

**PAJANAN PHTHALATE SEBAGAI FAKTOR RISIKO
KEJADIAN DIABETES MELLITUS TIPE 2**

Tertutup Disertasi
Diajukan untuk memenuhi sebagai persyaratan mencapai
derajat Doktor (Dr) pada Program Doktor Kesehatan Masyarakat



Oleh:
MUNAYA FAUZIAH
NIM. 25010115510008

FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2022

**PAJANAN PHTHALATE SEBAGAI FAKTOR RISIKO
KEJADIAN DIABETES MELLITUS TIPE 2**

Tertutup Disertasi
Diajukan untuk memenuhi sebagai persyaratan mencapai
derajat Doktor (Dr) pada Program Doktor Kesehatan Masyarakat



Oleh:
MUNAYA FAUZIAH
NIM. 25010115510008

FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2022


HALAMAN PERSETUJUAN

PAJANAN PHTHALATE SEBAGAI FAKTOR RISIKO KEJADIAN DIABETES MELLITUS TIPE 2

Naskah ini sudah disetujui untuk disampaikan dalam
ujian tertutup disertai

Oleh
Munaya Fauziah
NIM. 25010115510008

Promotor,



Prof. Muhammad Hussein Gasem, Sp.PD-KPTI, PhD, FINASIM
NIDK. 8877970018

Kopromotor I



Dr. dr. Suhartono, M.Kes
NIP. 196204141991031002

Kopromotor II



Dr.dr. Bagoes Widjanarko, M.PH
NIP. 196211021991031002

Mengetahui:

Ketua Program Studi Doktor Kesehatan Masyarakat
Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro



Dr.dr. Bagoes Widjanarko, M.PH
NIP. 196211021991031002

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Munaya Fauziah

NIM : 25010115510008

Alamat : Jl. Sukun No.26 Rt 01 Rw.06 Kel.Pondokkacang Timur
Kec.Pondok Aren 15226

Mahasiswa : Program Doktor Kesehatan Masyarakat
Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro

Dengan ini menyatakan bahwa :

- a. Karya tulis ini adalah asli dan belum pernah dipakai untuk mendapatkan gelar akademik (Doktor) baik di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain;
- b. Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri tanpa bantuan orang lain kecuali Tim Promotor;
- c. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasi orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan judul buku aslinya serta dicantumkan dalam daftar pustaka;
- d. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan yang saya buat, saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah saya peroleh dan sanksi lain sesuai dengan norma yang berlaku di Universitas Diponegoro.

Semarang, 8 Oktober 2020
Yang membuat pernyataan



Munaya Fauziah
NIM. 25010115510008

HALAMAN PERSEMBAHAN

Bismillahirrohmaanirohiim

Disertasi ini didedikasikan untuk yang teristimewa
Ayahanda Drs. H. Achyarnis (Alm) dan Ibunda Hj. Sukemi Annisa

Suami tercinta Dr.rer.nat. Hendri Murfi, S.Si, M.Kom

Kakak terkasih John Wisnu Hanggono, S.E, Umi Qulsum,
Enny Wisnu Anggraheni, S.Si

Keponakan tersayang Fauzan Habiburrohman S.I.Kom,
Hilmi Fadlurrahman, S.H.I, Hanifah Nur Athhifah, Bagus Wisnu Setiawan,
Bagus Imam Fauzi, Annisa Amelia, S.Pd, Anita Farida,
Sayyid Fadhlurrahman, Batsnah Nabila Zahidah

Bapak Ibu Dosen dan Staf Program Studi Doktor Kesehatan Masyarakat
Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro

Ibu Dekan Dr. Andriyani, M.Kes, Bapak Ibu Dosen, Staf, Alumni dan Mahasiswa
Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Muhammadiyah Jakarta

Masyarakat Tangerang Selatan

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirobbil'aalamiin, Segala puji bagi Allah SWT atas berkah dan karunianya disertasi berjudul Phtalate sebagai Faktor Risiko DMT2 dapat diselesaikan. Disertasi ini diajukan untuk memenuhi persyaratan mencapai Derajat Doktor pada Program Doktor Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro.

Berbagai pihak telah memberikan banyak bantuan kepada penulis dalam proses penyelesaian disertasi ini. Untuk itu ucapan banyak terima kasih penulis sampaikan dengan setulusnya terutama kepada:

1. Prof. Muhammad Hussein Gasem, Sp.PD-KPTI PhD, FINASIM selaku Promotor,
2. Dr. dr. Suhartono, M.Kes selaku Kopromotor I,
3. Dr. dr. Bagoes Widjanarko, MPH selaku Kopromotor II,
4. Dr. Budiyono, SKM., M.Kes, selaku Ketua Penguji
5. Prof. Dr.drh. Ririh Yudhastuti, M.Sc, selaku Penguji I
6. Dr. Dra. Sulistyani, M.Kes, selaku Penguji II

yang telah meluangkan waktu di sela-sela kesibukan untuk membimbing dengan penuh sabar dan memberikan ide, saran dan arahan kepada penulis untuk perbaikan dari disertasi ini. Ucapan terima kasih penulis sampaikan juga kepada pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dan kelemahan dalam penulisan disertasi ini. Untuk itu saran dan masukan akan sangat membantu agar disertasi ini dapat menjadi lebih baik.

Semarang, Juni 2022

Penulis

Munaya Fauziah

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
ABSTRAK	xvi
<i>ABSTRACT</i>	xviii
RINGKASAN	xix
<i>SUMMARY</i>	xxvi
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	7
C. Keaslian Penelitian	8
D. Tujuan Penelitian	27
E. Manfaat Penelitian	27
BAB II	29
TINJAUAN PUSTAKA	29
A. DIABETES MELLITUS	29
1. Pengertian Diabetes Mellitus	29

2.	Klasifikasi DM	30
3.	Gejala dan Diagnosis DM	32
4.	Faktor-faktor yang Mempengaruhi DMT2	37
B.	Phthalate	43
1.	Pengertian <i>Phthalate</i>	43
2.	Sifat <i>Phthalate</i>	47
3.	Sumber <i>Phthalate</i>	48
4.	Nilai Ambang Batas <i>Phthalate</i>	50
5.	Baku Mutu <i>Phthalate</i>	51
6.	Mekanisme <i>Phthalate</i> dalam Tubuh	53
7.	Dampak Pencemaran <i>Phthalate</i> bagi Kesehatan	57
8.	Faktor-faktor yang mempengaruhi Toksisitas <i>Phthalate</i>	65
9.	Hubungan <i>Phthalate</i> dengan DMT2	66
10.	Epidemiologi	67
11.	Penanggulangan	69
C.	Patofisiologi	72
BAB III		76
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS		76
A.	Kerangka Teori	76
B.	Kerangka Konsep	77
C.	Hipotesis	77
BAB IV		78
METODE PENELITIAN		78
A.	Desain Penelitian	78
B.	Populasi dan Sampel	79
C.	Definisi Operasional	81

D.	Bahan, Alat, dan Subyek	84
E.	Tempat dan Waktu Penelitian	87
F.	Pengolahan Data	87
G.	Teknik Analisis Data	88
H.	Kaji Etik / <i>Ethical Clearence</i>	90
I.	Alur Penelitian	90
BAB V		91
HASIL DAN PEMBAHASAN		91
A.	Hasil Penelitian	91
1.	Gambaran Umum Lokasi Penelitian	91
2.	Sajian Analisis Data Deskriptif	94
3.	Sajian Analisis Inferensial	104
B.	Bahasan	109
C.	Keterbatasan Penelitian	117
BAB VI		120
PENUTUP		120
A.	Simpulan	120
B.	Saran	121
DAFTAR PUSTAKA		122
LAMPIRAN		139

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Alur Penegakan Diagnosis DMT2 Tipe 2	36
Gambar 2.2. Struktur Kimia <i>Phthalate</i> Utama	44
Gambar 2.3. Struktur Kimia Metabolit <i>Phthalate</i>	45
Gambar 2.4. Metabolisme dan Absorpsi <i>Phthalate</i> dalam Tubuh	57
Gambar 2.5. Mekanisme antara PPAR- γ , Obesitas dengan DM Tipe 2	74
Gambar 3.1. Kerangka Teori	77
Gambar 3.2. Kerangka Konsep	78
Gambar 4.1. Diagram Desain Studi <i>Case Control</i>	79
Gambar 4.2. Alur Penelitian	90
Gambar 5.1. Sebaran Kasus dan Kontrol di Tangerang Selatan	93
Gambar 5.2. Penggunaan Tanah di Tangerang Selatan Tahun 2016	93
Gambar 5.3. Tahap Pemilihan Sampel Penelitian	96
Gambar 5.4. ROC untuk penentuan <i>cut-off</i> MEP	103
Gambar 5.5. ROC untuk penentuan <i>cut-off</i> MEHHP	104

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Keaslian Penelitian	9
Tabel 2.1. Kriteria Diagnostik Diabetes	36
Tabel 2.2. <i>Phthalate</i> dan Turunan Metabolitnya	47
Tabel 2.3. NAB <i>Phthalate</i> Ditetapkan oleh Berbagai Institusi	51
Tabel 2.4. Baku Mutu <i>Phthalate</i>	52
Tabel 2.5. Paparan pada Manusia	52
Tabel 2.6. Paparan Gabungan Pada Manusia	52
Tabel 2.7. Konsentrasi Metabolit <i>Phthalate</i> pada Populasi di Amerika	53
Tabel 4.2. Definisi Operasional	82
Tabel 4.3. Tabel 2x2	88
Tabel 5.0.1. Jumlah Penduduk di Kota Tangerang Selatan Tahun 2017-2019	91
Tabel 5.0.2. Luas Wilayah Kota Tangerang Selatan	91
Tabel 5.0.3 Sebaran Responden Penelitian	91
Tabel 5.1. Perbedaan Karakteristik Responden Antara Kelompok Kasus dan Kontrol	97
Tabel 5.2. Perbedaan Pola Makan dan Paparan <i>Phthalate</i> Antara Kelompok Kasus dan Kontrol	99
Tabel 5.3. Hasil Pemeriksaan Kadar MEP dan MEHHP ($\mu\text{g/L}$)	101
Tabel 5.4. Hasil Pemeriksaan Kadar HbA1c (%)	101
Tabel 5.5. Hubungan kadar MEP dan MEHHP dengan Kejadian DM	106
Tabel 5.6. Hubungan Karakteristik Responden, Pola Makan, dan Paparan <i>Phthalate</i> dengan Kejadian DM Tipe 2	106
Tabel 5.7. Pemodelan Pertama Regresi Logistik Multivariabel	107
Tabel 5.8. Pemodelan Kedua Regresi Logistik Multivariabel	108
Tabel 5.9. Penghitungan Perubahan Nilai OR Antara Sebelum dan Setelah Variabel Frekuensi Paparan Dermal Dikeluarkan	108
Tabel 5.10. Pemodelan Ketiga Regresi Logistik Multivariabel	108
Tabel 5.11. Penghitungan Perubahan Nilai OR Antara Sebelum dan Setelah Variabel Riwayat Keluarga Dikeluarkan	109

Tabel 5.12. Pemodelan Keempat Regresi Logistik Multivariabel	109
Tabel 5.13. Penghitungan Perubahan Nilai OR Antara Sebelum dan Sesudah Variabel Pola Makan Serat Dikeluarkan	109
Tabel 5.14. Pemodelan Akhir Multivariat	110

DAFTAR LAMPIRAN

Lembar Persetujuan Kuesioner	140
Karakteristik Responden	143
Kuesioner Paparan <i>Phthalate</i>	145
Kuesioner Pola Makan	146
Kuesioner Aktivitas Fisik	148
Surat Izin Penelitian	153
Surat Keterangan Lolos Kaji Etik	155
Surat Bebas Pustaka	164
Surat Bebas Plagiasi	165
Skor Toefl	166
Hasil Analisis Statistik	
Foto Kegiatan Penelitian	
Hasil Pemeriksaan Laboratorium	
Publikasi	

DAFTAR SINGKATAN

BMI	=body mass index
BPA	=bisphenol A
<i>BP-3</i>	=benzophenone-3
CDC	=the center for disease control and prevention
CRA	=cumulative risk assessment
CRP	=c-reaktif protein
BBzP	= butyl benzyl phthalate
DBP	=dibutyl phthalate
DEP	=diethyl phthalate
DEHP	=di 2-ethylhexyl phthalate
DHEA	= dehydroepiandrosterone
DHEAS	=dehydroepiandrosterone <i>sulphate</i>
DiBP	= diisobutyl phthalate
DiDP	=diisodecyl phthalate
DiNP	=diisononyl phthalate
DKK	=dan kawan-kawan
DMP	=dimethyl phthalate
DM	=DMT2
DMT2	=DMT2 tipe 2
DnHP	=di-n-hexyl phthalate
DnOP	=di-n-octylphthalate
EDCs	=endocrine-disrupting chemicals
GDPT	=Gula Darah Puasa Terganggu
HD	=hemodialisis

HI =hazard index

HLM =human liver microsomes

HQ =hazard quotients

IBS =intermittent blood sugar

IGF-I =Insulin-like growth factor I

IL =interleukin

IQ =intelligence quotient

IDF =international diabetes federation

MEP =monoethyl phthalate

MBP =mono-(n + iso)-butyl phtalate

MBzP =mono benzyl phthalate

MEHP =mono(2-ethylhexyl) phthalate

MEHHP=mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate

MEOHP=mono(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate

MiBP =mono isobutyl phthalate

MDI =mental development index

NIDDM=non insulin dependent DMT2

NHANES=*The* National Health and Nutrition Examination Survey

PA =phthalic acid

PDI =psychomotor development index

PP RI =Peraturan Pemerintah Republik Indonesia

SHBG =sex hormone-binding globulin

TGT = Toleransi Glukosa Terganggu

TNF =tumor necrosis factor

TSH =thyroid-stimulating hormone

TT4 =total thyroxine

TNR =total normalized rates

FT4 =free thyroxine

FFA =fat fatty acid

FR =faktor risiko

WC =waist circumference

8-OHdG =8-hydroxydeoxyguanosine

5-carboxy MEPP=mono(2-ethyl-5-carboxypentyl) phthalate

2-carboxy MMHP=mono(2-carboxymethyl-hexyl) phthalate

ABSTRAK

Latar Belakang: Paparan *phthalate* terjadi di semua bidang kehidupan, seperti kemasan plastik makanan, kosmetik, dan lain-lain. Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2) disebabkan oleh kombinasi gangguan sekresi insulin oleh sel-sel pankreas dan resistensi insulin. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa *phthalate*, berhubungan dengan prevalensi DMT2. Tujuan penelitian ini untuk menyelidiki apakah paparan *phthalate* merupakan faktor risiko lingkungan untuk DMT2.

Metode: Studi kasus-kontrol dilakukan di antara penduduk di Kabupaten Tangerang Selatan, Indonesia, dari Juni 2020 hingga Februari 2021 dengan menggunakan teknik purposive sampling. Kasus adalah pasien yang didiagnosis DMT2 dengan HbA1c $\geq 6,5\%$ dan memiliki riwayat pengobatan DMT2 dan kontrol adalah orang dengan HbA1c $<6,5\%$ yang tidak memiliki riwayat pengobatan DMT2. Urin responden dikumpulkan, dan mereka juga diwawancarai untuk data, usia, jenis kelamin, aktivitas fisik, indeks massa tubuh (BMI), diet, dan riwayat penyakit keluarga, dan jalur pemajanan. Mono-ethyl phthalate (MEP) dan *mono-2-ethyl-5-hidroxyhexyl phthalate* (MEHHP) urin dievaluasi menggunakan kromatografi cair/spektrometri massa (LC/MS).

Hasil: Sebanyak 65 kasus dan 65 kontrol direkrut dalam penelitian ini. Kadar MEP dan MEHHP terendah berturut-turut adalah 4,82 g/L dan 2,02 g/L. Analisis regresi multivariabel, menunjukkan kadar MEP urin yang tinggi ($>128,01$ g/L) secara independen berpengaruh terhadap kejadian DMT2 (OR= 3,339, 95% CI = 1,626 – 6,856, P=0,001). Tidak ditemukan pengaruh yang bermakna antara MEHHP urin terhadap kejadian DMT2.

Kesimpulan: MEP merupakan faktor risiko lingkungan untuk DMT2 dan kemungkinan memiliki dampak yang signifikan terhadap kesehatan manusia. Studi lebih lanjut dengan menggunakan metabolit *phthalate* yang berbeda, di area yang berbeda dan paparan gabungan disarankan.

Kata kunci: Metabolit *Phthalate* Urin, MEP, MEHHP, Diabetes Mellitus, Case-Control

ABSTRACT

Background: Phthalates exposure occurs in all areas of life, such as foods' plastic packaging, cosmetics, and others. Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is caused by a combination of defective insulin secretion by pancreatic β -cells and the insulin-resistance. Previous studies showed that phthalates, are associated with the prevalence of T2DM. The objective of this study was to investigate whether phthalate exposure is an environmental risk factor for T2DM.

Methods: A case-control study was conducted among residents in South Tangerang district, Indonesia, from June 2020 to February 2021 using a purposive sampling technique. The cases were patients diagnosed as T2DM with HbA1c \geq 6.5%, with a history of T2DM treatment and the controls were people with HbA1c $<$ 6.5% without a history of T2DM treatment. The respondents' urines were collected, and they were also interviewed for data, such as age, sex, physical activity, body mass index (BMI), diet, and family history of the disease. The urines' mono-ethyl phthalate (MEP) and mono-2-ethyl-5-hydroxyhexyl phthalate (MEHHP) were evaluated using liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS).

Result: A total of 65 cases and 65 controls were recruited in the study. The lowest level of MEP and MEHHP were 4.82 $\mu\text{g/L}$ and 2.02 $\mu\text{g/L}$, respectively. On multivariable regression analysis, the high urinary MEP level ($>128.01 \mu\text{g/L}$) was independently associated with T2DM (OR= 3.339, 95% CI = 1.626 – 6.856, $P=0.001$). There was no significant association between urine MEHHP with T2DM.

Conclusion: MEP is an environmental risk factor for T2DM and likely has significant impact on human health. A further studies using different phthalate metabolites, in different areas and combined exposure are suggested.

Keywords: Urinary Phthalate Metabolite, MEP, MEHHP, Diabetes Mellitus, Case-Control

RINGKASAN

LATAR BELAKANG

Diabetes Mellitus (DM) adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia kronis disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang dihasilkan dari defek sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya¹. DM terbukti merupakan faktor risiko (FR) terjadinya berbagai penyakit, seperti penyakit jantung koroner², mata^{3,4}, ginjal⁵, dan saraf⁶. Orang dewasa memiliki risiko lebih tinggi terkena DM Tipe 2 (DMT2) karena resistensi insulin tubuh atau produksi yang tidak memadai⁷. Sementara itu, DM memiliki angka kematian yang tinggi di sebagian besar negara maju dan telah menjadi epidemi di banyak negara berkembang⁸. Sebagai contoh, Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018 menyebutkan bahwa prevalensi DM di Indonesia adalah 10,9%⁹, dan angka ini cenderung meningkat.

Penyakit ini berhubungan dengan obesitas¹⁰, faktor genetik¹¹, diet¹², dan aktivitas fisik¹³. Namun, kemungkinan lingkungan sebagai penyebab atau faktor risiko juga perlu mendapat perhatian. Kegemukan dan obesitas bertanggung jawab atas 70% kasus DMT2¹⁴, sedangkan 30% lainnya masih belum pasti¹⁵. Akibatnya, ada dukungan untuk hipotesis "obesitas berkembang-mental", yang menunjukkan bahwa pajanan bahan kimia meningkatkan risiko obesitas dengan mengubah diferensiasi adiposit¹⁶. Temuan ini konsisten dengan beberapa penelitian bahwa bahan kimia lingkungan tertentu bertindak sebagai "obesogen" atau agen diabetes^{17,18}. Beberapa kasus juga menunjukkan mekanisme kerja bahan kimia tersebut pada kondisi penyakit dengan menggunakan hubungan epidemiologi kausal^{18,19,20}.

Zat beracun di lingkungan, seperti *phthalate*, dikaitkan dengan prevalensi DMT2^{18,19}, dan terdapat dalam plastik yang banyak digunakan sebagai pembungkus/wadah makanan/minuman²¹. Selanjutnya, pajanan *phthalate* lingkungan bervariasi dengan durasi pajanan, frekuensi, dan kontinuitas. Sumber pajanan bahan kimia ini sangat beragam²², dan juga ditemukan sebagai campuran kimia dalam obat-obatan dan bahan kimia untuk perawatan pribadi, kosmetik, dan parfum^{23,24}.

Phthalate beracun dan memiliki banyak efek pada kesehatan manusia, seperti obesitas^{25,26}, tiroiditis^{27,28}, infertilitas²⁹, perkembangan saraf³⁰, alergi²²,

dan osteoporosis³¹. Peran bahan kimia ini sebagai plasticizer meningkatkan penularannya selama interaksi manusia dengan semua jenis bahan, termasuk plastik. Meningkatnya prevalensi DMT2 merupakan masalah kesehatan masyarakat mengingat dampaknya terhadap berbagai penyakit. Sedangkan faktor risikonya adalah kelainan pada tubuh manusia, seperti karbohidrat, lemak, genetik, obesitas, dan lain-lain. Paparan toksikan lingkungan sebagai faktor risiko penyakit kurang mendapat perhatian.

Sejauh pengetahuan kami, ini adalah studi pertama yang menunjukkan *phthalate* sebagai faktor risiko lingkungan untuk DMT2 di Indonesia. Hubungan beberapa metabolit *phthalate* yang berbeda-beda telah ditunjukkan dalam penelitian sebelumnya di negara lain. Namun demikian, perbedaan ras, lingkungan dan perilaku kemungkinan dapat menunjukkan risiko yang berbeda antara paparan *phthalate* dan kejadian DMT2. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan metabolit *phthalate* khususnya MEP dan MEHHP terhadap kejadian DMT2 di populasi penduduk Indonesia, yang berbeda ras, lingkungan maupun perilakunya.

METODE DAN BAHAN

Desain dan pengaturan studi

Desain penelitian ini menggunakan desain studi kasus-kontrol 1:1 dengan sampel orang dewasa perkotaan di Kota Tangerang Selatan. Jumlah sampel terdiri dari 65 kasus dan 65 peserta Kontrol. Subyek direkrut melalui partisipasi sukarela di wilayah kerja Rumah Sakit Umum Tangerang Selatan antara Juni 2020 hingga Februari 2021. Subyek dengan gula darah sewaktu (GDS) ≥ 200 dan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan riwayat pengobatan DMT2 diidentifikasi sebagai kasus. Individu dengan penyakit menular atau kondisi kardiovaskular berat dalam tiga tahun sebelumnya, tahun dan berat badan yang tidak stabil ($<5\%$ perubahan berat badan dalam tiga bulan terakhir) dikeluarkan dari penelitian.

Variabel dan Ukuran

Responden diwawancarai tentang usia, jenis kelamin, status gizi, aktivitas fisik, pola makan, dan riwayat keluarga DMT2 menggunakan kuesioner. Indeks massa tubuh (BMI) dihitung sebagai berat badan (kg) dibagi dengan kuadrat tinggi badan (m²), sedangkan kuesioner Baecke digunakan untuk mengukur aktivitas fisik³², *food frequency questionnaire* digunakan untuk mengukur pola makan.

Selanjutnya, sampel urin dikumpulkan untuk mengukur kadar MEP dan MEHHP. Wadah dan tutup yang terbuat dari kaca tipe pyrex digunakan untuk pengumpulan urin. *monoethyl phthalate* (MEP), suatu metabolit *diethyl phthalate* (DEP), digunakan untuk mengukur phthalate dari pajanan kulit³³, sedangkan *mono-(2-etil-5-hidroxyhexyl) phthalate* (MEHHP), suatu metabolit *di(2-ethylhexyl) phthalate* (DEHP) mengukur *phthalate* dari pajanan konsumsi³⁴.

Sementara itu, dekonjugasi enzimatis metabolit *phthalate* dan ekstraksi fase padat digunakan untuk menganalisis kadar metabolit (Boer et al., 2013)³⁵. Reagen yang digunakan antara lain MEHHP Catalog No.M542510, MEHHP-d4 isotope Catalog No.M542512, MEP-d4 isotope Catalog No.M542582, dan MEP Catalog No.M542580 dari Toronto Research Chemicals. Kromatografi Cair/Spektrometri Massa (LC/MS) juga digunakan untuk menganalisis sampel urin. Tingkat presisi MEP urin (%RSD) adalah 1,21-5,5%, akurasi (% pemulihan) adalah 99,7-110,3%, batas deteksi (LOD) adalah 4,12 g/L, dan linearitas (R^2) adalah 0,999. Sedangkan presisi kadar MEHHP urin (%RSD) sebesar 2,34-6,45%, akurasi (% *recovery*) sebesar 95,27-107,57%, LOD sebesar 1,49 g/L dan linearitas (R^2) sebesar 0,999.

Pengumpulan data

Pemilihan sampel dilakukan secara *purposive sampling*, dan skrining dilakukan pada 486 pengunjung melalui pemeriksaan GDS atau *intermittent blood sugar* (IBS). Subyek dengan IBS tinggi (≥ 200 mg/dL) dilanjutkan ke pemeriksaan HbA1c. Kemudian hasil pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dan dengan riwayat pengobatan DMT2 dikonfirmasi sebagai kasus.

Analisis statistik

Uji t independen, uji *Chi-square*, dan uji *Mann-Whitney* digunakan untuk menganalisis hubungan antara faktor risiko dan DMT2. Mereka juga dianggap signifikan secara statistik dengan nilai $p < 0,05$. Sementara itu, *Receiver Operating Characteristic* (ROC) digunakan untuk menentukan titik potong level *phthalate* dalam analisis regresi logistik (rasio kemungkinan). Dalam analisis nilai AUC (*Area Under the ROC Curve*), nilai $p > 0,5$ digunakan untuk menyatakan signifikansi statistik. Faktor risiko dengan nilai $p < 0,25$ dalam analisis bivariat digunakan untuk analisis regresi logistik dan nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik.

Pertimbangan etis

Penelitian ini telah lolos uji etik oleh Komite Etik Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro dan diberikan surat izin etik No.

177/EA/KEPK-FKM/2020. Semua subjek telah menerima *informed consent* dan setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian seperti yang ditunjukkan oleh mereka menandatangani formulir *informed consent*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kelompok kasus memiliki nilai rata-rata 55,6 tahun, yang lebih besar dari tahun kelompok kontrol. Kegemukan kelompok juga lebih banyak dari pada kontrol, sedangkan nutrisi normal lebih dominan pada kelompok kontrol. Selanjutnya rata-rata aktivitas fisik dengan menggunakan skor Baecke tidak berbeda pada kedua kelompok³², sedangkan responden pada kontrol tanpa riwayat keluarga adalah 78,5%.

Asupan karbohidrat, protein, lemak, sayur, buah, dan minuman manis tidak signifikan terhadap kejadian penyakit ($p > 0,05$) pada kedua kelompok. Asupan karbohidrat, protein dan lemak secara teratur pada kelompok kasus hanya sedikit berbeda dengan kontrol. Sedangkan kelompok kontrol frekuensi makan sayur dan buah lebih banyak dibandingkan kelompok lain yaitu 56,9%, sedangkan frekuensi asupan makanan minuman manis pada kontrol lebih tinggi dibandingkan kelompok kasus yaitu 55,4%. Kadar MEP dan MEHHP terendah berturut-turut adalah 4,82 g/ L dan 2,02 g/ L.

Nilai *Receiver Operating Characteristic* (ROC) sebesar 128,01 μ g/L digunakan sebagai titik potong MEP dalam analisis multivariat. Pada titik ini, nilai sensitivitasnya adalah 63,1%, yang menunjukkan bahwa kadar MEP merupakan indikator DMT2 sebesar 63,1%; sedangkan nilai spesifisitasnya adalah 66,2%. Nilai ROC MEHHP adalah 108,42 g/L dengan sensitivitas 49,2% dan spesifisitas 36,9%. Selanjutnya nilai AUC (*Area Under the ROC Curve*) untuk MEP adalah 0,624 (95% CI: 0,527- 0,720), sedangkan nilai AUC untuk MEHHP adalah 0,456 (95% CI: 0,357-0,556). Nilai MEP AUC lebih dekat ke 1 daripada MEHHP, dan MEP memiliki kinerja yang lebih baik dari yang lain. Variabel seperti umur, jenis kelamin, status gizi, aktivitas fisik, riwayat keluarga DMT2, diet dan kadar MEHHP urin tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian ($p > 0,05$). Namun, uji *Chi-square* menunjukkan hubungan yang signifikan antara kadar MEP dan DMT2 ($p < 0,05$). Hasil regresi logistik menunjukkan bahwa kadar MEP urin yang tinggi merupakan faktor risiko independen untuk DMT2 (OR: 3.339, 95% CI: 1.626 – 6.856, p value: 0.001).

Penelitian ini adalah studi pertama di Indonesia yang menunjukkan pajanan *phthalate* sebagai faktor risiko lingkungan untuk DMT2. Kadar MEP yang tinggi terbukti sebagai faktor risiko independen penyakit (OR= 3.339, 95% CI = 1.626 – 6.856, P=0.001). Temuan ini menunjukkan bahwa orang dengan tingkat MEP tinggi 3,339 kali lebih berisiko terkena penyakit dibandingkan dengan tingkat rendah. Hal ini juga menunjukkan bahwa pajanan *phthalate* melalui rute dermal memiliki hubungan dengan penyakit. Sementara itu, *phthalate* adalah pelaku diet asam *phthalate*, yang memiliki berbagai sifat fisik dan kimia. Kulit dan inhalasi adalah jalur untuk *phthalate* dengan berat molekul rendah, sedangkan konsumsi adalah jalur dengan berat molekul tinggi³⁶. Temuan ini konsisten dengan Lind et al. (2012) bahwa kadar MEP secara signifikan meningkatkan prevalensi DMT2 pada lansia³⁷. Selain itu, indeks *triglyceride glucose* (TyG) dan turunannya merupakan penanda prognostik resistensi insulin pada individu yang tidak mengalami obesitas, dan mereka juga memiliki hubungan positif dengan pajanan MEP³⁸. Anehnya, tingkat MEHHP tidak muncul sebagai faktor risiko penyakit (OR = 0,568; 95% CI = 0,282-1,143). Kami berspekulasi bahwa karena MEHHP lebih banyak dikeluarkan dari MEP, tingkat MEHHP lebih rendah pada saat analisis dari tingkat MEP³³. Studi sebelumnya juga menunjukkan bahwa efek toksik dari metabolit ini bergantung pada hormon endogen dan ras/^{24 39}.

Tingkat *phthalate* MEP dan MEHHP urin menunjukkan tingkat terendah masing-masing 4,82 g/ L dan 2,02 g/ L. Sementara itu, tingkat LOD rata-rata adalah 0,4 g/ L , lebih besar dari komunitas Amerika dari survei yang dilakukan oleh NHANES pada tahun 2003-2004, menunjukkan nilai 0,32 g/⁴⁰.

Usia rata-rata pada kelompok kasus adalah 55,6 tahun, yang lebih besar dari kelompok kontrol (53,85) tahun. Kalyani dkk. menyatakan bahwa DM khususnya DMT2 lebih banyak terjadi pada kelompok usia yang lebih tua, dan umumnya lansia memiliki penyakit penyerta lain⁴¹. Fungsi fisiologis tubuh dan kemampuan untuk melakukan aktivitas mulai menurun pada masa pra-lansia sehingga memicu timbulnya penyakit dan menurunkan derajat kesehatan⁴². Sedangkan kelompok kasus kelebihan berat badan dan obesitas 61,5%, sedangkan kelompok kontrol 49,2%. Hasil ini memiliki hubungan yang konsisten dengan kejadian penyakit (Wang et al.),⁴³.

Rata-rata aktivitas fisik pada kelompok kontrol sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kasus. Senada dengan itu, Simbolon dkk. dan Linder et al. membandingkan pola aktivitas fisik pada kelompok DM dan non-DM dan menemukan bahwa pola aktivitas fisik pada kelompok non-DM lebih besar^{44,45}. Kontrol glukosa darah mencegah atau menunda perkembangan DMT2⁴⁶. Sedangkan pada kelompok kasus yang memiliki riwayat keluarga DMT2 lebih banyak dibandingkan dengan kontrol, dan hasil ini sejalan dengan Al Mawali et al.⁴⁷. Thejaswini dkk. menyatakan bahwa kelompok responden dengan riwayat keluarga cenderung mengalami resistensi insulin (IR) dan berhubungan dengan peningkatan lingkaran pinggang yang erat kaitannya dengan⁴⁸.

Asupan karbohidrat, protein, lemak, sayur dan buah, serta minuman manis berpengaruh nyata terhadap kejadian penyakit ($p > 0,05$) pada kedua kelompok. Selanjutnya, Radke et al. mengamati bahwa diet dan pajanan *phthalate* merupakan indikator dalam berbagai penelitian tentang diabetes dan obesitas karena anggapan bahwa pajanan *phthalate* sering diikuti oleh asupan kalori yang tidak sesuai, seperti seringnya konsumsi makanan kemasan/olahan atau makanan berlemak²⁰.

Stulhut dkk. menunjukkan bahwa MEP, MEHHP, MBzP, dan MEOHP dikaitkan dengan peningkatan lingkaran perut. Sedangkan metabolit yang berhubungan dengan HOMA-IR (indikator adanya resistensi insulin) adalah MEP, MBP, dan MBzP. MEHHP hanya dikaitkan dengan peningkatan lingkaran perut dan tidak dengan HOMA-IR³⁶. Milosevic dkk. mengungkapkan bahwa pajanan dermal *phthalate* memiliki hubungan dengan gangguan metabolisme glukosa pada responden dengan dan tanpa DM³⁸. Sesuai dengan ini, Dong et al. menunjukkan bahwa *phthalate* dalam urin memiliki hubungan positif dengan peningkatan resistensi insulin dan stres oksidatif, yang merupakan faktor risiko resistensi insulin pada pasien diabetes⁴⁹.

Sebuah studi baru-baru ini oleh Zhang et al. mengamati bahwa konsentrasi *phthalate* dalam urin berhubungan positif dengan risiko DM⁵⁰, dan Huang et al. juga menemukan bahwa bahan kimia tersebut berhubungan positif dengan diabetes dan faktor risikonya⁵¹. *Phthalate* mengubah metabolisme glukosa normal pada responden non-DM karena mereka memiliki kemampuan untuk mengikat PPAR-alpha dan PPAR-gamma. Lebih lanjut, agonis PPAR-gamma memiliki

potensi terapeutik yang luar biasa dalam mengobati DMT2 karena mereka memiliki aktivitas sensitisasi insulin dan efek anti-diabetes⁵².

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar MEP urin merupakan faktor risiko independen DMT2 pada orang dewasa Indonesia. Sebuah studi lebih lanjut dengan metabolit *phthalate* yang berbeda, di area yang berbeda dan pajanan gabungan disarankan.

SUMMARY

INTRODUCTION

Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia accompanied by impaired carbohydrate, fat and protein metabolism resulting from defects in insulin secretion, insulin action or both¹. DM is proven to be a risk factor (FR) for various diseases, such as coronary heart disease², eye^{3,4}, kidney⁵, and nerve⁶. Adults have a higher risk of Type 2 DM (T2DM) due to the body's insulin resistance or inadequate production⁷. Meanwhile, DM has a high death rate in most developed countries and has become an epidemic in many developing countries⁸. For example, the 2018 Basic Health Research (RISKESDAS) stated that the prevalence of DM in Indonesia was 10.9%⁹, and these numbers are likely to increase.

The disease is associated with obesity¹⁰, genetic factors¹¹, diet¹², and physical activity¹³. However, the possibility of the environment as a cause or risk factor also needs attention. Overweight and obesity are responsible for 70% of T2DM cases¹⁴, while the other 30% is still uncertain¹⁵. Consequently, there is support for the "developmental obesity" hypothesis, which suggests that chemical exposure increases the risk of obesity by altering the adipocyte differentiation¹⁶. This finding is consistent with several studies that certain environmental chemicals act as "obesogens" or diabetic agents^{17,18}. Several cases also showed the mechanism of action of these chemicals in the disease condition using causal epidemiological relationship^{18,19,20}.

Toxic substances in the environment, such as phthalates, are associated with the prevalence of T2DM^{18,19}, and they are present in plastics widely used as wrappers/containers for food/beverages²¹. Furthermore, environmental phthalate exposure varies with the exposure's duration, frequency, and continuity. The sources of these chemicals' exposure are very diverse²², and they are also found as a chemical mixture in drugs and chemicals for personal care, cosmetics, and perfumes^{23,24}

Phthalates are toxic and have multiple effects on human health, such as obesity^{25,26}, thyroiditis^{27,28}, infertility²⁹, neurodevelopment³⁰, allergies²², and osteoporosis³¹. The role of these chemicals as plasticizers increases its transmission during human interactions with all types of materials, including plastic.

The increasing prevalence of T2DM is a public health problem considering its impact on various diseases. Meanwhile, the risk factors are abnormalities within the human body, such as carbohydrates, fats, genetics, obesity, and others. Exposure to environmental toxicants as a risk factor for the disease has received less attention.

To the best of our knowledge, this is the first study to show phthalates as an environmental risk factor for T2DM in Indonesia. The association of several different phthalate metabolites has been demonstrated in previous studies in other countries. However, racial, environmental and behavioral differences may indicate different risks between phthalate exposure and the incidence of T2DM. Therefore, this study aims to evaluate the relationship of phthalate metabolites, especially MEP and MEHHP, to the incidence of T2DM in the Indonesian population, which differ in race, environment and behavior.

METHODS AND MATERIALS

Study design and setting

This is a case-control study 1:1 conducted among urban adults in South Tangerang City on the border of Jakarta, Indonesia. A sample size consisting 65 cases and 65 controls participants were used. Furthermore, the respondents were recruited through voluntary participation at the South Tangerang General Hospital work area between June 2020 and February 2021. Individuals with HbA1c \geq 6.5% with a history of T2DM treatment were identified as cases, while others with an infectious disease or a severe cardiovascular condition within the previous three years and an unstable weight (<5% weight change in the last three months) were excluded from the study. Also, the study subjects were individuals living in the South Tangerang General Hospital working area.

Variables and Measures

The respondents were interviewed about age, gender, nutritional status, physical activity, dietary habit, and family history of T2DM using a questionnaire. The body mass index (BMI) was calculated as weight (kg) divided by the height square (m²), while the Baecke questionnaire was used to measure physical activity

32.

Subsequently, urine samples were collected to measure the MEP and MEHHP levels. Containers and lids made of pyrex-type glass were used for the

urine collection. Monoethyl phthalate (MEP), a metabolite of diethyl phthalate (DEP), was used to measure phthalate from dermal exposure³³, while mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate (MEHHP), a metabolite of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) measured the phthalate from ingestion exposure³⁴.

Meanwhile, phthalate metabolites' enzymatic deconjugation and solid-phase extraction was used to analyze the metabolites' level (Boer et al., 2013)³⁵. The reagents used include MEHHP Catalog No.M542510, MEHHP-d4 isotope Catalog No.M542512, MEP-d4 isotope Catalog No.M542582, and MEP Catalog No.M542580 from Toronto Research Chemicals. Liquid Chromatography/Mass Spectrometry (LC/MS) was also used to analyze the urine sample. The urinary MEP levels precision (%RSD) was 1.21-5.5%, accuracy (% recovery) was 99.7-110.3%, the limit of detection (LOD) was 4.12 µg/L, and linearity (R^2) was 0.999. Meanwhile, the urinary MEHHP levels precision (%RSD) was 2.34-6.45%, accuracy (% recovery) was 95.27-107.57%, LOD was 1.49 µg/L and linearity (R^2) was 0.999.

Data Collection

Sample selection was made by purposive sampling, and the screening was carried out on 486 visitors through intermittent blood sugar checks (IBS). Individuals with high IBS (≥ 200 mg/dL) with a history of T2DM treatment were confirmed as cases with HbA1c results $\geq 6.5\%$.

Statistical analysis

Independent t-test, Chi-square test, and Mann-whitney test were used to analyze the association between risk factors and T2DM. They were also considered statistically significance with p value < 0.05 . Meanwhile, the Receiver Operating Characteristic (ROC) was used to determine phthalates levels' cut off point in the logistic regression analysis (likelihood ratio). In the AUC (Area Under the ROC Curve) value analysis, p-value > 0.5 was used to declare statistical significance. The risk factors with p value < 0.25 in bivariate analysis were used for the logistic regression analysis and p value < 0.05 considered as statistically significance.

Ethical consideration

This study has passed the ethical review by the Ethical Committee of the Public Health Faculty, Diponegoro University and granted the ethical clearance letter of No. 177/EA/KEPK-FKM/2020. All the subjects has received informed

consent and agree to participated in the study as shown by their signing in the informed consent forms.

RESULTS AND DISCUSSION

The case group had a mean value of 55,6 years, which was greater than the control group years. The group's overweight was also more than the control, while normal nutrition was dominant in the control group. Furthermore, the average physical activity using the Baecke score was not different in both groups³², while the respondents in the control without a family history were 78.5%.

The intake of carbohydrates, protein, fat, vegetables, fruits, and sweet drinks was insignificant in the incidence of the disease ($p > 0.05$) among both groups. The regular intake of carbohydrate, protein and fat in the case group only had a little difference from the control. Meanwhile, the control's frequent vegetables and fruits diet were more than the other group, which was 56.9%, while the frequent intake of sweet drink diet in the control was higher than the case group, which was 55.4%. The lowest MEP and MEHHP levels were 4.82 $\mu\text{g/L}$ and 2.02 $\mu\text{g/L}$, respectively.

The Receiver Operating Characteristic (ROC) value of 128.01 $\mu\text{g/L}$ was used as the MEP cut-off point in the multivariate analysis. At this point, the sensitivity value was 63.1%, which indicated that MEP levels are an indicator of T2DM by 63.1%; while the specificity value was 66.2%.

The ROC value of MEHHP was 108.42 $\mu\text{g/L}$ with a sensitivity of 49.2% and specificity of 36.9%. Furthermore, the AUC (Area Under the ROC Curve) value for MEP was 0.624 (95% CI: 0.527-0.720), while the AUC value for MEHHP was 0.456 (95% CI: 0.357-0.556). The MEP AUC value was closer to 1 than the MEHHP, and MEP had a better performance than the other. Variables, such as age, gender, nutritional status, physical activity, family history of T2DM, diet and urinary MEHHP levels did not have a significant relationship with the incidence ($p > 0.05$). However, the chi-square test showed a significant relationship between the MEP levels and T2DM ($p < 0.05$). The logistic regression result showed that high urinary MEP levels were the independent risk factor for T2DM (OR: 3.339, 95% CI: 1.626 – 6.856, p value: 0.001).

This is the first study in Indonesia showing phthalates exposure as an environmental risk factor for T2DM. Meanwhile, all the respondents' urine contained MEP and MEHHP metabolites, and high MEP levels were proven to be the disease's independent risk factor (OR= 3.339, 95% CI = 1.626 – 6.856,

P=0.001). These findings indicated that people with high MEP levels are 3.339 times more at risk of disease than those with low levels. It also shows that phthalate exposure through the dermal route has a relationship with the disease. Meanwhile, phthalates are derivatives of phthalic acid, which have a wide range of physical and chemical properties. Dermal and inhalation are the pathways for low molecular weight phthalate, while ingestion is the high molecular weight pathway³⁶. This finding is consistent with Lind et al. (2012) that MEP levels significantly increased the prevalence of T2DM in elderly³⁷. Moreover, the glucose triglyceride index (TyG) and its derivatives are prognostic markers of insulin resistance in non-obese individuals, and they also have a positive relationship with MEP exposure³⁸. Surprisingly, the MEHHP level did not appear as a risk factor for the disease (OR = 0,568; 95% CI = 0.282-1.143). We speculated that because MEHHP was more excreted than MEP, the MEHHP level was lower at the time of analyses than the MEP level³³. Previous studies also indicated that the toxic effects of these metabolites depend on endogenous hormones and race/ethnicity^{24 39}.

The urinary MEP and MEHHP phthalate levels showed the lowest level of 4.82 µg/L and 2.02 µg/L, respectively. Meanwhile, the average LOD level was 0.4 µg/L, which is greater than the American community from a survey conducted by the NHANES in 2003-2004, showing a value of 0.32 µg/L⁴⁰.

The mean age in the case group was 55.6 years, which is greater than the control group (53.85) years. Kalyani et al. stated that DM, specifically T2DM, is more common in the older age group, and generally, older people have other comorbidities⁴¹. The body's physiological function and ability to carry out activities begin to decline during the pre-elderly period, triggering the emergence of disease and reducing the health status⁴². Meanwhile, overweight and obese in the case group were 61.5%, while the control group were 49.2%. This result has a consistent relationship with the incidence of the disease (Wang et al)⁴³.

The average physical activity in the control group was slightly higher than in the case group. Similarly, Simbolon et al. and Linder et al. compared the physical activity patterns in the DM and non-DM groups and discovered that the pattern of physical activity in the non-DM group was greater^{44,45}. Control of blood glucose prevents or delays the development of T2DM⁴⁶. Meanwhile, the case group that has a family history of T2DM was more than the control, and this result was in line with Al Mawali et al.⁴⁷. Thejaswini et al. stated that the group of respondents with

a family history tends to experience insulin resistance (IR) and is associated with an increase in waist circumference, which is closely related to T2DM⁴⁸.

