

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Pestisida

##### 2.1.1 Definisi Pestisida

Secara harfiah, “pestisida” berarti pembunuh hama. Berdasarkan SK Menteri Pertanian RI Nomor.434.1/Kpts/TP.270/7/2001, tentang syarat dan tata cara pendaftaran pestisida, yang dimaksud dengan pestisida adalah semua zat kimia atau bahan lain serta jasad renik dan virus yang di gunakan untuk beberapa tujuan berikut:

1. Memberantas atau mencegah hama dan penyakit yang merusak tanaman, bagian tanaman, atau hasil-hasil pertanian.
2. Memberantas rerumputan.
3. Mematikan daun dan mencegah pertumbuhan yang tidak diinginkan.
4. Mengatur atau merangsang pertumbuhan tanaman atau bagian-bagian tanaman (tetapi tidak termasuk golongan pupuk).
5. Memberantas atau mencegah hama-hama luar pada hewan piaraan dan ternak.
6. Memberantas hama-hama air.
7. Memberantas atau mencegah binatang-binatang dan jasad-jasad renik dalam rumah tangga, bangunan dan dalam alat-alat pengangkutan.
8. Memberantas atau mencegah binatang-binatang yang bisa menyebabkan penyakit pada manusia.

Sementara itu, The United States Environment Control Act mendefinisikan pestisida sebagai berikut:

1. Pestisida merupakan sebuah zat atau campuran zat yang khusus digunakan untuk mengendalikan, mencegah, atau menangkis gangguan serangga, binatang pengerat, nematoda, gulma, virus, bakteri, serta jasad renik, yang dianggap hama; kecuali virus, bakteri, atau jasad renik lain yang terdapat pada manusia dan hewan.
2. Pestisida merupakan semua zat atau campuran zat yang digunakan untuk mengatur atau mengeringkan tanaman.

Klasifikasi pestisida berdasarkan sasarannya:

1. Akarisida, untuk mengendalikan akarina (tungau).
2. Algasida, untuk mengendalikan alga.
3. Alvisida, sebagai pembunuh atau penolak burung perusak hasil pertanian.
4. Bakterisida, untuk mengendalikan penyakit tanaman yang disebabkan bakteri.
5. Fungsida, untuk mengendalikan penyakit tanaman yang disebabkan jamur.
6. Herbisida, untuk mengendalikan gulma.
7. Insektisida, untuk mengendalikan hama berupa serangga. Kelompok insektisida dibedakan menjadi dua, yaitu ovisida (pengendali telur serangga) dan larvasida (pengendali larva serangga).
8. Molluskisida, untuk mengendalikan siput.
9. Nematisida, untuk mengendalikan nematoda.
10. Piscisida, untuk mengendalikan ikan buas.

11. Rodentisida, untuk mengendalikan binatang pengerat (tikus) (Djojsumarto, 2008).

### 2.1.2 Definisi dan Klasifikasi Insektisida

Menurut Soemirat (2003), insektisida berasal dari bahasa latin "*insectum*" yang mempunyai arti potongan, keratan, atau segmen tubuh, seperti segmen yang ada pada tubuh serangga. Insektisida pada umumnya dapat menimbulkan efek terhadap sistem syaraf. Secara umum pengertian insektisida dapat didefinisikan sebagai bahan yang dapat digunakan untuk mengendalikan populasi jasad yang dianggap sebagai vector yang secara langsung ataupun tidak langsung merugikan kepentingan manusia.

Klasifikasi insektisida berdasarkan struktur kimia:

#### 1. Organoklorin

Golongan ini terdiri atas ikatan karbon, klorin, dan hydrogen. Insektisida ini sedikit digunakan di negara berkembang karena secara kimia bahwa insektisida organoklorin adalah senyawa yang tidak reaktif, memiliki sifat yang tahan atau persisten, baik dalam tubuh maupun dalam lingkungan memiliki kelarutan sangat tinggi dalam lemak dan memiliki kemampuan terdegradasi yang lambat. Contoh dari kelompok ini adalah DDT, endosulfan dan lindan.

