

## BAB 6

### PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, paparan insektisida (endosulfan) selama kehamilan periode organogenesis pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) meningkatkan kadar IL-1 $\beta$  pada kadar tertentu yaitu pada perlakuan 1 dengan dosis 0.07ml endosulfan, pada perlakuan 2 dengan dosis 0.33ml dan perlakuan 3 dengan dosis 1.6ml mengalami penurunan kadar IL-1 $\beta$ . Pada analisis Post Hoc Tests didapatkan bahwa kelompok I (kontrol negatif) yang tidak diberi paparan endosulfan tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok perlakuan 1 yaitu  $p=0.011$  ( $p < 0.05$ ), perlakuan 2 yaitu  $p=0.948$  ( $p < 0.05$ ) dan perlakuan 3 yaitu  $p=0.098$  ( $p < 0.05$ ). Namun didapatkan perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan 1 dengan kelompok perlakuan 3 yaitu  $p=0.11$  ( $p < 0.05$ ). Meskipun demikian, dari hasil penelitian didapatkan bahwa terjadi peningkatan kadar IL-1 $\beta$  pada perlakuan 1 namun pada perlakuan 2 dan 3 terjadi penurunan kadar IL-1 $\beta$ . Dari hasil tersebut dapat dilihat bahwa IL-1 $\beta$  memiliki titik threshold (titik dosis endosulfan tertinggi yang dapat menyebabkan peningkatan kadar IL-1 $\beta$ ).

Pada beberapa penelitian lain juga didapatkan bahwa terjadi peningkatan kadar IL-1 $\beta$  namun terjadi penurunan kadar IL-1 $\beta$  setelah dosis tertentu. Pada penelitian yang dilakukan Karam M.C *et al* didapatkan bahwa terjadi peningkatan kadar IL-1 $\beta$  dan IL-6 pada induksi dosis rendah *Leishmania major* namun pada induksi dosis tinggi *Leishmania major* didapatkan penurunan kadar IL-1 $\beta$  dan kenaikan kadar IL-6 (Karam *et al*, 2013). Hasil uji korelasi penelitian ini menunjukkan hubungan negatif yang berarti bahwa semakin besar

dosis yang diberikan maka kadar IL-1 $\beta$  akan semakin menurun jika telah melewati titik threshold dan uji regresi menunjukkan besarnya pengaruh perlakuan dan variabel penelitian adalah 37,8%.

Endosulfan merupakan salah satu insektisida organoklorin siklodien. Senyawa ini di Indonesia digunakan pada kegiatan pertanian dan kehutanan, diantaranya pertanian cabai, jagung, kopi, lada, tebu, teh, dan tembakau. Endosulfan diperdagangkan dengan beberapa nama dagang seperti thiodan, fanodan, akodan, termisidan dan lain-lain (Komisi Pestisida dalam Taufik, 2005). 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 tidak digunakan untuk tingkat perumahan (EPA, 2010). Selain itu, metabolisme eksogen endosulfan juga ditemukan di plasenta manusia dan darah tali pusar, sehingga paparan endosulfan pada ibu hamil dapat mempengaruhi perkembangan fetus (Cerillo *et al.*, 2005).

Efek toksik yang dihasilkan oleh endosulfan dapat menyebabkan gangguan sistem imun pada 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) yaitu terjadi peningkatan jumlah T helper tipe 1 dan penurunan T helper tipe 2, 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). Sistem imun sangat sensitive terhadap endosulfan meskipun dalam dosis rendah (Pistl *et al* 2003 ). 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- $\kappa$ B. Melalui *transient transfection assay* (tes yang paling efisien dan paling bagus untuk menentukan secara cepat gen apa yang paling memberikan efek terhadap ketahanan hidup sel) dan *electrophoretic mobility shift assay* (tes yang digunakan untuk mendeteksi kompleks protein dengan asam nukleat) pada *binding site* NF- $\kappa$ B yang menunjukkan bahwa faktor transkripsi NF- $\kappa$ B memediasi peningkatan ekspresi dari iNOS (*inducible Nitric Oxide Synthase*) dan sitokin proinflamasi (Han *et al*, 2007).

Jalur IL-1 mengatur terjadinya inflamasi, angiogenesis, hematopoiesis dan kognisi serta mempengaruhi fungsi seluler yang penting seperti mengurangi kadar DNA, mengurangi sintesis protein dan produksi energy intraselular, dan menginduksi terjadinya  $\beta$ -cell apoptosis dan nekrosis (Spare *et al*, 2004; Peters, Joesting, Freund, 2012). *Interleukin-1 $\beta$*  termasuk ke dalam golongan IL-1 dan merupakan sitokin pro-inflamatori yang sangat poten. Sitokin golongan IL-1 ini juga diketahui berpengaruh dalam berbagai macam aktivitas sel termasuk proliferasi sel, diferensiasi dan apoptosis (Ducmovic *et al*, 2009).

Dengan demikian, paparan endosulfan selama kehamilan periode organogenesis dapat menyebabkan akumulasi didalam tubuh induk yang nantinya menyebar ke janin melalui plasenta. Karena efek toksik yang dimiliki oleh endosulfan sehingga dapat menyebabkan gangguan sistem imun pada janin yang salah satunya adalah pembentukan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 $\beta$ . Oleh karena itu, paparan endosulfan dapat meningkatkan kadar IL-1 $\beta$  serum anak tikus pada dosis tertentu, namun akan terjadi penurunan kadar IL-1 $\beta$  jika telah melewati dosis tertentu (threshold).