The intake of carbohydrates, protein, fat, vegetables and fruits, as well as sweet drinks was significant in the disease's incidence ($p > 0.05$) in both groups. Furthermore, Radke et al. observed that diet and phthalate exposure are indicators in various studies on diabetes and obesity due to the assumption that phthalate exposure is often followed by an unsuitable calorie intake, such as frequent consumption of packaged/processed foods or fatty foods²⁰.

Stulhut et al. showed that MEP, MEHHP, MBzP, and MEOHP were associated with increased abdominal circumference. Meanwhile, the metabolites related to HOMA-IR (an indicator of the presence of insulin resistance) are MEP, MBP, and MBzP. MEHHP was only associated with increased abdominal circumference and not with HOMA-IR³⁶. Milošević et al. revealed that dermal phthalate exposure has a relationship with impaired glucose metabolism in respondents with and without DM³⁸. In accordance with this, Dong et al. showed that Phthalate in urine have a positive association with increased insulin resistance and oxidative stress, which are risk factors of insulin resistance in diabetic patients⁴⁹.

A recent study by Zhang et al. observed that urinary concentrations of phthalates were positively associated with the risk of DM⁵⁰, and Huang et al. also discovered that the chemical is positively associated with diabetes and its risk factors⁵¹. Phthalates alter normal glucose metabolism in non-DM respondents as they have the ability to bind PPAR-alpha and PPAR-gamma. Furthermore, PPAR-gamma agonists have tremendous therapeutic potential in treating T2DM as thensulin-sensitizing activity and anti-diabetic effects⁵².

CONCLUSION

The results showed that urinary MEP level was the independent risk factor for T2DM in adults Indonesian. A further study with other phthalates metabolites in different setting areas and combined exposure is suggested.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia kronis disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang dihasilkan dari defek sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya¹. DM terbukti merupakan faktor risiko (FR) terjadinya berbagai penyakit, seperti penyakit jantung koroner², mata^{3,4}, ginjal⁵, dan saraf⁶. DM yang paling umum terjadi adalah DM2 (DM2), biasanya pada orang dewasa. DM2 terjadi ketika tubuh menjadi resisten terhadap insulin atau tidak menghasilkan cukup insulin. Prevalensi DM2 telah meningkat secara dramatis di negara maju maupun negara berkembang, dalam tiga dekade terakhir,. DM tipe 1, yaitu diabetes yang tergantung pada insulin atau yang dulu dikenal sebagai *juvenile* diabetes, adalah suatu kondisi kronis di mana pankreas memproduksi sedikit atau tidak ada insulin dengan sendirinya. Semua jenis DM2 memiliki karakteristik penyebab utama yang sama yaitu disfungsi atau kerusakan sel beta pankreas⁵³.

Penyakit DM merupakan penyebab kematian di sebagian besar negara maju dan menjadi epidemi di banyak negara berkembang^{2,55}. Data International Diabetes Federation (IDF) menunjukkan bahwa pada tahun 2017 proporsi orang yang mendapatkan DM2 meningkat di sebagian besar negara serta terdapat tren kenaikan penderita DM2 pada populasi yang lebih muda. Pada saat yang sama terdapat 4 juta kematian karena DM pada usia kurang dari 60 tahun di seluruh dunia. Jumlah orang dewasa (20-79 tahun) yang hidup dengan

menderita DM sekitar 425 juta. Angka penderita DM ini diperkirakan akan meningkat menjadi 629 juta pada tahun 2045⁵⁵. DMT2 merupakan yang paling sering terjadi dimana proporsinya mencapai 90%-95% dari semua pasien diabetes⁵⁶.

Penyakit DMT2 beserta komplikasinya telah menjadi masalah kesehatan yang sangat serius. Penderita DMT2 dengan komplikasi berupa penyakit kardiovaskuler dapat menjadi penyebab utama dari kejadian morbiditas dan mortalitas untuk pasien DMT2⁵⁷. Lebih dari 70% pasien dengan DMT2 meninggal karena komplikasi kardiovaskuler⁵⁸. Komplikasi juga dapat terjadi pada mata, ginjal, syaraf, jantung dan pembuluh darah⁵⁸. Penyakit DM yang di derita ibu pada masa kehamilan juga berdampak pada 1 dari 7 bayi yang dilahirkan dari ibu hamil yang menderita DM⁵⁵.

Penyakit DMT2 beserta komplikasinya juga dapat mempengaruhi status ekonomi masyarakat dan berdampak besar pada individu tersebut maupun keluarganya. Bahkan, berpengaruh besar pula terhadap sistem kesehatan dan negara, karena tidak hanya membutuhkan biaya pengobatan saja, melainkan juga biaya sosial dan hilangnya hari kerja atau produktivitas akibat sakit DM⁵⁷. Hal tersebut diperkuat dengan data global yang menunjukkan bahwa pada tahun 2010 setidaknya diperlukan 376 miliar dolar untuk menangani permasalahan DM dan diperkirakan akan meningkat sebesar 490 miliar dolar pada tahun 2030. Hal inilah yang menjadikan ancaman bagi ekonomi di negara-negara berkembang dengan ditambah adanya keterbatasan infrastruktur untuk perawatan DM⁵⁹. Menurut IDF 2017, sebanyak 12,5% dari pengeluaran orang dewasa digunakan untuk pengeluaran kesehatan karena DM⁵⁵.

Berdasarkan tren epidemi penyakit tidak menular di dunia, jumlah kasus DMT2 akan bertambah menjadi dua kalinya dalam setiap dekade berikutnya. Berdasarkan data IDF tahun 2011 menunjukkan bahwa terdapat 366 juta orang yang menderita DM dan diperkirakan pada tahun 2030 akan meningkat menjadi 552 juta orang dimana sebanyak 439 juta diantaranya menderita DMT2. Pada tahun 2011, CDC juga melaporkan bahwa kasus DM di Amerika Serikat mencapai 25,8 juta orang atau sebesar 7,8% dari populasi dan sebanyak 90% sampai dengan 95% diantaranya termasuk dalam DMT2. Hal yang sama dengan kejadian DM di Afrika dimana 90% diantaranya termasuk dalam DMT2⁶⁰. Prevalensi tersebut sangat tinggi jika dibandingkan dengan tahun 2002 dimana hanya ada 18 juta orang Amerika Serikat yang menderita DM⁶¹.

Dari semua penderita DM di dunia sebanyak 60% diantaranya adalah orang Asia⁸. Bahkan saat ini, tujuh dari sepuluh besar negara dengan jumlah penderita DM terbanyak adalah negara yang berpenghasilan rendah atau menengah, termasuk negara China, India, Brazil, Mexico, Indonesia, Mesir dan Pakistan. Berdasarkan data IDF, Indonesia dengan jumlah kasus yang sama, naik posisinya dari urutan ketujuh pada tahun 2015 menjadi urutan keenam pada tahun 2017 sebagai kasus DM tertinggi di dunia yaitu 10 juta orang⁵⁵. Sebanyak 4 dari 5 penderita DM tinggal di negara dengan ekonomi menengah dan rendah, dan 79% orang dewasa dengan DM ada di negara dengan ekonomi menengah dan rendah. Hanya satu dari dua penderita DM yang mengetahui kalau dirinya menderita DM⁵⁵.

Data dari Kementerian Kesehatan menunjukkan kenaikan prevalensi DM pada tahun 1980 hingga tahun 2018. Pusdatin melaporkan pada tahun 1980an prevalensi DM di Indonesia antara 1,5-2,3% dengan prevalensi di daerah

perdesaan lebih rendah. Angka tersebut meningkat, Riskesdas 2007 menunjukkan proporsi DMT2 di daerah perkotaan sebesar 5,7% naik menjadi 6,8% tahun 2013, sedangkan DMT2 di perdesaan sebesar 7% tahun 2013⁶². Proporsi nasional DM untuk usia di atas 15 tahun dengan diagnosis dokter tahun 2013 sebesar 6,9% dan pada tahun 2018 proporsi DM tersebut meningkat menjadi 8,6%. Riskesdas tahun 2018 menunjukkan prevalensi DM di Indonesia secara nasional sebesar 1,5% untuk semua kelompok umur. Prevalensi DM di Indonesia tahun 2018 berdasarkan pemeriksaan kadar gula darah pada penduduk usia lebih dari 15 tahun menurut kriteria American Diabetes Association (ADA) dan konsensus Perkeni 2015 sebesar 10,9%⁹. Peningkatan angka DM juga terjadi di daerah perkotaan menjadi 10,6% dan daerah perdesaan menjadi 11,2%⁹.

Riskesdas tahun 2013 juga menunjukkan bahwa prevalensi tertinggi DM dengan diagnosis oleh dokter terdapat di DI Yogyakarta (2,6%), DKI Jakarta (2,5%), Sulawesi Utara (2,4%) dan Kalimantan Timur (2,3%)⁶². Riskesdas 2018 menunjukkan DKI menjadi provinsi tertinggi prevalensi DM sebesar 3%, diikuti Kalimantan Timur, DI Yogyakarta dan Banten urutan ke 10⁹.

Salah satu provinsi di Indonesia dengan prevalensi DM tinggi yaitu Provinsi Banten. Hasil Riskesdas Provinsi Banten tahun 2013 menunjukkan bahwa Kota Cilegon (2,2%), merupakan kota tertinggi prevalensi penderita DM diikuti Tangerang sebesar 1,8% setelah kemudian diikuti oleh Kota Tangerang Selatan dengan prevalensi sebesar 1,7%. Ketiga wilayah tersebut merupakan kota dengan prevalensi DM yang berada di atas nilai nasional maupun daerah Provinsi Banten yang hanya mencapai 1,5% dan 1,3%⁶³. Berdasarkan 10 penyakit terbesar pada pasien rawat inap di Kota Tangerang Selatan juga

menunjukkan bahwa DMT2 selalu berada pada urutan kedua pada tahun 2014 dan 2016 ⁶⁴.

DM menjadi masalah penting dalam kesehatan masyarakat selain karena prevalensinya yang meningkat juga karena komplikasi penyakit dan dampaknya pada pembiayaan pelayanan kesehatan yang besar. Diperkirakan sekitar 20-30% penderita DMT2 akan menderita nefropati diabetik yang kemungkinan akhirnya menjadi kondisi gagal ginjal⁶⁵. DM telah menjadi penyebab peningkatan End Stage Renal Disease (ESRD) secara signifikan. Dalam program Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) pembiayaan kesehatan untuk gagal ginjal kronis dijamin sepenuhnya. Hasil penelitian di RS Tipe B milik pemerintah dan RS Tipe C milik swasta menunjukkan rata-rata biaya satu bulan haemodialisis (HD) di RS B Rp 6.149.285 dan di RS C Rp 8.162.077 pada tahun 2016 ⁶⁶.

Masalah DM selama ini selalu dikaitkan dengan faktor genetik, aktivitas fisik dan pola makan ^{11-13,67}. Namun demikian selain masalah genetik, masalah pola makan atau perilaku makan dan aktivitas fisik, kemungkinan lingkungan sebagai penyebab atau faktor risiko masalah DMT2 juga perlu mendapat perhatian. Kelebihan berat badan dan obesitas diestimasikan bertanggung jawab terhadap 70% kejadian DMT2 (DM) ¹⁴ sedangkan 30% penyebab lainnya masih belum dapat dipastikan ¹⁵. Ada dukungan terhadap hipotesis "developmental obesogen", yang menunjukkan bahwa paparan kimia dapat meningkatkan risiko obesitas dengan mengubah diferensiasi adiposit atau pengembangan lingkungan saraf yang mengatur perilaku makan ¹⁶.

Literatur yang ada mengidentifikasi keterkaitan antara beberapa eksposur lingkungan *phthalate* yang terkandung dalam bahan-bahan plastik

dengan DMT2⁶⁸. Paparan *phthalate* dari lingkungan sangat bervariasi menurut dosis atau lama paparan, frekuensi paparan, dan kontinuitas paparan. Sumber paparan *phthalate* ini sangat beragam. Selain ditemukan dalam berbagai bahan plastik juga ditemukan sebagai bahan kimia campuran obat^{69,70} dan bahan kimia untuk kosmetik perawatan diri juga parfum²³.

Banyak literatur mendukung plausibilitas bahan kimia lingkungan tertentu yang bertindak sebagai "obesogens" atau agen diabetes. Berdasarkan hubungan kausalitas epidemiologi, pada beberapa kasus ditemukan konsistensi mekanisme kerja bahan kimia pada DMT2. Penelitian tentang jenis paparan kimia lingkungan yang dapat mempengaruhi tingkat obesitas dan DM masih sedikit¹⁵.

Phthalate merupakan paparan kimia lingkungan yang toksik dan banyak memberikan efek pada kesehatan manusia, seperti obesitas, thyroiditis, infertilitas, rendahnya IQ, alergi, kemampuan jarak pandang, dan osteoporosis^{14,26,71-79}. Peran *phthalate* sebagai plastisizer menyebabkan paparan kimia ini mudah ditransmisi dalam interaksi manusia terhadap segala macam bahan yang mengandung plastik. Amerika dan Eropa saat ini telah melarang penggunaan DEHP dalam berbagai bentuk dan beralih ke DINP dikarenakan toksisitasnya lebih rendah. Di Asia DEHP merupakan *phthalate* yang masih dominan diproduksi terutama oleh Negara Cina⁸⁰. Indonesia merupakan negara yang banyak mengimpor barang dari Cina dalam berbagai produk yang mengandung DEHP ataupun metabolit turunannya sehingga kemungkinan paparan terhadap zat toksik ini lebih umum ditemukan.

B. Rumusan Masalah

Peningkatan prevalensi DMT2 menjadi masalah kesehatan masyarakat mengingat dampaknya terkait komplikasi berbagai penyakit dan besarnya pembiayaan kesehatan yang diakibatkannya. Kota Tangerang Selatan memiliki prevalensi DM 1,7% merupakan yang tertinggi dibanding di Kabupaten/Kota lain berdasarkan Riset Kesehatan Dasar 2013⁶³. RSUD Kota Tangerang Selatan adalah rumah sakit yang memiliki Poliklinik Diabetes Center yang mulai beroperasi pada tahun 2017. Pembukaan poliklinik khusus DM ini karena 60% pasien yang berobat di Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Kota Tangerang Selatan merupakan penderita DM. Data jumlah pasien DM yang berkunjung ke Poliklinik Diabetic Centre sampai Januari-Juni 2019 sebanyak 322 orang.

Selain faktor status gizi, riwayat keluarga, pola makan, dan aktivitas fisik, faktor risiko yang dilaporkan, Kemenkes RI belum mempertimbangkan pajanan bahan kimia lingkungan sebagai salah satu faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian DMT2. *Phthalate* merupakan bahan kimia yang banyak digunakan dalam peralatan atau bahan yang sering digunakan sehari-hari oleh masyarakat luas seperti wadah makanan dan minuman⁶⁸, parfum dan *personal care*²³. Ketiadaan literatur pada jurnal-jurnal di Indonesia mengenai bahan kimia lingkungan *phthalate* dan DMT2 menunjukkan belum adanya penelitian terkait di Indonesia. Khususnya secara *local specific* di Kota Tangerang Selatan yang memiliki perbedaan ras, perbedaan karakteristik dan perbedaan perilaku yang dapat mengindikasikan perbedaan risiko antara pajanan *phthalate* dan kejadian DMT2. Berdasarkan data informasi dari berbagai laboratorium di Indonesia pemeriksaan mengenai *phthalate* pada spesimen manusia seperti dalam darah

atau urin manusia di Indonesia belum pernah dilakukan. Oleh karena itu dipandang penting untuk membuktikan *phthalate* sebagai faktor risiko DMT2.

Berdasarkan latar belakang dan perumusan masalah, dapat dirumuskan masalah penelitian dalam bentuk pertanyaan penelitian “Apakah pajanan *phthalate* merupakan faktor risiko kejadian DMT2?”

Dengan pembatasan masalah tersebut maka rumusan masalah yang disusun adalah :

1. Apakah kadar *phthalate* urin pada kelompok kasus lebih besar dibanding kelompok kontrol?
2. Apakah pajanan *phthalate* merupakan FR kejadian DMT2?
3. Dengan mengendalikan variable perancu, apakah pajanan *phthalate* merupakan FR kejadian DMT2?

C. Keaslian Penelitian

Penelitian mengenai *phthalate* sebagai faktor risiko DMT2 di Indonesia belum pernah dilakukan sebelumnya. Beberapa penelitian di luar negeri mengenai *phthalate* dan dampaknya pada kesehatan manusia telah dilakukan^{14,26,71–79}. Dibandingkan dengan penelitian sejenis di luar negeri, penelitian ini juga berbeda, karena dilakukan di populasi penduduk Indonesia yang berbeda ras, lingkungan maupun perilakunya. Berikut ini adalah penelitian di luar negeri yang sudah dilakukan mengenai *phthalate*.

Tabel 1.1.
Keaslian Penelitian

No	Judul	Nama Peneliti, Jurnal, Tahun	Desain Studi, Lokasi, Responden, Variabel	Hasil
A. DMT2				
1	<i>Circulating Levels of Phthalate Metabolites are Associated with Prevalent Diabetes in the Elderly</i>	Lind, P.M., Zethelius, B. & Lind, L., 2012.. <i>Diabetes care</i>	Cross Sectional Swedia Responden: 1.016 subjek, berusia 70 tahun yang terlibat dalam Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors Study Variabel: 4 phthalat, MEP, MMP, MiBP, MEHP di serum responden Fasting plasma glucose > 7,0 mmol/L	Kadar MEP, MMP, MiBP signifikan dengan peningkatan prevalensi DMT2 pada usia 70 tahun. Pada uji regresi logistic kadar MEP dengan mempertimbangkan jenis kelamin sebagai variable perancu berhubungan dengan DM (OR(95%CI):1,30(1,00-1,69), p=0,049. Setelah di analisis menurut variable perancu lainnya, hanya MiBP yang berhubungan dengan DM (OR(95%CI):1,30(1,10-1,55) p=0,003. Kadar phthalate yang dianalisis berasal dari sampel darah yang telah disimpan 5-8 tahun sebelumnya. Kadar phthalate serum lebih cepat berubah dari pada kadar phthalate urin.
2	<i>Endocrine-disrupting chemicals, risk of type 2 diabetes, and diabetes-related metabolic traits: A</i>	Song, Y. et al., 2016. <i>Journal of Diabetes</i>	Sistematic Review MEDLINE	Semua variabel berhubungan dengan DMT2. Endocrin disrupted chemicals (EDC) persisten dan non-persisten dapat memengaruhi risiko DMT2. Ada kebutuhan mendesak untuk penyelidikan lebih lanjut EDC, terutama

No	Judul	Nama Peneliti, Jurnal, Tahun	Desain Studi, Lokasi, Responden, Variabel	Hasil
	<i>systematic review and meta-analysis</i> ⁸¹		Responden: 41 Cross sectional studi dan 8 prospektif study termasuk dalam analisis Variabel: dioxins, PCBs, dan chlorinated pesticides, diukur melalui serum BPA dan <i>phthalates</i> diukur melalui urin	yang tidak persisten, dan risiko DMT2 dalam studi prospektif besar.
3	<i>Association of Urinary Concentrations of Bisphenol A and Phthalate Metabolites with Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Investigation in the Nurses' Health Study (NHS) and NHSII Cohorts</i> ⁸²	Sun, Q. et al., 2014.. <i>Environmental Health Perspectives</i>	Cross sectional Amerika Responden: 971 kejadian DMT2 pasangan kontrol kasus dari Nurses 'Health Study (NHS) (usia rata-rata, 65,6 tahun) dan NHSII (usia rata-rata, 45,6 tahun) Variabel: BPA dan delapan metabolit <i>phthalate</i> utama	Pajanan BPA dan <i>phthalate</i> dapat dikaitkan dengan risiko DMT2 di antara wanita paruh baya, tetapi tidak pada yang lebih tua. Saran untuk penelitian lanjutan idealnya dengan beberapa sampel urin dikumpulkan secara prospektif untuk meningkatkan pengukuran pajanan ini dengan waktu paruh pendek.
4	<i>Mediation analysis for the relationship between urinary phthalate metabolites</i>	Li, et al, 2019 <i>Environmental International</i>	Case control Jeddah, Saudi Arabia	Terdapat asosiasi antara pajanan <i>phthalates</i> dan stres oksidatif dengan diagnosis DMT2.

No	Judul	Nama Peneliti, Jurnal, Tahun	Desain Studi, Lokasi, Responden, Variabel	Hasil
	<i>and type 2 diabetes via oxidative stress in a population in Jeddah, Saudi Arabia</i> ⁸³		<p>Responden: analisis metabolit urin dengan 101 responden yang terdiri dari 54 kasus (DMT2) dan 47 kontrol sedangkan analisis biomarker stres oksidatif dengan 92 responden yang terdiri dari 52 kasus DMT2 dan 40 kontrol. Rentang usia responden yaitu 28-68 tahun.</p> <p>Variabel: Dua puluh metabolit <i>phthalate</i> diukur, yang terdiri dari <i>phthalic acid</i> (PA), rendah (LMW: mMP, mEP, mBP, mIBP, mIPrP, mPeP) dan tinggi (HMW: mEHP, mECPP, mEHHP, mEOHP, mCMHP, mCPP, mCHP, mBzP, mHxP, mHpP, mOP, mINP, mIDP)</p>	
5	<i>Relationship between urinary phthalate metabolites and diabetes: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) cycle 3 (2015–2017)</i> ⁸⁴	Nam, et al, 2020, Annals of Occupational and Environmental Medicine	<p>Cross Sectional Korea</p> <p>Responden: 3781 responden (1.648 laki-laki dan 2.133 perempuan) yang berpartisipasi dalam Survey Nasional Kesehatan Lingkungan Korea</p>	Semakin tinggi metabolit <i>phthalate</i> semakin tinggi prevalensi diabetes. Berdasarkan kuartil 1 dari setiap metabolit OR untuk DEHP, MEHHP, MEOHP, MECCP, MnBP, MBzP, MCPP secara signifikan lebih tinggi pada pria. Sedangkan OR untuk DEHP (kuartil ke 2, 3 dan 4), MEHHP (kuartil ke 2, 3, dan 4), MEOHP (kuartil 4), MECCP (kuartil

No	Judul	Nama Peneliti, Jurnal, Tahun	Desain Studi, Lokasi, Responden, Variabel	Hasil
			(KoNEHS) dengan usia 19 tahun ke atas. Variabel: variabel sosiodemografi, jenis kelamin, Indeks Massa Tubuh (IMT), tingkat pendidikan, status perkawinan, tingkat ekonomi, metabolit <i>phthalate</i> pada urin (DEHP, MEHHP, MEOHP, MECCP, MnBP, MR7P, MCOP, MCNP, MCPP)	4), MBzP (kuartil 4), dan MCPP (kuartil 3) secara signifikan lebih tinggi pada wanita.
6	<i>Sex Differences in the Association of Urinary Concentrations of Phthalates Metabolites with Self-Reported Diabetes and Cardiovascular Diseases in Shanghai Adults</i> ⁸⁵	Dong, et al, 2017, International Journal of Environmental Research and Public Health	Cross Sectional Shanghai Responden: 2330 responden berusia > 18 tahun. Variabel: 10 metabolit <i>phthalate</i> (MMP, MEP, MnBP, MiBP, MBzP, MEHP, MEOHP, MEHHP, MECPP, MCMHMP.	Kadar MEOHP (nilai p=0,013), MEHHP (nilai p=0,044), dan MECPP (nilai p=0,010) pada urin memiliki asosiasi positif dengan kejadian DMT2.
7	<i>Urinary Phthalate Metabolite Concentrations and Diabetes among Women in the National</i>	Todd, et al, 2012, Environmental Health Perspectives	Cross Sectional Amerika	Kadar MnBP, MiBP, MBzP, MCPP, dan DEHP berhubungan dengan kejadian diabetes pada wanita.

No	Judul	Nama Peneliti, Jurnal, Tahun	Desain Studi, Lokasi, Responden, Variabel	Hasil
	<i>Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001–2008</i> ⁸⁶		<p>Responden: 5000 responden berusia 20-79 tahun.</p> <p>Variabel: Metabolit <i>phthalate</i> (MEP, MnBP, MiBP, MBzP, MCPP, jumlah molar metabolit DEHP/MEHP, MEHHP, dan MEOHP).</p> <p>Variabel Kovariat: usia, ras/etnis, tingkat pendidikan, status kemiskinan, waktu puasa, total kalori, asupan lemak total, Indeks Massa Tubuh (IMT), lingkar pinggang.</p>	
8	<i>Phthalate exposure associated with self-reported diabetes among Mexican women</i> ⁸⁷	Svensson, et al, 2011, Environmental Research	<p>Cross sectional</p> <p>Mexico</p> <p>Responden: 221 perempuan sehat yang memiliki kesesuaian usia (+/- 5 tahun) dan wilayah tempat tinggal.</p> <p>Variabel: 9 Metabolit <i>phthalate</i> (MEP, MBP, MiBP, MBzP, MEHP, MEHHP, MEOHP, MECPP, MCPP), IMT, lingkar pinggang, rasio pinggang/pinggul, usia, pendidikan.</p>	<p>Responden dengan diabetes secara signifikan memiliki konsentrasi metabolit <i>phthalate</i> yang lebih tinggi (MEHHP, MEOHP, MECPP) dibandingkan dengan responden yang tidak diabetes. Analisis statistik dengan regresi linier dengan perbandingan kuartil. Hasil menunjukkan signifikansi yang sangat tipis dengan diabetes yaitu MEHHP (OR(T3 vs. T1)=2.66; 95% CI: 0.97-7.33; p trend =0.063) dan MEOHP (OR(T3 vs. T1)=2.27; 95% CI; 0.90-5.75; P trend=0.079) setelah diadjust variable</p>

No	Judul	Nama Peneliti, Jurnal, Tahun	Desain Studi, Lokasi, Responden, Variabel	Hasil
				perancu. Evaluasi pada kadar phthalate urin. Status diabetes dinyatakan dengan self report.
9	<i>The associations between phthalate exposure and insulin resistance, β-cell function and blood glucose control in a population-based ample⁸⁸</i>	Dales, et al, 2018, Science of the Total Environment	Cross Sectional Kanada Responden: 4437 responden yang berusia 12-79 tahun. Variabel: 6 metabolit <i>phthalate</i> (MnBP, MiBP, MBzP, MCP, MEP, Jumlah molar metabolit DEHP/MEHP, MEHHP, dan MEOHP).	Lima dari enam metabolit <i>phthalate</i> (MnBP, MiBP, MBzP, MCP, MEP) berhubungan dengan peningkatan HbA1C. Hanya MEP yang secara statistik tidak berhubungan secara signifikan, meskipun konsentrasi urinya adalah yang terbesar dari keenam metabolit <i>phthalate</i> yang digunakan dalam penelitian.
10	<i>Diethylhexyl Phthalates Is Associated with Insulin Resistance via Oxidative Stress in the Elderly: A Panel Study⁸⁹</i>	Kim, et al, 2013, Plos One	Cross Sectional Korea Responden: 560 responden berusia ≥ 60 tahun. Variabel: MEHHP dan MEOHP sebagai metabolit DEHP, MnBP sebagai metabolit DBP, kadar Malondialdehyde (MDA) sebagai biomarker stres oksidatif	Peningkatan DEHP secara signifikan dikaitkan dengan kadar MDA (nilai $P=0,001$) dan peningkatan MDA juga secara signifikan berhubungan dengan glukosa dan indeks HOMA (nilai $P=0,036$ dan $0,049$). Hubungan antara indeks MDA dan resistensi insulin hanya ditemukan pada responden dengan riwayat DM, namun tidak terdapat perbedaan antara MDA dan resistensi

No	Judul	Nama Peneliti, Jurnal, Tahun	Desain Studi, Lokasi, Responden, Variabel	Hasil
				insulin pada responden laki-laki dan perempuan.
11	<i>Urinary phthalate metabolites are associated with insulin resistance in obese subjects</i> ⁹⁰	Dirinck, et al, 2015, Environmental Research.	Cross Sectional Belgia Responden: 123 responden dewasa dengan obesitas tanpa diketahui sejarah DMT2 atau tidak. Variabel: Komposisi tubuh, tingkat aktivitas fisik, penggunaan obat saat ini, perilaku merokok, pengambilan sampel urin dan darah, metabolit <i>phthalate</i> (MMP, MCP, MEP, 5Cx-MEPP, 5HO-MEHP, MiBP, 5Oxo-MEHP, MnBP, MBzP, MEHP) yang disesuaikan dengan pengenceran urin berdasarkan kadar kreatinin.	Analisis regresi tidak mengidentifikasi metabolit <i>phthalate</i> apa pun secara signifikan terkait dengan glukosa puasa yang memperkirakan HOMA-IR atau HOMA-B, tetapi MEP secara signifikan terkait dengan HOMA-IR dalam beberapa model yang disesuaikan.
B Obesitas				
12	<i>Longitudinal associations of phthalate exposures during childhood and body size</i>	Deierlein, A.L. et al., <i>Epidemiology.</i>	Cross sectional The Breast Cancer and Environment Research Program di Amerika	<i>Phthalate</i> dengan berat molekul rendah secara positif terkait dengan peningkatan BMI dan lingkaran pinggang anak perempuan

No	Judul	Nama Peneliti, Jurnal, Tahun	Desain Studi, Lokasi, Responden, Variabel	Hasil
	<i>measurements in young girls</i> ²⁶	2016	Responden: 1,239 anak perempuan usia 6-8 years tahun program 2004-2007. Variabel: Exposures <i>phthalate</i> diukur dari konsentrasi creatinine-corrected di urin yang memiliki metabolit dengan berat molekul rendah.	
13	<i>Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies</i> ⁹¹ .	Hatch, E.E. et al., <i>International journal of andrology</i> 2010	Cross sectional Boston Amerika Responden: usia 15-59 tahun Variabel: 6 <i>phthalate</i>	Asosiasi positif antara BMI dan WC di antara pria dewasa untuk sebagian besar metabolit <i>phthalate</i> MEP, MBP, MBzP, MEHP
14	<i>Di-(2-ethylhexyl) phthalate metabolites in urine show age-related changes and associations with adiposity and parameters of insulin sensitivity in childhood</i> ⁹²	Smerieri, A. et al., 2015. <i>PLoS ONE</i>	Casus Control Itali Responden: 41 obese dan 31 berat badan normal anak usia 12 tahun Variabel:	Perubahan dalam metabolit urin berhubungan dengan usia, tinggi dan berat badan, lingkaran pinggang dan rasio pinggang terhadap tinggi, dan distribusi lemak. Selain itu, hubungan yang jelas pada subjek yang obesitas dan berat badan normal terdeteksi di antara MEHP, merupakan produk oksidasi dan pengukuran sensitivitas insulin.

No	Judul	Nama Peneliti, Jurnal, Tahun	Desain Studi, Lokasi, Responden, Variabel	Hasil
			DEHP metabolites (MEHP, 6-OH-MEHP, 5-oxo-MEHP, 5-OH-MEHP, and 5-CX-MEHP), were measured in urine by RP-HPLC-ESI-MS. usia, tinggi dan berat badan, lingkar pinggang dan rasio pinggang terhadap tinggi, dan distribusi lemak	Kesimpulan Masih harus dijelaskan apakah pajanan <i>phthalate</i> , sebenarnya merupakan faktor risiko atau jika kemampuan tubuh untuk memetabolisme <i>phthalate</i> sebenarnya adalah titik kunci.
15	<i>Associations between phthalate metabolite urinary concentrations and body size measures in New York City children</i> ⁹³	Teitelbaum, S.L. et al., 2012.. <i>Environmental Research</i>	Prospektif New York Amerika Responden: 387 anak-anak hispanik dan kulit hitam, New York City yang berusia antara enam dan delapan tahun pada pendaftaran kohort (2004-2007). Konsentrasi sembilan metabolit <i>phthalate</i> kemih: monoethyl (MEP); mono-n-butyl (MBP); mono- (3-carboxypropyl) (MCP); monobenzyl (MBzP); mono-isobutyl (MiBP); mono-(2-ethylhexyl) (MEHP); mono- (2-ethyl-5-oxohexyl) (MEOHP); mono-(2-ethyl-5-carboxypentyl) (MECPP);	Ada hubungan dose respon monoethyl <i>phthalate</i> dan jumlah <i>phthalate</i> dengan berat molekul rendah dan indeks massa tubuh dan lingkar pinggang di antara anak-anak yang kelebihan berat badan.

No	Judul	Nama Peneliti, Jurnal, Tahun	Desain Studi, Lokasi, Responden, Variabel	Hasil
			<p>dan mono- (2-ethyl-5-hydroxyhexyl) <i>phthalate</i> (MEHHP)</p> <p>jumlah molar dari metabolit <i>phthalate</i> berat molekul rendah (MWP rendah: MEP, MBP dan MiBP)</p> <p>metabolit <i>phthalate</i> berat molekul tinggi (MWP tinggi: MECPP: MECPP, MEHHP, MEOHP, MEHP dan MBzP) dan empat di- (2-ethylhexyl) <i>phthalate</i> (DEHP) metabolit (ΣDEHP: MEHP, MEHHP, MEOHP, MECPP)</p> <p>antropometri, termasuk indeks massa tubuh dan lingkar pinggang</p> <p>Hubungan antara konsentrasi metabolit awal dan karakteristik ukuran tubuh yang diperoleh satu tahun kemudian diperiksa dengan menggunakan rata-rata geometrik yang disesuaikan multivariat untuk setiap karakteristik ukuran tubuh dengan kontinu dan kategori konsentrasi metabolit <i>phthalate</i>. Analisis bertingkat berdasarkan</p>	

No	Judul	Nama Peneliti, Jurnal, Tahun	Desain Studi, Lokasi, Responden, Variabel	Hasil
			ukuran tubuh (usia / jenis kelamin) dilakukan.	
16	<i>Urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites and weight change: a prospective investigation in US women</i> ⁹⁴	Song, Y. et al., 2014. <i>International Journal of Obesity</i>	Prospective case-control study Amerika Responden: 977 participants provided first-morning-void urine samples in 1996-2002 yang terlibat dalam the Nurses' Health Study (NHS) and NHSII. Variabel: BPA dan 9 <i>phthalate</i> metabolites diukur menggunakan liquid chromatography-mass spectrometry dari sampel urin	Konsentrasi BPA urinarius dan metabolit <i>phthalate</i> individu tertentu dikaitkan dengan sedikit kenaikan berat badan dengan cara dosis-respons. Data ini konsisten dengan peran potensial BPA dan <i>phthalate</i> dalam obesitas, meskipun lebih banyak data prospektif diperlukan untuk menguatkan pengamatan ini.
17	<i>Prenatal phthalate exposures and body mass index among 4-to 7-year-old children a pooled analysis.</i> ⁹⁵	Buckley JP, Engel SM, Braun JM, Whyatt RM, Daniels JL, Mendez MA, et al. <i>Epidemiology</i> . 2016	Kohort prospektif Amerika Responden: 707 anak-anak dari tiga studi yang terdaftar di AS antara tahun 1998 dan 2006 Variabel: konsentrasi metabolit <i>phthalate</i> urin ibu diukur selama	Konsentrasi mono-3-karboksi propil <i>phthalate</i> secara positif terkait dengan status kelebihan berat badan / obesitas pada anak-anak (rasio odds [interval kredibel 95%] = 2,1 [1,2, 4,0]) tetapi tidak dengan skor BMI z ($\beta = -0,02 [-0,15, 0,11]$).

No	Judul	Nama Peneliti, Jurnal, Tahun	Desain Studi, Lokasi, Responden, Variabel	Hasil
			kehamilan, ukuran berat dan tinggi badan pada usia 4 hingga 7 tahun.	Tidak teramati bukti efek obesogenik untuk metabolit lain.
			Skor BMI standar usia dan jenis kelamin dan mengklasifikasikan anak-anak dengan persentase BMI ≥ 85 sebagai kelebihan berat badan / obesitas.	Konsentrasi monoethyl <i>phthalate</i> dan penjumlahan di- (2-ethylhexyl) <i>phthalate</i> (β DEHP) berbanding terbalik dengan skor BMI z di antara anak perempuan (monoethyl <i>phthalate</i> beta = .10,14 [.20,28 [-0,28, 0,00]; β DEHP beta = -0.12 [-0.27, 0.02]).
			Konsentrasi metabolit log <i>phthalate</i> alami dan skor BMI z dan kelebihan berat badan / obesitas.	Kesimpulan: Maternal urin mono-3-karboksipropil <i>phthalate</i> , metabolit spesifik beberapa <i>phthalate</i> , berhubungan positif dengan kegemukan / obesitas pada masa kanak-kanak.
				Metabolit dari dietil <i>phthalate</i> dan DEHP dikaitkan dengan BMI lebih rendah pada anak perempuan tetapi tidak pada anak laki-laki, menunjukkan bahwa pajanan prenatal mungkin memiliki efek dimorfik secara seksual pada perkembangan fisik.

No	Judul	Nama Peneliti, Jurnal, Tahun	Desain Studi, Lokasi, Responden, Variabel	Hasil
18	<i>Association between some endocrine-disrupting chemicals and childhood obesity in biological samples of young girls: A cross-sectional study.</i> ⁹⁶	Choi J, Eom J, Kim J, Lee S, Kim Y. Environ Toxicol Pharmacol. 2014	Cross sectional Korea Responden: 58 kontrol (usia 6 - 12, 8,59 ± 1,23, BMI <85%), dan 69 obesitas (usia 6 - 14, 8,19 ± 1,53, 85% ≤ BMI) anak muda perempuan Korea tahun 2011. Variabel: 7 <i>phthalate</i> (MEP, DBP, MBP, DEHP, MEHP, PA dan MBzP), 2 alkylphenol (4-NP dan t-OP), bisphenol A dan 9 steroid endogen (DHT, epi-T, T, DHEA, A, P, E1, E2 dan E3) dari urin dan serum.	Asam ftat dalam urin dan MEP, DBP dan asam <i>phthalate</i> dalam serum menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik antara kelompok kontrol dan obesitas, senyawa-senyawa tersebut dianggap terkait dengan obesitas. Selain itu, DHEA dalam serum menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik antara kelompok obesitas dan kontrol. Disimpulkan bahwa DHEA dapat mempengaruhi perkembangan obesitas
19	<i>Association of prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and childhood BMI and obesity</i> ⁹⁷	Harley KG, Berger K, Rauch S, Kogut K, Claus Henn B, Calafat AM, et al. Pediatr Res. 2017	Cohort California, Amerika Responden: ibu yang berpartisipasi dalam studi kohort Pusat Penilaian Kesehatan Ibu dan Anak Salinas (CHAMACOS) (N = 345).	Peningkatan kemungkinan kelebihan berat badan / obesitas dengan masing-masing penggandaan konsentrasi DEP prenatal (rasio odds = 1,3; interval kepercayaan 95%: 1,1, 1,4), DBP (1,2; 1,0, 1,4), dan metabolit DEHP (1,3; 1,0, 1,6).

No	Judul	Nama Peneliti, Jurnal, Tahun	Desain Studi, Lokasi, Responden, Variabel	Hasil
			Variabel: konsentrasi urin dari 11 metabolit <i>phthalate</i> dikumpulkan dua kali selama kehamilan dari ibu, tinggi badan, berat badan, lingkar pinggang, dan persen lemak tubuh dinilai pada anak-anak mereka antara 5 dan 12 tahun.	Hasilnya serupa pada anak laki-laki dan perempuan kecuali untuk metabolit DBP dan metabolit non spesifik spesifik mono (3-karboksipropil) <i>phthalate</i> , yang menunjukkan hubungan positif hanya pada anak laki-laki. Dalam pajanan utero terhadap <i>phthalate</i> tertentu dikaitkan dengan peningkatan BMI dan risiko kelebihan berat badan / obesitas di masa kecil.
20	<i>Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies.</i> ⁹¹	Hatch EE, Nelson JW, Stahlhut RW, Webster TF. Int J Androl 2010	Cross sectional Massachusetts, Amerika Data sekunder NHNES: 4369 data MEP, MEHP, MBP, and MBzP dan 2286 data MEHHP dan MEOHP Variabel: <i>phthalate</i> BMI, WC	asosiasi positif antara BMI dan WC di antara pria dewasa untuk sebagian besar metabolit <i>phthalate</i>
21	<i>Changes in epidemiologic associations with different exposure metrics: A case study of phthalate exposure</i>	Christensen K, Sobus J, Phillips M, Blessinger T, Lorber M, Tan YM. Environ Int. 2014	Observasional Amerika Variabel: indeks massa tubuh (BMI) dan lingkar pinggang (WC)	Ukuran metrik pajanan/eksposur dapat menimbulkan bias signifikan dengan besar dan arah yang bervariasi dalam perhitungan asosiasi epidemiologis.

No	Judul	Nama Peneliti, Jurnal, Tahun	Desain Studi, Lokasi, Responden, Variabel	Hasil
	<i>associations with body mass index and waist circumference</i> ⁹⁸		ukuran metric exposure: molar laju ekskresi (nmol / mnt), jumlah molar (nmol), konsentrasi molar (nmol / mL, dengan dan tanpa penyesuaian model tambahan untuk kreatinin), kreatinin konsentrasi molar yang dikoreksi (nmol / g kreatinin), dan asupan <i>phthalate</i> harian yang direkonstruksi (nmol / kg / hari) dari data survey NHANES	
C	Lingkungan/Ekskresi <i>Phthalate</i>			
22	<i>Is supersize more than just too much food?</i> ¹⁵	Birnbaum, L.S. <i>Environmental health perspectives</i> 2012	Literature review Amerika Bahan kimia pencemar lingkungan	Tinjauan literatur yang dikumpulkan mendukung kemungkinan masuknya bahan kimia lingkungan tertentu yang bertindak sebagai "obesogen" atau agen diabetogenik
23	<i>Role of Environmental Chemicals in Diabetes and Obesity: A National Toxicology Program Workshop Review</i> ¹⁶ .	Thayer, K.A. et al., 2012. <i>Environmental Health Perspectives</i>	Review Literatur Amerika Literatur bahan kimia yang direview: arsenic, persistent organic pollutants, maternal smoking/nicotine,	Tinjauan literatur yang ada mengidentifikasi hubungan antara beberapa pajanan lingkungan dan diabetes tipe 2. Ada juga dukungan untuk hipotesis "perkembangan obesogen", yang

No	Judul	Nama Peneliti, Jurnal, Tahun	Desain Studi, Lokasi, Responden, Variabel	Hasil
			organotins, <i>phthalates</i> , bisphenol A, and pesticides	menunjukkan bahwa pajanan bahan kimia dapat meningkatkan risiko obesitas dengan mengubah diferensiasi adiposit atau pengembangan sirkuit saraf yang mengatur perilaku makan. Efeknya mungkin paling jelas ketika perkembangan pajanan dikombinasikan dengan konsumsi makanan tinggi kalori, tinggi karbohidrat, atau tinggi lemak di kemudian hari.

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya. Perbedaan penelitian ini dengan penelitian lainnya yaitu:

1. Penelitian ini belum pernah dilakukan sebelumnya khususnya di Indonesia yaitu memeriksa kadar *phthalate* di urin manusia dan juga belum pernah ada penelitian di Indonesia yang melihat dampak pajanan *phthalate* dalam urin manusia terhadap kejadian DMT2. Berdasarkan informasi dari berbagai laboratorium di Indonesia seperti BPOM Pusat dan BPOM Semarang, BBTPI Semarang, Saraswanti Bogor, Angler Surabaya, Akademi Kimia Analis Bogor, Sucofindo, Intertek Ciracas, Prodia dan Prodia Occupational Health International, pemeriksaan mengenai *phthalate* pada spesimen manusia seperti dalam darah atau urin manusia di Indonesia belum pernah dilakukan. Di Indonesia analisis laboratorium mengenai *phthalate* yang dilakukan oleh berbagai perusahaan hanya dilakukan pada benda padat terutama produk mainan yang akan diekspor. Penelitian terkait pemeriksaan MEP urin dan MEHHP urin khususnya di Indonesia untuk mendiagnosis DMT2, hingga penelitian ini dilakukan belum ditemukan di beberapa sumber literatur ternama di dunia seperti Direct Science, Pub Med, Plos One dan lainnya.
2. Dibandingkan dengan penelitian sejenis di luar negeri, penelitian ini juga berbeda karena dilakukan di populasi penduduk Indonesia, yang berbeda ras, lingkungan maupun perilakunya.
3. Desain penelitian dalam penelitian ini menggunakan desain *case control*;
4. Subyek penelitian ini orang dewasa sedangkan pada penelitian lain subyek penelitian pada bayi, anak-anak, remaja atau ibu hamil.

5. Variabel independen dalam penelitian ini adalah variabel faktor risiko *phthalate* (MEP dan MEHHP) melalui jalur pemajanan (dermal dan ingesti).
6. Variabel lain yang masuk dalam penelitian ini yaitu umur, jenis kelamin, pekerjaan, status gizi (obesitas), aktivitas fisik, pola makan, riwayat keluarga DMT2.

