Pengaruh Kerja *Shift* terhadap Kadar *Glutamic Acid Decarboxylase 65* (GAD65) dalam Serum Darah

Imam Cahyo Murwidi

Jurusan Keperawatan, Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Ternate, Indonesia
Email: imam.cahyo.murwidi@gmail.com

Abstract: Effect of Shift Work on Glutamic Acid Decarboxylase 65 (GAD65) in Blood Serum. This study was to know shift work influences to increases levels of Glutamic Acid Decarboxylase 65 (GAD65) in the blood serum which is a marker of pancreatic beta cell destruction. The study method was quasi-experimental with the non-randomize pretest-posttest control group design. Subjects in this study were nurses at the R.A. Kartini Jepara hospital, female, aged 25 to 50 years, BMI 18.5 to 24.9, a work period of more than three years, did not have a routine or schedule a job outside the main working and randomize blood glucose less than 200 mg/dl. The sample size was 20 shift worker nurses and 20 non-shift worker nurses. GAD65 examination with ELISA method. The data study was analyzed with Wilcoxon test, paired t-test and independent t-test. The study results showed significant difference (p Wilcoxon test = 0.04) between the mean levels of GAD65 shift workers group pretest (0.189 ± 0.180 ng/ml) with posttest (0.334 ± 0.334 ng/ml). Not significant (p Paired t-test = 0.081) difference between the mean levels of GAD65 non-shift worker group pretest (0.326 ± 0.284 ng/ml) with posttest (0.218 ± 0.164 ng/ml). Significant (p Independent t-test = 0.008) difference between the mean delta GAD65 shift workers group (0.307 ± 0.145 ng/ml) with the non-shift workers group (-0.107 ± 0.261 ng/ml). It can be concluded that shift work can increase GAD65 levels in blood serum but still within the normal range.

Keywords: ELISA, GAD65, Shift work

Abstrak: Pengaruh Kerja *Shift* terhadap Kadar *Glutamic Acid Decarboxylase 65* (GAD65) dalam Serum Darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kerja *shift* dapat meningkatkan kadar *Glutamic Acid Decarboxylase 65* (GAD65) dalam serum darah yang merupakan penanda kerusakan sel beta pankreas. Metode penelitian ini adalah eksperimen semu dengan desain *the non-randomized pretest posttest control group design*. Subjek dalam penelitian ini adalah perawat di RSUD R.A. Kartini Kabupaten Jepara, berjenis kelamin wanita, umur 25 sampai dengan 50 tahun, IMT 18,5 sampai dengan 24,9, masa kerja lebih dari tiga tahun, tidak memiliki rutinitas atau pekerjaan di luar jadwal kerja utama dan Gula Darah Sewaktu (GDS) dibawah 200 mg/dl. Besar Sampel yaitu 20 perawat kerja *shift* dan 20 perawat tidak *shift*. Pemeriksaan GAD65 menggunakan metode ELISA. Data dianalisis dengan menggunakan uji *Wilcoxon, paired t-test* dan *independent t-test*. Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat perbedaan bermakna (p uji *Wilcoxon* = 0,04) antara rerata kadar GAD65 kelompok kerja *shift pretest* ($0,189 \pm 0,180$ ng/ml) dengan *posttest* ($0,334 \pm 0,334$ ng/ml). Tidak berbeda bermakna (p *paired t-test* = 0,081) antara rerata kadar GAD65 kelompok tidak *shift pretest* ($0,326 \pm 0,284$ ng/ml) dengan *posttest* ($0,218 \pm 0,164$ ng/ml). Berbeda bermakna (p *independent t-test* = 0,008) antara rerata delta GAD65 kelompok kerja *shift* ($0,145 \pm 0,307$ ng/ml) dengan kelompok kerja tidak *shift* ($-0,107 \pm 0,261$ ng/ml). Dapat disimpulkan bahwa kerja *shift* dapat meningkatkan kadar GAD65 dalam serum darah tetapi masih dalam rentang normal.