#### 2. Organofosfat

Golongan ini terdiri dari ikatan karbon dan fosfatida organofosfat sering disebut insektisida antikolinesterase karena mempunyai efek yang sama dalam sistem syaraf (perifer dan pusat).

a. Karbamat

Golongan ini mempunyai fungsi seperti organofosfat, tapi keduanya mempunyai ikatan dan struktur kimia yang berbeda.

b. Piretroid

1. Piretroid Alam

Piretrum adalah insektisida alami, yang merupakan ekstrak dari bunga *Chrysanthemum*, *Phyretum cinerariaefolium* (*Dalmantian insect flower*). Insektisida ini sudah lama dikenal dan sangat efektif.

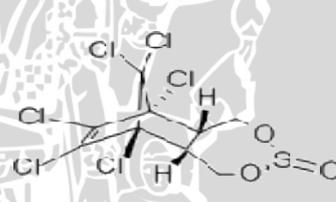
2. Piretroid Sintetik

Sintetis ester dapat dibagi menjadi dua sub golongan yang didasarkan pada struktur dan gejala keracunan. Yang pertama adalah tipe *Alletrin*, *Tetrometrin*, dan *Phenotrin* dimana efek yang dihasilkan meyerupai efek DDT. Tipe yang kedua adalah semua ester mengandung *sianida*, seperti *Fenvolerat*, *Deltametrin*, dan *Cifenometrin* (Soemirat, 2003).

### 2.1.3 Definisi Endosulfan

Endosulfan pertama kali terdaftar sebagai pestisida di Amerika Serikat pada tahun 1954 untuk mengendalikan serangga hama pertanian dan tungau pada berbagai bidang pertanian. Endosulfan adalah insektisida dan acaricida spektrum luas yang didaftarkan untuk digunakan pada berbagai macam sayuran, buah-buahan, biji-bijian sereal, kapas, semak hias, pohon, tanaman merambat, dan tanaman hias telah digunakan dalam sistem pertanian secara komersial (EPA, 2002).

Tabel 2.1 Struktur Kimia Endosulfan (GFEA-U, 2007)

Nama umum	Endosulfan
Nama Dagang Umum	Thiodan®, Thionex, Endosan, Farmoz, Nufarm, Endosulfan....
IUPAC	6,7,8,9,10,10-hexachloro-1,5,5a,6,9,9a-hexahydro-6,9-methano-2,4,3-benzodioxathiepin-3-oxide
Chemical Abstracts	6,9-methano-2,4,3-benzodioxathiepin 6,7,8,9,10,10-hexachloro-1,5,5°,6,9,9-hexahydro-3-oxide
Nama dan bentuk kimia	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S 
Massa molekular	406.95 g/mol
Group kimia	Organochlorine, subgroup cyclodine
Nomer registri CAS	alpha (α) Endosulfan      959-98-8 beta (β) Endosulfan      33213-65-9 Endosulfan sulfat      1031-07-8

Pada Juni 2010 *Environmental Protection Agency* (EPA) telah mengambil tindakan untuk mengakhiri semua penggunaan endosulfan di Amerika Serikat. EPA menyimpulkan bahwa endosulfan menimbulkan resiko terhadap pekerja pertanian, satwa liar, dan dapat bertahan dalam lingkungan (EPA, 2010).

#### 2.1.4 Penyebaran Endosulfan di Lingkungan

Endosulfan dapat berada di udara, air, dan tanah ketika digunakan sebagai pestisida. Endosulfan dapat terbawa angin untuk berpindah tempat dan menempel pada tanaman, tanah, air. Endosulfan akan bertahan di dalam tanah dalam beberapa tahun sebelum senyawa tersebut teruraikan. Air hujan dapat membantu membersihkan endosulfan yang menempel di atas tanah.

Endosulfan tidak dapat dilarutkan dengan mudah oleh air. Penguraian endosulfan membutuhkan waktu 1 hari atau beberapa bulan tergantung kondisi air. Hanya sedikit jumlah endosulfan yang mengendap di dasar air. Endosulfan dapat masuk ke dalam tubuh hewan yang tinggal berada di daerah terkontaminasi. Kadar endosulfan dalam tubuhnya bisa lebih tinggi daripada lingkungan tempat tinggalnya (ATSDR, 2000).