Phthalate merupakan bahan kimia lingkungan yang umum menjadi pajanan dalam banyak bentuk aktivitas manusia. Penelitian mengenai *phthalate* yang berdampak pada kesehatan belum pernah dilakukan di Indonesia. Tidak ditemukan literatur penelitian dari Indonesia yang terkait *phthalate* dan pemeriksaan laboratorium terkait penelitian ini baru dilakukan pada pengukuran konsentrasi *phthalate* pada air, bukan pada urin. Pemilihan urin sebagai media penilaian konsentrasi metabolit selain untuk menilai metabolisme bahan kimia tersebut dalam tubuh juga karena pemeriksaan konsentrasi metabolit dalam urin adalah pemeriksaan yang paling feasible. Jika pengambilan melalui serum darah lebih sulit dan mudah rusak sedangkan dengan keringat menjadi lebih lama dan kemungkinan tercemar bahan kimia *phthalate* dari luar tubuh lebih besar saat pengambilan sampelnya.

Peneliti juga berharap hasil penelitian ini dapat bermanfaat baik secara teoritis terhadap pengembangan keilmuan terkait bahan kimia plastik yang berdampak pada kesehatan maupun bermanfaat secara praktis untuk pengembangan peraturan yang melindungi masyarakat sebagai konsumen dari pajanan bahan kimia pencemar. Ketiadaan penelitian mengenai bahan kimia plastik di Indonesia khususnya secara *local specific* di Kota Tangerang Selatan yang memiliki perbedaan ras, perbedaan karakteristik dan perbedaan perilaku yang dapat mengindikasikan perbedaan risiko antara pajanan *phthalate* dan

kejadian DMT2 menjadi dasar bahwa hasil penelitian yang diperoleh dapat bermanfaat secara luas.

D. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pajanan *phthalate* sebagai faktor risiko kejadian DMT2.

2. Tujuan Khusus

Tujuan penelitian ini secara khusus yaitu untuk:

- a. Mengidentifikasi adanya kadar *phthalate* (MEP dan MEHHP) dalam urin penderita DMT2 dan bukan penderita DMT2.
- b. Mendeskripsikan kadar *phthalate* (MEP dan MEHHP), faktor umur, jenis kelamin, status gizi, riwayat keluarga, pola makan, aktivitas fisik, jalur pemajanan *phthalate* (dermal dan ingesti) pada penderita DMT2 dan bukan penderita DMT2.
- c. Mengevaluasi perbedaan kadar *phthalate* (MEP dan MEHHP) dalam urin penderita DMT2 dan bukan penderita DMT2.
- d. Membuktikan faktor umur, jenis kelamin, status gizi, riwayat keluarga, pola makan, dan aktivitas fisik sebagai faktor *confounding* pada pengaruh *phthalate* (MEP dan MEHHP) dan kejadian DMT2.
- e. Membuktikan pajanan *phthalate* (MEP dan MEHHP) melalui jalur pemajanan *phthalate* (dermal dan ingesti) lebih tinggi proporsinya pada penderita DMT2 dibandingkan pada bukan penderita DMT2.

E. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Pengembangan Ilmu

Menambah wawasan dan khazanah ilmu pengetahuan bagi akademisi, pemerhati dan peminat khususnya bidang kesehatan, serta menjadi rujukan untuk penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan *phthalate* dalam urin manusia serta dampaknya terhadap kesehatan.

2. Manfaat Subyek Penelitian dan Masyarakat

- a. Meningkatkan pengetahuan dan kewaspadaan masyarakat terhadap dampak kesehatan yang ditimbulkan oleh zat pencemar lingkungan khususnya *phthalate*;
- b. Sebagai masukan bagi masyarakat agar dapat mengurangi penggunaan bahan-bahan yang mengandung zat pencemar lingkungan khususnya *phthalate*.

3. Manfaat Pelayanan Kesehatan dan Instansi Terkait

Menjadi rujukan dan bahan evaluasi untuk pengambilan kebijakan yang berkaitan dengan penggunaan bahan-bahan yang mengandung *phthalate*. Menjadi pertimbangan bagi masyarakat untuk mengurangi pajanan *phthalate*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. DIABETES MELLITUS

1. Pengertian Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik yang dikarakteristikan dengan tingginya kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia) sebagai akibat dari defek sekresi insulin, defek kerja insulin, atau pun keduanya. Hiperglikemia kronis pada diabetes berhubungan dengan kegagalan, disfungsi atau kerusakan jangka panjang organ organ tubuh seperti jantung, pembuluh darah, ginjal, mata, dan syaraf^{99 100}. WHO juga menjelaskan pengertian mengenai DM. Istilah diabetes menunjukkan gangguan metabolisme yang ditandai dan ditentukan dengan adanya hiperglikemia tanpa pengobatan. Gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein, cacat dalam kedua aksi insulin dan sekresi insulin ataupun salah satunya merupakan aetio-heterogen dari DM. Retinopati, nefropati dan neuropati komplikasi lain merupakan dampak jangka panjang dari DM. Penyakit lain termasuk jantung, penyakit arteri dan serebrovaskular perifer, obesitas, katarak, dan disfungsi ereksi dapat lebih banyak terjadi pada penderita diabetes. Penderita DM memiliki risiko lebih tinggi untuk mendapatkan penyakit menular, seperti TBC⁵³.

DM atau disebut juga diabetes disebabkan oleh ketidakmampuan pankreas memproduksi insulin yang cukup atau tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang diproduksi sehingga mengakibatkan penyakit gangguan metabolik yang menahun. Insulin merupakan hormon yang mengatur keseimbangan kadar gula darah. Akibatnya

ketidakseimbangan kadar gula darah ini terjadi peningkatan konsentrasi glukosa di dalam darah (hiperglikemia)¹⁰¹. Seiring berjalannya waktu, kadar glukosa dalam darah yang tinggi akan menimbulkan kerusakan pada jaringan tubuh, sehingga menimbulkan komplikasi organ tubuh yang berbahaya¹⁰².

2. Klasifikasi DM

Menurut International Diabetes Federation (IDF), DM diklasifikasikan menjadi beberapa jenis, antara lain sebagai berikut:

a. DM Tipe 1

DM Tipe 1 disebabkan oleh reaksi autoimun yang ada di dalam tubuh yaitu pada saat sistem pertahanan tubuh menyerang sel β di pancreas yang merupakan produsen insulin¹⁰².

Penyakit DM tipe 1 bisa menyerang orang-orang dari segala usia, tetapi lebih sering terjadi pada anak-anak, sehingga bentuk diabetes ini sering disebut juga *juvenile diabetes*. Penderita DM Tipe 1 ini setiap hari memerlukan insulin kadar glukosa dalam darahnya dapat dikendalikan. Sebaliknya, penderita DM tipe 1 akan mati jika tanpa insulin. Oleh karena itu, bentuk diabetes ini memiliki nama lain *Insulin-Dependent DMT2 (IDDM)*¹⁰²

b. DMT2

DMT2 dikenal juga dengan istilah *adult-onset diabete/ Non Insulin-Dependent DMT2 (NIDDM)* (Tandra, 2017). DMT2 adalah jenis DM pada orang dewasa dan paling umum terjadi. Pada DMT2, tubuh mampu memproduksi insulin namun menjadi resisten sehingga insulin tidak efektif. Seiring berjalannya waktu, tingkat insulin yang diproduksi

kemudian tidak lagi mencukupi kebutuhan insulin yang diperlukan oleh tubuh. Baik resistensi maupun defisiensi insulin akan menyebabkan kadar glukosa dalam darah tinggi (hiperglikemia)¹⁰².

c. Diabetes Gestasional

Hiperglikemia yang pertama kali terdeteksi sewaktu masa kehamilan diklasifikasikan menjadi DM gestasional dan DM pada kehamilan. Wanita dengan kadar glukosa darah yang sedikit meningkat diklasifikasikan mempunyai diabetes gestasional. Sementara wanita dengan kadar glukosa darah yang tinggi diklasifikasikan mempunyai DM pada kehamilan¹⁰².

Diabetes gestasional cenderung terjadi pada minggu ke-24 kehamilan. Gejala hiperglikemia selama kehamilan jarang terjadi dan sulit dibedakan dari gejala kehamilan yang normal, namun bisa ditandai dengan adanya rasa haus yang berlebih dan sering buang air kecil. Wanita dengan hiperglikemia selama kehamilan mempunyai risiko lebih besar untuk terkena tekanan darah tinggi dan memiliki makrosomia fetal (bayi yang secara signifikan lebih besar dari rata-rata) serta sulit melakukan proses persalinan secara vaginal. Diabetes gestasional biasanya hilang dengan sendirinya setelah proses kelahiran. Namun, wanita yang mempunyai riwayat diabetes gestasional sebelumnya telah didiagnosis berisiko tinggi untuk terkena diabetes gestasional pada kehamilan berikutnya dan menderita DM2 di kemudian hari. Bayi yang lahir dari ibu dengan diabetes gestasional juga memiliki risiko lebih besar untuk terkena DM2 pada usia remaja. Pada tahun 2015, IDF juga

memperkirakan terdapat 1 dari 7 kelahiran bayi di dunia yang dipengaruhi oleh diabetes gestasional.¹⁰²

d. DMT2 Tipe Lain

Berbeda halnya dengan DM tipe 1, DMT2 dan diabetes gestasional yang dikategorikan ke dalam jenis diabetes utama, diabetes monogenik dan diabetes sekunder digolongkan ke dalam diabetes tipe lain. Berikut merupakan penjelasan dari kedua jenis diabetes tersebut, yaitu¹⁰² :

- 1) Diabetes monogenik merupakan bentuk diabetes yang disebabkan oleh adanya mutasi atau perubahan genetik. Sebagai contoh yaitu *Maturity-Onset Diabetes* pada remaja dan *Neonatal DMT2*. Prevalensi diabetes monogenik sekitar 4-13% sebagai penyebab DM pada anak-anak.
- 2) Diabetes sekunder merupakan bentuk diabetes akibat komplikasi dari penyakit lain, contohnya *syndrom cushing* atau akromegali yang merupakan penyakit gangguan hormon dan penyakit pada pankreas.

3. Gejala dan Diagnosis DM

Satu dari dua penderita DM tidak terdiagnosis⁵⁵. Penderita pada awalnya tidak menyadari juga tidak merasakan penyakit DM. Berikut merupakan gejala-gejala yang ditunjukkan oleh penderita DMT2, antara lain¹⁰³:

a. Keluhan klasik

- 2) Menjadi Kurus/Penurunan berat badan

Penderita mengeluhkan adanya penurunan berat tubuh yang berlangsung cepat dan sangat merasa lemah. Proses ini disebabkan karena glukosa dalam darah tidak dapat masuk ke dalam sel,

sehingga sel kekurangan energi untuk menghasilkan tenaga. Sumber tenaga terpaksa diambil dari cadangan sel lemak dan otot. Pada akhirnya, penderita kehilangan jaringan lemak dan otot dan menjadi kurus.

3) Banyak kencing (poliuria)

Sesuai dengan sifatnya, banyak kencing akan terjadi pada kadar glukosa darah yang tinggi. Penderita akan sangat terganggu karena sering kencing dan dalam jumlah banyak, khususnya saat malam hari. Pada dasarnya, gula yang berlebihan di dalam darah tidak dapat diserap lagi oleh ginjal, sehingga secara osmosis gula menarik air ke luar dari jaringan. Sehingga, banyak, penderita juga akan merasa dehidrasi atau kekurangan cairan, selain kencing yang menjadi sering.

4) Banyak minum (polidipsi)

Untuk mengatasi dehidrasi dan rasa haus yang ditimbulkannya, penderita akan banyak minum dan terus minum.

5) Banyak makan (polifagia)

Penyerapan kalori dari asupan yang dimakan, setelah dimetabolismekan menjadi glukosa tidak seluruhnya dapat diserap akibatnya penderita DM merasa selalu lapar

a. Gejala lain

1) Kesemutan atau gangguan saraf tepi

Kadar gula yang tinggi akan merusak dinding pembuluh darah dan mengganggu penyerapan nutrisi pada saraf yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan saraf. Kerusakan saraf sensoris ini, menimbulkan keluhan yang paling sering terasa yaitu kesemutan,

khususnya pada tangan dan kaki. Kemudian dapat juga muncul rasa nyeri pada anggota tubuh, lengan, kaki dan betis, terkadang muncul rasa seperti terbakar.

2) Mata buram atau gangguan penglihatan

Cairan dari dalam lensa mata ditarik oleh gula darah yang tinggi mengakibatkan lensa menjadi tipis. Penglihatan menjadi kabur dan mata mengalami kendala untuk fokus. Hal ini merupakan penyebab penderita DM sering berganti lensa kacamata karena gula darah tidak terkontrol dengan baik atau tidak stabil.

3) Kering dan gatal pada kulit

Gatal biasanya terjadi di daerah lipatan kulit seperti ketiak dan di bawah payudara atau daerah kemaluan. Keluhan juga pada timbulnya kulit yang terasa kering, luka yang lama sembuhnya dan adanya bisul. Luka yang sepele seperti lecet atau tertusuk peniti dapat terjadi. Luka yang sukar sembuh dan rasa gatal disebabkan adanya kerusakan dinding pembuluh darah sebagai akibat dari aliran darah yang tidak lancar pada kapiler (pembuluh darah kecil) yang menghambat penyembuhan luka juga adanya infeksi yang hebat, kuman atau jamur yang mudah tumbuh pada kondisi gula darah yang tinggi.

4) Keputihan

Keputihan dan gatal kadang-kadang merupakan satu-satunya gejala yang dirasakan dan merupakan keluhan yang sering ditemukan pada wanita.

5) Gusi merah dan bengkak

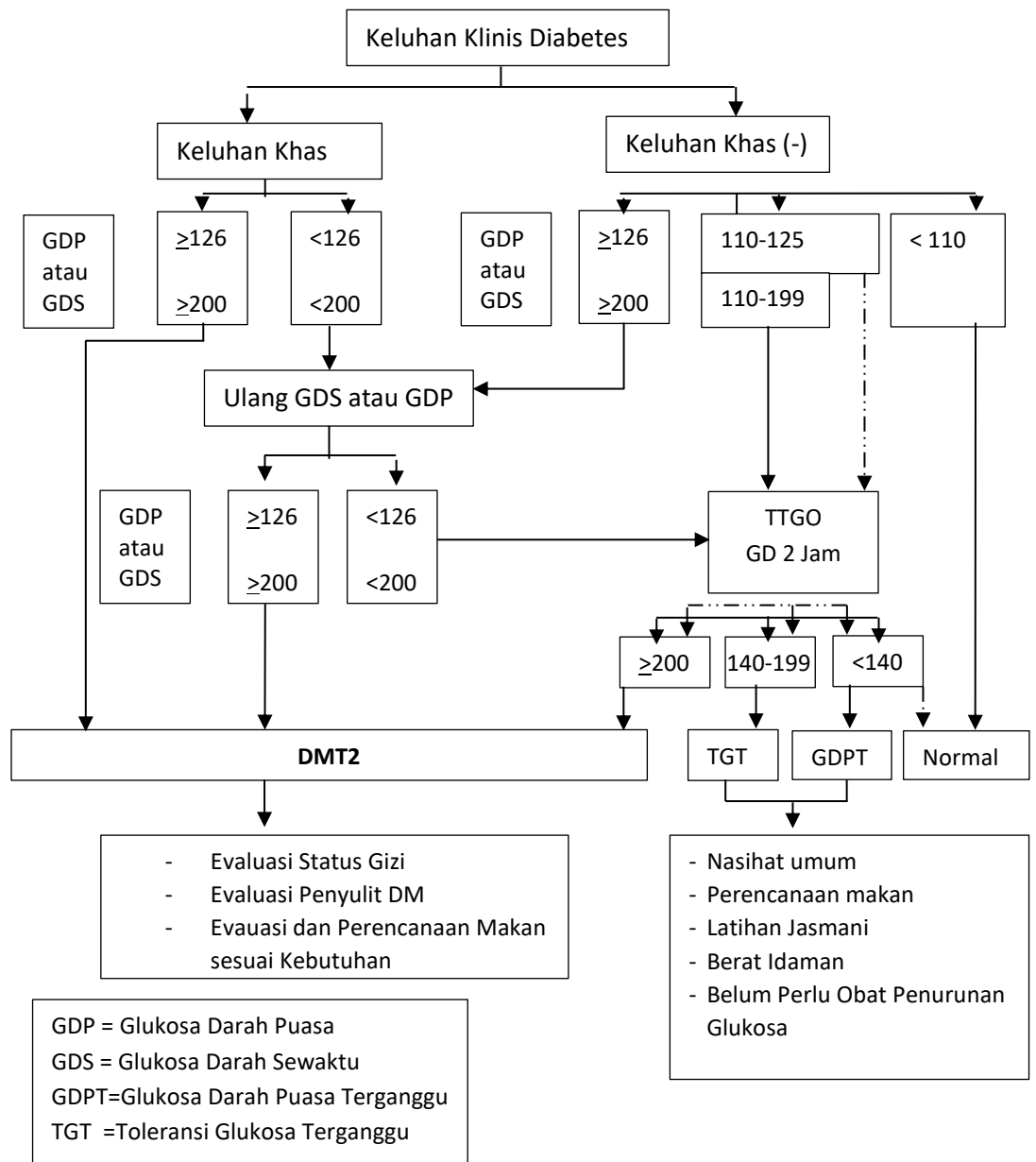
Gusi membesar dan menjadi merah, muncul infeksi, dan gigi tampak tidak rata dan mudah tanggal akibat kemampuan rongga mulut penderita menjadi lemah untuk melawan infeksi.

Diagnosis DM2 dapat ditegakkan dengan pemeriksaan berikut ini

53,103.

- a. HbA1c $\geq 6.5\%$ (≥ 48 mmol/mol)
- b. *Random plasma glucose* atau gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l)
- c. *Fasting plasma glucose* atau gula darah puasa ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/dl)
- d. OGTT 2-hour glucose in venous plasma ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l)

Menurut PERKENI, apabila ada gejala khas diabetes berupa poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas, maka diagnosis klinis DM2 ditegakkan. Adanya gejala khas dan diikuti dengan pemeriksaan Glukosa Darah Sewaktu (GDS) ≥ 200 mg/dl maka diagnosis DM2 sudah dapat ditegakkan. Pemeriksaan Glukosa Darah Puasa (GDP) ≥ 126 mg/dl dapat juga digunakan sebagai pedoman diagnosis DM2. Diagnosis DM untuk pasien tanpa gejala khas diabetes, hasil pemeriksaan glukosa darah abnormal satu kali saja belum cukup kuat, perlu pemeriksaan lebih lanjut yaitu dengan pemeriksaan GDP ≥ 126 mg/dl, GDS ≥ 200 mg/dl pada hari yang berbeda atau dengan hasil Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) ≥ 200 mg/dl. Skema alur penegakkan diagnosis diabetes dapat dilihat berikut ini⁹.



Gambar 2.1.
Alur Penegakan Diagnosis DM2 (PERKENI) ¹⁰⁴

Berikut merupakan kriteria diagnostik diabetes berdasarkan panduan PERKENI¹⁰⁴ dapat dilihat pada tabel berikut ini.

Tabel 2.1.
Kriteria Diagnostik Diabetes

TES	TAHAP DIABETES	TAHAP PREDIKSI
GDP	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl
TTGO	≥200 mg/dl	140-199 mg/dl

Keterangan :

- a. GDP diukur sesudah puasa malam, minimal selama 10 jam dan maksimal selama 12 jam;
- b. TTGO diukur sesudah puasa semalaman, lalu pasien diberikan cairan 75 gr glukosa untuk diminum dan diukur kembali setelah 2 jam kemudian.

Diagnosis DMT2 untuk menunjukkan kejadian DM dimasa lalu dapat menggunakan pemeriksaan HbA1c. Kondisi yang dapat menyebabkan pengukuran tingkat HbA1c yang tidak akurat¹⁰³:

- a. Varian hemoglobin (HbS, HbE, HbF, HbC, HbD, dan lainnya) sejauh mana distorsi tergantung pada metode untuk menentukan HbA1c
- b. Kondisi dengan peningkatan atau penurunan masa pakai eritrosit (anemia hemolitik, anemia defisiensi besi, pembentukan darah dalam konteks pengobatan anemia, penyakit hati, penyakit ginjal)
- c. Modifikasi kimia hemoglobin uraemia (carbamyated Hb), terapi jangka panjang dosis tinggi dengan asam asetilsalisilat (Hb asetat)
- d. Penghambatan glikasi (seperti: terapi jangka panjang dengan asam askorbat atau vitamin E) signifikansi klinis dari fenomena ini belum diteliti dengan baik
- e. Kehamilan

4. Faktor-faktor yang Mempengaruhi DMT2

Faktor yang dapat mempengaruhi DMT2 berasal dari manusia dan lingkungan

a. Faktor Manusia

1) Umur

Umur merupakan salah satu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi. Mayoritas penderita DM berusia di atas 40 tahun⁵⁵. Pada usia ini terdapat perubahan fungsi kerja organ tubuh baik perubahan-

perubahan biokimia, fisiologis dan anatomis. Perubahan awal dari tingkat sel, kemudian pada tingkat jaringan dan selanjutnya pada tingkat organ. Perubahan ini dapat mempengaruhi fungsi homeostasis. Sel β pankreas yang menghasilkan hormon insulin, sel-sel jaringan target yang menghasilkan glukosa, sistem saraf dan hormon lain yang mempengaruhi kadar glukosa merupakan komponen tubuh yang dapat mengalami perubahan.

2) Jenis Kelamin

Tidak ditemukan perbedaan prevalensi yang signifikan pada kejadian DM2 menurut gender¹⁰⁵. Laki-laki cenderung hidup lebih efektif dengan diabetes, lebih sedikit depresi dan kecemasan tetapi lebih banyak energi positif dan kesejahteraan yang lebih baik¹⁰⁶.

3) Pekerjaan

Aktivitas fisik seseorang dipengaruhi oleh pekerjaannya. Seseorang yang tidak bekerja cenderung rendah dalam aktivitas fisik akibatnya pergerakan anggota-anggota tubuh menjadi berkurang. Faktor ini memudahkan seseorang untuk mendapatkan penyakit DM2¹⁰⁷. Intensitas dan beban kerja yang lebih rendah pada pekerjaan tertentu juga berakibat seseorang berisiko lebih tinggi untuk mendapatkan DM2 daripada mereka dengan intensitas dan beban kerja yang lebih tinggi¹⁰⁸.

4) Tingkat Pendidikan

Karakteristik sosial ekonomi di lingkungan sekitar dapat mempengaruhi status kesehatan dan sosial ekonomi seseorang. Lingkungan sosial sekitar bisa mempengaruhi pola makan dan

aktivitas fisik seseorang melalui ketersediaan fasilitas umum seperti rekreasi, toko sembako, ketersediaan makanan sehat dan sumber daya pendidikan. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa sosial ekonomi baik individu maupun lingkungan sekitar berperan dalam perkembangan penyakit kronis, seperti DMT2 di mana sosioekonomi dengan tingkat pendidikan dan pendapatan yang rendah akan lebih berisiko untuk terjadinya DMT2 dibandingkan dengan mereka yang mempunyai sosial ekonomi yang lebih tinggi ¹⁰⁹.

5) Riwayat Penyakit Keluarga

Seseorang dengan riwayat TGT (140-199 mg/dL) atau GDPT (<140 mg/dL) juga disebut sebagai seseorang dengan gangguan intoleransi glukosa (prediabetes) yaitu tahap menuju DMT2. Kedua kondisi ini adalah faktor risiko mendapatkan DMT2 dan penyakit kardiovaskuler dimasa depan ¹¹⁰. Genetik berperan penting dalam kejadian DM.

6) Pola Makan/Asupan

Diantara faktor risiko dari DMT2 yaitu konsumsi makanan yang tidak seimbang dengan tinggi gula dan rendah serat. Pola makan yang seimbang yaitu dengan komposisi energi yang dihasilkan oleh karbohidrat, protein dan lemak, secara berurutan sebagai berikut 45-65% karbohidrat, 10-20% protein dan 20-25% lemak ¹¹¹. Jika asupan kalori yang masuk ke dalam tubuh berlebihan maka akan menyebabkan obesitas yang cenderung berdampak pada resistensi insulin dan intoleransi glukosa.

7) Status Gizi

Obesitas abdominal/sentral secara signifikan berhubungan dengan sindroma dismetabolik (dislipidemia, hiperglikemia, hipertensi), semua sindroma ini didasari oleh resistensi insulin. Lingkar perut menjadi indikator adanya obesitas abdominal. Hasil pengukuran lingkar perut >90 cm pada pria dan pada wanita >80 cm dikelompokkan sebagai obesitas abdominal¹¹². Rumus perhitungan indeks masa tubuh (IMT) adalah berat badan (kilogram) di bagi kuadrat tinggi badan (meter), rumus ini digunakan untuk mengukur status gizi dewasa (>18 tahun). Berikut ini adalah pedoman IMT yang digunakan untuk menentukan status gizi penduduk dewasa ¹¹²:

- a) Kategori kurus, $IMT < 18,5$
- b) Kategori normal, $IMT \geq 18,5 - < 24,9$
- c) Kategori BB lebih, $IMT \geq 25,0 - < 27,0$
- d) Kategori obesitas, $IMT \geq 27,0$

8) Aktivitas Fisik

Pada setiap langkah berjalan, ada serangkaian kontraksi otot, dan setiap kontraksi otot adalah AMP kinase atau PPAR-delta atau aktivator gamma. Ini adalah mekanisme aktivasi yang berfungsi sangat mirip dengan obat diabetes, dan setiap langkah adalah langkah sensitisasi insulin. Berjalan, bersepeda, berenang, berlari, menari atau apa pun yang dilakukan mewakili kontraksi otot yang merupakan sensitizer insulin langsung¹¹³.

b. Faktor Lingkungan

Faktor lingkungan yang dapat berhubungan dengan kejadian DM adalah bahan kimia lingkungan yang disebut dengan obesogen.

Phthalate termasuk dalam obesogen ini yang didapatkan dari udara, kontak kulit dan asupan. Pemaparan *phthalate* pada manusia dari faktor lingkungan tergantung kepada:

1) Dosis dan lama pemaparan

Phthalate ditetapkan sebagai salah satu bahan berbahaya dan beracun dengan kode D3067 dalam Peraturan Pemerintah RI Nomor 18 Tahun 1999 mengenai Pengelolaan Limbah Bahan Berbahaya dan Beracun¹¹⁴. Dosis *phthalate* yaitu lama pemaparan dan besar konsentrasi yang dapat menimbulkan efek berat dan berbahaya. Efek dose respon *phthalate* terlihat juga pada hasil penelitian⁹⁵.

2) Kelangsungan/kontinuitas pemaparan dan Frekuensi pemaparan

Waktu paruh yang pendek pada *phthalate* akan mempengaruhi konsentrasinya pada orang yang terpapar. Pemaparan yang terus menerus atau kontinyu akan menunjukkan adanya kondisi stabil terhadap pajanan⁹². Metabolisme *phthalate* yang cepat dalam tubuh dengan waktu paruh eliminasinya antara 3-18 hari berdampak pada akumulasi dalam tubuh yang tergantung besar pajanan yang diterima¹¹⁵. Metabolit DEHP memiliki waktu paruh kurang dari 24 jam^{92,116}. Efeknya terhadap kesehatan lebih besar dibanding pada pemaparan yang terputus atau intermitten.

Variabilitas temporal dalam pajanan *phthalate* dapat dihasilkan dari perubahan sumber pajanan, seperti diet dan penggunaan produk, serta dari variasi dalam metabolisme xenobiotik. Level pajanan individu dapat bergantung pada beberapa faktor, yaitu level dapat bervariasi selama periode waktu yang singkat, seperti level pajanan

harian. Faktor lain, pola aktivitas-waktu individu yang konsisten dari hari ke hari dan bulan ke bulan ditambah dengan konsentrasi *phthalate* lingkungan mikro yang stabil (atau konsentrasi stabil dalam makanan) dapat menyebabkan tingkat pajanan *phthalate* "pseudo-steady state" selama periode waktu yang lama¹¹⁵. Frekuensi pemaparan dapat diketahui dari seringnya kontak dengan bahan pajanan.

3) Jalur Pemaparan (cara kontak)

Phthalate dapat memasuki tubuh melalui inhalasi, ingesti, dan kontak kulit setiap hari¹¹⁷. Cara kontak dapat terjadi dari ingesti seperti melalui makanan, minuman, pengobatan oral, peralatan medis. Pemaparan melalui dermal dapat terjadi melalui penggunaan produk perawatan diri atau kosmetik. Pemaparan melalui inhalasi seperti, debu di dalam kendaraan, debu ruangan atau debu rumah tangga. Pemaparan pada anak melalui mainan dapat tertelan atau menempel di kulit.

Banyak produk perawatan pribadi dan kosmetik, seperti parfum, pelembab kulit, cat kuku, dan *eye shadow*, mungkin mengandung beberapa jenis *phthalate* (misalnya, DEP, DBP, DiBP) sebagai pelarut, fiksatif atau alcohol denaturant^{23,118}. Senyawa induk *phthalate* rantai pendek seperti DEP, DiBP, dan DEHP telah digunakan sebagai komponen kemasan makanan dan farmasi¹¹⁸⁻¹²⁰. Penggunaan *phthalate* lainnya termasuk lantai vinil (BBzP, DiNP, DiDP) dan perangkat tabung medis (DEHP). *Phthalate* tertentu (misalnya, DEHP dan DBP) terdapat di beberapa produk konsumen (misalnya, kosmetik dan mainan anak-anak) dan peralatan medis (misalnya, kantong penyimpanan darah)¹²⁰⁻¹²². DBP (dibutyl *phthalates*) digunakan

sebagai pelapis (enteric coating) beberapa macam obat termasuk mesalamine yaitu obat untuk radang usus besar yang akhirnya mengakibatkan pajanan DBP yang tinggi pada penderita¹²³. DBP dan DEP juga terdapat dalam suplemen diet dan pengobatan yang digunakan dalam bentuk dosis oral¹¹⁹.

- 4) Suhu, kelembaban, pertukaran udara, bahan bangunan dan perawatan dalam ruangan dilaporkan sebagai faktor penting yang mempengaruhi kadar ftalat di udara dan debu¹²⁴.

B. Phthalate

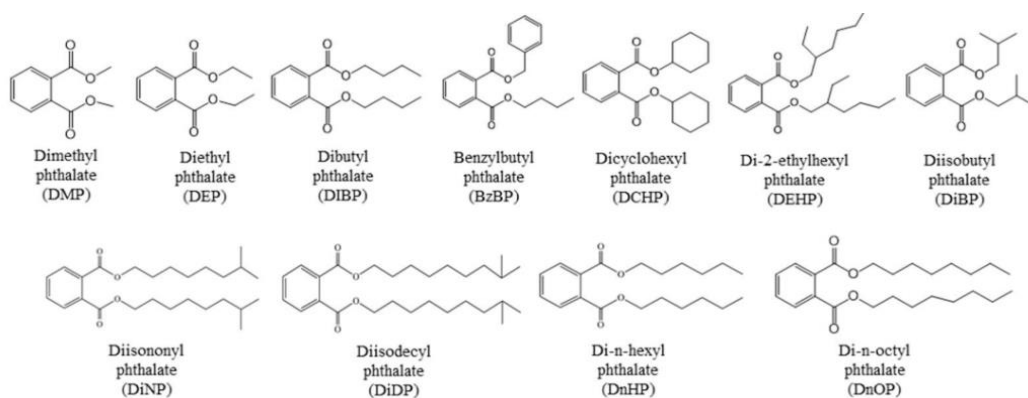
1. Pengertian *Phthalate*

Phthalate adalah sekelompok bahan kimia yang digunakan untuk membuat plastik lebih fleksibel dan lebih sulit dipatahkan. *Phthalate* sering disebut *plasticizer*. Beberapa *phthalate* digunakan sebagai pelarut (*dissolving agent*) untuk bahan lainnya (CDC Biomonitoring *Phthalate*)¹²⁵. Beberapa nama lain atau kode untuk senyawa *phthalate* adalah benzene-1,2-dicarboxylate, phthalic acid 99%, z *phthalate*, 3c2r, *phthalate* (2-), 1,2-benzenedicarboxylate, dan 1,2-benzenecarboxylic acid, 1,2-Benzenedicarboxylic acid, 1,2-bis(2 ethylhexyl) ester^{126,127}.

Phthalates dan *phthalate* ester adalah sekelompok *Endocrine Disruptor Chemicals* (EDC) yang biasa disebut plasticizer karena banyak digunakan untuk memberikan fleksibilitas dan elastisitas pada plastik kaku seperti polivinil klorida (PVC). *Phthalate* tidak terikat secara kovalen ke matriks plastik sehingga mereka dapat dengan mudah larut dan dilepaskan ke lingkungan. Ester *Phthalate* merupakan *plasticizer* terbesar di dunia,

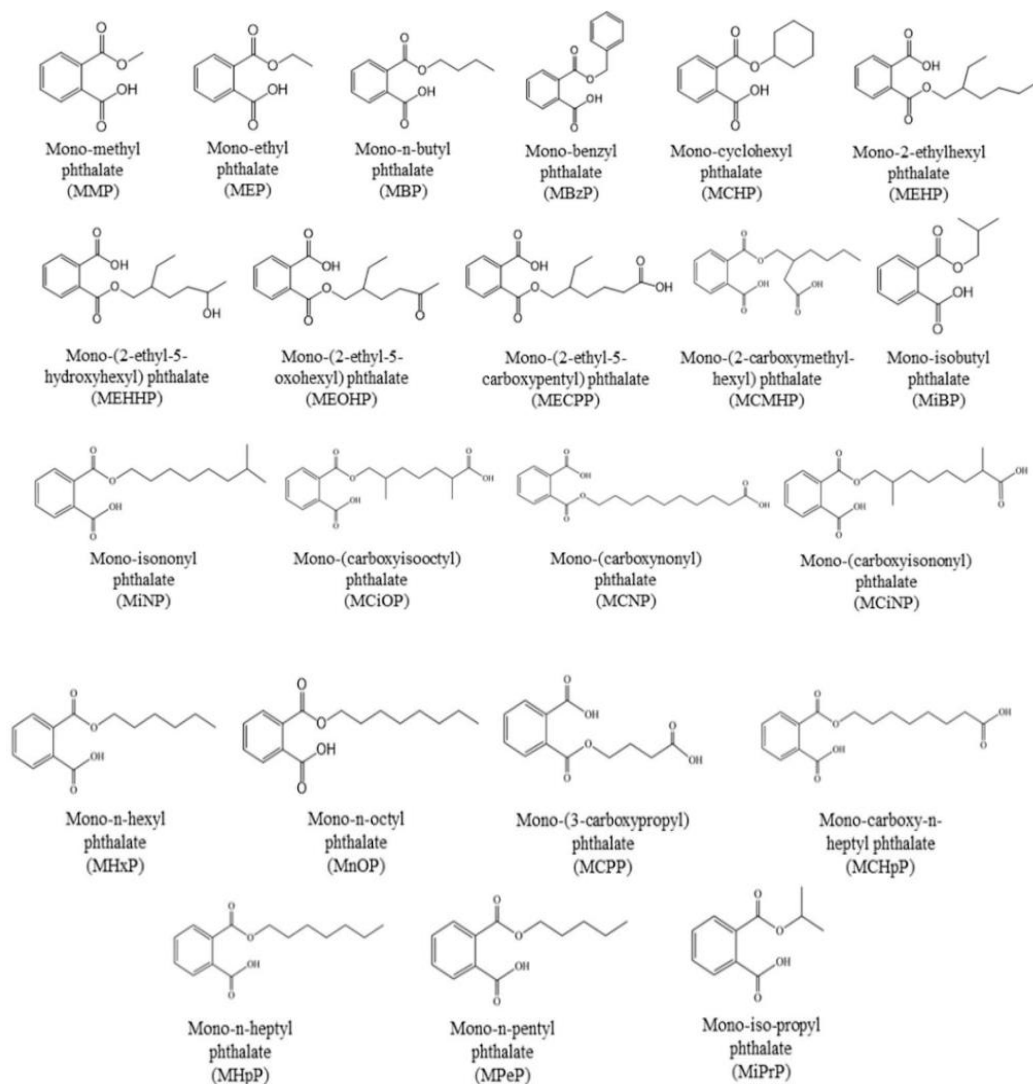
dengan DEHP dan DINP sebagai dua *plasticizer* yang paling umum digunakan secara global. Bahan kimia ini biasanya digunakan dalam produksi banyak produk konsumen termasuk peralatan medis (tabung infus dan wadah untuk darah, dialisis atau nutrisi), mainan, bahan lantai vinyl, bahan bangunan, kosmetik, dan wadah makanan¹²⁸. *Phthalate* digunakan dalam ratusan produk, seperti lantai vinil, perekat, deterjen, minyak pelumas, plastik otomotif, pakaian plastik (jas hujan), dan produk perawatan pribadi (sabun, sampo, semprotan rambut, dan cat kuku). *Phthalate* digunakan secara luas dalam plastik polivinil klorida, yang digunakan untuk membuat produk seperti film dan lembaran kemasan plastik, selang taman, mainan tiup, penyimpanan darah wadah, tabung medis, dan beberapa mainan anak-anak.

Salah satu *phthalate* terdapat dalam PP RI Indonesia Nomor 18 Tahun 1999 Tentang Pengelolaan Limbah Bahan Berbahaya dan Beracun dengan kode D3067 dengan nama “Dimetil Phthalate”¹²⁹. Belum ada perubahan mengenai peraturan pemerintah ini hingga sekarang.



Gambar 2.2.
Struktur Kimia *Phthalate* Utama

Struktur kimia *phthalate* induk atau utama memiliki rantai yang lebih pendek dengan berat molekul yang lebih ringan. *Phthalate* turunannya atau metabolit *phthalate* memiliki rantai molekul yang lebih panjang dan massanya lebih berat. Berikut ini struktur kimia *phthalate* utama dan metabolitnya ⁸⁰.



Gambar 2.3.
Struktur Kimia Metabolit *Phthalate*¹³⁰

Dietil *phthalate* (DEP) adalah cairan tak berwarna buatan manusia dengan sedikit aroma aromatik dan rasa pahit dan tidak menyenangkan. Nama dagang meliputi neantine, peilatinol A, dan solvanol. Dietil *phthalate* diproduksi untuk banyak kegunaan. Bahan kimia ini biasa digunakan untuk membuat plastik lebih fleksibel. Karena dietil *phthalate* bukan bagian dari rantai bahan kimia (polimer) yang membentuk plastik, bisa dilepaskan dengan mudah dari produk ini. Plastik ini ditemukan pada produk seperti sikat gigi, suku cadang mobil, peralatan, mainan, dan kemasan makanan. Dietil *phthalate* juga digunakan dalam kosmetik, insektisida, dan aspirin¹¹⁸. Setelah masuk ke dalam metabolisme tubuh manusia diethyl *phthalate* akan menjadi metabolit atau senyawa turunannya yaitu mono ethyl *phthalate* (MEP).

Penggunaan *phthalate* sangat luas dalam produk sehari-hari seperti cangkir dan mangkuk, peralatan dapur, suku cadang mobil, tempat penampungan, angkutan umum, tempat duduk, dispenser, pembungkus makanan dan kemasan kosmetik, dengan barang perawatan pribadi yang mengandung *phthalates* termasuk parfum, eye shadow, pelembab, cat kuku, sabun cair, dan semprotan rambut. Penerapan *phthalate* akhir-akhir ini meliputi kemasan, mainan anak-anak, pemodelan tanah liat, lilin, cat, tinta cetak dan pelapis, obat-obatan, produk makanan, produk tekstil., perekat, lem, bahan pembantu pertanian, bahan bangunan, produk perawatan pribadi, peralatan medis, deterjen dan surfaktan.

Phthalate juga sering digunakan dalam umpan plastik lunak alat memancing, lapisan tahan air, warna pada cat, dan mainan seks. Bahan kimia industri ini banyak digunakan pada produk konsumen dan sebagai

pelarut, aditif, dan pelunak. Manusia berpotensi terpapar banyak produk yang mengandung *phthalate*. *Phthalate* dimetabolisme dengan cepat pada manusia ke monoester masing-masing. *Phthalates* dapat terglukuronidasi, dan diekskresikan dalam urin dan kotoran. Beberapa *phthalate* dan metabolit monoesternya dapat menyebabkan toksisitas reproduksi pada hewan namun sedikit yang diketahui tentang efeknya. Pemaparan *phthalate* pada manusia sangat penting diketahui. Pengukuran dosis internal, atau biomarker pajanan, adalah aspek kunci untuk menilai pajanan¹¹⁸.

Tabel 2.2.
***Phthalate* dan Turunan Metabolitnya**¹³¹

Senyawa Induk/Utama	Metabolit Turunan, ditemukan di
DMP (dimethyl <i>phthalates</i>)	MMP (monomethyl <i>phthalate</i>), urin
DEP (diethyl <i>phthalates</i>)	MEP (monoethyl <i>phthalate</i>), urin, keringat
DBP (dibutyl <i>phthalates</i>)	MBzP (mono-benzyl <i>phthalate</i>), urin MiBP (mono-iso-butyl <i>phthalate</i>), urin, keringat
BBP (benzyl butyl <i>phthalates</i>)	MBzP (mono-benzyl <i>phthalate</i>), urin
DCHP (dicyclohexyl <i>phthalates</i>)	MCHP (mono-cyclohexyl <i>phthalate</i>), urin
DEHP (di (2-ethylhexyl) <i>phthalates</i>)	MEHP (mono(2-ethylhexyl) <i>phthalate</i>), urin, keringat MEHHP (mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) <i>phthalate</i>), urin MEOHP (mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) <i>phthalate</i>), urin
DINP (di-isononyl <i>phthalates</i>)	MINP (monoisononyl <i>phthalate</i>), urin
DOP (di-octyl <i>Phthalate</i>)	MOP (mono-n-octyl <i>phthalate</i>), urin

2. Sifat *Phthalate*

Phthalic acid atau asam *phthalate* adalah senyawa kimia berbentuk kristal putih atau bubuk putih halus. Asam *phthalate* adalah asam benzenedikarboksilat yang terdiri dari dua kelompok karboksi pada posisi orto. Ini memiliki peran sebagai metabolit xenobiotik manusia. Ini adalah asam konjugat dari *phthalate* (1-) dan *phthalate*. Berat molekul asam *phthalate* 166,132 g/mol¹²⁶. Senyawa kimia *phthalate* yaitu C₈H₄O₄⁻². Sedangkan senyawa kimia ester *phthalate* yaitu C₈H₆O₄ atau

$C_6H_4(COOH)_2$ atau $H_2C_8H_4O_4$. Ester *phthalate* dibuat dengan esterifikasi anhidrida *phthalate* dengan 2 ekuivalen molar alkohol atau campuran alkohol. Meskipun hampir semua alkohol dapat digunakan untuk membuat ester *phthalate*, biasanya hanya ester dari alkohol dengan rantai karbon dari C6 sampai C13 yang berguna sebagai pelunak PVC¹³². Asam *phthalate* adalah asam dikarboksilat aromatik, dengan formula $C_6H_4(COOH)_2$. Asam *phthalate* digunakan terutama dalam bentuk anhidrida untuk menghasilkan bahan kimia lain seperti pewarna, parfum, sakarin, *phthalate* dan banyak produk bermanfaat lainnya. Asam *phthalate*, ketika ditemukan dalam jaringan atau biofluida muncul dari pajanan produk *phthalate* ini. Phthalat dapat terbakar pada suhu 368 °F (186 °C) hanya 7% dari volume dan diethyl *phthalate* dapat terbakar seluruhnya pada suhu di atas 200 °C¹³³.

3. Sumber *Phthalate*

Phthalate adalah bahan kimia buatan manusia. Sumber pajanan *phthalate* dapat berasal dari rute diet dan rute non diet. Sumber pajanan *phthalate* dari rute diet dapat berasal dari asupan yang dimakan. Sumber pajanan *phthalate* dari rute non diet dapat berasal dari pajanan dermis dan pajanan inhalasi seperti penggunaan produk perawatan pribadi, debu dan udara.

Suatu penelitian telah dilakukan untuk mengetahui sumber pajanan *phthalate* melalui rute pemaparannya hingga masuk ke tubuh manusia atau *portal of entry*. Penelitian tersebut memeriksa 14 ester *phthalate* pada biji-bijian sorgum menggunakan Gas Chromatography_Mass Spectrometry (GC-MC) menunjukkan bahwa xenobiotik (zat asing bagi tubuh dan ekosistem

alami) phthalate ditemukan dalam biji-bijian sorgum/gandum¹³⁴. Dimethyl-, diethyl-, diisobutyl-, dibutyl, dan di- (2-ethylhexyl) ester *phthalate* ditemukan dalam 32 jenis sorgum dengan konsentrasi antara 5-500 ug/L. *Phthalate* juga ditemukan dalam minyak goreng yang menggunakan kemasan plastik.