Kata kunci: ELISA, GAD65, Kerja *shift*

Kerja *shift* merupakan suatu sistem pengaturan kerja dengan cara membagi waktu kerja menjadi beberapa bagian dalam 24 jam. Sistem ini banyak digunakan oleh rumah sakit di Indonesia untuk mengatur waktu kerja perawat, biasanya waktu kerja dibagi dalam tiga *shift* yaitu pagi, siang dan malam. Dilihat dari sudut pandang ilmu kesehatan, kerja *shift* dapat

menimbulkan gangguan fungsi fisiologis dari tubuh yang menyebabkan berbagai masalah kesehatan (Sharifian *et al.*, 2005). Kerja dengan menggunakan sistem rotasi *shift* dapat menyebabkan terganggunya irama sirkadian dan berhubungan erat dengan obesitas, sindrom metabolik dan terjadi disregulasi metabolisme glukosa (Pan, 2011). Studi kohort yang dilakukan

oleh Pan (2011) pada perawat wanita menunjukkan bahwa bekerja dengan rotasi *shift* dalam jangka waktu yang lama dapat meningkatkan risiko terjadinya *diabetes mellitus*. Irama sirkadian yang terganggu dapat memicu terjadinya gangguan keseimbangan hormonal dalam tubuh diantaranya adalah kortisol dan melatonin. Kortisol merupakan hormon kortikosteroid yang disekresi oleh kortek adrenal yang mempunyai efek meningkatkan *glukoneogenesis* dan menurunkan pemakaian glukosa oleh sel (Guyton *et al.*, 2010). Bekerja malam hari dapat meningkatkan sekresi kortisol sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa dalam darah yang dapat memicu pembentukan ROS (Kaneto *et al.*, 2010).

Melatonin merupakan hormon neurotropik dengan gugus antioksidan indolamina, yang disintesis oleh kelenjar pineal yang terletak di dalam otak dari senyawa amino triptofan (Boutin, *et al.*, 2005). Sekresi melatonin diatur oleh *Suprachiasmatic nuclei* (SCN), yang berperan juga dalam mengatur irama sirkadian (Sengupta *et al.*, 2011). Sekresi melatonin dalam keadaan normal tinggi di malam hari dan mencapai titik terendah di pagi hari (Martinek, 2013). Transduksi sinyal melalui lintasan melatonin dapat meningkatkan rasio antioksidan (Haderland, 2005). Bekerja malam hari dapat menurunkan sekresi melatonin yang dapat menyebabkan peningkatan rasio oksidan dan terjadinya resistensi insulin (Mullan, 2012).

Sel beta pankreas memiliki protein obligat intraseluler yang terletak di sitosol dengan masa molekul relatif 65 kDa yang teridentifikasi sebagai *Glutamic Acid Decarboxylase 65* (GAD65). GAD65 merupakan enzim yang mengkatalis pembentukan *γ -aminobutyric acid* (GABA) dari glutamat (Hinke, 2007). GAD65 merupakan autoantigen sel beta pankreas (Yoon *et al.*, 2005). Peningkatan oksidan dalam tubuh seperti *superoxide anions* (O_2^-) dan *hydrogen peroxida* (H_2O_2) dapat menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid, kondensasi atau fragmentasi DNA dan apoptosis sel beta pankreas (Lee *et al.*, 2014). Keadaan ini dapat menyebabkan kerusakan dari sel beta pankreas sehingga GAD65 akan dapat terdeteksi dalam sistem sirkulasi. Kerusakan sel beta pankreas yang progresif akan menyebabkan massa sel berkurang sehingga akan terjadi penurunan sekresi insulin dan pada akhirnya *diabetes mellitus* dapat termanifestasi.