#### 2.1.5 Jalur Masuk Endosulfan ke dalam Tubuh

Endosulfan dapat masuk kedalam tubuh melalui beberapa jalur yaitu :

1. Paparan melalui jalur inhalasi

Pekerja di pertanian dapat terpapar endosulfan ketika menyemprotkan pestisida yang mengandung endosulfan. Pada perokok juga bisa terpapar endosulfan disebabkan tembakau telah terkontaminasi endosulfan.

2. Paparan melalui jalur mulut

Paparan endosulfan melalui mulut biasanya disebabkan oleh makanan dan minuman yang terkontaminasi endosulfan misalnya; sayur-sayuran, buah-buahan, daging, lemak dan air minum. Hal ini diperparah jika tinggal berada di daerah telah terkontaminasi endosulfan.

### 3. Paparan melalui kulit

Hanya jumlah kecil paparan endosulfan melalui kulit. Para pekerja pertanian lebih beresiko terpapar endosulfan dengan kontak langsung senyawa tersebut, misalnya; terpapar ketika menyemprotkan endosulfan, mengolah tanah dan menggunakan air yang telah terkontaminasi endosulfan. Ini disebabkan pekerja tidak menggunakan prosedur keamanan dengan baik (ATSDR, 2000).

## 2.1.6 Absorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Ekskresi Endosulfan Didalam Tubuh

### 1. Absorpsi

Endosulfan dapat diabsorpsi melalui inhalasi udara tercemar, proses penelanan makanan dan minuman beracun. Absorpsi endosulfan pada saluran gasrtointestinal tikus menunjukkan sangat cepat dan effesien yaitu >90%. Absorpsi melalui kulit bisa mencapai 50% pada tikus dengan dosis 1 mg/kg. Tidak laporan tentang absorpsi endosulfan setelah menelan atau kontak kulit dengan tanah yang terkontaminasi zat tersebut (GFEA-U 2007).

### 2. Distribusi

Setelah terpapar, endosulfan didistribusikan pertama kali oleh jaringan adiposa. Endosulfan menyebar dan terakumulasi di liver, ginjal, otak dan jaringan tubuh dengan kadar lemak tinggi (ATSDR, 2000).

### 3. Metabolisme

Penelitian tentang proses metabolisme pada hewan coba menunjukkan terdapat dalam dua bentuk stereoisomer yang stabil yang dapat dikonversi

menjadi sulfat endosulfan dan endosulfan diol. Dua senyawa ini dapat lebih mudah dimetabolisme menjadi endosulfan lakton, hydroxyether, dan eter. Endosulfan dapat menginduksi aktivitas enzim mikrosomal sitokrom P-450 pada hati tikus jantan dan betina. Peningkatan aktivitas enzim ini diamati pada jaringan hati dan ekstrahepatik. Berdasarkan peningkatan aminopyrine-N-demethylase dan aktivitas hidrosilase anilin, endosulfan terbukti menjadi penginduksi nonspesifik metabolisme obat. Hati merupakan organ dengan aktivitas metabolik yang tinggi dalam mengkonversi endosulfan menjadi endosulfan sulfat. Metabolisme endosulfan juga terjadi pada ginjal dengan adanya peningkatan jumlah dan ukuran lisosom di tubulus proximal. Peningkatan lisosom ini menyebabkan terjadi perubahan warna kuning pada ginjal tikus yang diberi diet mengandung endosulfan. Endosulfan terakumulasi dan tersimpan di ginjal bersifat reversibel selama 30 hari (ATSDR, 2000).

#### 4. Ekskresi

Ekskresi melalui ginjal adalah rute eliminasi endosulfan yang paling penting pada manusia dan hewan. Perkiraan waktu paruh dari eliminasi endosulfan berkisar antara sekitar 1 dan 7 hari pada manusia dan hewan dewasa. Endosulfan juga dapat dieliminasi melalui ASI pada wanita dan hewan yang menyusui, meskipun hal ini relatif kecil (ATSDR, 2000).

##### 2.1.7 Pengaruh Toksisitas Endosulfan terhadap Manusia

Pada tahun 2002 EPA mengategorikan toksisitas endosulfan:

1. Kategori I (Highly toxic) : Terpapar secara oral
2. Kategori II (Moderately toxic) : Terpapar secara inhalasi
3. Kategori III (Slightly toxic) : Terpapar secara dermal

Sel glia dan sel saraf merupakan sel yang paling sensitif terhadap toksisitas endosulfan. Toksisitas endosulfan dapat menyebabkan penyakit neurologis pada manusia dan kerusakan sel saraf itu tidak dapat beregenerasi. Reseptor sel saraf yang berperan dalam perkembangan otak mengalami gangguan yang menyebabkan reseptor tersebut berikatan dengan endosulfan (Robert *et al.*, 2007).