Studi biomonitoring manusia dengan mengukur metabolit *phthalate* dalam urin telah menunjukkan luasnya pajanan *phthalate* pada populasi umum. Diet dianggap sebagai rute utama pajanan berbagai metabolit *phthalate*. Suatu penelitian dilakukan mengenai pola metabolit *phthalate* urin selama periode puasa yang ketat dengan tambahan pola aktivitas pribadi yang dicatat dalam buku harian untuk menyelidiki rute pajanan non-diet. Lima orang (3 perempuan, 2 laki-laki, 27-47 tahun) berpuasa, hanya minum air kemasan gelas kaca saja selama 48 jam. Semua urin ditangkap secara penuh, dan diukur untuk metabolit dengan berat molekul tinggi (HMW) di- (2-ethylhexyl) *phthalate* (DEHP), di-isononil *phthalate* (DINP) dan di-isodekil *phthalate* (DiDP), dan berat molekul rendah (LMW) di-n-butyl *phthalate* (DnBP), di-iso-butyl *phthalate* (DiBP), butylbenzyl *phthalate* (BBzP), dimethyl *phthalate* (DMP), dan diethyl *phthalate* (DEP). Secara keseluruhan, 21 metabolit diukur dalam total 118 kejadian urin, termasuk peristiwa sebelum dan setelah periode puasa. Pada awal penelitian semua konsentrasi metabolit *phthalate* konsisten dengan kadar yang ditemukan dalam studi populasi umum sebelumnya. Metabolit dari *phthalate high molecular weight* (HMW) (DEHP, DiNP dan DiDP) menunjukkan penurunan cepat ke level 5-10 kali lebih rendah dari level awal selama 24 jam puasa dan tetap rendah setelahnya. Setelah konsumsi makanan dilanjutkan, kadarnya meningkat lagi. Sebaliknya, metabolit *phthalate low molecular weight* (LMW) termasuk

DMP, DEP, BBzP, DnBP dan DiBP menunjukkan pola siklus kenaikan dan penurunan konsentrasi yang menunjukkan pajanan non-makanan yang sedang berlangsung. Pajanan *phthalate* HMW dalam penelitian ini tampaknya didorong oleh asupan makanan, sementara rute non-diet seperti penggunaan produk perawatan pribadi dan sumber di mana-mana termasuk debu dan udara dalam ruangan tampaknya menjelaskan pajanan *phthalates* LMW¹³⁵.

4. Nilai Ambang Batas *Phthalate*

Nilai Ambang Batas (NAB) adalah standar faktor bahaya di tempat kerja sebagai kadar/intensitas rata-rata tertimbang waktu (time weighted average) yang dapat diterima tenaga kerja tanpa mengakibatkan penyakit atau gangguan kesehatan, dalam pekerjaan sehari-hari untuk waktu tidak melebihi 8 jam sehari atau 40 jam seminggu¹³⁶.

Pajanan Singkat Diperkenankan yang selanjutnya disingkat PSD adalah kadar zat kimia di udara di tempat kerja yang tidak boleh dilampaui agar tenaga kerja yang terpapar pada periode singkat yaitu tidak lebih dari 15 menit masih dapat menerimanya tanpa mengakibatkan iritasi, kerusakan jaringan tubuh maupun terbius yang tidak boleh dilakukan lebih dari 4 kali dalam satu hari kerja.

Pajanan bahan kimia *phthalate* dalam hal ini melalui inhalasi dan kontak dermal, meskipun umumnya pajanan terjadi lebih sering melalui kontak dermal¹²⁷. Occupational Safety and Health Administration (OSHA) telah menetapkan batas pajanan yang diizinkan atau NAB atau Permissible Exposure Limits (PELs) sebesar 5 mg/m³ time-weighted average (TWA) untuk DBP and DEHP¹²⁷.

Tabel 2.3.
NAB *Phthalate* Ditetapkan oleh Berbagai Institusi

NO	NAB	INSTITUSI
1	5 mg/m ³ selama 8 jam kerja	Occupational Safety and Health Administration (OSHA)
2	5 mg/m ³ selama 10 jam kerja	National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)
3	5 mg/m ³ selama 8 jam kerja	American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)
4	5 mg/m ³ selama 8 jam kerja	Kementerian Tenaga Kerja dan Transmigrasi
5	5 mg/m ³ selama 8 jam kerja	Scientific Committee on Toxicology Ecotoxicity and the Environment (CSTEE)

Keterangan: NAB untuk jenis *phthalate*: Bis(2-Ethylhexyl) *Phthalate*. Nama lainnya: Di(2-Ethylhexyl) *Phthalate*, DEHP; DOP. Nama kimianya: 1;2-Benzenedicarboxylic Acid; Bis(2-Ethylhexyl) Ester; Dioctyl *Phthalate*; mg/m³: milligram bahan kimia dalam satu meter kubik udara (berat/volume); Peraturan Menakertrans untuk Dimetil *Phthalate*; 5 mg/m³ setara dengan 5 µg/L.

Kementerian Tenaga Kerja dan Perindustrian telah menetapkan NAB untuk satu jenis Dimetil Phthalat dalam Peraturan Menakertrans No.13/MEN/X/Tahun 2011 Tentang Nilai Ambang Batas Faktor Fisika Dan Faktor Kimia Di Tempat Kerja¹³⁶. OSHA, NIOSH, dan ACGIH juga menetapkan nilai ambang batas untuk *phthalate*¹³⁷. NIOSH juga menetapkan PSD untuk Bis(2-Ethylhexyl) *Phthalate* sebesar 10 mg/m³ selama 15 menit kerja¹³⁷.

5. Baku Mutu *Phthalate*

Phthalate terikat secara non-kovalen dengan plastik, yang berarti mereka sering kali melebur dari benda-benda ini ke sumber lingkungan seperti di atmosfer, tanah dan sedimen, dan badan air alami¹³⁸. Berikut ini tabel konsentrasi *Phthalate* dari berbagai sumber.

Tabel 2.4.
Baku Mutu *Phthalate*

NO	MEDIA	BAKU MUTU	REFERENSI
1	Air minum kemasan botol	0,006 milligram per liter (mg/l)	FDA, 2012 ¹³⁹
2	Udara Total	21,2 g / m ³	RAR (2002) ¹²⁰
3	Udara dalam ruangan	5.3 g / m ³	RAR (2002) ¹²⁰
4	Sedimen	0.01–115 mg/kg	Berge, 2013 ¹⁴⁰
5	Tanah Pertanian	0,02-246 mg/kg	Berge, 2013 ¹⁴⁰
6	Tanah di perkotaan	0,01-30,1 mg/kg	Berge, 2013 ¹⁴⁰

Ket: FDA: Food and Drug Administration, RAR: Risk Assessment Report

Tabel 2.5.
Pajanan pada Manusia¹²⁰

NO	RUTE PEMAPARAN	BESAR PAJANAN
1	Inhalasi	0,53 mg / kg / hari
2	Kulit	0,46 mg / kg / hari
3	Kulit bayi	9-12,4 g / kg / hari
4	Inhalasi pada dewasa	4,4 g / kg / hari
5	Inhalasi pada anak-anak	22,4 g / kg / hari
6	Interior mobil pada orang dewasa	0,9 g / kg / hari
7	Interior mobil pada anak-anak	2 g / kg / hari
8	Sarung tangan plastik	6.7 g / kg / hari
9	Hemodialisis pada orang dewasa	3,1 mg / kg / hari
10	Transfusi pada Neonatus	1,7 mg / kg / hari
11	Susu formula dan ASI pada bayi	8-21 g / kg / hari

Tabel 2.6.
Pajanan Gabungan Pada Manusia¹²⁰

NO	STATUS	BESAR PAJANAN GABUNGAN*
1	Dewasa	0,012 mg / kg / hari
2	Anak-anak	0,234 mg / kg / hari

Keterangan: *

- Pajanan gabungan *phthalate* melalui inhalasi udara ruangan, kulit dan interior mobil
- Rata - rata total pajanan ambient individu harian sebesar 0.21 to 2.1 mg/hari.

Tabel 2.7.
Konsentrasi Metabolit *Phthalate* pada Populasi Amerika¹⁴¹

Tahun	Metabolit <i>Phthalate</i>
	MEP <i>limit of detection</i> (LOD)
1999-2000	1,2 µg/L
2001-2002	0.9 µg/L
2003-2004	0.4 µg/L
MEHHP <i>limit of detection</i> (LOD)	
2001-2002	1.0 µg/L
2003-2004	0,32 µg/L

Keterangan:

*) dari the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)

6. Mekanisme *Phthalate* dalam Tubuh

a. Absorpsi

Karakteristik risiko pada bayi atau anak-anak adalah transfer 100% bioavaibility sistem oral dibandingkan hanya 50% pada dewasa. Data mengenai absorpsi *phthalate* pada bayi manusia tidak ada. Eksperimen pada dua orang dewasa yang menjadi sukarelawan menunjukkan eliminasi DEHP pada urin sebesar 15-25% setelah diberikan pajanan oral DEHP sebesar 10 mg/hari selama 4 hari. Eksperimen lain pada satu orang dewasa menunjukkan eliminasi di urin sebesar 31 % pada dosis tunggal sebanyak 66 mg¹²⁰.

Beberapa eksperimen pada tikus percobaan yang diberikan DEHP secara oral sebanyak 1,2-2000 mg/kg menunjukkan bahwa 42-69% diekskresi melalui urin, sebagian besar studi menunjukkan sekitar 50% diekskresikan melalui urin. Berdasarkan hasil itu ditetapkan 50% availibitas oral DEHP pada orang dewasa. Sangat sedikit senyawa induk yang di deteksi di urin, karena DEHP secara cepat terhidrolisis di dalam usus menjadi MEHP dan adanya metabolisme lanjutan setelah absorpsi. Feses mengandung senyawa induk dan tambahan beberapa metabolit, yang kemungkinan diekskresikan oleh empedu setelah melalui sistem absorpsi. Eksperimen pada tikus percobaan menunjukkan ekskresi empedu 5-10% pada satu dosis oral. Hal ini menunjukkan bahwa 70% dosis oral DEHP dapat diabsorpsi dari usus tikus¹²⁰.

RAR menetapkan NOAEL (*No Adverse Effect Level*) atau kadar tertinggi yang diperkenankan (KTD) toksisitas pada ginjal sebesar 28.9 mg/kg/hari pada tikus jantan dan 36,1 mg/kg/hari pada tikus betina.

NOAEL untuk toksisitas pada testikel sebesar 3,7 mg/kg/hari berdasarkan eksperimen pada tikus selama 90 hari dilihat dari dose-dependen sel Sertoli pada tikus¹²⁰. Pada manusia NOAEL sebesar 28,9 g/kg/hari dan *Lowest Adverse Effect Level* (LAEL) sebesar 146,6 g/kg/hari¹⁴².

Pajanan manusia terhadap *phthalate* terjadi terutama melalui sumber makanan, penyerapan kulit, dan inhalasi udara. *Phthalate* diekskresikan sebagai monoester terkonjugasi dalam urin, dan beberapa *phthalate*, seperti di-2-ethylhexyl *phthalate* (DEHP), mengalami metabolisme sekunder, termasuk transformasi oksidatif, sebelum ekskresi urin. Terjadinya *phthalate* dan metabolitnya dalam urin, serum, ASI, dan semen telah banyak dilaporkan¹⁴³. Toksik dikirim ke saluran gastro intestinal melalui ekskresi empedu, lambung, dan usus. Toksik yang disekresi oleh kelenjar ludah (saliva) dan eksokrin pancreas dapat diserap kembali dengan berdifusi melintasi mukosa usus¹⁴⁴.

b. Distribusi dalam tubuh

Zat toksik yang diabsorpsi melalui dermal akan masuk melalui kelenjar keringat, folikel rambut dan epidermis. Zat tersebut akan melewati tujuh lapisan epidermis dan masuk ke dermis yang kemudian menuju ke aliran darah atau limfe¹⁴⁴. *Phthalate* dengan cepat dimetabolisme oleh tubuh dengan waktu paruh eliminasi kurang dari 24 jam⁹².

Di dalam hati manusia terjadi metabolisme *phthalate*. MEHP dimetabolisme menjadi metabolit oksidatif dan dealkylated yang dimediasi CYP dalam hati manusia dan tikus dan pada kadar yang lebih rendah di usus manusia. CYP2C9 (*) 1, CYP2C19 manusia dan CYP2C6

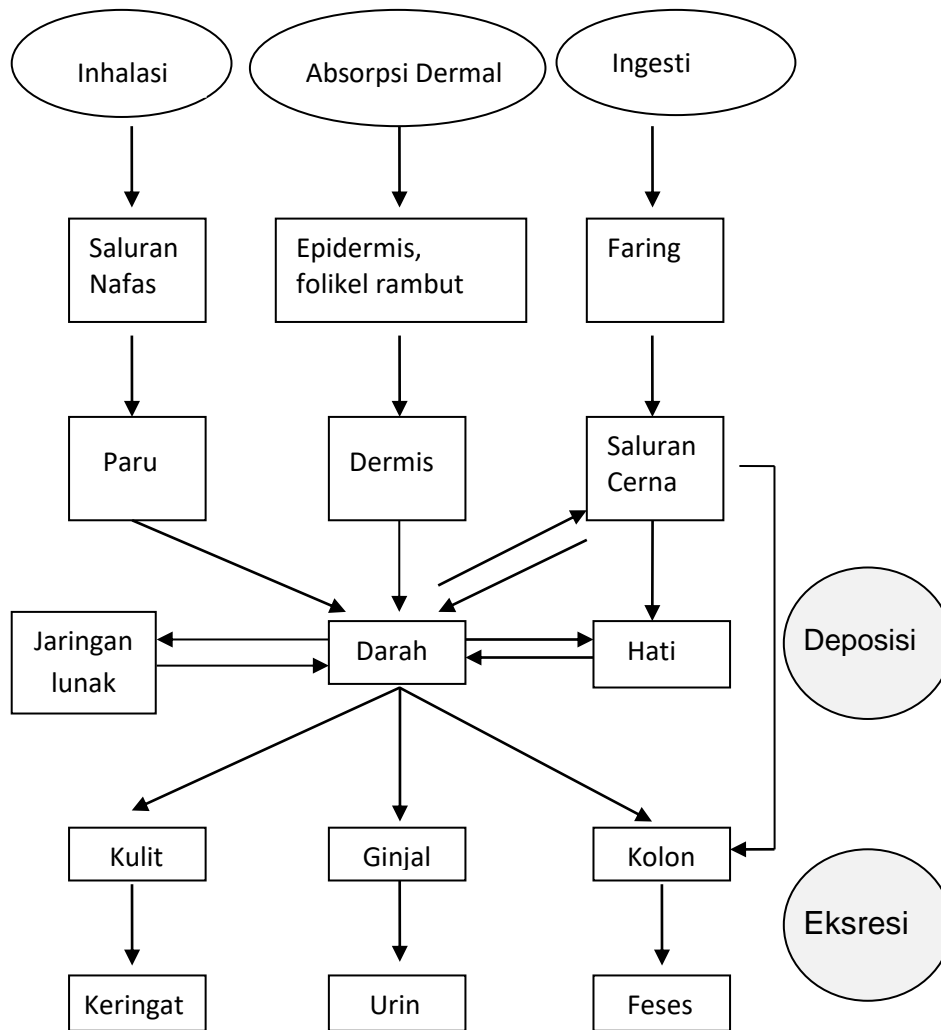
tikus adalah isoform CYP utama yang menghasilkan 5-OH MEHP dan 5-Oxo MEHP metabolit; Namun, hanya CYP2C9 manusia (*) 1 dan 2C9 (*) 2 yang menghasilkan MEPP 5-karboksi dari MEHP. Selain itu, CYP3A4 tikus dan CYP3A2 manusia adalah enzim utama untuk produksi asam *phthalate* melalui dealkilasi heteroatom MEHP. Persen total tingkat dinormalisasi (% TNR) oleh CYP2C9 (*) 1 dalam mikrosom hati manusia (HLM) masing-masing adalah 94%, 98% dan 100%, untuk 5-OH MEHP, 5-Oxo MEHP, 5-Oxbox MEHP, 5-carboxy MEPP, dan 76% untuk produksi PA oleh CYP3A4¹⁴⁵. DEHP yang masuk ke hati akan di mediasi oleh peroxisome proliferasi-activated receptor alpha (PPAR- α) yang ada di hati. Efek toksisitas DEHP akan tergantung pada reseptor-reseptor ini.

c. Ekskresi

Ekskresi adalah memindahkan xenobiotik dari darah dan kembalinya mereka ke lingkungan luar. Ekskresi adalah mekanisme fisik dimana terjadi biotransformasi yaitu suatu mekanisme kimia untuk menghilangkan racun¹⁴⁴. Untuk bahan kimia yang tidak mudah menguap, struktur ekskretoris utama dalam tubuh adalah glomeruli ginjal, yang secara hidrostatis menyaring molekul kecil (<60 kDa) melalui pori-pori glomeruli ginjal dan sel tubulus ginjal proksimal dan hepatosit, yang secara aktif mengangkut bahan kimia dari darah ke tubulus ginjal dan empedu canaliculi. Sel-sel ini mudah terpapar bahan kimia yang terbawa darah melalui fenestrae (pori-pori) endotel yang besar; sel-sel ini memiliki transporter membran yang memediasi penyerapan dan ekstrusi luminal bahan kimia tertentu. Transporter ginjal memiliki afinitas preferensial untuk yang lebih kecil (<300-Da), dan transporter hati untuk molekul

amfifilik yang ukurannya lebih besar (> 400-Da). Mekanisme "ekskretoris" yang kurang umum terdiri dari difusi dan partisi ke dalam ekskreta berdasarkan konten lipidnya atau kadar keasamannya¹⁴⁴.

Ekskresi *phthalate* dapat berupa keringat, urin, feses^{131,146,147}. Urin merupakan matriks yang disukai untuk menentukan *phthalate* pada manusia^{92,148}. Menurut hasil penelitian Silva pada tikus dan manusia menunjukkan kesamaan produk metabolit DEHP pada urin¹⁴⁷. Satu penelitian¹³¹ menunjukkan bahwa MEP, MiBP, MEHP ditemukan dalam darah, keringat dan urin sampel. Rasio konsentrasi yang ditemukan di keringat dibandingkan di urin MEP 0,3 sedangkan MiBP 1,4 dan MEHP 4,6. Hal ini menunjukkan bahwa konsentrasi MEP lebih banyak ditemukan dalam urin dibandingkan dalam keringat. MiBP dan MEHP lebih banyak ditemukan dalam keringat dibandingkan dalam urin yang menunjukkan adanya pengeluaran bioakumulasi *phthalate* dari tempat penyimpanannya atau memang berasal dari sirkulasi *phthalate*. *Phthalate* juga ditemukan pada ASI¹⁴⁹. *Limit of detection* dalam µg/L (LOD) MEP pada survey di AS secara berurutan menurut tahun 99-00, 01-02, 03-04, 05-06, 07-08, dan 09-10 adalah 0.792, 0.594, 0.264, 0.528, 0.462, dan 0.396 secara berurutan¹⁵⁰.



Gambar 2.4.
Metabolisme dan Absorpsi *Phthalate* dalam Tubuh

(Referensi gambar: Peneliti)

7. Dampak Pencemaran *Phthalate* bagi Kesehatan

EDC (endocrine Disruptor Chemicals) salah satunya *phthalate* ditemukan dalam produk sehari-hari (termasuk botol plastik, kaleng logam, mainan, kosmetik dan pestisida) dan digunakan dalam pembuatan makanan. *Phthalate* mengganggu sintesis, sekresi, transportasi, aktivitas, dan penghapusan hormon alami. Gangguan semacam itu dapat memblokir

atau meniru aksi hormon dan dengan demikian menginduksi berbagai efek buruk (perkembangan, reproduksi, neurologis, kardiovaskular, metabolisme, dan kekebalan tubuh)¹⁵¹. Tes karsinogenisitas kronis mengungkapkan kasus-kasus degenerasi paru-paru dan hati, penyusutan testis, dan kanker hati¹⁴².

a. Efek *Phthalate* pada IQ Anak

Asosiasi terbalik yang signifikan antara kadar dari mono urin (2-etil-5-oksoheksil) *phthalate* anak-anak dan penjumlahan tiga metabolit di (2-ethylhexyl) *phthalate* dengan skor IQ anak-anak. Paparan *phthalate* anak-anak tetapi tidak prenatal dikaitkan dengan penurunan perkembangan kognitif pada anak-anak.¹⁵² IQ menurun dengan peningkatan konsentrasi metabolit urin DnBP dan DiBP prenatal. Asosiasi tidak berubah setelah kontrol untuk kognisi pada usia 3 tahun. DnBP dan DiBP meningkat maka ada penurunan kecepatan anak dalam berproses, penalaran perseptual dan memori kerja; DiBP meningkat signifikan terhadap penurunan pemahaman verbal anak; dan BBzP meningkat signifikan terhadap penurunan penalaran persepsi anak. Kesimpulan: Konsentrasi metabolit urin prenatal ibu diukur pada akhir kehamilan DnBP dan DiBP dikaitkan dengan defisit dalam perkembangan intelektual anak-anak pada usia 7 tahun⁷⁶.

b. Efek *Phthalate* pada BMI dan WC

Terdapat dukungan literature pada hipotesis "perkembangan obesogen", yang menunjukkan bahwa paparan bahan kimia dapat meningkatkan risiko obesitas dengan mengubah diferensiasi adiposit atau pengembangan sirkuit saraf yang mengatur perilaku makan. Efeknya

mungkin paling jelas ketika perkembangan pajanan dikombinasikan dengan konsumsi makanan tinggi kalori, tinggi karbohidrat, atau tinggi lemak di kemudian hari¹⁶.

Terdapat asosiasi positif antara BMI dan WC di antara pria dewasa untuk sebagian besar metabolit *phthalate*⁹¹. Pada anak-anak terjadi peningkatan kemungkinan kelebihan berat badan / obesitas dengan masing-masing penggantian konsentrasi DEP prenatal (rasio odds = 1,3; interval kepercayaan 95%: 1,1, 1,4), DBP (1,2; 1,0, 1,4), dan metabolit DEHP (1,3; 1,0, 1,6). Hasilnya serupa pada anak laki-laki dan perempuan kecuali untuk metabolit DBP dan metabolit non spesifik spesifik mono (3-karboksipropil) *phthalate*, yang menunjukkan hubungan positif hanya pada anak laki-laki. Dalam pajanan utero terhadap *phthalate* tertentu dikaitkan dengan peningkatan BMI dan risiko kelebihan berat badan / obesitas di masa kecil⁹⁷. Asam *phthalate* dalam urin dan MEP, DBP dan asam *phthalate* dalam serum menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik antara kelompok kontrol dan obesitas, senyawa-senyawa tersebut dianggap terkait dengan obesitas pada anak-anak perempuan usia 6-14 tahun⁹⁶. Konsentrasi mono-3-karboksipropil *phthalate* secara positif terkait dengan status kelebihan berat badan / obesitas pada anak-anak (rasio odds [interval kredibel 95%] = 2,1 [1,2, 4,0]) tetapi tidak dengan skor BMI z ($\beta = -0,02 [-0,15, 0,11]$)⁹⁵. Ada hubungan dose respon monoethyl *phthalate* dan jumlah *phthalate* dengan berat molekul rendah dan indeks massa tubuh dan lingkar pinggang di antara anak-anak yang kelebihan berat badan ¹⁵³. Konsentrasi metabolit *phthalate* individu tertentu dikaitkan dengan sedikit kenaikan berat badan

dengan cara dosis-respons. Data ini konsisten dengan peran potensial *phthalate* dalam obesitas⁹⁴.

c. Efek *Phthalate* pada Hormon Tiroid

Pengaruh MBP dan MEHP pada konsentrasi Total Thyroxin 4 (TT4) selama awal kehamilan dapat dimulai dari tahap embrionik (minggu kehamilan 5 hingga 8) pada ibu hamil¹⁵⁴. *Phthalates* berhubungan terbalik dengan thyroid hormones (TT4 pada bumil dan bayi baru lahir, TSH pada bayi baru lahir)¹⁵⁵. Ada asosiasi kadar *phthalate* dan BPA dalam urin dengan kadar hormone tiroid pada orang dewasa. Metabolit phthalat dalam urin berhubungan dengan rendahnya total T4 atau T3, atau peningkatan kadar TSH¹⁵⁶. Ada hubungan terbalik antara konsentrasi urin MEHP dan kadar T (4) dan T (3) serum bebas. Konsentrasi MEHP urin dapat dikaitkan dengan kadar T (4) dan / atau total T (3) yang berubah pada pria dewasa¹⁵⁷. Terdapat hubungan negatif antara konsentrasi *phthalate* urin dan hormon tiroid, IGF-I, dan pertumbuhan pada anak-anak⁷⁷.

d. Efek *Phthalate* pada Hormon Sexual

Pajanan pada anak-anak tidak dikaitkan dengan adrenerke atau pubertas, tetapi beberapa *phthalate* dikaitkan dengan penurunan kadar testosteron total dan bebas¹⁵⁸. Maternal DEHP berhubungan signifikan dengan penurunan total Testosterone (T)/E2, P4, and inhibin B). Setelah di adjust menurut umur, hubungan ini signifikan hanya pada bayi laki-laki¹⁵⁹.

e. Efek *Phthalate* pada Kehamilan Prematur

Tingkat metabolit *phthalate* urin cukup bervariasi selama kehamilan, tetapi tingkat yang diukur pada beberapa titik waktu dikaitkan dengan peningkatan kemungkinan kelahiran prematur. Rasio odds yang disesuaikan (aOR) untuk kelahiran prematur spontan paling kuat dalam kaitannya dengan konsentrasi metabolit *phthalate* yang diukur pada awal trimester ketiga (aOR untuk jumlah metabolit di-2-ethylhexyl *phthalate* [DEHP] = 1,33, interval kepercayaan 95% [CI] = 1.02, 1.73). Rasio odds untuk kelahiran prematur plasenta, didefinisikan sebagai persalinan dengan presentasi preeklampsia atau pembatasan pertumbuhan intrauterin, sedikit meningkat pada trimester pertama untuk metabolit DEHP (aOR untuk DE DEP = 1,33, 95% CI = 0,99, 1,78). Wanita hamil dengan pajanan *phthalate* baik pada awal maupun akhir kehamilan memiliki risiko lebih tinggi untuk melahirkan prematur, tetapi mekanisme mungkin berbeda berdasarkan etiologi¹⁶⁰. *Phthalate* juga berhubungan dengan peradangan perifer selama kehamilan¹⁶¹. Metabolit *phthalate* kandung kemih juga dikaitkan dengan peningkatan biomarker stres oksidatif pada populasi wanita hamil yang diteliti¹⁶².

f. Efek *Phthalate* pada Neurotoksisitas

Pajanan dibutyl *phthalate* (DBP) tinggi dari mesalamine meningkatkan konsentrasi QA urin, yang sebagian besar kembali normal (*reverse*) setelah pajanan DBP tinggi dihentikan selama empat bulan. Konsentrasi Kynurine Pathway (KP) dan QA merupakan plausible mediator untuk neurotoksisitas yang mungkin terkait pajanan *phthalate*⁷⁹.

g. Efek *Phthalate* pada Neurodevelopment

Ada hubungan signifikan antara pajanan *phthalate* selama kehamilan dengan neurodevelopment pada anak usia 2-3 tahun. Perkembangan saraf anak dinilai menggunakan indeks perkembangan mental dan psikomotor (MDI dan PDI) dari tes Bayley (BSID II) pada usia 24, 30, dan 36 bulan. Didapatkan hubungan negative ini bermakna pada anak perempuan untuk Mental Development Index. Sedangkan untuk anak laki-laki tidak bermakna. Tidak ada efek signifikan antara *phthalate* terkait Psikomotor Development Index¹⁶³. Pada bayi hingga usia dua tahun, jika analisis digabungkan antara anak laki-laki dan perempuan tidak ditemukan hubungan *phthalate* dengan Mental Development Index (MDI) dan Psychomotor Development Index (PDI). Jika dipisah, anak perempuan dari ibu dengan konsentrasi yang lebih tinggi MCPP dan metabolit dibutyl *phthalate* di urin memiliki skor MDI yang lebih rendah. Implikasi potensi neurotoksisitas memerlukan penyelidikan lebih lanjut⁷⁴.

h. Efek *Phthalate* pada DMT2

Phthalate dapat dikaitkan dengan risiko T2D di antara wanita paruh baya, tetapi tidak pada yang lebih tua^{81,82}. Kadar MEP, MMP, MiBP signifikan dengan peningkatan prevalensi DMT2 pada lansia³⁷.

i. Efek *Phthalate* pada Adiposity dan Sensitivitas Insulin

Studi kasus control pada anak usia 12 tahun menunjukkan perubahan dalam metabolit *phthalate* di urin berhubungan dengan usia, tinggi dan berat badan, lingkar pinggang dan rasio pinggang terhadap tinggi, dan distribusi lemak. Selain itu, ditemukan hubungan yang kuat pada subjek yang terdeteksi obesitas dan subyek dengan berat badan

normal pada pajanan MEHP. Namun masih hateliti lebih lanjut apakah hanya pajanan *phthalate* saja yang sebenarnya merupakan faktor risiko ataukah ada pengaruh kemampuan tubuh dalam memetabolisme *phthalate*.⁹²

j. Efek *Phthalate* pada Alergi, Penyakit Pernafasan, Outcome Kehamilan dan Kemampuan Visual, Kepadatan Mineral Tulang, Ovarium dan Sperma

Tidak ditemukan hubungan antara pajanan *phthalate* dengan kejadian alergi namun bersifat protektif terhadap riwayat alergi pada 12 bulan terakhir¹⁶⁴. *Phthalate* metabolites tidak terbukti berhubungan dengan berat lahir¹⁶⁵. Hanya MnBP yang berhubungan dengan kemampuan visual namun hanya pada anak laki-laki usia 8 tahun, metabolit *phthalate* yang lain tidak berhubungan¹⁶⁶. Konsentrasi *phthalate* yang tinggi berhubungan dengan rendahnya Bone Mineral Density³¹. *Phthalate* ditemukan dalam 90% cairan amnion dan ovarium¹³⁸. Konsentrasi metabolit *phthalate* MBzP yang tinggi berhubungan dengan rendahnya motilitas sperma¹⁶⁷.

k. Efek *Phthalate* pada Perkembangan Genital

Pajanan *phthalate* pada ibu hamil trimester pertama atau kedua berhubungan dengan Human Chorionic Gonadotropin (HCG) pada ibu yang membawa janin perempuan. Pada neonatus diketahui bahwa HCG memediasi hubungan *phthalate* dengan jarak anogenital. Ibu dengan janin perempuan yang terpapar *phthalate* memperlihatkan HCG yang lebih besar dan berhubungan positif terhadap anogenital score. Ibu dengan janin laki-laki memperlihatkan HCG yang lebih rendah dan

berkorelasi negatif terhadap anogenital score ¹⁶⁸. Paparan DiNP memiliki pengurangan AGD (jarak antara anus dan alat genital) yang terkecil. DiNP disarankan sebagai pengganti DEHP ⁷⁸.

I. Efek *phthalate* pada Peroxisome proliferasi-aktivasi reseptor (PPARs)

Dosis berulang *phthalate* pada tikus menunjukkan pembesaran hati yang disebabkan karena proliferasi hepatocyte dan peroxisome proliferasi. Efek ini secara mekanik terkait dengan kehadiran peroxisome proliferasi-aktivasi reseptor- α di hati. Ada indikasi keterlibatan reseptor ini pada efek toksisitas di ginjal dan di testis¹²⁰.

m. Efek *phthalate* pada Genetik

Penelitian paparan *phthalate* pada tikus telah dilakukan. Ekspresi gen relatif insulin-like growth factor-3 (INSL3) dan reseptor mineralokortikoid (MR), stres oksidatif biomarker malondialdehid (MDA) dan mesin antioksidan [pengurangan glutathione (GSH), dan ekspresi gen relatif dari enzim antioksidan: superoksida dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx)] diteliti pada tikus. Hasil yang diperoleh mengungkapkan bahwa paparan ibu terhadap DBP secara signifikan mengurangi kadar testosteron serum total, ekspresi mRNA relatif dari gen INSL3 dan MR dengan kerusakan testis yang diamati yang diungkapkan oleh peningkatan MDA dan tingkat depresi GSH dan enzim antioksidan. Perubahan histopatologis yang terjadi pada tikus percobaan ini termasuk nekrosis dan deskuamasi sel spermatogoneal. Pemberian dosis tinggi Se-NP bersamaan dengan DBP secara signifikan meningkatkan testosteron serum, meningkatkan rasio LH / T dan ekspresi

mRNA relatif dari gen INSL3 dan MR, menurunkan tingkat MDA, dan juga meningkatkan semua level ekspresi enzim antioksidan. Sebagai kesimpulan, Se-NPs bisa menjadi agen profilaksis maternal yang kuat terhadap penurunan kadar testosteron serum total dan kerusakan oksidatif sel Leydig yang diinduksi oleh DBP melalui pengurangan peroksidasi lipid (LPO) dan meningkatkan keadaan antioksidan pada keturunan tikus jantan pra-pubertas¹⁶⁹. Penelitian lain pada tikus mengukur konsentrasi testosteron serum dan kadar mRNA dari sel-sel Leydig atau gonadotrof spesifik gen. Paparan DBP prenatal menyebabkan agregasi sel Leydig janin, yang perlahan-lahan menghilang jika dibandingkan dengan kontrol. Efek ini dikaitkan dengan pengurangan sekresi testosteron testis dan down-regulasi tingkat mRNA biomarker sel Leydig termasuk *Scarb1*, *Star*, *Cyp11a1*, *Hsd3b1*, *Hsd11b1*, *Hsd11b1*, dan *Hsd17b3* serta biomarker gonadotrof termasuk *Lhb* dan *Gnrhr*. Penelitian pada tikus ini menunjukkan bahwa peningkatan agregasi sel Leydig janin oleh DBP menunda involusi sel Leydig janin, sehingga menyebabkan perkembangan sel Leydig dewasa yang terganggu. Paparan pada di-n-butyl *phthalate* (DBP) menyebabkan penyakit di masa dewasa seperti menurunkan produksi testosteron dan terjadinya infertilitas¹⁷⁰.

8. Faktor-faktor yang mempengaruhi Toksisitas *Phthalate*

Bahan kimia toksik akan berefek pada sistem biologis jika mencapai lokasi tubuh yang sesuai dan dengan kadar dan waktu yang cukup untuk menghasilkan kerusakan. Efek toksik dalam suatu sistem biologis tidak diproduksi oleh agen kimia kecuali jika agen tersebut atau metabolik turunan

(biotransformasi) produknya mencapai lokasi dalam tubuh yang sesuai pada konsentrasi dan waktu yang cukup untuk menghasilkan manifestasi toksik. Banyak bahan kimia yang toksisitasnya relatif rendah dalam bentuk "asli" tetapi, ketika ditindaklanjuti oleh enzim dalam tubuh, dikonversi menjadi bentuk peralihan yang mengganggu biokimia dan fisiologi seluler normal¹⁴⁴. Pada *phthalate*, metabolit hasil oksidasi dari senyawa induk menunjukkan paparan dalam jangka panjang, dan dicurigai kuat sebagai toksikan utama¹¹⁶. Respon toksik yang terjadi tergantung pada sifat kimia dan fisik agen, situasi paparan, bagaimana agen dimetabolisme oleh sistem, dan kerentanan keseluruhan dari sistem atau subjek biologis. Karakterisasi sepenuhnya potensi bahaya dari agen kimia tertentu, membutuhkan pengetahuan tidak hanya apa jenis efek yang dihasilkannya dan dosis yang diperlukan untuk menghasilkan efek itu tetapi juga informasi tentang agen, paparan, dan disposisi oleh subjek. Faktor-faktor utama yang mempengaruhi toksisitas terkait dengan situasi paparan untuk bahan kimia tertentu adalah rute pemberian dan durasi dan frekuensi paparan¹⁴⁴.

9. Hubungan *Phthalate* dengan DMT2

Beberapa artikel dalam jurnal internasional menunjukkan dampak negatif *phthalate* terhadap kesehatan. Berikut ini paparan dari beberapa artikel terkait. Menurut penelitian Song, konsentrasi *phthalates* berhubungan signifikan terhadap DMT2 tipe 2 dengan RR=1,48 (95% CI 0.98-2.25)⁸¹.

Pada suatu penelitian di kalangan perawat, diperoleh bahwa konsentrasi total *phthalate* metabolit berhubungan dengan kejadian DMT2 tipe 2 pada Nurse Health Study (NHS) II dengan responden berusia rata-rata 45,6 tahun (OR = 2.14; 95% CI: 1.19, 3.85; p(trend) = 0.02), tetapi tidak

berhubungan pada penelitian Nurse Health Study dengan kelompok usia responden rata-rata 65,6 tahun (OR = 0.87; 95% CI: 0.49, 1.53; p(trend) = 0.29). Metabolite butyl *phthalates* atau di-(2-ethylhexyl) *phthalates* signifikan berhubungan dengan DM2 tipe 2 pada NHSII; OR =3.16 (95% CI: 1.68, 5.95; p(trend) = 0.0002) and 1.91 (95% CI: 1.04, 3.49; p(trend) = 0.20) ⁸². Metabolit DEHP di urin berhubungan dengan obesitas, pubertas dan adanya resistensi insulin ⁹². Hasil penelitian pada perempuan usia 12-19 tahun di AS, BMI dan Lingkar pinggang bertambah dengan penambahan MEP (p-trend=0,03)⁹¹.

Hasil penelitian menunjukkan konsentrasi BPA dan metabolit *phthalate* di urin berhubungan signifikan dengan penambahan berat badan perempuan di AS. Data ini konsisten dengan potensi peran *phthalate* dalam obesitas ⁹⁴. Ada hubungan antara MEP dengan BMI dan lingkar pinggang pada anak yang kelebihan berat badan di NewYork ⁹³. *Phthalate* merupakan pengganggu (*disruptor*) endocrine ¹²³.

10. Epidemiologi

Di Amerika Serikat lebih dari 75% populasi memiliki tingkat metabolit *phthalate* dalam urin yang dapat diukur⁹². Tren temporal dalam eksposur *phthalate* bervariasi di antara negara-negara. Di Amerika Serikat (AS), pajanan DEHP telah menurun sejak 2005, sedangkan pajanan DINP telah meningkat. Di Cina, pajanan DEHP telah meningkat sejak tahun 2000⁸⁰. Dalam Laporan Nasional Keempat AS tahun 2015 tentang Pajanan Manusia terhadap Bahan Kimia Lingkungan, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) melaporkan konsentrasi urin 13 metabolit *phthalate* yang terdeteksi, termasuk mono-benzyl *phthalate* (MBzP), mono-isobutyl

phthalate, mono-ethyl *phthalate* (MEP), mono- (2-ethylhexyl) *phthalate* (MEHP), dan mono-butyl *phthalate* (MBP)¹⁵⁰. Dari 10 *phthalate* yang berbeda di AS, yang paling banyak diproduksi adalah DINP, DEHP, BBP, DBP, DnOP dan DIBP¹²⁷

Phthalate secara luas dianggap memiliki dampak negatif yang sangat besar terhadap kesehatan. Penggunaan *phthalate* tertentu di banyak produk konsumen dilarang di berbagai negara, termasuk di Eropa oleh EEC direktif 2005/84 / EEC, (EC) 10/2011 dan peraturan lainnya. Di Amerika Undang-Undang Peningkatan Keamanan Produk Konsumen (CPSIA) mulai berlaku pada bulan September 2008 dan membatasi penggunaan zat tertentu di semua produk yang ditujukan untuk anak di bawah usia 12 tahun. Parlemen Eropa telah melarang penggunaan tiga Pelapis Plastik *Phthalate* DEHP, DBP, BBP di semua item Mainan Anaku¹¹⁸. Juga dilarang untuk digunakan adalah tiga *Phthalate* lainnya untuk mainan dan barang perawatan anak yang bisa dimasukkan ke dalam mulut DINP, DIDP, DNOP. Menurut keputusan UE, bahan plastik dalam mainan dan barang penitipan anak yang mengandung *phthalate* ini dalam konsentrasi lebih besar dari 0,1% tidak boleh ditempatkan di pasar di dalam UE. Contoh untuk batas migrasi khusus untuk *phthalate* yang digunakan dalam bahan kontak makanan seperti dalam peraturan (EC) 10/2011 meliputi DEHP, DINP, DIDP¹³¹.

Atlas Diabetes IDF edisi ke-6 menunjukkan bahwa sebanyak 382 juta orang diperkirakan menderita diabetes, dengan peningkatan dramatis terlihat di negara-negara di seluruh dunia. Beban yang luar biasa dari penyakit ini terus dipikul oleh negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, di mana empat dari lima pengidap diabetes hidup. Orang-orang

yang kurang beruntung secara sosial dan ekonomi di setiap negara memiliki beban diabetes terbesar dan sering kali paling terkena dampak keuangan. Tren menunjukkan peningkatan terhadap orang yang lebih muda mengembangkan diabetes. Jika pola demografis saat ini berlanjut, lebih dari 592 juta orang akan terkena diabetes dalam satu generasi. Angka ini hanya memperhitungkan perubahan populasi dan pola urbanisasi, dan hampir pasti merupakan perkiraan yang terlalu rendah. Perkiraan diabetes tipe 1 pada orang muda juga menunjukkan peningkatan yang tidak dapat dijelaskan dan cepat di beberapa daerah seiring dengan peningkatan diabetes tipe 2 pada populasi yang lebih muda⁵⁵.

Jumlah penderita DM pada tahun 2017 terbanyak dalam rentang usia 40-59 tahun. DM menyebabkan 4 juta kematian dari 212 penderita, karena satu dari dua penderita DM tidak terdiagnosis. Pengeluaran kesehatan akibat DM pada 2017 yaitu USD 727 miliar dolar sebanyak -12% dari total pengeluaran orang dewasa. Lebih dari 1.106.500 anak-anak hidup dengan DM tipe 1. Lebih dari 21 juta kelahiran hidup (1 dari 7 kelahiran) dipengaruhi oleh DM selama kehamilan. Sebanyak 352 juta orang berisiko terkena DMT2⁵⁵.

11. Penanggulangan

Penanggulangan *phthalate* sebagai bahan kimia toksik dapat dilakukan dengan edukasi, pencegahan pemaparan, dan legislasi.¹⁷¹ Penggunaan *phthalate* yang begitu luas dalam kehidupan sehari-hari menjadi jalan pajanan masuk ke dalam tubuh, baik melalui ingesti, inhalasi, maupun pajanan melalui dermal. Metabolit *phthalate* MEP masuk ke dalam tubuh melalui penggunaan segala sesuatu yang mengandung parfum, atau

fragrance, atau pewangi contohnya pada sabun, sampo, *deodorant*, detergen, dan *hair spray*. Sedangkan DEHP atau turunannya seperti MEHP dan MEHHP ditemukan pada segala sesuatu yang mengandung plastik, karena sifatnya membuat plastik menjadi lunak. Plastik yang mudah lentur ini menjadi banyak diproduksi dan bersentuhan dengan aktivitas kehidupan sehari-hari, seperti pelapis obat-obatan, alat medis, wadah makanan dan minuman, dan benda-benda dari plastik lainnya. Oleh karena interaksi dengan wadah yang mengandung *phthalate* maka *phthalate* ditemukan dalam makanan dan minuman seperti susu ataupun makanan dan minuman yang dibungkus dengan plastik yang mengandung *phthalate*. Air tanah yang tercemar limbah industri juga dapat mengandung *phthalate*. Demikian juga air tanah yang tercemar pestisida dapat mengandung *phthalate*. *Phthalate* dapat berpindah dari benda-benda plastik penghantarnya.

Dengan mengetahui cara pajanan *phthalate* pada manusia maka akan dapat diketahui bagaimana penanggulangannya. Penghentian interaksi kepada *phthalate* secara mutlak tidak mungkin dilakukan karena penggunaannya ada dimana-mana, maka strategi untuk penanggulangannya adalah dengan mengurangi pajanannya:

a. Mengurangi penggunaan pewangi atau parfum.

Phthalate terdapat dalam pewangi atau parfum, oleh karenanya untuk mengurangi pajanan *phthalate* seseorang harus mengetahui apakah sebuah produk pewangi menggunakan *phthalate*. Dalam hal ini sangat sulit untuk mengetahui bahwa sebuah label produk menuliskan istilah *phthalate* dalam keterangannya. Untuk mengetahui suatu produk mengandung *phthalate* adalah dengan mengetahui kata kunci

*phthalat*nya. Kata kunci dengan istilah parfum atau *fragrance* dalam suatu label kosmetik hampir selalu mengandung arti bahwa bahan kimia kandungannya adalah *phthalate*. Dengan mengetahui hal ini maka konsumen dapat memilih produk dengan keterangan “tidak menggunakan parfume atau *fragrance* sintetis. Cara lainnya yaitu dengan memilih produk dengan aroma dari minyak esensial. Selain itu konsumen juga dapat mencari produk dengan keterangan *phthalate free* atau bebas *phthalate*. Konsumen juga dapat memilih untuk menggunakan pewangi udara alami.

b. Memperhatikan kode daur ulang plastik

Sumber pencemar yang berasal dari pajanan wadah plastik yang mengandung *phthalate* juga sulit untuk dibedakan. Oleh karena itu untuk mengetahui wadah berbahan *phthalate* dapat memperhatikan kode daur ulang yang tertulis pada wadah tersebut. Produk plastik yang menggunakan kode daur ulang tiga (3) dan tujuh (7) dapat mengandung *phthalate* atau BPA. Sedangkan produk plastik yang menggunakan kode daur ulang 1, 2 atau 5 tidak mengandung *phthalate*.

c. Menyingkirkan mainan-mainan dari plastik

Mainan anak yang terbuat dari plastik yang lunak seperti bebek plastik (*rubber duck*) banyak mengandung *phthalate*, karena *phthalate* berfungsi untuk melunakkan plastik sehingga mudah dibentuk. Beberapa jenis *phthalate* dilarang ada pada mainan anak yang masuk ke Amerika dan Eropa. Namun banyak mainan anak di Indonesia yang di impor dari Cina dimana penggunaan *phthalate* di negara tersebut lebih umum dari pada di Amerika dan Eropa. Oleh karena itu meengganti mainan anak-

anak yang mengandung *phthalate* penting dilakukan untuk mencegah pajanan.