Diagnosis *diabetes mellitus* selama ini, sering terlambat karena sudah termanifestasi tanda dan gejalanya. Deteksi dini perlu dilakukan pada fase *pre-disease* untuk mengetahui

progresivitas kerusakan sel beta pankreas, sehingga dapat dilakukan tindakan pencegahan. Deteksi dini dapat dilakukan dengan melakukan pemeriksaan keberadaan GAD65 dalam serum darah, karena GAD65 merupakan penanda kerusakan sel beta pankreas (Waldrop *et al.*, 2007; Hinke *et al.*, 2007; Schlosser *et al.*, 2008). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kerja *shift* dapat meningkatkan kadar GAD65 dalam serum darah.

METODE

Desain penelitian ini merupakan eksperimen semu (*quasi experiment*) dengan menggunakan desain penelitian *the non-randomized pretest posttest control grup design*, untuk mengetahui pengaruh kerja *shift* terhadap kadar GAD65 dalam serum darah.

Subjek penelitian ini adalah perawat di RSUD R.A Kartini Kabupaten Jepara berjenis kelamin wanita, umur 25 sampai dengan 50 tahun, IMT 18,5 sampai dengan 24,9, masa kerja lebih dari tiga tahun, tidak memiliki rutinitas atau pekerjaan di luar jadwal kerja utama dan Gula Darah Sewaktu (GDS) di bawah 200 mg/dl. Besar sample 40 perawat yang terdiri dari 20 perawat kerja *shift* dan 20 perawat kerja tidak *shift*.

Pengambilan data dilakukan pada bulan September 2015. Kelompok perawat kerja *shift* bekerja dengan sistem rotasi pagi, siang dan malam. Di hari pertama periode kerja *shift* 10 menit sebelum memulai pekerjaan diambil darahnya sebanyak 3 ml dan di hari terakhir 10 menit setelah bekerja *shift* malam diambil kembali darahnya sebanyak 3ml. Kelompok perawat kerja tidak *shift* bekerja reguler *shift* pagi hari secara tetap selama 6 hari. Di hari pertama 10 menit sebelum memulai pekerjaan diambil darahnya sebanyak 3 ml dan di hari terakhir 10 menit setelah bekerja darahnya kembali diambil sebanyak 3 ml. Sampel darah dilakukan pemisahan serum dengan menggunakan *centrifuge*. Pemeriksaan kadar GAD65 dalam serum darah menggunakan metode ELISA, dengan menggunakan *Human Glutamic Acid Decarboxylase 65 (GAD65) ELISA kit* dari Mybiosource.

Penelitian ini telah lolos kelaikan etik berdasarkan surat keterangan No.253/EC/KEPK/FKUA/2015 dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Airlangga.

HASIL

Tabel 1. Analisis Statistik Deskriptif pada Masing-masing Kelompok

Variabel	Kerja shift (n = 20)		Kerja tidak shift (n = 20)	
	Mean	SD	Mean	SD
Umur (tahun)	34,90	± 5,83	43,70	± 6,05
Masa kerja (tahun)	10,55	± 5,77	20,55	± 7,27
IMT	22,31	± 1,97	23,14	± 1,72
GDS (mg/dl)	129,25	± 28,84	119,10	± 33,23
Kadar GAD65				
• Pretest (ng/ml)	0,189	± 0,180	0,326	± 0,284
• Posttest (ng/ml)	0,334	± 0,334	0,218	± 0,164
• Delta (ng/ml)	0,145	± 0,307	- 0,107	± 0,261

Tabel 1 menunjukkan karakteristik responden dalam penelitian ini, yang terdiri dari kelompok kerja *shift* dan tidak *shift*. Rata-rata umur kelompok kerja tidak *shift* lebih tua dibandingkan dengan kelompok kerja *shift*, rata-rata masa kerja kelompok kerja tidak *shift* lebih lama dibandingkan dengan kelompok kerja *shift*, rata-rata IMT kelompok kerja tidak *shift* lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kerja *shift* dan gula darah sewaktu kelompok kerja *shift* lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kerja tidak *shift*.