Toksisitas endosulfan tidak hanya bermanifestasi kepada gangguan neurologis, namun juga mempengaruhi organ lainnya. Endosulfan dapat menyebabkan hipotensi dan keabnormalitas elektrokardiografi (Moses and Peter, 2010). Pada beberapa pasien dapat berkembang terjadinya komplikasi koma, kejang, gagal nafas, gagal jantung konginetal, edema cerebral, thrombositopenia dan anemia aplastik (Ramaswamy *et al.*, 2008).

## 2.2 Neurotransmitter

### 2.2.1 Definisi

Hampir semua sinaps yang dipakai untuk menjalankan sinyal pada sistem saraf pusat manusia adalah sinaps kimia. Pada sinaps kimia ini, neuron pertama menyekresikan sinaps suatu bahan kimia pada ujung sarafnya disebut neurotransmitter, dan bahan transmitter ini sebaliknya bekerja pada protein reseptor dalam memembran neuron berikutnya sehingga neuron tersebut akan terangsang, menghambatnya, atau mengubah sensitivitasnya dalam berbagai cara (Guyton & Hall, 2006).

Akhir-akhir ini, neuron biasanya diklasifikasikan menurut *fenotipe neurotransmiternya*, yang umumnya menentukan neurotransmitter eksitasi dan inhibisi. Neurotransmitter eksitatorik di sistem saraf pusat adalah glutamat,

sedangkan neurotransmitter inhibitorik adalah asam  $\gamma$ -aminobutirat (GABA). Neurotransmitter inhibitorik di medula spinalis adalah glisin. Asetilkolin dan norepinefrin adalah neurotransmitter terpenting dalam saraf otonom dan juga ditemukan di sistem saraf pusat. Neurotransmitter penting lainnya meliputi dopamin, serotonin dan berbagai jenis neuropeptida terutama ditemukan di interneuron (Baehr & Frotscher, 2007).

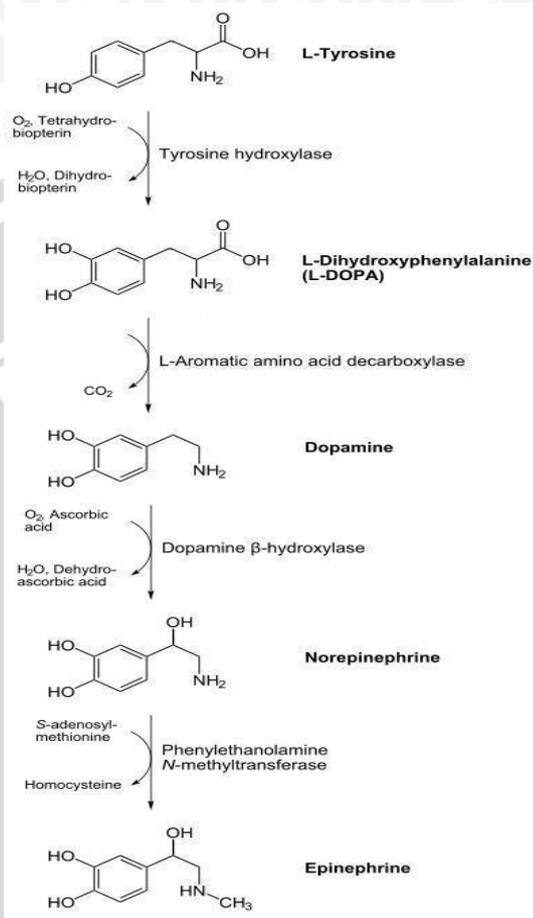
### 2.2.2 Dopamin sebagai Neurotransmitter