- d. Menghindari plastik sebisa mungkin dan tidak memanaskan makanan dalam plastik

Makanan yang tinggi lemak cenderung rentan terhadap pelepasan bahan kimia. Bahkan plastik yang bebas *phthalate* dan BPA juga dapat mengandung bahan kimia berbahaya. Gunakan wadah yang terbuat dari gelas kaca dan pilihlah botol atau wadah makanan yang terbuat dari *stainless steel*, atau gelas

- e. Memakan makanan produk organik.

Sebaiknya mengonsumsi produk pertanian organik untuk menghindari pajanan *phthalate* yang berasal dari produk-produk pertanian yang menggunakan pestisida.

- f. Menggunakan penyaring air yang dapat menyaring DEHP dari sumber air yang digunakan.
- g. Menggunakan *consumer pressure* untuk memaksa produsen tidak menggunakan *phthalate* dalam produknya.

C. Patofisiologi

Phthalate diketahui menyebabkan toksisitas melalui aktivasi peroxisome proliferasi-activated receptor (PPAR). *Phthalate* mengaktifkan PPAR-gamma, yang berkontribusi untuk diferensiasi adipositas dan sensitivitas insulin.¹⁷² Aktivasi PPAR juga terdapat pada hati. Dosis berulang *phthalate* pada tikus menunjukkan pembesaran hati yang disebabkan karena proliferasi hepatocyte dan peroxisome proliferasi. Efek ini secara mekanik terkait dengan kehadiran peroxisome proliferasi-activated receptor- α di hati¹²⁰.

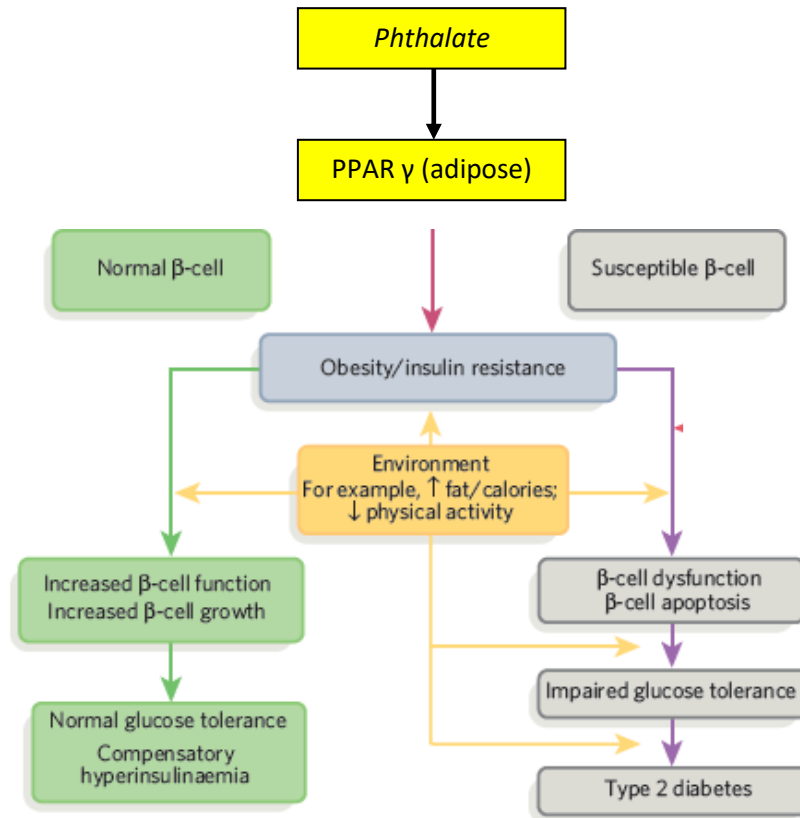
Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) adalah faktor transkripsi yang termasuk dalam reseptor inti. PPAR terdiri dari tiga isoform (alpha, beta/delta, dan gamma) bertindak pada elemen respon DNA sebagai heterodimer dengan reseptor asam retinoat inti. Ligan pengaktif alami isoform PPAR ini adalah asam lemak dan substrat yang diturunkan dari lemak.

PPAR-alpha terdapat di hati, jantung, dan pada otot rangka extremitas bawah. Ketika diaktifkan, PPAR-alpha mempromosikan oksidasi asam lemak, sintesis tubuh keton, dan penghematan glukosa. Fibrat, yang digunakan sebagai obat hipolipidemik, adalah ligan PPAR-alpha. PPAR-beta/delta ada di mana-mana dalam jaringan dan juga dapat mendukung oksidasi asam lemak dalam jaringan di mana PPAR-alpha tidak ada atau kurang diekspresikan. PPAR-gamma diekspresikan dalam jaringan adiposa, usus bagian bawah, dan sel-sel yang terlibat dalam imunitas.

Aktivasi PPAR-gamma menginduksi diferensiasi preadiposit menjadi adiposit dan merangsang penyimpanan trigliserida. Senyawa Tiazolidinediones adalah senyawa yang digunakan sebagai hipoglikemik, agen pemeka/sensitisasi insulin otot pada diabetes tipe 2. Tiazolidinediones adalah aktivator PPAR-gamma. Tindakan sekunder tiazolidinediones pada sensitivitas insulin otot yaitu pada penurunan sirkulasi lipid pada aktivasi PPAR-gamma dan sekresi PPAR-gamma oleh adiposit-adiposit hormon pemeka/sensitisasi insulin seperti adiponektin yang semuanya mendorong pemanfaatan glukosa.

Dengan demikian, PPAR adalah pengatur utama metabolisme lipid dan glukosa, PPAR memungkinkan adaptasi terhadap nutrisi lingkungan¹⁷³. *Phthalate* (MEHP) secara langsung mengaktifasi peroxisome proliferator-activated receptor-gamma dalam proses adipogenesis. *Phthalate* memberikan

gangguan dalam proses metabolisme ini ¹⁷⁴. *Phthalate* menginterferensi metabolisme energi melalui PPAR alpha¹⁷⁵.



Gambar 2.5.
Mekanisme antara PPAR-γ, Obesitas dengan DMT2 ^{172,176}

Peningkatan konsentrasi asam lemak (FFA) di dalam darah akibat ketidakseimbangan antara pengeluaran energi dan asupan. Hal ini berdampak pada penurunan penggunaan glukosa di jaringan lemak dan otot. Selanjutnya terjadi resistensi insulin di hati dan otot rangka yang kemudian memicu terjadinya hiperinsulinemia, juga peningkatan produksi glukosa dari hati, serta gangguan fungsi sel beta pankreas. Dengan adanya penurunan regulasi insulin, mengakibatkan resistensi insulin semakin

meningkat maka akan terjadi DM. Dalam proses ini PPAR adalah pengatur utama metabolisme lipid dan glukosa ¹⁷³.

Monoester *phthalate* merupakan metabolit aktif yang berfungsi sebagai ligan dari PPAR. Perbedaan spesies tikus dan manusia terbukti signifikan dalam merespon aktivasi ligan tersebut. Berbagai monoester *phthalate* diuji melalui uji trans aktivasi, uji ekspresi gen target PPAR alfa, dan uji diferensiasi yang dimediasi PPAR gama. Hasil uji menunjukkan bahwa berbagai monoester *phthalate* dapat mengaktivasi PPAR alfa. Pada tikus PPAR alfa dapat diaktivasi dengan konsentrasi *phthalate* yang lebih rendah dengan respon yang lebih besar dari pada aktivasi PPAR alfa pada manusia.

Observasi PPAR beta pada tikus juga menunjukkan hal yang sama namun obeservasi pada PPAR beta manusia tidak ditemukan efek tersebut. Observasi pada PPAR gama tikus dan PPAR gama manusia menunjukkan sensitivitas yang sama pada kedua reseptor tersebut. Hasil studi ini menunjukkan potensi aktivasi PPAR alfa dan PPAR gama bertambah dengan bertambah panjang rantai kimia dari metabolit *phthalate*.

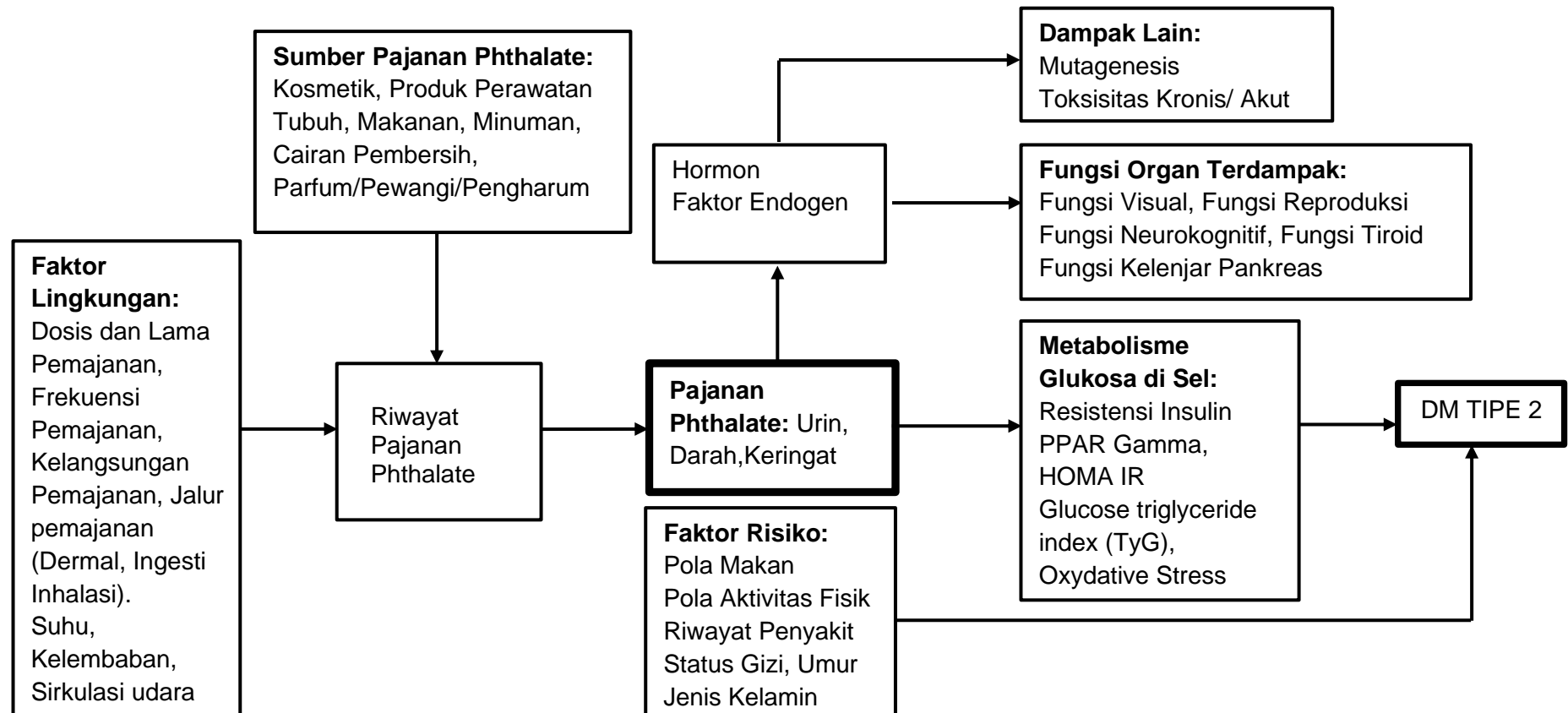
Pada tikus PPAR alfa dan PPAR beta dapat diaktivasi dengan konsentrasi yang rendah berbeda pada PPAR alfa dan PPAR beta manusia. Namun ada kesamaan pada tikus dan manusia yaitu menunjukkan sensitivitas yang sama untuk aktivasi PPAR gama. Hasil akhir menunjukkan ada hubungan antara kemampuan monoester *phthalate* mengaktivasi (trans-active) PPAR alfa dan PPAR gama dengan induksi target gen mRNA PPAR alfa dan PPAR gama dan dengan diferensiasi adiposity yang dimediasi oleh PPAR gama.

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

A. Kerangka Teori

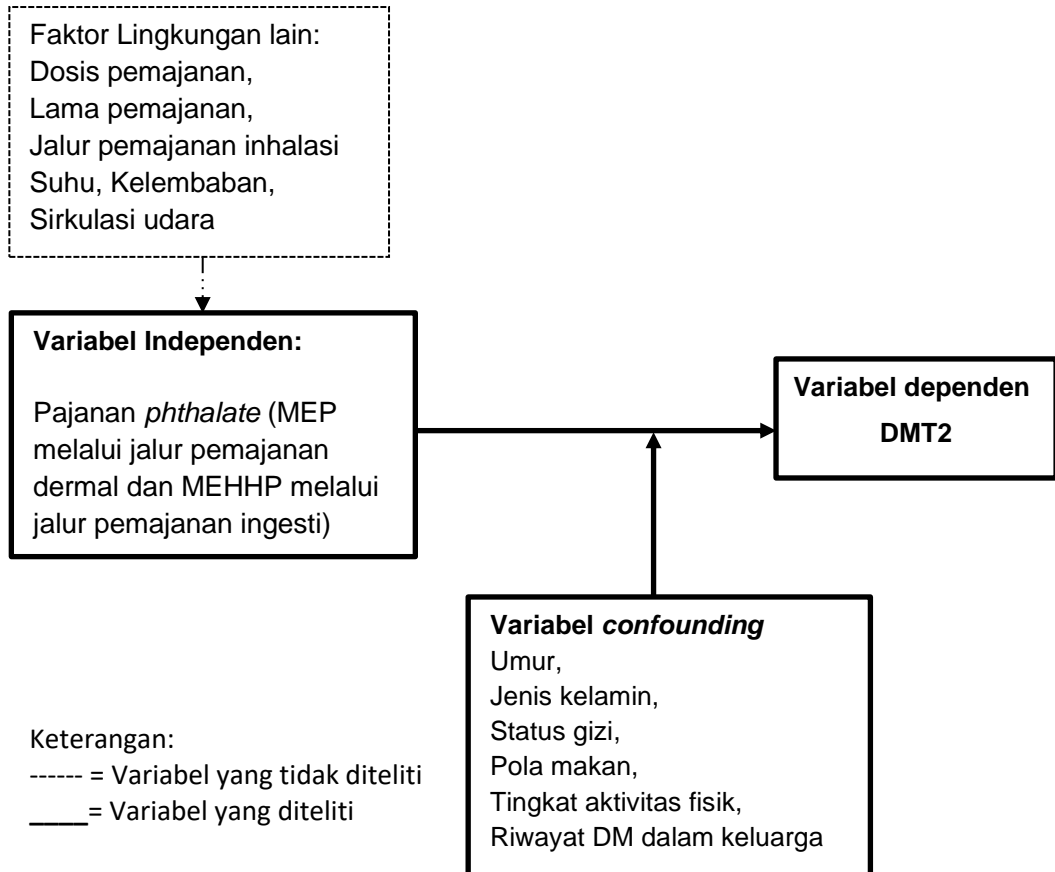
Berdasarkan teori yang terkait dengan *phthalate* dan kesehatan manusia, maka dibuatlah kerangka teori sebagai berikut:



Gambar 3.1.
Kerangka Teori

B. Kerangka Konsep

Berikut ini kerangka konsep yang telah disesuaikan dengan kebutuhan penelitian:



Gambar 3.2.
Kerangka Konsep

Variabel yang diteliti meliputi pajanan *phthalate* yang diukur kadarnya dalam urin, jalur pemajanan dermal dan ingesti terhadap kejadian DMT2. Variabel lainnya memiliki peran terhadap kadar pajanan *phthalate* namun karena keterbatasan peneliti, tidak dilakukan penelitian pada pengaruh faktor lingkungan lainnya ini terhadap kadar *phthalate* dan terhadap DMT2.

C. Hipotesis

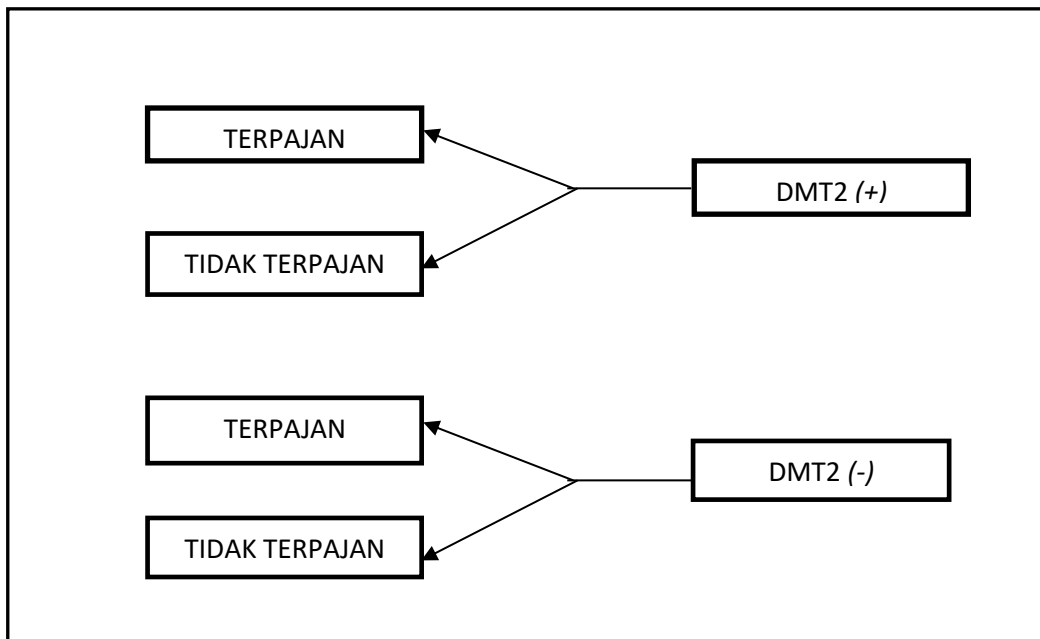
Hipotesis dalam penelitian ini yaitu pajanan *phthalate* merupakan faktor risiko kejadian DMT2.

BAB IV

METODE PENELITIAN

A.Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain *case control*. Desain ini dimulai dengan menilai variable *outcome* yaitu kadar HbA1c yang menunjukkan kondisi DMT2 kemudian menilai secara retrospektif variable bebas yaitu kadar phthalate urin dan variable perancu. Desain studi *case control* memiliki kelemahan bias *recall* dimana terdapat kemungkinan responden penelitian tidak dapat mengingat variable pajanan karena sudah terjadi di masa lampau.



Gambar 4.1.
Diagram Desain Case Control

Faktor risiko bahan kimia plastik diukur dari konsentrasi pajanan *phthalat*nya di dalam urin responden. Responden akan diwawancara mengenai pajanan terhadap faktor risiko yang kemudian keberadaan dari

pajanan tersebut ditunjukkan dari konsentrasi *phthalate* di dalam urinya. Kemudian pada saat yang bersamaan responden akan diwawancara/diukur mengenai variable-variabel lain/variable perancu dalam penelitian ini.

B. Populasi dan Sampel

1. Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah masyarakat di wilayah kerja RSUD Tangerang Selatan yang memenuhi syarat penelitian. Penelitian ini dilaksanakan di Kota Tangerang Selatan.

2. Sampel Penelitian

a. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

1) Kriteria Inklusi Responden:

- a. Individu tinggal di wilayah kerja RSUD Kota Tangerang Selatan minimal 1 tahun;
- b. Individu dengan diagnosis DM2 dengan pemeriksaan HbA1c \geq 6,5%;
- c. Individu tidak ada riwayat sakit berat lainnya;
- d. Bersedia menjadi responden penelitian

b. Kriteria Eksklusi Responden

- a) Berat badannya tidak stabil (<5% berat badan berubah dalam 3 bulan terakhir);
- b) Menderita penyakit kardiovaskuler atau penyakit kronis;
- c) Mengundurkan diri dari penelitian.
- d) Bekerja di pabrik yang banyak pajanan *phthalate* via inhalasi seperti toko parfum

b. Besar Sampel pada Penelitian Kasus Kontrol

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian kasus kontrol, sehingga rumus sampel yang digunakan dalam penelitian ini yaitu rumus sampel untuk menguji hipotesis beda dua proporsi¹⁷⁷:

Rumus Sampel:

$$n = \frac{\left\{ Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Keterangan :

- n = Jumlah sampel minimal
- $Z_{1-\alpha/2}$ = Tingkat kemaknaan α ($\alpha=5\%$ adalah 1,96)
- $Z_{1-\beta}$ = Nilai Z pada kekuatan uji $1-\beta$ yaitu 90%
- P_1 = Proporsi DMT2 berdasarkan kelompok status status gizi obesitas (0,45)¹⁷⁸
- P_2 = Proporsi DMT2 berdasarkan kelompok status gizi normal (0,74)¹⁷⁸
- P = Rata-rata proporsi $\frac{P_1+P_2}{2}$

Diperoleh $n = 59$

Besar sampel minimal yang dibutuhkan untuk dua kelompok sebesar 118 orang. Peneliti mengambil kemungkinan *drop out* sebesar 10% sehingga sampel menjadi 130 orang. Desain studi yang digunakan adalah *case control* dengan perbandingan sampel 1: 1 sehingga sampel menjadi dari 65 orang kasus dan 65 orang kontrol.

C. Definisi Operasional

Tabel 4.2.
Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Alat ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Variabel Dependen: Kejadian DMT2						
1.	DMT2	Keadaan responden setelah skrining yang mengalami DMT2 berdasarkan hasil diagnosis menggunakan kriteria diagnosis DMT2 dengan pemeriksaan HbA1c $\geq 6.5\%$ dengan riwayat pengobatan DMT2	Pengambilan sampel darah oleh tim medis untuk diperiksa di laboratorium	Uji laboratoriu m dengan immunoturbiditi	1. DMT2 2. Tidak DMT2	Nominal
Variabel Independen: Paparan Phthalate						
2.	Paparan <i>Phthalate</i> dalam urin	Hasil pengukuran konsentrasi <i>phthalate</i> dalam urin responden	Pengukuran <i>phthalate</i> di dalam urin	Uji laboratorim dengan LC/MS	Rasio
3.	Jalur paparan	Riwayat kontak responden penelitian dengan <i>phthalate</i> baik melalui jalur dermal maupun melalui jalur ingesti	Wawancara	Kuesioner	1. Ada 2. Tidak Ada	Nominal

No.	Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Alat ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Variabel Perancu						
4.	Umur	Usia responden pada saat penelitian berlangsung berdasarkan ulang tahun yang terakhir	Wawancara	Kuesioner	Rasio
5.	Jenis kelamin	Status seksual responden yang di bawa sejak lahir	Wawancara	Kuesioner	1. Laki-laki 2. Perempuan	Nominal
6.	Status Gizi	Indeks masa tubuh responden yang diukur dengan cara Perbandingan Berat Badan dengan kuadrat Tinggi Badan(kg/m ²). Berat badan (BB) ditimbang dalam posisi berdiri tegak dengan menggunakan timbangan digital. Responden ditimbang tanpa alas kaki dan topi. Tinggi badan (TB) diukur dalam posisi tegak dengan menggunakan alat ukur TB mikrotoa.	Observasi	Kuesioner	1.Kurus (IMT < 18,5) 2. Normal (IMT 18,5–24,9), 3. Gemuk (IMT 25–29,9), 4. Obese (IMT ≥ 30,0) (PERKENI, 2015).	Ordinal
7.	Tingkat aktivitas fisik	Evaluasi atau penilaian kegiatan terkait fisik responden yang diukur menggunakan kuesioner Baecke et.al ³²	Wawancara	Kuesioner	1. Rendah 2. Sedang 3. Tinggi	Ordinal

No.	Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Alat ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
8.	Pola Makan	Kebiasaan asupan makanan responden berupa karbohidrat, protein, lemak, serat, dan minuman manis yang diukur dengan menggunakan <i>food frequency questionnaire</i> dalam satu bulan terakhir	Wawancara	Kuesioner	1. Sering (\geq median) 2. Tidak Sering ($<$ median)	Ordinal
9.	Riwayat DM dalam keluarga	Kakek/Nenek/Ayah/Ibu responden memiliki penyakit DMT2	Wawancara	Kuesioner	1. Ada riwayat 2. Tidak ada riwayat	Ordinal

D. Bahan, Alat, dan Subyek

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu:

Mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) Phthalate, No.Catalog M542510, Mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) Phthalate-d4 (*isotope*) Catalog No. M542512, Monoethyl Phthalate-d4 (*isotope*) Catalog No. M542582 dan Monoethyl Phthalate Catalog No. M542580 dari Toronto Research Chemicals. Monoethyl phthalate (MEP) untuk mengukur *phthalate* dari pajanan dermal³³. Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate (MEHHP) untuk mengukur *phthalate* dari pajanan ingesti³⁴. MEP adalah metabolit turunan pertama dari *diethyl phthalate* (DEP). MEHHP adalah metabolit turunan kedua dari *diethyl hexyl phthalate* (DEHP). Kedua metabolit ini dipilih karena paling sering ditemukan di urin¹³¹, terutama urin dipagi hari¹⁷⁹. Metabolit digunakan sebagai indikator kerentanan metabolik (*metabolic susceptibility indicator*) karena lebih stabil dalam jangka yang lebih lama dibandingkan senyawa utama¹⁸⁰. Pemilihan metabolit ini karena DEP dan DEHP merupakan *phthalate* yang dominan di produksi di Asia¹⁸¹.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu:

1. Liquid Chromatography (LC)/ Mass Spectrometry (MS) buatan Agilent Technologies, digunakan untuk mengukur kadar *phthalate* dalam urin responden. Cara menggunakan sesuai dengan petunjuk laboratorium standar penggunaan alat yang diadopsi oleh laboratorium Prodia OHI (Occupational Health Institute) ³⁵. Prosedur sampel urin dilakukan dengan tata cara sebagai berikut:
 - a. Urin disimpan dalam suhu minus 20°C.

- b. Sebanyak 300 μL urin didepositkan dengan 20 μL campuran metabolit phthalate berlabel isotopik untuk digunakan sebagai standar internal diikuti dengan pemberian larutan buffer β glucuronidase/ammonium acetate diinkubasi pada suhu 37°C selama 90 menit. Untuk 31 sampel digunakan larutan buffer yang terdiri dari campuran 55,8 μL β glucuronidase dan 930 μL ammonium acetat.
 - c. Campuran ini dimasukkan ke dalam vial dan dan dicampur rata. Untuk analisis phthalate yang bebas tidak terkonjugasi, buffer β glucuronidase/ammonium asetat diganti dengan buffer ammonium asetat. tanpa β glucuronidase.
 - d. Setelah masa inkubasi minimal 90 menit pada suhu 37°C , kemudian dimasukkan ke dalam vacuum chamber (SPE C18); sampel yang sudah diinkubasi ini ditambahkan 2 mL methanol, 2 mL air dan 1 mL acetonitrile untuk menghentikan inkubasinya. Kemudian dikeringkan dengan nitrogen untuk analisis phthalate.
 - e. Reagen yang digunakan untuk analisis phthalate dan dianalisis dengan alat LC/MS yaitu β -glucuronidase 55,8 μL , Methanol 250 mL dan acetonitrile 500 mL (1:1)
 - f. Untuk Quality Control digunakan dua cara yaitu untuk menghasilkan 500 ppb ($\mu\text{L/L}$) dicampurkan 150 μL standar campuran 1 ppm ditambah dengan 150 μL urine. Untuk menghasilkan 100 ppb ($\mu\text{L/L}$) dicampurkan 30 μL standar campuran 1 ppm ditambah 270 μL urin.
2. Uji laboratorium dengan metode LC/MS. MEP dan MEHHP ditentukan dengan alat LC-20A liquid chromatography (LC) dengan Inertsil ODS-SP C18 column (250 mm \times 4.6 mm \times 5 μm).

3. Validitas Pengukuran LC/MS. Tingkat presisi MEP urin (diukur dengan %RSD) sebesar 1,21-5,5%. Relatif standar deviation (RSD) adalah singkatan dari deviasi standar relatif dan juga dikenal sebagai koefisien varians. RSD mengukur ketepatan rata-rata hasil pengukuran. Semakin tinggi standar deviasi relatif, hasil semakin jauh menyebar dari rata-rata data. Standar deviasi relatif yang lebih rendah berarti bahwa pengukuran data lebih tepat. Akurasi (% *recovery*) sebesar 99,7-110,3%. Akurasi atau yang diukur dengan % *recovery* adalah respons detektor yang diperoleh dari sejumlah analit yang ditambahkan ke dan diekstraksi dari matriks, dibandingkan dengan respons detektor untuk konsentrasi sebenarnya dari standar. Semakin tinggi % *recovery* maka hasil pengukuran lebih tepat. *Limit of detection* (LOD) adalah 4,12 g/L. LOD adalah konsentrasi analit terendah dalam sampel yang dapat dideteksi secara konsisten dengan probabilitas kepastian 95%. Linearitas (R^2) adalah 0,999 (99,9%). R^2 menunjukkan seberapa baik data cocok dengan model regresi. Semakin tinggi semakin tepat. Sedangkan presisi kadar MEHHP urin (%RSD) sebesar 2,34-6,45%, akurasi (% *recovery*) sebesar 95,27-107,57%, LOD sebesar 1,49 g/L dan linearitas (R^2) sebesar 0,999 (99,9%).

4. Pemeriksaan duplo dilakukan hanya pada sampel urin yang menunjukkan hasil pemeriksaan kadar *phthalate* yang ekstrim.
5. Kuesioner digunakan sebagai alat wawancara kepada responden.
6. Timbangan untuk mengukur berat badan merk Omron dan alat ukur tinggi badan microtoa untuk mengukur Indeks Masa Tubuh.

E. Tempat dan Waktu Penelitian

1. Tempat Penelitian

Pengambilan data penelitian dilaksanakan di Tangerang Selatan dimulai dari bulan Juni 2019-Februari 2021;

2. Waktu Penelitian

Pelaksanaan penelitian tahun 2019-2021

F. Pengolahan Data

Setelah data terkumpul, kemudian diolah dan dianalisis dengan menggunakan *software* SPSS Versi 20.0. Adapun cara pengolahan data yang dilakukan adalah sebagai berikut:

1. *Editing*

Apabila terdapat data yang kurang lengkap, maka dapat langsung diperbaiki di tempat pengumpulan data.

2. *Coding*

Dalam penelitian ini, pengkodean dilakukan pada semua variabel baik itu variabel independen maupun variabel dependen. Semua variabel yang dibutuhkan dalam uji univariat dikategorikan dalam beberapa *point* berdasarkan jawaban dari responden, sedangkan untuk uji bivariat hanya dikategorikan menjadi dua kelompok.

3. *Entry Data*

Setelah data dikode, maka selanjutnya dimasukkan ke dalam *software* untuk diproses dengan menggunakan *software* SPSS Versi 19.0.

4. *Cleaning Data*

Data *cleaning* dimaksudkan untuk membersihkan data apakah data tersebut terdapat kesalahan atau tidak dengan melihat *missing* data, variasi data dan konsistensi data.

G. Teknik Analisis Data

1. Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan untuk menggambarkan distribusi frekuensi pada variabel independen. Dalam analisis ini, data disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi dan persentase atau proporsi dari masing–masing variabel, yaitu umur, jenis kelamin, status gizi, aktivitas fisik, riwayat DMT2 dalam keluarga, pola makan, status DMT2.

2. Analisis Bivariat

Uji *Chi Square* dalam penelitian ini menggunakan *software* SPSS Versi 19.0. Adapun variabel yang diuji dalam penelitian ini adalah variabel independen yang sudah dikategorikan menjadi umur, jenis kelamin, status gizi, aktivitas fisik, riwayat DMT2 dalam keluarga, pola makan dengan variabel dependen yaitu terdiagnosa menderita dan tidak menderita penyakit DMT2. Hasil analisis data akan disajikan dalam bentuk tabel kontingensi 2x2 sebagai berikut :

Tabel 4.3.
Tabel 2x2

	Kasus	Kontrol
Terpapaj	a	b
Tidak terpapaj	c	d
Total	a+c	b+d

- a. Hasil uji *Chi Square* dapat dilihat pada kotak *Chi Square test* pada perangkat lunak komputer. Aturan yang berlaku pada *Chi Square* sebagai berikut ¹⁸²:

- 1) Bila pada tabel 2x2 dijumpai nilai *Expected* (harapan) <5, maka yang digunakan adalah "**Fisher's Exact Test**".
 - 2) Bila pada tabel 2x2, dan tidak ada nilai *Expected* (harapan) <5, maka uji yang dipakai sebaiknya "**Continuity Correction (a)**".
- b. Dalam analisis ini digunakan uji statistik *chi square* dengan derajat kemaknaan 5%. Berikut merupakan kriteria dari jenis analisis *Chi Square*, antara lain ¹⁸²:
- 1) Jika *p value* >0,05, maka tidak ada hubungan secara signifikan antara variabel independen dengan variabel dependen.
 - 2) Jika *p value* ≤0,05, maka ada hubungan secara signifikan antara variabel independen dengan variabel dependen.

Selain itu, dalam analisis bivariat juga diketahui nilai *Odds Ratio* (OR) yang digunakan untuk mengetahui besar risiko pajanan terhadap kasus, yaitu dengan menggunakan rumus sebagai berikut:¹⁸³

$$OR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc}$$

Adapun nilai OR dapat diinterpretasikan sebagai berikut:

- a) Jika OR = 1, maka tidak terdapat hubungan yang signifikan dan faktor yang diteliti bukan faktor risiko
- b) Jika OR ≠ 1, maka berhubungan secara signifikan dimana nilai OR <1 merupakan faktor protektif dan OR >1 adalah faktor risiko

Analisis bivariat juga dilakukan untuk mengetahui konsentrasi metabolit pada urin dan hubungannya terhadap variabel dependen (status DMT2). Penelitian ini ingin mengetahui perbedaan konsentrasi metabolit tersebut pada responden yang tidak menderita diabetes mellitus tipe 2 dengan penderita DMT2, oleh karena itu uji yang digunakan

adalah uji T independen dengan syarat jika distribusi data yang dihasilkan terdistribusi normal.

3. Analisis ROC

Untuk menilai sensitifitas dan spesifisitas MEP urin dan MEHHP urin pada kejadian DMT2.

4. Analisis Multivariat

Untuk mengetahui variabel mana yang paling berpengaruh dengan kejadian DMT2 dilakukan analisis dengan *regression logistic*. Data MEP dan MEHHP urin yang diperoleh tidak terdistribusi normal *cut off point* yang digunakan adalah nilai median sehingga Tes Mann Whitney digunakan untuk menunjukkan kemaknaan.

H. Kaji Etik / *Ethical Clearence*

Sebelum melakukan penelitian lapangan prosedur penelitian di serahkan ke Komisi Etik Penelitian FKM Undip untuk *direview* dan mendapatkan keterangan lolos Kaji Etik atau *ethical clearance* dengan No.177/EA/KEPK/FKM/2020. Sebelum dilakukan pengukuran, subyek penelitian mendapatkan penjelasan mengenai penelitian dan menandatangani dokumen *informed consent* yang merupakan bagian dari prosedur penelitian.

I. Alur Penelitian

Berikut ini adalah bagan/alur penelitian disertai ini:



Gambar 4.2. Alur Penelitian

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Juni 2019 – Maret 2021 di wilayah kerja Rumah Sakit Umum Kota Tangerang Selatan. Lokasi penelitian dipilih secara purposif berdasarkan informasi mengenai kasus DMT2 dari Rumah Sakit Umum Kota Tangerang Selatan.

1. Gambaran Umum Lokasi Penelitian

Kota Tangerang Selatan merupakan salah satu Kota di bagian timur Provinsi Banten. Kota Tangerang Selatan bagian utara berbatasan dengan Kota Tangerang dan Provinsi DKI Jakarta, sebelah timur berbatasan dengan Provinsi DKI Jakarta dan Kota Depok Provinsi Jawa Barat, sebelah selatan berbatasan dengan Kota Depok dan Kabupaten Bogor Provinsi Jawa Barat, dan sebelah barat berbatasan dengan Kabupaten Tangerang. Kota Tangerang Selatan mempunyai 7 (tujuh) kecamatan yang terdiri atas 54 (lima puluh empat) kelurahan. Adapun kecamatan yang ada di Kota Tangerang Selatan yaitu Kecamatan Serpong, Kecamatan Serpong Utara, Kecamatan Ciputat, Kecamatan Ciputat Timur, Kecamatan Pamulang, Kecamatan Pondok Aren, dan Kecamatan Setu. Kecamatan dengan wilayah paling besar adalah Pondok Aren dengan luas 29,88 Km² atau 20,30% dari luas keseluruhan Kota Tangerang Selatan, sedangkan kecamatan dengan luas paling kecil adalah Setu dengan luas 14,80 Km² atau 10,06%.

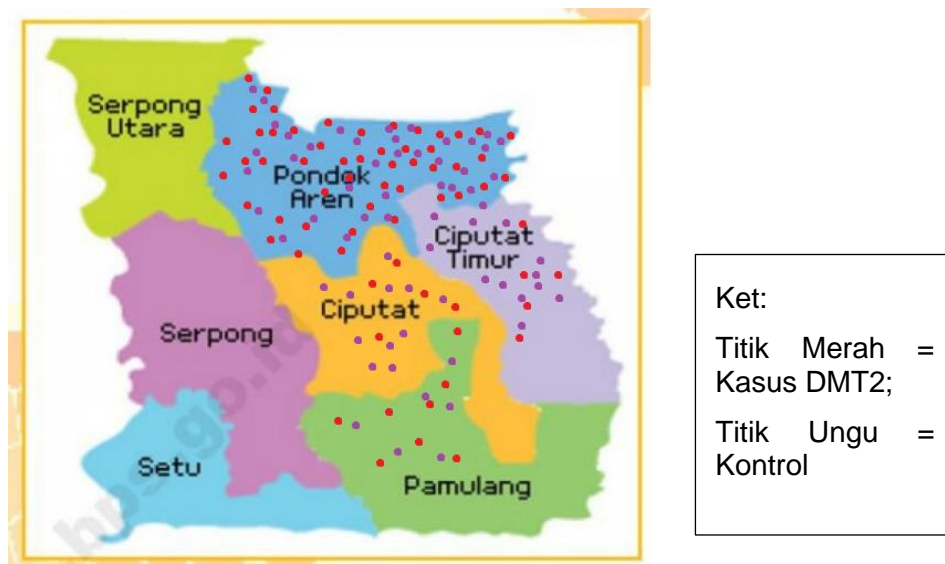
Tabel 5.0.1.

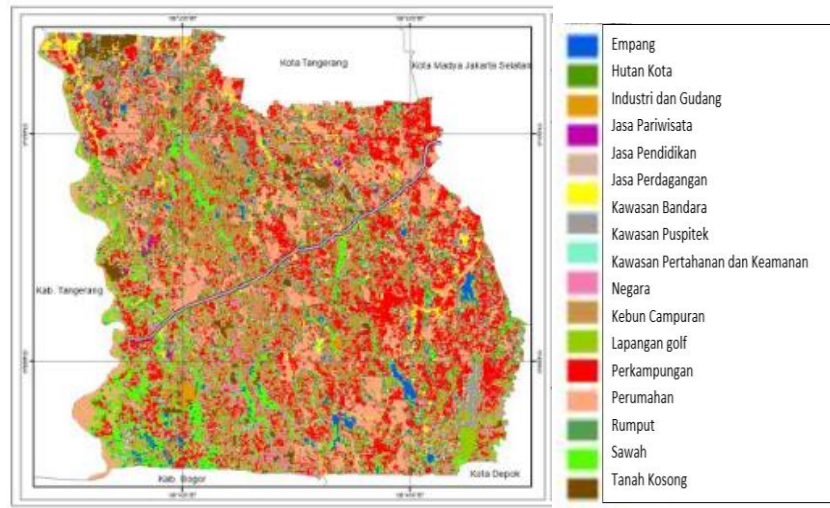
Jumlah Penduduk di Kota Tangerang Selatan Tahun 2017-2019¹⁸⁴

Kecamatan	Jumlah Penduduk (Jiwa)		
	2017	2018	2019
Setu	86 783,00	89 825,00	92 890,00
Serpong	184 761,00	191 968,00	199 283,00
Pamulang	350 923,00	359 810,00	368 603,00
Ciputat	239 152,00	245 727,00	252 262,00
Ciputat Timur	211 003,00	215 186,00	219 261,00
Pondok Aren	392 284,00	405 316,00	418 420,00
Serpong Utara	179 993,00	188 476,00	197 187,00
Kota Tangerang Selatan	1 644 899,00	1 696 308,00	1 747 906,00

Tabel 5.0.2. Sebaran Responden Penelitian

Kecamatan	Jumlah Responden		
	DMT2	Non DMT2	Jumlah
Pamulang	9	6	15
Ciputat	5	13	18
Ciputat Timur	5	10	8
Pondok Aren	46	36	82
Total	65	65	130

Gambar 5.1. Sebaran Kasus DMT2 dan Kontrol di Tangerang Selatan¹⁸⁵



Gambar 5.2. Penggunaan Tanah di Kota Tangerang Selatan Tahun 2016¹⁸⁶

Warna merah pada gambar 5.2 menunjukkan Kawasan kepadatan tinggi. Warna merah jambu menunjukkan Kawasan kepadatan sedang. Kawasan perumahan kepadatan tinggi sangat mendominasi di Kecamatan Pondok Aren, Kecamatan Ciputat, Kecamatan Ciputat Timur, dan Kecamatan Pamulang. Sedangkan Kawasan perumahan kepadatan sedang sangat mendominasi di Kecamatan Serpong, Kecamatan Serpong Utara dan Kecamatan Setu. Demikian juga perencanaan peruntukan penggunaan tanah tahun 2011-2031 di Kota Tangerang Selatan¹⁸⁶. Peruntukan penggunaan tanah untuk pemukiman kepadatan tinggi berada di kecamatan-kecamatan tersebut.

Lokasi penelitian diambil di kecamatan-kecamatan sesuai sumber daya yang dimiliki oleh peneliti dan informasi dari RSUD Tangerang Selatan. Berdasarkan pertimbangan kemudahan mendapatkan responden sebagai

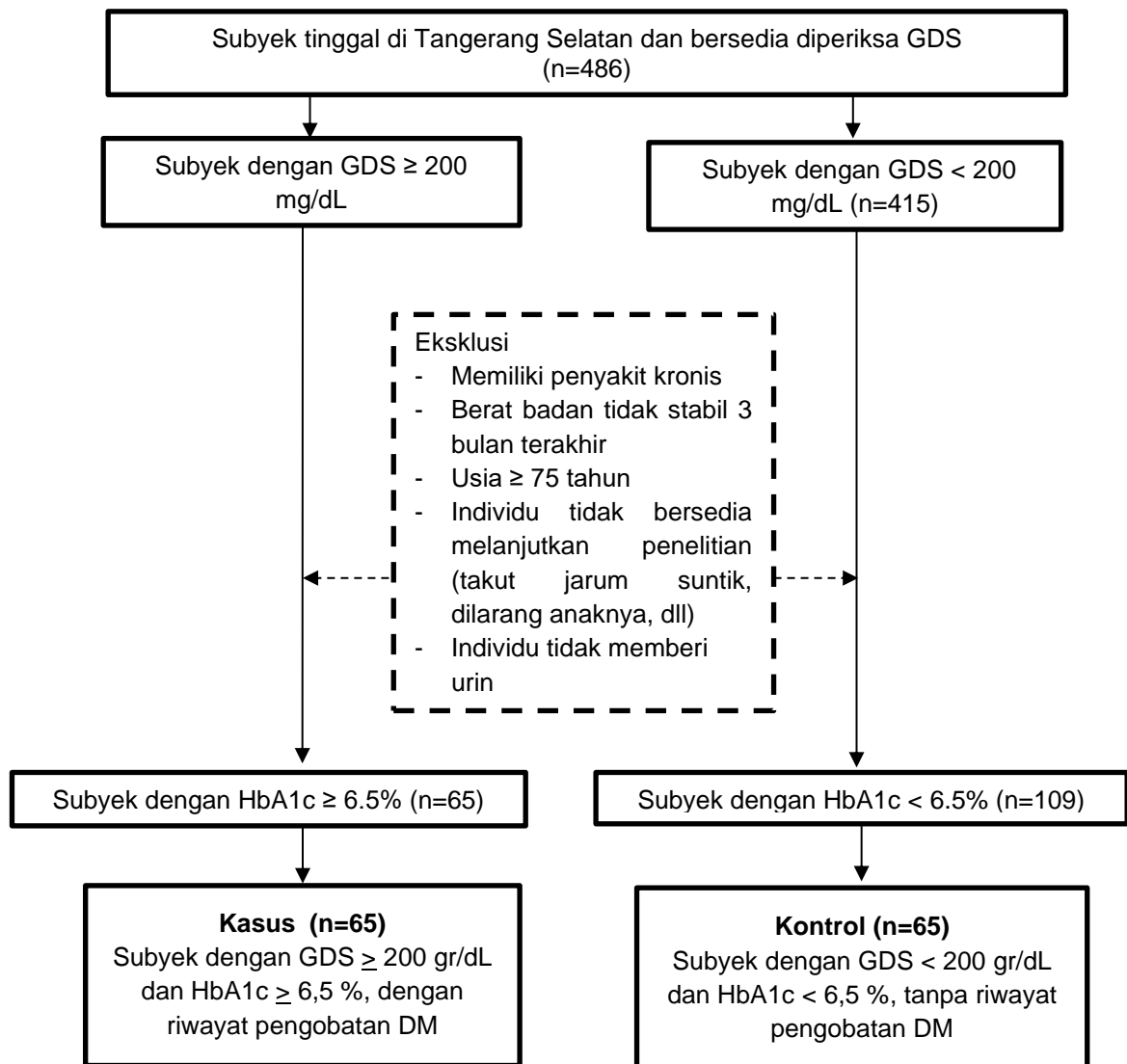
kasus, kemudahan mengumpulkan sampel urin dari responden dan pertimbangan jarak pengiriman sampel ke laboratorium. Kemudahan mengirimkan mengumpulkan sampel urin pertama bangun tidur yang harus dijemput pagi dari responden dan pengirimannya ke laboratorium Prodia di Cikarang Bekasi. Kecamatan dengan kepadatan sedang berada di lokasi-lokasi yang sangat jauh dari laboratorium dan penyimpanan sementara sampel, peneliti mendapati kondisi yang kurang memungkinkan untuk pengumpulan responden dan sampel urinya pada kecamatan-kecamatan kepadatan sedang.