Tabel 2. Analisis Kadar GAD65 pretest dan posttest

Variabel	Pretest (ng/ml)		Posttest (ng/ml)		P-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Kerja shift	0,189	± 0,180	0,334	± 0,334	0,040*
Kerja tidak shift	0,326	± 0,284	0,218	± 0,164	0,081**

* Uji Wilcoxon ($\alpha:0,05$)

** Paired t-test ($\alpha:0,05$)

Hasil analisis data pada tabel 2 menunjukkan ada perbedaan bermakna ($p:0,04$) antara rerata kadar GAD65 dalam serum darah sebelum kerja *shift* ($0,189 \pm 0,180$ ng/ml) dengan sesudah kerja *shift* ($0,334 \pm 0,334$ ng/ml). Hasil tersebut menunjukkan bahwa kerja *shift* dapat meningkatkan kadar GAD65 dalam serum darah. Tidak terdapat perbedaan bermakna ($p:0,081$) antara rerata kadar GAD65 sebelum kerja tidak *shift* ($0,326 \pm 0,284$ ng/ml) dengan sesudah kerja tidak *shift* ($0,218 \pm 0,164$ ng/ml).

Tabel 3. Analisis Delta GAD65 Kelompok Kerja Shift dan Tidak Shift

Variabel	Kerja shift (n = 20)		Kerja tidak shift (n = 20)		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Delta GAD65 (ng/ml)	0,145	± 0,307	-0,107	± 0,261	0,008*

*Independent t-test ($\alpha:0,05$)

Hasil analisis data pada tabel 3 menunjukkan terdapat perbedaan bermakna ($p:0,008$) rerata delta GAD65 kelompok kerja *shift* ($0,145 \pm 0,307$ ng/ml) dengan kelompok kerja tidak *shift* ($-0,107 \pm 0,261$ ng/ml). Hasil tersebut menunjukkan bahwa kerja *shift* lebih meningkatkan kadar GAD65 dalam serum darah dibandingkan dengan kerja tidak *shift*.

PEMBAHASAN

Mekanisme peningkatan kadar GAD65 dalam serum darah pada pekerja *shift* dikarenakan kerja *shift* menyebabkan irama sirkadian tubuh terganggu (Pan, 2011). Pola waktu kerja yang terus berubah-ubah membuat jam tubuh sulit menyesuaikan dengan perubahan tersebut. Sebagian besar orang memerlukan waktu 4 sampai dengan 14 hari untuk menyesuaikan diri secara penuh dengan jadwal baru (Sheerwood, 2010). Irama sirkadian tubuh yang terganggu mempunyai efek terhadap keseimbangan hormonal tubuh diantaranya adalah kortisol dan melatonin. Hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Mirick *et al.* (2013) terhadap 243 pekerja laki-laki di institusi kesehatan yang terdiri dari 185 pekerja *shift* malam dan 158 pekerja *shift* siang menunjukkan hasil rerata kadar kortisol urin pekerja *shift* malam pada waktu kerja malam adalah 46,6 ng/mg lebih tinggi 3,3 % daripada rerata kadar kortisol urin pekerja siang hari pada saat tidur malam dan rerata kadar 6-sulfatoxymelatonin urin pekerja *shift* malam pada waktu kerja malam adalah 12,9 ng/mg kreatinin lebih rendah 62% daripada rerata kadar 6-sulfatoxymelatonin urin pekerja siang hari pada saat tidur malam. Melatonin merupakan signal output utama dari pusat *pacemaker* irama sirkadian tubuh. SCN (*Suprachiasmatic nuclei*) berperan mensinkronkan lingkungan hormonal internal dengan siklus gelap terang dari lingkungan eksternal (Mirick *et al.*, 2013). Melatonin disintesis dari senyawa amino triptofan dan sekresi oleh kelenjar pineal (Boutin *et al.*, 2005), merupakan *transducer* neuroendokrin yang dirangsang oleh kegelapan dan ditekan oleh cahaya melalui sinyal yang

