

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Insektisida

2.1.1 Definisi dan Jenis 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 yang secara langsung ataupun tidak langsung merugikan kepentingan manusia.

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, keterangan sama dengan organofosfat, tapi keduanya mempunyai ikatan dan struktur kimia yang berbeda.
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 (Pozo *et al*, 2006).

2.1.2 Cara Masuk ke Dalam Tubuh

1. Masuk melalui Mulut (*oral*)

Efek beracun dapat diakibatkan oleh ketidaksengajaan menelan material ini, eksperimen proses pencernaan dapat menghasilkan mual, muntah, kehilangan selera makan, kram abdominal, dan diare (Munaf, 1997).

2. Melalui Kulit

Kontak antara kulit dengan material mungkin berbahaya, efek sistemik dapat terjadi bila material terserap. Bahan ini dianggap bersifat mengiritasi terhadap kulit. Rasa tidak nyaman dapat dihasilkan akibat pemaparan dalam waktu yang lama. Pemakaian insektisida yang baik seharusnya menggunakan sarung tangan untuk meminimalkan paparan terhadap kulit. Efek beracun bisa terjadi sebagai akibat penyerapan oleh kulit. Bagian yang terkena mungkin menyebabkan keluarnya keringat dan kekejangan otot (Munaf, 1997).

3. Masuk melalui Hidung (*inhalasi*)

Material ini dianggap tidak menghasilkan iritasi pada pernapasan. Meskipun demikian penghirupan debu, atau uap terutama untuk periode yang cukup lama, dapat menghasilkan gangguan saluran pernapasan. Keracunan *inhibitor kolinesterase* menyebabkan gejala seperti gangguan pada dada dan sesak nafas (Munaf, 1997).

4. Masuk melalui mata

Ada beberapa bukti untuk menyatakan bahwa material ini dapat menyebabkan iritasi mata dan kerusakan pada beberapa individu. Kontak mata secara langsung bisa menghasilkan air mata, pelipatan pada kelopak mata, kontraksi atau pengucupan anak mata, kehilangan fokus, pengaburan penglihatan, dilasi atau pembesaran anak mata (Munaf, 1997).

2.1.3 Organoklorin

Organoklorin adalah insektisida yang digunakan dalam bidang pertanian. Organoklorin termasuk kedalam derivat dari senyawa halobenzena. Salah satu jenis dari organoklorin adalah endosulfan (Roberts *et al.*, 2007).

2.1.4 Endosulfan

Endosulfan adalah insektisida berspektrum luas dan *acaricide* yang terdaftar untuk digunakan pada berbagai macam sayuran dan buah-buahan. Endosulfan pertama kali terdaftar sebagai pestisida di Amerika Serikat pada tahun 1954 untuk mengendalikan serangga hama pertanian dan tungau pada berbagai buah dan sayur-sayuran (EPA, 2002). Pada bulan Juni 2010, *Environmental Protection Agency* (EPA) menghentikan seluruh penggunaan endosulfan yang beredar di Amerika Serikat (EPA, 2010).

2.1.5 Pengaruh Endosulfan

Endosulfan secara umum telah terbukti memiliki Toksisitas akut yang tinggi bila tertelan atau terhirup serta sedikit toksik bila terkena kulit. Ini menyebabkan iritasi pada mata dan tidak menyebabkan sensitisasi pada kulit. Endosulfan bukan termasuk mutagenik atau karsinogenik. Endosulfan terutama mempengaruhi sistem saraf. Efek toksik yang diamati pada hewan menemukan bahwa endosulfan menyebabkan efek neurotoksik, yang diyakini hasil dari stimulasi yang berlebihan pada sistem saraf pusat. Selanjutnya, ada bukti bahwa endosulfan bertindak sebagai pengganggu endokrin. Namun, penyelidikan lebih lanjut diperlukan untuk menentukan relevansi dan dampak dari temuan tersebut pada kesehatan masyarakat (EPA, 2002)

Pada tahun 2007 suatu penelitian pada ibu hamil yang terpapar pestisida menunjukkan bahwa ada korelasi antara paparan pestisida golongan organoklorin dan kejadian autisme selama periode organogenesis sistem saraf. Beberapa jenis pestisida dapat menyebabkan disregulasi dari sistem saraf (seperti organoklorin, organofosfat, insektisida Carbamate). (Landrigan, 2007).

