

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Insektisida

2.1.1 Definisi Insektisida

Insektisida adalah salah satu dari jenis pestisida selain jenis fungisida, rodentisida, herbisida, nematisida, bakterisida, virusida, acorisida, mitiusida, lamprisida, dan lain-lain. 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 secara langsung ataupun tidak langsung merugikan kepentingan manusia.

2.1.2 Klasifikasi Insektisida

Klasifikasi insektisida berdasarkan rumus kimia (Soemirat, 2003):

1. Organoklorin, golongan ini terdiri atas ikatan karbon, klorin, dan hidrogen, Insektisida ini sedikit digunakan di Negara berkembang karena secara kimia bahwa insektisida organoklor 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 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).
3. Karbamat, mempunyai efek yang sama dengan endosulfan yaitu mengganggu perkembangan sistem syaraf namun memiliki ikatan dan struktur kimia yang berbeda dari endosulfan.
4. Piretroid

- a. Piretroid Alam

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

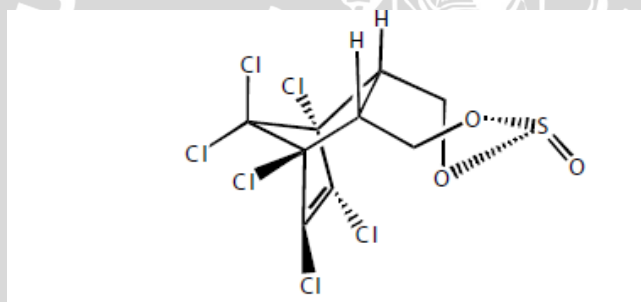
- b. Piretroid Sintetik

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.

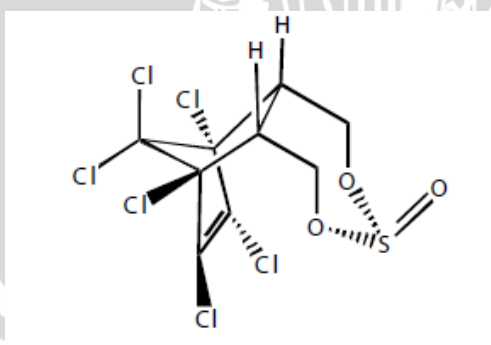
Dari berbagai jenis insektisida tersebut, insektisida organoklorin yang sangat lipofilik polutan organik, bertahan di lingkungan, terakumulasi dalam rantai makanan dan secara berkala ditemukan pada manusia, Endosulfan adalah salah satu insektisida golongan organoklorin yang banyak digunakan. Bahan ini digunakan untuk melindungi lingkungan dari serangan hama (Poza, 2006).

2.1.3 Endosulfan

Endosulfan adalah insektisida organoklorin yang pertama kali ditemukan pada tahun 1950, endosulfan dapat digunakan pada berbagai macam sayuran dan buah, kapas, semak, pohon, dan tanaman yang merambat. Endosulfan digunakan untuk membasmi insekta di lingkungan pertanian dan perkebunan (*Environmental Protection Agency*, 2010). Nama kimia endosulfan adalah 6,7,8,9,10,10-heksaklor-1,5,5a,6,9,9a-heksahidro-6,9,metano, 2,4,3-benzodioxthiepin-3-oksida, dan mempunyai rumus empiris $C_9H_6Cl_6O_3S$. Endosulfan adalah campuran dari dua isomer, endosulfan alpha (64-67%) dan endosulfan beta (29 -32%) (GFEA-U 2007) dengan struktur kimia sebagai berikut:



Gambar 2.1 Struktur Kimia Endosulfan Alpha (Endosulfan I)



Gambar 2.2 Struktur Kimia Endosulfan Beta (Endosulfan II)

Endosulfan berwarna coklat yang dapat diemulsikan dalam air. Endosulfan mempunyai kelarutan yang rendah dalam air, tetapi larut dalam pelarut organik. Endosulfan merupakan campuran dua isomer yaitu isomer alfa dan isomer beta. Waktu paruh endosulfan dalam air lebih kurang 4 hari, tetapi

kondisi pH yang rendah akan memperpanjang waktu paruhnya (WHO, 1992 dalam Arianti, 2002).