diterima oleh retina (Mirick *et al.*, 2013). Melatonin bertindak sebagai kode kimia malam hari, semakin lama malam hari semakin lama durasi sekresinya (Claustrat *et al.*, 2005; Mirick *et al.*, 2013). Pada pekerja siang hari konsentrasi melatonin rendah pada waktu siang dan tinggi pada waktu malam hari, sedangkan pada pekerja *shift* malam konsentrasi melatonin rendah karena selama bekerja terpapar oleh cahaya (Mirick *et al.*, 2013). Oleh karena itu untuk pekerja *shift* malam dianjurkan untuk melakukan tidur singkat kurang lebih satu jam (*napping*) sebelum memulai *shift* malam dan selama bekerja *shift* malam (antara jam 2 dan 3 malam), serta segera menggantikan waktu tidur utama dengan lingkungan yang gelap untuk meningkatkan sekresi melatonin (Rajaratman *et al.*, 2013). Penggunaan melatonin dalam dosis 1 sampai 2 mg dapat digunakan untuk menginduksi tidur setelah bekerja *shift* malam (Rajaratman *et al.*, 2013). Melatonin merupakan hormon neurotropik dengan gugus antioksidan endolamina yang mempunyai efek dapat meningkatkan rasio antioksidan untuk meredam prooksidan (Boutin *et al.*, 2005; Haderland, 2005). Peran melatonin sebagai antioksidan melalui dua mekanisme yaitu: mekanisme langsung dan tidak langsung (Reiter *et al.*, 2000). Mekanisme langsung dari melatonin yaitu berfungsi sebagai antioksidan *scavenger* terhadap radikal bebas dan juga mempunyai peran menghambat peroksidasi lipid dan menghambat produksi *isoprostane* (Zhang *et al.*, 2006; Yonei *et al.*, 2010). Mekanisme tidak langsung dari melatonin yaitu meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen yang merupakan *scavenger* radikal bebas (Yonei *et al.*, 2010). Selain itu, fungsi melatonin sebagai antioksidan yaitu dengan meningkatkan efisiensi fosforilasi oksidatif dari mitokondria, mengurangi kebocoran elektron (dengan demikian menurunkan pembentukan radikal bebas), dan menambah efisiensi antioksidan lain (Vitamin C, E dan GSH) (Reiter *et al.*, 2000). Penurunan konsentrasi melatonin pada pekerja *shift* malam dapat meningkatkan rasio oksidan dalam tubuh yang menyebabkan stress oksidatif (Sharifian *et al.*, 2005). Penurunan sekresi melatonin juga dapat menyebabkan terjadinya resistensi insulin yang dapat memicu terjadinya peningkatan kadar glukosa dalam darah (Mullan, 2012; Fennel, 2013). Hasil penelitian yang telah dilakukan menunjukkan puncak kadar gula darah pada pekerja *shift* lebih tinggi 16 % selama kerja *shift* malam dibandingkan selama kerja siang hari (Fennel, 2013). Gangguan irama sirkadian pada pekerja *shift* juga menyebabkan perubahan sekresi hormon kortisol. Pada pekerja tidak *shift*