Measurement of viability, early apoptosis and late apoptosis in murine splenocytes exposed to permethrin or endosulfan in a time dependent manner

	Time in Hours	Viability	Early Apoptosis	Late Apoptosis/ Necrosis
Untreated	4 h	80.24 ± 0.46	12.82 ± 0.93	7.01 ± 0.83
	8 h	69.99 ± 1.45	19.47 ± 1.58	10.72 ± 1.30
	12 h	59.14 ± 0.96	26.04 ± 0.67	15.06 ± 0.75
Solvent Control	4 h	80.72 ± 0.41	12.67 ± 0.71	6.68 ± 0.74
	8 h	73.22 ± 1.06	18.16 ± 1.38	8.82 ± 0.99
	12 h	53.61 ± 2.01	29.28 ± 1.56	17.29 ± 0.70
Permethrin 200 µM	4 h	80.29 ± 0.48	12.98 ± 0.60	6.84 ± 0.95
	8 h	68.54 ± 1.76	21.06 ± 2.20	10.65 ± 0.78
	12 h	56.14 ± 1.04	27.96 ± 1.23	16.10 ± 0.69
Endosulfan 100 µM	4 h	71.46 ± 1.06 *	15.22 ± 1.71*	13.53 ± 1.21*
	8 h	43.07 ± 1.75 *	29.07 ± 2.38*	27.97 ± 2.51*
	12 h	30.54 ± 3.40 *	33.41 ± 2.41*	36.42 ± 2.59*

The percent of live, early apoptotic or late apoptotic/necrotic cells following treatment with pesticides as assessed by 7-AAD flow cytometric assay. Cells were treated with solvent control (acetone 0.1%) or permethrin (200 µM) or endosulfan (100 µM) for 4 or 8 or 12 hours. The numbers represented were cell percentages. Results were shown as means ± SE, N = 3. Numbers with * were different from control, with significance at $p < 0.05$.

Endosulfan dapat menyebabkan berkurangnya korteks thymosit, terjadinya depresi pada *Cell-Mediated Immunity* (CMI) pada mencit, depresi pada sistem imun humoral dan *Cell-Mediated Immunity* (CMI) pada tikus secara *in vivo* (Kannan dalam Vemireddi, 2004). Dalam studi yang dilakukan oleh Kannan didapatkan endosulfan dapat menyebabkan apoptosis, nekrosis, dan campuran keduanya yang didominasi nekrosis. Paparan endosulfan meningkatkan terjadinya sitotoksik melalui apoptosis dan nekrosis sel. Peningkatan toksisitas dapat diketahui melalui isolasi thymosit tikus dengan peningkatan kadar

endosulfan. Sitotoksitas yang disebabkan oleh endosulfan berbanding lurus dengan jumlah dan lama paparan endosulfan dimulai dari 4 jam paparan pertama yang dapat dilihat di tabel (tabel 2.1) (Kannan dalam Vemireddi, 2004).

Gambar 2.1. Perbandingan lama paparan endosulfan terhadap apoptosis dan nekrosis

2.2 Sistem Imun

2.2.1 Pengertian dan Pembagian Sistem Imun

Gabungan sel, molekul dan jaringan yang berperan dalam resistensi terhadap infeksi disebut sistem imun. Sistem imun diperlukan tubuh untuk mempertahankan keutuhannya terhadap bahaya yang dapat ditimbulkan berbagai bahan dalam lingkungan hidup (Baratawidjaja, 2010).

Sistem imun adalah mekanisme pertahanan tubuh, dapat bekerja dengan cepat, spesifik, dan respon protektif terhadap berbagai macam mikroorganisme yang bersifat patogen. Sistem imun juga berperan dalam penolakan sel tumor, dan apabila sistem imun tidak teregulasi dengan baik akan menyebabkan penyakit-penyakit autoimun. Sistem imun terbagi menjadi dua bagian yaitu *innate immunity* dan *adaptive immunity*. Imunitas *innate* mencakup sistem kekebalan tubuh sebagai pertahanan sel host seperti neutrophil, monosit makrofag, komplemen, sitokin, dan protein inflamasi fase akut. Imunitas adaptif terdiri dari reaksi antigen spesifik melalui T-limfosit dan B- limfosit (Delves *et al.*, 2000).

Sistem imun dapat dibagi menjadi 2, yaitu *innate immunity* dan *adaptive immunity*. *Innate immunity* berupa komponen normal tubuh, selalu ditemukan pada individu sehat dan siap mencegah mikroba masuk tubuh dan dengan cepat

menyingkirkannya. *Adaptive immunity* mempunyai kemampuan untuk mengenal benda yang dianggap asing bagi dirinya. Benda asing yang pertama kali terpajan dengan tubuh segera dikenal oleh sistem imun adaptif (Baratawidjaja, 2010).

