, dan untuk bidang perikanan. Adapun kriteria pestisida yang dilarang sebagai berikut :

- a. Formulasi pestisida termasuk kelas Ia, artinya sangat berbahaya sekali dan kelas Ib artinya berbahaya sekali menurut klasifikasi WHO.
- b. Bahan aktif dan/atau bahan tambahan yang mempunyai efek karsinogenik, teratogenik atau mutagenik, (kategori I dan IIa berdasarkan klasifikasi *International Agency for Research on Cancer*), dan berdasarkan FAO, WHO, US-EPA dan ketentuan lainnya (Kementerian Pertanian, 2011a).

2.3.8.3. Penggunaan Pestisida di Diazinon di Indonesia

Kebijakan pemerintah dengan diberlakukannya deregulasi dibidang pendaftaran pestisida memberikan dampak positif terhadap minat pelaku usaha di bidang pestisida. Hal ini dibuktikan dengan semakin banyaknya pestisida yang terdaftar dan diizinkan oleh menteri pertanian. Sampai dengan maret 2011, jumlah pestisida untuk penggunaan pertanian dan kehutanan yang sudah mendapat izin untuk diedarkan mencapai 2247 formulasi (Kementerian Pertanian, 2011b). Salah satu bahan aktif yang diizinkan tersebut adalah diazinon. Berdasarkan buku “Pestisida Pertanian dan Kehutanan” yang diterbitkan oleh Kementerian Pertanian RI, ada empat nama formulasi pestisida diazinon terdaftar yaitu Diazinon 10 GR, Diazinon 600 EC, Prozinon 600 EC dan Sidazinon 600 EC. Secara rinci terlihat pada tabel.

Tabel 2.5. Pestisida berbahan aktif diazinon di Indonesia

Nama Bahan Aktif	Nama Formulasi Terdaftar	Pemegang Nomor Pendaftaran
Diazinon	Diazinon 10 GR	PT Petrokimia Kayaku
	Diazinon 600 EC	PT Petrokimia Kayaku
	Prozinon 600 EC	PT Andika Multi Prima
	Sidazinon 600 EC	PT Petrosida Gresik

Tabel 2.6. Rincian pestisida diazinon berdasarkan bahan aktif, jenis pestisida, penggunaan yang diijinkan, nama pemegang pendaftaran, jenis izin, batas waktu berakhirnya izin dan nomor pendaftaran

Diazinon 10 GR	
Bahan Aktif	Diazinon 10 %
Jenis pestisida	Insektisida racun kontak dan lambung untuk mengendalikan hama pada tanaman
Penggunaan yang diijinkan	Jagung :Ulat tanah <i>Agrothis ipsilon</i> Kelapa :Pengerek batang <i>Rhynchophorous sp</i> dan pengerek pucuk <i>Oryctes rhinoceros</i> Kelapa sawit :Pengerek pucuk <i>Oryctes sp</i> Kedelai :Lalat bibit <i>Ophiomyaphaseoli</i> Nenas :Kutu putih <i>Dysmicocus brevipes</i> Tebu :Uret <i>Lepidiota stigma</i>

Lanjutan Diazinon 10 GR

Diazinon 10 GR	
Nama pemegang pendaftaran	PT. Petrokimia Kayaku
Jenis Izin	Izin Tetap
Batas waktu berakhirnya izin	B September 2011
No. pendaftaran	RI. 91/8-2006/T
Diazinon 600 EC	
Bahan Aktif	Diazinon 600 g/l
Jenis pestisida	Insektisida racun kontak dan lambung untuk mengendalikan hama pada tanaman
Penggunaan yang diijinkan	Kakao :Pengisap buah <i>Helopeltis antonii</i> Kedelai :Penggulung daun <i>Lamprosema indicata</i> , perusak daun <i>Phaedonia inclusa</i> , <i>Plusia chalcites</i> , ulat grayak <i>Sporodoptera litura</i> Kelapa Sawit :Ulat kantong <i>Metisa plana</i> Kelapa :Perusak daun <i>Artona sp</i> , <i>Batrachedra sp.</i> , <i>Sexava sp.</i> , Kubis :Perusak daun <i>Crocidolomia binotalis</i> , <i>Plutella xylostella</i> Lamtoro :Kutu loncat <i>Heteropsylla sp.</i> , Nenas :Kutu putih <i>Dysmicoccus brevipes</i> Sawi putih :Perusak daun <i>C.binotalis</i> , <i>Plutella xylostella</i>
Nama pemegang pendaftaran	PT Petrokimia Kayaku
Jenis Izin	Izin tetap
Batas waktu berakhirnya izin	7 Mei 2012
No. pendaftaran	RI 2/4-2007/T
Prozinon 600 EC	
Bahan Aktif	Diazinon 600 g/l
Jenis pestisida	Insektisida racun kontak dan lambung untuk mengendalikan hama pada tanaman
Penggunaan yang diijinkan	Cabai :Ulat grayak <i>Spodoptera</i> Kedelai :Ulat grayak <i>Spodoptera litura</i>
Nama pemegang pendaftaran	PT Andika Multiprima
Jenis Izin	Izin tetap
Batas waktu berakhirnya izin	22 Juni 2015
No. pendaftaran	RI 01010/20042/26

Sidazinon 600 EC	
Bahan Aktif	Diazinon 600 g/l
Jenis pestisida	Insektisida racun kontak, lambung dan pernafasan untuk mengendalikan hama pada tanaman
Penggunaan yang diijinkan	Jeruk : <i>Diaphorina citri</i> , <i>Phyllocnistis citrella</i> Kedelai : Lalat kacang <i>Ophiomya phaseoli</i> Kelapa sawit : Ulat kantong <i>Metisa plana</i> , ulat api <i>Setothosea asigna</i> , Kubis : Perusak daun <i>Plutella xylostella</i> , <i>Crociodolomia binotalis</i> Sawi : <i>Plutella xylostella</i> , <i>Crociodolomia binotalis</i>
Nama pemegang pendaftaran	PT Petrosida Gresik
Jenis Izin	Izin tetap
Batas waktu berakhirnya izin	7 Mei 2012
No. pendaftaran	RI 1707/4-2007/T

2.4. Systematic Review

2.4.1. Definisi

Systematic review adalah suatu metode penelitian untuk melakukan identifikasi, evaluasi dan interpretasi terhadap semua hasil penelitian yang relevan terkait pertanyaan penelitian tertentu, topik tertentu, atau fenomena yang menjadi perhatian (Kitchenham, 2004). Studi sendiri (*individual study*) merupakan bentuk studi primer (*primary study*), sedangkan *systematic review* adalah studi sekunder (*secondary study*). *Systematic review* akan sangat bermanfaat untuk melakukan sintesis dari berbagai hasil penelitian yang relevan, sehingga fakta yang disajikan kepada penentu kebijakan menjadi lebih komprehensif dan berimbang (Siswanto, 2010).

Systematic review merupakan sebuah upaya peninjauan secara sistematis untuk menyusun semua bukti empiris yang sesuai dengan pra-spesifikasi kelayakan kriteria untuk menjawab pertanyaan penelitian tertentu. *Systematic review* menggunakan metode eksplisit dan sistematis yang dipilih dengan tujuan untuk meminimalkan bias, sehingga memberikan temuan yang lebih reliabel dari kesimpulan yang bisa ditarik dan keputusan yang bisa dibuat (Antman, 1992; Oxman, 1993 dalam Susanto, 2006).

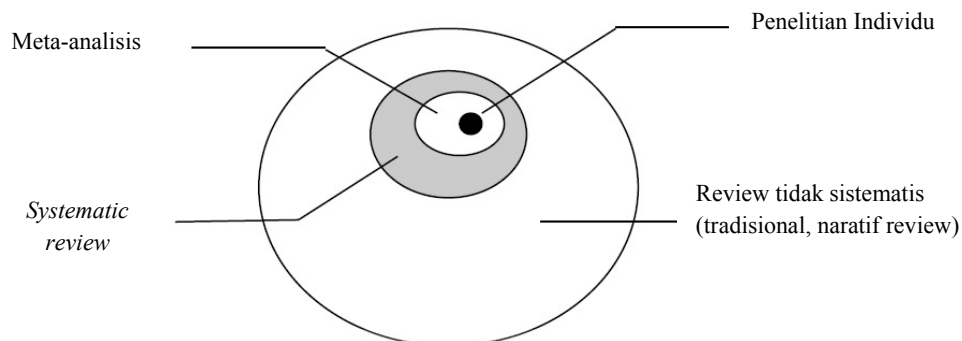
Sedangkan, karakteristik kunci dari *systematic review* adalah:

- Tujuan dinyatakan dengan jelas dan ditetapkan dengan kriteria kelayakan studi;
- Metodologi eksplisit dan bersifat mengulas kembali (*reproducible*);
- Pencarian sistematis yang mencoba untuk mengidentifikasi semua studi yang akan memenuhi kelayakan kriteria;
- Penilaian terhadap validitas temuan dari studi termasuk dalam kriteria, misalnya melalui penilaian risiko bias, dan
- Pemaparan dan sintesis yang sistematis, karakteristik dan temuan dari suatu studi (Higgins, 2008).

Bila hasil-hasil dari studi-studi utama diringkas tetapi bukan secara kombinasi statistik, maka disebut suatu *systematic review* kualitatif. Sedangkan suatu *systematic review* kuantitatif atau meta-analysis adalah suatu *systematic review* yang menggunakan metode statistik untuk mengkombinasikan hasil-hasil dari dua atau lebih. Istilah “overview” sering disebut suatu *systematic review*, apakah itu kualitatif atau kuantitatif. Ringkasan dari riset yang tidak merupakan uraian-uraian eksplisit dari metoda-metoda sistematis sering disebut *narrative review* (Mulrow, 1987; Cook Sackett dan Spitzer, 1995 dalam Susanto, 2008)

Pendekatan kualitatif dalam *systematic review* digunakan untuk mensintesis (merangkum) hasil-hasil penelitian yang bersifat deskriptif kualitatif. Metode mensintesis (merangkum) hasil-hasil penelitian kualitatif ini disebut dengan “meta-sintesis”. Secara definisi, meta-sintesis adalah teknik melakukan integrasi data untuk mendapatkan teori maupun konsep baru atau tingkatan pemahaman yang lebih mendalam dan menyeluruh (Perry & Hammond, 2002 dalam Siswanto, 2010).

Systematic review kadang dirancukan dengan meta-analisis, yang terlihat pada saat analisis statistik hasil dari penelitian yang berbeda. Tetapi, kadang keduanya disertakan bersama dalam *systematic review*, hal ini juga tidak selalu mungkin terjadi. Kedudukan *systematic review* dalam metode penelitian dapat digambarkan pada gambar dibawah ini :



Sumber : Pai et al (2004)

Gambar 2.4. Kedudukan *systematic review* dalam metodologi penelitian

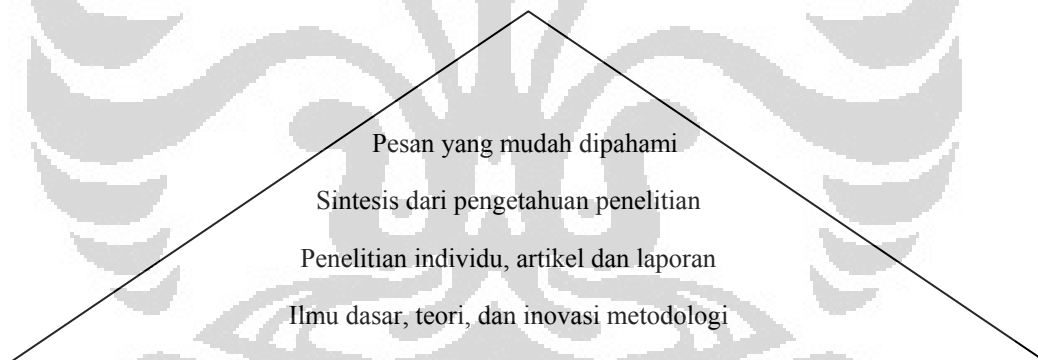
Banyak jaringan penelitian kesehatan maupun penelitian sosial di dunia yang melakukan *systematic review*. Setidaknya terdapat dua jaringan yang melakukan *systematic review*, yakni *The Cochrane Collaboration* dan *The Campbell Collaboration*. *The Cochrane Collaboration* merupakan jaringan yang melakukan *systematic review* di bidang penelitian kedokteran (*medical research*), sementara *The Campbell Collaboration* banyak melakukan *systematic review* di bidang penelitian kebijakan (penelitian sosial ekonomi). Dengan membuka website *The Cochrane Collaboration*, www.cochrane.org/resources, maupun website *The Campbell Collaboration*, www.campbellcollaboration.org/resources, akan dapat diunduh atau dibaca pedoman-pedoman untuk melakukan *systematic review*, maupun hasil-hasil *systematic review* terkait topik-topik tertentu (Siswanto, 2010).

2.4.2. Manfaat *Systematic Review*

Dalam Buku *the World Report on Knowledge for Better Health* (WHO, 2004) telah diungkapkan bahwa salah satu permasalahan dalam penelitian kesehatan adalah terkait dengan kurangnya pemanfaatan hasil penelitian oleh pengguna (*the utilization of research results*). Bahkan, permasalahan ini tidak saja terjadi di negara berkembang namun juga terjadi di negara maju. Pemanfaatan hasil penelitian oleh penentu kebijakan mencakup penyediaan fakta pada keseluruhan sekuensi proses kebijakan (*policy process*). Dalam sekuensi proses kebijakan, hasil penelitian mempunyai peran atau fungsi sebagai berikut: (i) membantu

identifikasi masalah menjadi agenda kebijakan, (ii) membantu solusi masalah, (iii) membantu *policy makers* untuk berfikir alternatif (*policy options*) (baik menyangkut prioritas masalah maupun solusi), dan (iv) membantu justifikasi suatu kebijakan (keputusan) (Hass & Springer, 1998 dalam Siswanto, 2010).

Untuk memberikan fakta bagi pengguna (penentu kebijakan dan pelaksana pelayanan kesehatan), peneliti di samping harus mampu memberikan fakta yang valid dan komprehensif, ia juga harus mampu mengemas fakta tersebut dalam format yang mudah dipahami oleh penentu kebijakan. *World Health Organization* (2004) menganjurkan bahwa terdapat hirarki metode penyajian fakta kepada pengguna sebagai berikut: (i) inovasi dalam ranah teori, metodologi dan penelitian dasar, (ii) laporan penelitian tunggal dan artikel, (iii) sintesis hasil penelitian: (*systematic review*: meta-analisis, meta-sintesis), (iv) masukan untuk penentu kebijakan (*actionable message*: *policy brief* dan *policy paper*). Secara hirarkis, jenjang metodologi “*research into action*” agar mudah dipakai oleh penentu kebijakan, dapat diilustrasikan seperti gambar dibawah ini.



Gambar 2.5. Hirarki Metodologi Penelitian untuk Masukan Kebijakan (WHO, 2004)

Dari gambar diatas, tampak bahwa dari penelitian tunggal, agar dapat dipakai oleh penentu kebijakan masih melalui dua tahap lagi, yakni sintesis (*systematic review*) dan pengemasan hasil penelitian menjadi pesan yang mudah dipahami (*actionable messages*) berupa *policy brief* dan *policy paper* (Siswanto, 2010)

2.4.3. Merencanakan Suatu *Systematic Review*

Dalam merencanakan suatu *systematic review*, kita akan mengidentifikasi kebutuhan akan suatu review, lalu menyiapkan suatu proposal sebagai suatu tinjauan ulang dan mengembangkan suatu protokol tinjauan ulang (Ernst and Canter, 2006 dalam Susanto, 2006).

1. Mengidentifikasi kebutuhan akan suatu review

Langkah ini untuk mengidentifikasi *systematic review* yang ada sekarang ini dan yang mungkin masih dalam persiapan. Bila review yang ada sekarang ini telah teridentifikasi, review tersebut harus dinilai kualitasnya. Proses ini penting untuk mengidentifikasi kekurangan-kekurangan di dalam review yang kemungkinan membiaskan hasil.

2. Menyiapkan suatu proposal untuk suatu review

Proposal riset seharusnya didasarkan pada suatu penilaian awal dari literatur yang berpotensi tersedia. Hal ini dapat dicapai dengan menggunakan pernyataan yang jelas dan terminologi pencarian yang dapat direproduksi serta database yang mencakup literatur tersebut. Informasi mengenai latar belakang kebutuhan akan review tersebut perlu juga dimasukkan. Pertanyaan-pertanyaan review, metode-metodenya, jadwal penyelesaian, informasi sekitar penulis dan strategi diseminasi penemuan bagi publik seharusnya dengan jelas dinyatakan.

3. Mengembangkan suatu protokol review

Hal ini seharusnya didasarkan pada penemuan yang terperinci dan dikembangkan untuk memperluas kriteria seleksi studi, strategi pengumpulan data dan metode-metode pengolahan data yang dikumpulkan.

2.4.4. Melaksanakan *Systematic Review*

Seperti pada metodologi penelitian individual, pada prinsipnya penelitian *systematic review* dimulai dengan membuat protokol penelitian *systematic review* dan tahap berikutnya melaksanakan penelitian *systematic review*. Secara sekuensial, proses penelitian *systematic review* ditunjukkan pada Tabel 2.6.

Tabel 2.7. Urutan proses penelitian *systematic review* (Perry & Hammond, 2002)

No	Tahapan Proses	Tujuan
1	Identifikasi pertanyaan penelitian	Melakukan transformasi masalah kesehatan menjadi pertanyaan penelitian
2	Mengembangkan protokol penelitian <i>systematic review</i>	Memberikan penuntun dalam melakukan <i>systematic review</i>
3	Menetapkan lokasi data-base hasil penelitian sebagai wilayah pencarian (misalnya MEDLINE, PubMed)	Memberikan batasan wilayah pencarian terhadap hasil penelitian yang relevan
4	Seleksi hasil-hasil penelitian yang relevan	Mengumpulkan hasil-hasil penelitian yang relevan dengan pertanyaan penelitian
5	Pilih hasil-hasil penelitian yang berkualitas	Melakukan eksklusi dan inklusi terhadap penelitian yang akan dimasukkan dalam <i>systematic review</i> berdasarkan kualitas
6	Ekstraksi data dari studi individual	Melakukan ekstraksi data dari studi individual untuk mendapatkan temuan pentingnya
7	Sintesis hasil dengan metode meta-analisis (kalau memungkinkan), atau metode naratif (bila tidak memungkinkan)	Melakukan sintesis hasil dengan teknik meta-analisis (<i>forest plot</i>) atau teknik naratif (meta-sintesis)
8	Penyajian hasil	Menuliskan hasil penelitian dalam dokumen laporan hasil <i>systematic review</i>

(Siswanto, 2010)

Secara khusus, *systematic review* kualitatif mencakup beberapa langkah sebagai berikut (Francis & Baldesari, 2006 dalam Siswanto, 2010) :

3. Memformulasikan pertanyaan penelitian (*formulating the review question*)
4. Melakukan pencarian literatur *systematic review* (*conducting a systematic literature search*)
5. Melakukan skrining dan seleksi artikel penelitian yang cocok (*screening and selecting appropriate research articles*)
6. Melakukan analisis dan sintesis temuan-temuan kualitatif (*analyzing and synthesizing qualitative findings*)
7. Memberlakukan kembali mutu (*maintaining quality control*)
8. Menyusun laporan akhir (*presenting findings*)

Dalam melakukan meta-sintesis (sintesis data kualitatif) terdapat 2 (dua) pendekatan, yakni meta-agregasi (*meta-agregation*) dan meta-etnografi (*meta-ethnography*). Pada meta-agregasi, sintesis bertujuan untuk menjawab pertanyaan penelitian (*review question*) dengan cara merangkum berbagai hasil penelitian (*summarizing*). Sementara meta-etnografi, sintesis bertujuan untuk

mengembangkan teori baru (*new theory*) dalam rangka melengkapi teori yang sudah ada (Lewin, 2008 dalam Siswanto, 2010).

Pada meta-agregasi, topik penelitian dielaborasi menjadi tema-tema tertentu untuk menghasilkan kerangka analisis (*conceptual framework*). Kemudian, dalam tema-tema tertentu tersebut dilakukan pencarian artikel hasil penelitian yang relevan dan dibandingkan dan dirangkum antar yang satu dengan yang lainnya. Pada pendekatan meta-agregasi, hasil sintesis merupakan “agregat” dari berbagai hasil penelitian sesuai dengan tema yang relevan. Pada meta-etnografi, pendekatannya adalah “interpretive” terhadap hasil-hasil penelitian studi primer. Karena pendekatannya adalah *interpretive*, maka teknik analisisnya bersifat “iteratif” (spiral). Hasil-hasil penelitian studi primer dilakukan pemaknaan ulang (re-interpretasi) sehingga menghasilkan pemahaman baru atau teori baru (Siswanto, 2010)

2.4.5. Penyajian Hasil *Systematic review*

Proses terakhir dalam *systematic review* adalah penyajian hasil berupa pembuatan laporan *systematic review*. Laporan ini disiapkan untuk menjelaskan secara detil penemuan review. Penulisan laporan ini terdiri dari beberapa bagian seperti judul, abstrak, pendahuluan, metode, hasil, pembahasan, dan pendanaan (Mohler et al, 2009)

Tabel 2.8. Penyajian hasil *systematic review*

No	Sub-Bagian	Uraian
1	Judul	Mengidentifikasi laporan sebagai kajian sistematis, meta-analisis, atau keduanya
2	Abstrak - Ringkasan terstruktur	Menyediakan ringkasan iterstruktur seperti latar belakang; tujuan; sumber data; kriteria kelayakan studi, peserta, dan intervensi; metode penilaian studi dan sintesis; hasil; keterbatasan; kesimpulan dan implikasi dari temuan utama; tinjauan nomor registrasi sistematis
3	Pendahuluan - Alasan - Objek	Menjelaskan alasan untuk melakukan review terhadap apa yang sudah diketahui Memberikan pernyataan eksplisit terkait responden, intervensi, perbandingan, hasil dan desain penelitian
4	Metode - Protokol dan registrasi - Kriteria persyaratan (inklusi) - Sumber Informasi - Pencarian - Pemilihan hasil penelitian - Proses pengumpulan data - Data - Risiko bias pada penelitian individu - Ringkasan alat ukur - Sintesis Hasil	Menunjukkan keberadaan protokol review, jika ada dan cara aksesnya (misalnya alamat web), dan jika tersedia, juga menyediakan informasi registrasi termasuk nomor registrasi. Karakteristik khusus penelitian (misalnya responden, intervensi, perbandingan, hasil dan desain studi, waktu) dan informasi khusus (batasan tahun publikasi, bahasa, status publikasi) yang digunakan sebagai kriteria penerimaan, secara rasional Menjelaskan seluruh sumber informasi (cakupan database penelitian, kontak dengan penulis artikel penelitian untuk penelitian tambahan) dalam pencarian dan waktu akhir pencarian Menampilkan strategi pencarian pada database elektronik minimal satu database, termasuk keterbatasan penggunaannya, sehingga dapat dilakukan pencarian ulang jika diperlukan Penetapan proses pemilihan penelitian ilmiah, terdiri dari <i>screening</i> (penyaringan), pemenuhan syarat, dan penetapan apakah akan dilakukan kajian sistematis atau jika memungkinkan hingga meta-analisis Menggambarkan metode dalam ekstraksi data dari laporan penelitian dan proses memperoleh serta mengkonfirmasi data dari investigator Daftar dan penentuan seluruh variabel dari data yang telah dilihat Menggambarkan metode untuk mengetahui risiko bias pada penelitian individual (termasuk spesifikasi hal-hal yang dilakukan dalam penelitian atau pada level outcome/hasil) dan bagaimana informasi ini berguna dalam proses sintesis data. Menetapkan ringkasan prinsip-prinsip dalam pengukuran Menggambarkan metode dalam menangani data dan mengkombinasi hasil penelitian, termasuk pengukuran konsistensi jika melakukan meta-analisis

No	Sub-Bagian	Uraian
5	- Risiko bias antar penelitian	Mengkhususkan dalam analisis risiko bias yang dapat mempengaruhi <i>Cumulative Incidence</i> (CI) misalkanya bias publikasi, dalam laporan pemilihan penelitian
	- Analisis tambahan	Menjelaskan metode analisis tambahan (misalnya seperti sensitifitas atau analisis subgroup, meta-regresi)
	Hasil	
	- Pemilihan studi penelitian	Menjelaskan jumlah penelitian yang disaring, proses pemenuhan persyaratan, dan penelitian yang masuk dalam review, dengan alasan adanya eksklusi pada setiap langkah. Idealnya ditampilkan dengan diagram alir.
	- Karakteristik penelitian	Pada setiap penelitian, ditampilkan jenis-jenis data yang akan di ekstrak (misalnya ukuran penelitian, responden, intervensi, perbandingan, hasil, desain penelitian, periode <i>follow-up</i> , dan menampilkan kutipan.
	- Risiko bias dalam penelitian	Menampilkan data yang memiliki risiko bias pada setiap penelitian, dan jika tersedia, hingga analisis risiko bias pada level <i>outcome</i> (hasil).
6	- Hasil penelitian individu	Untuk semua penemuan <i>outcome</i> yang dianggap (baik bermanfaat atau merugikan), ditampilkan pada setiap penelitian individu terdiri dari (a) ringkasan sederhana setiap data intervensi kelompok dan (b) estimasi efek dan <i>Confidence Interval</i> , idealnya dengan menggunakan diagram <i>Forest Plot</i> .
	- Sintesis Hasil Penelitian	Menampilkan hasil dari meta-analisis yang dilakukan, termasuk <i>Confidence Interval</i> dan pengukuran konsistensi
	- Risiko bias antar penelitian	Menampilkan hasil analisis adanya bias antar penelitian
	- Analisis tambahan	Memberikan analisis tambahan, jika dilakukan (misal sensitifitas atau analisis subgroup, meta-regresi)
	Pembahasan	
	- Ringkasan penemuan	Meringkas temuan utama termasuk kekuatan <i>evidence</i> (kejadian) pada setiap <i>outcome</i> utama, yang penting bagi beberapa kelompok (misalnya penyedia layanan kesehatan, pengguna, dan pembuat kebijakan)
7	- Keterbatasan	Membahas keterbatasan penelitian dan <i>outcome</i> (misalnya risiko bias), dan keterbatasan pada tahap review (misalnya pencarian informasi penelitian yang tidak lengkap, laporan adanya bias)
	- Kesimpulan	Menyediakan interpretasi/tafsiran umum dari hasil dalam konteks dengan penemuan lainnya dan implikasi untuk penelitian selanjutnya
	Pendanaan	
	- Pendanaan	Menjelaskan sumber pendanaan dalam <i>systematic review</i> dan dukungan lainnya (misalnya penyedia data); peran donatur dalam <i>systematic review</i>

BAB 3

KERANGKA TEORI, KERANGKA PIKIR DAN DEFINISI OPERASIONAL

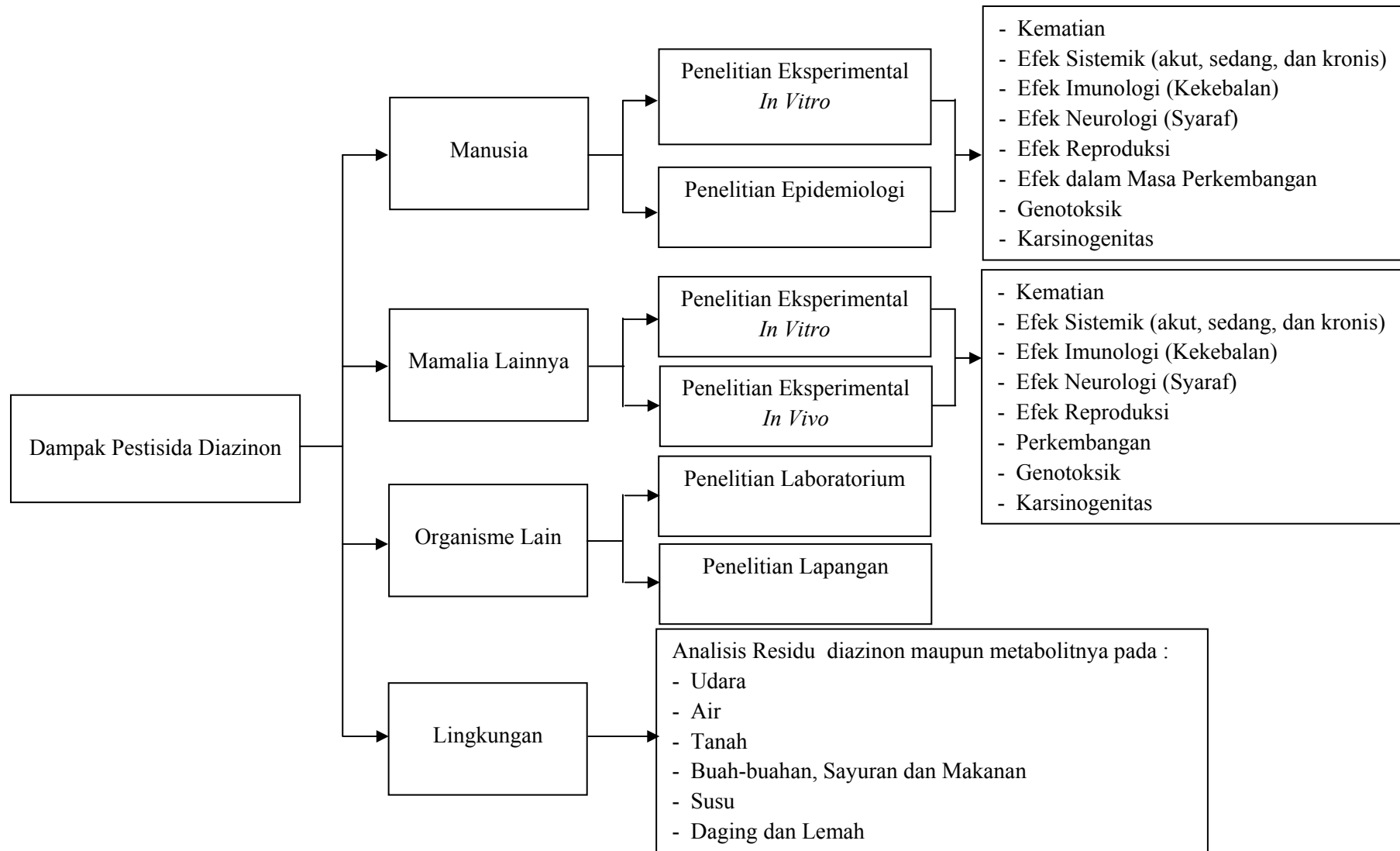
3.1. Kerangka Teori

Diazinon merupakan insektisida yang memiliki toksisitas sedang secara akut dengan rentang yang luas, LD₅₀ 350-400 mg/kg untuk manusia. Seperti pestisida organofosfat lainnya, diazinon mempengaruhi sistem saraf melalui penghambatan *asetilcholine esterase*, yaitu enzim yang dibutuhkan oleh fungsi sistem syaraf. Diazinon mudah diserap melalui kulit, dan bersifat sinergis dengan bahan kimia lainnya (jika bercampur dengan yang lain bersifat lebih beracun), seperti *pyrethrins* dan bahan kimia lainnya yang digunakan dalam farmasi (Beyond Pesticides, 2000).

Target penggunaan pestisida diazinon yaitu untuk mengendalikan serangga pada tanah, dan hama tanaman buah, sayuran, makanan ternak dan hasil panen. Pada kedokteran hewan, diazinon digunakan untuk membasmi kutu dan juga untuk pengendalian serangga rumah tangga, belatung, nematoda pada rumput, penyimpanan benih, dan mengendalikan lalat (EPA, 2006).

Penggunaan pestisida diazinon memiliki dampak negatif terhadap kesehatan manusia, mamalia lainnya dan menyebabkan residu pada lingkungan. Paparan diazinon dapat menyebabkan sakit kepala, pusing, berkeringat banyak, pandangan kabur, gugup, mual, detak jantung berkurang, perut keram, diare, kehilangan koordinasi, koma, kedutan yang tidak terkendali, kehilangan kontrol *sfincter* dan kematian (Beyond Pesticides, 2000). Pada beberapa penelitian paparan diazinon terhadap mamalia lainnya (tikus dan lainnya) yang dikumpulkan oleh *National Cancer Institute*, ditemukan beberapa dosis paparan yang dapat menyebabkan efek pada hewan percobaan tersebut seperti efek akut paparan diazinon, penghambatan *cholinesterase* dan toksisitas diazinon akan meningkat melalui perubahan metabolisme pada oksigen analog (*oxon*). Dan akan mengalami penurunan terutama pada mamalia, yang dapat terjadi melalui hidrolisis ester pirimidin pada diazinon, diazoxon, atau hydroxydiazinon (Bruce et al , 1955; Eto,

1974; Matsumura, 1975 dalam National Cancer Institute, 1979). Dampak penggunaan pestisida diazinon pada mamalia baik pada manusia maupun mamalia lainnya dapat dikelompokkan menjadi beberapa efek antara lain kematian, efek sistemik (saluran pernapasan, darah, otot rangka, hati, ginjal, kelenjar hormon, sistem penglihatan, dan berat badan), efek imunologi, efek neurologi, efek reproduksi, efek dalam masa perkembangan, genotoksik dan karsinogenitas (WHO,1998). Permasalahan lingkungan utama akibat penggunaan diazinon adalah kematian burung, pencemaran dipermukaan aliran air, dan dampaknya terhadap spesies di perairan. Selain itu, pestisida diazinon juga ditemukan sebagai residu pada air, udara, tanah, buah-buahan, sayur-sayuran, makanan, susu dan juga lemak (ATSDR, 1996; TDC Environmental, 2001).



Gambar 3.1. Kerangka Teori Dampak Pestisida Diazinon terhadap Manusia, Mamalia lainnya, Organisme lain, dan Lingkungan; Modifikasi Environmental Health Criteria 198 WHO (1998) dan ATSDR (1996).