Pada tahun 1957, Carlsson *et al.* melakukan penelitian dengan menginjeksi *L-DOPA* kedalam tikus dan kelinci yang dipapar reseptor dan menemukan bahwa pemberian *L-DOPA* memperbaiki efek akinetik yang disebabkan reserpin (penyebab deplesi katekolamin). Meskipun temuan ini saja tidak memberikan bukti langsung untuk dopamin sebagai neurotransmitter, Carlsson *et al.* menemukan bahwa peningkatan dopamin, tetapi bukan norepinefrin, di otak mengikuti penginjeksian *L-DOPA* pada kelinci yang terpapar reserpin dengan kembalinya fungsi motorik dan perilaku normal. Hasil ini menunjukkan bahwa dopamin adalah lebih dari sekedar substrat untuk norepinefrin tetapi juga sebagai neurotransmitter. Temuan ini, dopamin memiliki peran dalam fungsi motorik dan deplesi dopamin dapat dipulihkan oleh *L-DOPA*, menyebabkan perkembangan terapi *L-DOPA* untuk pengobatan penyakit parkinson dan Arvid Carlsson meraih hadiah nobel pada tahun 2000 (Carlsson, 2001).

### 2.2.3 Biosintesis Dopamin, Norepinefrin dan Epinefrin

Dopamin, norepinefrin, epinefrin, serotonin dan histamin termasuk golongan monoamina karena neurotransmitter ini memiliki gugus tunggal amina.

Dopamin, norepinefrin, epinefrin juga dikelompokkan dalam subkelas monoamina yaitu katekolamin (Carlson, 2013).

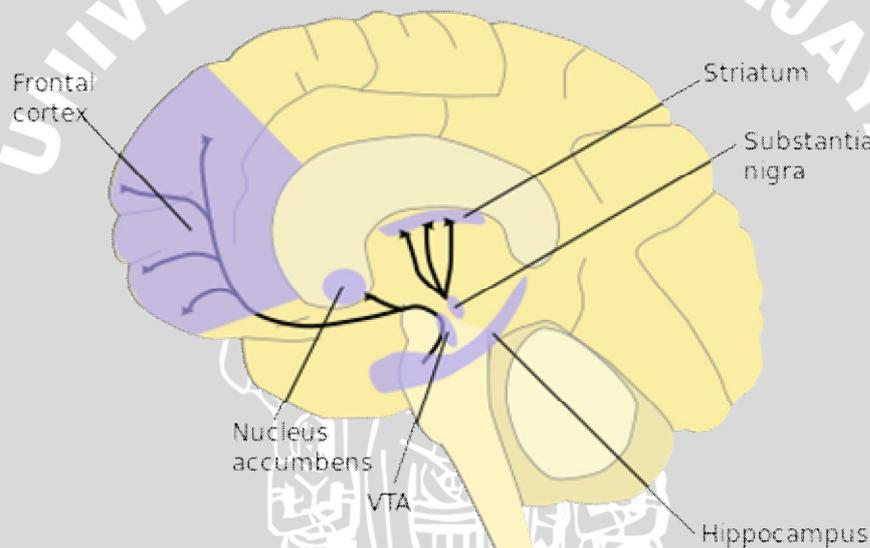


**Gambar 2.1 Biosintesis Neurotransmitter Katekolamin (Hettinger, 2009)**

Ditunjukkan pada gambar 1, Biosintesis dopamin dimulai dengan *L-tyrosine* merupakan asam amino esensial. *Tyrosine hydroxylase* (TH) mengkonversi *L-tyrosine* menjadi *L-DOPA* dengan penambahan gugus  $-OH$ . *L-DOPA* didekarboksilasi oleh *L-aromatic amino acid decarboxylase* (L-AADC) menjadi dopamin dengan vitamin B6 sebagai kofaktor. Dopamin dihidroksilasi oleh *dopamine- $\beta$ -hydroxylase* (DBH) menjadi norepinefrin dengan kofaktor vitamin C dan  $O_2$ . Norepinefrin dimetilasi oleh *phenylethanolamine N-methyltransferase* (PNMT) menjadi epinefrin (Hettinger, 2009).

#### 2.2.4 Jalur Persyarafan Dopamin pada Otak

Dopamin adalah salah satu neurotransmitter yang mempunyai fungsi penting antara lain motorik, perhatian, pembelajaran dan emosi (Carlson, 2013). Pada otak sistem dopaminergik terutama berasal dari tiga area meliputi midbrain (mesensefalon), substansia nigra, dan *ventral trgmental area* (VTA).