konsentrasi meningkat pada pagi hari dan rendah sepanjang malam sedangkan pada pekerja *shift* malam akan meningkat sepanjang malam (Mirick *et al.*, 2013). Kortisol merupakan hormon kortikosteroid yang disekresi oleh kortek adrenal yang mempunyai efek meningkatkan glukoneogenesis dan menurunkan pemakaian glukosa oleh sel (Guyton *et al.*, 2010). Efek kortisol terhadap penurunan pemakaian glukosa oleh sel belum diketahui secara pasti, tetapi diduga mekanisme ini didasarkan pada pengamatan bahwa kortisol menekan oksidasi nikotinamid-dinukleotida (NADH) menjadi NAD⁺ yang menyebabkan glikolisis, sehingga efek ini yang berperan dalam mengurangi pemakaian glukosa oleh sel sehingga dapat meningkatkan kadar glukosa dalam darah (Guyton *et al.*, 2010). Peningkatan kadar gula darah pada pekerja *shift* malam dapat memicu pembentukan ROS melalui jalur reaksi glukosa, rantai transport elektron di mitokondria dan oksidasi NADPH (Kaneto *et al.*, 2010). Oleh karena itu untuk pekerja *shift* ketika bekerja malam hari dianjurkan menghindari makan yang berlebihan dan tinggi glukosa. Untuk mempertahankan energi selama bekerja malam hari dianjurkan sebelum bekerja mengonsumsi makanan yang tinggi protein dan serat, selama kerja dianjurkan mengonsumsi makanan ringan yang sehat dan rendah karbohidrat dan setelah kerja diajarkan mengonsumsi makanan yang kaya karbohidrat (Nurse Together, 2014). Konsumsi karbohidrat kompleks dapat meningkatkan ketersediaan triptopan di dalam aliran darah, diperlukan untuk biosintesis melatonin yang dapat menginduksi tidur (Nurse Together, 2014).

Stres oksidatif yang disebabkan oleh ROS dapat memicu terjadinya peroksidasi lipid, kondensasi atau fragmentasi DNA dan apoptosis sel beta pankreas (Lee *et al.*, 2014). Keadaan ini dapat menyebabkan kerusakan sel beta pankreas pada pekerja *shift*, sehingga GAD65 yang secara normal berada di dalam sel beta pankreas dapat terdeteksi di dalam sistem sirkulasi darah. Hal ini didukung studi yang telah dilakukan menunjukkan bahwa tikus yang diinduksi *streptozotocin* 50 mg/kg berat badan terjadi peningkatan rata-rata konsentrasi plasma GAD65 dari semula tidak terdeteksi menjadi 6811±814 pg/ml (Waldrop *et al.*, 2007). Untuk meminimalisir kerusakan sel beta pankreas pada pekerja *shift* dapat dilakukan dengan meningkatkan rasio antioksidan di dalam tubuh. Upaya peningkatan rasio antioksidan dalam tubuh dapat dilakukan dengan mengonsumsi buah dan sayuran yang kaya antioksidan karena

antioksidan alami yang terkandung dalam buah dan sayuran lebih kompleks dibandingkan dengan menggunakan suplemen antioksidan (Reed, 2014). Selain itu olahraga kira-kira 30 menit tiap hari direkomendasikan pada pekerja *shift*, untuk menjaga kebugaran tubuh, membakar kalori menjaga kesehatan jantung, menurunkan berat badan, menurunkan risiko *diabetes mellitus* dan meningkatkan kualitas tidur (Health and Safety Authority, 2012). Olahraga dalam intensitas yang rendah juga dapat meningkatkan antioksidan endogen yang diperlukan dalam melawan radikal bebas (Steinbacher *et al.*, 2015). Olahraga yang simple dan tidak mahal yang dianjurkan seperti jalan, lari, renang atau bersepeda yang dapat dilakukan secara mandiri di rumah (Health and Safety Authority, 2012).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kerja *shift* berperan dalam peningkatan kadar GAD65 dalam serum darah, tetapi rata-rata kadar GAD65 dalam serum darah setelah kerja *shift* masih dalam batas normal. Hal ini didasarkan pada hasil studi yang dilakukan oleh Seifert K (2011) terhadap 103 pasien yang baru didiagnosis *diabetes mellitus* tipe I dan 100 orang sehat menunjukkan bahwa median kadar GAD65 pasien *diabetes mellitus* tipe I 0,949 ng/ml (IQR 0-1,76 ng/ml) dan median kadar GAD65 orang sehat 0,573 ng/ml (IQR 0,32-0,81 ng/ml). Kerusakan sel beta pankreas yang progresif dapat meningkatkan risiko terjadinya *diabetes mellitus*, sesuai dengan studi yang dilakukan Pan (2011) bahwa kerja rotasi *shift* dalam waktu yang lama dapat meningkatkan risiko *diabetes mellitus*. Selama ini diagnosis *diabetes mellitus* sering terlambat karena sudah termanifestasi tanda dan gejalanya. Deteksi dini dengan pemeriksaan kadar GAD65 serum darah dapat dilakukan pada fase *pre-disease* untuk mengetahui progresivitas kerusakan sel beta pankreas, sehingga dapat dilakukan tindakan pencegahan.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah kesulitan mengontrol subjek penelitian karena subjek dalam penelitian ini adalah manusia yang mempunyai karakteristik yang berbeda satu sama lainnya. Dalam penelitian ini peneliti tidak