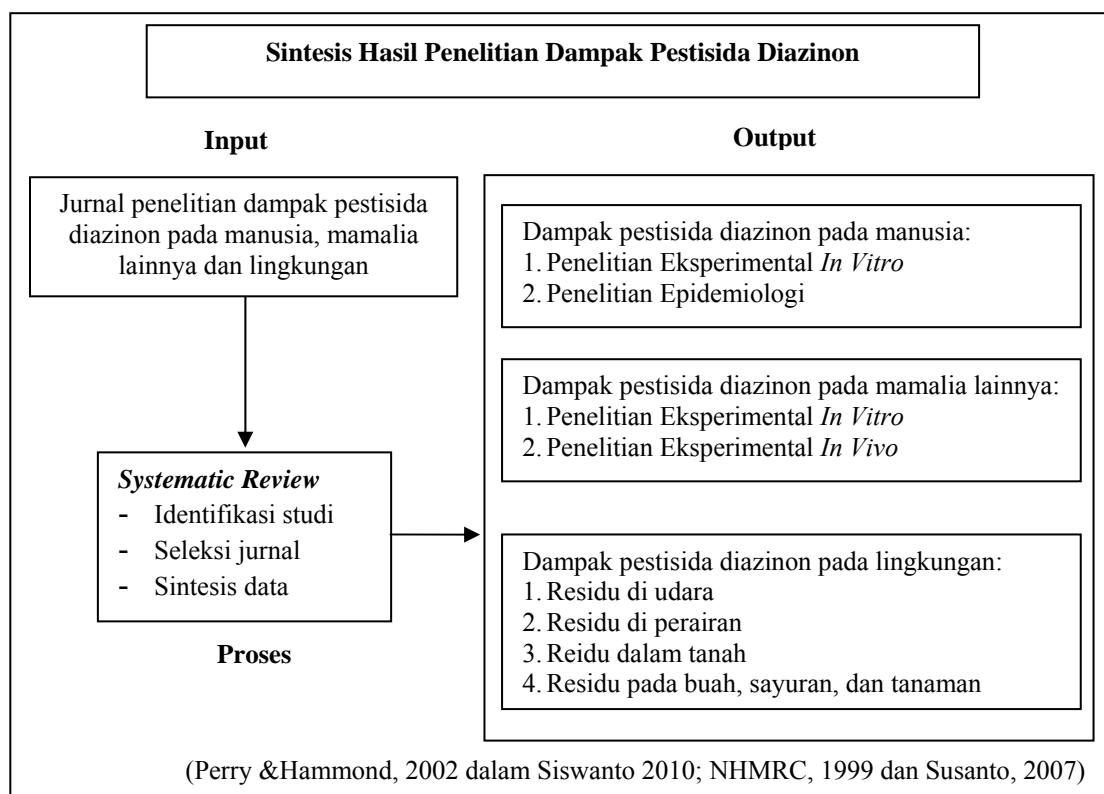
3.2. Kerangka Pikir

Kerangka pikir penelitian kajian sistematis ini adalah dengan cara mensintesis hasil-hasil penelitian dampak pestisida diazinon pada manusia, mamalia lainnya dan lingkungan. Sintesis hasil-hasil penelitian dampak pestisida diazinon dilakukan dengan menggunakan metode *systematic review* yaitu suatu metode penelitian untuk melakukan identifikasi, evaluasi dan interpretasi terhadap semua hasil penelitian yang relevan terkait pertanyaan penelitian tertentu, topik tertentu, atau fenomena yang menjadi perhatian (Kitchenham, 2004). Input dari *systematic review* ini adalah hasil pencarian jurnal tentang dampak pestisida diazinon pada manusia, mamalia lainnya dan lingkungan. Adapun sumber pencarian jurnal-jurnal penelitian tersebut adalah data base jurnal internasional langganan Universitas Indonesia seperti American Chemistry Society, EBSCO MEDLINE & CINAHL, Proquest, JSTOR, dan Science Direct. Selain itu, juga dilakukan pencarian jurnal melalui database jurnal di internet seperti Google Scholar, Pubmed, Springerlink dan Environmental Health Perspektive.

Sebagai tambahan pembahasan yang komprehensif, juga dilakukan penambahan pembahasan dari dokumen/publikasi organisasi-organisasi internasional maupun lembaga-lembaga internasional yang mengkaji dampak pestisida diazinon pada manusia, mamalia lainnya dan lingkungan dengan pencarian melalui internet. Beberapa organisasi yang diprioritaskan sebagai penyedia dokumen/publikasi tersebut antara lain *World Health Organization* (WHO), *Food and Agricultural Organization* (FAO), dan *United States – Environmental Protection Agency* (US. EPA). Hal ini berdasarkan Peraturan Menteri Pertanian No : 24/Permentan/SR.140/4/2011 tentang syarat dan tatacara pendaftaran pestisida. Peraturan ini memposisikan organisasi-organisasi internasional seperti WHO, FAO dan US-EPA sebagai beberapa organisasi dalam menelaah kriteria pestisida (Kementrian Pertanian RI, 2011). Selain ketiga organisasi tersebut, juga akan dilakukan pencarian dokumen maupun publikasi terkait diazinon dari organisasi-organisasi dan lembaga-lembaga di negara lain seperti *Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority*, *European Commission Health & Consumer Protection Directorate*, ACGIH (*American Conference of Governmental Industrial Hygienist*), IARC (*International Agency*

for Research on Cancer), dan ATSDR (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry*).

Output dari kajian sistematis ini adalah draft kajian dampak pestisida diazinon terhadap manusia, mamalia lainnya dan lingkungan dalam pengambilan kebijakan maupun pembuatan regulasi penggunaan pestisida diazinon. Sedangkan aspek yang dikaji antara lain adalah dampak pestisida diazinon terhadap manusia dalam penelitian eksperimental *in vitro* maupun penelitian epidemiologi, dampak pestisida diazinon pada mamalia lainnya dalam penelitian eksperimental *in vitro* maupun *in vivo* serta dampak pestisida diazinon pada lingkungan seperti udara, air, tanah, dan tanaman/hasil tanaman (buah-buahan dan sayur-sayuran). Hal ini terlihat dalam diagram kerangka pikir pada gambar 3.2.



Gambar 3.2. Kerangka Pikir Kajian Sistematis Dampak Pestisida Diazinon terhadap Manusia, Mamalia lainnya, dan Lingkungan

3.3. Definisi Istilah

1. Penelitian Eksperimental *In Vivo* adalah penelitian eksperimental yang dilakukan didalam tubuh makhluk hidup (perlakuan langsung dalam tubuh makhluk hidup) untuk menentukan seberapa besar tingkat toksisitas suatu bahan dalam tubuh manusia.

Alat Ukur : Hasil studi jurnal penelitian yang menjadi sampel penelitian ini

Cara ukur : Observasi/telaah hasil studi pada jurnal yang menjadi sampel penelitian ini

Hasil pengukuran : Nilai toksisitas seperti Oral LD₅₀, Inhalasi LD₅₀, Dermal LD₅₀ dan lain-lain

Skala Ukur : Interval

2. Penelitian Eksperimental *In Vitro* adalah penelitian eksperimental yang dilakukan diluar tubuh makhluk hidup untuk menentukan seberapa besar tingkat toksisitas suatu bahan dalam tubuh manusia.

Alat Ukur : Hasil studi jurnal penelitian yang menjadi sampel penelitian ini

Cara ukur : Observasi/telaah hasil studi pada jurnal yang menjadi sampel penelitian ini

Hasil pengukuran : Nilai toksisitas seperti Oral LD₅₀, Inhalasi LD₅₀, Dermal LD₅₀ dan lain-lain

Skala Ukur : Interval

3. Penelitian Epidemiologi adalah penelitian yang mempelajari distribusi penyakit di populasi, frekwensi penyakit di populasi dan faktor-faktor/determinan yang mempengaruhi distribusi dan frekwensi tersebut di populasi baik penelitian epidemiologi deskriptif seperti *case-report*, *case-series*, studi korelasi, dan studi *cross-sectional* maupun penelitian epidemiologi analitik seperti studi kohort, studi kasus kontrol dan studi intervensi.

Alat Ukur : Hasil studi jurnal penelitian yang menjadi sampel penelitian ini

Cara ukur : Observasi/telaah hasil studi pada jurnal yang menjadi sampel penelitian ini

Hasil pengukuran : Ukuran-ukuran frekuensi yang digunakan dalam epidemiologi seperti *OR*, *RR*, insiden, prevalens dan lain-lain

Skala Ukur : Interval

4. Mamalia lainnya adalah golongan makhluk vertebrata (bertulang belakang) yang memiliki kelenjar susu (*mamae*) selain manusia.

Alat Ukur : Hasil studi jurnal penelitian yang menjadi sampel penelitian ini

Cara ukur : Observasi/telaah judul yang menjadi sampel penelitian ini

Hasil pengukuran : Efek maupun residu pestisida diazinon dan metabolitnya

Skala Ukur : Interval

5. Lingkungan adalah kondisi diluar tubuh manusia dan dalam penelitian ini dibatasi pada lingkungan perairan, udara dan tanah.

Alat Ukur : Hasil studi jurnal penelitian yang menjadi sampel penelitian ini

Cara ukur : Observasi/telaah judul yang menjadi sampel penelitian ini

Hasil pengukuran : Residu pestisida diazinon dan metabolitnya

Skala Ukur : Interval

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Rancangan Penelitian

Rancangan sintesis hasil penelitian-penelitian dampak diazinon ini menggunakan studi *systematic review*. *Systematic review* adalah suatu metode penelitian untuk melakukan identifikasi, evaluasi dan interpretasi terhadap semua hasil penelitian yang relevan terkait pertanyaan penelitian tertentu, topik tertentu, atau fenomena yang menjadi perhatian (Kitchenham, 2004). Pendekatan yang digunakan dalam *systematic review* ini adalah pendekatan kualitatif untuk mensintesis (merangkum) hasil-hasil penelitian yang bersifat deskriptif kualitatif. Metode mensintesis (merangkum) hasil-hasil penelitian kualitatif ini disebut dengan “meta-sintesis”. Secara definisi, meta-sintesis adalah teknik melakukan integrasi data untuk mendapatkan teori maupun konsep baru atau tingkatan pemahaman yang lebih mendalam dan menyeluruh (Perry & Hammond, 2002 dalam Siswanto, 2010). *Systematic review* akan sangat bermanfaat untuk melakukan sintesis dari berbagai hasil penelitian yang relevan, sehingga fakta yang disajikan kepada penentu kebijakan menjadi lebih komprehensif dan berimbang (Siswanto, 2010). Proses *systematic review* terhadap penelitian-penelitian tersebut terdiri dari: a) identifikasi pertanyaan penelitian, b) mengembangkan protokol penelitian *systematic review*, c) menetapkan lokasi database hasil penelitian sebagai wilayah pencarian (misalnya MEDLINE, Pubmed), d) seleksi hasil-hasil penelitian yang relevan, e) pilih hasil-hasil penelitian yang berkualitas, f) ekstraksi data dari studi individual, g) sintesis hasil dengan metode meta-analisis (kalau memungkinkan), atau metode naratif (bila tidak memungkinkan) dan h) penyajian hasil (Perry & Hammond, 2002 dalam Siswanto, 2010). Dalam penelitian kajian sistematis ini, inti pertanyaan penelitiannya adalah bagaimana dampak penggunaan pestisida diazinon terhadap manusia, mamalia lainnya dan lingkungan. Pertanyaan penelitian ini kemudian dikembangkan menjadi protokol penelitian *systematic review* yang bertujuan

sebagai pedoman dalam mengumpulkan jurnal-jurnal penelitian kajian pestisida diazinon pada manusia, mamalia lainnya dan lingkungan dari berbagai database jurnal elektronik di internet maupun website jurnal terkait. Protokol ini mencakup lokasi dan waktu penelitian, populasi dan sampel jurnal dalam penelitian, penentuan jumlah sampel melalui inklusi dan eksklusi pada proses identifikasi (*identification*), penyaringan (*screening*), pemenuhan syarat (*eligibility*) hingga ditentukan jumlah jurnal yang akan dikaji (inklusi jurnal). Prototol ini juga memandu dalam proses pengumpulan data, pengolahan dan analisis data hingga penyajian hasil penelitian.

4.2. Lokasi dan Waktu Penelitian

4.2.1. Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan dengan melakukan pencarian jurnal-jurnal penelitian pada beberapa database jurnal internasional dan website jurnal terkait. Sebagai tambahan pembahasan yang komprehensif, dilakukan pula pencarian dokumen atau publikasi-publikasi ilmiah dari organisasi internasional maupun lembaga negara tentang kajian pajanan pestisida diazinon terhadap manusia, mamalia lainnya dan lingkungan. Adapun sumber jurnal penelitian adalah data base jurnal internasional langganan Universitas Indonesia seperti American Chemistry Society, EBSCO MEDLINE & CINAHL, Proquest, JSTOR, dan Science Direct. Selain itu, juga dilakukan pencarian jurnal melalui database jurnal di internet seperti Google Scholar, Pubmed, dan Springerlink dan Environmental Health Perspektive. Sedangkan publikasi ilmiah sebagai penjelasan tambahan diambil dari publikasi-publikasi organisasi internasional seperti *World Health Organization* (WHO), *Food and Agricultural Organization* (FAO), dan *United States – Environmental Protection Agency* (US. EPA).

4.2.2. Waktu Penelitian

Waktu pelaksanaan penelitian selama 2 (dua) bulan yaitu dari bulan Mei sampai dengan bulan Juni 2012.

4.3. Populasi dan Sampel

4.3.1. Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah literatur jurnal berupa hasil penelitian mengenai pestisida diazinon yang dipublikasikan di jurnal internasional dan dapat diakses melalui internet terutama dalam bentuk jurnal *full text* dan dokumen publikasi organisasi terkait pestisida diazinon sebagai penjelasan tambahan. Proses pencarian jurnal dilakukan dengan cara menuliskan kata kunci “diazinon” pada kolom pencarian di website database jurnal penelitian. Setelah ditemukan link-link jurnal yang memiliki judul diazinon, dilakukan proses pen-*download*-an bagi jurnal-jurnal yang tidak berbayar. Strategi pencarian dilakukan dengan cara memilih link-link yang menyediakan jurnal *full text* dengan ekstension file berupa pdf.

4.3.2. Sampel Penelitian

Penentuan jumlah sampel penelitian melalui inklusi dan eksklusi pada proses identifikasi (*identification*), penyaringan (*screening*), pemenuhan syarat (*eligibility*) hingga ditentukan jumlah jurnal yang akan dikaji (inklusi jurnal). Langkah pertama yang dilakukan adalah mengumpulkan jurnal-jurnal hasil pencarian dari database jurnal elektronik. Jumlah dari setiap hasil-hasil pencarian masing-masing database harus dihitung dan ditulis. Langkah kedua adalah melakukan identifikasi jurnal yang sudah dikumpulkan. Jika terdapat duplikasi (jurnal dengan judul sama), maka harus disingkirkan dan diambil satu jurnal saja. Langkah ketiga adalah melakukan *screening* (penyaringan) berdasarkan judul dan abstrak pada hasil identifikasi jurnal. Jika terdapat jurnal yang tidak relevan dengan pembahasan akan disingkirkan. Langkah keempat adalah proses *eligibility* (pemenuhan syarat). Pada tahap ini, sudah mulai diterapkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi pertama adalah jurnal memiliki objek penelitian dampak pestisida diazinon terhadap manusia, mamalia lainnya dan lingkungan. Kriteria eksklusi pertama adalah jurnal memiliki objek penelitian selain dampak pestisida diazinon terhadap manusia, mamalia lainnya dan lingkungan. Kriteria inklusi kedua adalah penelitian jurnal yang meneliti dampak pestisida diazinon

terhadap manusia, mamalia lainnya dan lingkungan dengan pendekatan kuantitatif serta menggunakan desain studi epidemiologi (deskriptif dan analitik) dan studi eksperimental (*in vivo* dan *in vitro*) pada kajian diazinon terhadap manusia. Kriteria eksklusi kedua adalah penelitian jurnal yang meneliti selain dampak pestisida diazinon terhadap manusia, mamalia lainnya dan lingkungan dengan pendekatan kuantitatif serta menggunakan desain studi epidemiologi (deskriptif dan analitik) dan studi eksperimental (*in vivo* dan *in vitro*) pada kajian diazinon terhadap manusia. Kriteria inklusi ketiga adalah tahun publikasi jurnal dengan rentang 1994 hingga 2012. Kriteria eksklusi ketiga adalah tahun publikasi jurnal selain dengan rentang 1994 hingga 2012. Kriteria inklusi dan eksklusi ketiga ini didasarkan terjadinya pelarangan penggunaan diazinon pada rumah tangga oleh EPA pada tahun 2004. Oleh karena itu, tahun publikasi yang diambil adalah 10 tahun sebelum diazinon dilarang pada rumah tangga dan 10 tahun setelah diazinon dilarang dan didapatkan rentang tahun 1994 hingga tahun 2012 sekarang ini. Kriteria inklusi keempat adalah pembatasan jumlah jurnal berupa pemilihan hanya satu jurnal jika terdapat beberapa jurnal dengan obyek spesifik kajian yang sama. Kriteria eksklusi keempat adalah jurnal dengan obyek spesifik kajian yang sama dikeluarkan dari inklusi berdasarkan pemilihan melalui judul maupun isi jurnal.

4.3.3. Jumlah Sampel

Jumlah sampel jurnal yang digunakan tergantung dari hasil pemilihan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan pada proses penentuan jumlah sampel.

4.4. Pengumpulan Data

Pengumpulan data dilakukan dengan menentukan variabel yang diperlukan pada penelitian ini dengan penelusuran literatur penelitian dari database jurnal di internet. Unit analisis penelitian ini adalah jurnal penelitian. Pada tahap pengumpulan data ini, dilakukan dengan cara ekstraksi data yaitu meringkas jurnal penelitian yang terdiri dari deskripsi penelitian, tujuan, metode, hasil, outcome dan kesimpulan penelitian.

4.5. Pengolahan dan Analisis Data

Pada tahap ini, dilakukan proses sintesis data berupa peringkasan hasil penelitian dari berbagai sampel jurnal dalam bentuk tabel seperti eksposur, outcome dan hasil pengukuran maupun kesimpulannya. Sintesis ini dilakukan dengan cara melakukan pengelompokkan hasil-hasil penelitian berdasarkan sasaran dampaknya seperti manusia, mamalia lainnya dan lingkungan.

4.5.1. Pengolahan Data

Pengolahan data yang akan dilakukan pada penelitian ini adalah *editing* dan *entry*. Editing adalah melakukan pemeriksaan literatur yang diteliti dengan mencari variabel-variabel yang akan diteliti dari literatur tersebut. Sedangkan *entry* data adalah kegiatan pemasukan data dari literatur sampel ke dalam perangkat lunak computer dengan program *microsoft excel for windows* dan program *microsoft office word* (Susanto, 2007).

4.5.2. Analisis Data

Analisis pertama adalah pengumpulan hasil dari penelitian-penelitian tersebut dan sintesa dari hasil penelitian-penelitian tersebut. Analisis ini menggunakan tabel. Analisis selanjutnya adalah deskripsi dampak pestisida diazinon terhadap manusia, mamalia lainnya dan lingkungan berdasarkan hasil sintesis jurnal dan jika tersedia juga dilakukan deskripsi nilai rerata, nilai minimal, dan maksimal serta membuat distribusi frekuensi (Susanto, 2007).

4.6. Penyajian Hasil Penelitian

Hasil penelitian ini disajikan dalam bentuk tekstular dan tabel. Tabel digunakan untuk menyajikan analisis deskriptif dan hubungan. Penyajian secara tekstular untuk menjelaskan informasi penting dari tabel, memberikan informasi yang tidak dapat disajikan secara tabular dan memberikan penjelasan tambahan terkait hasil penelitian.

BAB 5

HASIL PENELITIAN

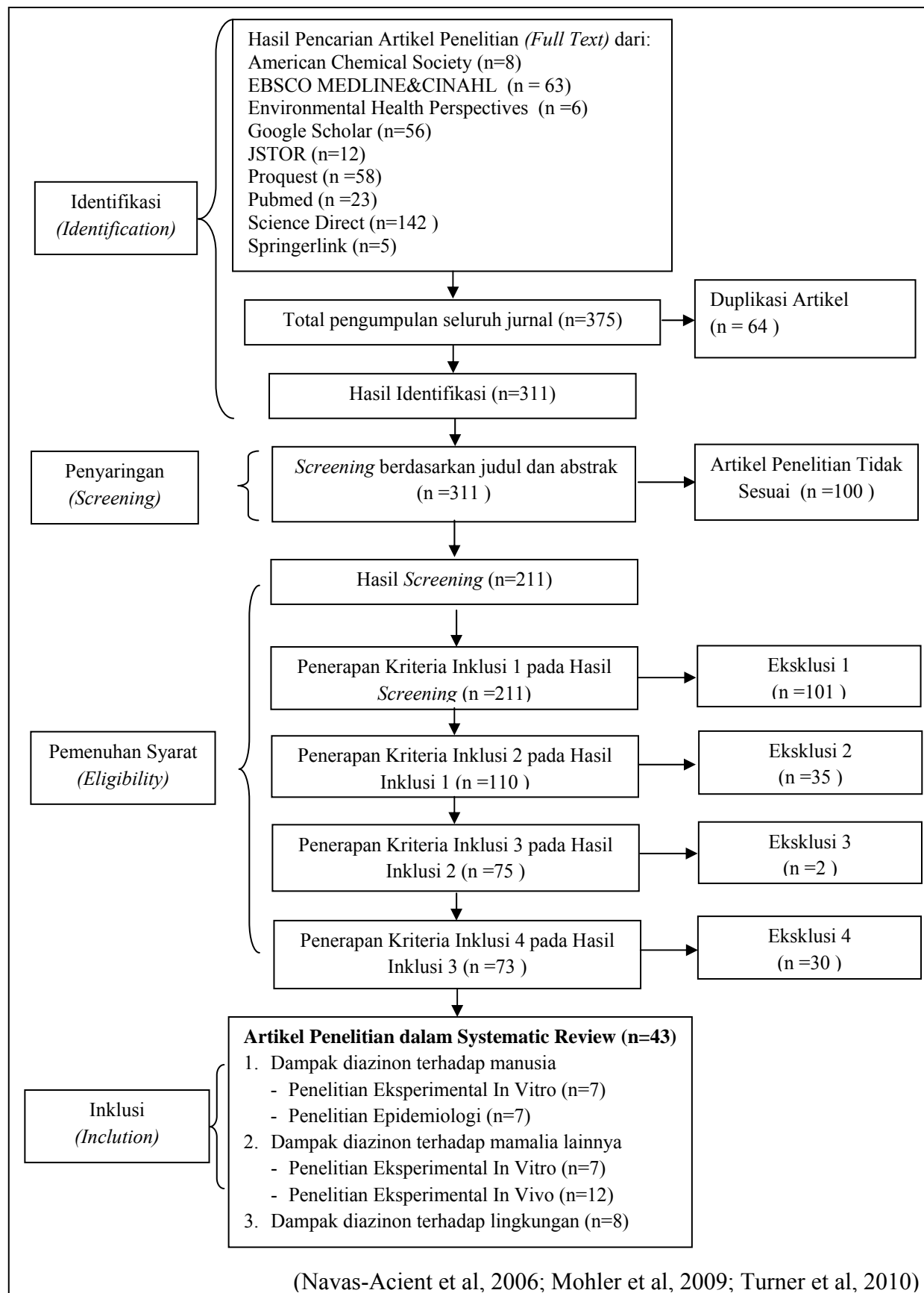
5.1. Identifikasi Studi

Total hasil penemuan jurnal pada beberapa database jurnal elektronik adalah 375 jurnal dengan rincian American Chemical Society sebanyak 8 jurnal, EBSCO MEDLINE&CINAHL sebanyak 63 jurnal, Environmental Health Perspectives sebanyak 6 jurnal, Google Scholar sebanyak 56 jurnal, JSTOR sebanyak 12 jurnal, Proquest sebanyak 58 jurnal, Pubmed sebanyak 25 jurnal, Science Direct sebanyak 142 jurnal, dan Springerlink sebanyak 5 jurnal.

Penentuan jumlah sampel penelitian selanjutnya melalui proses identifikasi (*identification*), penyaringan (*screening*), pemenuhan syarat (*eligibility*) dengan inklusi dan eksklusi yang sudah ditetapkan sehingga dapat ditentukan jumlah jurnal yang akan dikaji (inklusi jurnal). Pada proses identifikasi, dilakukan pengecekan ulang hasil jurnal yang sudah digabungkan. Proses ini menemukan 64 judul yang sama sehingga proses ini menyisakan 311 jurnal dengan judul yang berbeda. Langkah selanjutnya adalah melakukan *screening* (penyaringan) berdasarkan judul dan abstrak pada hasil identifikasi jurnal. Proses ini menemukan 100 artikel jurnal yang tidak relevan dengan penelitian kajian sistematis sehingga tersisa 211 artikel jurnal. Proses *eligibility* (pemenuhan syarat) dengan melakukan seleksi jurnal dengan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pertama adalah jurnal memiliki objek penelitian dampak pestisida diazinon terhadap manusia, mamalia lainnya dan lingkungan dan menyisihkan 101 jurnal dan inklusi jurnal sebanyak 110 artikel jurnal. Kriteria inklusi kedua adalah penelitian jurnal yang meneliti dampak pestisida diazinon terhadap manusia, mamalia lainnya dan lingkungan dengan pendekatan kuantitatif serta menggunakan desain studi epidemiologi (deskriptif dan analitik) dan studi eksperimental *in vitro* pada kajian diazinon terhadap manusia. Pada kriteria inklusi kedua ini menyisihkan 35 artikel jurnal dan menghasilkan 75 inklusi jurnal. Kriteria inklusi ketiga adalah tahun publikasi

jurnal dengan rentang 1994 hingga 2012 dan menyisihkan 2 artikel jurnal sehingga inklusi jurnal menjadi 73 artikel jurnal. Kriteria inklusi keempat adalah pembatasan jumlah jurnal berupa pemilihan hanya satu jurnal jika terdapat beberapa jurnal dengan obyek spesifik kajian yang sama. Kriteria inklusi keempat ini berhasil menyisihkan 30 jurnal sehingga jumlah artikel jurnal penelitian dalam *systematic review* ini sebanyak 43 jurnal dengan rincian jurnal tentang dampak diazinon terhadap manusia pada penelitian eksperimental *in vitro* sebanyak 7 artikel jurnal, penelitian epidemiologi terkait dampak diazinon terhadap manusia sebanyak 7 artikel jurnal, penelitian eksperimental *in vitro* tentang dampak diazinon terhadap mamalia lainnya sebanyak 7 artikel jurnal, penelitian eksperimental *in vivo* tentang dampak diazinon terhadap mamalia lainnya sebanyak 12 artikel jurnal, dan jurnal penelitian dampak diazinon terhadap lingkungan sebanyak 8 artikel jurnal. Proses penentuan jumlah sampel jurnal yang akan dikaji dalam *systematic review* ini, dapat dilihat pada gambar diagram alir 5.1.

Pada tahapan selanjutnya, dilakukan identifikasi lebih mendalam pada 44 artikel jurnal penelitian yang sudah terpilih. Identifikasi dilakukan dengan cara meringkas gambaran umum artikel penelitian ke dalam bentuk tabel berdasarkan berdasarkan penulis, judul, tahun, lokasi dan sumber jurnal penelitian. Hasil identifikasi ini terlihat pada tabel 5.1, tabel 5.2, tabel 5.3, tabel 5.4 dan tabel 5.5.



Gambar 5.1. Diagram Alir Penentuan Jumlah Sampel

Tabel 5.1 Identifikasi penelitian eksperimental *In Vitro* dampak pestisida diazinon terhadap manusia berdasarkan penulis, judul, tahun, lokasi dan sumber jurnal penelitian

Penelitian	Penulis	Judul Penelitian	Tahun	Lokasi	Sumber
Penelitian 1	T Mankane et al	Alteration of gene expression in human cells treated with the agricultural chemical diazinon : possible interaction in fetal development	2006	USA	Human & Toxicology Journal
Penelitian 2	M.G. Aluigi et al	Apoptosis as a specific biomarker of diazinon toxicity in NTera2-D1 cells	2010	Italia	Chemico-Biological Interactions
Penelitian 3	S. Cavret et al	Diazinon cytotoxicity and transfer in Caco-2 cells : Effect of long-term exposure to the pesticide	2005	Prancis	Environmental Toxicology and Pharmacology
Penelitian 4	Tisch et al	Genotoxicity studies on permethrin, DEET and diazinon in primary human nasal mucosal cells	2001	Jerman	Eur Arch Otorhinolaryngol
Penelitian 5	Jameson et al	Nonenzymatic functions of acetylcholinesterase splice variants in the developmental neurotoxicity of organophosphate chlorpyrifos, chlorpyrifos oxon, and diazinon	2007	USA	Environmental Health Perspectives
Penelitian 6	E.Salazar-Arredondo et al	Sperm chromatin alteration and DNA damage by methyl-parathion, chlorpyrifos and diazinon and their oxon metabolites in human spermatozoa	2008	Mexico	Reproductive Toxicology
Penelitian 7	Altuntas et al	The effects of diazinon on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in erythrocytes <i>in vitro</i>	2004	Turki	Human & Experimental Journal

Tabel 5.2 Identifikasi penelitian epidemiologi dampak pestisida diazinon terhadap manusia berdasarkan penulis, judul, tahun, lokasi dan sumber jurnal penelitian

Penelitian	Penulis	Judul Penelitian	Tahun	Lokasi	Sumber
Penelitian 1	B.A. Hatjian et al	Cytogenetic response without changes in peripheral cholinesterase enzymes following exposure to a sheep dip containing diazinon in vivo and in vitro	2000	Australia	Mutation Research Elsevier
Penelitian 2	S.J Garfitt et al	Exposure to the organophosphate diazinon : data from a human volunteer study with oral and dermal doses	2001	Inggris	Toxicology Letters Elsevier
Penelitian 3	O’Leary KA et al	Genetic and other sources of variation in the activity of serum paraoxonase/diazoxonase in humans : consequences for risk from exposure to diazinon.	2005	UK	Pharmacogenet Genomics
Penelitian 4	Dahlgreen et al	Health effects of diazinon on a family	2004	USA	Journal of Toxicology
Penelitian 5	Manthripragada et al	Paraoxonase 1 (PON1), agricultural organophosphate exposure, and Parkinson disease	2010	California	NIH Public Acces
Penelitian 6	Swan SH	Semen quality in fertile US men in relation to geographical area and pesticide exposure.	2006	USA	International Journal Androl
Penelitian 7	Gerry et al	Worker exposure to diazinon during flea control operations in response to a plague epizootic	2005	USA	Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology

Tabel 5.3 Identifikasi penelitian eksperimental *In Vitro* dampak pestisida diazinon terhadap mamalia lainnya berdasarkan berdasarkan penulis, judul, tahun, lokasi dan sumber jurnal penelitian

Penelitian	Penulis	Judul Penelitian	Tahun	Lokasi	Sumber
Penelitian 1	E. Sidiropoulou et al	Diazinon oxon affects the differentiation of mouse N2a neuroblastoma cells	2009a	Inggris	Arch Toxicol
Penelitian 2	E. Sidiropoulou et al	Diazinon oxon interferes with differentiation of rat C6 glioma cells	2009b	Inggris	Toxicology in Vitro
Penelitian 3	E.Casas et al	Differential effects of herbicides atrazine and fenoxaprop-ethyl, and insecticides diazinon and malathion, on viability and maturation of porcine oocytes in vitro	2010	Meksiko	Toxicology in Vitro
Penelitian 4	Ducolomb et al	In vitro effect of malathion and diazinon on oocytes fertilization and embryo development in porcine	2009	Meksiko	Cell Biol Toxicol
Penelitian 5	T.Rush et al	Mechanisms of chlorpyrifos and diazinon induced neurotoxicity in cortical culture	2010	USA	Neuroscience
Penelitian 6	G. Giordano	Organophosphorus insecticides chlorpyrifos and diazinon and oxidative stress in neuronal cells in a genetic model of glutathione deficiency	2007	USA	Toxicology and Applied Pharmacology Elsevier
Penelitian 7	A. Ogutcu et al	The effects of organophosphate insecticide diazinon on malondialdehyde levels and myocardial cells in rat heart tissue and protective role of vitamin E	2006	Turki	Pesticide Biochemistry and Physiology Elsevier

Tabel 5.4 Identifikasi penelitian eksperimental *In Vivo* dampak pestisida diazinon terhadap mamalia lainnya berdasarkan berdasarkan penulis, judul, tahun, lokasi dan sumber jurnal penelitian

Penelitian	Penulis	Judul Penelitian	Tahun	Lokasi	Sumber
Penelitian 1	R.D. Handy et al	Chronic diazinon exposure : pathologies of spleen, thymus, blood cells, and lymph nodes are modulated by dietary protein or lipid in the mouse	2002	Inggris	Elsevier Toxicology
Penelitian 2	A.M. Alluwaimi, dan Y. Husein	Diazinon immunotoxicity in mice : Modulation of cytokines level and their gene expression	2007	Arab Saudi	Elsevier Toxicology
Penelitian 3	M.D. Shah dan M. Iqbal	Diazinon-induced oxidative stress and renal dysfunction in rats	2010	Malaysia	Elsevier Food and Chemical Toxicology
Penelitian 4	M.A.H. Yehia et al	Diazinon toxicity affects histophysiological and biochemical parameters in rabbits	2007	Mesir	Experimental and Toxicologic Phatology
Penelitian 5	Nagi A. Ibrahim dan Basiouny A. El-Gamal	Effect of diazinon, an organophosphate insecticide, on plasma lipid constituents in experimental animals	2003	Mesir	Journal of Biochemistry and Molecular Biology
Penelitian 6	A. Gokcimen et al	Effects of diazinon at different doses on rat liver and pancreas tissues	2007	Turki	Pesticide Biochemistry and Physiology
Penelitian 7	S. Lecoeur et al	Effect of organophosphate pesticide diazinon on expression and activity of intestinal <i>P</i> -glycoprotein	2006	Prancis	Elsevier Toxicology Letters
Penelitian 8	Slotkin, et al	Neonatal exposure to low doses of diazinon : Long-term effects on neural cell development and acetylcholine systems	2008	USA	Environmental Health Perspektives

Lanjutan Tabel 5.4

Penelitian	Penulis	Judul Penelitian	Tahun	Lokasi	Sumber
Penelitian 9	Adigun et al	Neonatal organophosphorus pesticide exposure alters the developmental trajectory of cell-signaling cascades controlling metabolism : Differential effects of diazinon and parathion	2009	USA	Environmental Health Perspectives
Penelitian 10	H.M.Abdou dan R.H. El Mazaoudy	Oxidative damage, hyperlipidemia and histological alterations of cardiac and skeletal muscles induced by different doses of diazinon in female rats	2010	Mesir	Journal of Hazardous Materials
Penelitian 11	Johari et al	The effects of diazinon on pituitary–gonad axis and ovarian histological changes in rats	2010	Iran	Iranian Journal of Reproductive Medicine
Penelitian 12	Fattahi et al	The effects of diazinon on testosterone, FSH and LH levels and testicular tissue in mice	2009	Iran	Iranian Journal of Reproductive Medicine

Tabel 5.5 Identifikasi penelitian dampak pestisida diazinon terhadap lingkungan berdasarkan berdasarkan penulis, judul, tahun, lokasi dan sumber jurnal penelitian

Penelitian	Penulis	Judul Penelitian	Tahun	Lokasi	Sumber
Penelitian 1	Raynor et al	Airborne diazinon concentrations during and after outdoor spray application	2010	Minnesota	Journal of Occupational and Environmental Hygiene
Penelitian 2	Jitendra singh dan Dileep K. Singh	Ammonium, nitrate, and nitrite nitrogen and nitrate reductase enzyme activity in groundnut (<i>arachis hypogea</i>) field after diazinon. imidacloprid and lindane treatments	2006	India	Journal of Environmental Science and Health
Penelitian 3	R. Kroger.M.T. et al	Diazinon accumulation and dissipation in <i>Oryza sativa</i> L Following simulated agricultural runoff amendment in flooded rice paddies	2009	USA	Water Air Soil Pollution
Penelitian 4	Giddings et al	Ecological risks of diazinon from agricultural use in the Sacramento-San Joaquin River Basins, California	2000	California	Society for Risk Analysis
Penelitian 5	Ingram et al	Effects of commercial diazinon and imidacloprid on microbial urease activity in soil and sod	2005	Lexington	Journal of Environmental Quality
Penelitian 6	A. Prieto et al	Persistence of Methamidophos, Diazinon, and Malathion in Tomatoes	2002	Venezuela	Bulletin Environmental Contamination Toxicol
Penelitian 7	Phillips et al	Temporal changes in surface-water insecticide concentrations after the phaseout of diazinon and chlorpyrifos	2007	USA	Environmental Science Technology
Penelitian 8	K.A. Fenlon et al	The formation of bound residues of diazinon in four UK soils : Implications for risk assessment	2011	Inggris	Environmental Pollution Elsevier

5.2. Ekstraksi Data Penelitian

5.2.1. Dampak Pestisida Diazinon pada Manusia

A. Penelitian Eksperimental In Vitro

1. Penelitian 1 (T Mankane et al.)

Penggunaan bahan kimia di bidang pertanian seringkali mengakibatkan perubahan pada kesehatan manusia maupun masa perkembangannya, hal ini karena bahan kimia tersebut bersifat *agonist* (mendorong) atau *antagonist* (melawan) aktifitas kelenjar hormon dan mengubah keteraturan hormon dalam ekspresi genetika. Insektisida berbahan aktif diazinon, telah dievaluasi atas sifatnya yang dapat mengacaukan ekspresi genetika dengan menggunakan sel MCF-7 yaitu potongan sel manusia yang berhubungan dengan hormon estrogen. Penelitian ini bertujuan untuk memeriksa kemampuan insektisida berbahan aktif diazinon dalam mengacaukan ekspresi genetika yang diperlukan pada perkembangan morfologi, perkembangan atau fungsionalisasi sistem imunitas, serta perkembangan dan fungsionalisasi sistem saraf pusat. Sel MCF-7 diperlakukan dalam tiga kadar paparan diazinon yang berbeda yaitu 30,50, atau 70 ppm dan dilakukan pengukuran ekspresi gen pada sel yang mendapat eksposur diazinon untuk dibandingkan dengan hasil pengukuran pada sel estrogen yang tidak mendapatkan paparan. Analisis *microarray* DNA pada diazinon yang mendapatkan paparan menunjukkan peningkatan dan penurunan yang signifikan dalam jumlah besar dibandingkan dengan sel yang tidak dilakukan pemaparan diazinon. Dari 600 gen manusia pada fase I pembelahan, diambil dua gen spesifik untuk digunakan dalam penelitian ini. Carreticulin dan TGF- β dipilih untuk menguatkan hasil yang diperoleh pada pengukuran *microarray* DNA dengan menggunakan penghitungan PCR *real time* (qRT-PCR). Penghitungan dengan qRT-PCR menjadi pelengkap dalam menilai tingkat ekspresi genetika pada Calreticulin dan TGF- β serta mengkonfirmasi hasil yang menunjukkan peningkatan ekspresi genetika pada kedua gen tersebut sama halnya pada data hasil analisis *microarray* DNA. Penelitian ini didesain untuk menyediakan data awalan (*baseline data*) pada ekspresi genetika yang dapat berubah akibat paparan bahan kimia diazinon dan menyediakan penilaian secara parsial terkait potensi efek *deleterious* (penghapusan) gen yang terjadi pada sel manusia yang

mendapatkan paparan bahan kimia diazinon. Sekarang ini, belum diketahui apakah hasil penelitian sel *in vitro* dapat diekstrapolasi sebagai dampak paparan bahan kimia pada kesehatan manusia.