Endosulfan mudah menguap, bersifat persisten, dan sangat berpotensi tinggi terjadi bio-akumulasi pada hewan air dan hewan yang berada didalam tanah. Medium endosulfan dapat bertahan dalam jarak perjalanan jauh dalam skala global dan nantinya akan terakumulasi hampir disemua media alam. Melalui distilasi global, endosulfan ada didalam udara, air, sedimen, dan biota jauh ribuan mil dari tempat penggunaan endosulfan. Endosulfan adalah pestisida organoklorin paling berlimpah yang dapat ditemukan di kutub utara, dan juga dapat ditemukan di danau besar dan berbagai macam gunung termasuk taman nasional di Amerika bagian barat. Karena sifatnya yang persisten, endosulfan dapat meracuni manusia melalui oral (*Environmental Protection Agency*, 2010).

Tidak hanya di Amerika, di Indonesia beberapa laporan penelitian mengenai terdeteksinya residu pestisida pada produk pertanian diantaranya: terdeteksinya endosulfan pada kedelai, residu endosulfan pada limbah pertanian, residu linden dan dieldrin terdeteksi pada biji kedelai di daerah jawa barat, residu pada heptaklor pada beras. Disamping itu residu DDT, endosulfan, dieldrin yang melampaui ambang batas juga terdeteksi pada wortel dan sayuran di beberapa daerah Jawa Barat (Indraningsih and Widiastuti, 1998). Endosulfan juga mendominasi pencemaran air dibandingkan dengan pestisida lainnya di citarum hulu, tepatnya dari Kecamatan Kertasari dan Kecamatan Pacet di Kabupaten Bandung Selatan, Jawa Barat (Ramadhani, 2011).

Penggunaan endosulfan di Indonesia sebenarnya sudah dilarang sejak tahun 1996 melalui Surat Keputusan Menteri Pertanian No. 473/KPTS/TP207/6/96, namun pada kenyataannya sampai saat ini masih banyak

digunakan oleh petani karena insektisida endosulfan cukup efektif mengendalikan hama, harganya relatif murah dan mudah didapatkan (Sulaksono, 2001).

2.1.4 Absorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Ekskresi Endosulfan

1. Absorpsi

Endosulfan dapat masuk ke dalam tubuh manusia melalui berbagai cara:

- a. Melalui mulut (oral) melewati saluran pencernaan, proses ini sangat cepat dan efisien yaitu >90%.
- b. Melalui kulit, dapat mencapai 50% dengan dosis 1 mg/kg.
- c. Melalui inhalasi

2. Distribusi

Endosulfan mudah terdistribusi melalui lemak dan jaringan otak pada paparan awal sedangkan pada paparan yang lama akan terjadi akumulasi di ginjal.

3. Metabolisme

Aktivitas metabolisme endosulfan tertinggi berada di hati. Di hati terjadi konversi endosulfan menjadi endosulfan sulfat. Metabolisme endosulfan juga terjadi pada ginjal, dimana terjadi perubahan warna kuning pada ginjal tikus yang diberi diet mengandung endosulfan. Endosulfan terakumulasi di ginjal saat terpapar dan penyimpanan endosulfan di ginjal bersifat reversibel.

4. Ekskresi

Studi percobaan pada tikus dilaporkan bahwa endosulfan terakumulasi di jaringan adiposa selama 14 hari (ATSDR 2000).