melihat tingkat aktivitas masing-masing subjek penelitian ketika bekerja dan di rumah yang berbeda-beda, siklus menstruasi dan adanya infeksi enterovirus kemungkinan juga berperan dalam peningkatan kadar GAD65 dalam serum darah. Penelitian ini juga tidak melihat konsentrasi kortisol, melatonin dan tingkat stress oksidatif pada masing-masing subjek penelitian yang berperan dalam peningkatan kadar GAD65 dalam serum darah. Untuk penelitian selanjutnya diharapkan dilakukan analisis jalur terhadap variabel-variabel tersebut dan juga dilakukan penelitian ulang dalam beberapa periode kerja *shift* untuk mengetahui progresivitas peningkatan kadar GAD65 dalam serum darah.

SIMPULAN

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kerja *shift* dapat meningkatkan kadar GAD65 dalam serum darah tetapi masih rentang normal. Terdeteksinya GAD65 dalam serum darah menunjukkan bahwa terdapat proses kerusakan sel beta pankreas.

SARAN

Saran dari hasil penelitian ini yaitu bagi pekerja *shift* malam dianjurkan untuk tidur singkat kira-kira satu jam (*napping*) sebelum kerja *shift* malam dan selama kerja *shift* malam (antara jam 2 dan 3 malam), serta segera menggantikan waktu tidur utama dengan lingkungan yang gelap untuk merangsang sekresi melatonin. Pekerja *shift* juga dianjurkan mengkonsumsi buah dan sayuran untuk meningkatkan rasio antioksidan di dalam tubuh dan ketika bekerja *shift* malam menghindari makanan yang tinggi karbohidrat. Olahraga intensitas rendah kira-kira 30 menit per hari seperti jalan, lari, renang atau bersepeda dianjurkan bagi pekerja *shift* untuk menjaga kesehatan, kebugaran, meningkatkan antioksidan endogen dan meningkatkan kualitas tidur.

DAFTAR PUSTAKA

- Boutin JA, Audinot V, Ferry G, Delagrance P. 2005. Molecular tools to study melatonin pathways and actions. *Trends in Pharmacological Scienc*, 26 (8):412-419.
- Claustrat B, Brun J, Chazot G, 2005. *The basic physiology and pathophysiology of melatonin*. *Sleep medicine reviews*, 9(1), 11-24.
- Fennel D. 2013. *Night-Shift Work May Impair Glucosetolerance*. <http://www.diabetesselfmanagement.com/blog/night-shift-work-may->