2. Penelitian 2 (M.G. Aluigi et al.)

Potongan sel NTera2/D1 merupakan sel kultur yang dikembangkan berasal dari sel teratocarcinoma pada manusia. Potongan sel ini dapat memperlihatkan sifatnya sebagai tanda neuronal pada fase awal diferensiasi. Sifat sel ini digunakan untuk memperlihatkan keseluruhan molekul yang berhubungan dengan sistem neurotransmisi cholinergic, termasuk acetylcholinesterase aktif (AChE, EC 3.1.1.7) yang bermanfaat dalam alternatif model yang baik untuk menguji efek senyawa neurotoksik, seperti insektisida organofosfor (OP) yang dapat mengakibatkan penghambatan aktifitas acetylcholinesterase. Penelitian terbaru menjelaskan peran AChE dalam modulasi apoptosis, tetapi mekanisme masih tidak jelas. Pada penelitian ini, sel NT2 dipapar dengan pestisida diazinon pada konsentrasi antara 10^{-4} dan 10^{-5} M menunjukkan peningkatan kematian sel tergantung pada waktu pemaparan. Ketika dilakukan pemaparan diazinon dalam konsentrasi 10^{-6} M menunjukkan kelangsungan hidup sel lebih tinggi dibandingkan sampel kontrol hingga selama 72 jam, diikuti dengan fase penurunan. Kematian sel disebabkan oleh pemaparan dan diperlihatkan oleh timbulnya sejumlah apoptosis, termasuk potensi perubahan membran dan mitokondria. Peneliti membuat hipotesis bahwa perilaku pemajanan secara benar berpengaruh pada keseimbangan dinamis antara reseptor *acethylcholine* aktif dan terhalang reseptor *acethylcholine* sehingga memicu kejadian elektrik dan kejadian *caspase cascade*.

3. Penelitian 3 (S. Cavret et al.)

Tujuan penelitian ini adalah untuk meneliti efek paparan diazinon berkepanjangan pada sel Caco-2 yang merupakan potongan sel usus. Diazinon merupakan pestisida organofosfat yang digunakan secara luas. Sitotoksisitas pestisida dengan konsentrasi 50 μ M-6mM secara signifikan mengalami penurunan pada paparan dalam jangka waktu lama (20 μ M selama 2 bulan) pada sel, dibandingkan dengan sel kontrol yang tidak dilakukan pemaparan. Paparan dalam jangka lama pada sel, mengakibatkan perlawanan terhadap sitotoksisitas diazinon

terlihat pada kemunculan PSC-833, yaitu inhibitor P-glycoprotein (P-gp), tetapi tidak muncul kehadiran MK 571, yaitu inhibitor *Multidrug Resistance Protein* (MRP). Pemaparan sel hingga 25 μ M memperlihatkan adanya transport sekresi molekul secara langsung, yang meningkat pada sel yang mengalami paparan dalam waktu lama. *Efflux* ini mengalami penurunan signifikan, antara sel dengan paparan jangka lama dan sel tanpa paparan, ditandai dengan munculnya verapamil dan PSC-833, tetapi tidak pada MK 571. Selanjutnya, jumlah P-gp meningkat pada sel yang mengalami paparan dalam jangka lama. Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa *ABC transporter* P-gp terlibat dalam pemindahan diazinon dan paparan dosis rendah diazinon secara berulang dapat meningkatkan aktifitas *ABC transporter* pada sel usus, sehingga meningkatkan perlawanan sel terhadap sitotoksitas pestisida.

4. Penelitian 4 (Tisch et al.)

Penelitian ini meneliti kemungkinan adanya efek genotoksik pada tiga jenis pestisida yang digunakan secara luas yaitu permethrin, *N,N*-diethyl-*m*-toluamide (DEET) dan diazinon pada sel primer mukosa hidung manusia. Sel primer mukosa hidung disiapkan dari jaringan biopsi yang diambil dari 21 pasien yang telah menjalani pembedahan hidung. Sel tersebut mengalami pemaparan permethrin, DEET dan diazinon dengan konsentrasi 0,5-1,0 mM selama 60 menit. Efek genotoksik dideteksi dengan pengujian *alkaline microgel electrophoresis* (“comet assay”). Dalam rentang konsentrasi tersebut, tidak ada efek sitotoksik secara signifikan yang teramati, tetapi ketiga pestisida menunjukkan respon genotoksik yang signifikan bergantung pada konsentrasi pemaparan. Kejadian efek genotoksik lainnya dapat teramati dari sel hidung bagian tengah *turbinate* sel hidung dibandingkan pada bagian bawah *turbinate* sel hidung. Hasil penelitian ini memaparkan beberapa kejadian tentang adanya potensi karsinogenisitas ketiga pestisida (permethrin, DEET dan diazinon) pada sel mukosa hidung manusia dan perlu diadakan penelitian lebih lanjut.

5. Penelitian 5 (Jameson et al)

Pestisida organofosfat mempengaruhi perkembangan otak mamalia melalui mekanisme terpisah dari penghambatan aktifitas enzim *acetylcholinesterase* (AChE) dan juga mengakibatkan rangsangan *cholinergic* berlebih. Pada otak,

AChE memiliki dua varian sambungan yang mirip secara katalitis dengan fungsinya dalam perkembangan dan perbaikan sel-sel otak. AChE-R lebih mudah terinduksi akibat luka dan akan muncul untuk meningkatkan perbaikan dan perlawanan terhadap degenerasi saraf. Penelitian ini menggunakan sel PC12, yang merupakan suatu model dalam perkembangan neuron. Sel PC12 dipapar dengan chlorpyrifos (CPF), atau dengan diazinon (DZN) atau dengan CPF oxon yang merupakan metabolit aktif dalam penghambatan *irreversibel* aktifitas enzim AChE hingga dosis 30 μ M. Tujuannya adalah menentukan mekanisme yang berbeda diantara ketiga pestisida tersebut dalam menginduksi pembentukan AChE-S sebagai penanda mekanis perkembangan neurotoksisitas. Peneliti juga melakukan pemberian chlorpyrifos (CPF), atau diazinon (DZN) pada tikus (*rats*) neonatal setelah masa kelahiran 1-4 hari menggunakan dosis ambang untuk penghambatan AChE (0-20%) dan kemudian dilakukan evaluasi terhadap ekspresi genetika AChE pada otak depan dan batang otak pada hari ke-5 setelah kelahiran. Pada sel PC12, setelah 48 jam pemaparan chlorpyrifos, chlorpyrifos oxon, dan diazinon meningkatkan ekspresi gentika pada AChE-R kira-kira 20% pada chlorpyrifos dan diazinon. Sedangkan pada chlorpyrifos oxon, meningkatkan ekspresi AChE-S antara 20-40%. Oleh karena itu, meskipun fakta membuktikan bahwa chlorpyrifos oxon lebih beracun untuk menjadi inhibitor AChE, senyawa chlorpyrifos memiliki kemampuan induksi ekspresi yang sama dengan chlorpyrifos oxon dalam neurotoksik AChE-S. Pada penelitian *in vivo*, ditemukan bahwa 1mg/kg chlorpyrifos tidak menimbulkan efek, tetapi 0,5 atau 2 mg/kg diazinon menginduksi AChE-R dan AChE-S, dengan efek yang lebih besar pada tikus jantan. Penelitian ini menyimpulkan bahwa fungsi non-enzimatis varian AChE dapat berpartisipasi dan menjadi penanda adanya perkembangan neurotoksisitas yang diakibatkan oleh organofosfat, dan bahwa organofosfat yang berbeda memiliki derajat yang berbeda dalam menimbulkan mekanisme neurotoksisitas.

6. Penelitian 6 (E.Salazar-Arredondo et al.)

Penggunaan pestisida organofosfor secara ekstensif oleh usia muda menunjukkan adanya permasalahan kesehatan masyarakat. Toksisitas organofosfor terutama dalam menimbulkan neurotoksisitas akibat bentukan

oksigen analognya (-oxon), terjadi selama aktivasi oksidatif organofosfor. Organofosfor dapat menimbulkan perubahan kualitas sperma, kromatin sperma dan DNA pada tahapan spermatogenesis. Oxon lebih beracun daripada senyawa induknya; namun toksisitas oxon organofosfor pada sel spermatogenis belum pernah dilaporkan. Penelitian ini meneliti kerusakan DNA sperma akibat beberapa senyawa organofosfor dan bentukan oxon-nya pada spermatozoa manusia dari sampel sukarelawan yang sehat. Spermatozoa diinkubasi dengan 50-750 μM methyl-parathion (MePA), methyl-paraoxon (MePO), chlorpyrifos (CPF), chlorpyrifos-oxon (CPO), diazinon (DZN) atau diazoxon (DZO). Seluruh konsentrasi bersifat tidak sitotoksik (diukur dengan eosin-Y exclusion), kecuali 750 μM MePO. Oxon memperlihatkan 15% hingga 10 kali lebih beracun pada DNA sperma (diukur dengan parameter SCSA,%DFI) dibandingkan senyawa induknya dengan urutan sebagai berikut : MePO > CPO = MePA > CPF > DZO > DZN dan menyimpulkan bahwa metabolit oxon berpartisipasi dalam genotoksitas sperma oleh organofosfat.

7. Penelitian 7 (Altuntas et al.)

Tujuan penelitian ini adalah meneliti insektisida organofosfat (diazinon) dalam mempengaruhi peroksidasi lemak/ *lipid peroxidation* (LPO) dan sistem pertahanan antioksidan secara *in vitro*. Dalam penelitian ini, dilakukan dua macam percobaan yaitu percobaan 1 dan percobaan 2. Pada percobaan 1, efek berbagai konsentrasi diazinon pada peroksidasi lemak dan aktifitas *superoxide dismutase* (SOD), *glutathione peroxidase* (GSH-Px) dan *catalase* (CAT) pada sel darah merah. Pada tiap-tiap konsentrasi diazinon dinkubasi sebelumnya pada sampel sel darah merah yang disiapkan dengan suhu $\pm 4^{\circ}\text{C}$ selama 0, 60, dan 180 menit. Setelah inkubasi, dilakukan pengukuran tingkat *malondialdehyde* (MDA) dan aktifitas SOD, SGH-Px dan CAT. Pada percobaan 2 yang bertujuan untuk menentukan efek langsung diazinon pada aktifitas SOD, SGH-Px dan CAT, sel darah merah dihemolisis dan diinkubasi dengan konsentrasi diazinon yang berbeda pada $\pm 4^{\circ}\text{C}$ selama 0, 60, dan 180 menit. Pada percobaan 1, tingkat MDA dan aktifitas SOD dan SGH-Px meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi dan periode inkubasi, tetapi aktifitas CAT tidak mengalami perubahan. Pada eksperimen 2, aktifitas SOD secara signifikan mengalami penurunan dan aktifitas

GSH-Px secara signifikan mengalami peningkatan. Dari hasil ini, dapat disimpulkan bahwa pemberian diazinon secara *in vitro* dapat menghasilkan induksi pada peroksidasi lemak/ *lipid peroxidation* (LPO) sel darah merah dan mengakibatkan perubahan aktifitas enzim antioksidan, dan menyimpulkan bahwa *reactive oxygen species* (ROS) terlibat dalam efek toksik diazinon.

B. Penelitian Epidemiologi

1. Penelitian 1 (B.A. Hatjian et al.)

Pajanan insektisida organofosfat seperti diazinon di lingkungan kerja, dapat terlihat dari pengukuran aktifitas enzim cholinesterase perifer, termasuk acetylcholinesterase pada sel darah merah (EACHe) dan plasma atau serum cholinesterase (plasma atau serum ChE). Paparan juga dapat diukur dengan menggunakan analisis metabolit dialkyl phosphate dari organofosfat dalam urin. Risiko kesehatan potensial dari paparan terutama pada sistem saraf dapat diperkirakan, dan pengukuran secara tepat dapat mengurangi atau menghilangkan paparan dapat diterapkan. Ada penemuan bahwa beberapa pestisida organofosfat dapat menimbulkan efek genotoksik secara *in vivo*, dan menyimpulkan kemungkinan terjadinya kanker pada paparan jangka panjang maupun paparan berulang yang berat. Penelitian ini menggambarkan 17 pekerja dengan satu atau dua paparan diazinon pada desinfeksi domba. Sampel urin memperlihatkan metabolit organofosfat yaitu dimethylphosphate (DMP), dimethylthiophosphate (DMTP), diethylphosphate (DEP), dan diethylthiophosphate (DETP) dalam 37% pekerja pada tingkat rendah dimana tidak segera berpindah setelah pemaparan. EACHe dan plasma ChE juga tidak berubah setelah dan sebelum pemaparan, hampir sama dengan pengukuran pada kelompok kontrol yang tidak terpapar. *Sister Chromatid Exchange* (SCE), sebagai penanda kerusakan kromosom, secara signifikan meningkat pada limfosit darah perifer setelah paparan dibandingkan sebelumnya. SCE tidak mengalami perubahan pada grup pekerja yang tidak terpapar. Penelitian *in vitro* antara diazinon murni (98%) dan diazinon dalam sebuah formulasi disinfektan domba (45%) memperlihatkan peningkatan SCE dan penurunan indeks replikatif, menyimpulkan bahwa adanya efek toksik dan efek genotoksik oleh diazinon.

2. Penelitian 2 (S.J Garfitt et al.)

Monitoring biologi paparan diazinon di lingkungan kerja dapat ditentukan melalui aktifitas cholinesterase darah dan pengukuran metabolit pada urin. Namun, sedikit data yang dapat membantu interpretasi hasil pengukuran. Penelitian ini memberikan dosis diazinon pada lima sukarelawan secara oral ($11\mu\text{g kg}^{-1}$ (36 nmol kg^{-1}) berat badan) dan secara dermal (100 mg ($329\mu\text{mol}$)) dan dilakukan analisis pada sampel darah dan sampel urin. Sampel darah untuk pengamatan plasma dan cholinesterase darah dan sampel urin untuk pengamatan dialkyl phosphate (DAP) yang merupakan metabolit diazinon dan juga metabolitnya yaitu diethyl phosphate (DEP), dan diethyl thiophosphate (DETP). Kelanjutan pajanan oral dan dermal, terlihat bahwa puncak dialkyl phosphate pada urin terjadi pada waktu 2 dan 12 jam, secara berturut-turut. Eliminasi dialkyl phosphate dalam urin pada paparan oral dan dermal terlihat pada waktu 2 dan 9 jam, secara berturut-turut. Diperkirakan 60% dosis pajanan oral dan 1% dosis pajanan dermal diekskresikan dalam bentuk metabolit dialkyl phosphate (DAP) pada urin, dengan 90% dosis dermal dikeluarkan dari permukaan kulit. Pada kelompok dasar, tidak ditemukan makna statistik yang signifikan penurunan cholinesterase pada plasma dan sel darah merah ketika dibandingkan dengan sebelum pemaparan pada kedua dosis percobaan. Pengamatan pada eliminasi kinetik pada metabolit diazinon menyimpulkan bahwa strategi monitoring biologi pada pajanan diazinon di lingkungan tempat kerja dengan menggunakan sampel urin seharusnya dilakukan pada akhir shift kerja.

3. Penelitian 3 (O'Leary KA et al.)

Pada tahun 2005, diazinon adalah satu-satunya insektisida yang disetujui penggunaannya dalam disinfeksi domba. Laporan bahwa beberapa individu secara genetik lebih rentan untuk mengalami efek kronis yang merugikan kesehatan akibat diazinon, terlihat pada aktifitas PON 1. Pada penelitian ini, pengaruh tiga polimorphism dari PON 1 pada aktifitas diazoxonase serum diteliti pada 85 sukarelawan. Aktifitas serum dinilai melalui pendekatan kondisi fisiologi sebisa mungkin (pada pH 7.4, 150 mM NaCl dan 37°C dengan $50\mu\text{M}$ diazoxon sebagai substrat) dan penghitungan pembentukan pyrimidinol menggunakan kromatografi *high-performance liquid*. Genotip PON 1 ditentukan melalui reaksi rantai

polimerase dan enzim restriksi pencernaan. Untuk PON 1 Q192R, individu dengan genotif RR memiliki aktifitas serum diazoxonase tertinggi, berbanding dengan beberapa laporan sebelumnya dimana aktifitas serum diazoxonase berada dibawah kondisi fisiologi. Aktifitas serum diazoxonase sedikit berkurang pada individu dengan genotip QR dan aktifitasnya berkurang lebih lanjut pada genotif QQ. Pada PON1 L55 M, terdapat penurunan yang signifikan pada rata-rata aktifitas enzim dari genotif LL >LM >MM. Promotor polymorphism PON1-108 C/T hanya memiliki efek sedikit pada aktifitasnya. Secara keseluruhan, variasi intragenotip pada aktifitas PON1 bernilai lebih besar daripada perbedaan intergenotip. Penelitian ini menyimpulkan bahwa walaupun terdapat variasi yang luas dalam aktifitas serum diazoxonase pada individu baik dalam maupun antar genotip, individu dengan kombinasi alel Q dan M secara umum memiliki kemampuan lebih rendah untuk mendetoksifikasi diazoxon, dimana berdampak pada kerentanan yang lebih besar terhadap toksisitas diazinon.

4. Penelitian 4 (Dahlgreen et al.)

Penelitian ini melaporkan kecelakaan paparan berlebihan diazinon dengan keracunan akut organofosfat melalui absorpsi kulit *cutaneous* dan inhalasi yang diikuti dengan efek neurological. Sebagai tambahan, peneliti juga mengamati efek pada endokrin dan sistem rangka sebagai efek tambahan keracunan pestisida diazinon. Sampel penelitian ini adalah tujuh keluarga yang terpapar diazinon pada tahun 1999 selama dua periode. Pabrik pestisida secara sembarangan menggunakan diazinon untuk penyemprotan di dalam rumah sebagai pengganti permethrin. Pengguna pestisida menggunakan pestisida berlebihan pada seluruh permukaan lantai, karpet, furniture dan closet untuk menghilangkan kerumunan kutu. Gejala akut pada anggota keluarga antara lain sakit kepala, muak, iritasi kulit, ingusan, dan muntah-muntah. Keluarga pertama kali dievaluasi pada 3 bulan dan 3 tahun setelah keracunan akut. Ditemukan adanya gejala neurological, hilang ingatan, penurunan konsentrasi, iritabilitas, dan perubahan kepribadian pada seluruh anggota keluarga. Evaluasi terhadap neurofisiologi memperlihatkan disfungsi organik otak pada seluruh anggota pada tujuh keluarga. Kesulitan perkembangan tulang terlihat pada empat diantara lima orang anak. Dan ditemukan satu anak yang mengalami penundaan *menarche*.

5. Penelitian 5 (Manthripragada et al.)

Penelitian pada manusia, binatang, dan sel model membantu dalam mengetahui peran pestisida dalam etiologi penyakit Parkinson. Kerentanan terhadap pestisida dimungkinkan termodifikasi oleh varian genetik pada enzim xenobiotik seperti paraoxonase, yang berperan dalam metabolisme beberapa pestisida organofosfat. Pada penelitian ini, dilakukan pemeriksaan antara penyakit Parkinson dan pestisida organofosfat seperti diazinon, chlorpyrifos, dan parathion. Dan juga, melakukan pemeriksaan pengaruhnya pada fungsional polymorphism pada posisi 55 dalam wilayah pengkodean gene PON 1 (PON1-55). Dari tanggal 1 Januari 2001 hingga 1 Januari 2018, peneliti merekrut 351 insiden kasus dan 363 kontrol dari tiga pedesaan di wilayah California berdasarkan desain studi *case control*. Partisipan menyediakan sampel DNA dan paparan eksposur organofosfat di wilayah pemukiman ditentukan dari laporan penggunaan pestisida dan pendekatan sistem informasi geografis. Peneliti melakukan penilaian pada efek utama antara gen dan pestisida dalam analisis regresi logistik *unconditional* dan mengevaluasi efeknya dengan varian PON1-55 MM dalam memperkirakan efek pajanan diazinon, chlorpyrifos, dan parathion. Individu yang memiliki karier varian genotif MM *PON1-55* yang terpapar organofosfat menunjukkan lebih besar *2-fold* dari peningkatan risiko penyakit Parkinson dibandingkan dengan orang yang memiliki *wildtype* atau genotip heterozigot dan tidak mengalami pemaparan (pada diazinon, OR = 2,2 [95% CI= 1,1-4,5]; pada chlorpyrifos, OR = 2,6 [95% CI= 1,3-5,4]). Efek yang diperkirakan pada chlorpyrifos, lebih terlihat pada kasus yang usianya lebih mudah (≤ 60 tahun) dengan OR = 5,3 [95% CI= 1,7-16]. Pada parathion, tidak tercatat peningkatan risiko. Penelitian ini menyimpulkan bahwa peningkatan risiko yang teramati pada individu carier varian PON1-55 pada spesifik organofosfat dimetabolisis oleh PON 1 menegaskan akan pentingnya faktor kerentanan genetik dalam mempelajari pajanan lingkungan terhadap penyakit Parkinson.

6. Penelitian 6 (Swan SH)

Penelitian ini merupakan penelitian pertama di Amerika Serikat untuk membandingkan kualitas semen diantara pusat-pusat penelitian dengan menggunakan metode standar dan pengawasan kualitas yang ketat. Peneliti

menampilkan data kualitas semen pada pasangan dari 493 wanita hamil yang direkrut melalui klinik pre-natal di empat kota yang ada di Amerika Serikat periode 1999-2001. Konsentrasi sperma, volume semen, dan motilitas diukur di pusat penelitian dan morfologi diukur di laboratorium. Walaupun perbedaan antara morfologi sperma dan volume sampel sangat kecil, konsentrasi dan motilitas sperma secara signifikan menurun di Columbia, relatif menurun pada laki-laki di New York, Mineapolis, dan Los Angeles. Total jumlah motil sperma adalah 113×10^6 di Columbia, 162 di Los Angeles, 201 di Mineapolis, dan 196×10^6 di New York. Perbedaan antara pusat-pusat penelitian menunjukkan signifikan pada model multivariat dengan mengecualikan kontrol waktu, analisis waktu pada semen, umur, ras, perokok, histori terkena penyakit seksual menular, dan demam (seluruh p-values < 0,01). Peneliti memiliki hipotesa bahwa konsentrasi sperma yang rendah dan motilitas pada laki-laki Columbia berhubungan dengan pestisida pertanian yang biasa digunakan di daerah barat daya. Peneliti menguji hipotesis dengan melakukan studi *nested case-control* di dari penelitian kohort yang sudah dilakukan di Columbia. Peneliti mengambil 25 laki-laki pada penelitian kohort untuk semua parameter semen (konsentrasi, prosentase morfologi normal, prosentase motilitas) dimana yang rendah sebagai kasus dan yang jumlahnya sama pada keseluruhan parameter sebagai kontrol. Peneliti mengukur metabolit, pada pestisida yang sekarang digunakan dalam sampel urin yang pada saat bersamaan juga melakukan pengumpulan sperma. Tingkat metabolit pestisida terjadi peningkatan pada sampel kasus dibandingkan pada sampel kontrol pada penggunaan herbisida alachlor dan atrazine dan untuk insektisida diazinon (2-isopropoxy-4-methyl-pyrimidinol) sedangkan p-values secara berurutan pada alachlor, atrazine, dan diazinon adalah 0,0007; 0,012 dan 0,0004. Laki-laki dengan level alachlor dan diazinon lebih tinggi secara signifikan terjadi pada sampel kasus dibandingkan dengan laki-laki level rendah [OR= 30.0 pada alachlor dan 16,7 pada diazinon] sedangkan pada atrazine memiliki OR = 11,3. Hubungan antara penggunaan pestisida dan pengurangan kualitas semen menyimpulkan bahwa bahan kimia pertanian memiliki kontribusi dalam mengurangi kualitas semen terlihat pada laki-laki subur di Mid-Missouri.

7. Penelitian 7 (Gerry et al.)

Pengendalian penyakit *plague* yang disebabkan oleh *Yersinia pestis* dilakukan oleh pusat kesehatan masyarakat dengan menggunakan insektisida untuk mengurangi populasi hewan pengerat pembawa kutu. Salah satu metode penggunaannya adalah insektisida bubuk yang dimasukkan kedalam lubang tempat tinggal hewan pengerat. Penelitian ini merupakan pemeriksaan awalan pada data pekerja yang terpapar oleh penggunaan insektisida bubuk diazinon pada penyemprot yang terlatih dan tidak terlatih dalam melakukan pengendalian penyakit plague. Lima pekerja tersertifikasi oleh departemen pelayanan kesehatan sebagai penyemprot pestisida serta menggunakan diazinon bubuk 2%. Kelima pekerja memiliki pengalaman minimal tiga tahun pengalaman kerja serta menggunakan alat pelindung diri yang lengkap seperti pakaian sekujur tubuh, respirator, sarung tangan, kacamata google. Untuk memperkirakan paparan diazinon, metabolit yang diekskresikan melalui urin seperti diethylphosphate (DEP) dan diethylthiophosphate (DETP) digunakan sebagai biomarker. Penelitian ini menyimpulkan bahwa penggunaan diazinon bubuk 2% pada pengendalian kutu akan aman dan tidak berisiko kesehatan pada pekerja ketika dilakukan oleh pengguna yang profesional dan terlatih.

5.2.2. Dampak Pestisida Diazinon pada Mamalia lainnya

A. Penelitian Eksperimental In Vitro

1. Penelitian 1 (E. Sidiropoulou et al.)

Tujuan penelitian ini adalah untuk menilai neurotoksisitas diazinon oxon (DZO), yaitu metabolit yang paling banyak ditemukan pada penelitian in vivo dari insektisida diazinon (DZ), saat proses diferensiasi sel N2a neuroblastoma pada tikus (*Mouse*). Ketika digunakan pada konsentrasi 1, 5 dan 10 μ M, DZO tidak menyebabkan kematian sel tetapi menimbulkan gangguan perkembangan dari proses *akson-like* setelah 24 jam. Scanning densitometri dengan menggunakan *Western blots lysates* pada sel N2a menunjukkan bahwa paparan 5 atau 10 μ M DZO selama 24 jam meningkatkan ekspresi rantai neurofilament terfosforilasi (NFH) dibandingkan dengan kontrol, sementara tidak ada perubahan significant pada jumlah NFH. Sebaliknya, perlakuan sel N2a dengan 1-10 μ M penurunan

ekspresi dari pertumbuhan akson berhubungan dengan protein GAP-43. Pada sel yang terpapar DZO juga menunjukkan sebuah peningkatan ekspresi *heat shock protein* HSP-70 dibandingkan dengan kontrol. Perubahan biokimia di atas terjadi secara tidak temporal berkaitan dengan penghambatan acetylcholinesterase (AChE). Data ini menunjukkan bahwa secara biologis relevan bahwa tingkat *subcytotoxic* diazinon oxon memungkinkan mendesak terjadinya efek neurotoksik pada proses diferensiasi sel dan bahwa mekanisme yang terlibat adalah berbeda dengan senyawa induknya.

2. Penelitian 2 (E. Sidiropoulou et al.)

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi toksisitas diazinon oxon (DZO), yang merupakan metabolit dari insektisida organofosfat diazinon (DZ), terbanyak dalam penelitian *in vivo* pada proses diferensiasi sel C6 glioma pada tikus (*rat*). Pada konsentrasi yang memperlihatkan efek non-sitotoksik pada kedua pengujian yaitu uji MTT dan uji *Kenacid blue binding* (1, 5 dan 10 μm) DZO, setelah 24 jam terjadi reduksi jumlah yang diakibatkan perkembangan dari sel C6 dan menginduksi terjadinya diferensiasi akibat penarikan serum dan penambahan sodium butirat. Scanning densitometri menggunakan Western blots dari ekstrak sel C6 menunjukkan bahwa, pada semua konsentrasi yang digunakan, DZO menurun setelah 24 jam akibat ekspresi *glial fibrillary acidic protein* (GFAP) dibandingkan dengan sel kontrol. Selain itu, paparan 10 μm DZO selama 24 jam mengurangi level tubulin dan *microtubule associated protein 1B* (MAP1B). Pada sisi lain, level MAP2c tidak terpengaruh oleh pemaparan DZO. Berbeda dengan data diazinon kami sebelumnya, temuan di atas menunjukkan bahwa metabolit oxon dari diazinon (DZO) secara biologis bersifat *subsitotoxic* dan mengganggu diferensiasi sel glial.

3. Penelitian 3 (E.Casas et al.)

Paparan pestisida dapat menjadi penyebab utama disfungsi reproduksi pada manusia dan hewan. Atrazin dan fenoxaprop-etil, merupakan herbisida yang paling banyak digunakan, begitu juga dengan malathion dan diazinon merupakan insektisida organofosfat dianggap hanya sedikit beracun bagi vertebrata. Padahal ditemukan bukti adanya efek yang lebih besar pada fungsi reproduksi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi dampak dari pestisida pada

kelangsungan hidup oosit dan proses pematangan secara *in vitro*. Sel kelamin yang sudah matang pada saat peningkatan konsentrasi pestisida dan kemudian diwarnai dengan MTT untuk mengevaluasi kelangsungan hidup oosit dan *bisbenzimidazole* untuk menilai tahap pematangan, dalam oosit yang sama. Atrazin tidak berpengaruh pada kelangsungan hidup tetapi menyebabkan pematangan berkurang secara signifikan, sedangkan fenoxaprop-etil mempengaruhi kedua parameter. Insektisida mempengaruhi kelangsungan hidup dan pematangan tetapi untuk berbeda derajat saja. Keempat pestisida menunjukkan efek yang lebih terlihat pada tahap pematangan dari pada kelangsungan hidup oosit, hal ini karena penyumbatan pada tahap germinal vesikel.