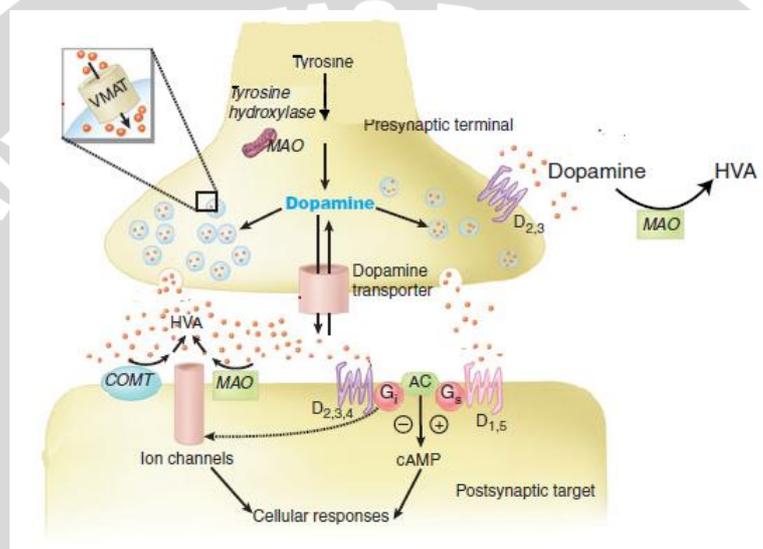


**Gambar 2.2 Jalur Dopamin Pada Otak Manusia (Carlson, 2013)**

Ditunjukkan pada gambar 2, Badan sel neuron terdapat pada sistem nigrostriatal yang berlokasi di substansia nigra sedangkan axon neuron berada di neostriatum, meliputi kaudatus nukleus dan puntamen. Neostriatum merupakan bagian penting dari basal ganglia yang berfungsi mengontrol pergerakan. Badan sel neuron juga terdapat pada sistem mesolimbik yang berlokasi pada *ventral tegmental area* (VTA) sedangkan axon neuron berada di sistem limbik, meliputi nukleus akumbens, amygdala, dan hippocampus. Nukleus akumbens berperan

dalam pengendalian emosi dan penstimulus akibat efek penyalahgunaan obat-obatan. Selain itu, badan sel neuron yang berada pada sistem mesolimbik terletak di *ventral tegmental area* (VTA) juga mensyarafi di *prefrontal cortex*. *Prefrontal cortex* mempunyai beberapa fungsi antara lain; memori jangka pendek, perencanaan, dan strategi pemecahan masalah (Carlson, 2013).

### 2.2.5 Mekanisme Proses Penghantaran Impuls Dopamin



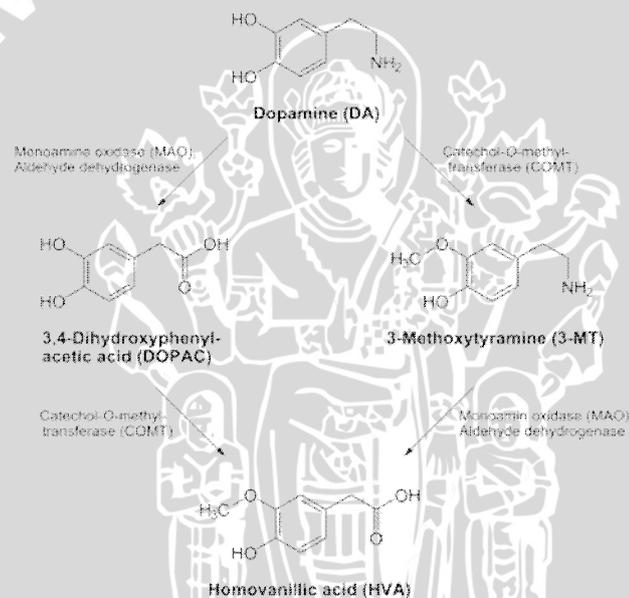
**Gambar 2.3 Sinapsis Dopamin (Nestler et al., 2009)**

Dopamin (DA) disintesis oleh sitoplasma dan disimpan oleh protein *vesicular monoamine transporter* (VMAT). Selain itu, norepinefrin dan serotonin juga disimpan di dalam VMAT. Penyimpanan vesikular ini mempunyai fungsi memungkinkan melepaskan neurotransmitter secara cepat ketika terjadi aksi potensial dan mencegah dari metabolisme *monoamine oxidase* (MAO).