2. Sajian Analisis Data Deskriptif

a. Tahap pemilihan sampel

Subyek penelitian yaitu individu yang tinggal di wilayah kerja RSUD Tangerang Selatan datang ke pemeriksaan posbindu di daerahnya. Pertimbangan pemilihan lokasi kecamatan berdasarkan pada jumlah penduduk, keterjangkauan, informasi adanya pelaksanaan posbindu, kemudahan mengumpulkan sampel urin. Pemilihan sampel dilakukan secara *purposive sampling*. Skrining dilakukan pada 486 orang pengunjung posbindu melalui pemeriksaan gula darah sesaat (GDS). Individu yang memiliki hasil GDS tinggi kemudian dipastikan sebagai kasus dengan hasil pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$. Pada awalnya individu

dengan hasil pemeriksaan GDS yang rendah dipastikan sebagai kontrol dengan HbA1c < 5,7%, namun karena jumlahnya tidak mencukupi maka sebagian kecil kontrol diambil pada HbA1C < 6,5%. Kasus yang diperoleh diupayakan untuk mendapatkan *matching* menurut umur dan jenis kelamin. Namun sangat sulit untuk mendapatkan kasus dan kontrol yang *matching* yang sesuai dengan umur maupun jenis kelamin, sehingga tidak dilakukan *matching*. Berikut ini adalah alur pengambilan sampel penelitian (Gambar.5.3.).



Gambar 5.3.
Tahap Pemilihan Sampel Penelitian

b. Karakteristik Responden

Hasil penelitian pada kasus dan kontrol menunjukkan karakteristik subyek meliputi:

Tabel 5.1.
Perbedaan Karakteristik Responden Antara Kelompok Kasus dan Kontrol

Karakteristik	DMT2 (n=65)	Tidak DMT2 (n=65)	<i>p</i>
Umur (tahun), (rerata±SD)	55,6±8,01	53,85;7,43	0,198 ^a
Jenis Kelamin, <i>n</i> (%) ^c			
• Laki-Laki	21 (32,3)	21 (32,3)	1,000 ^b
• Perempuan	44 (67,7)	44 (67,7)	
Status Gizi, <i>n</i> (%) ^c			
• Obese (IMT≥30)	8 (12,3)	10 (15,4)	0,347 ^b
• Gemuk (IMT 25 – 29,9)	32 (49,2)	22 (33,8)	
• Normal (IMT 18,5 – 24,9)	22 (33,8)	30 (46,2)	
• Kurus (IMT<18,5)	3 (4,6)	3 (4,6)	
Aktivitas Fisik, (rerata±SD)	2,57±0,35	2,6±0,28	0,595 ^a
Riwayat keluarga DMT2, <i>n</i> (%) ^c			
• Ada	23 (35,4)	14 (21,5)	0,120 ^b
• Tidak Ada	42 (64,6)	51 (78,5)	

Keterangan: ^aUji independent t-test; ^bChi-square; ^cDM=65, Tidak DM=65, perhitungan aktivitas fisik berdasarkan rumus Baecke, *et al.*

Umur responden pada kelompok DMT2 memiliki nilai rerata lebih besar dibandingkan dengan kelompok tidak DMT2 yaitu 55,6 tahun. Umur responden penelitian ini pada usia dewasa dan usia lanjut. Rentang umur ini berbeda dengan hasil penelitian tentang konsentrasi *phthalate* urin di negara-negara Asia¹⁸⁷. Meliputi China dengan rerata umur 40±18 tahun, dengan jumlah sampel 40 orang dan 20 orang diantaranya berusia diatas 40 tahun. India dengan rerata umur 46±17 tahun, dengan jumlah sampel 22 orang dan 10 orang diantaranya berusia diatas 40 tahun. Jepang dengan rerata umur 32±10 tahun, dengan jumlah sampel 35 orang dan 6 orang diantaranya berusia diatas 40 tahun. Korea dengan rerata umur 35±11 tahun, dengan jumlah sampel 40 orang dan 10 orang diantaranya

berusia diatas 40 tahun. Kuwait dengan rerata umur 21 ± 11 tahun, dengan jumlah sampel 46 orang dan 7 orang diantaranya berusia diatas 40 tahun. Malaysia dengan rerata umur 30 ± 9 tahun, dengan jumlah sampel 29 orang dan 5 orang diantaranya berusia diatas 40 tahun. Vietnam dengan rerata umur 49 ± 9 tahun, dengan jumlah sampel 30 orang dan 20 orang diantaranya berusia diatas 40 tahun.

Pada penelitian ini responden penelitian lebih banyak perempuan, hal ini sejalan dengan penelitian di tujuh negara Asia, hanya di negara Jepang dan Korea yang memiliki lebih banyak jumlah responden dengan jenis kelamin laki-laki.¹⁸⁷

Mayoritas responden memiliki status gizi gemuk (IMT 25-29,9) pada kelompok DMT2 yaitu sebesar 49,2%, sedangkan mayoritas responden dengan status gizi normal (IMT 18,5 – 24,9) terdapat pada kelompok tidak DMT2 sebesar 46,2%. Hasil penelitian lain menunjukkan rerata IMT pada kelompok DMT2 sebesar $31,15 \pm 7,27$ yakni berada pada kelompok obese, sedangkan IMT pada kelompok kontrol rerata sebesar $22,84 \pm 2,02$ yakni pada kelompok normal³⁸.

Hasil penelitian mendapatkan rerata aktivitas fisik dengan menggunakan skor Baecke pada kelompok tidak DMT2 yaitu 2,6 hampir sama dengan perbedaan yang hanya sedikit lebih besar dibandingkan dengan rerata aktivitas fisik pada kelompok DMT2 yaitu 2,57, namun perbedaan ini tidak bermakna signifikan secara statistik. Penelitian ini gagal membuktikan pengaruh inversi aktivitas fisik terhadap DMT2. Hal ini kemungkinan disebabkan karena aktivitas fisik yang dilakukan antara kelompok DMT2 dan tidak DMT2 hampir sama karena pembatasan

aktivitas fisik di masa pandemi Covid-19. Kemungkinan lainnya karena rerata usia adalah pra lansia yang sedikit melakukan aktivitas fisik dimana semakin bertambah usia fungsi fisiologis tubuh dan kemampuan untuk beraktivitas semakin kurang¹⁸⁸.

Hasil penelitian menunjukkan mayoritas responden pada kelompok tidak DMT2 dan tidak memiliki riwayat DMT2 pada keluarganya yaitu sebesar 78,5%. Penelitian lain menunjukkan lebih banyak orang dengan DMT2 memiliki riwayat keluarga dengan DMT2^{189,190}.

c. Pola Makan Responden dan Jalur Pemajanan *Phthalate*

Tabel 5.2.
Perbedaan Pola Makan dan Jalur Pemajanan *Phthalate*
antara Kelompok Kasus dan Kontrol

Karakteristik	DMT2 ^d (n=65)	Tidak DMT2 (n=65)	<i>p</i>
Pola Makan Karbohidrat, <i>n</i> (%) ^{a,c}			
• Sering (3-4 kali/hari)	32 (49,2)	33 (50,8)	1,000
• Tidak Sering (< 3 kali/hari)	33 (50,8)	32 (49,2)	
Pola Makan Protein, <i>n</i> (%) ^{a,c}			
• Sering (3-4 kali/hari)	31 (47,7)	35 (53,8)	0,599
• Tidak Sering (< 3 kali/hari)	34 (52,3)	30 (46,2)	
Pola Makan Lemak, <i>n</i> (%) ^{a,c}			
• Sering (3-4 kali/hari)	31 (47,7)	34 (52,3)	0,726
• Tidak Sering (< 3 kali/hari)	34 (52,3)	31 (47,7)	
Pola Makan Serat (Buah dan Sayur), <i>n</i> (%) ^{a,c}			
• Sering (3-4 kali/hari)	37 (56,9)	28 (43,1)	0,161
• Tidak Sering (< 3 kali/hari)	28 (43,1)	37 (56,9)	
Pola Minum Minuman Manis, <i>n</i> (%) ^{a,c}			
• Sering (≥ 1 kali/hari)	29 (44,6)	36 (55,4)	0,293
• Tidak Sering (< 1 kali/hari)	36 (55,4)	29 (44,6)	
Jalur Pemajanan Dermal, <i>n</i> (%) ^{b,c}			
• Ada	62 (95,4)	64 (98,5)	0,619
• Tidak Ada	3 (4,6)	1 (1,5)	
Jalur Pemajanan Ingesti, <i>n</i> (%) ^{b,c}			
• Ada	59 (90,8)	56 (86,1)	0,584
• Tidak Ada	6 (9,2)	9 (13,9)	

Keterangan : ^aUji *Chi Square*; ^b Uji *Fischer's Exact*; ^cVariable pola makan dan pola pemajanan tidak terdistribusi normal sehingga *cut off point* menggunakan nilai median; ^dDMT2=kelompok kasus, Tidak DMT2=kelompok kontrol

Hasil penelitian pada kelompok kasus dan kontrol menunjukkan bahwa pola makan (karbohidrat, protein, lemak, serat (buah dan sayur), dan pola minum minuman manis) tidak memiliki perbedaan yang bermakna terhadap kejadian DMT2 ($p > 0,05$) baik pada kelompok kasus maupun kelompok kontrol. Pola makan karbohidrat sering pada kelompok tidak DMT2 lebih banyak dibandingkan pola makan karbohidrat sering pada kelompok DMT2 yaitu 50,8%. Pola makan protein dan lemak sering pada kelompok tidak DMT2 juga lebih banyak dibandingkan pola makan protein dan lemak pada kelompok DMT2, masing-masing sebesar 53,8% dan 52,3%. Pola makan serat (buah dan sayur) (buah dan sayur) tidak sering pada kelompok DMT2 lebih banyak dibandingkan pola makan serat (buah dan sayur) sering pada kelompok DMT2 yaitu sebesar 56,9%. Pola minum minuman manis sering pada kelompok tidak DMT2 lebih tinggi dibandingkan pola minum minuman manis sering pada kelompok DMT2 yaitu sebesar 55,4%. Pola pemajanan dermal dan ingesti secara keseluruhan baik dikelompok kasus maupun kelompok kontrol menunjukkan pola yang homogen karena mayoritas subyek penelitian lebih dari 85% mengalami pemajanan *phthalate* melalui jalur pemajanan dermal dan ingesti. Namun proporsi subyek yang mengalami jalur pemajanan melalui dermal lebih tinggi (96,92%) dibandingkan melalui jalur ingesti (88,46%). Diet karbohidrat sebanyak 70% dari asupan berpengaruh terhadap kejadian DMT2¹⁹¹. Asupan protein yang berhubungan dengan pencegahan DMT2 hanya ada pada sumber protein dari kacang polong dan seafood¹⁹². Hasil penelitian metaanalisis menunjukkan asupan lemak (lemak jenuh dan lemak tidak jenuh) tidak

berhubungan dengan DMT2, kecuali asam lemak omega tiga berhubungan dengan DMT2 dikalangan orang asia namun tidak dikalangan orang Eropa dan Amerika¹⁹³. Penelitian lainnya menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara asupan buah dan sayur terhadap kejadian DMT2¹⁹⁴. Suatu penelitian menunjukkan bahwa pada perempuan minum minimal satu atau lebih minuman manis berisiko DMT2 dibanding yang jarang minum dengan dimediasi penambahan berat badan¹⁹⁵.

d. Hasil pemeriksaan kadar MEP, MEHHP dan HbA1c

Hasil pemeriksaan laboratorium kadar MEP menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kelompok DMT2 dan tidak DMT2 ($p < 0,05$). Sedangkan hasil pemeriksaan laboratorium kadar MEHHP menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok DMT2 dan tidak DMT2 ($p > 0,05$). Adapun hasil pemeriksaan terdapat pada tabel berikut:

Tabel 5.3.
Hasil Pemeriksaan Kadar MEP dan MEHHP ($\mu\text{g/L}$)

Parameter	Median; Min-Maks		P*
	DMT2 (n=65)	Tidak DMT2 (n=65)	
MEP	152,41; 4,82 – 4548,19	89,61; 5,17 – 3101,58	0,015
MEHHP	108,12; 2,02 – 7633,24	155,48; 2,41 – 8203,05	0,392

Keterangan : *Uji *Mann-Whitney*

Tabel 5.4.
Hasil Pemeriksaan Kadar HbA1c (%)

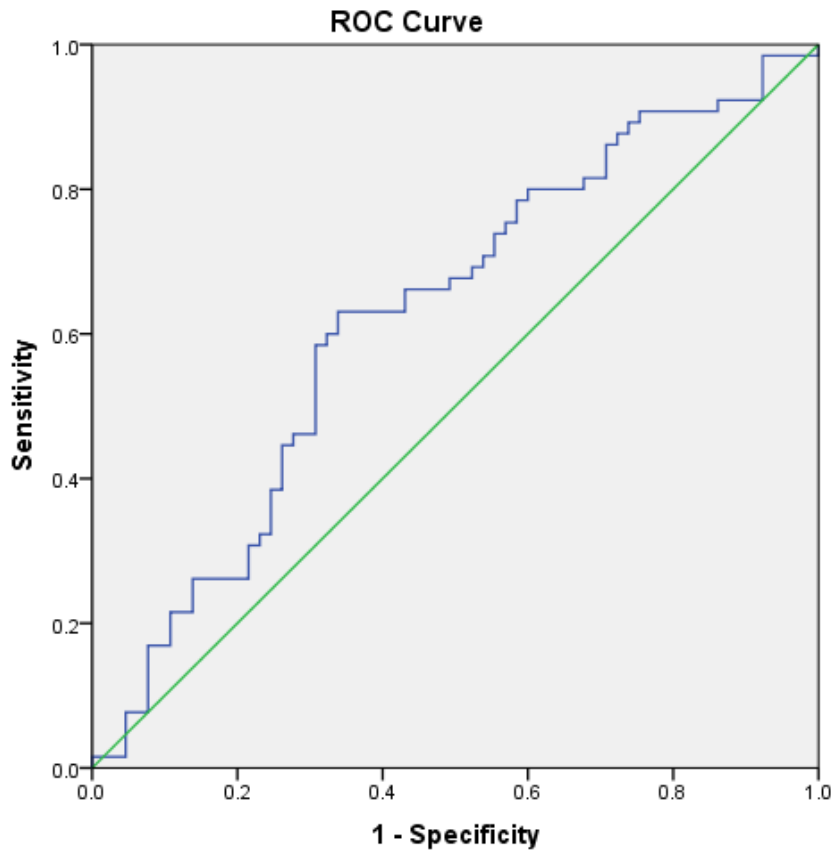
HbA1c	DMT2 (n=65)	Tidak DMT2 (n=65)
Mean(SD)	10.398 (2.722)	5.694 (0.316)
Median	10.500	7.700
Min-Max	6.5-16.9	5.0-6.4

Keterangan: DMT2: orang dengan HbA1c \geq 6.5%, Tidak DMT2: orang tanpa Riwayat DM dan HbA1c $<$ 6.5%, SD: standar deviasi, HbA1c: Glycated Hemoglobin

Hasil pemeriksaan kadar metabolit phthalate MEP urin pada kelompok kasus menunjukkan kadar median 152,41 $\mu\text{g/L}$. Kadar MEP pada kelompok kasus masih lebih tinggi dari pada kadar median MEP di beberapa negara Asia. Penelitian di tujuh negara Asia menunjukkan median kadar phthalate secara berurutan; Kuwait (391 $\mu\text{g/L}$), India (131 $\mu\text{g/L}$), Malaysia (94,9 $\mu\text{g/L}$), China (19,5 $\mu\text{g/L}$), Jepang (14,8 $\mu\text{g/L}$), Korea (13,2 $\mu\text{g/L}$), dan Vietnam (5,1 $\mu\text{g/L}$).¹⁸⁷ Hasil ini juga menunjukkan kadar batas deteksi atau *limit of detection* (LOD) metabolit MEP urin pada masyarakat Tangerang Selatan sebesar 4,82 $\mu\text{g/L}$ lebih besar dari masyarakat Amerika secara umum dari hasil survey yang dilakukan oleh NHANES sebesar 0.4 $\mu\text{g/L}$ pada tahun 2003-2004.¹⁴¹

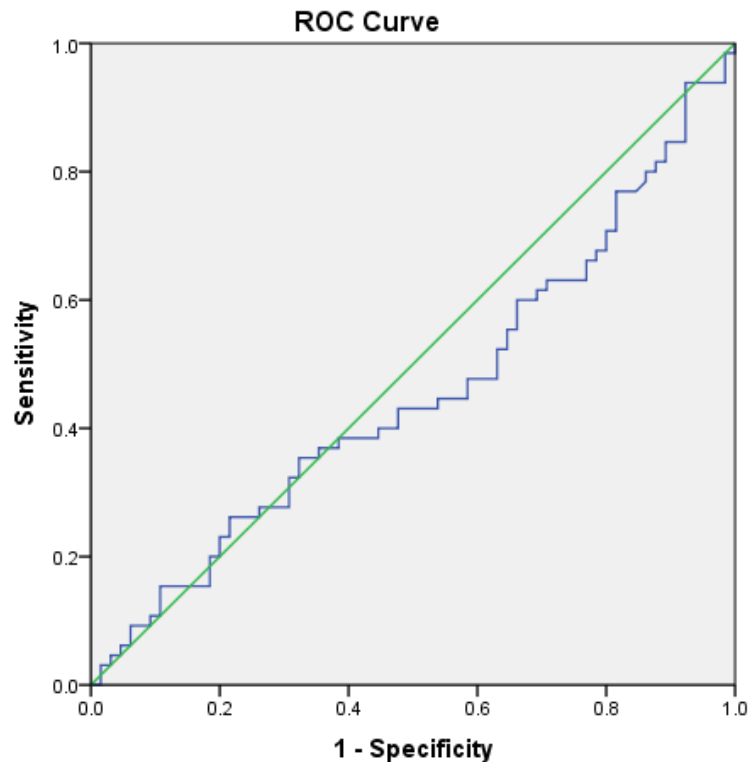
Sedangkan hasil pemeriksaan kadar metabolit phthalate MEHHP urin menunjukkan kadar terendah sebesar 2,02 $\mu\text{g/L}$. Hasil ini juga menunjukkan kadar batas deteksi atau *limit of detection* (LOD) di atas LOD metabolit MEHHP urin pada masyarakat Amerika secara umum dari hasil survey yang dilakukan oleh NHANES pada tahun 2001-2002, 2003-2004 yang menunjukkan hasilnya secara berturut turut sebesar 1,0 $\mu\text{g/L}$, 0,32 $\mu\text{g/L}$.¹⁴¹

Untuk penentuan *cut off point* variabel MEP dan MEHHP dilakukan menggunakan metode *Receiver Operating Characteristic* (ROC).



Gambar 5.4.
ROC untuk penentuan *cut-off* MEP

Cut off point (titik potong) diagnosis DMT2 dengan menggunakan kadar MEP didapatkan pada nilai $\leq 128,01$ ($\mu\text{g/L}$). Pada titik ini nilai sensitifitasnya 63,1% yang berarti kadar MEP dapat mengidentifikasi DMT2 pada seseorang sebesar 63,1% dengan kata lain dari responden yang menderita DMT2, sebesar 63,1% nya dapat terdeteksi dengan kadar MEP. Sedangkan nilai spesifisitas pada titik ini adalah 66,2%, ini berarti kadar MEP dapat mengidentifikasi orang yang tidak menderita DMT2 sebesar 66,2% dengan kata lain, dari responden yang tidak menderita DMT2, sebesar 66,2% nya dapat terdeteksi dengan kadar MEP.



Diagonal segments are produced by ties.

Gambar 5.5.
ROC untuk penentuan *cut-off* MEHHP

Cut off point (titik potong) diagnosis DMT2 dengan menggunakan kadar MEHHP didapatkan pada nilai $\leq 108,42 \mu\text{g/L}$. Pada titik ini nilai sensitifitasnya 49,2% yang berarti kadar MEHHP dapat mengidentifikasi DMT2 pada seseorang sebesar 49,2%, dengan kata lain responden yang menderita DMT2, sebesar 49,2% nya dapat terdeteksi dengan kadar MEHHP. Sedangkan nilai spesifisitas pada titik ini adalah 36,9%, ini berarti kadar MEHHP dapat mengidentifikasi orang yang tidak menderita DMT2 sebesar 36,9% dengan kata lain, responden yang tidak menderita DMT2, sebesar 36,9% nya dapat terdeteksi dengan kadar MEHHP.

Untuk membandingkan kualitas uji diagnostik dari kedua uji tersebut digunakan nilai AUC (*Area Under The ROC Curve*) yang berkisar dari 0

sampai dengan 1. Semakin mendekati 1 maka uji diagnostik tersebut semakin baik. Dari kedua test tersebut kadar MEP memiliki nilai AUC yang masuk dalam kategori lemah sesuai dengan pedoman interpretasi nilai AUC yaitu : 0,60 – 0,70 (lemah), sedangkan kadar MEHHP memiliki nilai AUC yang masuk dalam kategori sangat lemah yaitu: 0,40 – 0,50. Nilai AUC kadar MEP = 0,624 dan nilai AUC kadar MEHHP = 0,456. Untuk membandingkan nilai AUC kedua test tersebut dilihat nilai yang mendekati 1 yaitu nilai AUC kadar MEP. Oleh karena itu kadar MEP memperlihatkan hasil yang lebih baik untuk menunjukkan kejadian DMT2 dibandingkan dengan kadar MEHHP.

3. Sajian Analisis Inferensial

a. Hubungan Karakteristik Responden dan Pola Makan dengan Kejadian DMT2

Hasil analisis menggunakan *chi square* dan regresi logistik sederhana menunjukkan bahwa variabel umur, jenis kelamin, status gizi, aktivitas fisik, riwayat keluarga DMT2, dan pola makan tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian DMT2 ($p > 0,05$).

Tabel 5.5.
Hubungan Karakteristik Responden, Pola Makan, dan Jalur Pemajanan Phthalate dengan Kejadian DMT2

Variabel	DMT2 (n=65)	Tidak DMT2 (n=65)	P	OR	(CI 95%)
Umur					
• ≥ 45 Tahun	60 (92,3)	58 (89,2)	0,762	1,448	(0,435 – 4,823)
• < 45 Tahun	5 (7,7)	7 (10,8)	^a		
Jenis Kelamin, n (%)					
• Laki-Laki	21 (32,3)	21 (32,3)	1,000	1,000	(0,479 – 2,086)
• Perempuan	44 (67,7)	44 (67,7)	^a		
Status Gizi, n (%)					
• Obese (IMT ≥ 30)	8 (12,3)	10 (15,4)	0,813	0,93	(0,50-1,72)
• Gemuk (IMT 25 – 29,9)	32 (49,2)	22 (33,8)	0,296	0,5	(0,22 – 1,58)
• Normal (IMT 18,5 – 24,9)	22 (33,8)	30 (46,2)	0,709	1,27	(0,37-4,37)

Variabel	DMT2 (n=65)	Tidak DMT2 (n=65)	P	OR	(CI 95%)
• Kurus (IMT<18,5)	3 (4,6)	3 (4,6)	1 ^b	-	
Aktivitas Fisik, n (%)					
• Rendah (<2,58)	31 (50,8)	27 (41,5)	0,387	1,454	(0,719 – 2,940)
• Tinggi (≥2,58)	30 (49,2)	38 (58,5)	a		
Riwayat keluarga DMT2, n (%)					
• Ada	23 (35,4)	14 (21,5)	0,120	1,995	(0,915 – 4,351)
• Tidak Ada	42 (64,6)	51 (78,5)	a		
Pola Makan Karbohidrat, n (%)					
• Sering	32 (49,2)	33 (50,8)	1,000	0,940	(0,473 – 1,870)
• Tidak Sering	33 (50,8)	32 (49,2)	a		
Pola Makan Protein, n (%)					
• Sering	31 (47,7)	35 (53,8)	0,599	0,782	(0,392 – 1,557)
• Tidak Sering	34 (52,3)	30 (46,2)	a		
Pola Makan Lemak, n (%)					
• Sering	31 (47,7)	34 (52,3)	0,726	0,831	(0,418 – 1,655)
• Tidak Sering	34 (52,3)	31 (47,7)	a		
Pola Makan Serat (buah dan sayur) (Buah dan Sayur), n (%)					
• Tidak Sering	37 (56,9)	28 (43,1)	0,161	1,746	(0,872 – 3,496)
• Sering	28 (43,1)	37 (56,9)	a		
Pola Minum Minuman Manis, n (%)					
• Sering	29 (44,6)	36 (55,4)	0,293	0,649	(0,325 – 1,296)
• Tidak Sering	36 (55,4)	29 (44,6)	a		
Jalur Pemajanan Dermal, n (%)					
• Ada	62 (95,4)	64 (98,5)	0,619	0,323	(0,330 - 3,189)
• Tidak Ada	3 (4,6)	1 (1,5)	c		
Jalur Pemajanan Ingesti, n (%)					
• Ada	59 (90,8)	56 (86,1)	0,584	1,580	(0,528 - 4,728)
• Tidak Ada	6 (9,2)	9 (13,9)	c		

Keterangan : ^a Uji *Chi square*; ^b Uji *Regresi logistic*; ^c Uji *Fisher's exact*

b. Hubungan kadar MEP dan MEHHP dengan Kejadian DM

Hasil analisis menggunakan uji chi square pada 130 responden berdasarkan pengukuran kadar MEP, menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar MEP dengan kejadian DMT2 ($p < 0,05$). Kadar MEP merupakan faktor risiko terjadinya DMT2 dengan nilai OR sebesar 3,339. Artinya, responden dengan kadar MEP tinggi ($> 128,01 \mu\text{g/L}$) memiliki risiko menderita DMT2 sebesar 3,339 kali lebih tinggi dibandingkan dengan responden dengan kadar MEP tidak tinggi

(95% CI = 1,626 – 6,856). Sedangkan berdasarkan hasil pemeriksaan kadar MEHHP didapatkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar MEHHP dengan kejadian DMT2 ($p>0,05$).

Tabel 5.6.
Hubungan kadar MEP dan MEHHP dengan Kejadian DMT2

Variabel	DMT2 (n= 65)	Tidak DMT2 (n= 65)	P	OR	(95%CI)
Kadar MEP ($\mu\text{g/L}$)					
• Tinggi (>128,01)	41 (63,1)	22 (33,8)	0,002	3,339	(1,626 – 6,856)
• Tidak tinggi ($\leq 128,01$)	24 (36,9)	43 (66,2)			
Kadar MEHHP ($\mu\text{g/L}$)					
• Tinggi (>108,42)	32 (49,2)	41 (63,1)	0,157	0,568	(0,282 – 1,143)
• Tidak tinggi ($\leq 108,42$)	33 (50,8)	24 (36,9)			

Ket: $\mu\text{g/L}$ = mikro gram per liter

c. Analisis Multivariat

Analisis multivariat dilakukan untuk melihat variabel-variabel yang merupakan faktor risiko kejadian DMT2. Variabel yang dapat dilanjutkan ke analisis multivariat adalah kadar MEP, kadar MEHHP, pola makan serat (buah dan sayur), riwayat keluarga DMT2, dan frekuensi pemaparan dermal ($p<0,25$). Hasil pemodelan uji statistik variabel pada analisa inferensial dapat dilihat pada tabel 5.8 dibawah ini:

Tabel 5.7.
Pemodelan Pertama Regresi Logistik Multivariabel

Variabel	B	P value	OR	95% CI
Kadar MEP	1,167	0,002	3,213	1,526 – 6,764
Kadar MEHHP	-0,618	0,107	0,539	0,254 – 1,142
Pola Makan Serat (buah dan sayur)	0,691	0,072	1,996	0,939 – 4,242
Riwayat keluarga DMT2	0,690	0,112	1,995	0,851 – 4,677

Dari pemodelan pertama terlihat ada 4 variabel yang p *valuenya* > 0,05 yaitu kadar MEHHP, pola makan serat (buah dan sayur), dan riwayat keluarga DMT2. Eliminasi pertama dilakukan pada variabel dengan p

value terbesar, yaitu riwayat keluarga DMT2, dan mengeluarkan variabel tersebut dari model kemudian menghitung perubahan nilai OR antara sebelum dan sesudah variabel riwayat keluarga DMT2 dikeluarkan dari model, pada masing-masing variabel yang masih ada di model. Adapun hasilnya sebagai berikut:

Tabel 5.8.
Pemodelan Kedua Regresi Logistik Multivariabel

Variabel	B	P value	OR	95% CI
Kadar MEP	1,221	0,001	3,390	1,624 – 7,076
Kadar MEHHP	-0,584	0,112	0,557	0,266 – 1,168
Pola Makan Serat (buah dan sayur)	0,611	0,104	1,842	0,882 – 3,844

Tabel 5.9.
Penghitungan Perubahan Nilai OR Antara Sebelum dan Sesudah Variabel Riwayat keluarga DMT2 Dikeluarkan

Variabel	OR Baku Emas	OR setelah variabel riwayat keluarga DMT2 keluar	Perubahan OR
Kadar MEP	3,213	3,390	5,5%
Kadar MEHHP	0,539	0,557	3,3%
Pola Makan Serat (buah dan sayur)	1,996	1,842	7,7%
Riwayat keluarga DMT2	1,995	-	

Dari hasil perhitungan perubahan nilai OR, ternyata tidak ada satupun variabel yang berubah > 10% dengan demikian variabel riwayat keluarga DMT2 tetap dikeluarkan dari model. Proses eliminasi berikutnya adalah mengeluarkan pola makan serat (buah dan sayur) dan hasilnya sebagai berikut.

Tabel 5.10.
Pemodelan Ketiga Regresi Logistik Multivariabel

Variabel	B	P value	OR	95% CI
Kadar MEP	1,204	0,001	3,335	1,613 – 6,896
Kadar MEHHP	-0,564	0,131	0,569	0,274 – 1,183

Tabel 5.11.
Penghitungan Perubahan Nilai OR Antara Sebelum dan Sesudah Variabel
Pola Makan Serat (buah dan sayur) Dikeluarkan

Variabel	OR Baku Emas	OR setelah variabel pola makan serat (buah dan sayur) keluar	Perubahan OR
Kadar MEP	3,213	3,335	-3,8%
Kadar MEHHP	0,539	0,569	-5,6%
Pola Makan Serat (buah dan sayur)	1,996	-	-
Riwayat keluarga DMT2	1,995	-	-

Dari hasil perhitungan perubahan nilai OR, ternyata tidak ada satupun variabel yang berubah > 10% dengan demikian variabel pola makan serat (buah dan sayur) tetap dikeluarkan dari model. Proses eliminasi berikutnya adalah mengeluarkan variabel kadar MEHHP dan hasilnya sebagai berikut:

Tabel 5.12.
Pemodelan keempat regresi logistik multivariabel

Variabel	B	P value	OR	95% CI
Kadar MEP	1,206	0,001	3,339	1,626 – 6,856

Tabel 5.13.
Penghitungan Perubahan Nilai OR antara sebelum dan sesudah
variabel Kadar MEHHP dikeluarkan

Variabel	OR Baku Emas	OR setelah variabel kadar MEHHP keluar	Perubahan OR
Kadar MEP	3,213	3,120	2,9%
Kadar MEHHP	0,539	-	-
Pola Makan Serat (buah dan sayur)	1,996	-	-
Riwayat keluarga DMT2	1,995	-	-

Dari hasil perhitungan perubahan nilai OR, ternyata tidak ada satupun variabel yang berubah > 10% dengan demikian variabel kadar MEHHP dikeluarkan dari model, dan proses ini merupakan proses eliminasi akhir sehingga didapatkan pemodelan akhir multivariat sebagai berikut:

Tabel 5.14.
Pemodelan Akhir Multivariat

Variabel	B	P value	OR	95% CI
Kadar MEP	1,206	0,001	3,339	1,626 – 6,856

Constanta: -0,578

Hasil analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik menunjukkan bahwa kadar MEP tinggi menjadi faktor risiko dominan terjadinya DMT2 dengan *Odds Ratio* sebesar 3,339 yang artinya orang dengan kadar MEP urin tinggi akan berisiko 3,339 kali lebih besar menderita DMT2 dibandingkan dengan orang dengan kadar MEP urin rendah (95% CI = 1,626 – 6,856).

B. Bahasan

Karakteristik umur responden pada pada kelompok kasus memiliki rerata lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol. Rerata usia pada kelompok kasus adalah 55,6 tahun dengan standar deviasi 8,01 tahun, sedangkan rerata usia pada kelompok kontrol adalah 53,85 tahun dengan standar deviasi 7,43 tahun. Hasil penelitian Kalyani, dkk., juga menyebutkan bahwa kejadian DM, khususnya DMT2 menjadi tipe yang lebih sering terjadi pada kelompok usia lebih tua, dan umumnya, orang dengan usia lebih tua memiliki penyakit penyerta lain.⁴¹ Rerata umur baik pada kelompok kasus maupun kelompok kontrol tergolong umur pra lansia, dimana pada umur tersebut, fungsi fisiologis tubuh dan kemampuan untuk beraktivitas sudah mulai menurun sehingga memicu munculnya penyakit dan menurunkan derajat kesehatan individual.¹⁸⁸

Mayoritas kelompok kasus memiliki status gizi gemuk (49,2%) dan mayoritas kelompok kontrol memiliki status gizi normal (46,2%). Status gizi gemuk dan obesitas memiliki hubungan yang konsisten dengan kejadian DMT2. Wang, dkk. dalam penelitiannya yang dilakukan di Provinsi Jinan, China

menyebutkan bahwa skrining DMT2 pada orang dewasa berusia ≥ 50 tahun perlu dilakukan karena keterkaitan antara DMT2 dengan kejadian obesitas.⁴³ Penelitian lain juga menunjukkan bahwa status gizi berhubungan dengan kejadian DMT2^{47,48}.

Hasil uji *independent t-test* menunjukkan rerata aktivitas fisik pada kelompok tidak DMT2 lebih besar dibandingkan dengan rerata aktivitas fisik pada kelompok DMT2. Al-Hamdan dkk. melakukan penelitian mengenai perbandingan pola aktivitas fisik pada kelompok DMT2 dan tidak DMT2 juga mendapatkan hasil bahwa rerata pola dan durasi aktivitas fisik pada kelompok tidak DMT2 lebih besar dibandingkan dengan kelompok DMT2.⁴² Aktivitas fisik yang cukup dapat meningkatkan kontrol glukosa darah pada DMT2, dan dapat mencegah atau menunda perkembangan DMT2.¹⁹⁶ Aktivitas fisik dalam penelitian ini tidak menunjukkan adanya perbedaan berarti kemungkinan disebabkan karena pengambilan data dilaksanakan pada saat terjadi pandemi Covid-19, dimana semua aktivitas fisik umumnya berkurang karena masyarakat baik yang sakit maupun yang sehat secara keseluruhan lebih banyak berdiam di rumah.

Kelompok tidak DMT2 cenderung tidak memiliki riwayat keluarga DMT2. Hasil ini sejalan dengan penelitian Metcalfe, dkk., yang menyebutkan bahwa adanya faktor hereditas pada kasus DMT2 disebabkan karena DMT2 merupakan kelainan poligenik dan tidak memiliki hubungan yang jelas dengan gen *human leucocytes antigen* (HLA).¹⁹⁷ Sedangkan pada kelompok kasus yang memiliki riwayat keluarga DMT2 lebih banyak dibandingkan dengan kontrol, hal ini sejalan dengan penelitian Al Mawali, dkk.⁴⁷ Dalam hasil penelitian Thejaswini menyebutkan bahwa kelompok responden yang memiliki

riwayat keluarga DMT2 memiliki kecenderungan mengalami *Insulin Rensitive* (IR) yang berkaitan erat dengan kejadian DMT2.⁴⁸

Hasil penelitian Asif menunjukkan bahwa pola makan (karbohidrat, protein, lemak, serat, dan pola minum minuman manis) tidak memiliki perbedaan yang bermakna terhadap kejadian DMT2 ($p > 0,05$) baik pada kelompok kasus maupun kelompok kontrol. Penelitian oleh Asif, menunjukkan bahwa pengendalian glukosa darah dapat mencegah atau menunda perkembangan DMT2⁴⁶. Menurut hasil penelitian Radke dkk., pola makan dan paparan *phthalate* secara bersama-sama seharusnya dapat dijadikan sebagai indikator yang diamati dalam berbagai studi tentang diabetes dan obesitas. Hal ini terkait pertimbangan bahwa paparan *phthalate* sering diikuti oleh tidak adanya kesesuaian asupan kalori seperti sering mengonsumsi makanan kemasan/olahan atau makanan berlemak yang juga tetap harus diperhitungkan²⁰.

Hasil uji *Mann-Whitney* dalam pemeriksaan kadar MEP menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kelompok DMT2 dan tidak DMT2 ($p\text{ value} < 0,05$). Hal ini sejalan dengan hasil penelitian Lind dkk., yang menyebutkan bahwa kadar MEP berpengaruh signifikan terhadap peningkatan prevalensi DMT2 pada lansia.³⁷ Hasil penelitian Milosevic dkk., menunjukkan indeks trigliserida glukosa (TyG) dan turunannya dianggap sebagai penanda prognostic resistensi insulin dalam individu yang tidak obesitas, memiliki hubungan positif dengan paparan MEP.³⁸ Hasil penelitian Milosevic dkk. menunjukkan bahwa MEP berhubungan positif dengan DMT2 tanpa melalui kondisi obesitas.

Hasil analisis menggunakan uji chi square pada 130 responden berdasarkan pengukuran kadar MEP, menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar MEP dengan kejadian DMT2 ($p < 0,05$). Kadar MEP urin merupakan faktor risiko terjadinya DMT2 dengan nilai OR sebesar 3,120. Artinya, responden dengan kadar MEP urin tinggi ($> 128,01 \mu\text{g/L}$) memiliki risiko menderita DMT2 sebesar 3 kali lebih tinggi dibandingkan dengan responden dengan kadar MEP urin tidak tinggi (95% CI = 1,525 – 6,381).

Hasil analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik menunjukan bahwa kadar MEP urin tinggi menjadi faktor risiko dominan terjadinya DMT2 dengan *Odds Ratio* sebesar 3,339 yang artinya orang dengan kadar MEP tinggi akan berisiko 3,339 kali lebih besar menderita DMT2 dibandingkan dengan orang dengan kadar MEP rendah (95% CI = 1,626 – 6,856). Hal ini menunjukkan kadar MEP urin sebagai faktor risiko independen terhadap kejadian DMT2 tanpa adanya pengaruh variabel lain yaitu umur, jenis kelamin, status gizi, pola makan, aktivitas fisik, dan jalur pemajanan. Temuan ini sejalan dengan penelitian Milosevic dkk., yang menunjukkan MEP urin dapat menjadi faktor risiko DMT2 tanpa melalui variabel status gizi³⁸. Temuan ini membuktikan proporsi pajanan metabolit *phthalate* MEP yang tinggi secara signifikan pada penderita DMT2 dibandingkan kontrolnya di populasi Indonesia yang berbeda ras, lingkungan, maupun perilakunya dari populasi di luar negeri. Hasil serupa juga diungkapkan oleh Dong, dkk yang menyebutkan bahwa metabolit *phthalate* dalam urin memiliki asosiasi positif dengan peningkatan resistensi insulin dan stress oksidatif yang dapat menjadi faktor risiko pengembangan resistensi insulin pada pasien diabetes.⁴⁹ Penelitian Dales dkk., menunjukkan bahwa metabolit *phthalate* berhubungan positif dengan peningkatan glukosa

puasa, insulin, peningkatan konsentrasi semua metabolit ftalat yang diukur dikaitkan dengan penurunan kontrol glukosa darah. Metabolit *phthalate* juga dikaitkan dengan peningkatan konsentrasi glukosa, dan indikator fungsi sel dan resistensi insulin. Paparan ftalat mungkin dapat mengganggu kontrol glukosa darah dan dengan demikian mempengaruhi pra-diabetes⁸⁸.

Penurunan progresif dalam sensitivitas insulin memainkan peran penting dalam patogenesis sindrom metabolik (MetS). Kompensasi beta sel yang terganggu sebagai respons terhadap peningkatan resistensi insulin merupakan faktor patofisiologis yang terkait dengan toleransi glukosa yang buruk. Selain itu, keadaan pradiabetes, termasuk gangguan glukosa puasa dan/atau gangguan toleransi glukosa/*impaired glucose tolerance* (IGT) merupakan gambaran patologis resistensi insulin pada organ sensitif insulin. Menurut data dari National Health Insurance Service, sekitar 2,7 juta orang Korea (8,0%) berusia 30 tahun atau lebih memiliki diabetes mellitus tipe 2 (T2DM) dan prevalensi diabetes atau penyakit kardiometabolik meningkat seiring bertambahnya usia dan menunjukkan perbedaan jenis kelamin. Selain itu, perbedaan etnis ada di titik stabilisasi resistensi insulin dan fungsi sekresi insulin untuk pemeliharaan toleransi glukosa normal/*Normal glucose tolerance* (NGT). Populasi Asia sangat rentan terhadap peningkatan resistensi insulin akibat penurunan fungsi sel pada kondisi NGT. Model penilaian homeostasis resistensi insulin (HOMA-IR) telah digunakan secara luas dalam studi epidemiologi untuk mengukur sensitivitas insulin berdasarkan glukosa plasma puasa (FPG) dan konsentrasi insulin. HOMA-IR juga berkorelasi cukup baik dengan resistensi insulin yang diukur dengan klem hiperinsulinemia-euglikemik, yang dianggap sebagai standar emas tetapi tidak mudah diterapkan karena

proses yang kompleks. Sementara itu, selain perbedaan jenis kelamin dan usia pada kisaran HOMA-IR, nilai HOMA-IR meningkat secara signifikan dari usia 50 tahun pada wanita tanpa diabetes¹⁹⁸.

Milošević, dkk dalam penelitiannya mengungkapkan bahwa pajanan *phthalate* melalui dermal memiliki hubungan dengan gangguan metabolisme glukosa tidak hanya pada responden dengan DM2, tetapi juga pada responden yang tidak DM2.³⁸ Jalur pajanan *phthalate* melalui dermal lebih banyak terjadi pada lingkungan dalam ruangan (*indoor*) karena *phthalate* ditemukan dalam bermacam macam lingkungan dalam ruangan¹⁷⁹.

Phthalate adalah diester asam *phthalate* yang memiliki berbagai macam sifat fisik dan kimia. Pajanan secara dermal dan inhalasi umumnya merupakan jalur *phthalate* dengan berat molekul rendah, sedangkan pajanan secara ingesti merupakan jalur pajanan *phthalate* dengan berat molekul tinggi.²² Pajanan *phthalate* dengan molekul rendah lebih mudah diserap oleh permukaan kulit. MEP memiliki berat molekul lebih rendah dibandingkan berat molekul MEHHP, peneliti mengasumsikan kemungkinan kemampuan sistem metabolisme tubuh menyerap MEP lebih tinggi dibanding penyerapan MEHHP. Selain itu lama pajanan (*time exposure*) metabolit MEP kemungkinan lebih panjang, karena jalur pajanan MEP terjadi melalui dermal.