4. Penelitian 4 (Ducolomb et al.)

Diazinon dan malathion adalah organofosfat insektisida yang pada umumnya digunakan di bidang pertanian, industri, dan dalam kedokteran hewan sebagai *ectoparasiticide*. Penelitian *in vitro* pada reproduksi ini dilakukan untuk mengetahui perubahan diazinon sehingga dapat menyebabkan gangguan pada tingkat sel, dan termasuk mengganggu kelenjar endokrin dan mengganggu fungsi reproduksi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi secara *in vitro* viabilitas oosit, pembuahan, dan perkembangan embrio akibat konsentrasi diazinon dan malathion yang berbeda. Untuk fertilisasi *in vitro* (IVF), oosit babi dan sperma dilakukan co-inkubasi selama 7 jam dengan konsentrasi yang semakin meningkat (50, 100, dan 500 μM) dari diazinon dan malathion. Untuk perkembangan embrio, oosit yang subur dikultur dalam medium yang mengandung konsentrasi insektisida yang sama selama 96 jam untuk melihat embrio berkembang dan 144 jam untuk pembentukan morulae. Diazinon tidak mempengaruhi kelangsungan hidup oosit dan pembelahan embrio tetapi mengakibatkan penurunan fertilisasi *in vitro* (IVF) (*fertilization inhibition*₅₀ = 502 μM) dan pembentukan morulae (*morulae inhibition*₅₀ = 344 μM). Malathion berpengaruh terhadap semua parameter penelitian dengan : *lethal concentration*₅₀ = 1 mM, *fertilization inhibition*₅₀ = 443 μM , *development inhibition*₅₀ = 375 μM , dan *morulae inhibition*₅₀ = 216 μM . Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa diazinon dan malathion yang digunakan dalam formulasi komersial dapat beracun,

mengakibatkan gangguan dalam fertilisasi vitro dan perkembangan embrio. Ini merupakan sebuah pendekatan untuk penelitian lebih lanjut dalam mengetahui mekanisme kerusakan sel yang dihasilkan oleh insektisida yang banyak digunakan.

5. Penelitian 5 (T.Rush et al.)

Akibat utama insektisida organofosfat pada umumnya diyakini dalam penghambatan acetylcholinesterase (AChE). Namun, senyawa ini juga menghambat enzim lain, yang juga memungkinkan berperan dalam menyebabkan toksisitas. Peneliti menguji mekanisme neurotoksik dari dua insektisida organofosfat yaitu klorpirifos dan diazinon pada sel kultur primer korteks. Paparan insektisida menyebabkan toksisitas yang bergantung pada konsentrasi dan tidak bisa langsung dikaitkan dengan bentuk oxon dari senyawa yang menyebabkan toksisitas sedikit tetapi sangat menghambat AChE. Penambahan 1 mM asetilkolin atau carbachol sebenarnya melemahkan toksisitas klorpirifos dan diazinon. Sementara, *muscarinic receptor antagonist*, atropin, dan *nicotinic receptor antagonist*, mecamylamine, tidak melemahkan toksisitas insektisida. Hasil ini menyimpulkan bahwa toksisitas organofosfat yang diamati dalam sel kultur ini tidak menjadi media dalam penumpukan asetilkolin ekstraseluler yang dihasilkan dari penghambatan AChE. Toksisitas klorpirifos dapat dilemahkan oleh antagonisnya yaitu NMDA atau *AMPA/kainate-type glutamat reseptor*, tetapi kematian sel dapat dipotensiasi oleh *inhibitor caspase ZVAD*. Toksisitas diazinon tidak terpengaruh oleh antagonis reseptor glutamat, namun dilemahkan oleh ZVAD. Klorpirifos menginduksi difusi inti pada nekrosis, sedangkan diazinon menginduksi kondensasi kromatin pada apoptosis. Paparan klorpirifos juga meningkatkan level glutamat ekstraseluler, sementara diazinon tidak. Hasil penelitian ini menunjukkan dua mekanisme neurotoksisitas yang berbeda dari insektisida, yang salah satunya melibatkan asetilkolin. Klorpirifos memicu glutamat yang dimediasi *excitotoxicity*, sedangkan diazinon menginduksi apoptosis pada kematian neuron.

6. Penelitian 6 (G. Giordano)

Selama beberapa tahun terakhir, terbukti bahwa insektisida organofosfor (OP) dapat menyebabkan *oxidative stress* baik pada penelitian *in vivo* hewan,

pengamatan pada manusia, dan juga penelitian *in vitro*. Efek seperti ini dapat menyebabkan beberapa manifestasi racun dari organofosfat terutama pada eksposur kronis atau pada masa perkembangan. Tujuan penelitian ini adalah untuk menyelidiki peran *oxidative stress* dalam neurotoksisitas dari dua organofosfat yang umum digunakan yaitu klorpirifos (CPF) dan diazinon (DZ), oksigen analognya (CPO dan DZO), dan "inactive" metabolitnya (TCP dan IMP), dalam sel saraf dari *model of glutathione deficiency. Cerebellar granule neuron* dari tikus (*mice*) liar (Gclm + / +) dan tikus yang mengalami kekurangan subunit modifikator glutamat sistein ligase pada tahap pertama (Gclm - / -), dan keterbatasan dalam sintesis glutathione (GSH). Pada temuan yang terakhir menunjukkan bahwa kadar GSH yang sangat rendah dan lebih rentan terhadap agen toksisitas dapat meningkatkan *oxidative stress*. CPO dan DZO adalah senyawa yang paling sitotoksik, diikuti oleh CPF dan DZ, sedangkan TCP dan IMP menampilkan toksisitas yang lebih rendah. Toksisitas secara signifikan lebih tinggi (10 - sampai 25 kali lipat) dalam neuron dari Gclm (- / -) tikus, dan bersifat antagonis oleh berbagai antioksidan. Penipisan GSH dari Gclm (+ / +) neuron secara signifikan meningkatkan sensitivitas dalam toksisitas organofosfor. Organofosfor meningkatkan kadar intraseluler *reactive oxygen species* dan peroksidasi lipid dan pada kedua kasus tersebut terjadi efek lebih besar pada neuron dari Gclm (- / -) tikus. Organofosfor tidak mengubah tingkat intraseluler GSH, tetapi secara signifikan meningkatkan oksidasi glutathione (GSSG). Sitotoksitas tidak mendapatkan perlawanan oleh antagonis kolinergik, tetapi mengalami pengurangan pada bagian chelator kalsium BAPTA-AM. Studi ini mengindikasikan bahwa sitotoksitas organofosfor melibatkan generasi *reactive oxygen species* dan dimodulasi oleh GSH intraseluler, dan menyimpulkan bahwa kemungkinan keterlibatan pada gangguan dalam homeostasis kalsium intraseluler.

7. Penelitian 7 (A. Ogutcu et al.)

Diazinon merupakan insektisida organofosfat telah digunakan di bidang pertanian dan di lingkungan rumah tangga selama beberapa tahun. Vitamin E (200mg/kg, dua kali seminggu), diazinon (10mg/kg, per hari), dan vitamin E (200 mg/kg, dua kali seminggu) + diazinon (10mg/kg, per hari) kombinasi ini diberikan

kepada tikus secara oral melalui *gavage* selama 7 minggu. Berat badan dan berat jantung, level malondialdehyde (MDA) tingkat dalam jaringan jantung dan perubahan ultrastruktur sel otot jantung diselidiki pada akhir minggu ke-1, ke-4 dan ke-7 tergantung dengan kelompok kontrol. Ketika kelompok terpapar diazinon dibandingkan dengan kelompok kontrol tubuh dan berat jantung menurun signifikan pada akhir minggu ke-4 dan ke-7. Setelah diteliti, pada akhir minggu ke-1, ke-4, dan ke-7 terjadi peningkatan statistik secara signifikan kadar MDA pada kelompok terpapar diazinon dan kelompok terpapar vitamin E + diazinon dibandingkan dengan kelompok kontrol. Sedangkan pada akhir minggu ke-1, perubahan statistik signifikan tidak teramati, pada akhir minggu ke-4 dan ke-7 terjadi penurunan signifikan secara statistik terdeteksi pada tingkat MDA ketika kelompok terpapar vitamin E + diazinon dibandingkan dengan kelompok terpapar diazinon. Dalam investigasi mikroskop elektron, walaupun terjadi *vacuolization* dan pembengkakan mitokondria pada sel otot jantung dari kelompok tikus terpapar diazinon, pembengkakan beberapa mitokondria terlihat juga pada tikus yang diberi vitamin E + terpapar diazinon. Peneliti menyimpulkan bahwa vitamin E mengurangi *cardiotoxicity* diazinon, tetapi vitamin E tidak melindungi sepenuhnya.

B. Penelitian Eksperimental In Vivo

1. Penelitian 1 (R.D. Handy et al.)

Penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan secara rinci patologi imunotoksisitas di timus, limpa, sel darah, dan kelenjar getah bening (*brachial, mesenteric, dan hind quarter gluteal nodes*) selama paparan oral secara kronis (300 mg diazinon kg^{-1} pada makanan selama 45 hari), dan menyelidiki toksisitas gabungan dengan diet protein berlebih (40%) atau lemak (minyak jagung 20%). Hewan uji diizinkan untuk kembali pada pola makan normal selama 2 minggu. Semua perlakuan eksperimental menyebabkan patologi organ, termasuk degenerasi nekrotik pada trabekula (kelenjar limpa dan timus), hiperplasia pada korteks dan medula (timus dan kelenjar getah bening), hiperplasia *pulp* putih dan *pulp* merah (limpa), dan kadang-kadang perdarahan (semua jaringan). Ulasan darah sering menunjukkan *crenated/ hipokromik* sel darah merah dan sel darah putih bervakuola dengan inti abnormal. Tingkat keparahan lesi saat terpapar

secara umum dengan urutan sebagai berikut: lipid <protein < diazinon saja< protein ditambah diazinon < lipid ditambah diazinon. Waktu setelah pemulihan pemaparan terbatas, terutama pada perlakuan timus dan lipid. Analisis gambar kuantitatif memperlihatkan bahwa perlakuan pemaparan dan perubahan organ spesifik dalam proporsi limfosit tetap, PAS karbohidrat -positif, DNA, dan pewarnaan protein. Histokimia mengalami perubahan yang terbesar setelah paparan. Kami menyimpulkan bahwa immunotoksisitas dari diazinon diperburuk oleh adanya pemberian diet protein atau lipid berlebihan. Pemulihan terbatas dan perubahan histokimia setelah pemaparan menunjukkan efek merugikan pada metabolisme stres oksidatif.

2. Penelitian 2 (A.M. Alluwaimi, dan Y. Husein.)

Penggunaan diazinon yang luas dikaitkan dengan modulasi langsung maupun tidak langsung terhadap mekanisme kekebalan tubuh. Penelitian ini membahas efek toksisitas diazinon pada sitokin yang terlibat dalam regulasi respons imun bawaan, seluler dan humoral. Tikus yang dintoksikasi dengan diazinon 50 mg / kg (1/5 LD₅₀) berat badan selama 30 hari menunjukkan penurunan bertahap di level interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10), interleukin-12 (IL-12) dan interferon- γ (INF- γ) pada sel kultur *splenocytes* yang berdenyut dengan phytohaemagglutinin (PHA). Penekanan pada sitokin dikonfirmasi dengan RT-PCR. Tingkat IL-10 CD⁴⁺, CD⁸⁺, dan sel B menunjukkan peningkatan yang signifikan, sedangkan level INF- γ secara signifikan menurun dalam sel B saja. Pada tingkat molekuler, INF- γ sintesis mRNA secara signifikan meningkat di semua sub-populasi sel, sedangkan, IL-2 sintesis mRNA hanya meningkat pada CD⁴⁺. Hal ini menunjukkan bahwa immunotoksisitas diazinon pada tikus mampu memodulasi sitokin utama yang terlibat dalam pengaturan respon kekebalan tubuh. Pada tahap tertentu toksisitas diazinon, respon jenis Th2 tampil dominan. Diazinon bisa mempercepat sintesis INF- γ dan IL-2 mRNA tetapi terjemahan mereka mungkin terganggu.

3. Penelitian 3 (M.D. Shah dan M. Iqbal)

Diazinon (O, O-dietil-O-[2-isopropil-6-metil-4-pyrimidinyl] phosphorothioate), merupakan insektisida organofosfat, telah digunakan di seluruh dunia di bidang pertanian dan rumah tangga selama beberapa tahun, yang memiliki

berbagai efek negatif pada spesies non-target termasuk manusia. Namun, efek dan mekanisme kerja nefrotoksiknya belum sepenuhnya dijelaskan sejauh ini. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi dampak nefrotoksik dari diazinon dan mekanisme kerjanya dengan referensi khusus untuk menghasilkan potensi kemungkinan ROS pada tikus. Perlakuan tikus dengan diazinon secara signifikan meningkatkan peroksidasi lipid ginjal yang disertai oleh penurunan aktivitas enzim antioksidan ginjal (misalnya katalase, glutathione peroxidase, glutathione reduktase, glukosa-6-fosfat dehidrogenase, glutathione S-transferase) dan penipisan pada tingkat glutathione berkurang. Sebaliknya, aktivitas ginjal γ -glutamyl transpeptidase dan *quinone reduktase* meningkat. Sejalan dengan perubahan ini, perlakuan diazinon meningkatkan kerusakan ginjal yang dibuktikan dengan peningkatan tajam urea nitrogen dalam darah dan serum kreatinin. Selain itu, gangguan fungsi ginjal sesuai dengan histopatologis. Secara ringkas, hasil kami menunjukkan bahwa perlakuan diazinon pada ginjal menurunkan reduksi glutathione, menurunkan aktivitas enzim antioksidan termasuk enzim yang terlibat dalam metabolisme glutathione dan produksi oksidan berlebih secara bersamaan dengan kerusakan ginjal, yang semuanya terlibat dalam kejadian kaskade yang mengarah ke diazinon sebagai media *oxidative stress* dan toksisitas pada ginjal. Peneliti menyimpulkan bahwa paparan diazinon, penipisan enzim antioksidan disertai dengan induksi *oxidative stress* bermanfaat dalam memantau toksisitas diazinon.

4. Penelitian 4 (M.A.H. Yehia et al.)

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh paparan diazinon pada beberapa parameter fisiologis dan biokimia, serta, perubahan histopatologi dan histokimia aktivitas asetil- kolinesterase (AChE). Kelinci baladi merah dibagi dalam tiga jenis perlakuan yaitu kelinci yang dicelupkan ke air (kelompok kontrol), diazinon pada konsentrasi rendah 0,6 mg (DLC) atau diazinon konsentrasi tinggi 3mg (DHC) dilarutkan dalam 1 l air selama 10 detik. Perlakuan diulang setelah 10 hari dan kelinci dipotong antara 0 dan 21 hari setelah perlakuan kedua. Analisis darah menunjukkan bahwa sel darah merah (RBC's), hemoglobin (Hb) dan total protein plasma (TP) secara bermakna menurun pada kedua konsentrasi diazinon ($P < 0,01$), ($P < 0,05$), ($P < 0,01$) masing-

masing. Kolesterol dan protein mikrosom meningkat ($P < 0,01$), sedangkan, berat badan/hati dan sitokrom P-450 menurun pada kedua konsentrasi ($P < 0,01$). Ditemukan juga adanya pengaruh yang sangat signifikan dari konsentrasi X hari interaksi pada semua parameter ($P < 0,01$). Perubahan histopatologi hati, ginjal dan otak diamati setelah pencelupan DHC. Glikogen menurun pada hati dan meningkat pada kapsul Bowman ginjal. Selain itu, aktivitas AChE terhambat dalam jaringan otak, terjadi penurunan dalam sel hati, namun secara bertahap meningkat dalam sel glomerulus ginjal. Oleh karena itu, ginjal dan otak yang sangat terkena paparan diazinon dibandingkan dengan hati. Paparan diazinon terhadap hewan menyebabkan perubahan luas pada parameter fisiologis, biokimia, dan histopatologi serta histokimia AChE. Jadi, terdapat hubungan paparan diazinon terhadap respon negatif kesehatan hewan.

5. Penelitian 5 (Nagi A. Ibrahim dan Basiouny A. El-Gamal.)

Terdapat peningkatan minat dalam mempelajari berbagai efek insektisida organofosfat pada manusia dan percobaan hewan. Tetapi, hanya sedikit data yang tersedia tentang efek dari insektisida organofosfat (diazinon) pada metabolisme lemak. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi pengaruh diazinon pada konstituen plasma lipid hewan mamalia. Tingkat plasma pada total kolesterol (TC), *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-C), *low density lipoprotein cholesterol* (LDL-C), trigliserida (TG), dan fosfolipid (PL) diukur pada tikus albino yang dipapar secara oral dengan diazinon dosis tunggal pada tingkat LD_{50} atau dengan dosis harian berulang pada tingkat $1/2$, $1/8$, dan $1/32$ LD_{50} selama 2, 8, dan 32 hari, secara berurutan. Setelah 24 jam pasca perlakuan dengan dosis tunggal diazinon LD_{50} , TC tidak secara signifikan berubah, HDL-C dan tingkat PL menurun secara bermakna, tetapi LDL-C dan tingkat TG meningkat secara signifikan. Pemisahan pemberian oral harian diazinon pada dosis $1/2$ LD_{50} , $1/8$ LD_{50} , dan $1/32$ LD_{50} mengakibatkan penurunan yang signifikan dalam HDL-C dan PL, dengan tidak ada perubahan signifikan dalam TG. Level LDL-C meningkat secara signifikan dan TC tidak menunjukkan perubahan signifikan dengan dosis $1/2$ LD_{50} dan $1/32$ LD_{50} diazinon, sedangkan penurunan yang signifikan pada level TC, HDL-C, serta LDL-C, diamati dengan dosis $1/8$ LD_{50} .

Data ini menunjukkan bahwa diazinon dapat mengganggu metabolisme lipid pada mamalia.

6. Penelitian 6 (A. Gokcimen et al.)

Penelitian ini didesain untuk menyelidiki efek diazinon dengan dosis yang berbeda pada jaringan pankreas dan hati di mana setiap tingkat dosis diazinon menunjukkan efeknya. Enam puluh jantan tikus Wistar albino dimasukkan dalam penelitian ini. Tikus pada awalnya dibagi dalam kelompok kontrol dan kelompok dengan pemberian paparan diazinon. Terdapat 10 hewan pada kelompok kontrol dan 50 hewan dalam kelompok dengan paparan diazinon. Kelompok yang terpapar diazinon dibagi menjadi lima subkelompok sama jumlahnya dengan paparan diazinon yaitu 25, 50, 100, 200 dan 300mg/kg dari diazinon diberikan per kelompok. Kelompok kontrol hanya diberi garam. Semua tikus pada paparan 300mg/kg diazinon meninggal. Setelah 24 jam, tikus disembelih dalam keadaan anestesi dengan eter. Jaringan dan sampel darah diambil untuk analisis biokimia dan histopatologi. Jaringan sampel diperiksa di bawah mikroskop cahaya. Dalam analisis biokimia, AST, ALT, LDH, amilase dan aktivitas enzim lipase diukur. Uji *one-way* ANOVA digunakan untuk membandingkan antar kelompok. Dalam kelompok paparan diazinon 200mg/kg, telah diamati beberapa perubahan histopatologi pada jaringan pankreas dan hati. Aktivitas kolinesterase yang signifikan menurun dan tingkat *alkaline fosfatase* meningkat pada semua kelompok yang terpapar diazinon, bila dibandingkan dengan kontrol. Ada perbedaan statistik yang signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok yang terpapar diazinon dalam aktifitas serum amilase, lipase, ALT dan AST ($p < 0,05$). Aktivitas LDH yang signifikan meningkat pada kelompok paparan diazinon 100 dan 200mg, bila dibandingkan dengan kontrol ($p < 0,05$). Perubahan histopatologi yang diamati hanya dalam paparan diazinon 200mg. Bukti ini menunjukkan bahwa efek diazinon adalah bergantung dosis dan hal ini mungkin terjadi pada 10-15% dari dosis LD_{50} (200mg/kg), yang menyebabkan pankreatitis akut dan perubahan histopatologi pada hati.

7. Penelitian 7 (S. Lecoeur et al.)

Penelitian ini menganalisis kemampuan diazinon untuk bertindak sebagai modulator. Pemberian diazinon secara oral (2-20 mg / kg, 5 hari, atau 10 mg / kg,

2-12 hari) meningkatkan mRNA *mdr1a* pada usus tikus, baik pada kedua dosis dan tergantung dengan waktu, dan meningkatkan ekspresi P-gp pada usus. P-glikoprotein (P-gp) berfungsi baik sebagai mekanisme pertahanan alami dan mempengaruhi bioavailabilitas dan disposisi obat. Dengan menggunakan sel kultur usus CaCO-2, peneliti menemukan bahwa 100 μ M diazinon secara signifikan menghambat *digoksin* dan sekresi *fluks vinblastine* melalui sel monolayers, sedangkan penyerapan *digoksin* dan *fluks vinblastine* meningkat. Diazinon dengan dosis 25 μ M diangkut lebih mudah dalam basolateral (BL) menuju ke arah apikal (AP), menunjukkan sekresi yang bersih. Tingkat *efflux* signifikan menurun dengan adanya inhibitor metabolisme natrium azida dan 2-deoksi-D-glukosa, *P-gp inhibitor cyclosporin A* dan *valspodar*, tetapi tidak di hadapan inhibitor MRPs MK571. Paparan berulang pada sel CaCO-2 untuk diazinon meningkatkan aktifitas dan ekspresi *P-glycoprotein*. Hasil ini menunjukkan keterlibatan *P-gp* dalam transfer diazinon, menyebabkan adanya potensi untuk berinteraksi dengan xenobiotik, dan menunjukkan bahwa paparan berulang dosis rendah pestisida dapat menyebabkan pengaturan fungsi *P-gp* dalam usus mamalia.

8. Penelitian 8 (Slotkin, et al.)

Penelitian ini dilakukan dengan pemberian diazinon (DZN) pada tikus yang baru lahir pada 1-4 hari postnatal, menggunakan dosis (0,5 atau 2 mg/kg) yang termasuk ambang batas terjadinya penghambatan kolinesterase. Penelitian ini mengevaluasi efek menetap pada indeks jumlah dan ukuran sel saraf, dan pada penanda fungsional sinapsis asetilkolin (ACh) (*choline asetyltransferase*, *presynaptic high affinity choline transporter*, *nicotinic cholinergic receptor*) di berbagai bagian otak. Paparan diazinon menghasilkan peningkatan signifikan dalam keseluruhan *cell-packing density* pada masa remaja dan dewasa, mengakibatkan kehilangan neuron dan gliosis reaktif. Namun, beberapa daerah (sementara/oksipital korteks, striatum) menunjukkan bukti kehilangan sel bersih, mencerminkan sensitivitas yang lebih besar untuk efek neurotoksik pada diazinon. Penurunan terlihat pada penanda ACh di daerah cerebrocortical dan hippocampus, daerah diperkaya dengan proyeksi ACh. Sebaliknya, tidak ada efek yang signifikan dalam otak tengah, lokus utama bagi sel tubuh ACh. Striatum

menunjukkan pola unik, dengan peningkatan kuat pada awal penanda ACh bahwa kemunduran di masa dewasa ke nilai normal atau di bawah normal. Hasil ini menunjukkan bahwa perkembangan eksposur terhadap dosis non-toksik diazinon dicurigai dalam perkembangan sel saraf dan mengubah fungsi sinapsis ACh pada tikus dewasa dan remaja. Pola-pola yang terlihat dalam penelitian ini berbeda secara substansial dari yang terlihat pada karya sebelumnya pada klorpirifos, memperkuat konsep bahwa organofosfat memiliki berbagai efek fundamental yang berbeda pada perkembangan sistem neurotransmitter spesifik, pengecualian pada efek sebagai inhibitor kolinesterase.

9. Penelitian 9 (Adigun et al.)

Organofosfat pestisida (Ops) dapat berkembang menjadi neurotoxicants tetapi juga menghasilkan efek pada metabolisme. Penelitian ini dilakukan dengan pemberian diazinon (DZN) atau parathion (PRT) pada tikus 1-4 hari setelah melahirkan pada dosis melebihi ambang untuk paparan dengan tanda-tanda sistemik dan dilakukan penilaian efek pada hati dan sinyal sel jantung dimediasi melalui adenilat adenyllyl (AC) *cascade*. Dalam hati, diazinon menimbulkan sensitisasi menyeluruh, ditandai dengan perubahan pengaturan aktivitas paralel adenilat adenyllyl (AC) itu sendiri dan dari respon terhadap stimulan yang bekerja pada reseptor β -adrenergik, reseptor glukagon, atau G-protein. Efek secara intensif selama masa remaja ke dewasa. Sebaliknya, Parathion menimbulkan perubahan pengaturan pada masa remaja yang berkurang pada masa dewasa. Efek pada hati lebih besar daripada yang di jantung, yang ditampilkan hanya efek transien diazinon pada fungsi adenilat adenyllyl (AC) pada masa remaja dan tidak ada efek signifikan dari parathion. Selanjutnya, efek hati lebih besar dibandingkan di daerah otak (otak kecil) yang mirip adenilat adenyllyl (AC) *cascade*. Temuan ini menunjukkan bahwa organofosfat mengubah lintasan sinyal sel hati dengan konsisten dan munculnya pradiabetes-seperti disfungsi metabolik. Organofosfor dengan variasi berbeda terhadap efek pada perangkat sinyal adenilat adenyllyl (AC), sehingga tidak mungkin bahwa efek pada sinyal mencerminkan sifat bersama parathion dan diazinon sebagai inhibitor kolinesterase.

10. Penelitian 10 (H.M.Abdou dan R.H. El Mazaoudy)

Diazinon (Dz) digunakan dalam formulasi *ectoparasiticide* untuk pengendalian parasit eksternal, sehingga menghasilkan kerusakan lingkungan pada sistem biologi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek yang berbeda dosis diazinon pada beberapa parameter biokimia dan perubahan histologis pada tikus betina. Tikus-tikus dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok pertama digunakan sebagai kontrol. Kelompok kedua ini dibagi menjadi empat sub kelompok yang dipapar dengan diazinon 8, 10, 12 dan 20 mg/kg berat badan, pada masing-masing kelompok. Hasil menunjukkan bahwa pemaparan dengan diazinon menginduksi secara bermakna ($p < 0,05$) terhadap peningkatan tingkat serum *malondialdehid* (MDA) dan aktivitas laktat dehidrogenase (LDH), berkurangnya aktifitas acetylcholinesterase serum (AChE), glutation peroksidase (GPX) dan superoksida dismutase (SOD) secara signifikan ($p < 0,05$), peningkatan total serum lipid, total kolesterol, trigliserida, *high density lipoprotein* (HDL-C) dan *low density lipoprotein* (LDL-C) dalam pemaparan diazinon subkelompok, dibandingkan dengan kelompok kontrol secara signifikan ($p < 0,05$). Analisis histologis jantung dan serat otot rangka menunjukkan daerah yang luas penurunan serat otot merosot dan berdampak kehilangan *transversal striations* dan ruang *interfascicular* yang lebar. Penelitian ini menyimpulkan bahwa diazinon menyebabkan berbagai tingkat kerusakan oksidatif dan perubahan histologis sesuai dengan dosisnya.

11. Penelitian 11 (Johari et al.)

Penelitian bertujuan untuk menyelidiki efek diazinon pada sumbu kelenjar sel gamet dan perubahan histologi ovarium pada tikus. Penelitian ini menggunakan 50 tikus wistar betina yang dibagi menjadi 5 kelompok dan 10 tikus sebagai kontrol, samar-samar dan kelompok eksperimen I, II dan III yang secara oral mendapat paparan diazinon 50, 100 dan 150 mg/kg/berat badan selama 14 hari masing-masing. Diazinon diberikan secara oral, dan 24 jam setelah perlakuan terakhir, sampel darah diambil dari hati, disentrifugasi dan serum diukur untuk mengetahui konsentrasi estrogen, progesteron dan gonadotropin melalui metode RIA. Selain itu, ovarium telah diambil, dan dipelajari dengan metode *steriological*. Hasil penelitian menunjukkan tidak ada perubahan signifikan dalam

berat badan antara berbagai kelompok, sedangkan, berat ovarium pada kelompok eksperimen III menurun secara signifikan ($p < 0,05$). Juga, tidak ada perubahan signifikan dalam tingkat LH, FSH dan hormon estradiol yang diamati. Sebaliknya, konsentrasi progesteron menunjukkan penurunan yang signifikan pada semua kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hasil penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam rata-rata jumlah folikel primer, sekunder dan Graaf tapi ada penurunan yang signifikan dalam rata-rata jumlah korpus luteum dalam kelompok eksperimen yang mendapat paparan 150 mg / kg diazinon ($p < 0,05$). Penelitian ini menyimpulkan bahwa pemberian diazinon secara oral dapat memiliki efek buruk pada tingkat hormon progesteron serta efek berbahaya pada jaringan ovarium dan proses reproduksi.

12. Penelitian 12 (Fattahi et al.)

Penelitian ini dilakukan untuk menyelidiki pengaruh diazinon pada struktur testis dan kadar hormon seks pada tikus jantan dewasa. Penelitian ini menggunakan tikus jantan dewasa yang dibagi menjadi tiga kelompok; kontrol (tanpa injeksi), samar-samar (injeksi minyak jagung) dan paparan diazinon (dimasukkan pada dosis 30 mg/kg selama 30 lima hari berturut-turut per minggu). Hewan uji mati pada 35 hari setelah injeksi. Jaringan bagian testis dipersiapkan untuk menyelidiki perubahan histopatologi. Konsentrasi serum testosteron, LH dan FSH diukur dengan *radio immunoassay*. Data dianalisis dengan menggunakan dari *one-way* ANOVA. Penurunan signifikan diamati pada diameter dan berat testis setelah pemberian diazinon. Selanjutnya, penurunan yang signifikan akibat diazinon mempengaruhi jumlah sperma dan sel spermatogenik, Leydig dan Sertoli dan penurunan konsentrasi serum testosteron. Pemeriksaan histopatologi dari testis menunjukkan perubahan degeneratif pada tubulus seminiferus ($p < 0,001$). Tingkat LH dan FSH meningkat pada diazinon dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok palsu ($p < 0,05$). Penelitian ini menyimpulkan bahwa diazinon bersifat racun bagi sel-sel spermatogenik mamalia pada awal spermatogenesis.

5.2.3. Dampak Pestisida Diazinon pada Lingkungan

1. Penelitian 1 (Raynor et al.)

Pada penelitian ini, konsentrasi pestisida organofosfat diazinon diukur berdasarkan sampling pribadi pada pengguna pestisida dan area sampling di beberapa lokasi pada tanaman hias tempat tidur disemprot dengan bahan kimia. Sebagai bagian dari pekerjaan lapangan pengujian prototipe monitor pestisida, diazinon diterapkan ke semak-semak *azalea*, dari ransel sprayer, pada dua waktu terpisah. Pengambilan sampel pribadi dan sampling area digunakan untuk mengukur konsentrasi selama aplikasi dan seiring waktu setelah pengambilan sampel awal. Pengukuran area sampling menunjukkan bahwa konsentrasi diazinon selama dan segera setelah aplikasi adalah sama dengan nilai ambang batas pada lingkungan kerja (OEL) dari 10 µg/m³ untuk diazinon udara. Konsentrasi yang diukur dari sampel pribadi memperlihatkan 57-82% dari nilai ambang batas lingkungan kerja selama penggunaan. Oleh karena itu, pengguna pestisida dan orang lain yang berada dekat dengan tanaman hias yang disemprot dengan diazinon harus menggunakan peralatan pelindung diri, termasuk alat pelindung pernapasan. Konsentrasi menurun secara substansial selama periode 24-jam berikutnya. Pada tahun 2006, US Environmental Protection Agency (EPA) yang mengatur *Restricted Entry Interval* (REI) setelah diazinon diterapkan untuk tanaman hias yaitu 2 hari, dengan asumsi hanya eksposur dermal yang relevan setelah penyemprotan. Namun, hasil studi ini menunjukkan bahwa risiko kesehatan yang ditimbulkan oleh dosis potensial diperkirakan disebabkan oleh eksposur secara inhalasi setelah penyemprotan. Dengan demikian, EPA seharusnya tidak mengabaikan eksposur inhalasi ketika mengembangkan REIs untuk diazinon di masa depan.

2. Penelitian 2 (Jitendra singh dan Dileep K. Singh)

Dampak diazinon (O,O-dietilO-2-isopropil-6-methylpyrimidin-4-il phosphorothioate), imidakloprid [1 - (6-kloro-3-pyridylmethyl)-N-nitroimidazolidin-2-ylideneamine] dan lindane (1,2,3,4,5,6-hexachlorocyclohexane) terhadap amonium, nitrat, dan nitrit nitrogen dan aktivitas nitrat reduktase enzim dilakukan pada kacang tanah (*Arachis hypogaea* L.) selama tiga tahun berturut-turut (1997-1999). Diazinon digunakan pada benih dan perawatan tanah tetapi imidakloprid

dan lindane digunakan untuk perawatan benih hanya pada tingkat yang dianjurkan. Residu diazinon berlangsung selama 60 hari di kedua kasus. Rata-rata waktu paruh ($t_{1/2}$) dari diazinon ditemukan 29,3 dan 34,8 hari pada masing-masing perawatan benih dan tanah. Dalam perlakuan benih diazinon, NH_4^+ , NO_3^- , dan NO_2^- nitrogen dan aktivitas nitrat reduktase tidak terpengaruh. Sedangkan, diazinon pada perawatan tanah menunjukkan peningkatan yang signifikan NH_4^+ -N dalam sampel 1-hari, yang dilanjutkan sampai 90 hari. Beberapa penurunan NO_3^- N yang ditemukan dari 15 sampai 60 hari. Seiring dengan penurunan ini, peningkatan yang signifikan dalam NO_2^- N dan aktivitas nitrat reduktase yang ditemukan antara 1 dan 30 hari. Imidakloprid dan lindane berlangsung selama 90 dan 120 hari dengan kehidupan setengah-rata ($t_{1/2}$) dari 40,9 dan 53,3 hari, masing-masing. Dalam waktu 90 hari, residu imidakloprid hilang oleh 73,17% menjadi 82,49% sedangkan kehilangan pada residu lindane ditemukan 78,19% menjadi 79,86% dalam waktu 120 hari. Dalam imidakloprid benih yang diobati lapangan, stimulasi NO_3^- N dan penurunan NH_4^+ NO_2^- -N dan aktivitas enzim nitrat reduktase yang diamati antara 15 sampai 90 hari. Namun, perlakuan benih lindane menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam NH_4^+ -N, NO_2^- -N dan aktivitas nitrat reduktase dan beberapa efek samping pada NO_3^- N antara 15 dan 90 hari.