Dopamin disinapsiskan dan mengaktifkan reseptor dopamin di postsinapsis. Reseptor dopamin dibagi menjadi 2 famili yaitu famili D<sub>1</sub> (reseptor D<sub>1</sub> dan D<sub>5</sub>) dan famili D<sub>2</sub> (reseptor D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, dan D<sub>4</sub>). Famili D<sub>1</sub> terikat dengan G<sub>s</sub> berperan dalam meningkatkan cAMP dengan aktivasi adenilat siklase sedangkan

Famili  $D_2$  terikat dengan  $G_i$  berperan dalam menurunkan cAMP dengan menghambat adenilat siklase. Reseptor  $D_2$  dan  $D_3$  juga terdapat di presinapsik. Kemudian, cAMP merespon sel target secara intraseluler untuk melakukan aktivitasnya.

Setelah proses sinaps berakhir, dopamin dapat di pecah oleh enzim di sinapsis atau dibawa kembali ke presinaptik melalui *dopamine transporter* (DAT) untuk digunakan kembali. Produksi dopamin diregulasi oleh enzim *monoamine oxidase* (MAO).



**Gambar 2.4 Degradasi Dopamin (Nestler *et al.*, 2009)**

Enzim MAO ditemukan intraselular dan ekstraselular dalam sistem monoaminergik yang berperan memetabolisme neurotransmitter dengan jumlah berlebihan meliputi katekolamin, serotonin, dan histamin. Enzim *catechol-o-methyl-transferase* (COMT) memiliki peran dalam mengkatabolisme katekolamin. Enzim MAO dan COMT mengkatabolisme dopamin menjadi *homovanillic acid* (HVA), ditunjukkan pada gambar 4 (Nestler *et al.*, 2009).

### 2.2.6 Fungsi Dopamin

Di dalam otak, dopamin mempunyai peran penting antara lain fungsi mototrik, motivasi, emosional dan kognitif. Dopamin dihasilkan di beberapa area otak antara lain :

1. Substansia nigra, terletak di area otak tengah yang membentuk komponen basal ganglia. Substansia nigra terdiri dari kumpulan sel-sel berwarna gelap. Area ini mempunyai fungsi penting yaitu mengontrol fungsi motorik.
2. Ventral tegmental area (VTA), terletak di area otak tengah. VTA memproyeksikan dopamin menuju ke nucleus accumbens dan prefrontal cortex. Area ini berfungsi sebagai motivasi dan pengendalian emosi.
3. Posterior hypothalamus, area ini memproyeksikan dopamin menuju ke spinal cord yang fungsinya belum ditemukan secara pasti. Beberapa bukti yang ditemukan kerusakan di area ini menyebabkan *restless legs syndrome*, merupakan sindrom dimana orang susah tidur karena adanya rangsangan berlebih untuk menggerakkan organ tubuh terutama kaki.
4. Nukleus acuta dan nukleus periventrikular terletak di area hipotalamus. Area ini memproyeksikan dopamin ke kelenjar pituitary. Kelenjar ini berfungsi sebagai perangsang produksi prolaktin. Dopamin disebut dengan *prolactin-inhibiting factor* (PIF), berfungsi menghambat sekresi prolaktin dari kelenjar pituitary anterior.

Selain itu, dopamin juga di sintesis di area peripheral yaitu medula adrenal, organ mesentrika, dan area saraf simpatis. Dopamin di peripheral tidak tergantung dengan dopamin yang berada di otak, disebabkan dopamin tidak dapat menembus *blood brain barrier*. Reseptor dopamin ditemukan dinding arteri, mempunyai fungsi sebagai vasodilator dan juga menghambat pembentukan

norepinephrine di medula adrenal. Pada manusia sekitar >95% dopamin ditemukan di aliran darah dalam bentuk dopamin sulfat. Sebagian besar dopamin sulfat dihasilkan oleh jaringan mesentrika yang mengelilingi organ pencernaan. Kadar dopamin sulfat akan meningkat setelah makan, kemudian diekskresikan melalui urin (Eisenhofer *et al.*, 2004).