2.1.5 Dampak Penggunaan Endosulfan Terhadap Manusia

Endosulfan telah terbukti berkompetisi dengan estradiol untuk berikatan dengan reseptor estrogen dan jika estradiol tidak dapat berikatan dengan reseptornya, maka tidak dapat mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan sel. Selain itu, beberapa metabolit endosulfan bersifat estrogenik (efek yang disebabkan oleh hormon estrogen) karena telah terbukti bertindak seperti estrogen yang dapat menurunkan tingkat testosteron dan hormon lain. Metabolisme endosulfan juga ditemukan di plasenta manusia dan darah tali pusar, hal ini menandakan bahwa endosulfan pada ibu yang terpapar saat hamil dapat mempengaruhi perkembangan fetus (Cerillo *et al.*, 2005).

Berdasarkan toksisitasnya, *Environmental Protection Agency* 2002 mengategorikan endosulfan:

- Highly toxic (kategori I) : terpapar secara oral
- Moderately toxic (kategori II) : terpapar secara inhalasi
- Slightly toxic (kategori III) : terpapar secara dermal

Penerapan dan penggunaan endosulfan secara berlebihan dan tidak tepat dapat menyebabkan *congenital physical disorder*, retradasi mental dan kematian pada petani dan penduduk desa xnegara-negara berkembang di Africa, Southern Asia, dan America Latin (EJF, 2002). Pada tahun 2007 penelitian Landrigan menunjukkan bahwa ada hubungan antara paparan insektisida organoklorin pada ibu hamil selama periode organogenesis dengan perkembangan sistem syaraf (Landrigan, 2010).

Endosulfan dapat menyebabkan kerusakan pada membran sel darah merah, meningkatkan permeabilitas dan merusak aktivitas enzim, bahkan pada

dosis yang sangat rendah (1 ug/kg) yang 500 kali lipat lebih rendah dari dosis umumnya yaitu 500 ug/kg (Choudhary *et al*, 2003)

2.2 Sistem Imun

Imunitas dibagi menjadi dua bagian ditentukan oleh kecepatan dan spesifisitas reaksi yaitu *innate immunity* dan *adaptive immunity*. Imunitas innate biasanya mencakup unsur-unsur dari sistem kekebalan tubuh (neutrofil, monosit, makrofag, komplemen, sitokin, dan protein fase akut) sebagai pertahanan sel host. Imunitas adaptif terdiri dari reaksi antigen-spesifik melalui lymphocytes T dan limfosit B (Delves *et al.*, 2000).

Molekul dan sel imun berperan penting dalam membentuk fungsi otak dengan mempengaruhi proses kognitif dan emosional. Molekul-molekul ini memiliki berbagai efek seperti infeksi, peradangan dan luka pada jaringan saraf, modulasi sistem saraf pusat respon dan respon sistematis (Ashwood *et al.*, 2006).

2.2.1 Inflamasi

Inflamasi merupakan tindakan protektif yang berperan dalam melawan agen penyebab jejas sel. Inflamasi melakukan misi pertahanannya dengan cara melarutkan, menghancurkan, atau menetralkan agen patologis (Kumar *et al.*, 2007). Fenomena yang terjadi dalam proses inflamasi meliputi kerusakan mikrovaskular, meningkatnya permeabilitas kapiler dan migrasi leukosit menuju jaringan radang. Tanda-tanda dari proses inflamasi antara lain *rubor*, *kalor*, *tumor*, *dolor*, dan *functio laesa* (Tanu, 2002). Rubor, kalor, dan tumor pada inflamasi akut terjadi karena peningkatan aliran darah dan edema (Kumar *et al.*, 2007).

Selama proses inflamasi, sel endotel akan teraktifasi oleh sitokin proinflamasi sehingga menyebabkan terjadinya adhesi molekul dan sintesis kemokin dan lipid kemoatraktan yang akan muncul pada dinding endotel. Sintesis kemokin dan lipid kemoatraktan ini akan menyebabkan terjadinya pergerakan sel-sel leukosit ketempat kemokin dan lipid kemoatraktan disintesis (Ley *et al.*, 2007)

Inflamasi dapat dibedakan menjadi akut dan kronik. Inflamasi akut memiliki onset dan durasi lebih cepat. Inflamasi akut dapat terjadi beberapa menit hingga beberapa hari setelah terpapar agen penyebab inflamasi, ditandai dengan adanya cairan eksudasi protein plasma maupun akumulasi leukosit neutrofilik yang dominan. Inflamasi kronik memiliki durasi yang lebih lama (hari hingga tahun). Inflamasi kronis dapat bersifat berbahaya. Tipe dari inflamasi kronik ditentukan oleh peningkatan limfosit dan makrofag yang berhubungan dengan proliferasi vaskular dan fibrosis jaringan (Kumar *et al.*, 2007).