3. Penelitian 3 (R. Kroger.M.T. et al.)

Sawah yang tergenang pasca panen diperiksa sebagai sistem untuk mengurangi konsentrasi diazinon (insektisida organofosfat) di limpasan aliran air. Dua sawah ditanami di *Oryza sativa L.* dan dilakukan simulasi pengairan yang mengandung diazinon selama 3 jam. Penyerapan diazinon pertama kali memuncak pada 347 dan 571 $\mu\text{g kg}^{-1}$ (3% massa pengurangan beban) untuk rata-rata konsentrasi pada jaringan tanaman di kolam masing-masing. Kejadian selanjutnya dari atas tanah menunjukkan penurunan yang signifikan dalam massa jaringan ($r^2 = 0.985$) dan massa diazinon teradsorpsi ($90\pm 4\%$ dan $82\pm 1\%$) dalam waktu 1 bulan dari percobaan. Studi ini menunjukkan efektivitas relatif dari adsorpsi diazinon dengan tanaman padi pasca panen dan strategi mitigasi potensi penebaran dan degradasi pestisida untuk air yang terkontaminasi.

4. Penelitian 4 (Giddings et al.)

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui risiko ekologis akibat penggunaan diazinon dalam pertanian terhadap lingkungan perairan di Sacramento, sungai San Jousin, California. Penelitian ini menggunakan metode analisis risiko ekologi dengan cara melakukan pengamatan pada 63 spesies invertebrata dan ikan di sungai San Joaquin, California. Data yang digunakan berdasarkan hasil monitoring diazinon tahun 1991-1994. Pengamatan efek diazinon secara khusus dilakukan pada invertebrata seperti *Daphnia magna* dan *Ceriodaphnia dubia* serta pengamatan pada ikan. Penelitian ini menyimpulkan bahwa *Daphnia magna* dan *Ceriodaphnia dubia* merupakan invertebrata perairan yang sensitif terhadap diazinon dan ditemukan pula beberapa invertebrata yang tidak dipengaruhi diazinon seperti *cocepods*, *mysids*, *amphipods*, *rotifers*, dan *insect*. Invertebrata yang tidak dipengaruhi diazinon lebih disarankan sebagai makanan pada ikan di wilayah Sacramento dibandingkan *Daphnia magna* dan *Ceriodaphnia dubia*.

5. Penelitian 5 (Ingram et al.)

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek diazinon yang diperjualbelikan dan Imidacloprid pada aktifitas mikroba urease dalam tanah dan rumput. Penelitian dilakukan dengan pengamatan Bakteri pengurai urea seperti *Bacillus pasteurii* dan bakteri urea pada tanaman kedelai setelah penggunaan insektisida pada tanah. Penelitian ini menemukan bahwa diazinon menghambat mikroba penghasil urea, tetapi efek ini tergantung dengan jenis tanah.

6. Penelitian 6 (A. Prieto et al.)

Pestisida organofosfat seperti methamidphos, diazinon dan malathion merupakan pestisida yang sering digunakan dalam pemberantasan hama tanaman termasuk pada tanaman buah tomat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui keberadaan methamidphos, diazinon dan malathion pada buah tomat. Volume kecil dari sampel dan reagen digunakan dalam proses ekstraksi dan kemudian dianalisis menggunakan kromatografi gas. Penelitian ini menemukan adanya residu methamidphos, diazinon dan malathion pada buah tomat.

7. Penelitian 7 (Phillips et al.)

Pada akhir 2000, secara federal dilakukan pemberhentian penggunaan secara bertahap untuk insektisida diazinon dan klorpirifos di luar ruangan perkotaan.

Peraturan tersebut telah mengakibatkan penurunan cepat dalam konsentrasi insektisida di sungai kota dan sungai-sungai di timur laut dan barat tengah Amerika Serikat. Penilaian tren insektisida sementara dilakukan di 20 lokasi menunjukkan bahwa penurunan konsentrasi diazinon secara signifikan terjadi pada 90% dari titik setelah pemberhentian penggunaan secara bertahap, dengan konsentrasi umumnya menurun lebih dari 50% sampel di musim panas. Konsentrasi klorpirifos menunjukkan secara signifikan berkurang setidaknya 1 musim pada 3 dari 4 titik dengan data yang cukup untuk dilakukan analisis.

8. Penelitian 8 (K.A. Fenlon et al.)

Perilaku diazinon di tanah menentukan kemungkinan terjadinya polusi lebih lanjut, khususnya pencucian dengan air. Proses yang paling signifikan dalam pengendalian efek diazinon dalam tanah adalah penggunaan mikroba degradasi dan pembentukan residu terikat. Tanah dari empat lokasi di Inggris diberi paparan diazinon dan ^{14}C analog label dan diinkubasi selama 100 hari. Setelah 0, 10, 21, 50 dan 100 hari, pembentukan residu terikat diukur dengan ekstraksi pelarut, dan mikroba degradasi diazinon dengan alat tes mineralisasi. Pada tanah mikroba aktif, diazinon terdegradasi dengan cepat, mengurangi resiko dari terjadinya polusi masa kemudian. Namun, di mana ada mineralisasi terbatas ada juga pembentukan signifikan lebih rendah dari residu terikat, yang dapat menyebabkan pencemaran air melalui pencucian. Pembentukan residu terikat tergantung pada jenis ekstraksi. Ekstraksi asetonitril diidentifikasi terikat residu di semua tanah, dengan fraksi residu terikat meningkat dengan waktu inkubasi meningkat.

5.3. Sintesa Hasil

5.3.1. Dampak Pestisida Diazinon pada Manusia

A. Penelitian Eksperimental In Vitro

Tabel 5.6 Sintesis Hasil Penelitian Dampak Diazinon pada Manusia (Penelitian Eksperimental In Vitro)

Penelitian	Eksposur	Outcome	Kesimpulan
Penelitian 1 T Mankane et al (2006)	Paparan diazinon 30,50,70 ppm pada sel MCF-7 dibandingkan dengan sel tanpa paparan	Pengukuran ekspresi genetika dengan analisis <i>micorarray</i> DNA pada sel MCF-7 menunjukkan peningkatan dan penurunan yang signifikan. Hal ini diperkuat dengan gen spesifik, Carreticulin dan TGF- β menggunakan penghitungan PCR <i>real time</i> (qrtPCR).	Adanya perubahan ekspresi genetika akibat paparan diazinon secara <i>in vitro</i> (Efek pada masa perkembangan)
Penelitian 2 M.G. Aluigi et al (2010)	-Sel Ntera2 dipapar dengan pestisida diazinon pada konsentrasi antara 10^{-4} dan 10^{-5} M. -Pemaparan diazinon dalam konsentrasi 10^{-6} M	-Peningkatan kematian sel tergantung pada waktu pemaparan. -Kelangsungan hidup sel lebih tinggi dibandingkan sampel kontrol hingga selama 72 jam, diikuti dengan fase penurunan.	Perilaku pemajanan berpengaruh pada keseimbangan dinamis antara reseptor <i>acethylcholine</i> aktif dan terhalang reseptor <i>acethylcholine</i> sehingga memicu kejadian elektrik dan kejadian <i>caspace cascade</i> . (Efek pada masa perkembangan)
Penelitian 3 S. Cavret et al (2005)	-Paparan pada sel Caco-2 dengan konsentrasi $50\mu\text{M}$ - 6mM . -Paparan pada konsentrasi $25\mu\text{M}$	-Secara signifikan sitotoksitas mengalami penurunan pada paparan dalam jangka waktu lama ($20\mu\text{M}$ selama 2 bulan), dibandingkan dengan sel kontrol. Dan mengakibatkan perlawanan terhadap sitotoksitas diazinon terlihat pada kemunculan PSC-833, yaitu inhibitor P-glycoprotein (P-gp), tetapi tidak muncul kehadiran MK 571 -Adanya transport sekresi molekul secara langsung, yang meningkat pada sel yang mengalami paparan dalam waktu lama diikuti dengan munculnya verapamil dan PSC-833, tetapi tidak pada MK 571.	<i>ABC transporter</i> P-gp terlibat dalam pemindahan diazinon dan paparan dosis rendah diazinon secara berulang dapat meningkatkan aktifitas <i>ABC transporter</i> pada sel usus, sehingga meningkatkan perlawanan sel terhadap sitotoksitas pestisida (Efek Imunotoksitas).
Penelitian 4 Tisch et al (2001)	Pemaparan permethrin, DEET dan diazinon dengan konsentrasi 0,5-1,0 mM selama 60 menit pada sel primer mukosa hidung manusia.	Efek genotoksik dideteksi dengan pengujian <i>alkaline microgel electrophoresis</i> ("comet assay") dan terlihat tidak ada efek sitotoksik secara signifikan yang teramati, tetapi ketiga pestisida menunjukkan respon genotoksik yang signifikan bergantung pada konsentrasi pemaparan.	adanya potensi karsino-genisitas ketiga pestisida (permethrin, DEET dan diazinon) pada sel mukosa hidung manusia dan perlu diadakan penelitian lebih lanjut (Efek Genotoksik).

Lanjutan Tabel 5.6 Sintesis Hasil Penelitian Dampak Diazinon pada Manusia (Penelitian Eksperimental In Vitro)

Penelitian	Eksposur	Outcome	Kesimpulan
Penelitian 5 Jameson et al (2007)	<ul style="list-style-type: none"> - Sel PC12 dipapar dengan chlorpyrifos (CPF), atau dengan diazinon (DZN) atau dengan CPF oxon hingga dosis 30 μM. - Pemberian chlorpyrifos (CPF), atau diazinon (DZN) pada tikus (<i>rats</i>) neonatal setelah masa kelahiran 1-4 hari menggunakan dosis ambang 	<ul style="list-style-type: none"> - Peningkatan ekspresi gentika pada AChE-R kira-kira 20% pada chlorpyrifos dan diazinon. Chlorpyrifos oxon, meningkatkan ekspresi AChE-S antara 20-40%. - Ditemukan bahwa 1mg/kg chlorpyrifos tidak menimbulkan efek, tetapi 0,5 atau 2 mg/kg diazinon menginduksi AChE-R dan AChE-S, dengan efek yang lebih besar pada tikus jantan 	Fungsi non-enzimatis varian AChE dapat berpartisipasi dan menjadi penanda adanya perkembangan neurotoksisitas yang diakibatkan oleh organofosfat, dan bahwa organofosfat yang berbeda memiliki derajat yang berbeda dalam menimbulkan mekanisme neurotoksisitas (Efek Neurotoksisitas).
Penelitian 6 E.Salazar-A.et al (2008)	Spermatozoa diinkubasi dengan 50-750 μ M methyl-parathion (MePA), methyl-paraoxon (MePO), chlorpyrifos (CPF), chlorpyrifos-oxon (CPO), diazinon (DZN) atau diazoxon (DZO).	Seluruh konsentrasi bersifat tidak sitotoksik (diukur dengan eosin-Y exclusion), kecuali 750 μ M MePO.	Oxon memperlihatkan 15% hingga 10 kali lebih beracun pada DNA sperma (diukur dengan parameter SCSA,% DFI) dibandingkan senyawa induknya dengan urutan sebagai berikut : MePO > CPO = MePA > CPF > DZO > DZN dan menyimpulkan bahwa metabolit oxon berpartisipasi dalam geno-toksisitas sperma oleh organofosfat (Efek Reproduksi).
Penelitian 7 Altuntas et al (2004)	<ul style="list-style-type: none"> - Untuk mengetahui efek diazinon pada peroksidasi lemak dan aktifitas <i>superoxide dismutase</i> (SOD), <i>glutathione peroxidase</i> (GSH-Px) dan <i>catalase</i> (CAT) pada sel darah merah. Yaitu dengan konsentrasi diazinon yang diinkubasi sebelumnya pada sampel sel darah merah yang disiapkan dengan suhu \pm 4°C selama 0, 60, dan 180 menit. - Untuk menentukan efek langsung diazinon pada aktifitas SOD, SGH-Px dan CAT, sel darah merah dihemolisis dan diinkubasi dengan konsentrasi diazinon yang berbeda pada \pm 4°C selama 0, 60, dan 180 menit 	<ul style="list-style-type: none"> - Tingkat MDA dan aktifitas SOD dan SGH-Px meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi dan periode inkubasi, tetapi aktifitas CAT tidak mengalami perubahan. - Aktifitas SOD secara signifikan mengalami penurunan dan aktifitas GSH-Px secara signifikan mengalami peningkatan. 	Pemberian diazinon secara in vitro dapat menimbulkan induksi pada peroksidasi lemak/ <i>lipid peroxidation</i> (LPO) sel darah merah dan mengakibatkan perubahan aktifitas enzim antioksidan. Juga ditemukan bahwa <i>reactive oxygen species</i> (ROS) terlibat dalam efek toksik diazinon (Efek Imunotoksisitas).

B. Penelitian Epidemiologi

Tabel 5.7 Sintesis Hasil Penelitian Dampak Diazinon pada Manusia (Penelitian Epidemiologi)

Penelitian	Eksposur	Outcome	Kesimpulan
Penelitian 1 B.A.Hatjian et al (2000)	17 pekerja dengan satu atau dua pajanan diazinon pada desinfeksi domba.	<ul style="list-style-type: none"> - Sampel urin memperlihatkan metabolit organofosfat yaitu dimethylphosphate (DMP), dimethylthiophosphate (DMTP), diethylphosphate (DEP), dan diethylthio-phosphate (DETP) dalam 37% pekerja pada tingkat rendah dimana tidak segera berpindah setelah pemaparan. - EAcHE dan plasma ChE juga tidak berubah setelah dan sebelum pemaparan. - <i>Sister Chromatid Exchange</i> (SCE), sebagai penanda kerusakan kromosom, secara signifikan meningkat pada limfosit darah perifer setelah pajanan dibandingkan sebelumnya. 	Penelitian in vitro antara diazinon murni (98%) dan diazinon dalam sebuah formulasi disinfektan domba (45%) memperlihatkan peningkatan SCE dan penurunan indeks replikatif, menyimpulkan bahwa adanya efek toksik dan efek genotoksik oleh diazinon (Efek Genotoksik).
Penelitian 2 S.J Garfitt et al (2001)	Pemberian dosis diazinon pada lima sukarelawan secara oral ($11\mu\text{g kg}^{-1}$ (36 nmol kg^{-1}) berat badan) dan secara dermal (100 mg ($329\mu\text{mol}$)) dan dilakukan analisis pada sampel darah dan sampel urin.	<ul style="list-style-type: none"> - Diperkirakan 60% dosis pajanan oral dan 1% dosis pajanan dermal diekskresikan dalam bentuk metabolit dialkyl phosphate (DAP) pada urin, dengan 90% dosis dermal dikeluarkan dari permukaan kulit. - tidak ditemukan makna statistik yang signifikan penurunan cholinesterase pada plasma dan sel darah merah. 	Strategi monitoring biologi pada pajanan diazinon di lingkungan tempat kerja dengan menggunakan sampel urin seharusnya dilakukan pada akhir shift kerja (Efek Sistemik pada Ginjal).
Penelitian 3 O'LearyKA et al (2005)	Pengaruh tiga polimorphism (PON 1 Q192R, PON1 L55 M, PON1-108 C/T) dari PON 1 pada aktifitas diazoxonase serum diteliti pada 85 sukarelawan.	<ul style="list-style-type: none"> - Untuk PON 1 Q192R, individu dengan genotif RR memiliki aktifitas serum diazoxonase tertinggi, berbanding dengan beberapa laporan sebelumnya dimana aktifitas serum diazoxonase berada dibawah kondisi fisiologi. Aktifitas serum diazoxonase sedikit berkurang pada individu dengan genotip QR dan aktifitasnya berkurang lebih lanjut pada genotif QQ. - Pada PON1 L55 M, terdapat penurunan yang signifikan pada rata-rata aktifitas enzim dari genotif LL >LM >MM. 	Walaupun terdapat variasi yang luas dalam aktifitas serum diazoxonase pada individu baik dalam maupun antar genotip, individu dengan kombinasi alel Q dan M secara umum memiliki kemampuan lebih rendah untuk mendetoksifikasi diazoxon, dimana berdampak pada kerentanan yang lebih besar terhadap toksisitas diazinon (Efek Genotoksik).

Lanjutan Tabel 5.7 Sintesis Hasil Penelitian Dampak Diazinon pada Manusia (Penelitian Epidemiologi)

Penelitian	Eksposur	Outcome	Kesimpulan
		<ul style="list-style-type: none"> - Promotor polimorphism PON1-108 C/T hanya memiliki efek sedikit pada aktifitasnya. - Secara keseluruhan, variasi intragenotip pada aktifitas PON1 bernilai lebih besar daripada perbedaan intergenotip. 	
Penelitian 4 Dahlgreen et al (2004)	Tujuh keluarga yang terpapar diazinon pada tahun 1999 selama dua periode.	<ul style="list-style-type: none"> - Gejala akut pada anggota keluarga antara lain sakit kepala, muak, iritasi kulit, ingusan, dan muntah-muntah. - Evaluasi pada 3 bulan dan 3 tahun setelah keracunan akut ditemukan adanya gejala neurological, hilang ingatan, penurunan konsentrasi, iritabilitas, dan perubahan kepribadian pada seluruh anggota keluarga. - Evaluasi terhadap neurofisiologi memperlihatkan disfungsi organik otak pada seluruh anggota pada tujuh keluarga. - Kesulitan perkembangan tulang terlihat pada empat diantara lima orang anak dan ditemukan satu anak yang mengalami penundaan <i>menarche</i>. 	Diazinon dapat menyebabkan efek akut seperti sakit kepala, muak, iritasi kulit, ingusan, dan muntah-muntah serta dapat menyebabkan efek kronis seperti gejala neurological, hilang ingatan, penurunan konsentrasi, iritabilitas, dan perubahan kepribadian, disfungsi organik otak, kesulitan perkembangan tulang dan penundaan <i>menarche</i> (Efek akut dan Kronis)
Penelitian 5 Manthripra et al (2010)	Dari tanggal 1 Januari 2001 hingga 1 Januari 2018, peneliti merekrut 351 insiden kasus dan 363 kontrol dari tiga pedesaan di wilayah California berdasarkan desain studi <i>case control</i> . Untuk memeriksa hubungan antara penyakit Parkinson dan pestisida organofosfat seperti diazinon, chlorpyrifos, dan parathion.	<ul style="list-style-type: none"> - Individu yang memiliki karier varian genotif MM <i>PON1-55</i> yang terpapar organofosfat menunjukkan lebih besar 2-fold dari peningkatan risiko penyakit Parkinson dibandingkan dengan orang yang memiliki <i>wildtype</i> atau genotip heterozigot dan tidak mengalami paparan (pada diazinon, OR = 2,2 [95% CI= 1,1-4,5]; pada chlorpyrifos, OR = 2,6 [95% CI= 1,3-5,4]). - Efek yang diperkirakan pada chlorpyrifos, lebih terlihat pada kasus yang usianya lebih mudah (≤ 60 tahun) dengan OR = 5,3 [95% CI= 1,7-16]. - Pada parathion, tidak tercatat peningkatan risiko. 	Peningkatan risiko yang teramati pada individu karier varian <i>PON1-55</i> pada spesifik organofosfat dimetabolisis oleh PON 1 menegaskan akan pentingnya faktor kerentanan genetik dalam mempelajari paparan lingkungan terhadap penyakit Parkinson (Efek Neurotoksisitas).
Penelitian 6 Swan SH (2006)	Data kualitas semen pada pasangan dari 493 wanita hamil yang direkrut melalui klinik pre-natal di empat kota yang ada	Konsentrasi dan motilitas sperma secara signifikan menurun di Columbia, relatif menurun pada laki-laki di New York, Mineapolis, dan Los Angeles. Total jumlah motil sperma adalah $113 \times 10(6)$ di	Bahan kimia pertanian seperti alachlor, atrazine, dan diazinon memiliki kontribusi dalam mengurangi kualitas semen terlihat pada laki-laki subur di Mid-

Lanjutan Tabel 5.7 Sintesis Hasil Penelitian Dampak Diazinon pada Manusia (Penelitian Epidemiologi)

Penelitian	Eksposur	Outcome	Kesimpulan
	<p>di Amerika Serikat periode 1999-2001.</p> <p>Melakukan penelitian lanjutan berupa studi <i>nested case-control</i> di dari penelitian kohort yang sudah dilakukan di Columbia dan mengambil 25 laki-laki pada penelitian kohort untuk semua parameter semen</p>	<p>Columbia, 162 di Los Angeles, 201 di Mineapolis, dan 196 x 10(6) di New York. Perbedaan antara pusat-pusat penelitian menunjukkan signifikan pada model multivariat dengan mengecualikan kontrol waktu, analisis waktu pada semen, umur, ras, perokok, histori terkena penyakit seksual menular, dan demam (seluruh p-values < 0,01).</p> <p>Terjadi peningkatan metabolit pestisida pada sampel kasus dibandingkan pada sampel kontrol dalam penggunaan herbisida alachlor dan atrazine dan untuk insektisida diazinon (2-isopropoxy-4-methyl-pyrimidinol) sedangkan p-values secara berurutan pada alachlor, atrazine, dan diazinon adalah 0,0007; 0,012 dan 0,0004. Laki-laki dengan level alachlor dan diazinon lebih tinggi secara signifikan terjadi pada sampel kasus dibandingkan dengan laki-laki level rendah [OR= 30.0 pada alachlor dan 16,7 pada diazinon] sedangkan pada atrazine memiliki OR = 11,3</p>	<p>Missouri (Efek Reproduksi)</p>
<p>Penelitian 7 Gerry et al (2005)</p>	<p>Lima pekerja tersertifikasi oleh departemen pelayanan kesehatan sebagai penyemprot pestisida serta menggunakan diazinon bubuk 2%. Kelima pekerja memiliki pengalaman minimal tiga tahun pengalaman kerja serta menggunakan alat pelindung diri yang lengkap seperti pakaian sekujur tubuh, respirator, sarung tangan, kacamata google.</p>	<p>Untuk memperkirakan paparan diazinon, metabolit yang diekskresikan melalui urin seperti diethylphosphate (DEP) dan diethylthiophosphate (DETP) digunakan sebagai biomarker.</p>	<p>Penggunaan diazinon bubuk 2% pada pengendalian kutu akan aman dan tidak berisiko kesehatan pada pekerja ketika dilakukan oleh pengguna yang profesional dan terlatih.</p>

5.3.1. Dampak Pestisida Diazinon pada Mamalia Lainnya

A. Penelitian Eksperimental In Vitro

Tabel 5.8 Sintesis Hasil Penelitian Dampak Diazinon pada Mamalia Lainnya (Penelitian Eksperimental In Vitro)

Penelitian	Eksposur	Outcome	Kesimpulan
Penelitian 1 E.Sidiropuloet al (2009a)	Pemberian variasi konsentrasi diazinon berupa diazinon oxon pada sel N2a neuroblastoma pada tikus (<i>Mouse</i>).	<ul style="list-style-type: none"> - Pada konsentrasi 1,5 dan 10μM, DZO tidak menyebabkan kematian sel tetapi menimbulkan gangguan perkembangan dari proses <i>akson-like</i> setelah 24 jam. - Paparan 5 atau 10μM DZO selama 24 jam meningkatkan ekspresi rantai neurofilament terfosforilasi (NFH) dibandingkan dengan kontrol, sementara tidak ada perubahan signficant pada jumlah NFH. - Paparan 1-10 μM terjadi penurunan ekspresi dari pertumbuhan akson berhubungan dengan protein GAP-43. - Pada sel yang terpapar DZO juga menunjukkan sebuah peningkatan ekspresi <i>heat shock protein</i> HSP-70 dibandingkan dengan kontrol. 	Tingkat <i>subcytotoxic</i> diazinon oxon memungkinkan mendesak terjadinya efek neurotoksik pada proses diferensiasi sel dan bahwa mekanisme yang terlibat adalah berbeda dengan senyawa induknya (Efek Neurotoksisitas).
Penelitian 2 E.Sidiropuloet al (2009b)	Pemberian variasi konsentrasi diazinon berupa diazinon oxon pada sel C6 glioma pada tikus (<i>rat</i>).	<ul style="list-style-type: none"> - Pada konsentrasi (1, 5 dan 10 μm) DZO, terjadi reduksi jumlah yang diakibatkan perkembangan dari sel C6 dan menginduksi terjadinya diferensiasi akibat penarikan serum dan penambahan sodium butirat. - Pada semua konsentrasi yang digunakan, DZO menurun setelah 24 jam akibat ekspresi <i>glial fibrillary acidic protein</i> (GFAP) dibandingkan dengan sel kontrol. - Paparan 10 μm DZO selama 24 jam mengurangi level tubulin dan <i>microtubule associated protein 1B</i> (MAP1B). pada sisi lain, level MAP2c tidak terpengaruh oleh paparan DZO. 	Metabolit oxon dari diazinon (DZO) secara biologis bersifat <i>subsitotoxic</i> dan mengganggu diferensiasi sel glial (Efek Neurotoksisitas).
Penelitian 3 E.Casas et al (2010)	Paparan herbisida (atrazin dan fenoxaprop-etil) dan insektisida (malathion dan diazinon) pada sel kelamin yang sudah matang.	<ul style="list-style-type: none"> - Atrazin tidak berpengaruh pada kelangsungan hidup tetapi menyebabkan pematangan berkurang secara signifikan, sedangkan fenoxaprop-etil mempengaruhi kedua parameter. - Insektisida mempengaruhi kelangsungan hidup dan pematangan tetapi untuk berbeda derajat saja. 	Keempat pestisida menunjukkan efek yang lebih terlihat pada tahap pematangan dari pada kelangsungan hidup oosit, hal ini karena penyumbatan pada tahap germinal vesikel. (Efek Reproduksi)

Lanjutan Tabel 5.8 Sintesis Hasil Penelitian Dampak Diazinon pada Mamalia Lainnya (Penelitian Eksperimental In Vitro)

Penelitian	Eksposur	Outcome	Kesimpulan
Penelitian 4 Ducolomb et al (2009)	<ul style="list-style-type: none"> - Oosit babi dan sperma dilakukan co-inkubasi selama 7 jam dengan konsentrasi yang semakin meningkat (50, 100, dan 500 μM) dari diazinon dan malathion. - Oosit yang subur dikultur dalam medium yang mengandung konsentrasi insektisida yang sama selama 96 jam untuk melihat embrio berkembang dan 144 jam untuk pembentukan morulae. 	<ul style="list-style-type: none"> - Diazinon tidak mempengaruhi kelangsungan hidup oosit dan pembelahan embrio tetapi mengakibatkan penurunan fertilisasi in vitro (IVF) (<i>fertilization inhibition</i>₅₀ = 502 μM) dan pembentukan morulae (<i>morulae inhibition</i>₅₀ = 344 μM). - Malathion berpengaruh terhadap semua parameter penelitian dengan : <i>lethal concentration</i>₅₀ = 1 mM, <i>fertilization inhibition</i>₅₀ = 443 μM, <i>development inhibition</i>₅₀ = 375 μM, dan <i>morulae inhibition</i>₅₀ = 216 μM. 	Diazinon dan malathion yang digunakan dalam formulasi komersial dapat beracun, mengakibatkan gangguan dalam fertilisasi vitro dan perkembangan embrio (Efek Reproduksi).
Penelitian 5 T.Rush et al (2010)	Peneliti menguji mekanisme neurotoksik dari dua insektisida organofosfat yaitu klorpirifos dan diazinon pada sel kultur primer korteks.	<ul style="list-style-type: none"> - Toksisitas organofosfat yang diamati dalam sel kultur ini tidak menjadi media dalam penumpukan asetilkolin ekstraseluler yang dihasilkan dari penghambatan AChE. - Toksisitas klorpirifos dapat dilemahkan oleh antagonisnya yaitu NMDA atau AMPA/<i>kainate-type glutamat reseptor</i>, tetapi kematian sel dapat dipotensiasi oleh <i>inhibitor caspase ZVAD</i> sedangkan toksisitas diazinon tidak terpengaruh oleh antagonis reseptor glutamat, namun dilemahkan oleh ZVAD. - Klorpirifos menginduksi difusi inti pada nekrosis, sedangkan diazinon menginduksi kondensasi kromatin pada apoptosis. Paparan klorpirifos juga meningkatkan level glutamat ekstraseluler, sementara diazinon tidak. 	Dua mekanisme neurotoksisitas yang berbeda dari insektisida, yang salah satunya melibatkan asetilkolin. Klorpirifos memicu glutamat yang dimediasi <i>excitotoxicity</i> , sedangkan diazinon menginduksi apoptosis pada kematian neuron (Efek Neurotoksisitas).
Penelitian 6 G. Giordano (2007)	Paparan klorpirifos (CPF) dan diazinon (DZ), oksigen analognya (CPO dan DZO), dan "inactive" metabolitnya (TCP dan IMP), dalam sel saraf dari <i>model of glutathione deficiency</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Kadar GSH yang sangat rendah dan lebih rentan terhadap agen toksisitas dapat meningkatkan <i>oxidative stress</i>. - CPO dan DZO adalah senyawa yang paling sitotoksik, diikuti oleh CPF dan DZ, sedangkan TCP dan IMP menampilkan toksisitas yang lebih rendah. 	Sitotoksitas organofosfor melibatkan generasi <i>reaktive oxygen spesies</i> dan dimodulasi oleh GSH intraseluler, dan menyimpulkan bahwa kemungkinan keterlibatan pada gangguan dalam homeostasis kalsium intraseluler (Efek Neurotoksisitas).