Pajanan *phthalate* melalui jalur dermal dan inhalasi cenderung lebih memiliki dampak yang signifikan terhadap kesehatan manusia karena umumnya orang menghabiskan sebagian waktu mereka di dalam ruangan yang memiliki konsentrasi *plasticizer* relative tinggi.³⁶ Singkatnya, *plasticizer* yang menempel pada kulit (dermal) dianggap lebih dapat digunakan untuk melakukan penilaian pajanan *phthalate* pada orang dewasa dibandingkan

dengan indikator pajanan melalui ingesti. Hal ini dibuktikan dengan analisis menggunakan ROC yang menunjukkan bahwa nilai sensitivitas pengukuran menggunakan kadar MEP lebih besar (63,1%) untuk mengidentifikasi DMT2 dibandingkan nilai sensitivitas pengukuran menggunakan kadar MEHHP (49,2%).

Hasil penelitian menunjukkan median MEP urin sebesar 128,01 µg/L lebih tinggi dari pada median MEHHP urin sebesar 108,42 µg/L. Perbedaan nilai ini dapat terjadi karena adanya perbedaan lama waktu pemajanan³⁸. Seperti yang telah diuraikan sebelumnya bahwa MEP lebih banyak diserap melalui dermal sedangkan MEHHP lebih banyak diserap melalui ingesti. Median MEP menjadi lebih tinggi dari MEHHP dapat disebabkan karena lama waktu yang dihabiskan seseorang di dalam ruangan (*in door*) hampir separuh atau lebih dari jumlah waktu dalam satu hari, sehingga kemungkinan pola pemajanan *phthalate* melalui dermal lebih banyak terjadi³⁸. Selain melalui penggunaan *personal care* pemajanan MEP yaitu melalui dermal dapat diperoleh juga dari udara dan debu dalam ruangan^{38,33}.

Studi yang dilakukan Huang, dkk menyebutkan *phthalate* berhubungan positif dengan diabetes dan faktor risikonya.⁵¹ Salah satu cara *phthalate* dapat beroperasi untuk mengubah metabolisme glukosa normal pada responden yang tidak DM adalah melalui kemampuannya untuk mengikat PPAR-alpha dan PPAR-gamma¹⁹⁹. Agonis PPAR-gamma memiliki potensi terapeutik yang besar dalam pengobatan DMT2 untuk aktivitas sensitisasi insulin yang kuat dan efek anti-diabetes⁵². Keberadaan *phthalate* mengubah proses metabolisme glukosa normal tersebut.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar MEHHP urin tidak berhubungan signifikan dengan kejadian DMT2 ($p < 0,05$). Kadar MEHHP urin juga lebih rendah yaitu sebesar 108,42 $\mu\text{g/L}$ dibandingkan kadar MEP urin. Beberapa kemungkinan yang dapat menyebabkan kegagalan memperlihatkan hubungan MEHHP urin dengan DMT2 dapat diakibatkan karena faktor sifat fisik metabolit MEHHP yang memiliki berat molekul lebih tinggi sehingga lebih sulit diserap. Kemungkinan lain yaitu jalur pemajanan MEHHP melalui ingesti sehingga durasi pemajanan kemungkinan lebih pendek dibanding MEP. Hal ini berbeda dengan MEP yang memiliki sumber pemajanan lebih beragam termasuk dari penelitian terakhir dapat bersumber dari inhalasi dan debu^{33,38}.

Kadar MEHHP rendah kemungkinan karena MEHHP urin cenderung diekskresikan lebih tinggi daripada MEP urin, tingkat MEHHP urin lebih rendah pada saat analisis daripada tingkat MEP urin³³. Penderita DMT2 cenderung memiliki frekuensi *urinary* yang lebih sering terutama pada malam hari (poliuri), sehingga kadar MEHHP urin kemungkinan lebih rendah pada *sample spot* urin pada pagi hari.

Kemungkinan lain kadar MEHHP urin tidak berhubungan signifikan terhadap kejadian DMT2 yaitu karena adanya faktor variabilitas *interperson* dan *within person* dari masing masing metabolit ini. Penelitian Preau dkk., yang meneliti variabilitas kadar MEP dan MEHHP dalam 7,6 sampel urin per orang per hari selama satu minggu pada 8 orang dewasa menunjukkan bahwa total varians kadar MEP lebih dari 75% dipengaruhi oleh variabilitas interpersonal atau antar individu, sedangkan total varians kadar MEHHP 69-83% disebabkan oleh *within personal variability* atau variabilitas di dalam individu itu sendiri³⁴. Preau dkk., mengemukakan bahwa terdapat variabilitas *intraday/within person*

atau variabilitas dalam satu hari itu pada satu orang, yang cukup besar untuk konsentrasi *sample spot* untuk MEHHP (51%) dan MEP (21%). Sehingga konsentrasi urin MEP dan MEHHP sangat bervariasi selama 1 minggu, tetapi kontributor utama untuk total varians berbeda. Kontributor utama untuk MEHHP yaitu variabilitas dalam satu hari pada seseorang. Kontributor utama untuk MEP yaitu variabilitas antar orang. Jalur pemajanan seperti diet dan faktor gaya hidup seperti jalur pemajanan dermal yang terkait personal care serta *spot* pengambilan sampel urin untuk mengevaluasi paparan ftalat berpengaruh terhadap konsentrasi phthalate. Untuk MEHHP yang merupakan turunan dari DEHP, ftalat yang sebagian besar terpapar melalui diet, pengumpulan urin dalam 1 hari mungkin tidak dapat menggambarkan kadar yang sebenarnya³⁴. Pemajanan melalui ingesti dibandingkan pemajanan melalui dermal, bila hanya diukur dengan satu kali *sample spot* urine dengan mempertimbangkan *within person variability* kemungkinan kurang dapat menggambarkan konsentrasi yang sebenarnya dari MEHHP.

C. Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan penelitian ini yang tidak dapat diselesaikan oleh peneliti yaitu keterbatasan *temporality* dimana data variabel dependen dan independen diperoleh dalam waktu yang bersamaan. Keterbatasan lainnya yaitu pengambilan sampel urin untuk pemeriksaan *phthalate* hanya dilakukan satu kali, mirip seperti penelitian *cross sectional*. Pemeriksaan kadar *phthalate* (MEP dan MEHHP) di dalam sampel urin oleh laboratorium Prodia OHI dilaksanakan hanya satu kali hal ini terkait keterbatasan peneliti dalam biaya pemeriksaan yang relative sangat mahal dibandingkan bahan kimia lainnya. Namun demikian

jika hasil pemeriksaan menunjukkan kadar konsentrasi MEP ataupun MEHHP yang relative ekstrim, maka laboratorium Prodia OHI akan mengulang pengukuran untuk sampel urin tersebut atau disebut dengan pemeriksaan duplo. Jadi pemeriksaan duplo tidak dapat dilakukan untuk semua sampel namun hanya sampel-sampel tertentu. Pemeriksaan duplo pada sebagian sampel ini juga yang kemudian menambah waktu penelitian. Pengukuran kadar *phthalate* ini juga yang pertama kali dilaksanakan di laboratorium Prodia. Laboratorium lain di Indonesia tidak melayani pemeriksaan serupa.

Kemungkinan keterbatasan lainnya adalah terkait proses penyimpanan urin setelah pengumpulan sebelum di bawa ke laboratorium dan pada saat proses di laboratorium serta lama penyimpanan. Idealnya penyimpanan urin segera di masukkan ke dalam freezer dibawah suhu $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ dan pada proses di laboratorium dibawah suhu $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ dan langsung diperiksa dalam waktu 24 jam. Bagi peneliti yang kesulitan mendapatkan freezer dengan suhu $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ masih dapat ditoleransi dengan menyimpannya di freezer rumah dengan suhu $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ¹⁴¹. Suhu urin dalam penelitian ini pada saat pengumpulan berada pada temperature seperti pada proses di laboratorium yaitu hanya dibawah $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ masih sesuai dengan persyaratan pemeriksaan *phthalate*, namun pada penelitian ini lokasi laboratorium yang jauh tidak memungkinkan pemeriksaan dalam jangka waktu 24 jam. Kemungkinan keterbatasan lain yaitu urin yang disimpan dilaboratorium meskipun telah pada suhu yang sesuai $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, tidak dapat langsung diperiksa di laboratorium. Meskipun sudah sampai dilaboratorium urin masih harus menunggu lagi sampai jumlahnya mencukupi 20 sampel setiap kali pemeriksaan, proses menunggu ini dilakukan untuk penghematan bahan pelarut agar tidak cepat habis, hingga seluruh sampel urin

selesai dianalisis. Pada periode waktu menunggu ini diperkirakan ada sejumlah metabolit phthalate yang berkurang. Kemungkinan karena keterbatasan dari proses ini kadar metabolit *phthalate* yang dihasilkan dari pemeriksaan dapat menjadi *underestimate* dari kadar yang sebenarnya.

Kemungkinan keterbatasan lain dalam penelitian ini yaitu kemungkinan adanya kontak antara urin dengan senyawa plastik dari proses pemeriksaannya yang dapat menimbulkan hasil *overestimate* pada kadar *phthalate* hasil pemeriksaan. Namun kekhawatiran ini dapat diabaikan karena senyawa *phthalate* yang diperiksa dalam penelitian ini bukan senyawa induk namun senyawa hasil metabolit yang merupakan hasil dari metabolisme dalam tubuh manusia yang dieksresikan melalui urin sehingga akan sangat berbeda dengan senyawa induknya. Peneliti juga menggunakan wadah dan penutup yang terbuat dari kaca jenis *pyrex* untuk pengumpulan urin untuk mengantisipasinya.

Keterbatasan penelitian lainnya yang tidak dapat diselesaikan oleh peneliti pada penelitian ini terkait *food recall*, karena *food recall* dilaporkan secara subjektif. Keterbatasan lainnya adalah kemungkinan perbedaan interpretasi antara masing-masing pewawancara yang menyebabkan bias. Namun, kemungkinan keterbatasan ini telah dapat dikendalikan karena pewawancara telah dilatih sebelum melakukan pengukuran.

BAB VI

PENUTUP

A. Simpulan

Berdasarkan uraian hasil penelitian dan pembahasan, maka dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut:

1. Median kadar MEP urin penderita DMT2 yaitu 152,41 $\mu\text{g/L}$ lebih tinggi dibandingkan median kadar MEHHP urin penderita DMT2 yaitu 108,12 $\mu\text{g/L}$, memiliki status gizi gemuk (49,2), memiliki riwayat keluarga DMT2 sebanyak 35,4%. Rerata aktivitas fisik pada penderita DMT2 ($2,57 \pm 0,35$) dan proporsi penderita DMT2 dengan pola makan karbohidrat, protein, lemak dan minum manis lebih rendah dari bukan penderita. Perempuan (67,7%) lebih banyak dari laki-laki (32,3%).
2. Bukan penderita DMT2 memiliki median Kadar MEP 89,6 $\mu\text{g/L}$ dan median kadar MEHHP 155,48 $\mu\text{g/L}$. Bukan penderita DMT2 Lebih banyak memiliki status gizi normal (46,2%), mayoritas tidak memiliki riwayat keluarga DMT2 (78,5%). Rerata aktivitas fisik pada bukan penderita DMT2 sedikit lebih tinggi ($2,6 \pm 0,28$). Proporsi bukan penderita DMT2 dengan pola makan karbohidrat, protein, lemak dan minum manis lebih tinggi dari penderita DMT2. Perempuan (67,7%) lebih banyak dari laki-laki (32,3%).
3. Terdapat perbedaan bermakna kadar MEP urin penderita DMT2 dan bukan penderita namun tidak terdapat perbedaan kadar MEHHP urin penderita DMT2 dan bukan penderita. Kadar MEP urin terbukti menjadi faktor risiko independen terhadap kejadian DMT2 dengan OR= 3,339 yang artinya orang dengan kadar MEP urin tinggi akan berisiko 3,339 kali lebih besar menderita DMT2 dibandingkan dengan orang dengan kadar MEP urin rendah (p value=

0,001; 95% CI = 1,626 – 6,856). Tidak ada perbedaan bermakna jalur pemajanan dermal dan ingesti pada penderita DMT2 dan bukan penderita.

4. Umur, jenis kelamin, status gizi, riwayat keluarga, pola makan dan aktivitas fisik bukan merupakan faktor *confounding* pada pengaruh MEP urin terhadap kejadian DMT2.
5. Terbukti bahwa pajanan *phthalate* (MEP dan MEHHP) melalui jalur pemajanan *phthalate* (dermal dan ingesti) lebih tinggi proporsinya pada penderita DMT2 dibandingkan pada bukan penderita DMT2. Pajanan *phthalate* merupakan faktor risiko kejadian DMT2.

B. Saran

1. Kepada Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Saran kepada Kementerian Kesehatan Republik Indonesia yaitu perlu memperhatikan faktor lingkungan sebagai salah satu faktor risiko yang patut dipertimbangkan sebagai faktor risiko penyakit tidak menular khususnya DMT2 di dalam perencanaan pencegahan penyakit dan meminta produsen memasukkan kata "*phthalate*" dalam *ingredient*/bahan baku yang harus disebutkan dalam produk yang dijual bebas.

2. Kepada Dinas Kesehatan khususnya Dinas Kesehatan Tangerang Selatan

Saran kepada Dinas Kesehatan agar memperhatikan faktor lingkungan khususnya *phthalate* ke dalam perencanaan kegiatan promosi dan prevensi penyakit tidak menular berupa promosi penggunaan *personal care* yang lebih aman untuk kesehatan, pengurangan pemanfaatan wadah plastik untuk makanan/minuman, mengonsumsi makanan atau minuman yang segar dan alami/ fresh food.

3. Kepada Yayasan Lembaga Konsumen Indonesia (YLKI)

Saran kepada YLKI untuk mengedukasi dan meningkatkan kepedulian masyarakat agar memilih penggunaan peralatan kosmetik, parfum, dan peralatan mandi (*personal care*) yang rendah *phthalate*/tidak mengandung *phthalate* atau mengurangi/membatasi penggunaan kemasan plastik untuk meminimalisir pajanan *phthalate*. YLKI agar menginisiasi pendekatan kepada pemerintah dan instansi terkait untuk memberikan perlindungan kepada konsumen dari produk-produk yang mengandung *phthalate*.

4. Kepada akademisi atau institusi peminat masalah kesehatan terkait lingkungan.

Saran kepada akademisi atau peminat masalah kesehatan terkait lingkungan untuk melakukan upaya peningkatan pengetahuan masyarakat mengenai bahaya plastik yang berkaitan dengan penyakit non infeksi seperti DM2. Melakukan edukasi konsumsi produk khususnya *personal care* alami, pangan segar tanpa kemasan dan menghindari pemanasan makanan dalam wadah plastik. Melakukan penelitian lebih mendalam mengenai metabolit *phthalate* yang berbeda, di area yang berbeda dan pajanan gabungannya serta meneliti pengaruh *phthalate* dengan HOMA IR.

DAFTAR PUSTAKA

1. RICHARD I.G. HOLT. *Textbook of Diabetes*. (Blackwell Publishing Ltd, 2010).
2. Farjo, P. D., Barghouthi, N., Chima, N., Desai, A., Fang, W., Giordano, J. & Bianco, C. M. Use of the Burden of Diabetes Mellitus Score for Cardiovascular Disease Risk Assessment. *Am. J. Cardiol.* **125**, 1829–1835 (2020).
3. Patel, V. K., Padnick-Silver, L., D'Souza, S., Bhattacharya, R. K., Francis-Sedlak, M. & Holt, R. J. Characteristics of Diabetic and Nondiabetic

Patients With Thyroid Eye Disease in the United States: A Claims-Based Analysis. *Endocr. Pract.* **28**, 159–164 (2022).

4. Jung, Y., Han, K., Park, H.-Y. L. & Park, C. K. Type 2 diabetes mellitus and risk of open-angle glaucoma development in Koreans: An 11-year nationwide propensity-score-matched study. *Diabetes Metab.* **44**, 328–332 (2018).
5. Carrasco-Tenezaca, F., Barrera-Guarderas, F., De la Torre-Cisneros, K., Medina-Escudero, M. & Venegas-Baca, O. Time to develop chronic kidney disease in an Ecuadorian Type 2 Diabetes Mellitus cohort: Survival analysis in primary care. *J. Diabetes Complications* **36**, 108108 (2022).
6. Zhang, X., Huang, J., Zheng, G., Liang, J., Hu, B., Lou, Z., Li, A. & Ding, Y. Prenatal exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate causes autism-like behavior through inducing Nischarin expression in the mouse offspring. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **585**, 29–35 (2021).
7. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **33**, S62–S69 (2010).
8. Hu, F. B. Globalization of Diabetes: The role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care* **34**, 1249–1257 (2011).
9. Kemenkes RI. *Laporan Nasional Riskesdas 2018*. (2018). at <<https://www.litbang.kemkes.go.id/laporan-ri-set-kesehatan-dasar-riskesdas/>>
10. Kebede, W. M., Gizachew, K. D. & Mulu, G. B. Prevalence and Risk Factors of Dyslipidemia among Type 2 Diabetes Patients at a Referral Hospital , North Eastern Ethiopia. *Ethiop. J. Health Sci.* **31**, 1267–1276 (2021).
11. Wagner, R., Thorand, B., Osterhoff, M. A., Müller, G., Böhm, A., Meisinger, C., Kowall, B., Rathmann, W., Kronenberg, F., Staiger, H., Stefan, N., Roden, M., Schwarz, P. E., Pfeiffer, A. F., Häring, H.-U. & Fritsche, A. Family history of diabetes is associated with higher risk for prediabetes: a multicentre analysis from the German Center for Diabetes Research. *Diabetologia* **56**, 2176–2180 (2013).
12. Imamura, F., O'Connor, L., Ye, Z., Mursu, J., Hayashino, Y., Bhupathiraju, S. N. & Forouhi, N. G. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: Systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *Br. J. Sports Med.* **50**, 496–504 (2016).
13. Guo, J., Guan, T., Shen, Y., Chao, B., Li, M., Wang, L. & Liu, Y. Lifestyle Factors and Gender-Specific Risk of Stroke in Adults with Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **27**, 1852–1860 (2018).
14. Eyre, H., Kahn, R., Robertson, R. M., Clark, N. G., Doyle, C., Gansler, T., Glynn, T., Hong, Y., Smith, R. A., Taubert, K. & Thun, M. J. Preventing

- cancer, cardiovascular disease, and diabetes: A common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association. *Ca-A Cancer J. Clin.* **54**, 190–207 (2004).
15. Birnbaum, L. S. Is Supersize More than Just Too Much Food? *Environ. Health Perspect.* **120**, A223-4 (2012).
 16. Thayer, K. A., Heindel, J. J., Bucher, J. R. & Gallo, M. A. Role of Environmental Chemicals in Diabetes and Obesity: A National Toxicology Program Workshop Review. *Environ. Health Perspect.* **120**, 779–789 (2012).
 17. Egusquiza, R. J. & Blumberg, B. Environmental obesogens and their impact on susceptibility to obesity: New mechanisms and chemicals. *Endocrinol. (United States)* **161**, 1–14 (2020).
 18. Duan, Y., Sun, H., Han, L. & Chen, L. Association between phthalate exposure and glycosylated hemoglobin, fasting glucose, and type 2 diabetes mellitus: A case-control study in China. *Sci. Total Environ.* **670**, 41–49 (2019).
 19. Kuo, C. C., Moon, K., Thayer, K. A. & Navas-Acien, A. Environmental chemicals and type 2 diabetes: An updated systematic review of the epidemiologic evidence. *Curr. Diab. Rep.* **13**, 831–849 (2013).
 20. Radke, E. G., Galizia, A., Thayer, K. A. & Cooper, G. S. Phthalate exposure and metabolic effects: a systematic review of the human epidemiological evidence. *Environ. Int.* **132**, 104768 (2019).
 21. Meeker, J. D., Sathyanarayana, S. & Swan, S. H. Phthalates and other additives in plastics : human exposure and associated health outcomes. *Philos. Trans. R. Soc.* **364**, 2097–2113 (2009).
 22. Bølling, A. K., Sripada, K., Becher, R. & Bekö, G. Phthalate exposure and allergic diseases: Review of epidemiological and experimental evidence. *Environ. Int.* **139**, 105706 (2020).
 23. Koniecki, D., Wang, R., Moody, R. P. & Zhu, J. Phthalates in cosmetic and personal care products: Concentrations and possible dermal exposure. *Environ. Res.* **111**, 329–336 (2011).
 24. Allotey, J. A., Boyle, M., Sapkota, A., Zhu, L., Peng, R. D., Garza, M. A. & Quirós-Alcalá, L. Determinants of phthalate exposure among a U.S.-based group of Latino workers. *Int. J. Hyg. Environ. Health* **234**, 113739 (2021).
 25. Vafeiadi, M., Myridakis, A., Roumeliotaki, T., Margetaki, K., Chalkiadaki, G., Dermitzaki, E., Venihaki, M., Sarri, K., Vassilaki, M., Leventakou, V., Stephanou, E. G., Kogevinas, M. & Chatzi, L. Association of Early Life Exposure to Phthalates With Obesity and Cardiometabolic Traits in Childhood: Sex Specific Associations. *Front. public Heal.* **6**, 327 (2018).
 26. Deierlein, A. L., Wolff, M. S., Pajak, A., Pinney, S. M., Windham, G. C., Galvez, M. P., Silva, M. J., Calafat, A. M., Kushi, L. H., Biro, F. M. &

- Teitelbaum, S. L. Longitudinal associations of phthalate exposures during childhood and body size measurements in young girls. *Epidemiology* **27**, (2016).
27. Villanger, G. D., Drover, S. S. M., Nethery, R. C., Thomsen, C., Sakhi, A. K., Øvergaard, K. R., Zeiner, P., Hoppin, J. A., Reichborn-Kjennerud, T., Aase, H. & Engel, S. M. Associations between urine phthalate metabolites and thyroid function in pregnant women and the influence of iodine status. *Environ. Int.* **137**, 105509 (2020).
 28. Chen, Y., Chen, C., Chen, J., Zhang, W., Wang, Y., Wan, H., Wang, N., Chen, B. & Lu, Y. SAT-440 Phthalates Expose and Thyroid Parameters in Euthyroid Patient with Type 2 Diabetes: Sex Specific Associations. *J. Endocr. Soc.* **4**, (2020).
 29. Hlisníková, H., Petrovičová, I., Kolena, B., Šidlovská, M. & Sirotkin, A. Effects and Mechanisms of Phthalates' Action on Reproductive Processes and Reproductive Health: A Literature Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **17**, (2020).
 30. Radke, E. G., Braun, J. M., Nachman, R. M. & Cooper, G. S. Phthalate exposure and neurodevelopment: A systematic review and meta-analysis of human epidemiological evidence. *Environ. Int.* **137**, 105408 (2020).
 31. Min, K. & Min, J. Urinary Phthalate Metabolites and the Risk of Low Bone Mineral Density and Osteoporosis in Older Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **99**, E1997–E2003 (2014).
 32. Baecke, J. A., Burema, J. & Frijters, J. E. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am. J. Clin. Nutr.* **36**, 936–942 (1982).
 33. Kraus, A. M., Andersen, C., Eriksson, A. C., Johnsson, E., Nielsen, J., Pagels, J., Gudmundsson, A., Lindh, C. H. & Wierzbicka, A. Excretion of Urinary Metabolites of the Phthalate Esters DEP and DEHP in 16 Volunteers after Inhalation and Dermal Exposure. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **15**, (2018).
 34. Preau, J. L. J., Wong, L.-Y., Silva, M. J., Needham, L. L. & Calafat, A. M. Variability over 1 week in the urinary concentrations of metabolites of diethyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate among eight adults: an observational study. *Environ. Health Perspect.* **118**, 1748–1754 (2010).
 35. Den Boer, E., Meesters, R. J. W., Van Zelst, B. D., Luijck, T. M., Hazes, J. M. W., Heil, S. G. & De Jonge, R. Measuring methotrexate polyglutamates in red blood cells: A new LC-MS/MS-based method. *Anal. Bioanal. Chem.* **405**, 1673–1681 (2013).
 36. Giovanoulis, G., Bui, T., Xu, F., Papadopoulou, E., Padilla-Sanchez, J. A., Covaci, A., Haug, L. S., Cousins, A. P., Magnér, J., Cousins, I. T. & de Wit, C. A. Multi-pathway human exposure assessment of phthalate esters and DINCH. *Environ. Int.* **112**, 115–126 (2018).

37. Lind, P. M., Zethelius, B. & Lind, L. Circulating levels of phthalate metabolites are associated with prevalent diabetes in the elderly. *Diabetes Care* **35**, 1519–24 (2012).
38. Milošević, N., Milanović, M., Sudji, J., Bosić Živanović, D., Stojanoski, S., Vuković, B., Milić, N. & Medić Stojanoska, M. Could phthalates exposure contribute to the development of metabolic syndrome and liver disease in humans? *Environ. Sci. Pollut. Res.* **27**, 772–784 (2020).
39. Ghosh, R., Haque, M., Turner, P. C., Cruz-Cano, R. & Dallal, C. M. Racial and sex differences between urinary phthalates and metabolic syndrome among U.S. adults: NHANES 2005–2014. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **18**, (2021).
40. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Center for Health Statistics (NCHS). National Health and Nutrition Examination Survey Data. Laboratory Procedure Manual: Phthalates and Phthalate Alternative Metabolites. (2013).
41. Kalyani, R. R., Golden, S. H. & Cefalu, W. T. Diabetes and aging: Unique considerations and goals of care. *Diabetes Care* **40**, 440–443 (2017).
42. Al-Hamdan, N., Bahnassy, A., Saeed, A., Abbas, M., Abuzaid, L. & Abdalla, A. Comparison of Physical Activity Patterns among Diabetic and Non Diabetic Adults in Saudi Arabia. *J. High Inst. Public Heal.* **40**, 424–435 (2010).
43. Wang, S., Ma, W., Yuan, Z., Wang, S. M., Yi, X., Jia, H. & Xue, F. Association between obesity indices and type 2 diabetes mellitus among middle-aged and elderly people in Jinan, China: A cross-sectional study. *BMJ Open* **6**, 1–9 (2016).
44. Simbolon, D., Siregar, A. & Talib, R. A. Prevention and Control of Type 2 Diabetes Mellitus in Indonesia through the Modification of Physiological Factors and Physical Activities. *Kesmas Natl. Public Heal. J.* **15**, 120–127 (2020).
45. Linder, S., Abu-Omar, K., Geidl, W., Messing, S., Sarshar, M., Reimers, A. K. & Ziemainz, H. Physical inactivity in healthy, obese, and diabetic adults in Germany: An analysis of related socio-demographic variables. *PLoS One* **16**, 1–14 (2021).
46. Asif, M. The prevention and control the type-2 diabetes by changing lifestyle and dietary pattern. *J. Educ. Health Promot.* **3**, 1–8 (2014).
47. Al-Mawali, A., Jayapal, S. K., Morsi, M., Al-Shekaili, W., Pinto, A. D., Al-Kharusi, H., Al-Harrasi, A., Al-Balushi, Z. & Idikula, J. Prevalence of risk factors of noncommunicable diseases in the Sultanate of Oman: STEPS survey 2017. *PLoS One* **16**, 1–11 (2021).
48. Thejaswini, K., Dayanand, G. & Chandrakala, S. Association of Family History of type 2 diabetes mellitus with insulin resistance. *Int. J. Basic Med. Sci.* **3**, 155–159 (2012).

49. Dong, R. H., Chen, J. S., Zheng, J. H., Zhang, M. R., Zhang, H., Wu, M., Li, S. G. & Chen, B. The role of oxidative stress in cardiometabolic risk related to phthalate exposure in elderly diabetic patients from Shanghai. *Environ. Int.* **121**, 340–348 (2018).
50. Zhang, H., Ben, Y., Han, Y., Zhang, Y., Li, Y. & Chen, X. Phthalate exposure and risk of diabetes mellitus: Implications from a systematic review and meta-analysis. *Environ. Res.* **204**, (2022).
51. Huang, T., Saxena, A. R., Isganaitis, E. & James-Todd, T. Gender and racial/ethnic differences in the associations of urinary phthalate metabolites with markers of diabetes risk: National health and nutrition examination survey 2001-2008. *Environ. Heal. A Glob. Access Sci. Source* **13**, 1–10 (2014).
52. Grün, F. & Blumberg, B. Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **8**, 161–171 (2007).
53. World Health Organization. *Classification of Diabetes Mellitus*. (2019). at <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>>
54. Mahant, S. D. & Kolay, S. K. Type 2 Diabetes; Affecting Factor & Prevalence among Mining Workers: A Case Study of NMDC Bachel, Dantewada (Chhattisgarh). *IOSR J. Humanit. Soc. Sci. (IOSR-JHSS)* **20**, 55–58 (2015).
55. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. 8th Edition. Brussels: International Diabetes Federation*. (2017). doi:10.1016/j.diabres.2009.10.007
56. Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y. & Zhang, W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int. J. Med. Sci.* **11**, 1185–200 (2014).
57. Başkan, S. A. & Tan, M. Research of Type 2 Diabetes Patients' Problem Areas and Affecting Factors. *J. Diabetes Mellit.* **07**, 175–183 (2017).
58. Laakso, M. Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes From Population to Man to Mechanisms. *Diabetes Care* **33**, 442–449 (2010).
59. Hu, F. B. Globalization of diabetes: The role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care* **34**, 1249–1257 (2011).
60. Olokoba, A. B., Obateru, O. A. & Olokoba, L. B. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Med. J.* **27**, 269–73 (2012).
61. Cheng, D. Prevalence, predisposition and prevention of type II diabetes. *Nutr. Metab. (Lond)*. **2**, 29 (2005).
62. Kemenkes RI. Situasi dan Analisis Diabetes. *Pus. Data dan Inf. Kementeri. Kesehat. RI* **2** (2014). doi:24427659

63. Hamzah, A. & Sulistiadi, W. Analisis Implementasi Kebijakan Rujuk Balik Diabetes Melitus di Puskesmas X Kota Tangerang Selatan. *J. Ekon. Kesehat. Indones.* **1**, (2017).
64. BPS Kota Tangerang Selatan. *Kota Tangerang Selatan Dalam Angka 2017*. (2017).
65. Rivandi, J. & Yonata, A. Hubungan Diabetes Melitus Dengan Kejadian Gagal Ginjal Kronik. *J. Major.* **4**, 27–34 (2015).
66. Tania, F. & Thabrany, H. Biaya dan Outcome Hemodialisis di Rumah Sakit Kelas B dan C. *J. Ekon. Kesehat. Indones.* **1**, (2017).
67. Rodríguez-Moran, M., Guerrero-Romero, F., Aradillas-García, C., Violante, R., Simental-Mendia, L. E., Monreal-Escalante, E. & De La Cruz Mendoza, E. Obesity and family history of diabetes as risk factors of impaired fasting glucose: implications for the early detection of prediabetes. *Pediatr. Diabetes* **11**, 331–336 (2009).
68. Cheshmazar, E., Arfaeinia, L., Vasseghian, Y., Ramavandi, B., Moradi, M., Hashemi, S. E., Asgari, E., Arfaeinia, H., Dragoi, E.-N. & Mousavi Khaneghah, A. Phthalate acid esters in pickled vegetables packaged in polyethylene terephthalate container: Occurrence, migration, and estrogenic activity-associated risk assessment. *J. Food Compos. Anal.* **99**, 103880 (2021).
69. Broe, A., Pottegård, A., Hallas, J., Ahern, T. P., Lamont, R. F. & Damkier, P. Phthalate exposure from drugs during pregnancy and possible risk of preterm birth and small for gestational age. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **240**, 293–299 (2019).
70. Chella Daisy, E. R. A., Rajan, M., Suganya, K., Narayanan, D. P. & Zhu, J. Fungal keratitis infected eye treatment with antibiotic-loaded zinc ions tagged polyvinyl acetate phthalate-g-polypyrrole drug carrier. *J. Saudi Chem. Soc.* **25**, 101347 (2021).
71. Nassan, F. L., Coull, B. A., Gaskins, A. J., Williams, M. A., Skakkebaek, N. E., Ford, J. B., Ye, X., Calafat, A. M., Braun, J. M. & Hauser, R. Personal care product use in men and urinary concentrations of select phthalate metabolites and parabens: Results from the environment and reproductive health (earth) study. *Environ. Health Perspect.* **125**, (2017).
72. de Cock, M., de Boer, M. R., Lamoree, M., Legler, J. & van de Bor, M. First year growth in relation to prenatal exposure to endocrine disruptors - A dutch prospective cohort study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **11**, (2014).
73. Tefre de Renzy-Martin, K., Frederiksen, H., Christensen, J. S., Boye Kyhl, H., Andersson, A.-M., Husby, S., Barington, T., Main, K. M. & Jensen, T. K. Current exposure of 200 pregnant Danish women to phthalates, parabens and phenols. *REPRODUCTION* **147**, 443–453 (2014).
74. Doherty, B. T., Engel, S. M., Buckley, J. P., Silva, M. J., Calafat, A. M. &

- Wolff, M. S. Prenatal phthalate biomarker concentrations and performance on the Bayley Scales of Infant Development-II in a population of young urban children. *Environ. Res.* **152**, (2017).
75. Du, Y. Y., Fang, Y. L., Wang, Y. X., Zeng, Q., Guo, N., Zhao, H. & Li, Y. F. Follicular fluid and urinary concentrations of phthalate metabolites among infertile women and associations with in vitro fertilization parameters. *Reprod. Toxicol.* **61**, (2016).
 76. Factor-Litvak, P., Insel, B., Calafat, A. M., Liu, X., Perera, F., Rauh, V. A. & Whyatt, R. M. Persistent associations between maternal prenatal exposure to phthalates on child IQ at age 7 years. *PLoS One* **9**, e114003 (2014).
 77. Boas, M., Frederiksen, H., Feldt-Rasmussen, U., Skakkebaek, N. E., Hegedüs, L., Hilsted, L., Juul, A. & Main, K. M. Childhood exposure to phthalates: Associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth. *Environ. Health Perspect.* **118**, 1458–1464 (2010).
 78. Bornehag, C.-G., Carlstedt, F., Jönsson, B. A., Lindh, C. H., Jensen, T. K., Bodin, A., Jonsson, C., Janson, S. & Swan, S. H. Prenatal Phthalate Exposures and Anogenital Distance in Swedish Boys. *Environ. Health Perspect.* **123**, 101–107 (2015).
 79. Nassan, F. L., Gunn, J. A., Hill, M. M., Coull, B. A. & Hauser, R. High phthalate exposure increased urinary concentrations of quinolinic acid, implicated in the pathogenesis of neurological disorders: Is this a potential missing link? *Environ. Res.* **172**, 430–436 (2019).
 80. Wang, Y., Zhu, H., Kannan, K., Wang, Y., Zhu, H. & Kannan, K. A Review of Biomonitoring of Phthalate Exposures. *Toxics* **7**, 21 (2019).
 81. Song, Y., Chou, E. L., Baecker, A., You, N.-C. Y., Song, Y., Sun, Q. & Liu, S. Endocrine-disrupting chemicals, risk of type 2 diabetes, and diabetes-related metabolic traits: A systematic review and meta-analysis. *J. Diabetes* **8**, 516–532 (2016).
 82. Sun, Q., Cornelis, M. C., Townsend, M. K., Tobias, D. K., Eliassen, A. H., Franke, A. A., Hauser, R. & Hu, F. B. Association of Urinary Concentrations of Bisphenol A and Phthalate Metabolites with Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Investigation in the Nurses' Health Study (NHS) and NHSII Cohorts. *Environ. Health Perspect.* **122**, 616–23 (2014).
 83. Li, A. J., Martinez-Moral, M. P., Al-Malki, A. L., Al-Ghamdi, M. A., Al-Bazi, M. M., Kumosani, T. A. & Kannan, K. Mediation analysis for the relationship between urinary phthalate metabolites and type 2 diabetes via oxidative stress in a population in Jeddah, Saudi Arabia. *Environ. Int.* **126**, 153–161 (2019).
 84. Nam, D. J., Kim, Y., Yang, E. H., Lee, H. C. & Ryoo, J. H. Relationship between urinary phthalate metabolites and diabetes: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) cycle 3 (2015-2017). *Ann. Occup. Environ. Med.* **32**, 1–12 (2020).

85. Dong, R., Zhao, S., Zhang, H., Chen, J., Zhang, M., Wang, M., Wu, M., Li, S. & Chen, B. Sex differences in the association of urinary concentrations of phthalates metabolites with self-reported diabetes and cardiovascular diseases in Shanghai adults. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **14**, (2017).
86. James-Todd, T., Stahlhut, R., Meeker, J. D., Powell, S. G., Hauser, R., Huang, T. & Rich-Edwards, J. Urinary phthalate metabolite concentrations and diabetes among women in the national health and nutrition examination survey (NHANES) 2001-2008. *Environ. Health Perspect.* **120**, 1307–1313 (2012).
87. Svensson, K., Hernández-Ramírez, R. U., Burguete-García, A., Cebrián, M. E., Calafat, A. M., Needham, L. L., Claudio, L. & López-Carrillo, L. Phthalate exposure associated with self-reported diabetes among Mexican women. *Environ. Res.* **111**, 792–796 (2011).
88. Dales, R. E., Kauri, L. M. & Cakmak, S. The associations between phthalate exposure and insulin resistance, β -cell function and blood glucose control in a population-based sample. *Sci. Total Environ.* **612**, 1287–1292 (2018).
89. Kim, J. H., Park, H. Y., Bae, S., Lim, Y. H. & Hong, Y. C. Diethylhexyl phthalates is associated with insulin resistance via oxidative stress in the elderly: a panel study. *PLoS One* **8**, 1–8 (2013).
90. Dirinck, E., Dirtu, A. C., Geens, T., Covaci, A., Van Gaal, L. & Jorens, P. G. Urinary phthalate metabolites are associated with insulin resistance in obese subjects. *Environ. Res.* **137**, 419–423 (2015).
91. Hatch, E. E., Nelson, J. W., Stahlhut, R. W. & Webster, T. F. Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies. *Int. J. Androl.* **33**, 324–32 (2010).
92. Smerieri, A., Testa, C., Lazzeroni, P., Nuti, F., Grossi, E., Cesari, S., Montanini, L., Latini, G., Bernasconi, S., Papini, A. M. & Street, M. E. Di-(2-ethylhexyl) phthalate metabolites in urine show age-related changes and associations with adiposity and parameters of insulin sensitivity in childhood. *PLoS One* **10**, e0117831 (2015).
93. Teitelbaum, S. L., Mervish, N., L. Moshier, E., Vangeepuram, N., Galvez, M. P., Calafat, A. M., Silva, M. J., L. Brenner, B. & Wolff, M. S. Associations between phthalate metabolite urinary concentrations and body size measures in New York City children. *Environ. Res.* **112**, 186–193 (2012).
94. Song, Y., Hauser, R., Hu, F. B., Franke, A. A., Liu, S. & Sun, Q. Urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites and weight change: a prospective investigation in US women. *Int. J. Obes.* **38**, 1532–1537 (2014).
95. Buckley, J. P., Engel, S. M., Braun, J. M., Whyatt, R. M., Daniels, J. L., Mendez, M. A., Richardson, D. B., Xu, Y., Calafat, A. M., Wolff, M. S.,

- Lanphear, B. P., Herring, A. H. & Rundle, A. G. Prenatal Phthalate Exposures and Body Mass Index Among 4- to 7-Year-old Children. *Epidemiology* **27**, 449–458 (2016).
96. Choi, J., Eom, J., Kim, J., Lee, S. & Kim, Y. Association between some endocrine-disrupting chemicals and childhood obesity in biological samples of young girls: A cross-sectional study. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **38**, 51–57 (2014).
 97. Harley, K. G., Berger, K., Rauch, S., Kogut, K., Claus Henn, B., Calafat, A. M., Huen, K., Eskenazi, B. & Holland, N. Association of prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and childhood BMI and obesity. *Pediatr. Res.* **82**, (2017).
 98. Christensen, K., Sobus, J., Phillips, M., Blessinger, T., Lorber, M. & Tan, Y. M. Changes in epidemiologic associations with different exposure metrics: A case study of phthalate exposure associations with body mass index and waist circumference. *Environ. Int.* **73**, (2014).
 99. American Diabetes Association, A. D. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **33 Suppl 1**, S62-9 (2010).
 100. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **28**, s37–s42 (2005).
 101. Kemenkes RI. *Situasi dan Analisis Diabetes, Pusat Data dan Informasi*. (2014). at <<http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-diabetes.pdf?opwvc=1>>
 102. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. 5th Edition. Brussels. International Diabetes Federation. Circ. Res.* (2015). doi:10.1161/01.RES.31.4.473
 103. Kerner, W., Brückel, J. & German Diabetes Association. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* **122**, 384–386 (2014).
 104. PERKENI. *Panduan Penatalaksanaan DM Tipe 2 pada Individu Dewasa di Bulan Ramadhan.* (2015). at <<https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2019/01/2.-Panduan-penatalaksanaan-DM-Tipe-2-pada-individu-dewasa-di-bulan-Ramadan-PERKENI-2015.pdf>>
 105. Rahmanian, K., Shojaei, M. & Jahromi, A. S. Relation of type 2 diabetes mellitus with gender, education, and marital status in an Iranian urban population. *Reports Biochem. Mol. Biol.* **1**, 64 (2013).
 106. Siddiqui, M. A., Khan, M. F. & Carline, T. E. Gender differences in living with diabetes mellitus. *Mater. Sociomed.* **25**, 140–2 (2013).
 107. Palimbunga, T. M., Ratag, B. T. & Kaunang, W. P. J. FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN KEJADIAN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RSU GMIM PANCARAN KASIH MANADO. *Media Kesehat.* **9**, (2017).

108. Lidfeldt, J., Li, T. Y., Hu, F. B., Manson, J. E. & Kawachi, I. A Prospective Study of Childhood and Adult Socioeconomic Status and Incidence of Type 2 Diabetes in Women. *Am. J. Epidemiol.* **165**, 882–889 (2007).
109. Krishnan, S., Cozier, Y. C., Rosenberg, L. & Palmer, J. R. Socioeconomic Status and Incidence of Type 2 Diabetes: Results From the Black Women's Health Study. *Am. J. Epidemiol.* **171**, 564–570 (2010).
110. Camacho, P. M., Gharib, H. & Sizemore, G. W. *Evidence-based endocrinology*. (Lippincott Williams & Wilkins, 2012). at <<https://www.ovid.com/product-details.10719.html>>
111. Depkes. *Pedoman Pengendalian Diabetes Mellitus dan Penyakit Metabolik, Dirjen PP dan PL Depkes RI, Jakarta.* (2008). at <perpustakaan.depkes.go.id:8180/bitstream/123456789/1358/1/BK2008-Sep13.pdf>
112. Kemenkes RI. *Laporan Nasional Riskesdas 2013*. (2013). at <[http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil Riskesdas 2013.pdf](http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil_Riskesdas_2013.pdf)>
113. LaForge, R. *Physical Activity Guidelines for Diabetes and Prediabetes A Web-based Training Presented by Ralph LaForge, MSc, Exercise Physiologist Division of Endocrinology, Duke University*. (2013). at <https://www.ihs.gov/MedicalPrograms/Diabetes/HomeDocs/Training/WebBased/PhysicalActivity2/Transcript_PhyActivity2_508c.pdf>
114. *Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 18 Tahun 1999 Tentang Pengelolaan Limbah Berbahaya dan Beraacun*. (1999). at <[http://ocw.ui.ac.id/pluginfile.php/378/mod_resource/content/0/bahan_3-Peraturan Pemerintah Republik Indonesia No 18 Thn 1999.pdf](http://ocw.ui.ac.id/pluginfile.php/378/mod_resource/content/0/bahan_3-Peraturan_Pemerintah_Republik_Indonesia_No_18_Thn_1999.pdf)>
115. Johns, L. E., Cooper, G. S., Galizia, A. & Meeker, J. D. Exposure assessment issues in epidemiology studies of phthalates. *Environ. Int.* **85**, 27–39 (2015).
116. Koch, H. M., Bolt, H. M., Preuss, R. & Angerer, J. New metabolites of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium-labelled DEHP. *Arch. Toxicol.* **79**, 367–376 (2005).
117. Rowdhwal, S. S. S. & Chen, J. Toxic Effects of Di-2-ethylhexyl Phthalate: An Overview. *Biomed Res. Int.* **2018**, 1–10 (2018).
118. ATSDR CDC. *TOXICOLOGICAL PROFILE FOR DIETHYL PHTHALATE*. (1995). at <<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp73.pdf>>
119. Kelley, K. E., Hernández-Díaz, S., Chaplin, E. L., Hauser, R. & Mitchell, A. A. Identification of Phthalates in Medications and Dietary Supplement Formulations in the United States and Canada. *Environ. Health Perspect.* **120**, 379–384 (2012).
120. CSTEE. *Opinion on the results of the Risk Assessment of: Bis (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)*, Scientific Committee On Toxicity,

- Ecotoxicity And The Environment*. (2002). at
<http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sct/documents/out141_en.pdf>
121. Chiellini, F., Ferri, M., Morelli, A., Dipaola, L. & Latini, G. Perspectives on alternatives to phthalate plasticized poly(vinyl chloride) in medical devices applications. *Prog. Polym. Sci.* **38**, 1067–1088 (2013).
 122. Bourdeaux, D., Yessaad, M., Chennell, P., Labre, V., Eljezi, T., Bernard, L. & Sautou, V. Analysis of PVC plasticizers in medical devices and infused solutions by GC–MS. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **118**, 206–213 (2016).
 123. Nassan, F. L., Coull, B. A., Skakkebaek, N. E., Andersson, A.-M., Williams, M. A., Mínguez-Alarcón, L., Krawetz, S. A., Hall, J. E., Hait, E. J., Korzenik, J. R., Ford, J. B., Moss, A. C. & Hauser, R. A crossover–crossback prospective study of dibutyl-phthalate exposure from mesalamine medications and serum reproductive hormones in men. *Environ. Res.* **160**, 121–131 (2018).
 124. Kashyap, D. & Agarwal, T. Concentration and factors affecting the distribution of phthalates in the air and dust: A global scenario. *Sci. Total Environ.* **635**, 817–827 (2018).
 125. CDC. Phthalates Factsheet | National Biomonitoring Program | CDC. at
<https://www.cdc.gov/biomonitoring/Phthalates_FactSheet.html>
 126. Phthalate | C8H4O4-2 - PubChem. at
<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phthalate>>
 127. EPA. *Phthalate Action Plan*. (2012). at
<https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/phthalates_actionplan_revised_2012-03-14.pdf>
 128. Alonso-Magdalena, P., Tudurí, E., Marroquí, L., Quesada, I., Sargis, R. M. & Nadal, A. in *Encycl. Endocr. Dis.* 764–775 (Elsevier, 2019).
doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.64325-8
 129. Ministry of Environment Republic of Indonesia. *Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 18 Tahun 1999 Tentang Pengelolaan Limbah Bahan Berbahaya dan Beracun*. (1999). at
<[http://ocw.ui.ac.id/pluginfile.php/378/mod_resource/content/0/bahan 3-Peraturan Pemerintah Republik Indonesia No 18 Thn 1999.pdf](http://ocw.ui.ac.id/pluginfile.php/378/mod_resource/content/0/bahan%203-Peraturan%20Pemerintah%20Republik%20Indonesia%20No%2018%20Thn%201999.pdf)>
 130. Calafat, A. & Pirkle, J. L. Laboratory Procedure Manual Phthalate Metabolites HPLC/ESI-MS/MS. (2012). at
<https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_09_10/PHTHTE_F_met.pdf>
 131. Genuis, S. J., Beesoon, S., Lobo, R. A. & Birkholz, D. Human Elimination of Phthalate Compounds: Blood, Urine, and Sweat (BUS) Study. *Sci. World J.* **2012**, 1–10 (2012).