Paparan endosulfan dapat menyebabkan kerusakan neurogenik yang bersifat kronik karena endosulfan mudah menguap, bersifat persisten, dan sangat berpotensi tinggi terjadi bio-akumulasi pada hewan air dan hewan yang berada didalam tanah (*Environmental Protection Agency* 2002).

2.2.2 Sitokin

Sitokin adalah protein yang disekresikan oleh sel-sel *innate* dan *adaptive immunity* yang memediasi banyak fungsi dari sel-sel ini. Sitokin diproduksi sebagai respon adanya mikroba dan antigen-antigen lain, dan sitokin yang berbeda menstimulasi respon sel yang berbeda dalam imunitas dan inflamasi (Abbas *et al.*, 2010)

Penamaan sitokin berdasarkan dari keadaan seluler, sitokin diproduksi oleh fagosit mononuclear disebut monokin, dan yang diproduksi oleh limfosit disebut limfokin. Protein yang sama disintesis oleh limfosit, monosit dan bermacam jaringan lainnya, termasuk sel endotel dan beberapa sel epitel disebut sitokin (Abbas *et al.*, 2010).

Sitokin dikelompokkan menjadi beberapa kelas: interleukin, TNF, IFN, CSF, TGF, dan kemokin. Sitokin juga bisa dikelompokkan berdasarkan aktivitas proinflamasi (TNF, IL-1, IL-12, IL-18, IFN) atau anti inflamasi (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β) (Tedgui dan Mallat, 2006). Sitokin proinflamasi dapat mempengaruhi fungsi saraf dan pengembangan yang berperan dalam proses perkembangan saraf (Ashwood *et al.*, 2006).

2.2.3 Tumor Necrosis Factor-Alfa (TNF- α)

2.2.3.1 Definisi dan Fungsi TNF Alfa

Tumor Necrosis Alfa (TNF- α) merupakan salah satu sitokin yang terlibat dalam inflamasi sistemik. TNF- α memiliki peran utama dalam pengaturan sel imun. TNF- α menyebabkan apoptosis, proliferasi sel, diferensiasi, inflamasi, tumorigenesis dan replikasi virus (Locksley *et al.*, 2001). Selain itu, TNF-alpha juga merupakan sitokin imunomodulator kuat yang diproduksi oleh makrofag dan sebagian oleh sel T yang aktif dan memiliki fungsi penting dalam perkembangan otak (Chez *et al.*, 2007).

Pada tahun 1985, Old *et al.*, mengidentifikasi protein dari serum kelinci yang dipapar dengan endotoxin dan diketahui bahwa protein tersebut bertanggung jawab terhadap nekrosis hemoragik dari sel tumor. Protein tersebut kemudian dinamai *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF-Alfa). TNF- α merupakan protein dengan berat molekul 26 kDa dan dikode oleh gen. TNF- α disintesa dan

disekresi sebagai protein yang terikat membran dan setelah mengalami proses proteolitik dilepaskan ke sirkulasi. Bentuk aktif TNF- α tersebut berperan dalam kematian karena syok endotoksik (Qi and Pekala, 2000).

TNF- α pada manusia merupakan protein yang memiliki 157 asam amino, yang didapatkan dari precursor protein 233 asam amino. TNF- α terdiri dari ikatan tunggal disulfida yang dapat dihancurkan tanpa menurunkan aktivitas biologis dari faktornya. TNF- α memiliki sifat proinflamasi yang berperan penting pada imunitas innate dan adaptif, proliferasi sel, diferensiasi dan apoptosis (Abbas *et al.*, 2010).