Lanjutan Tabel 5.8 Sintesis Hasil Penelitian Dampak Diazinon pada Mamalia Lainnya (Penelitian Eksperimental In Vitro)

Penelitian	Eksposur	Outcome	Kesimpulan
		<ul style="list-style-type: none"> - Toksisitas secara signifikan lebih tinggi (10 - sampai 25 kali lipat) dalam neuron dari Gclm (- / -) tikus, dan bersifat antagonis oleh berbagai antioksidan. - Penipisan GSH dari Gclm (+ / +) neuron secara signifikan meningkatkan sensitivitas dalam toksisitas organofosfor. - Organofosfor meningkatkan kadar intraseluler <i>reaktive oxygen spesies</i> dan peroksidasi lipid dan pada kedua kasus tersebut terjadi efek lebih besar pada neuron dari Gclm (- / -) tikus. - Organofosfor tidak mengubah tingkat intraselular GSH, tetapi secara signifikan meningkatkan oksidasi glutation (GSSG). <p>Sitotoksisitas tidak mendapatkan perlawanan oleh antagonis kolinergik, tetapi mengalami pengurangan pada bagian chelator kalsium BAPTA-AM.</p>	
<p>Penelitian 7 A. Ogutcu et al (2006)</p>	<p>- Pemberian tiga jenis eksposur yaitu vitamin E (200mg/kg, dua kali seminggu), diazinon (10mg/kg, per hari), dan vitamin E (200 mg/kg, dua kali seminggu) + diazinon (10mg/kg, per hari) diberikan kepada tikus secara oral melalui <i>gavage</i> selama 7 minggu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Kelompok terpapar diazinon dibandingkan dengan kelompok kontrol tubuh dan berat jantung menurun signifikan pada akhir minggu ke-4 dan ke-7. - Peningkatan statistik secara signifikan kadar MDA pada kelompok terpapar diazinon dan kelompok terpapar vitamin E + diazinon dibandingkan dengan kelompok kontrol. - Pada akhir minggu ke-4 dan ke 7 terjadi penurunan signifikan secara statistik terdeteksi pada tingkat MDA pada kelompok terpapar vitamin E + diazinon dibandingkan dengan kelompok terpapar diazinon. 	<p>Vitamin E mengurangi <i>cardiotoxicity</i> diazinon, tetapi vitamin E tidak melindungi sepenuhnya (Efek sistemik pada jantung)</p>

B. Penelitian Eksperimental In Vivo

Tabel 5.9 Sintesis Hasil Penelitian Dampak Diazinon pada Mamalia Lainnya (Penelitian Eksperimental In Vivo)

Penelitian	Eksposur	Outcome	Kesimpulan
Penelitian 1 R.D. Handy et al (2002)	Paparan oral secara kronis (300 mg diazinon kg ⁻¹ pada makanan selama 45 hari), dan menyelidiki toksisitas gabungan dengan diet protein berlebih (40%) atau lemak (minyak jagung 20%).	<ul style="list-style-type: none"> -Semua perlakuan eksperimental menyebabkan patologi organ, termasuk degenerasi nekrotik pada trabekula (kelenjar limpa dan timus), hiperplasia pada korteks dan medula (timus dan kelenjar getah bening), hiperplasia <i>pulp</i> putih dan <i>pulp</i> merah (limpa), dan kadang-kadang perdarahan (semua jaringan). -Ulasan darah sering menunjukkan <i>crenated/ hipokromik</i> sel darah merah dan sel darah putih bervakuola dengan inti abnormal. -Tingkat keparahan lesi saat terpapar secara umum dengan urutan sebagai berikut: lipid <protein < diazinon saja< protein ditambah diazinon < lipid ditambah diazinon. -Perlakuan pemaparan dan perubahan organ spesifik dalam proporsi limfosit tetap, PAS karbohidrat -positif, DNA, dan pewarnaan protein. -Histokimia mengalami perubahan yang terbesar setelah paparan 	Immunotoksitas dari diazinon diperburuk oleh adanya pemberian diet protein atau lipid berlebihan. Pemulihan terbatas dan perubahan histokimia setelah pemaparan menunjukkan efek merugikan pada metabolisme stres oksidatif (Efek Immunotoksitas).
Penelitian 2 A.M. Alluwaimi (2007)	Tikus yang dintoksikasi dengan diazinon 50 mg / kg (1/5 LD ₅₀) berat badan selama 30 hari	<ul style="list-style-type: none"> -Penurunan bertahap di level interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10), interleukin-12 (IL-12) dan interferon-γ (IFN- γ) pada sel kultur <i>splenocytes</i> yang berdenyut dengan phytohaemagglutinin (PHA). -Tingkat IL-10 CD⁴⁺, CD⁸⁺, dan sel B menunjukkan peningkatan yang signifikan, sedangkan level INF-γ secara signifikan menurun dalam sel B saja. -Pada tingkat molekuler, INF- γ sintesis mRNA secara signifikan meningkat di semua sub-populasi sel, sedangkan, IL-2 sintesis mRNA hanya meningkat pada CD⁴⁺. 	Immunotoksitas diazinon pada tikus mampu memodulasi sitokin utama yang terlibat dalam pengaturan respon kekebalan tubuh. Diazinon bisa mempercepat sintesis INF- γ dan IL-2 mRNA tetapi terjemahan mereka mungkin terganggu (Efek Immunotoksitas).
Penelitian 3 M.D. Shah (2010)	Pemaparan diazinon dengan variasi konsentrasi pada Tikus dewasa (<i>rats</i>) jenis Sprague Dawley (umur 4-8 minggu) dan berat rata-rata 150-200 g	Perlakuan diazinon pada ginjal menurunkan reduksi glutathione, menurunkan aktivitas enzim antioksidan termasuk enzim yang terlibat dalam metabolisme glutathione dan produksi oksidan berlebih secara bersamaan dengan kerusakan ginjal, yang semuanya terlibat dalam kejadian kaskade yang mengarah ke diazinon sebagai media <i>oxidative stress</i> dan toksisitas pada ginjal.	Paparan diazinon, penipisan enzim antioksidan disertai dengan induksi <i>oxidative stress</i> bermanfaat dalam memantau toksisitas diazinon. (Efek Sistemik pada Ginjal)

Lanjutan Tabel 5.9 Sintesis Hasil Penelitian Dampak Diazinon pada Mamalia Lainnya (Penelitian Eksperimental In Vivo)

Penelitian	Eksposur	Outcome	Kesimpulan
Penelitian 4 M.A.Yehia et al (2007)	Kelinci baladi merah dibagi dalam tiga jenis perlakuan yaitu kelinci yang dicelupkan ke air (kelompok kontrol), diazinon pada konsentrasi rendah 0,6 mg (DLC) atau diazinon konsentrasi tinggi 3mg (DHC) dilarutkan dalam 1 l air selama 10 detik.	<ul style="list-style-type: none"> - Sel darah merah (RBC's), hemoglobin (Hb) dan total protein plasma (TP) secara bermakna menurun pada kedua konsentrasi diazinon ($P<0,01$), ($P<0,05$), ($P<0,01$) masing-masing. - Kolesterol dan protein mikrosom meningkat ($P<0,01$), sedangkan, berat badan/hati dan sitokrom P-450 menurun pada kedua konsentrasi ($P<0,01$). - Glikogen menurun pada hati dan meningkat pada kapsul Bowman ginjal. - Ginjal dan otak yang sangat terkena paparan diazinon dibandingkan dengan hati. 	Paparan diazinon terhadap hewan menyebabkan perubahan luas pada parameter fisiologis, biokimia, dan histopatologi serta histokimia AChE (Efek Sistemik).
Penelitian 5 Nagi A. Ibrahim (2003)	Tikus albino yang dipapar secara oral dengan diazinon dosis tunggal pada tingkat LD ₅₀ atau dengan dosis harian berulang pada tingkat 1/2, 1/8, dan 1/32 LD ₅₀ selama 2, 8, dan 32 hari, secara berurutan.	<ul style="list-style-type: none"> - Setelah 24 jam setelah pemaparan, TC tidak secara signifikan berubah, HDL-C dan tingkat PL menurun secara bermakna, tetapi LDL-C dan tingkat TG meningkat secara signifikan. - Level LDL-C meningkat secara signifikan dan TC tidak menunjukkan perubahan signifikan dengan dosis 1/2 LD₅₀ dan 1/32 LD₅₀ diazinon, sedangkan penurunan yang signifikan pada level TC, HDL-C, serta LDL-C, diamati dengan dosis 1/8 LD₅₀. 	Diazinon dapat mengganggu metabolisme lipid pada mamalia (Efek Sistemik Saluran Pencernaan).
Penelitian 6 A.Gokcimen et al (2007)	Terdapat 10 tikus pada kelompok kontrol dan 50 tikus dalam kelompok dengan paparan diazinon. Kelompok yang terpapar diazinon dibagi menjadi lima subkelompok sama jumlahnya dengan paparan diazinon yaitu 25, 50, 100, 200 dan 300mg/kg dari diazinon diberikan per kelompok.	<ul style="list-style-type: none"> - Semua tikus pada paparan 300mg/kg diazinon meninggal. - Beberapa perubahan histopatologi pada jaringan pankreas dan hati pada kelompok paparan diazinon 200mg/kg. - Aktivitas kolinesterase yang signifikan menurun dan tingkat <i>alkaline fosfatase</i> meningkat pada semua kelompok yang terpapar diazinon, bila dibandingkan dengan kontrol. - Perbedaan statistik yang signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok yang terpapar diazinon dalam aktifitas serum amilase, lipase, ALT dan AST ($p < 0,05$). - Aktivitas LDH yang signifikan meningkat pada kelompok paparan diazinon 100 dan 200mg, bila dibandingkan dengan kontrol ($p < 0,05$). - Perubahan histopatologi yang diamati hanya dalam paparan diazinon 200mg. 	Efek diazinon adalah bergantung dosis dan hal ini mungkin terjadi pada 10-15% dari dosis LD ₅₀ (200mg/kg), yang menyebabkan pankreatitis akut dan perubahan histopatologi pada hati (Efek sistemik pada pankreas)

Lanjutan Tabel 5.9 Sintesis Hasil Penelitian Dampak Diazinon pada Mamalia Lainnya (Penelitian Eksperimental In Vivo)

Penelitian	Eksposur	Outcome	Kesimpulan
Penelitian 7 S. Lecoeur et al (2006)	- Pemberian diazinon secara oral (2-20 mg / kg, 5 hari, atau 10 mg / kg, 2-12 hari) pada tikus (<i>rats</i>) jantan (Sprague-Dawley) dengan berat 200-250 g. - Paparan pada sel kultur usus CaCO-2.	- Pemberian diazinon secara oral (2-20 mg / kg, 5 hari, atau 10 mg / kg, 2-12 hari) meningkatkan mRNA <i>mdr1a</i> pada usus tikus, baik pada kedua dosis dan tergantung dengan waktu, dan meningkatkan ekspresi P-gp pada usus. - Pada sel kultur usus CaCO-2, peneliti menemukan bahwa 100 μ M diazinon secara signifikan menghambat <i>digoksin</i> dan sekresi <i>fluks vinblastine</i> melalui sel monolayers, sedangkan penyerapan <i>digoksin</i> dan <i>fluks vinblastine</i> meningkat. Diazinon dengan dosis 25 μ M diangkut lebih mudah dalam basolateral (BL) menuju ke arah apikal (AP), menunjukkan sekresi yang bersih. - Tingkat <i>efflux</i> signifikan menurun dengan adanya inhibitor metabolisme natrium azida dan 2-deoksi-D-glukosa, P-gp inhibitor <i>cyclosporin A</i> dan <i>valspodar</i> , tetapi tidak di hadapan inhibitor MRPs MK571. - Paparan berulang pada sel CaCO-2 untuk diazinon meningkatkan aktifitas dan ekspresi P-glycoprotein.	Keterlibatan P-gp dalam transfer diazinon menyebabkan adanya potensi untuk berinteraksi dengan xenobiotik, dan menunjukkan bahwa paparan berulang dosis rendah pestisida dapat menyebabkan pengaturan fungsi P-gp dalam usus mamalia (Efek Sistemik pada Saluran Pencernaan).
Penelitian 8 Slotkin, et al (2008)	Pemberian diazinon (DZN) pada tikus yang baru lahir pada 1-4 hari postnatal, menggunakan dosis (0,5 atau 2 mg/kg) yang termasuk ambang batas terjadinya penghambatan kolinesterase.	- Peningkatan signifikan dalam keseluruhan <i>cell-packing density</i> pada masa remaja dan dewasa, mengakibatkan kehilangan neuron dan gliosis reaktif. Namun, beberapa daerah (sementara/oksipital korteks, striatum) menunjukkan bukti kehilangan sel bersih, mencerminkan sensitivitas yang lebih besar untuk efek neurotoksik pada diazinon. - Penurunan terlihat pada penanda ACh di daerah cerebrocortical dan hippocampus.	Perkembangan eksposur terhadap dosis non-toksik diazinon dicurigai dalam perkembangan sel saraf dan mengubah fungsi sinapsis ACh pada tikus dewasa dan remaja (Efek Neurotoksisitas).
Penelitian 9 Adigun et al (2009)	Pemberian diazinon (DZN) atau parathion (PRT) pada tikus 1-4 hari setelah melahirkan pada dosis melebihi ambang.	- Diazinon menimbulkan sensitisasi menyeluruh, ditandai dengan perubahan pengaturan aktivitas paralel adenilat adenylyl (AC) itu sendiri dan dari respon terhadap stimulan yang bekerja pada reseptor β -adrenergik, reseptor glukagon, atau G-protein.	Organofosfat mengubah lintasan sinyal sel hati dengan konsisten dan munculnya pradiabetes-seperti disfungsi metabolik (Efek Sistemik pada Hati).
Penelitian 10 H.M.Abdou (2010)	Kelompok tikus pertama digunakan sebagai kontrol. Kelompok tikus kedua dibagi menjadi empat sub kelompok	- Pemaparan dengan diazinon menginduksi secara bermakna ($p < 0,05$) terhadap peningkatan tingkat serum <i>malondialdehid</i> (MDA) dan aktivitas laktat dehidrogenase (LDH).	Diazinon menyebabkan berbagai tingkat kerusakan oksidatif dan perubahan histologis sesuai dengan dosisnya (Efek Sistemik).

Lanjutan Tabel 5.9 Sintesis Hasil Penelitian Dampak Diazinon pada Mamalia Lainnya (Penelitian Eksperimental In Vivo)

Penelitian	Eksposur	Outcome	Kesimpulan
	yang dipapar dengan diazinon 8, 10, 12 dan 20 mg/kg berat badan, pada masing-masing kelompok	<ul style="list-style-type: none"> - Berkurangnya aktifitas acetylcholinesterase serum (AChE), glutation peroksidase (GPX) dan superoksida dismutase (SOD) signifikan ($p < 0,05$). - Peningkatan total serum lipid, total kolesterol, trigliserida, <i>high density lipoprotein</i> (HDL-C) dan <i>low density lipoprotein</i> (LDL-C) dalam paparan diazinon subkelompok, dibandingkan dengan kelompok kontrol secara signifikan ($p < 0,05$). - Terjadi penurunan serat otot dan berdampak kehilangan <i>transversal striations</i> dan ruang <i>interfascicular</i> yang lebar. 	
Penelitian 11 Johari et al (2010)	50 tikus wistar betina yang dibagi menjadi 5 kelompok dan 10 tikus sebagai kontrol, samar-samar dan kelompok eksperimen I, II dan III yang secara oral mendapat paparan diazinon 50, 100 dan 150 mg/kg/berat badan selama 14 hari masing-masing.	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak ada perubahan signifikan dalam berat badan antara berbagai kelompok, sedangkan, berat ovarium pada kelompok eksperimen III menurun secara signifikan ($p < 0,05$). - Tidak ada perubahan signifikan dalam tingkat LH, FSH dan hormon estradiol yang diamati. Sebaliknya, konsentrasi progesteron menunjukkan penurunan yang signifikan pada semua kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol. - Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam rata-rata jumlah folikel primer, sekunder dan Graaf tapi ada penurunan yang signifikan dalam rata-rata jumlah korpus luteum dalam kelompok eksperimen yang mendapat paparan 150 mg / kg diazinon ($p < 0,05$). 	Pemberian diazinon secara oral dapat memiliki efek buruk pada tingkat hormon progesteron serta efek berbahaya pada jaringan ovarium dan proses reproduksi (Efek Reproduksi).
Penelitian 12 Fattahi et al (2009)	Tiga kelompok yaitu kontrol (tanpa injeksi), samar-samar (injeksi minyak jagung) dan paparan diazinon (dimasukkan pada dosis 30 mg/kg selama 30 lima hari berturut-turut per minggu).	<ul style="list-style-type: none"> - Penurunan signifikan diamati pada diameter dan berat testis setelah pemberian diazinon dan mempengaruhi jumlah sperma, sel spermatogenik, Leydig dan Sertoli serta penurunan konsentrasi serum testosteron. - Perubahan degeneratif pada tubulus seminiferus ($p < 0,001$). - Tingkat LH dan FSH meningkat pada diazinon dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok palsu ($p < 0,05$). 	Diazinon bersifat racun bagi sel-sel spermatogenik mamalia pada awal spermatogenesis (Efek Reproduksi).

5.3.3. Dampak Pestisida Diazinon pada Lingkungan

Tabel 5.10. Sintesis Hasil Penelitian Dampak Pestisida Diazinon pada Lingkungan

Penelitian	Eksposur	Outcome	Kesimpulan
Penelitian 1 Raynor et al (2010)	Pengukuran konsentrasi diazinon dalam udara di area sampling dan pengukuran pada pengguna diazinon.	- Pengukuran area sampling menunjukkan bahwa konsentrasi diazinon selama dan segera setelah aplikasi adalah sama dengan nilai ambang batas pada lingkungan kerja (OEL) dari 10 µg/m ³ untuk diazinon udara. - Konsentrasi yang diukur pada pengguna memperlihatkan 57-82% dari nilai ambang batas lingkungan kerja selama penggunaan.	- Pengguna pestisida dan orang lain yang berada dekat dengan tanaman hias yang disemprot dengan diazinon harus menggunakan peralatan pelindung diri, termasuk alat pelindung pernapasan. - Risiko kesehatan yang ditimbulkan oleh dosis potensial diperkirakan disebabkan oleh eksposur secara inhalasi setelah penyemprotan (Residu pada udara).
Penelitian 2 Jitendra singh (2006)	Pengamatan amonium, nitrat, dan nitrit nitrogen dan aktivitas nitrat reduktase enzim dilakukan pada kacang tanah (<i>Arachis hypogaea</i> L.) selama tiga tahun berturut-turut (1997-1999).	- Residu diazinon berlangsung selama 60 hari di kedua kasus. Rata-rata waktu paruh ($t_{1/2}$) dari diazinon ditemukan 29,3 dan 34,8 hari pada masing-masing perawatan benih dan tanah. - Perlakuan benih dengan diazinon, NH ⁺ ₄ , NO ⁻ ₃ , dan NO ⁻ ₂ nitrogen dan aktivitas nitrat reduktase tidak terpengaruh. Sedangkan, diazinon pada perawatan tanah menunjukkan peningkatan yang signifikan NH ⁺ ₄ -N dalam sampel 1-hari, yang dilanjutkan sampai 90 hari. Beberapa penurunan NO ⁻ ₃ N yang ditemukan dari 15 sampai 60 hari. Seiring dengan penurunan ini, peningkatan yang signifikan dalam NO ⁻ ₂ N dan aktivitas nitrat reduktase yang ditemukan antara 1 dan 30 hari.	Residu diazinon dalam tanah mempengaruhi NH ⁺ ₄ -N, NO ⁻ ₃ N, NO ⁻ ₂ N dan aktivitas nitrat reduktase (Residu dalam tanah).
Penelitian 3 R. Kroger. et al (2009)	Mekanisme mengurangi konsentrasi diazinon (insektisida organofosfat) di limpasan aliran air dengan <i>Oryza sativa</i> L.	- Penyerapan diazinon pertama kali memuncak pada 347 dan 571 µg kg ⁻¹ (3% massa pengurangan beban) untuk rata-rata konsentrasi pada jaringan tanaman di kolam masing-masing. - Penurunan yang signifikan dalam massa jaringan ($r^2 = 0.985$) dan massa diazinon teradsorpsi (90±4% dan 82±1%) dalam waktu 1 bulan dari percobaan.	Efektivitas relatif dari adsorpsi diazinon dengan tanaman padi pasca panen dan strategi mitigasi potensi penebaran dan degradasi pestisida untuk air yang terkontaminasi (Residu pada tanaman).
Penelitian 4 Giddings et al (2000)	Pengamatan pada 63 spesies invertebrata dan ikan di sungai San Joaquin, California.	- Adanya efek diazinon pada <i>Daphnia magna</i> dan <i>Ceriodaphnia dubia</i>	- <i>Daphnia magna</i> dan <i>Ceriodaphnia dubia</i> merupakan invertebrata perairan yang sensitif terhadap diazinon dan ditemukan pula beberapa invertebrata yang tidak dipengaruhi diazinon seperti <i>cocepods</i> , <i>mysids</i> , <i>amphipods</i> , <i>rotifers</i> , dan <i>insect</i> .

Lanjutan Tabel 5.10. Sintesis Hasil Penelitian Dampak Pestisida Diazinon pada Lingkungan

Penelitian	Eksposur	Outcome	Kesimpulan
			Invertebrata yang tidak dipengaruhi diazinon lebih disarankan sebagai makanan pada ikan di wilayah Sacramento dibandingkan <i>Daphnia magna</i> dan <i>Ceriodaphnia dubia</i> . (Residu di perairan)
Penelitian 5 Ingram et al (2005)	Pengamatan Bakteri pengurai urea seperti <i>Bacillus pasteurii</i> dan bakteri urea pada tanaman kedelai setelah penggunaan insektisida pada tanah.	Terjadi penghambatan pada mikroba dalam menghasilkan urea.	Diazinon menghambat mikroba penghasil urea, tetapi efek ini tergantung dengan jenis tanah (Residu dalam tanah).
Penelitian 6 A. Prieto et al (2002)	Pengukuran residu diazinon pada buah tomat.	Penelitian ini menemukan adanya residu methamidphos, diazinon dan malathion pada buah tomat.	Diazinon meninggalkan residu pada buah setelah penyemprotan (Residu pada buah).
Penelitian 7 Phillips et al (2007)	Penilaian tren insektisida diazinon dan klorpirifos sementara dilakukan di 20 lokasi.	Penurunan konsentrasi diazinon secara signifikan terjadi pada 90% dari titik setelah pemberhentian penggunaan secara bertahap, dengan konsentrasi umumnya menurun lebih dari 50% sampel di musim panas.	Pemberhentian penggunaan secara bertahap untuk insektisida diazinon dan klorpirifos di luar ruangan perkotaan efektif untuk mengurangi konsentrasi insektisida di perairan (Residu di Perairan).
Penelitian 8 K.A. Fenlon et al (2011)	Tanah dari empat lokasi di Inggris diberi paparan diazinon dan ¹⁴ C analog label dan diinkubasi selama 100 hari	- Pada tanah mikroba aktif, diazinon terdegradasi dengan cepat, mengurangi resiko dari terjadinya polusi masa kemudian. - Pembentukan residu terikat tergantung pada jenis ekstraksi.	Proses yang paling signifikan dalam pengendalian efek diazinon dalam tanah adalah penggunaan mikroba degradasi dan pembentukan residu terikat (Residu dalam tanah).

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1. Pembahasan Hasil Penelitian

6.1.1. Dampak Pestisida Diazinon pada Manusia

Penelitian systematic review yang telah dilakukan terutama dampak pestisida diazinon terhadap manusia menunjukkan bahwa penelitian in vitro lebih mendominasi daripada penelitian epidemiologi. Sedangkan dalam sintesis hasil data yang telah dilakukan, terlihat bahwa diazinon memiliki dampak negatif terhadap kesehatan manusia. Dampak pestisida diazinon yang ditemukan dalam sintesis hasil penelitian dapat dikelompokkan menjadi efek akut dan kronis, efek pada masa perkembangan, efek imunotoksitas, efek genotoksitas, efek neurotoksisitas, efek reproduksi, dan efek sistemik pada ginjal.

Efek akut dan kronis terdapat pada penelitian yang dilakukan oleh Dahlgreen et al (2004). Penelitian ini menemukan bahwa diazinon dapat menyebabkan efek akut seperti sakit kepala, muak, iritasi kulit, ingusan, dan muntah-muntah serta dapat menyebabkan efek kronis seperti gejala neurological, hilang ingatan, penurunan konsentrasi, iritabilitas, dan perubahan kepribadian, disfungsi organik otak, kesulitan perkembangan tulang dan penundaan *menarche* (Dahlgreen et al, 2004). Secara umum, gejala dan tanda akut pada pestisida organofosfat termasuk diazinon adalah penghambatan *acetylcholinesterase* (WHO,1998). Diazinon termasuk ke dalam kelompok pestisida organofosfat sehingga memiliki gejala keracunan yang umumnya hampir sama yaitu air liur berlebihan, keringat, *rhinorrhea*, robek (*tearing*), otot berkedut, lemah, tremor, inkoordinasi, sakit kepala, pusing, mual, muntah, kram pada perut, diare, penurunan pernafasan, sesak di dada, mengi, batuk produktif, cairan di paru-paru, *pin-point pupils*, kadang-kadang dengan penglihatan kabur atau gelap dan penghambatan *cholinesterase*. Pada kasus yang parah, sering ditemukan adanya kejang, inkontinensia, depresi pernafasan, dan kehilangan kesadaran (PAN,2012). Selain menemukan adanya efek akut dan kronis, Dahlgreen et al (2004) juga menemukan bahwa anak-anak lebih rentan mengalami gangguan syaraf dibandingkan dengan

orang dewasa dikarenakan masih dalam masa perkembangan dan masa fungsionalisasi sistem syaraf pusat.

Efek pada masa perkembangan terdapat pada penelitian yang dilakukan oleh T Mankane et al (2006) dan M.G. Aluigi et al (2010). T Mankane et al (2006) menemukan adanya perubahan ekspresi genetika akibat paparan diazinon secara *in vitro* yang diperkuat dengan perubahan gen spesifik, Carreticulin dan TGF- β sedangkan M.G. Aluigi et al (2010) menemukan bahwa perilaku pematangan berpengaruh pada keseimbangan dinamis antara reseptor *acethylcholine* aktif dan terhalang reseptor *acethylcholine* sehingga memicu kejadian elektrik dan kejadian *caspase cascade*. Pada penelitian T Mankane et al (2006), Protein TGF- β dapat meningkatkan pertumbuhan sel, tetapi juga dapat meningkatkan atau menghambat kematian sel tergantung dengan jenis selnya. Beberapa fungsi TGF- β yaitu mengatur siklus kendali sel darah, mengatur perkembangan awal dan diferensiasi sel, selain itu juga berfungsi dalam mengatur pembuatan matriks ekstraseluler, hematopoesis, angiogenesis, chemotaxis, fungsi sistem imun, dan ikut serta dalam pengaturan hormon progesteron dan steroid (Luo XH, 2002). Dengan fungsinya ini, perubahan TGF- β akibat paparan diazinon dapat menyebabkan gangguan pada masa perkembangan. Penelitian yang dilakukan oleh Aluigi et al (2010) menggunakan sel NT2 untuk mengamati efek kolinergik akibat paparan diazinon. Pada penelitian ini, sel NT2 menunjukkan bahwa keseimbangan antara kemampuan hidup sel dan apoptosis dipengaruhi oleh paparan diazinon. Hal ini menunjukkan bahwa model sel NT2 cocok digunakan untuk pengujian toksisitas. Dan apoptosis merupakan tahapan akhir yang sangat baik untuk melihat perkembangan dan kejadian terkait kesehatan lainnya, sebagaimana apoptosis menandai pergantian antara proliferasi sel dan diferensiasi sel (Resende, 2009).

Efek imunotoksitas dikemukakan dalam penelitian yang dilakukan oleh S. Cavret et al (2005) dan Altuntas et al (2004). S. Cavret et al (2005) menemukan bahwa *ABC transporter* P-gp terlibat dalam pemindahan diazinon dan paparan dosis rendah diazinon secara berulang dapat meningkatkan aktifitas *ABC transporter* pada sel usus, sehingga meningkatkan perlawanan sel terhadap sitotoksitas pestisida. P-gp dikenal berperan dalam detoksifikasi seluler pestisida pada jaringan mamalia melalui ekskresi senyawa aktif seperti *ivermectin* atau

endosulfan (Bain dan Leblanc,1996; Smit et al.,1999). P-gp juga ditemukan pada pestisida organofosfat lainnya yaitu chlorpyrifos dimana *ABC Transporter* merangsang aktifitas P-gp ATPase dan meningkatkan ekspresi P-gp (Lanning et al.,1996). Altuntas et al (2004) melaporkan dalam penelitiannya bahwa pemberian diazinon secara in vitro dapat menimbulkan induksi pada peroksidasi lemak/ *lipid peroxidation* (LPO) sel darah merah dan mengakibatkan perubahan aktifitas enzim antioksidan serta ditemukan bahwa *reactive oxygen species* (ROS) terlibat dalam efek toksik diazinon. Efek imunotoksisitas pada penelitian S. Cavret et al (2005) dan Altuntas et al (2004) sejalan dengan penelitian pada otopsi 76 kasus keracunan diazinon akut paparan oral yang ditandai dengan gangguan pada limpa yang berfungsi dalam mekanisme kekebalan tubuh (Limaye, 1966 dalam ATSDR,1996).

Efek genotoksisitas ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Tisch et al (2001), B.A.Hatjian et al (2000), dan O'LearyKA et al (2005). Tisch et al (2001) menemukan bahwa tidak ada efek sitotoksik secara signifikan yang teramati akibat paparan permethrin, DEET dan diazinon, tetapi ketiga pestisida menunjukkan respon genotoksik yang signifikan bergantung pada konsentrasi pemaparan sehingga ditemukan adanya potensi karsino-genisitas ketiga pestisida pada sel mukosa hidung manusia dan perlu diadakan penelitian lebih lanjut terkait potensi karsinogenitas terutama diazinon. Beberapa penelitian epidemiologi melaporkan bahwa adanya peningkatan insiden kanker pada manusia yang secara bersamaan maupun secara sekuen terpapar sejumlah insektisida termasuk diazinon. Oleh karena itu tidak ada kemungkinan terjadi kanker yang secara eksklusif diakibatkan diazinon baik melalui inhalasi, oral dan dermal (ATSDR,1996). Beberapa organisasi mengategorikan diazinon sebagai bahan non karsinogenik. IARC (*International Agency for Research on Cancer*) mengelompokkan diazinon sebagai Grup 4 (*probably not carcinogen*) artinya bahan kimia tersebut tidak bersifat karsinogen terhadap manusia. Sedangkan US EPA mengelompokkannya sebagai "Not Likely" yang artinya tidak mungkin karsinogenik bagi manusia (tidak terbukti karsinogenik pada uji eksperimental) (PAN,2012). Dengan beberapa keterangan yang menunjukkan bahwa diazinon bersifat non-karsinogenik, maka hasil penelitian yang dilakukan oleh Tisch et al

(2001) bahwa ada potensi karsinogenitas harus dilakukan pengkajian lebih mendalam pada penelitian selanjutnya. B.A.Hatjian et al (2000) melakukan penelitian in vitro dimana diazinon murni (98%) dan diazinon dalam sebuah formulasi disinfektan domba (45%) memperlihatkan peningkatan SCE dan penurunan indeks replikatif, menyimpulkan bahwa ada efek toksik dan efek genotoksik oleh diazinon. *Sister Chromatid Exchange* (SCE), sebagai penanda kerusakan kromosom, secara signifikan meningkat pada limfosit darah perifer setelah pajanan dibandingkan sebelumnya. Selain itu, B.A.Hatjian et al (2000) juga merekomendasikan metabolit organofosfat seperti dimethylphosphate (DMP), dimethylthiophosphate (DMTP), diethylphosphate (DEP), dan diethylthio-phosphate (DETP) sebagai monitoring biologi paparan diazinon pada manusia. Efek Genotoksisitas (Genotoxicity) adalah efek buruk pada materi genetik (DNA) pada sel hidup, saat replikasi sel, dan berakhir dengan mutagenitas atau karsinogenitas. Genotoksisitas dihasilkan dari reaksi dengan DNA yang dapat diukur baik secara biokimia atau tes dalam jangka pendek serta berakhir dengan kerusakan DNA (Hodson,2004). Efek genotoksisitas yang ditemukan oleh B.A.Hatjian et al (2000) senada dengan penelitian yang dilakukan oleh Flessel et al (1993) yang menemukan adanya efek genotoksisitas pada formulasi diazinon tetapi tidak terjadi pada diazinon murni (Flessel et al, 1993). Penelitian in vitro yang dilakukan oleh Ahokas et al (1987) menemukan bahwa diazinon bersifat positif dalam genotoksisitas secara umum termasuk dalam sistem aktivasi metabolisme maupun dalam metabolisme sel eukariotik. Diazinon dimetabolisis oleh sitokrom P450 menjadi diazoxon, sebagian besar terjadi di dalam hati. Diazoxon lebih berpotensi dalam penghambatan kolinesterase dibandingkan dengan diazinon. Diazoxon maupun metabolit diazinon lainnya dimungkinkan menyebabkan respon genotoksik (Ahokas et al, 1987). Dalam suatu penelitian lain, pajanan kronis di lingkungan kerja oleh beberapa insektisida termasuk diazinon berhubungan terhadap insiden penyimpangan kromosom dan pertukaran hasil pembelahan kromatid di limfosit darah tepi dibandingkan dengan populasi yang tidak terpapar (De Ferrari et al.1991; Kiraly et al. 1979; See et al.1990 dalam ATSDR,1996). Dalam penelitian yang dilakukan oleh O'Leary et al (2005), menemukan bahwa walaupun terdapat variasi yang luas dalam aktifitas

serum diazoxonase pada individu baik dalam maupun antar genotip, individu dengan kombinasi alel Q dan M secara umum memiliki kemampuan lebih rendah untuk mendetoksifikasi diazoxon, dimana berdampak pada kerentanan yang lebih besar terhadap toksisitas diazinon. Hasil penelitian ini berhubungan dengan *biomarker effect susceptibility* diazinon pada tingkat genetika dalam proses metabolisme diazinon. Biomarker Susceptibility pada diazinon ditandai dengan kerentanan populasi yang berbeda dalam respon terhadap diazinon walaupun terpapar dengan diazinon pada kadar dan lingkungan yang sama. Sebagian besar toksisitas diazinon, seperti toksisitas *xenobiotic* lainnya yaitu dipengaruhi oleh tingkat metabolik biotransformasi yang dapat menghasilkan zat yang kurang maupun lebih berbahaya. Oleh karena itu, metabolisme xenobiotik sangat berperan (Klassen et al, 1986 dalam ATSDR, 1996). Selain dipengaruhi oleh genetika, kerentanan terhadap efek diazinon juga dipengaruhi oleh masih dalam tahap perkembangan, umur, kesehatan dan status gizi (termasuk pola makan yang dapat meningkatkan kerentanan seperti makan yang tidak konsisten dan kekurangan gizi) dan histori dengan zat pemajan lain seperti merokok (ATSDR, 1996).

Efek neurotoksisitas ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Jameson et al (2007) dan Manthripra et al (2010). Efek neurotoksisitas dikarenakan diazinon merupakan organofosfat *anticholinesterase* yang menghambat *achetylcholinesterase* pada sistem syaraf pusat dan sistem syaraf tepi. Penghambatan *achetylcholinesterase* menghasilkan penimbunan acetylcholine pada reseptor *muscarinic* dan reseptor *nicotinic* yang mengakibatkan efek pada sistem syaraf pusat dan sistem syaraf tepi (ATSDR, 1996). Jameson et al (2007) menemukan bahwa fungsi non-enzimatis varian AChE dapat berpartisipasi dan menjadi penanda adanya perkembangan neurotoksisitas yang diakibatkan oleh organofosfat, dan bahwa organofosfat yang berbeda memiliki derajat yang berbeda dalam menimbulkan mekanisme neurotoksisitas. Efek neurotoksisitas diazinon ini didukung oleh beberapa penelitian antara lain Coye et al (1987) dan Richter et al (1992) (ATSDR, 1996). Coye et al (1987) menemukan adanya gejala cholinergic dalam durasi 15 menit pada 18 pekerja di ladang jamur yang terpapar diazinon. Para pekerja menunjukkan penurunan tingkat serum cholinesterase dan

cholinesterase pada sel darah merah setelah 48 jam dan pada 15 hari setelah pemaparan terjadi penghambatan serum cholinesterase sekitar 27-29%. Richter et al melaporkan adanya anggota keluarga yang mengeluh akibat tanda dan gejala keracunan insektisida (sakit kepala, muntah-muntah, letih, sesak dada) ketika masuk ke dalam rumah yang disemprot diazinon. Lima bulan setelah rumah tersebut terpapar diazinon, dilakukan analisis diazinon pada sampel urin dan menunjukkan metabolit diethyl phosphate (DEP) dalam kategori sangat tinggi (0,5-1,5mg/L), dan tingkat serum cholinesterase secara tajam mengalami penurunan (79-94% dari tingkat normal). Konsentrasi diazinon di permukaan rumah memiliki rentang 126 hingga 1051 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, konsentrasi pada udara antara 5 dan 27 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, dan beberapa pakaian menunjukkan adanya kontaminasi dengan diazinon (0,5-0,7 $\mu\text{g}/\text{g}$). Setelah dilakukan pembersihan rumah, tanda dan gejala efek neurotoksisitas yang dilaporkan keluarga tersebut segera berhenti dan metabolit DEP mengalami penurunan (ATSDR,1996). Manthripra et al (2010) menemukan bahwa peningkatan risiko yang teramati pada individu carier varian PON1-55 pada spesifik organofosfat dimetabolisis oleh PON 1 menegaskan akan pentingnya faktor kerentanan genetik dalam mempelajari pajanan lingkungan terhadap penyakit Parkinson. Hal ini berhubungan dengan biomarker effect susceptibility yang ditandai dengan kerentanan populasi yang berbeda dalam respon terhadap diazinon walaupun terpapar dengan diazinon pada kadar dan lingkungan yang sama.

Efek reproduksi terdapat penelitian yang dilakukan oleh Swan SH (2006) dan E.Salazar-A.et al (2008). Swan SH (2006) menemukan bahwa bahan kimia pertanian seperti alachlor, atrazine, dan diazinon memiliki kontribusi dalam mengurangi kualitas semen terlihat pada laki-laki subur. Hal ini terlihat pada konsentrasi dan motilitas sperma secara signifikan menurun. E.Salazar-A.et al (2008) melaporkan menyimpulkan bahwa metabolit oxon dari diazinon berpartisipasi dalam geno-toksisitas sperma oleh organofosfor. Organofosfor dapat menimbulkan perubahan kualitas sperma, kromatin sperma dan DNA pada tahapan spermatogenesis. Penelitian efek reproduksi akibat paparan diazinon pada manusia masih jarang ditemukan sehingga diperlukan adanya penelitian lebih lanjut.