- impair-glucoso-tolerance/ (Diakses pada 7 Oktober 2015).
- Guyton AC, Hall JE. 2010. *Textbook of medical physiology* (12th ed). Philadelphia. Elsevier Inc.: 944-956
- Health and Safety Authority. 2012. *Guidance for Employers and Employees on Night and Shift Work*. H&SA.: 25
- Hinke SA. 2007. Finding GAD: Early Detection of β -cell Injury. *Endocrinology*, 148(10): 4568–4571
- Kaneto, H., Katakami, N., Matsuhisa, M., & Matsuoka, T. A. 2010. Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis. *Mediators of inflammation*.
- Lee JS, Kim YR, Park JM, Ha S, Kim YE, Baek NI, Hong EK. 2014. Mulberry fruit extract protects pancreatic β -cells against hydrogen peroxide-induced apoptosis via antioxidative activity. *Molecules*, 19: 8904-8915
- Martinek B, 2013. *Three Simple Ways That I Optimize My Sleep*.
<http://brianmartinek.com/2013/08/three-simple-ways-that-i-optimize-my-sleep/> (Diakses pada 23 Maret 2015).
- Mirick DK, Bhatti P, Chen C, Nordt F, Stanczyk FZ, Davis S. 2013. Night Shift Work and Levels of 6-Sulfatoxymelatonin and Cortisol in Men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 22 (6): 1079-1087.
- Mullan CJM, Curhan GC, Schernhammer ES, Forman JP, 2012. Association of nocturnal melatonin secretion with insulin resistance in nondiabetic young women. *American Journal of Epidemiology*: 1-8.
- Nurse Together, 2013. *5 Nutrition Tips for Night Shift Nurses*.
<http://www.nursetogether.com/5-nutrition-tips-for-night-shift-nurses> (Diakses pada 11 Oktober 2015).
- Pan A, Schernhammer EA, Sun Q, Hu FB. 2011. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *Plos Medicine*, 8 (12): 1-9
- Rajaratman SMW, Howard ME, Gruenstein RR. 2013. Sleep loss and circadian disruption in shift work: health burden and management. *MJA*, 199 (8): 511-515
- Reed D. 2014. Healthy eating for healthy nurses: nutrition basics to promote for nurses and patients. *OJIN*, Vol. 7. No. 3
- Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gatto E. 2000. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress: A review. *J Biomedical Research*, 7: 444–58
- Sharifian A, Farahani S, Pasalar P, Gharavi M, Aminian O. 2005. Shift work as an oxidative stressor. *Journal of Circadian Rhythms*, 3 (15): 1-3
- Schlosser M, Walchus U, Kloting I, Walther R. 2008. Determination of glutamic acid decarboxylase (GAD65) in pancreatic islets and its in vitro and in vivo degradation kinetics in serum using a highly sensitive enzyme immunoassay. *Disease Markers*, 24: 191-198
- Sheerwood L. 2010. *Human Physiology: from Cells to Systems*, 7th ed. United State: Ceangage Learning: 685-687
- Seifert K, Tornow K, Walschus U, Kenk H, Schlosser M. 2011. *Examination of GAD65 in human serum as a possible marker of ongoing beta cell destruction in autoimmune diabetes (abstract)*. Coe-Truman Technologies Inc.
- Sengupta A, Tosini G. 2011. *The Pineal Gland: a Neuroendocrine Transducer of Light Information*. Atlanta: Circadian Rhythms and Sleep Disorders Program Neuroscience Institute and Department of Pharmacology and Toxicology Morehouse School of Medicine.
- Steinbacher P, Eckl P. 2015. Impact oxidative Stress on Exercising Skeletal Muscle. *Biomolecules*, 5: 358.
- Waldrop MA, Suckow AT, Marcovina SM, Chessler SD, 2007. Release of glutamate decarboxylase-65 into the circulation by injured pancreatic islet β cells. *Endocrinology*, 148(10): 4572–4578.
- Yoon J, Jun H, 2005. Autoimmune destruction of pancreatic β cell. *American Journal of Therapeutic*, 12: 580-591.
- Yonei Y, Hattori A, Tsutsui K, Okawa M, Ishizuka B, 2010. Effects of melatonin: basics studies and clinical applications. *Anti-aging Medicine*, 7 (7): 85-91.
- Zhang L, Wei W, Xu J, 2006. Inhibitory effect of melatonin on diquat-induced lipid peroxidation in vivo as assessed by the measurement of F2-isoprostanes. *J Pineal Research*, 40: 326-331.