Sitokin ini diproduksi oleh beragam sel, termasuk makrofag, monosit, sel T, sel otot polos, adiposit, dan fibroblast. Respon biologis terhadap TNF- α dimediasi oleh ikatan ligan melalui dua jenis reseptor yang berbeda secara struktural (Popa *et al.*, 2007).

TNF memiliki 2 reseptor yang teridentifikasi yaitu TNF-RI (*tumor necrosis factor receptor type I*, p60 pada manusia dan p55 pada tikus) dan TNF-RII (*tumor necrosis factor receptor type II*, p80 pada manusia dan p75 pada tikus) yang terdapat pada semua membran sel kecuali eritrosit. Sebagian besar sel mengekspresikan kedua reseptor, namun perbandingannya bervariasi. Dalam hal afinitas, TNF- α pada TNFRI lebih tinggi jika dibandingkan dengan TNFRII. Namun dalam kecEnvironmental Protection Agencytan disosiasi ikatan TNF- α dengan reseptornya, maka TNFRII lebih cEnvironmental Protection Agencyt dibandingkan dengan TNFRI (Qi and Pekala, 2000).

TNFRI berperan sebagai sinyal sitotoksik TNF- α dan proses inflamasi, selain itu juga berfungsi dalam memperantai lipolisis (Bray and Bouchard, 2006). Sinyal melalui TNFRII menyebabkan leukositosis yang dipicu oleh

lipopolisakarida (endotoksin) dan menyebabkan *down regulation* TNFRI yang penting untuk influx neutrofil pada proses inflamasi (Qi and Pekala, 2000).

TNF alfa merupakan sitokin multipotensial dengan bermacam-macam efek biologis (Baratawidjaja dan Rengganis, 2010), diantaranya adalah:

1. Pengerahan neutrofil dan monosit ke tempat infeksi serta mengaktifkan sel-sel tersebut untuk menyingkirkan mikroba
2. Memacu ekspresi molekul adhesi sel endothel vascular untuk leukosit. Molekul terpenting adalah selektin dan ligan untuk integrin leukosit
3. Merangsang makrofag mensekresikan kemokin, menginduksi kemotaksis dan pengerahan leukosit
4. Merangsang fagosit mononuclear untuk mensekresikan IL-1 dengan efek seperti TNF
5. Menginduksi apoptosis sel inflamasi
6. Prostaglandin yang diproduksi sel hipotalamus, dirangsang TNF dan IL-1 sehingga menimbulkan panas. TNF dapat meningkatkan sintesis protein serum tertentu seperti amyloid A protein dan fibrinogen oleh hepatosit.
7. Menimbulkan thrombosis intra vascular, terutama akibat hilangnya sifat antikoagulan normal endotel. Merangsang ekspresi *tissue factor* oleh endotel yang merupakan aktivator kuat koagulasi dan mencegah ekspresi trombomodulin yang merupakan inhibitor koagulasi.

2.2.3.2 Hubungan Paparan Endosulfan dengan Kadar TNF- α

Pada tahun 2003, terdapat suatu penelitian yang dilakukan oleh Sadia Ayub, *et al* mengenai pengaruh endosulfan dan malathion terhadap peroksidasi lipid, produksi nitrit dan produksi TNF- α pada kultur sel peritoneal tikus. Untuk menentukan produksi TNF- α yang digunakan adalah assay kit pada kultur

supernatants. Setelah dilakukan kultur selama 24 jam pada sel makrofag peritoneal tikus maka didapatkan hasil dengan dosis 5 $\mu\text{g/ml}$ dapat meningkatkan kadar TNF- α sebesar 14.15% dari kelompok kontrol, sedangkan pada dosis 20 $\mu\text{g/ml}$ efeknya justru menurun sebesar 3.9% dari kelompok kontrol (Ayub S *et al*, 2003)