Efek sistemik pada ginjal dilaporkan dalam penelitian yang dilakukan oleh S.J Garfitt et al (2001). S.J Garfitt et al (2001) menemukan bahwa diperkirakan 60% dosis pajanan oral dan 1% dosis pajanan dermal diekskresikan dalam bentuk metabolit dialkyl phosphate (DAP) pada urin, dengan 90% dosis dermal dikeluarkan dari permukaan kulit. Hal ini mengakibatkan ginjal harus melakukan kerja lebih dalam mengekskresikan metabolit dialkyl phosphate (DAP) dalam urin. Dalam “Toxicological Profile for Diazinon” yang dipublikasi oleh ATSDR, dipaparkan adanya penelitian yang menemukan pada hasil otopsi 76 kasus keracunan akut diazinon melalui pajanan oral menunjukkan adanya tanda-tanda termasuk gangguan ginjal dan penipisan pada saluran ginjal dan pada korteks *submucosal petechiae* dan *ecchymoses* ginjal (Limaye,1966 dalam ATSDR,1996).

Selain ditemukan dampak-dampak pestisida diazinon pada manusia, ditemukan pula adanya hasil sintesis penelitian yang melaporkan pentingnya penggunaan alat pelindung diri dan keterampilan dalam menggunakan pestisida untuk mengurangi risiko kesehatan akibat paparan pestisida diazinon. Hal ini dilaporkan dalam penelitian yang dilakukan oleh Gerry et al (2005). Dalam penelitian tersebut, ditemukan bahwa penggunaan alat pelindung diri yang lengkap seperti pakaian seluruh tubuh, sarung tangan, respirator dan didukung oleh pekerja yang terlatih dapat mengurangi risiko kesehatan akibat pajanan pestisida diazinon. Diazinon merupakan pestisida kategori organofosfat sehingga alat pelindung diri yang digunakan juga hampir sama dengan pestisida organofosfat lainnya. Alat pelindung diri yang sering digunakan dalam penggunaan pestisida organofosfat termasuk diazinon antara lain pakaian sekujur tubuh yang dilengkapi dengan perlengkapan pernafasan untuk menghindari kontak pada kulit dan pajanan secara inhalasi, menggunakan pelindung mata untuk menghindari pajanan melalui mata, menyiapkan air pembasuh mata pada tempat yang sering terjadi pajanan diazinon, fasilitas untuk membersihkan seluruh badan pada tempat kerja yang berisiko tinggi (Toxnet,2012)

Mengingat sifat diazinon yang sangat berisiko bagi tubuh manusia, maka diperlukan tindakan untuk mencegah terjadinya keracunan pestisida diazinon secara dini. Kegiatan yang perlu dilakukan antara lain promosi penggunaan alat

pelindung diri bagi petugas penyemprot pestisida terutama pestisida diazinon, komunikasi, informasi dan edukasi terkait bahaya pestisida diazinon dan penanganan darurat jika terjadi keracunan akut, melakukan evaluasi penggunaan pestisida diazinon yang sudah terdaftar baik melalui kajian penelitian maupun dengan survey sesaat. Untuk kegiatan promosi kesehatan, dapat dilakukan oleh kementerian kesehatan dan jajarannya sementara untuk evaluasi penggunaan pestisida diazinon dapat dilakukan oleh Kementerian Pertanian selaku pemegang kebijakan penggunaan pestisida diazinon. Semua kegiatan tersebut bertujuan untuk melindungi masyarakat awam dari penggunaan pestisida diazinon yang berbahaya bagi kesehatan manusia. Dalam Environmental Health Criteria 198, WHO merekomendasikan untuk melakukan perlindungan kesehatan manusia dan juga melindungi lingkungan dari bahaya diazinon dengan cara pembuatan peraturan senyawa diazinon dan pencegahan keracunan diazinon pada manusia dan melakukan pertolongan darurat. Peraturan senyawa diazinon mengatur diazinon dalam transportasi (pemindahan) dan penyimpanan, penanganan, pembuangan; pemilihan, pelatihan dan supervisi pada pekerja penyemprot diazinon, pelabelan dan juga pengawasan residu pada makanan. Pencegahan keracunan pada manusia dengan meliputi aspek produksi, pembuatan formulasi pestisida, pencampuran diazinon, penggunaan, perlindungan pada orang yang memiliki kontak dengan penyemprot pestisida serta melindungi populasi yang rentan mengalami keracunan pestisida diazinon (WHO,1998).

6.1.2. Dampak Pestisida Diazinon pada Mamalia lainnya

Hasil penelusuran artikel jurnal penelitian dampak pestisida diazinon terhadap mamalia lainnya menunjukkan bahwa penelitian eksperimental *in vivo* lebih mendominasi daripada penelitian eksperimental *in vitro*. Mamalia merupakan hewan vertebrata seperti manusia yang bercirikan memiliki tulang belakang. Dengan sifat yang hampir sama dengan manusia ini, dampak pestisida diazinon terhadap mamalia lainnya juga menunjukkan kejadian yang hampir sama dengan kejadian dampak pestisida diazinon pada manusia. ATSDR (1996) juga melakukan pengelompokan yang sama bagi dampak diazinon terhadap hewan termasuk mamalia seperti kematian, efek sistemik, efek kekebalan, efek neurological, efek pada reproduksi, efek pada perkembangan, efek genotoksik dan

efek karsinogenitas. Dalam sintesis hasil data yang telah dilakukan, terlihat bahwa diazinon memiliki dampak negatif terhadap siklus kehidupan mamalia. Dampak pestisida diazinon yang ditemukan dalam sintesis hasil penelitian dapat dikelompokkan menjadi efek neurotoksisitas, efek reproduksi, efek imunotoksisitas, dan efek sistemik (jantung, ginjal, saluran pencernaan, pankreas, saluran pencernaan, hati).

Efek neurotoksisitas dilaporkan dalam penelitian yang dilakukan oleh E.Sidiropuloet al (2009a), E.Sidiropuloet al (2009b), T.Rush et al (2010), G. Giordano (2007), dan Slotkin, et al (2008). Secara umum, pajanan diazinon dapat menyebabkan gangguan pada neurological yang disebut dengan penghambatan cholinesterase. Gejalanya terdiri dari kekejangan otot, kebingungan, pusing, serangan, muntah-muntah, diare, koma, dan kematian (EPA, 2004b). E.Sidiropuloet al (2009a) menemukan bahwa tingkat *subcytotoxic* diazinon oxon memungkinkan mendesak terjadinya efek neurotoksik pada proses diferensiasi sel dan mekanisme yang terlibat berbeda dengan senyawa induknya. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang juga menemukan bahwa diazinon oxon dapat menghambat proses akson saraf pada sel model N2a Neuroblastoma pada tikus dengan konsentrasi 1 μ M menyebabkan lebih dari 50% penghambatan dibandingkan dengan diazinon selain itu tingkat penghambatan pertumbuhan oleh diazinon oxon 10 *fold* lebih tinggi dari diazinon pada kondisi yang sama (Axelrad et al,2003; Flaskos et al,2007). Hal ini juga didukung oleh penelitiannya yang kedua, E.Sidiropuloet al (2009b) menemukan bahwa metabolit oxon dari diazinon (DZO) secara biologis bersifat *subsitotoxic* dan mengganggu diferensiasi sel glial dan juga penelitian yang dilakukan oleh G. Giordano (2007) melaporkan hasil penelitian bahwa klorpirifos oxon (CPO) dan diazinon oxon (DZO) adalah senyawa yang paling sitotoksik, diikuti oleh klorpirifos (CPF) dan diazinon (DZ), sedangkan 3,6,5-trichloro-2-pyridinol (TCP) dan 2-isopropyl-6-methyl-4-pyrimidol (IMP) menampilkan toksisitas yang lebih rendah. T.Rush et al (2010) menyimpulkan penelitian bahwa insektisida organofosfat yang berbeda memiliki mekanisme neurotoksisitas yang berbeda terlihat pada klorpirifos dan diazinon. Klorpirifos menginduksi difusi inti pada nekrosis, sedangkan diazinon menginduksi kondensasi kromatin pada apoptosis.

Paparan klorpirifos juga meningkatkan level glutamat ekstraseluler, sementara diazinon tidak. Sejalan dengan hasil penelitian ini, hasil riset yang dilaporkan oleh Gwag et al. (2008) menyebutkan bahwa ada perbedaan mekanisme toksisitas antara diazinon dengan klorpyrifos. Diazinon menginduksi kematian saraf dengan tidak melibatkan eksitotoksitas, tetapi bersifat apoptosis. Sebaliknya, klorpirifos menginduksi kematian sel eksitotoksik dan nekrotik. Dalam penelitiannya, Slotkin, et al (2008) menemukan bahwa eksposur diazinon dengan dosis non-toksik dicurigai dalam perkembangan sel saraf dan mengubah fungsi sinapsis ACh pada tikus dewasa dan remaja. Dalam studi lainnya ditemukan bahwa tikus remaja dan dewasa yang mendapatkan paparan diazinon dengan dosis dibawah maupun diatas ambang batas terdeteksi dapat menyebabkan penghambatan cholinesterase sehingga menyebabkan penurunan kognitif dan perubahan respon emosional (Roegge et al,2008;Timofeeva et al,2008).

Efek reproduksi dikaji dalam penelitian yang dilakukan oleh E.Casas et al (2010), Ducolomb et al, (2009), Johari et al (2010), Fattahi et al (2009). Paparan pestisida diazinon dapat mempengaruhi pembentukan sel gamet pada mamalia jantan dan betina. Hal ini terlihat pada penelitian yang dilakukan oleh Johari et al (2010) dan Fattahi et al (2009). Johari et al (2010) menemukan bahwa pemberian diazinon secara oral dapat memiliki efek buruk pada tingkat hormon progesteron serta efek berbahaya pada jaringan ovarium dan proses reproduksi sedangkan Fattahi et al (2009) menemukan bahwa diazinon bersifat racun bagi sel-sel spermatogenik mamalia pada awal spermatogenesis. Sejalan dengan hasil kedua penelitian ini, hasil riset yang dilaporkan dalam ATSDR (1996) menyebutkan bahwa paparan diazinon paparan diazinon dapat menyebabkan pengecilan testis dan pemberhentian proses spermatogenesis pada anjing. Dalam penelitian in vivo pada tikus dengan dosis tunggal diazinon yang dilakukan oleh Pina-Guzman et al (2005), menunjukkan adanya perubahan struktur benang kromatin pada spermatid dan spermatozoa dini dikarenakan fosforilasi protamin inti sel. Selain itu, juga terjadi perubahan pada kelangsungan hidup, motilitas dan morfologi sperma. Penelitian E.Casas et al (2010) juga menambahkan bahwa keempat pestisida yaitu paparan herbisida (atrazin dan fenoxaprop-etil) dan insektisida (malathion dan diazinon) pada sel kelamin yang sudah matang menunjukkan efek yang lebih

terlihat pada tahap pematangan dalam kelangsungan hidup oosit. Ducolomb et al, (2009), menemukan bahwa diazinon dan malathion yang digunakan dalam formulasi komersial dapat beracun serta mengakibatkan gangguan dalam fertilisasi vitro dan perkembangan. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dipaparkan dalam *Hazardous Substances Data Bank for Diazinon* bahwa kebanyakan organofosfat termasuk diazinon tidak bersifat teratogenik pada hewan tetapi ditemukan dapat menyebabkan berat badan saat lahir rendah dan juga tingginya mortalitas neonatal (Toxnet,2012).

Efek imunotoksisitas terdapat pada penelitian yang dilakukan oleh R.D. Handy et al (2002) dan A.M. Alluwaimi (2007). R.D. Handy et al (2002) menemukan bahwa pajanan diazinon oral secara kronis menyebabkan patologi pada organ dalam sistem kekebalan yang kemungkinan mengganggu fungsi sistem kekebalan, diet yang mengandung protein dan lemak tinggi dapat meningkatkan toksisitas diazinon dan dosis tunggalnya (tanpa diazinon) dapat menyebabkan lesi, dan ditemukan juga bahwa penyembuhan lesi setelah paparan diazinon bersifat terbatas dan spesifik pada organ termasuk juga perubahan histokimia dan perubahan efek *deleterious* pada metabolisme setelah paparan diazinon. Hasil penelitian yang menunjukkan bahwa protein dan lemak tinggi dapat meningkatkan toksisitas diazinon merupakan penelitian yang pertama (R.D. Handy et al, 2002). Penelitian-penelitian sebelumnya lebih fokus pada defisiensi protein seperti defisiensi protein menurunkan berat organ lymphoid dan menurunkan jumlah limfosit (Gershwin et al.,1985). Namun, pada penelitian yang dilakukan oleh R.D. Handy et al (2002) menunjukkan bahwa diet protein tinggi tidak bersifat melindungi tetapi memperburuk imunotoksisitas. Pada diet lemak tinggi, juga dapat meningkatkan efek imunotoksisitas. Hal ini sejalan dengan penelitian Gershwin et al. (1985) bahwa pemberian nutrisi lemak yang melebihi batas dapat menurunkan kemampuan kekebalan. Kerusakan oksidatif yang terjadi pada penelitian menjelaskan bahwa kombinasi diazinon dan lemak tinggi menimbulkan kebanyakan patologi dikarenakan oksidatif stress berhubungan dengan metabolisme diazinon (Shishido et al.,1972). Oksidatif stress juga menjelaskan adanya kemunculan kerusakan/apoptosis sel dalam darah (Aoshiba et al.,1999). Efek yang diakibatkan oleh diet protein dan lemak tinggi ini

menunjukkan kerentanan paparan diazinon yang disebabkan oleh status gizi (termasuk pola makan yang dapat meningkatkan kerentanan seperti makan yang tidak konsisten dan kekurangan gizi). Hal ini menyebabkan kerentanan populasi yang berbeda dalam respon terhadap diazinon walaupun terpapar dengan diazinon pada kadar dan lingkungan yang sama. Dalam penelitian yang kedua, A.M. Alluwaimi (2007) memaparkan bahwa immunotoksisitas diazinon pada tikus mampu memodulasi sitokin utama yang terlibat dalam pengaturan respon kekebalan tubuh dan juga ditemukan bahwa diazinon dapat mempercepat sintesis INF- γ dan IL-2 mRNA tetapi terjemahan mereka mungkin terganggu. Hal ini sejalan dengan penemuan bahwa immunotoksisitas pestisida organofosfat menimbulkan efek merugikan dan mematikan secara langsung maupun tidak langsung pada organ dan respon kekebalan mamalia (Galloway dan Handy,20003; T Mankame et al.,2006;R.D. Handy et al.,2002;Alluwaimi et al.,2001)

Efek sistemik ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh A. Ogutcu et al (2006), M.D. Shah (2010), M.A.Yehia et al (2007), Nagi A. Ibrahim (2003), A.Gokcimen et al (2007), S. Lecoecur et al (2006), Adigun et al (2009), H.M.Abdou (2010). A. Ogutcu et al (2006), melakukan penelitian efek sistemik pada jantung akibat paparan diazinon dan menemukan bahwa Vitamin E mengurangi *cardiotoxicity* diazinon, tetapi vitamin E tidak melindungi sepenuhnya. Hal ini sesuai/sejalan dengan penelitian sebelumnya yang juga menemukan bahwa vitamin E menetralsir peroksidasi lemak dan membran lemak tidak jenuh karena membutuhkan oksigen (Kalender et al.,2001;Kalender et al.,2002; Kalender et al.,2004). Kalender et al (2005) juga menambahkan bahwa vitamin menurunkan induksi hepatotoksisitas dan menemukan beberapa parameter biokimia dilindungi oleh vitamin E. M.D. Shah (2010) melakukan penelitian efek sistemik pada ginjal bahwa paparan diazinon pada ginjal menurunkan reduksi glutathione, menurunkan aktivitas enzim antioksidan termasuk enzim yang terlibat dalam metabolisme glutathione dan produksi oksidan berlebih secara bersamaan dengan kerusakan ginjal, yang semuanya terlibat dalam kejadian kaskade yang mengarah ke diazinon sebagai media *oxidative stress* dan toksisitas pada ginjal. M.A.Yehia et al (2007) menemukan bahwa paparan diazinon terhadap hewan menyebabkan perubahan luas pada parameter fisiologis, biokimia, dan

histopatologi serta histokimia AChE dan juga menemukan bahwa ginjal dan otak yang sangat terkena paparan diazinon dibandingkan dengan hati. Nagi A. Ibrahim (2003) melaporkan bahwa Diazinon dapat mengganggu metabolisme lipid pada mamalia dan hal ini terlihat pada Level LDL-C meningkat secara signifikan dan TC tidak menunjukkan perubahan signifikan dengan dosis $1/2 LD_{50}$ dan $1/32 LD_{50}$ diazinon, sedangkan penurunan yang signifikan pada level TC, HDL-C, serta LDL-C, diamati dengan dosis $1/8 LD_{50}$. A.Gokcimen et al (2007) menemukan bahwa efek diazinon bergantung pada dosis dan dapat menyebabkan pankreatitis akut dan perubahan histopatologi pada hati dimungkinkan terjadi pada 10-15% dari dosis LD_{50} (200mg/kg). Hal ini sejalan dengan penemuan H.M.Abdou (2010) bahwa diazinon menyebabkan berbagai tingkat kerusakan oksidatif dan perubahan histologis sesuai dengan dosisnya. S. Lecoeur et al (2006) menemukan dalam penelitiannya bahwa keterlibatan P-gp dalam transfer diazinon menyebabkan adanya potensi untuk berinteraksi dengan xenobiotik, dan menunjukkan bahwa paparan berulang dosis rendah pestisida dapat menyebabkan pengaturan fungsi P-gp dalam usus mamalia. Adigun et al (2009) menemukan bahwa diazinon menimbulkan sensitisasi menyeluruh, ditandai dengan perubahan pengaturan aktivitas paralel adenilat adenyllyl (AC) itu sendiri dan dari respon terhadap stimulan yang bekerja pada reseptor β -adrenergik, reseptor glukagon, atau G-protein.

Pada salah satu penelitian, ditemukan bahwa pemberian vitamin E dapat mengurangi efek *cardiotoxicity* diazinon, tetapi vitamin E tidak melindungi sepenuhnya. Oleh karena itu, diperlukan penelitian selanjutnya untuk mendukung penemuan ini sehingga dapat memanfaatkan vitamin E sebagai salah satu alternatif dalam mengurangi risiko pestisida diazinon pada mamalia dan diharapkan juga dapat diekstrapolasi pada manusia. Mengingat bahwa beberapa mamalia seperti sapi, kambing, kelinci dan mamalia lainnya sering dikonsumsi manusia. Maka, diperlukan pula pengaturan penggunaan pestisida diazinon pada mamalia tersebut karena di beberapa negara pernah menggunakan pestisida diazinon sebagai ektoparasit yang dipasang pada hewan ternak.

6.1.3. Dampak Pestisida Diazinon pada Lingkungan

Pestisida diazinon meninggalkan residu di lingkungan setelah penggunaannya baik pada lingkungan perairan, lingkungan udara, lingkungan dalam tanah, tanaman maupun buah-buahan. Dampak pestisida diazinon pada lingkungan dapat dilihat dengan cara melakukan monitoring biologi pada mikroorganisme, invertebrata, buah-buahan dan tanaman. Pada lingkungan perairan, dapat dilakukan dengan cara pengamatan pada *Daphnia magna* dan *Ceriodaphnia dubia*. Pada lingkungan udara, dapat dilakukan dengan cara pengambilan sampel udara di wilayah-wilayah yang terpapar oleh pestisida diazinon. Dan pada lingkungan tanah, dapat dilakukan dengan cara pengamatan aktifitas mikroba dalam tanah. Selain itu, monitoring residu diazinon dapat juga dilakukan pada buah-buahan dan tanaman. Hal ini terlihat pada beberapa hasil sintesis penelitian yang dilakukan. Sintesis hasil penelitian dampak pestisida diazinon pada lingkungan yang sudah dilakukan dapat dikelompokkan menjadi residu pada udara, residu dalam tanah, residu di perairan, residu pada tanaman dan residu pada buah.

Residu diazinon pada udara terlihat pada penelitian yang dilakukan oleh Raynor et al (2010) merekomendasikan bahwa pengguna pestisida dan orang lain yang berada dekat dengan tanaman hias yang disemprot dengan diazinon harus menggunakan peralatan pelindung diri, termasuk alat pelindung pernapasan. Hal ini dikarenakan risiko kesehatan yang ditimbulkan oleh dosis potensial diperkirakan disebabkan oleh eksposur secara inhalasi setelah penyemprotan. Hal ini sejalan dengan hasil temuan Gerry et al (2005). Dalam penelitiannya, Gerry et al (2005) menemukan bahwa penggunaan alat pelindung diri yang lengkap seperti pakaian seluruh tubuh, sarung tangan, respirator dan didukung oleh pekerja yang terlatih dapat mengurangi risiko kesehatan akibat pajanan pestisida diazinon.

Residu diazinon dalam tanah dilaporkan dalam penelitian yang dilakukan oleh Jitendra singh (2006), Ingram et al (2005), dan K.A. Fenlon et al (2011). Ketiga penelitian yang dilakukan ini berkaitan dengan aktifitas mikroba dalam tanah yang terkena paparan diazinon. Jitendra singh (2006) menemukan bahwa residu diazinon dalam tanah mempengaruhi $\text{NH}_4^+\text{-N}$, NO_3^-N , NO_2^-N dan aktivitas nitrat reduktase. Sedangkan Ingram et al (2005) menemukan bahwa diazinon menghambat mikroba penghasil urea, tetapi efek ini tergantung dengan jenis

tanah. K.A. Fenlon et al (2011) menemukan pemanfaatan mikroba untuk mendegradasi diazinon dalam tanah. Penelitiannya menemukan bahwa proses yang paling signifikan dalam pengendalian efek diazinon dalam tanah adalah penggunaan mikroba degradasi dan pembentukan residu terikat.

Residu diazinon di perairan ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Giddings et al (2000) dan Phillips et al (2007). Kedua penelitian ini mengamati konsentrasi residu diazinon di dalam perairan dan pengaruhnya terhadap mikroorganisme perairan. Giddings et al (2000) menemukan *Daphnia magna* dan *Ceriodaphnia dubia* merupakan invertebrata perairan yang sensitif terhadap diazinon dan ditemukan pula beberapa invertebrata yang tidak dipengaruhi diazinon seperti *cocepods*, *mysids*, *amphipods*, *rotifers*, dan *insect*. Oleh karena itu, *Daphnia magna* dan *Ceriodaphnia dubia* dapat digunakan sebagai indikator biologis konsentrasi diazinon di perairan. Sementara itu, Phillips et al (2007) menemukan bahwa pemberhentian penggunaan secara bertahap insektisida diazinon dan klorpirifos di luar ruangan perkotaan efektif untuk mengurangi konsentrasi insektisida di perairan.

Residu diazinon pada tanaman dikaji dalam penelitian yang dilakukan oleh R. Kroger. et al (2009). Penelitian ini menemukan bahwa jaringan pada tanaman padi dapat menyerap residu diazinon pada lingkungan sekitarnya. Hasil penelitian ini dapat bersifat merugikan dan bermanfaat. Hasil penelitian ini bersifat merugikan jika terjadi pada tanaman padi yang masih produktif dikarenakan residu diazinon dapat mencemari hasil panennya. Hasil penelitian ini dapat bermanfaat jika digunakan pada tanaman padi setelah panen untuk menyerap konsentrasi diazinon di perairan sekitarnya. Karena residu hanya menetap dalam tanaman padi paska panen dan tidak dilakukan pemakaian tanaman tersebut untuk manusia. Sementara Residu diazinon pada buah-buahan dapat dilihat dalam penelitian yang dilakukan oleh A. Prieto et al (2002) dimana diazinon dapat meninggalkan residu pada buah tomat setelah penyempotan.

Sejalan dengan penggunaan mamalia sebagai bahan pangan manusia, residu pestisida diazinon pada buah-buahan dan tanaman juga harus diperhatikan termasuk juga lingkungan sekitarnya seperti lingkungan udara, perairan dan tanah. Oleh karena itu, diperlukan adanya regulasi penggunaan pestisida diazinon pada

lingkungan sehingga tidak membahayakan manusia sebagai organisme yang erat kaitannya dengan lingkungan sekitarnya. FAO bekerjasama dengan WHO mengadakan JMPR menetapkan analisis risiko pajanan jangka panjang dan pendek melalui makanan (*dietary risk assesment*) untuk termasuk residu pestisida diazinon dalam buah-buahan. Analisis risiko jangka panjang dinilai dengan menggunakan MRLs yang direkomendasikan dan STMRs yang diperkirakan dalam pertemuan. Selain itu, juga digunakan IEDIs (International Estimated Daily Intakes) dalam analisis risiko. IEDIs dihitung dengan mengalikan konsentrasi residu (STMRs, STMR-Ps atau MRL) oleh rata-rata harian per kapita konsumsi yang diperkirakan pada tiap-tiap komoditi pada 13 GEMS/*Food Consumption Cluster Diets*. IEDIs menunjukkan presentase dari ADI untuk manusia dengan berat-badan 55kg atau 60 kg, tergantung dengan cluster dietnya. Secara detail, analisis risiko jangka panjang pada diazinon terlihat pada Lampiran 9. Analisis Risiko Jangka Panjang oleh FAO dan WHO (FAO,2006).

6.1.4 Kelayakan Penggunaan Pestisida Diazinon di Indonesia

Berdasarkan hasil sintesis penelitian, diazinon memiliki dampak pada manusia, mamalia lainnya dan lingkungan. Pada manusia, diazinon menimbulkan beberapa efek seperti efek akut dan kronis, efek pada masa perkembangan, efek imunotoksisitas, efek genotoksisitas, efek neurotoksisitas, efek reproduksi, dan efek sistemik pada ginjal. Dampak diazinon pada mamalia lainnya yaitu dapat menyebabkan efek seperti efek neurotoksisitas, efek reproduksi, efek imunotoksisitas, dan efek sistemik pada jantung, ginjal, saluran pencernaan, pankreas, saluran pencernaan, dan hati. Sedangkan pada lingkungan, diazinon meninggalkan residu dalam tanah, udara, air, tanaman dan buah-buahan.

Beberapa negara melakukan kajian toksitas diazinon dan juga melakukan pelarangan penggunaan diazinon secara bertahap (*phase-out*) seperti Amerika Serikat melalui US. EPA (*Environmental Protection Agency*) dan Australia melalui APVMA (*Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority*). Sebagai bagian kesepakatan antara US. EPA (*Environmental Protection Agency*) dan produsen diazinon untuk menghapus dan menghilangkan semua penggunaan insektisida diazinon untuk perumahan, pengecer tidak diperkenankan lagi untuk

menjual produk diazinon non-pertanian, termasuk penggunaan insektisida diazinon untuk rumput rumah dan kebun setelah tanggal 31 desember 2004. Jika setelah tanggal tersebut, pengecer dianggap melakukan kegiatan penjualan ilegal. Namun, pengguna dapat terus menggunakan produk diazinon yang dibeli sebelum tanggal tersebut, asalkan mengikuti petunjuk pada kemasan dan tindakan pencegahan (EPA, 2004a). Terminologi implementasi kesepakatan penghapusan setahap demi setahap/eliminasi penggunaan pestisida organofosfat diazinon yang dilakukan oleh EPA mengikuti jadwal sebagai berikut :

- a. Untuk penggunaan didalam rumah tangga, pendaftaran akan dibatalkan pada bulan Maret 2001 dan seluruh pestisida yang sudah diedarkan akan diberhentikan mulai Desember 2002.
- b. Untuk pemotong rumput, kebun, dan tanah lempengan berumput, produksi pestisida diberhentikan bulan Juni 2003. Seluruh pestisida yang dijual dan didistribusikan kepada pengecer berakhir pada Agustus 2003. Selanjutnya, pabrik akan melaksanakan program pemulihan produk pada tahun 2004 sekaligus melengkapi kesepakatan penghapusan setahap demi setahap/eliminasi penggunaan pestisida organofosfat diazinon.
- c. Sebagai tambahan dalam penghentian secara bertahap penggunaan diazinon pada pemangkasan rumput, kebun dan tanah berumput, Kesepakatan tersebut juga mengikutsertakan sejumlah pabrik pestisida. Secara khusus, kesepakatan tersebut yaitu selama tahun 2002, diharapkan akan ada penurunan sebesar 25% dalam produksi dan selama tahun 2003, diharapkan terjadi penurunan sebesar 50 % dalam produksi.
- d. Kesepakatan tersebut juga memulai proses untuk membatalkan sekitar 20 penggunaan diazinon dalam bentuk yang berbeda pada hasil panen.

APVMA melakukan beberapa kajian terhadap diazinon dimulai pada tahun 2000 hingga sekarang. Pada tahun 2000, Panel APVMA merekomendasikan mengurangi eksposur pada pekerja pengguna organofosfat dan APVMA meninjau penggunaan organofosfat pada domba dan merilis Draft Diazinon. Pada tahun 2002, APVMA menemukan bahwa emulsi konsentrat (EC) produk tanpa stabilizer menimbulkan bahaya yang tidak baik pada keselamatan manusia dan hewan

dikarenakan produk turunan diazinon yang beracun. APVMA juga menemukan bahwa EC stabil digunakan pada pendamping hewan yang dapat menimbulkan bahaya yang tidak baik terhadap lingkungan. Pada tahun 2003, APVMA menemukan bahwa EC dan produk diazinon berbahan dasar air menimbulkan risiko potensial terhadap kesehatan dan keselamatan hewan dan produk EC stabil yang mengandung diazinon untuk perawatan hewan (anjing dan kutu kennel) menimbulkan risiko terhadap lingkungan setelah pembuangan produk ini di saluran pembuangan perkotaan dan saluran air. Pada tahun 2006, APVMA merekomendasikan bahwa ECs yang mengandung diazinon harus memiliki umur simpan paling lama 12 bulan, menghapus instruksi label untuk mencampurkan ECS dalam minyak atau minyak tanah, menghapus semua penggunaan diazinon di ruang tertutup (kecuali perumahan jamur) atau untuk digunakan dalam pengendalian hama domestik dan perawatan rumput, menghapus penggunaan produk yang mengandung diazinon sebagai shampoo anjing, dan menghapus diazinon yang digunakan pada jeruk, padang rumput, padi, tebu dan air tergenang /kolam; menetapkan MRLs untuk jamur, bawang, nanas dan pisang dan menghapus semua penggunaan pertanian lainnya dari label produk, berdasarkan data residu yang tidak memadai; memperkuat petunjuk keselamatan penggunaan diazinon pada telinga sapi dan mencegah penggunaan produk diazinon pada sapi perah yang memproduksi susu untuk konsumsi manusia. Pada tahun 2007, APVMA membekukan kegiatan penggunaan diazinon untuk disinfeksi dan *jetting* pada domba. Pada Desember 2011, APVMA merilis toksikologi komponen diazinon, yaitu konsolidasi penilaian risiko diazinon pada kesehatan manusia. Pada Maret 2012, APVMA telah memperluas ruang lingkup dari tinjauan diazinon untuk memasukkannya kedalam pendaftaran produk *Eureka Gold OP Spray-on Off-Shears Sheep Lice Treatment* (APVMA,2012b; APVMA,2012c).

Selain dilakukan kegiatan-kegiatan pemberhentian penggunaan diazinon secara bertahap, beberapa organisasi internasional juga melakukan pengklasifikasian toksisitas diazinon seperti *World Health Organization* (WHO), *Environmental Protection Agency* (US. EPA), *International Agency of Research on Cancer* (IARC) dan ACGIH. WHO mengklasifikasikan diazinon kedalam Kelas II “Moderately Hazardous” artinya memiliki toksisitas sedang, dengan LD₅₀ oral

pada tikus (*rat*) yaitu 50-2000 mg/kg berat badan dan LD₅₀ dermal pada tikus (*rat*) yaitu 200-2000 mg/kg berat badan (WHO,2009). US EPA mengelompokkannya sebagai “Not Likely” yang artinya tidak mungkin karsinogenik bagi manusia (tidak terbukti karsinogenik pada uji eksperimental). IARC mengelompokkan diazinon sebagai Grup 4 “Probably not Carcinogen” artinya bahan kimia tersebut tidak bersifat karsinogen terhadap manusia (PAN,2012). Sedangkan ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienist) mengklasifikasikan diazinon kedalam kelompok A4 “Not Classifiable as a human carcinogen” (Toxnet,2012)

Dalam buku “Pestisida Pertanian dan Kehutanan” yang diterbitkan tahun 2011 oleh Kementrian Pertanian RI, ada empat nama formulasi pestisida diazinon terdaftar yaitu Diazinon 10 GR, Diazinon 600 EC, Prozinon 600 EC dan Sidazinon 600 EC. Diazinon 10 GR, Diazinon 600 EC, dan Prozinon 600 EC merupakan insektisida racun kontak dan lambung untuk mengendalikan hama pada beberapa tanaman sedangkan Sidazinon 600 EC merupakan insektisida racun kontak, lambung dan pernafasan untuk mengendalikan hama pada beberapa tanaman (Kementrian Pertanian RI, 2011b). Pestisida diazinon belum diklasifikasikan sebagai pestisida terlarang. Pestisida dilarang adalah jenis pestisida yang dilarang untuk semua bidang penggunaan, untuk bidang pestisida rumah tangga, dan untuk bidang perikanan. Dalam Peraturan Menteri Pertanian Nomor : 24/Permentan/SR/140/4/2011 tentang syarat dan tatacara pendaftaran pestisida, tercantum beberapa kriteria pestisida yang dilarang di Indonesia. Adapun kriteria pestisida yang dilarang sebagai berikut :

- a. Formulasi pestisida termasuk kelas Ia, artinya sangat berbahaya sekali dan kelas Ib artinya berbahaya sekali menurut klasifikasi WHO.
- b. Bahan aktif dan/atau bahan tambahan yang mempunyai efek karsinogenik, teratogenik atau mutagenik, (kategori I dan IIa berdasarkan klasifikasi *International Agency for Research on Cancer*), dan berdasarkan FAO, WHO, US-EPA dan ketentuan lainnya (Kementrian Pertanian, 2011a).