Selama terjadi infeksi, produk bakteri seperti lipopolisakarida (LPS) mengaktifkan makrofag dan sel lain untuk memproduksi dan melepas berbagai sitokin seperti IL-1 yang merupakan pirogen endogen, TNF- α dan IL-6. Ketiga sitokin tersebut disebut sitokin proinflamasi, merangsang hati untuk mensintesis dan melepas sejumlah protein fase akut (Baratawidjaja, 2010).

Dalam respon *innate immunity* dikenal beberapa sel yang sangat spesifik, seperti Sel NK, Sel T dan limfosit B CD5+ yang memproduksi antibodi natural. Reseptor antigen dalam sel-sel imunitas natural tidak terpengaruh oleh adanya mutasi somatik. Dalam fungsinya imunitas natural diatur oleh sitokin dan hormon, sebagai contoh regulasi sel NK dimediasi oleh IL-2, IFN γ , prolaktin dan GH. Secara fundamental antibodi natural bersifat polispesifik (Berzci, 2001; Goldsby, et al, 2005; Delves, et al., 2006).

Respon imunitas adaptif diinisiasi oleh aktivitas APC (*antigen presenting cell*) yang akan menstimuli limfosit T kemudian berakhir dengan terpacunya limfosit B untuk memproduksi antibodi yang spesifik. Reseptor antigen pada respon imunitas adaptif ini terpengaruh oleh mutasi somatik. Dengan adanya proses seleksi sel-sel yang terlibat maka respon imunitas adaptif ini mempunyai spesifisitas yang tinggi. Antigen dapat berasal dari eksternal maupun internal, peran antigen MHC kelas I dan II sangat membantu proses pemilihan sel-sel efektor. Untuk dapat penuhnya penampilan kinerja limfosit diperlukan tambahan "*costimulatory signals*". Dalam hal ini hormon-hormon sangat kapabel dalam memudahkan penghantaran sinyal dari membran sel ke nukleus limfosit. Hormon

tiroid dan beberapa steroid mengendalikan faktor transkripsi nuklear dan mampu mengatur sinyal ke tingkat nukleus limfosit. Kortisol sangat efektif dalam penghambatan reaktivitas limfosit sampai pada kemampuan untuk induksi program kematian sel (*programmed cell death* = *PCD*). Katekolamin mempunyai kemampuan pengaturan ion Ca^{++} , nukleotida siklis dan beberapa enzim. Hormon-hormon ini dapat disintesa secara lokal dalam jaringan sistem imun dengan aksi autokrin maupun parakrin. Untuk penyempurnaan kinerja, stimulus mitogenik ke limfosit dibawakan oleh sitokin. Respon sitokin tipe Th1 (*cell mediated immunity*) terutama dilaksanakan oleh IL-2 dan IFN α , sedangkan respon sitokin tipe Th2 (*humoral immunity*) dilaksanakan oleh IL-4, 5, 6 dan 10. Secara klasik respon antibodi primer selalu diawali dengan kemunculan IgM, yang diikuti perpindahan kelas imunoglobulin (*class switching*) ke IgG, IgA dan IgE (Berzci, 2001; Goldsby, et al., 2005; Delves, et al., 2006).

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 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-6, IL-18, IFN) atau anti inflamasi (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β) (Tedgui dan Mallat, 2006).

Sitokin telah diketahui berperan penting dalam proses pro-inflamasi maupun anti-inflamasi. Pola signaling sitokin sangat kompleks seperti sitokin dapat memicu terjadinya sintesis atau pelepasan beberapa sitokin lainnya yang nantinya akan berperan saling memperkuat, bersifat paralel, sinergis maupun antagonis. 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).

2.2.3 Interleukin-6 (IL-6)

IL-6 adalah protein imun yang termasuk keluarga hematopoeitin dengan banyak nama termasuk di dalamnya interferon-beta2, 26-kD protein, *B-cell stimulatory factor-2* (BSF-2), *Hepatocyte stimulating factor* (HSF), *cytotoxic T-cell differentiation factor* (CDF), interleukin-HP1 (IL-HP1), *monocyte-granulocyte inducer type 2* (MGI-2, dan *hybridoma/plasmacytoma growth factor* (HPGF/HGF), tetapi pada desember 1988 diberi nama tetap yaitu IL-6 (Tanaka dan Kishimoto, 2010). IL-6 adalah monomer dari 184 asam amino yang diproduksi oleh sel T, makrofag, sel endotelial, sel epidermal, sinoviosit, vaskular otot polos (Rosenbaum *et al.*, 1998)

Fungsi dari IL-6 adalah sebagai berikut:

1. Menstimulasi sekresi imunoglobulin
2. Sintesis protein fase akut

3. Produksi platelet

Menginduksi sintesis faktor pertumbuhan seperti VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) (Rosenbaum *et al.*, 1998).