132. Godwin, A. D. in *Appl. Plast. Eng. Handb. Process. Mater. Appl. Second Ed.* 533–553 (William Andrew Publishing, 2016). doi:10.1016/B978-0-323-39040-8.00025-0
133. NIH. Diethyl phthalate | C12H14O4 - PubChem. at <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/diethyl_phthalate#section=Flammable-Limits>
134. Sun, X., Dong, W., Liu, M., Shen, C., Zhang, Y., Sun, J., Sun, B., Li, H. & Chen, F. Validation of a QuEChERS-Based Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) Method for Analysis of Phthalate Esters in Grain Sorghum. *J. Food Sci.* **83**, 892–901 (2018).
135. Koch, H. M., Lorber, M., Christensen, K. L. Y., Pälme, C., Koslitz, S. & Brüning, T. Identifying sources of phthalate exposure with human biomonitoring: Results of a 48h fasting study with urine collection and personal activity patterns. *Int. J. Hyg. Environ. Health* **216**, 672–681 (2013).
136. Kemenakertrans. *Peraturan Menteri Tenaga Kerja Dan Transmigrasi Republik Indonesia Nomor Per.13/Men/X/2011 Tentang Nilai Ambang Batas Faktor Fisika Dan Faktor Kimia Di Tempat Kerja.* (2011). at <www.djpp.depkumham.go.id>
137. NJDEP. Right to Know - Hazardous Substance Fact Sheet (Chlorine). 4 (2007). at <[www.cdc.gov/niosh/topics/ctrlbanding/.](http://www.cdc.gov/niosh/topics/ctrlbanding/)>
138. Hannon, P. R. & Flaws, J. A. The Effects of Phthalates on the Ovary. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **6**, 8 (2015).
139. FDA. *Small Entity Compliance Guide: Establishing an Allowable Level for di(2-ethylhexyl)phthalate in Bottled Water | FDA.* (2012). at <<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/small-entity-compliance-guide-establishing-allowable-level-di2-ethylhexylphthalate-bottled-water>>
140. Bergé, A., Cladière, M., Gasperi, J., Coursimault, A., Tassin, B. & Moilleron, R. Meta-analysis of environmental contamination by phthalates. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **20**, 8057–8076 (2013).
141. Calafat, A. & Sampson, E. J. Phthalate Metabolites in Urine NHANES Laboratory Procedure Manual Phthalate Metabolites HPLC/ESI-MS/MS. (2007).
142. Kim, H.-Y. Risk assessment of di(2-ethylhexyl) phthalate in the workplace. *Environ. Health Toxicol.* **31**, e2016011 (2016).
143. Wang, Y., Zhu, H. & Kannan, K. A Review of Biomonitoring of Phthalate Exposures. *Toxics* **7**, 21 (2019).
144. Curtis Klaassen, by D. & OkDoKeY, B. *Casarett & Doull's Toxicology CONTENTS.* (2001). at <<http://index-of.co.uk/Tutorials-2/Toxicology The Basic Science of Poisons 6th edition-Casarett & Doull.pdf>>

145. Choi, K., Joo, H., Campbell, J. L., Clewell, R. A., Andersen, M. E. & Clewell, H. J. In vitro metabolism of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) by various tissues and cytochrome P450s of human and rat. *Toxicol. In Vitro* **26**, 315–22 (2012).
146. Vernet, C., Philippat, C., Calafat, A. M., Ye, X., Lyon-Caen, S., Siroux, V., Schisterman, E. F. & Slama, R. Within-day, between-day, and between-week variability of urinary concentrations of phenol biomarkers in pregnant women. *Environ. Health Perspect.* **126**, (2018).
147. Silva, M. J., Samandar, E., Preau, J. L., Needham, L. L. & Calafat, A. M. Urinary oxidative metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate in humans. *Toxicology* **219**, 22–32 (2006).
148. Swan, S. H. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ. Res.* **108**, 177–84 (2008).
149. Zhu, J., Phillips, S. P., Feng, Y.-L. & Yang, X. Phthalate Esters in Human Milk: Concentration Variations over a 6-Month Postpartum Time. *Environ. Sci. Technol.* **40**, 5276–5281 (2006).
150. CDC. *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*. (2015). at https://www.cdc.gov/biomonitoring/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Feb2015.pdf
151. Chevalier, N. & Fénichel, P. Endocrine disruptors: New players in the pathophysiology of type 2 diabetes? *Diabetes Metab.* **41**, 107–115 (2015).
152. H, H., H, C., P, S., P, H., C, S. & Al., E. Fetal and Childhood Exposure to Phthalate Diesters and Cognitive Function in Children Up to 12 Years of Age: Taiwanese Maternal and Infant Cohort Study. *PLoS ONE* **10**, e0131910 (2015).
153. Teitelbaum, S. L., Mervish, N., Moshier, E. L., Vangeepuram, N., Galvez, M. P., Calafat, A. M., Silva, M. J., Brenner, B. L. & Wolff, M. S. Associations between phthalate metabolite urinary concentrations and body size measures in New York City children. *Environ. Res.* **112**, 186–93 (2012).
154. Gao, H., Wu, W., Xu, Y., Jin, Z., Bao, H., Zhu, P., Su, P., Sheng, J., Hao, J. & Tao, F. Effects of Prenatal Phthalate Exposure on Thyroid Hormone Concentrations Beginning at The Embryonic Stage. *Sci. Rep.* **7**, 13106 (2017).
155. Romano, M. E., Webster, G. M., Vuong, A. M., Thomas Zoeller, R., Chen, A., Hoofnagle, A. N., Calafat, A. M., Karagas, M. R., Yolton, K., Lanphear, B. P. & Braun, J. M. Gestational urinary bisphenol A and maternal and newborn thyroid hormone concentrations: The HOME Study. *Environ. Res.* **138**, (2015).
156. Park, C., Choi, W., Hwang, M., Lee, Y., Kim, S., Yu, S., Lee, I., Paek, D. &

- Choi, K. Associations between urinary phthalate metabolites and bisphenol A levels, and serum thyroid hormones among the Korean adult population - Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2012–2014. *Sci. Total Environ.* **584–585**, (2017).
157. Meeker, J. D., Calafat, A. M. & Hauser, R. Di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. *Environ. Health Perspect.* **115**, 1029–34 (2007).
 158. Ferguson, K. K., Peterson, K. E., Lee, J. M., Mercado-García, A., Blank-Goldenberg, C., Téllez-Rojo, M. M. & Meeker, J. D. Prenatal and peripubertal phthalates and bisphenol A in relation to sex hormones and puberty in boys. *Reprod. Toxicol.* **47**, 70–76 (2014).
 159. Araki, A., Mitsui, T., Miyashita, C., Nakajima, T., Naito, H., Ito, S., Sasaki, S., Cho, K., Ikeno, T., Nonomura, K. & Kishi, R. Association between Maternal Exposure to di(2-ethylhexyl) Phthalate and Reproductive Hormone Levels in Fetal Blood: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *PLoS One* **9**, e109039 (2014).
 160. Ferguson, K. K., McElrath, T. F., Ko, Y. A., Mukherjee, B. & Meeker, J. D. Variability in urinary phthalate metabolite levels across pregnancy and sensitive windows of exposure for the risk of preterm birth. *Environ. Int.* **70**, (2014).
 161. Ferguson, K. K., McElrath, T. F., Mukherjee, B., Loch-Carusio, R. & Meeker, J. D. Associations between Maternal Biomarkers of Phthalate Exposure and Inflammation Using Repeated Measurements across Pregnancy. *PLoS One* **10**, e0135601 (2015).
 162. Ferguson, K. K., McElrath, T. F., Chen, Y.-H., Mukherjee, B. & Meeker, J. D. Urinary Phthalate Metabolites and Biomarkers of Oxidative Stress in Pregnant Women: A Repeated Measures Analysis. *Environ. Health Perspect.* **123**, 210–216 (2015).
 163. Téllez-Rojo, M. M., Cantoral, A., Cantonwine, D. E., Schnaas, L., Peterson, K., Hu, H. & Meeker, J. D. Prenatal urinary phthalate metabolites levels and neurodevelopment in children at two and three years of age. *Sci. Total Environ.* **461–462**, 386–390 (2013).
 164. Buckley, J. P., Quirós-Alcalá, L., Teitelbaum, S. L., Calafat, A. M., Wolff, M. S. & Engel, S. M. Associations of prenatal environmental phenol and phthalate biomarkers with respiratory and allergic diseases among children aged 6 and 7 years. *Environ. Int.* **115**, (2018).
 165. Philippat, C., Mortamais, M., Chevrier, C., Petit, C., Calafat, A. M., Ye, X., Silva, M. J., Brambilla, C., Pin, I., Charles, M.-A., Cordier, S. & Slama, R. Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. *Environ. Health Perspect.* **120**, 464–70 (2012).
 166. Braun, J. M., Bellinger, D. C., Hauser, R., Wright, R. O., Chen, A., Calafat, A. M., Yolton, K. & Lanphear, B. P. Prenatal phthalate, triclosan, and

- bisphenol A exposures and child visual-spatial abilities. *Neurotoxicology* **58**, (2017).
167. Thurston, S. W., Mendiola, J., Bellamy, A. R., Levine, H., Wang, C., Sparks, A., Redmon, J. B., Drobnis, E. Z. & Swan, S. H. Phthalate exposure and semen quality in fertile US men. *Andrology* **4**, 632–8 (2016).
 168. Adibi, J. J., Lee, M. K., Naimi, A. I., Barrett, E., Nguyen, R. H., Sathyanarayana, S., Zhao, Y., Thiet, M.-P., Redmon, J. B. & Swan, S. H. Human Chorionic Gonadotropin Partially Mediates Phthalate Association With Male and Female Anogenital Distance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **100**, E1216–E1224 (2015).
 169. Rashad, M. M., Galal, M. K., Abou-El-Sherbini, K. S., EL-Behairy, A. M., Gouda, E. M. & Moussa, S. Z. Nano-sized selenium attenuates the developmental testicular toxicity induced by di-n-butyl phthalate in pre-pubertal male rats. *Biomed. Pharmacother.* **107**, 1754–1762 (2018).
 170. Chen, X., Li, L., Li, H., Guan, H., Dong, Y., Li, X., Wang, Q., Lian, Q., Hu, G. & Ge, R.-S. Prenatal exposure to di-n-butyl phthalate disrupts the development of adult Leydig cells in male rats during puberty. *Toxicology* **386**, 19–27 (2017).
 171. WHO. *Guidelines on the prevention of toxic exposures*. (2004).
 172. Hurst, C. H. & Waxman, D. J. Activation of PPAR and PPAR by Environmental Phthalate Monoesters. *Toxicol. Sci.* **74**, 297–308 (2003).
 173. Ferré, P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors: relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity. *Diabetes* **53 Suppl 1**, S43-50 (2004).
 174. Feige, J. N., Gelman, L., Rossi, D., Zoete, V., Métivier, R., Tudor, C., Anghel, S. I., Grosdidier, A., Lathion, C., Engelborghs, Y., Michielin, O., Wahli, W. & Desvergne, B. The endocrine disruptor monoethyl-hexyl-phthalate is a selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulator that promotes adipogenesis. *J. Biol. Chem.* **282**, 19152–66 (2007).
 175. Feige, J. N., Gerber, A., Casals-Casas, C., Yang, Q., Winkler, C., Bedu, E., Bueno, M., Gelman, L., Auwerx, J., Gonzalez, F. J. & Desvergne, B. The Pollutant Diethylhexyl Phthalate Regulates Hepatic Energy Metabolism via Species-Specific PPAR α -Dependent Mechanisms. *Environ. Health Perspect.* **118**, 234–241 (2010).
 176. Kahn, S. E., Hull, R. L. & Utzschneider, K. M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* **444**, 840–846 (2006).
 177. Lemeshow, S., Hosmer Jr, D. W., Klar, J. & Lwanga, S. K. *Adequacy of Sample Size in Health Studies*. (John Wiley & Sons Ltd, 1990).
 178. Isnaini, N. & Ratnasari, R. Faktor risiko mempengaruhi kejadian Diabetes mellitus tipe dua. *J. Kebidanan dan Keperawatan Aisyiyah* **14**, 59–68

(2018).

179. Kim, E. H., Jeon, B. H., Kim, J., Kim, Y. M., Han, Y., Ahn, K. & Cheong, H. K. Exposure to phthalates and bisphenol A are associated with atopic dermatitis symptoms in children: a time-series analysis. *Environ. Heal. A Glob. Access Sci. Source* **16**, 1–8 (2017).
180. Meeker, J. D., Calafat, A. M. & Hauser, R. Urinary phthalate metabolites and their biotransformation products: Predictors and temporal variability among men and women. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* **22**, 376–385 (2012).
181. Wang, Y., Zhu, H. & Kannan, K. A Review of Biomonitoring of Phthalate Exposures. *Toxics* **7**, 21 (2019).
182. Sabri, L. & Hastono, P. S. *Statistik Kesehatan*. (Rajawali, 2014).
183. Alberti, G., Zimmet, P., Shaw, J., Bloomgarden, Z., Kaufman, F. & Silink, M. Type 2 Diabetes in the Young: The Evolving Epidemic. *Diabetes Care* **27**, (2004).
184. BPS Kota Tangerang Selatan. Jumlah Penduduk (Jiwa), 2017-2019. at <<https://tangselkota.bps.go.id/indicator/12/85/1/jumlah-penduduk.html>>
185. Tangsel Media. Informasi Peta Tangerang Selatan Terlengkap aslu. (2019). at <<https://tangselmedia.com/informasi-peta-tangerang-selatan-terlengkap.html/informasi-peta-tangerang-selatan-terlengkap-aslu>>
186. Desinah, A., Tambunan, M. P. & Supriatna, S. Perubahan penggunaan tanah sebelum dan sesudah dibangun jalan tol ulujami-serpong tahun 2000-2016 di Kota Tangerang selatan. *Pros. Ind. Res. Work. Natl. Semin.* **8**, 470–476 (2017).
187. Guo, Y., Alomirah, H., Cho, H.-S., Minh, T. B., Mohd, M. A., Nakata, H. & Kannan, K. Occurrence of Phthalate Metabolites in Human Urine from Several Asian Countries. *Environ. Sci. Technol.* **45**, 3138–3144 (2011).
188. Hestiana, D. W. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kepatuhan Dalam Pengelolaan Diet Pada Pasien Rawat Jalan Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Kota Semarang. *J. Heal. Educ.* **2**, 137–145 (2017).
189. Papazafiropoulou, A. K., Papanas, N., Melidonis, A. & Maltezos, E. Family History of Type 2 Diabetes: Does Having a Diabetic Parent Increase the Risk? *Curr. Diabetes Rev.* **13**, 19–25 (2017).
190. Wang, C., Yatsuya, H., Tamakoshi, K., Toyoshima, H., Wada, K., Li, Y., Hilawe, E. H., Uemura, M., Chiang, C., Zhang, Y., Otsuka, R., Ota, A., Hirakawa, Y. & Aoyama, A. Association between parental history of diabetes and the incidence of type 2 diabetes mellitus differs according to the sex of the parent and offspring's body weight: A finding from a Japanese worksite-based cohort study. *Prev. Med. (Baltim)*. **81**, 49–53 (2015).

191. Hosseini, F., Jayedi, A., Khan, T. A. & Shab-Bidar, S. Dietary carbohydrate and the risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci. Rep.* **12**, 1–9 (2022).
192. Ke, Q., Chen, C., He, F., Ye, Y., Bai, X., Cai, L. & Xia, M. Association between dietary protein intake and type 2 diabetes varies by dietary pattern. *Diabetol. Metab. Syndr.* **10**, 1–10 (2018).
193. Neuenschwander, M., Barbaresko, J., Pischke, C. R., Iser, N., Beckhaus, J., Schwingshackl, L. & Schlesinger, S. Intake of dietary fats and fatty acids and the incidence of type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *PLOS Med.* **17**, 1–17 (2020).
194. Li, M., Fan, Y., Zhang, X., Hou, W. & Tang, Z. Fruit and vegetable intake and risk of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* **4**, e005497 (2014).
195. Papier, K., D'este, C., Bain, C., Banwell, C., Seubsman, S., Sleigh, A. & Jordan, S. Consumption of sugar-sweetened beverages and type 2 diabetes incidence in thai adults: Results from an 8-year prospective study. *Nutr. Diabetes* **7**, (2017).
196. Sumamo Elizabeth; Dryden, Donna; Vandermeer, Ben; Ha, Christine; Korownyk, C. Annals of Internal Medicine Review Lifestyle Interventions for Patients With and at Risk for Type 2 Diabetes. *Ann. Intern. Med.* **159**, 543–551 (2013).
197. Metcalfe, K. A., Hitman, G. A., Rowe, R. E., Hawa, M., Huang, X., Stewart, T. & Leslie, R. D. G. Concordance for Type 1 Diabetes in Identical Twins Is Affected by Insulin Genotype. *Diabetes Care* **24**, 838–842 (2001).
198. Baek, J. H., Kim, H., Kim, K. Y. & Jung, J. Insulin Resistance and the Risk of Diabetes and Dysglycemia in Korean General Adult Population. *Diabetes Metab. J.* **42**, 296–307 (2018).
199. Hurst, C. H. & Waxman, D. J. Activation of PPAR α and PPAR γ by environmental phthalate monoesters. *Toxicol. Sci.* **74**, 297–308 (2003).

LAMPIRAN

KUESIONER

PHTHALATE SEBAGAI FAKTOR RISIKO DMT2 TIPE 2



PENGUSUL: MUNAYA FAUZIAH
NIM: 25010115510008

PROGRAM STUDI DOKTOR KESEHATAN MASYARAKAT
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2019

PAJANAN *PHTHALATE* SEBAGAI FAKTOR RISIKO
KEJADIAN DMT2 TIPE 2
(STUDI DI TANGERANG SELATAN)

LEMBAR PERSETUJUAN

Assalamu'alaikum wr.wb. Selamat Pagi/Siang/Sore
Saya Munaya Fauziah (NIM: 25010115510008), mahasiswa S3 Program Studi
Doktor Ilmu Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro Semarang.

Saya sedang melakukan studi/penelitian mengenai *Phthalate* Sebagai Faktor Risiko DMT2 Tipe 2 dan mengharapkan kesediaan Bapak/Ibu untuk berpartisipasi dalam penelitian ini. Partisipasi Bapak/Ibu dengan memberi jawaban yang sebenarnya atas pertanyaan-pertanyaan yang diajukan. Informasi yang Bapak/Ibu berikan akan saya rahasiakan.

Bapak/Ibu dapat memilih untuk tidak menjawab pertanyaan yang sifatnya pribadi karena partisipasi Bapak/Ibu bersifat sukarela. NAMUN partisipasi dan informasi yang Bapak/Ibu berikan sangat penting dan sangat membantu saya dalam studi/penelitian ini. Saya juga akan meminta kesediaan Bapak/Ibu untuk dilakukan pengambilan sampel urin pertama dipagi hari dan pengambilan darah di lengan yang akan dilakukan oleh tim kami yang professional. Pengambilan darah akan menimbulkan sedikit rasa sakit karena alat suntik dan meninggalkan bekas di permukaan kulit yang akan hilang sendirinya dengan normal dalam beberapa hari tanpa efek samping lanjutan. Tim kami akan memastikan proses pengambilan sampel urin dan darah secara professional. Bapak/Ibu juga akan mendapatkan informasi dari kami, terkait status keterpaparan *Phthalate* dari hasil pemeriksaan sampel tersebut.

Bapak/Ibu dapat meminta penjelasan selanjutnya apabila sewaktu waktu membutuhkan informasi mengenai studi/penelitian ini dengan menghubungi nomor telepon saya 082112377841. Atas kerjasama dan partisipasi yang Bapak/Ibu berikan, saya mengucapkan banyak terima kasih.

Bolehkah saya langsung memulai wawancara ini?

1. Ya
2. Tidak → Stop, Pindah ke responden Berikutnya

Tanda Tangan Responden

Tanda Tangan Saksi

KUESIONER
PTHALATE SEBAGAI FAKTOR RISIKO DMT2 TIPE 2
(STUDI DI TANGERANG SELATAN)

ID. RESPONDEN:

A. KARAKTERISTIK RESPONDEN		
1.	NAMA	

2.	UMUR	TAHUN
3.	JENIS KELAMIN	L / P
4.	ALAMAT	
5.	PEKERJAAN	1. Bekerja, sebutkan jenis pekerjaannya 2. Tidak Bekerja / Ibu Rumah Tangga
6.	TINGKAT PENDIDIKAN TERAKHIR	1. Tidak Sekolah 2. Tidak Tamat SD 3. Tamat SD/ sederajat 4. Tamat SMP/ sederajat 5. Tamat SMA/ sederajat 6. Tamat D3 7. Tamat S1 8. Tamat S2
7.	PENGHASILAN PERBULAN (dalam 1 keluarga)	Rp.
	PENGELUARAN PERBULAN	Rp.

	(dalam 1 keluarga)	
8.	HASIL PENGUKURAN KADAR <i>PHTHALATE</i> DALAM URIN	
9.	HASIL PENGUKURAN HbA1c	
10.	HASIL PENGUKURAN BERAT BADANKG
11.	HASIL PENGUKURAN TINGGI BADAN M
12.	HASIL PERHITUNGAN IMT (BB/TB ²)
B. RIWAYAT DM TIPE 2		
1.	APAKAH ADA ANGGOTAKELUARGA YANG MENDERITA DM TIPE 2 YANG DIPASTIKAN DENGAN PEMERIKSAAN MEDIS?	1. YA 2. TIDAK
	Kakek	1. Ya 2. Tidak
	Nenek	1. Ya 2. Tidak
	Ayah	1. Ya 2. Tidak
	Ibu	1. Ya 2. Tidak
	Adik	1. Ya 2. Tidak

	Kakak	1. Ya 2. Tidak
--	-------	----------------

FREKUENSI PAJANAN *PHTHALATE* (dalam satu bulan terakhir)

JALUR PEMAJANAN	FREKUENSI			
	... x/hrx/mg	...x/bln	Tidak Pernah
Ingesti				
menggunakan air galon untuk makan minum dan keperluan sehari-hari?				
menggunakan teko minum plastik di rumah?				
menggunakan botol air minum kemasan untuk wadah minum?				
minum air kemasan?				
makan dari wadah yang bersentuhan atau terbuat dari kemasan plastik?				
Dermal				
menggunakan kosmetik?				

menggunakan produk pembersih wajah?				
menggunakan produk perawatan tubuh seperti pelembab wajah atau tangan?				
menggunakan parfum?				
menggunakan pengharum ketiak?				
menggunakan sabun/shower gel?				
menggunakan shampoo?				

KUESIONER POLA MAKAN (FOOD FREQUENCY QUESTIONNAIRE)

Nama Responden: _____ Nomor Responden: _____

PETUNJUK: Kebiasaan makan sebulan lalu, beri tanda x pada kolom yang tersedia

NAMA BAHAN MAKANAN	FREKUENSI			
	... x/hr	...x/mg	...x/bln	Tidak Pernah
Sumber Karbohidrat				

Nasi				
Singkong				
Ubi Jalar				
Roti				
Mie				
Sumber Protein				
Daging Sapi				
Daging Ayam				
Daging Kambing				
Telur Ayam				
Ikan Segar				
Tempe/Tahu				
Kacang-kacangan				
Sumber Lemak				
Susu Full cream				
Minyak Sayur				
Jeroan				
Keju				
Mentega				
Santan				
Makanan jadi/Jajanan				

Fast Food				
Gorengan				
Sumber Serat				
Sayuran				
Buah-buahan				
Sirop/Minuman Manis				
Teh manis				
Sirop				
Teh botol/minuman manis kemasan				
Es buah manis				
Minuman bersoda				
Kopi manis/sachet				
Minuman coklat				
Yoghurt				
Minuman kekinian/Boba, dll				
Jamu manis				
Air Kelapa				

KUESIONER AKTIVITAS FISIK

Indeks Kerja

Pertanyaan	Jawaban	V/-
-------------------	----------------	------------

Apa pekerjaan utama anda?	Aktivitas rendah	
	Aktivitas sedang	
	Aktivitas tinggi	
Pada saat bekerja saya duduk	Tidak Pernah	
	Jarang	
	Kadang	
	Sering	
	Selalu	
Pada saat bekerja saya berdiri	Tidak Pernah	
	Jarang	
	Kadang	
	Sering	
	Selalu	
Pada saat bekerja saya berjalan	Tidak Pernah	
	Jarang	
	Kadang	
	Sering	
	Selalu	
Pada saat bekerja saya membawa barang berat	Tidak Pernah	
	Jarang	
	Kadang	
	Sering	
	Selalu	
Setelah bekerja saya capek	Sangat sering	
	Sering	
	Kadang	
	Jarang	
	Tidak Pernah	

Pada saat bekerja saya berkeringat	Sangat sering	
	Sering	
	Kadang	
	Jarang	
	Tidak Pernah	
Sebagai perbandingan bagi yang lainnya terhadap usia saya, saya pikir pekerjaan saya secara fisik	Sangat Berat	
	Berat	
	Terkadang berat	
	Ringan	
	Sangat Ringan	

Indeks Olahraga

Pertanyaan	Jawaban	V/-
Apakah anda berolahraga?	Ya, hitung skor olahraga	
	• skor olahraga ≥ 12	
	• skor olahraga 8 hingga < 12	
	• skor olahraga 4 hingga < 8	
	• skor olahraga 0.01 hingga < 4	
	• skor olahraga = 0	
	Tidak	
Sebagai perbandingan dengan yang lain, seusia saya aktivitas fisik saya di waktu luang adalah	Sangat Banyak	
	Banyak	
	Sama	
	Kurang	
	Sangat Kurang	
Selama waktu luang saya berkeringat	Sangat sering	

	Sering	
	Kadang	
	Jarang	
	Tidak Pernah	
Selama waktu luang saya berolahraga	Tidak Pernah	
	Jarang	
	Kadang	
	Sering	
	Sangat Sering	
Data tentang Olahraga yang Paling Sering Dilakukan	Temuan	V/-
Olahraga apa yang paling sering anda lakukan	Intensitas rendah	
	Intensitas medium	
	Intensitas tinggi	
Berapa jam anda berolahraga dalam satu minggu?	< 1 jam	
	1-2 jam	
	2-3 jam	
	3-4 jam	
	> 4 jam	
Berapa bulan anda berolahraga dalam satu tahun	< 1 bulan	
	1-3 bulan	
	4-6 bulan	
	7-9 bulan	
	> 9 bulan	
Data tentang Olahraga Kedua yang Paling Sering Dilakukan	Temuan	V/-
Olahraga apa yang paling sering anda lakukan?	Intensitas rendah	
	Intensitas medium	

	Intensitas tinggi	
Berapa jam anda berolahraga dalam satu minggu?	< 1 jam	
	1-2 jam	
	2-3 jam	
	3-4 jam	
	> 4 jam	
Berapa bulan anda berolahraga dalam satu tahun?	< 1 bulan	
	1-3 bulan	
	4-6 bulan	
	7-9 bulan	
	> 9 bulan	

Indeks Waktu Luang

Pertanyaan	Jawaban	V/-
Selama waktu luang saya menonton TV	Tidak Pernah	
	Jarang	
	Kadang	
	Sering	
	Sangat Sering	
Selama waktu luang saya berjalan	Tidak Pernah	
	Jarang	
	Kadang	
	Sering	
	Sangat Sering	
Selama waktu luang saya bersepeda	Tidak Pernah	
	Jarang	
	Kadang	
	Sering	

	Sangat Sering	
Berapa menit anda berjalan atau bersepeda berangkat dan kembali dari sekolah atau belanja	< 5 minutes	
	5-15 minutes	
	15-30 minutes	
	30-45 minutes	
	> 45 minutes	

LAMPIRAN SURAT IZIN PENELITIAN



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT

Jalan Prof. Sudarto, S.H.
Tembalang Semarang Kode Pos 50275
Tel./Faks. (024) 7460044
www.fkm.undip.ac.id | email: publichealth[at]ve.undip.ac.id

Nomor : 1652/UN7.5.9.2.1/PP/2020
Lampiran : 1 eksemplar
Hal : Surat Izin Penelitian

Yth.

Kepala RSUD Kota Tangerang Selatan
di tempat

Bersama ini kami sampaikan, mahasiswa Program Doktor Kesehatan Masyarakat Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro sebagai berikut :

Nama : Munaya Fauziah
NIM : 25010115510008
Judul Disertasi : Paparan Phthalate sebagai Faktor Risiko Diabetes Mellitus Tipe 2
Waktu : Juni 2020 - September 2020

Berkaitan dengan hal tersebut, kami mohon dapat diizinkan untuk melakukan penelitian di instansi bapak/ibu pimpin dalam rangka melengkapi data disertasi mahasiswa yang bersangkutan.

Demikian permohonan kami, atas perhatiannya diucapkan terima kasih.

Semarang, 4 Mei 2020

Wakil Dekan Akademik dan Kemahasiswaan



Dr. Nurizuli, S.KM., M.Kes.

NIP 196308121995121001



**PEMERINTAH KOTA TANGERANG SELATAN
RUMAH SAKIT UMUM**

Jl. Raya Pajajaran No. 101 Pamulang, Kota Tangerang Selatan
Telepon Pelayanan 021-74718440 (*Customer Service*) 021-7492398 (UGD),
Managemen Telepon/ Fax (021) 29872561

Tangerang Selatan, 09 Juni 2020

Nomor : 423.4/3718/TU
Sifat : Penting
Lampiran :
Perihal : Izin Penelitian

Kepada :
Yth. Wa.Dek.Akademik & Kemahasiswaan
Fak. Kesehatan Masyarakat
Universitas Diponegoro Semarang
Di -

Tempat

Menindaklanjuti surat dari Wakil Dekan Akademik & Kemahasiswaan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro Semarang nomor : 1652/UN7.5.9.2.1/PP/2020 tanggal 4 Mei 2020, Perihal : Surat Izin Penelitian, maka bersama ini disampaikan bahwa pada prinsipnya kami memberikan ijin untuk melakukan Penelitian di RSUD Kota Tangerang Selatan dalam rangka penyusunan Disertasi kepada :

Nama : Munaya Fauziah*
NIM : 2501011550008
Judul : "Paparasi Phthalate Sebagai Faktor Resiko Diabetes Mellitus 2".
Waktu Penelitian : Juni s/d September 2020

Berdasarkan Peraturan Walikota Tangerang Selatan Nomor 51 Tahun 2015 tentang Tarif Pelayanan Kesehatan Badan Layanan Umum Daerah pada RSUD Kota Tangerang Selatan, maka kegiatan Penelitian setara S3 di RSUD Kota Tangerang Selatan dikenakan biaya administrasi sebesar Rp. 2.000.000,- (Dua juta rupiah). Biaya tersebut dapat dibayarkan melalui transfer ke rekening BLUD RSUD Kota Tangerang Selatan dengan nomor rekening 0013640327002 (Bank BJB).

Demikian disampaikan, atas perhatian dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.



LAMPIRAN KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK



**KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT UNIVERSITAS DIPONEGORO
FACULTY OF PUBLIC HEALTH DIPONEGORO UNIVERSITY**

**KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"**

No : 177/EA/KEPK-FKM/2020

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The research protocol proposed by

Peneliti utama : Munaya Fauziah
Principle Investigator

Nama Institusi : Universitas Diponegoro
Name of the Institution

Anggota Peneliti : 1. Prof. dr. M. Hussein Gasseem, Sp.PD-KPTI, Ph.D
Member 2. Dr.dr. Suhartono, M.Kes
3. Dr. dr. Bagoes Widjanarko, M.PH

Dengan judul :
Title

"Paparan Phthalate sebagai Fator Risiko Diabetes Mellitus Tipe II"

" Phtahalate Exposure as a Risk Factor Diabetes Mellitus Type II"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standart WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment And Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 28 August 2020 sampai dengan tanggal 28 August 2021

This declaration of ethics applies during the period August, 28th 2020 until August, 28th 2021

Semarang, 28 August 2020
Professor and Chairperson,



dr. M. Sakundarno Adi, M. Sc, Ph.D.
NIP. 196401101990011001

Lampiran

Cara Menghitung Aktivitas Fisik dengan Kuesioner Baecke

KUESIONER AKTIVITAS FISIK

Kuesioner Baecke dkk. Untuk Mengukur Kebiasaan Aktivitas Fisik Seseorang

Ikhtisar:

Baecke dkk. Mengembangkan suatu kuesioner untuk mengevaluasi aktivitas fisik seseorang dan membedakannya menjadi tiga dimensi yang berbeda. Penulis ini berasal dari Belanda.

Indeks Aktivitas Fisik:

- (1) Aktivitas kerja
- (2) Aktivitas olah raga
- (3) Aktivitas waktu luang

Indeks Kerja

Pertanyaan	Jawaban	Poin
Apa pekerjaan utama anda?	Aktivitas rendah	1
	Aktivitas sedang	3
	Aktivitas tinggi	5
Pada saat bekerja saya duduk	Tidak Pernah	1
	Jarang	2
	Kadang	3
	Sering	4
	Selalu	5
Pada saat bekerja saya berdiri	Tidak Pernah	1
	Jarang	2
	Kadang	3
	Sering	4
	Selalu	5
Pada saat bekerja saya berjalan	Tidak Pernah	1

	Jarang	2
	Kadang	3
	Sering	4
	Selalu	5
Pada saat bekerja saya membawa barang berat	Tidak Pernah	1
	Jarang	2
	Kadang	3
	Sering	4
	Selalu	5
Setelah bekerja saya capek	Sangat sering	5
	Sering	4
	Kadang	3
	Jarang	2
	Tidak Pernah	1
Pada saat bekerja saya berkeringat	Sangat sering	5
	Sering	4
	Kadang	3
	Jarang	2
	Tidak Pernah	1
Sebagai perbandingan bagi yang lainnya terhadap usia saya, saya fikir pekerjaan saya secara fisik	Sangat Berat	5
	Berat	4
	Terkadang berat	3
	Ringan	2
	Sangat Ringan	1

Dengan ketentuan:

- Aktivitas pekerjaan menurut the Netherlands Nutrition Council

(1) aktivitas ringan termasuk: pekerjaan juru tulis, menyetir, menjaga toko, mengajar, belajar, pekerjaan rumah, praktek medis, dan pekerjaan yang membutuhkan pendidikan universitas;

(2) aktivitas sedang termasuk: pekerjaan pabrik, perpipaan, pertukangan dan pertanian

(3) aktivitas berat termasuk: pekerjaan pembangunan dermaga dan olahraga yang profesional.

indeks kerja = $((6 - (\text{poin untuk duduk})) + \text{Penjumlahan} (\text{poin untuk 7 parameter lainnya})) / 8$

Indeks
Olahraga

Pertanyaan	Jawaban	Poin
Apakah anda berolahraga?	Ya, hitung skor olahraga	(see below)
	• skor olahraga ≥ 12	5
	• skor olahraga 8 hingga < 12	4
	• skor olahraga 4 hingga < 8	3
	• skor olahraga 0.01 hingga < 4	2
	• skor olahraga = 0	1
	Tidak	1
Sebagai perbandingan dengan yang lain, seusia saya aktivitas fisik saya di waktu luang adalah	Sangat Banyak	5
	Banyak	4
	Sama	3
	Kurang	2
	Sangat Kurang	1
Selama waktu luang saya berkeringat	Sangat sering	5
	Sering	4
	Kadang	3
	Jarang	2
	Tidak Pernah	1
Selama waktu luang saya berolahraga	Tidak Pernah	1
	Jarang	2
	Kadang	3
	Sering	4
	Sangat Sering	5

Data tentang Olahraga yang Paling Sering Dimainkan	Temuan	Nilai
Olahraga apa yang paling sering anda lakukan	Intensitas rendah	0.76
	Intensitas medium	1.26
	Intensitas tinggi	1.76
Berapa jam anda berolahraga dalam satu minggu?	< 1 jam	0.5
	1-2 jam	1.5
	2-3 jam	2.5
	3-4 jam	3.5
	> 4 jam	4.5
Berapa bulan anda berolahraga dalam satu tahun	< 1 bulan	0.04
	1-3 bulan	0.17
	4-6 bulan	0.42
	7-9 bulan	0.67
	> 9 bulan	0.92

Ketentuan:

Intensitas olahraga dibagi menjadi 3 level: (1) tingkat rendah (biliar berlayar bowling golf dll) dengan pengeluaran energi rata-rata 0,76 (Mega kalori) MK / jam; (2) tingkat menengah (tenis bulutangkis bersepeda menari) dengan pengeluaran energi rata-rata 1,26 Mega joule (MJ) / jam; (3) tingkat tinggi (tinju rugby football basketball) dengan pengeluaran energi rata-rata 1,76 MJ / jam

Data tentang Olahraga Kedua yang Paling Sering Dimainkan	Temuan	Nilai
Olahraga apa yang paling sering anda lakukan?	Intensitas rendah	0.76
	Intensitas medium	1.26
	Intensitas tinggi	1.76
Berapa jam anda berolahraga dalam satu minggu?	< 1 jam	0.5
	1-2 jam	1.5
	2-3 jam	2.5
	3-4 jam	3.5
	> 4 jam	4.5
Berapa bulan anda berolahraga dalam satu tahun?	< 1 bulan	0.04
	1-3 bulan	0.17
	4-6 bulan	0.42
	7-9 bulan	0.67
	> 9 bulan	0.92

skor sederhana olahraga = ((nilai untuk intensitas olahraga paling sering) * (nilai untuk waktu mingguan olahraga paling sering) * (nilai untuk proporsi tahunan olahraga paling sering)) * ((nilai untuk intensitas olahraga kedua) * (nilai untuk waktu mingguan olahraga kedua) * (nilai untuk proporsi olahraga kedua tahunan))

indeks olahraga = (Penjumlahan (poin untuk semua 4 parameter)) / 4

Indeks Waktu Luang

Pertanyaan	Jawaban	Poin
Selama waktu luang saya menonton TV	Tidak Pernah	1
	Jarang	2
	Kadang	3
	Sering	4
	Sangat Sering	5
Selama waktu luang saya berjalan	Tidak Pernah	1
	Jarang	2
	Kadang	3
	Sering	4
	Sangat Sering	5
Selama waktu luang saya bersepeda	Tidak Pernah	1
	Jarang	2
	Kadang	3
	Sering	4
	Sangat Sering	5
Berapa menit anda berjalan atau bersepeda berangkat dan kembali dari sekolah atau belanja	< 5 minutes	1
	5-15 minutes	2
	15-30 minutes	3
	30-45 minutes	4
	> 45 minutes	5

indeks rekreasi = $((6 - (\text{poin untuk menonton televisi})) + \text{Penjumlahan (poin untuk 3 item tersisa)}) / 4$

Referensi: Baecke JAH Burema J Frijters ER. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. Am J Clin Nutr. 1982; 36: 936-942.

Indeks Baecke, et, al	Kategori
< 5,6	Aktivitas Ringan
5,6 - ≤ 7,9	Aktivitas Sedang
≥ 7,9	Aktivitas Berat

Sumber : *The Questionnaire of Baecke et al for Measurement of a Persons Habitual Physical Activity* dari Baecke, Burema, Frijters, 1982.

Rumus Perhitungan Kuesioner

1. Rumus Indeks Aktivitas Kerja

$$\text{Indeks Aktivitas Kerja} = \frac{(6 - x_2) + (x_1 + x_3 + x_4 + x_5 + x_6 + x_7 + x_8)}{8}$$

2. Rumus Indeks Aktivitas Olahraga

- Skor Olahraga

$$\text{Skor Olahraga} = x_{12a} + x_{12b} + x_{12c}$$

- Indeks Aktivitas Olahraga

$$\text{Indeks Aktivitas Olahraga} = \frac{x_9 + x_{10} + x_{11} + \text{Skor Olahraga}}{4}$$

3. Rumus Indeks Aktivitas Waktu Senggang

$$\text{Indeks Aktivitas Waktu Senggang} = \frac{(6 - x_{13}) + (x_{14} + x_{15} + x_{16})}{4}$$

4. Rumus Aktivitas Fisik

$$\text{Aktivitas Fisik} = \frac{\text{Aktv. Kerja} + \text{Aktv. Olahraga} + \text{Aktv. Waktu Senggang}}{3}$$

Keterangan:

x = Nomor pertanyaan dalam kuesioner



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS DIPONEGORO
UPT PERPUSTAKAAN DAN UNDIP PRESS
JL. Prof. Soedarto, SH . Gedung Widya Puraya Tembalang - Semarang 50275
Telp./Fax.(024) 7460042; Email: uptperpus@undip.ac.id

SURAT KETERANGAN BEBAS PUSTAKA

No. 9 /UN7.13/PK/BP2022

Kepala UPT Perpustakaan dan Undip Press dengan ini kami menerangkan bahwa mahasiswa :

N a m a : MUNAYA FAUZIAH
N I M : 25010115510008
Fakultas : KESEHATAN MASYARAKAT
Program Studi : S3-ILMU KESEHATAN MASYARAKAT

tidak mempunyai pinjaman buku dan telah menyelesaikan seluruh administrasi di UPT Perpustakaan Universitas Diponegoro.

Demikian agar dapat dipergunakan sebagaimana mestinya .

Semarang, 12-May-2022
Kepala UPT Perpustakaan dan Undip Press



Suwondo, S.Hum.,M.Kom
NIP. 197607182001121001

*NB : Surat Keterangan ini hanya sekali cetak
untuk keperluan selanjutnya Mohon
di Fotocopy*



KETERANGAN BEBAS PLAGIASI

Tim Pemeriksa Kemiripan Tulisan Ilmiah telah memeriksa ungguhan file atas nama :

Nama :Munaya Fauziah
Program Studi :Doktor Kesehatan Masyarakat
Judul Tulisan :PAPARAN PHTHALATE SEBAGAI FAKTOR RISIKO KEJADIAN
DIABETES MELLITUS TIPE 2
Jenis Dokumen :Disertasi
Pemeriksa :Unit Perpustakaan FKM
Tgl Pemeriksaan :18 Mei 2022

Menyatakan bahwa hasil pemeriksaan dengan menggunakan aplikasi turnitin terhadap tulisan ilmiah dengan judul diatas menghasilkan kemiripan sebesar **12%** dengan sumber-sumber online lainnya.

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.



Tim Verifikasi
Unit Perpustakaan FKM

Sam'an, A. Md. Pust.
NIP H.7.198906192021101001

Catatan :

Surat ini dapat dibuktikan keasliannya dengan menggunakan *qr code* yang telah tersedia



CERTIFICATE OF ACHIEVEMENT

This is to certify that

MUNAYA FAUZIAH

achieved the following scores on the

TOEFL ITP® Test

Listening Comprehension:	57
Structure & Written Expression:	52
Reading Comprehension:	55
Total:	547

Under the auspices of:
ELTI GRAMEDIA SOLO
At: SURAKARTA, Indonesia
Date: 18 Mar 2022
Silver: 10467641



Ray Sarahmad, S.Pd., M.Si
NIP. 196903171994031002

Mohammad Kousha

Mohammad Kousha
General Manager
Global Education Division, ETS