Berdasarkan kebijakan penggunaan pestisida di Amerika dan Australia, klasifikasi toksisitas diazinon dan peraturan menteri pertanian yang mengatur pestisida terlarang, peneliti memiliki beberapa opsi dalam kebijakan penggunaan pestisida diazinon di Indonesia. Opsi yang ditawarkan antara lain:

1. Pelarangan penggunaan pestisida diazinon di Indonesia seperti penggunaan didalam rumah tangga, pemotongan rumput, kebun, hasil panen, dan disinfeksi pada domba maupun biantang piaraan seperti anjing. Hal ini mengikuti kebijakan yang dilakukan oleh Amerika Serikat dan Australia.
2. Pemberhentian secara bertahap seperti langkah yang dilakukan EPA sebelum melarang penggunaan pestisida diazinon dan sekaligus mengumpulkan data-data pendukung untuk pelarangan pestisida diazinon di masa yang akan datang. Hal ini juga disertai dengan komunikasi, edukasi dan informasi masyarakat terkait dampak pestisida diazinon.
3. Penggunaan pestisida diazinon tetap diperbolehkan di beberapa bidang tertentu. Hal ini karena secara legal, pestisida diazinon belum memenuhi kriteria pestisida terlarang sebagaimana tercantum dalam Peraturan Menteri Pertanian Nomor : 24/Permentan/SR.140/4/2011 tentang Syarat dan Tatacara Pendaftaran Pestisida pada BAB III Pasal 2. Hal ini juga dikarenakan data yang dimiliki belum mencukupi untuk melakukan pelarangan penggunaan pestisida diazinon di Indonesia, tetapi hasil penelitian menunjukkan adanya dampak penggunaan pestisida diazinon pada manusia, mamalia lainnya dan lingkungan serta ditemukan beberapa negara sudah melarang penggunaan diazinon.

6.2. Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini merupakan kajian sistematis pajanan pestisida diazinon terhadap manusia, mamalia lainnya dan lingkungan dengan menggunakan desain penelitian *systematic review*. Kelebihan dari disain studi ini adalah biaya yang diperlukan sedikit, membutuhkan waktu yang singkat, jumlah sampel yang sedang, mempunyai kedalaman sedang, disain dan analisis yang mudah (Shi, 1997 dalam Susanto, 2007). Sedangkan kelemahan yang dapat ditemukan pada penelitian ini adalah :

- a. Beberapa artikel jurnal penelitian tidak bisa didownload dikarenakan harus ada transaksi pembayaran.

- b. Jumlah variabel yang dikaji tidak seragam dan tidak seluruh variabel yang dikaji pada masing-masing penelitian mempengaruhi proses sintesa hasil penelitian.
- c. Bias publikasi diakibatkan oleh riset yang cenderung mempertunjukkan suatu hasil positif yang lebih mungkin diterima dan diterbitkan di dalam jurnal-jurnal (NHMRC, 1999). Hal ini mengakibatkan penelitian ini tidak menjangkau *review* atau penelitian yang tidak terdapat dalam database jurnal, tidak menjangkau *peer review* (review para pakar) ataupun penelitian-penelitian yang sudah dipublikasi di media lain serta tidak terindeks oleh database.
- d. Data daftar negara yang melarang (*ban*) maupun yang melakukan pemberhentian secara bertahap (*phase-out*) penggunaan pestisida diazinon yang kurang memadai.
- e. Data yang dimiliki dalam penelitian belum mencukupi untuk melakukan pelarangan penggunaan pestisida diazinon di Indonesia,
- f. Kesulitan yang dihadapi peneliti pada metasintesis adalah mengagregasikan atau melakukan re-interpretasi hasil penelitian kualitatif (naratif) dari berbagai hasil penelitian dengan konteks yang berbeda sehingga membutuhkan pengalaman yang matang dari peneliti terkait analisis kualitatif (Siswanto, 2010)

BAB 7 PENUTUP

7.1 Kesimpulan

1. Dampak pestisida diazinon pada manusia antara lain:
 - a. efek akut seperti sakit kepala, muak, iritasi kulit, ingusan, dan muntah-muntah serta dapat menyebabkan efek kronis seperti gejala gangguan syaraf, hilang ingatan, penurunan konsentrasi, iritabilitas, dan perubahan kepribadian, disfungsi organik otak, kesulitan perkembangan tulang dan penundaan *menarche*.
 - b. efek pada masa perkembangan seperti perubahan ekspresi genetika, memicu kejadian elektris dan kejadian *caspase cascade*, dan mempengaruhi keseimbangan antara kemampuan hidup sel dan apoptosis.
 - c. efek imunotoksisitas seperti menimbulkan induksi pada peroksidasi lemak/*lipid peroxidation* (LPO) sel darah merah dan mengakibatkan perubahan aktifitas enzim antioksidan serta ditemukan adanya *reactive oxygen species* (ROS).
 - d. efek genotoksisitas seperti peningkatan *Sister Chromatid Exchange* (SCE), dan penurunan indeks replikatif
 - e. efek neurotoksisitas seperti penghambatan acetylcolinesterase dan menimbulkan gejala *cholinergic* lainnya.
 - f. efek reproduksi seperti mengurangi kualitas semen pada laki-laki subur
 - g. efek sistemik pada ginjal ditandai dengan ditemukannya metabolit diazinon dalam urin.
2. Dampak pestisida diazinon pada mamalia lainnya antara lain:
 - a. efek neurotoksisitas seperti penghambatan cholinesterase sehingga dapat menyebabkan penurunan kognitif dan perubahan respon emosional.
 - b. efek reproduksi seperti mempengaruhi pembentukan sel gamet pada mamalia jantan dan betina, efek berbahaya pada jaringan ovarium dan proses reproduksi dan bersifat racun bagi sel-sel spermatogenik mamalia pada awal spermatogenesis.

- c. efek imunotoksisitas seperti penyebab patologi pada organ dalam sistem kekebalan yang kemungkinan mengganggu fungsi sistem kekebalan, memodulasi sitokin utama yang terlibat dalam pengaturan respon kekebalan tubuh dan juga ditemukan bahwa diazinon dapat mempercepat sintesis INF- γ dan IL-2 mRNA tetapi terjemahan mereka mungkin terganggu.
 - d. efek sistemik seperti menimbulkan kardiotoxicitas, dan menyebabkan perubahan luas pada parameter fisiologis, biokimia, dan histopatologi serta histokimia AChE.
3. Dampak pestisida diazinon pada lingkungan berupa residu diazinon pada lingkungan udara, perairan, dan tanah serta mengganggu aktifitas kehidupan mikroorganisme di perairan dan di dalam tanah. Selain itu, diazinon juga meninggalkan residu pada tanaman dan buah-buahan setelah penyemprotan.
 4. Data yang dimiliki belum mencukupi untuk melakukan pelarangan penggunaan pestisida diazinon di Indonesia, tetapi hasil penelitian menunjukkan adanya dampak penggunaan pestisida diazinon pada manusia, mamalia lainnya dan lingkungan serta ditemukan beberapa negara sudah melarang penggunaan diazinon.

7.2 Saran

1. Bagi Kementerian Pertanian RI sebagai pemegang kebijakan di bidang pertanian tingkat nasional, hasil penelitian ini dapat dijadikan draft dalam melakukan kajian penggunaan pestisida berbahan pestisida diazinon di Indonesia. Peneliti memberikan tiga opsi rekomendasi terkait penggunaan dapat dilakukan antara lain :
 - a. Pelarangan penggunaan pestisida diazinon di Indonesia seperti penggunaan didalam rumah tangga, pemotongan rumput, kebun, hasil panen, dan disinfeksi pada domba maupun biantang piaraan seperti anjing.
 - b. Pemberhentian secara bertahap seperti langkah yang dilakukan EPA sebelum melarang penggunaan pestisida diazinon dan sekaligus mengumpulkan data-data pendukung untuk pelarangan pestisida diazinon di masa yang akan datang.
 - c. Penggunaan pestisida diazinon tetap diperbolehkan di beberapa bidang tertentu. Hal ini karena secara legal, pestisida diazinon belum memenuhi

kriteria pestisida terlarang sebagaimana tercantum dalam Peraturan Menteri Pertanian Nomor : 24/Permentan/SR.140/4/2011. Hal ini juga dikarenakan data yang dimiliki belum mencukupi untuk melakukan pelarangan penggunaan pestisida diazinon di Indonesia, tetapi hasil penelitian menunjukkan adanya dampak penggunaan pestisida diazinon pada manusia, mamalia lainnya dan lingkungan serta ditemukan beberapa negara sudah melarang penggunaan diazinon.

2. Bagi Masyarakat terutama pengguna pestisida berbahan aktif diazinon, dapat mandiri dalam menjaga diri dan menjaga lingkungannya dari dampak penggunaan pestisida diazinon. Hal ini dapat dilakukan dengan cara menggunakan alat pelindung diri seperti pakaian seluruh tubuh, sarung tangan dan alat bantu pernafasan pada saat menggunakan pestisida diazinon serta membuang kemasan pestisida dengan aman sehingga tidak mencemari lingkungan.
3. Bagi Peneliti selanjutnya dapat melakukan beberapa kegiatan ilmiah seperti:
 - a. Melakukan penelitian lanjutan terutama penelitian dampak penggunaan pestisida diazinon terhadap manusia, mamalia lainnya dan lingkungan dengan lokasi spesifik di Indonesia. Hal ini dikarenakan masih minimnya penelitian terkait pestisida berbahan aktif diazinon di Indonesia.
 - b. Melakukan penelitian lanjutan terhadap temuan-temuan penelitian pada mamalia seperti efek diet protein dan lemak tinggi yang dapat meningkatkan toksisitas diazinon, dan penggunaan vitamin E yang dapat mengurangi *cardiotoxicity* diazinon sehingga dapat diesktrapolasi pada manusia.
 - c. Melakukan penelusuran bukti-bukti dampak diazinon yang lebih mendalam pada beberapa negara yang sudah melakukan pelarangan maupun pemberhentian penggunaan diazinon secara bertahap untuk memperkuat pengambilan keputusan kebijakan penggunaan diazinon di Indonesia.
 - d. Keterbatasan penelitian systematic review berupa bias publikasi dapat dikurangi/dihindari dengan melakukan komunikasi personal dengan ahlinya (*peer review*) serta berusaha untuk menjangkau penelitian-penelitian yang tidak terpublikasi (*unpublished research*).

DAFTAR PUSTAKA

- A. Gokcimen et al. (2007). Effects of Diazinon at Different Doses on Rat Liver and Pancreas Tissues. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. Vol 87 : 103-108
- A. Ogutcu et al. (2006) . The Effects of Organophosphate Insecticide Diazinon on Malondialdehyde Levels and Myocardial Cells in Rat Heart Tissue and Protective Role of Vitamin E. *Pesticide Biochemistry and Physiology Elsevier*. No 86 : 93-98
- A. Prieto et al .(2002). Persistence of Methamidophos, Diazinon, and Malathion in Tomatoes. *Bulletin Environmentl Contamination Toxicol*. 69 : 479-485
- A.M. Alluwaimi, dan Y. Husein. (2007). Diazinon Immunotoxicity in Mice : Modulation of Cytokines Level and Their Gene Expression. *Elsevier Toxicology*. Vol 236 : 123-131
- Achmadi, Umar Fahmi. (2008). *Manajemen Penyakit Berbasis Wilayah*. Jakarta : Penerbit Universitas Indonesia
- Adigun et al. (2010). Neonatal Organophosphorus Pesticide Exposure Alters the Developmental Trajectory of Cell-signaling Cascades Controlling Metabolism : Differential Effects of Diazinon and Parathion. *Environmental Health Perspectives*. Vol 118 : 210-215
- Ahokas et al. (1987). The Metabolism of 2,5-diphenyl-oxazole (PPO) in Human Lymphocytes and Rat Liver Microsomes. *Pharmacol. Toxicol*. 61 : 184-190
- Alluwaimi et al. (2001). Cytokine Levels in Mice Intoxicated with Diazinon. *Alex.J.Vet.Sci*. 15 :703-707.
- Altuntas et al. (2004). The Effects of Diazinon on Lipid Peroxidation and Antioxidant Enzymes in Erythrocytes in Vitro. *Human & Experimental Journal*. Vol 23 : 9-13
- Anonim. (2012). *Acceptable Daily Intake*. 25 Februari 2012. http://www.eoearth.org/article/Acceptable_daily_intake_%28ADI%29
- Aoshiba et al. (1999). Red blood Cells Inhibit Apoptosis of Human Neurophils. *Blood* 93, 4006-4010.

- APVMA. (2012a). *About APVMA*. 7 Juli 2012. Australian Pesticides And Veterinary Medicines Authority. <http://www.apvma.gov.au/about/index.php>
- APVMA. (2012b). *Diazinon Review History and Regulatory Outcomes*. 7 Juli 2012. Australian Pesticides And Veterinary Medicines Authority. http://www.apvma.gov.au/products/review/current/diazinon_history.php
- APVMA. (2012c). *Diazinon Review*. 7 Juli 2012. Australian Pesticides And Veterinary Medicines Authority. <http://www.apvma.gov.au/products/review/current/diazinon.php>
- ATSDR. (1996). *Toxicological Profile for Diazinon*. United States : U.S Department of Health and Human Services
- ATSDR. (2012a). *Toxic Substances Portal*. 20 Februari 2012. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <http://www.atsdr.cdc.gov/mrls/index.asp>
- ATSDR. (2012b). *ATSDR Home*. 6 Juli 2012. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <http://www.atsdr.cdc.gov/>
- Axelrad et al. (2003). The Effects of Acute Pesticide Exposure on Neuroblastoma Cells Chronically Exposed to Diazinon. *Toxicology*. 185: 67-78
- B.A. Hatjian et al. (2000). Cytogenetic Response without Changes in Peripheral Cholinesterase Enzymes Following Exposure to a Sheep Dip Containing Diazinon in Vivo and in Vitro. *Mutation Research Elsevier*. No 472 :85-92
- Bain,L.J., dan Leblanc, G.A.(1996). Interaction of Structurally Diverse Pesticides with the Human MDR 1 Gene Product P-glycoprotein. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 141, 288-298.
- Beyond Pesticides (2000). *Chemical Watch Factsheet Diazinon*. 21 Mei 2012. <http://www.beyondpesticides.org/pesticides/factsheets/Diazinon.pdf>
- British American Tobacco. (2012a). *Biomarker of Exposure*. 3 Juli 2012. http://www.bat-science.com/groupms/sites/bat_7awfh3.nsf/vwPagesWebLive/DO88HJKE?opendocument&SKN=1
- British American Tobacco. (2012b). *Biomarker of Effect*. 3 Juli 2012. http://www.bat-science.com/groupms/sites/bat_7awfh3.nsf/vwPagesWebLive/DO88HGN3?opendocument&SKN=1

- British Medical Association. (1992). *Pesticides, Chemical and Health*. British : Erward Arnold.
- Dahlgreen et al. (2004). Health Effects of Diazinon on a Family. *Journal of Toxicology*. Vol 42 : 579-591
- Departemen Kesehatan RI . (1984). *Pengenalan dan Penatalaksanaan Keracunan Pestisida*. Jakarta : Direktorat Jenderal PPM&PLP Departemen Kesehatan RI.
- Ducolomb et al. (2009). In Vitro Effect of Malathion and Diazinon on Oocytes Fertilization and Embryo Development in Porcine. *Cell Biol Toxicol*. No 25 : 623-633
- E. Salazar-Arredondo et al. (2008). Sperm Chromatin Alteration and DNA Damage by Methyl-parathion, Chlorpyrifos and Diazinon and their Oxon Metabolites in Human Spermatozoa. *Reproductive Toxicology*. Vol 25 : 455-460
- E. Sidiropoulou et al. (2009a). Diazinon oxon affects the differentiation of mouse N2a neuroblastoma cells. *Arch Toxicol*. Vol. 23 : 1548-1552
- E. Sidiropoulou et al. (2009b). Diazinon Oxon Interferes with Differentiation of Rat C6 Glioma Cells. *Toxicology in Vitro*. Vol. 23 : 1548-1552
- E.Casas et al. (2010). Differential Effects of Herbicides Atrazine and Fenoxaprop-ethyl, and Insecticides Diazinon and Malathion, on Viability and Maturation of Porcine Oocytes in Vitro. *Toxicology in Vitro*. No 24 : 224-230
- EHP (2012). *Biomarker Susceptibility*. 2 Juli 2012. Environmental Health Perspectives. <http://ehp03.niehs.nih.gov/static/pdf/scied/2007/Biomarkers.pdf>
- EPA. (2000). *Overview of Diazinon Revised Risk Assesment*. Environmental Protection Agency. 18 Juni 2012..
- EPA. (2002). *Organophosphate Pesticides: Documents for Diazinon*. Environmental Protection Agency. 18 Juni 2012.http://www.capsf.org/Data/Mit/EnvRep/Diazinon/00_diazinon_home.htm

- EPA. (2004a). *Notice to Retailers : Diazinon Consumer Products Phaseout and Stop Sale*. 21 Mei 2012.
- EPA. (2004b). *Diazinon IRED Facts*. Environmental Protection Agency. 18 Juni 2012.
- EPA. (2006). *Interim Reregistration Eligibility Decision for Diazinon (IRED)*. 12 Mei 2012.
- EPA. (2007). *A Decade of Children's Environmental Health Research*. Environmental Protection Agency. 18 Juni 2012.
- EPA. (2012). *About EPA*. Environmental Protection Agency. 26 Juni 2012. <http://www.epa.gov/aboutepa/>
- FAO. (1993). *Pesticide Residues in Food 1993 : Evaluations*. Roma : Food and Agriculture Organization of the United Nations
- FAO. (1994). *Pesticide Residues in Food 1994 : Evaluations*. Roma : Food and Agriculture Organization of the United Nations
- FAO. (1996). *Pesticide Residues in Food 1996 : Evaluations*. Roma : Food and Agriculture Organization of the United Nations
- FAO. (1999). *JMPR Reports and Evaluation 1999*. Roma : Food and Agriculture Organization of the United Nations
- FAO. (1999). *Pesticide Residues in Food 1999 : Evaluations*. Roma : Food and Agriculture Organization of the United Nations
- FAO. (2002). *Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues 2002*. Roma : Food and Agriculture Organization of the United Nations
- FAO. (2006). *Pesticide Residues in Food 2006 : Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues*. Roma : Food and Agriculture Organization of the United Nations
- FAO. (2007). *Pesticide Residues in Food 2007 : Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues*. Roma : Food and Agriculture Organization of the United Nations
- FAO. (2010). *Manual on Development and Use of FAO and WHO Specifications for Pesticides (2nd Revision)*. Roma : Food and Agriculture Organization of the United Nations.

- FAO. (2012). *About FAO*. Food and Agricultural Organization. 25 Juni 2012. <http://www.fao.org/about/en/>
- Fattahi et al. (2009). The Effects of Diazinon on Testosterone, FSH and LH Levels and Testicular Tissue in Mice. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. Vol 7: 59-64
- Flaskos et al. (2007). The Effects of Diazinon and Cypermethrin on The Differentiation of Neuronal and Glial Cell Lines. *Toxicol Appl Pharmacol* 219 : 172-180.
- Flessel et al. (1993). Genetic Toxicity of Malathion : A Review. *Environ. Mol. Mutagen*. 22 (1993) 7-17.
- G. Giordano. (2007). Organophosphorus Insecticides Chlorpyrifos and Diazinon and Oxidative Stress in Neuronal Cells in a Genetic Model of Glutathione Deficiency. *Toxicology and Applied Pharmacology Elsevier*. No 219 : 181-189
- Galloway dan Handy. (2003). Immunotoxicity of Organophosphorous Pesticide. *Ecotoxicology* 12, 345-363.
- Gerry et al. (2005). Worker Exposure to Diazinon during Flea Control Operations in Response to a Plague Epizootic. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. Vol 74 : 391-398
- Gershwin et al. (1985). Nutrition and Immunity. *Academic Press Orlando*. Pp : 156-284.
- Giddings et al. (2000). Ecological Risks of Diazinon from Agricultural Use in the Sacramento-San Joaquin River Basins, California. *Society for Risk Analysis*. Vol 20: 545-572
- H.M.Abdou dan R.H. El Mazaoudy. (2010). Oxidative Damage, Hyperlipidemia and Histological Alterations of Cardiac and Skeletal Muscles induced by Different Doses of Diazinon in Female Rats. *ournal of Hazardous Materials*. Vol. 182 : 273-278
- Hallenbeck, W.H. dan K.M. Cunningham-Burns. (1985). *Pesticides and Human Health*. New York : Springer-Verlag.
- Higgins, Julian et al. 2008. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. England : Wiley-Blackwell Publication.

- Hodson, Ernest. (2004). *A Textbook of Modern Toxicology Third Edition*. Canada: A John Willey & Sons Publication.
- Ingram et al. (2005). Effects of Commercial Diazinon and Imidacloprid on Microbial Urease Activity in Soil and Sod. *Journal of Environmental Quality*. Vol 24 : 1573-1580
- IUPAC .(2006). *Definition of LOEL*. International Union of Pure and Applied Chemistry. 20 Februari 2012. <http://goldbook.iupac.org/LT06909.html>
- Jameson et al. (2007). Nonenzymatic Functions of Acetylcholinesterase Splice Variants in the Developmental Neurotoxicity of Organophosphate Chlorpyrifos, Chlorpyrifos oxon. and Diazinon. *Environmental Health Perspectives*. Vol 115 : 65-70
- Jitendra Singh dan Dileep K. Singh. (2006). Ammonium, Nitrate, and Nitrite Nitrogen and Nitrate Reductase Enzyme Activity in Groundnut (*Arachis hypogea*) Field after Diazinon, Imidacloprid and Lindane Treatments. *Journal of Environmental Science and Health*. No 41 : 1305-1318
- Johari et al. (2010). The Effects of Diazinon on Pituitary–Gonad Axis and Ovarian Histological Changes in Rats. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. Vol 8 : 125-130
- K.A. Fenlon et al. (2011). The Formation of Bound Residues of Diazinon in Four UK Soils : Implications for Risk Assessment. *Environmental Pollution Elsevier*. No 159 : 776-781
- Kalender et al. (2001). Protective Role of Antioxidant Vitamin E and Catechin on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats, *Cancer Res. Ther.Cont.*11 :172-182
- Kalender et al. (2002). Protective Role of Antioxidant Vitamin E and Catechin on Idarubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats, *Braz.J.Med.Biol.Res.* 35 : 1379-1387.
- Kalender et al. (2004). Endosulfan-Induced Cardiotoxicity and Free Radical Metabolism in Rats : The Protective Effect on Vitamin E. *Toxicology* 202 : 227-235

- Kalender et al. (2005). Diazinon-Induced Hepatotoxicity and Protective Effect of Vitamin E on Some Biochemical Indices and Ultrastructural Changes. *Toxicology* 211 (2005) 197-206.
- Karalliedde, Lakshman et al. (2001). *Organophosphates and Health*. London : Imperial College Press.
- Kementerian Pertanian RI. (2011a). *Peraturan Menteri Pertanian Nomor : 24/Permentan/SR.140/4/2011 tentang Syarat dan Tatacara Pendaftaran Pestisida*. 19 Juni 2012. <http://karantina.deptan.go.id/hukum/file/permentan%2024%20ttg%20syarat%20dan%20tatacara%20pendaftaran%20pestisida.pdf>
- Kementerian Pertanian RI. (2011b). *Pestisida Pertanian dan Kehutanan*. Jakarta : Koperasi Bina Sarana Pertanian
- Kementrian Pertanian RI. (2002). *Keputusan Menteri Pertanian Nomor: 517/Kpts/TP.270/9/2002 tentang Pengawasan Pestisida*. 20 Juni 2012.
- Kementrian Pertanian RI. (2005). *Keputusan Menteri Pertanian No.342/Kpts/OT.160/9/2005 tentang Komisi Pestisida*. 20 Juni 2012.
- Kementrian Pertanian RI. (2010). *Peraturan Menteri Pertanian No 61/Permentan/OT.140/10/2010 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementrian Pertanian*. 25 Juni 2012. http://www.deptan.go.id/strukorg_deptan/strukorg_psp.htm
- Kementrian Pertanian RI. (2011c). *Peraturan Menteri Pertanian Nomor: 24/Permentan/SR.140/4/2011 tentang Syarat dan Tatacara Pendaftaran Pestisida*. 20 Juni 2012.
- Kementrian Pertanian RI. (2012). *Apa itu pestisida?* . 31 Mei 2012. Kementrian Pertanian Republik Indonesia. <http://epetani.deptan.go.id/node/apa-itu-pestisida-1528>
- Kitchenham, B. (2004). *Procedures for Performing Systematic Reviews*. Eversleigh : Keele University.
- Kusnaedi. (2005). *Pengendalian Hama Tanpa Pestisida*. Jakarta : Penebar Swadya.

- Lanning et al. (1996). Chlorpyrifos Oxon Interacts with The Mammalian Multi-Drug Resistance Protein, P-Glycoprotein. *J.Toxicol. Environ.Health* 47, 395-407.
- Lookchem. (2012). *MSDS Diazinon*. Look For Chemical. 2 Juli 2012. www.lookchem.com/diazinon/
- Luo XH, Liao EY dan Su X. (2002). Progesterone Upregulates TGF- β Isoforms (β 1, β 2, β 3) Expression in Normal Human Osteoblast-like Cells. *Calcif Tissue Int*, 71 : 329-334
- M.A.H. Yehia et al. (2007). Diazinon Toxicity Affects Histophysiological and Biochemical Parameters in Rabbits. *Experimental and Toxicologic Phatology*. No 59 : 215-225
- M.D. Shah dan M. Iqbal. (2010). Diazinon-Induced Oxidative Stress and Renal Dysfunction in Rats. *Elsevier Food and Chemical Toxicology*. Vol 48 : 3345-3353
- M.G. Aluigi et al. (2010). Apoptosis as a Specific Biomarker of Diazinon Toxicity in NTERA2-D1 Cells. *Chemico-Biological Interactions*. Vol 187 : 299-303
- Manthripragada et al. (2010). Paraoxonase 1 (PON1), Agricultural Organophosphate Exposure, and Parkinson Disease. *NIH Public Acces*. No 21 (1) : 87-94
- Milne, G.W.A. (1998). *Handbook of Pesticides*. United States : CRC Press
- Mohler, David et al. 2009. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses.: The PRISMA Statement. *Plos Medicine*. Vol. 6.
- Munaf, Sjamsuir.(1997). *Keracunan Akut Pestisida : Teknik Diagnosis, Pertolongan Pertama, Pengobatan dan Pencegahannya*. Jakarta : Widya Merdeka
- Nagi A. Ibrahim dan Basiouny A. El-Gamal. (2003). Effect of Diazinon, an Organophosphate Insecticide, on Plasma Lipid Constituents in Experimental Animals. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*. Vol. 36 : 499-504
- National Cancer Institute. (1979). *Bioassay Of Diazinon For Possible Carcinogenicity*. United States : U.S. Department Of Health, Education, and Welfare

- National Cancer Institute. (2012). *Biomarker*. 3 Juli 2012. National Cancer Institutes. <http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=45618>
- Navas-Acien et al. 2006. Arsenic Exposure and Type 2 Diabetes : A Systematic Review of the Experimental and Epidemiologic Evidence. *Environmental Health Perspectives*. Vol 114 hal 641-648
- NHMRC . (1999). *A Guide to the Development, Implementation, and Evaluation of Clinical Practice Guidelines*. Canberra : NHMRC
- NPIC. (2012). *Diazinon Tehnical Fact Sheet*. National Pesticide Information Center. 21 Mei 2012. <http://npic.orst.edu/factsheets/diazinontech.pdf>
- O’Leary KA et al.(2005). Genetic and Other Sources of Variation in the Activity of Serum Paraoxonase/Diazoxonase in Humans: Consequences for Risk from Exposure to Diazinon. *Pharmacogenet Genomics*. No 15 : 51-60
- Pai M, McCulloch M et al. (2004). Systematic Reviews and Meta-Analyses: An Illustrated, Step-by-Step Guide, *The National Medical Journal of India*. 17(2): 86-95.
- PAN. (2012). *Pesticide Database Diazinon*. Pesticide Action Network. 2 Juli 2012. http://www.pesticideinfo.org/Detail_Chemical.jsp?Rec_Id=PC35079
- Perry, A. & Hammond, N. (2002). Systematic Review: The Experience of a PhD Student. *Psychology Learning and Teaching*, 2 (1), 3 2–35.
- Phillips et al. (2007). Temporal Changes in Surface-water Insecticide Concentrations after the Phaseout of Diazinon and Chlorpyrifos. *Environmental Science Technology*. No 41 : 4246-4251
- Pina-Guzman et al. (2005). Diazinon Alters Sperm Chromatin Structure in Mice by Phosphoylating Nuclear Protamines. *Toxicol Appl Pharmacol*. 202:313-325
- R. Kroger.M.T. et al. (2009). Diazinon Accumulation and Dissipation in *Oryza sativa L* Following Simulated Agricultural Runoff Amendment in Flooded Rice Paddies. *Water Air Soil Pollution*. No 201 : 209-218
- R.D. Handy et al. (2002). Chronic Diazinon Exposure : Pathologies of Spleen, Thymus, Blood Cells, and Lymph Nodes are Modulated by Dietary Protein or Lipid in the Mouse. *Elsevier Toxicology*. Vol. 172 : 13-34

- Raynor et al. (2010). Airborne Diazinon Concentrations during and after Outdoor Spray Application. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*. Vol 7 : 506-515
- Resende,RR dan A. Adhikari. (2009). Cholinergic Receptor Pathways Involved in Apoptosis, Cell Proliferation and Neuronal Differentiation. *Cell Commun Signal*. 27
- Roegge et al. (2008). Developmental Diazinon Neurotoxicity in Rats : Later Effects on Emotional Response. *Brain Res Bull* 75: 166-172
- S. Cavret et al. (2005). Diazinon Cytotoxicity and Transfer in Caco-2 cells : Effect of Long-term Exposure to the Pesticide. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. Vol 20 : 375-380
- S. Lecoeur et al. (2006). Effect of Organophosphate Pesticide Diazinon on Expression and Activity of Intestinal P-glycoprotein. *Elsevier Toxicology Letters*. Vol. 161 : 200-209
- S.J Garfitt et al. (2002). Exposure to the Organophosphate Diazinon : Data from a Human Volunteer Study with Oral and Dermal Doses. *Toxicology Letters Elsevier*. No 134 : 105-113
- Sastroutomo, Soetikno S. (1992). *Pestisida : Dasar-Dasar dan Dampak Penggunaannya*. Jakarta : Gramedia Pustaka Utama.
- Scanlin, J dan Arleen Y. Feng. (1997). *Characterization of The Presence and Sources of Diazinon in The Castro Valley Creek Watershed*. California : The California State Water Resources Control Board
- Shi, Leiyu (1997). *Health Services Research Methods*, by Delmar Publisher Inc., an International Thomson Publishing Company.
- Shishido et al. (1972). Oxidative Metabolism of Diazinon by Microsomes from Rat Liver and Cockroach Fat Body. *Pesticide Biochem.Physiol*. 2 : 27-28
- Sidiropoulou et al. (2009). Diazinon Oxon Affects the Differentiation of Mouse N2a Neuroblastoma Cell. *Arch Toxicol*. Vol. 83 : 373-380
- Siswanto. (2010). Systematic Review sebagai Metode Penelitian. *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, Volume 13 : 326-333.

- Slotkin, et al. (2008). Neonatal Exposure to Low Doses of Diazinon : Long-term Effects on Neural Cell Development and Acetylcholine Systems. *Environmental Health Perspectives*. Vol 116 : 340-348
- Smit, J.W., et al. (1999). Absence of Pharmacological Blocking of Placental P-glycoprotein Profoundly Increases Fetal Drug Exposure. *J.Clin.Invest* 104, 31-41.
- Sudarmo, Subiyakto. (1991). *Pestisida*. Yogyakarta : Penerbit Kanisius.
- Susanto, R. Heru. 2007. *Systematic Review Hasil Penelitian Kesehatan Masyarakat Tentang Dampak Program Pencegahan dan Pemberantasan Demam Berdarah Dengue terhadap Insiden Demam Berdarah Dengue*. Tesis, FKM UI, Depok
- Swan SH. (2006). Semen Quality in Fertile US Men in Relation to Geographical Area and Pesticide Exposure. *International Journal Androl*. No 29 (1) : 62-68
- T Mankane et al. (2006). Alteration of Gene Expression in Human Cells Treated with the Agricultural Chemical Diazinon : Possible Interaction in Fetal Developmen. *Human & Toxicology Journal*. Vol 25 : 225-233
- T.Rush et al. (2010). Mechanisms of Chlorpyrifos and Diazinon Induced Neurotoxicity in Cortical Culture. *Neuroscience*. No 166 : 899-906
- TDC Environmental. (2001). *Diazinon & Chlorpyrifos Products: Screening for Water Quality Implications*. San Fransisco : TDC Environmental.
- Timofeeva et al. (2008). Persistent Cognitive Alterations in Rats After Early Postnatal Exposure to Low Doses of The Organophosphate Pesticide, Diazinon. *Neurotoxicol Teratol* 30: 38-45
- Tisch et al. (2002). Genotoxicity Studies on Permethrin, DEET and Diazinon in Primary Human Nasal Mucosal Cells. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. Vol 259 : 150-153
- Toxnet. (2012). *Hazardous Substances Data Bank for Diazinon*. 22 Juni 2012. Toxicology Net. <http://toxnet.nlm.nih.gov>
- Turner et al. (2010). Residential Pesticides and Childhood Leukimina : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environmental Health Perspectives*. Vol 118 hal.33-41

- Waxman, Michael F. (1998). *Agrochemical and Pesticide Safety Handbook*. New York: Lewis Publisher.
- WHO. (1998). *Environmental Health Criteria 198 (Diazinon)*, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc198.htm>, Senin, 18 Juni 2012.
- WHO. (2004). *World Report on Knowledge for Better Health, Strengthening Health System*. Geneva : World Health Organization.
- WHO. (2009). *The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification 2009*. Geneva : International Programme on Chemical Safety
- WHO. (2012). *About WHO*. 25 Juni 2012. World Health Organization. <http://www.who.int/about/en/>
- Yuan Tian. (2011). *Human Cytochrome P450 Specific Metabolism of Diazinon*. Thesis, Faculty of the Graduate of the State Univerisity of New York, New York.