2.2.4 Inflamasi

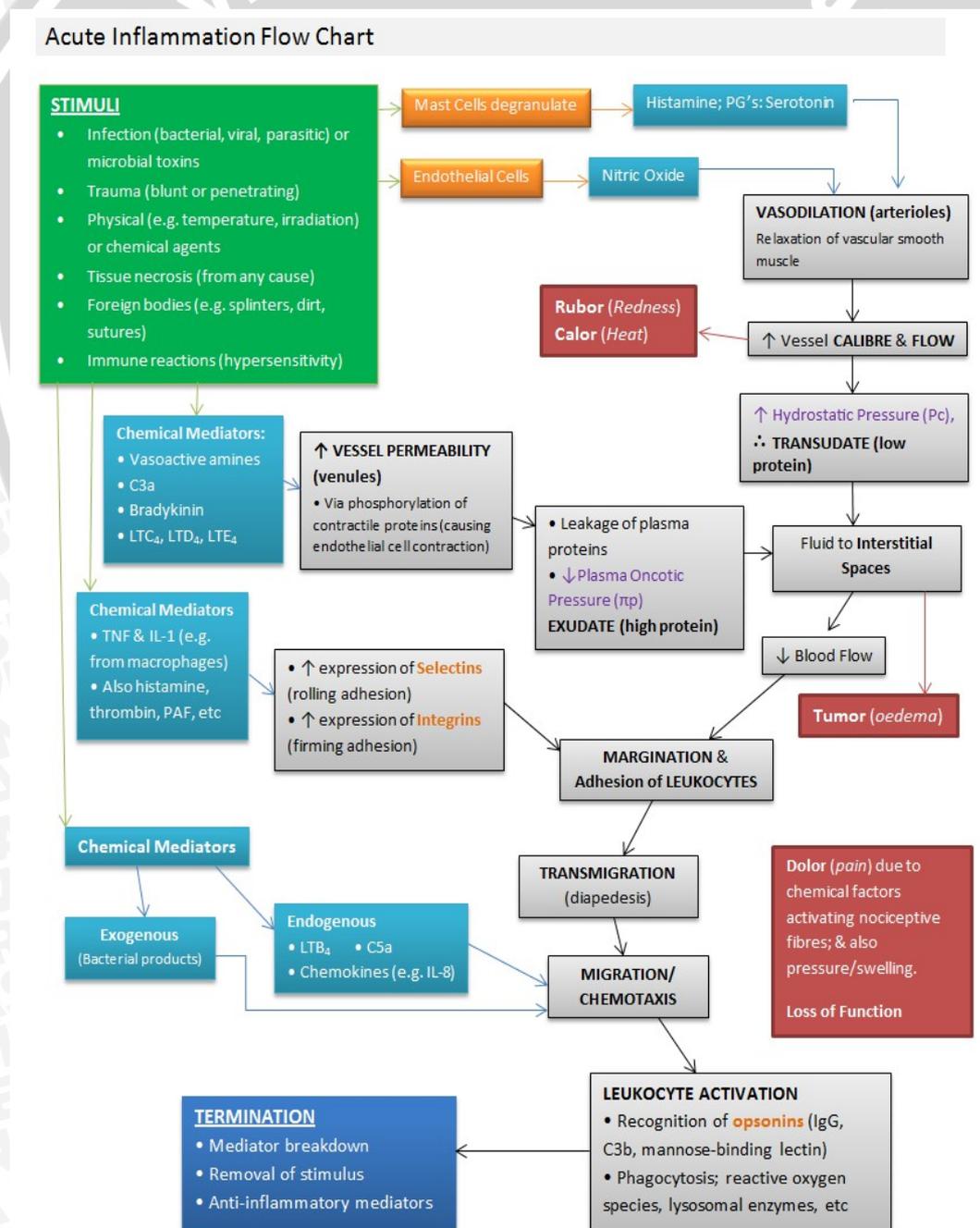
Inflamasi merupakan tindakan protektif yang berperan dalam melawan agen penyebab jejas sel. Inflamasi melakukan misi pertahanannya dengan cara melarutkan, menghancurkan, atau menetralkan agen patologis (Kumar *et al.*, 2007). Fenomena yang terjadi dalam proses inflamasi meliputi kerusakan mikrovaskular,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



Gambar 2.2 Skema Proses Inflamasi

