

## BAB 6

### PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, paparan insektisida (endosulfan) selama kehamilan periode organogenesis pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) terbukti secara signifikan meningkatkan kadar TNF- $\alpha$  serum ( $p=0,000$ ). Analisis Post Hoc Tests dikatakan signifikan jika  $p<0,05$ . Pada kelompok I (kontrol negatif) yang tidak diberi paparan endosulfan memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok perlakuan 2 yaitu  $p=0,028$  ( $p <0,05$ ) dan perlakuan 3  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ) namun tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok I (kontrol negatif) dengan kelompok perlakuan 1 yaitu  $p=0,567$  ( $p>0,05$ ). Meskipun demikian, ketiga kelompok perlakuan tersebut memiliki kecenderungan peningkatan kadar TNF- $\alpha$  serum yang terlihat pada gambar 5.2 grafik kenaikan kadar rata-rata TNF- $\alpha$  serum. Hasil uji korelasi penelitian ini menunjukkan hubungan positif yang berarti bahwa semakin besar dosis yang diberikan maka kadar TNF- $\alpha$  akan semakin meningkat dan uji regresi menunjukkan besarnya pengaruh perlakuan dan variabel penelitian adalah 77.4%.

Endosulfan adalah insektisida organoklorin yang dapat bertahan dilingkungan, terakumulasi dalam rantai makanan, bersifat lipofilik sehingga dapat terakumulasi dalam jaringan lemak, dan memiliki efek toksik yang dapat menimbulkan masalah kesehatan. Selain itu, metabolisme endosulfan juga ditemukan di plasenta manusia dan darah tali pusar, sehingga paparan endosulfan pada ibu hamil dapat mempengaruhi perkembangan fetus melalui kompetisi dengan estradiol untuk berikatan dengan reseptor estrogen, jika

estradiol tidak dapat berikatan dengan reseptornya, maka tidak dapat mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan sel (Cerillo et al., 2005; Environmental Protection Agency, 2010).

Mekanisme toksisitas pestisida pada umumnya disebabkan oleh blockade asetilcholinesterase (sebuah enzim yang berfungsi untuk memecah asetilkolin). Jika enzim ini di blok maka dapat menyebabkan akumulasi dari asetilkolin pada jaringan syaraf dan *motor plates muscular* sehingga memiliki gejala yang mirip dengan keracunan endogen neurohormon. Pestisida juga menyebabkan gangguan pada permeabilitas membran sel yang disebabkan inhibisi enzim yang mengatur permeabilitas membran (Harlin and Dellinger, 1993). Efek toksik yang dihasilkan oleh organophosphate (OP) dan Organochlorines (OC) dapat menyebabkan adverse effects pada berbagai organ (Tyagi et al., 1985). Selain itu, intoksikasi organoklorin juga dapat berefek pada sistem imun (Banerjee and Hussain, 1987).

Efek toksik yang dihasilkan oleh endosulfan pada sistem imun tubuh seperti pembentukan sitokin pro inflamasi dan autoimun, penurunan jumlah CD4, perubahan keseimbangan sel T helper tipe 1 (Th1) / sel T helper tipe 2 (Th2), penurunan respon limfosit T terhadap mitogens, penurunan dalam fungsi natural killer dan penurunan level IgA pada imunitas humoral (Cohly dan Panja 2005, Careaga et al., 2010). Endosulfan menyebabkan inflamasi melalui paparan terhadap makrofag yang menginduksi produksi NO (Nitric Oxide), sitokin proinflamasi (IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$ ) dan ekspresi dari gen NF-kB. Melalui *transient transfection assay* dan *electrophoretic mobility shift assay* pada binding site NF-kB yang menunjukkan bahwa faktor transkripsi NF-kB memediasi peningkatan ekspresi dari iNOS (inducible Nitric Oxide Synthase) dan sitokin



proinflamasi (Han EH et al, 2007). Sistem imun lebih sensitif, bereaksi lebih cepat terhadap paparan pestisida dibandingkan dengan organ lain, meskipun pada dosis yang rendah (Pistl et al 2003).

Tumor Necrosis Alfa (TNF- $\alpha$ ) merupakan salah satu sitokin proinflamasi yang terlibat dalam inflamasi sistemik. 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). TNF alfa di otak dalam jumlah yang normal dapat berperan sebagai gliotransmitter fisiologis yang berhubungan dengan komunikasi normal khususnya antara astrosit dan sinapsnya, mikroglia dan sinaps nya, demikian juga dengan regulasi sinaps. Astrosit sendiri berfungsi sebagai pendukung sel endothelial yang membentuk *blood brain barrier* (Perea, et. al., 2009) Namun apabila jumlah TNF alfa berlebih, maka dapat menekan neurogenesis yang menyebabkan menurunnya jumlah neuron akibat tidak adanya penggantian neuron yang mati, dengan kata lain TNF alfa dapat mempengaruhi perkembangan sistem syaraf (Abdipranoto-Cowley et al., 2009). Sistem syaraf itu sendiri terdiri dari sistem syaraf pusat dan sistem syaraf perifer, otak merupakan salah satu sistem syaraf pusat.

Penelitian terbaru menyebutkan bahwa intoksikasi pestisida menyebabkan terjadinya stress oksidatif oleh radikal bebas dan induksi peroksidasi jaringan lipid pada mamalia dan organisme lainnya (Hazarika et al., 2003). Xenobiotic dalam jumlah besar diketahui memiliki potensi untuk menghasilkan radikal bebas pada sistem biologis (Kehrer, 1993). Radikal bebas ini dijadikan sebagai indikator toksisitas dari xenobiotics. Beberapa radikal bebas berinteraksi dengan berbagai komponen jaringan yang dapat menyebabkan

disfungsi dan stress oksidatif merupakan penyebab utama *myocardial cells injury*. Peroksidasi lipid merupakan salah satu mekanisme molekuler yang mempengaruhi pesticide-induced toxicity (Kehrer, 1993). Stres oksidatif telah diketahui sebagai penyebab primer dari peroksidasi lipid, gangguan fluiditas membran, kerusakan DNA dan proses karsinogenik (Singh and Pandey, 1989; Bagchi et al., 1995). Xenobiotik menyebabkan stress oksidatif pada beberapa jaringan *homogenate* melalui peningkatan peroksidasi lipid, inhibisi aktivitas superoxide dismutase dan penurunan aktivitas glutathione peroksidase (Naqvi and Hasan, 1992; Gupta and Shukla, 1998; Gabbianelli et al., 2002).

Dengan demikian, paparan endosulfan selama kehamilan periode organogenesis dapat menyebabkan akumulasi didalam tubuh induk karena sifat endosulfan yang persisten dan terakumulasi dalam jaringan lemak. Endosulfan ini nantinya menyebar ke anak melalui plasenta dan kemudian akan terakumulasi dalam tubuh anak. Karena efek toksik yang di hasilkan oleh endosulfan dan sifatnya yang persisten maka dapat menyebabkan terjadinya gangguan sistem imun pada anak yang salah satunya adalah pembentukan sitokin pro-inflamasi seperti TNF-alfa. TNF alfa dalam jumlah berlebih dapat mempengaruhi perkembangan sistem syaraf Oleh karena itu, paparan endosulfan dapat meningkatkan kadar TNF- $\alpha$  serum anak tikus.