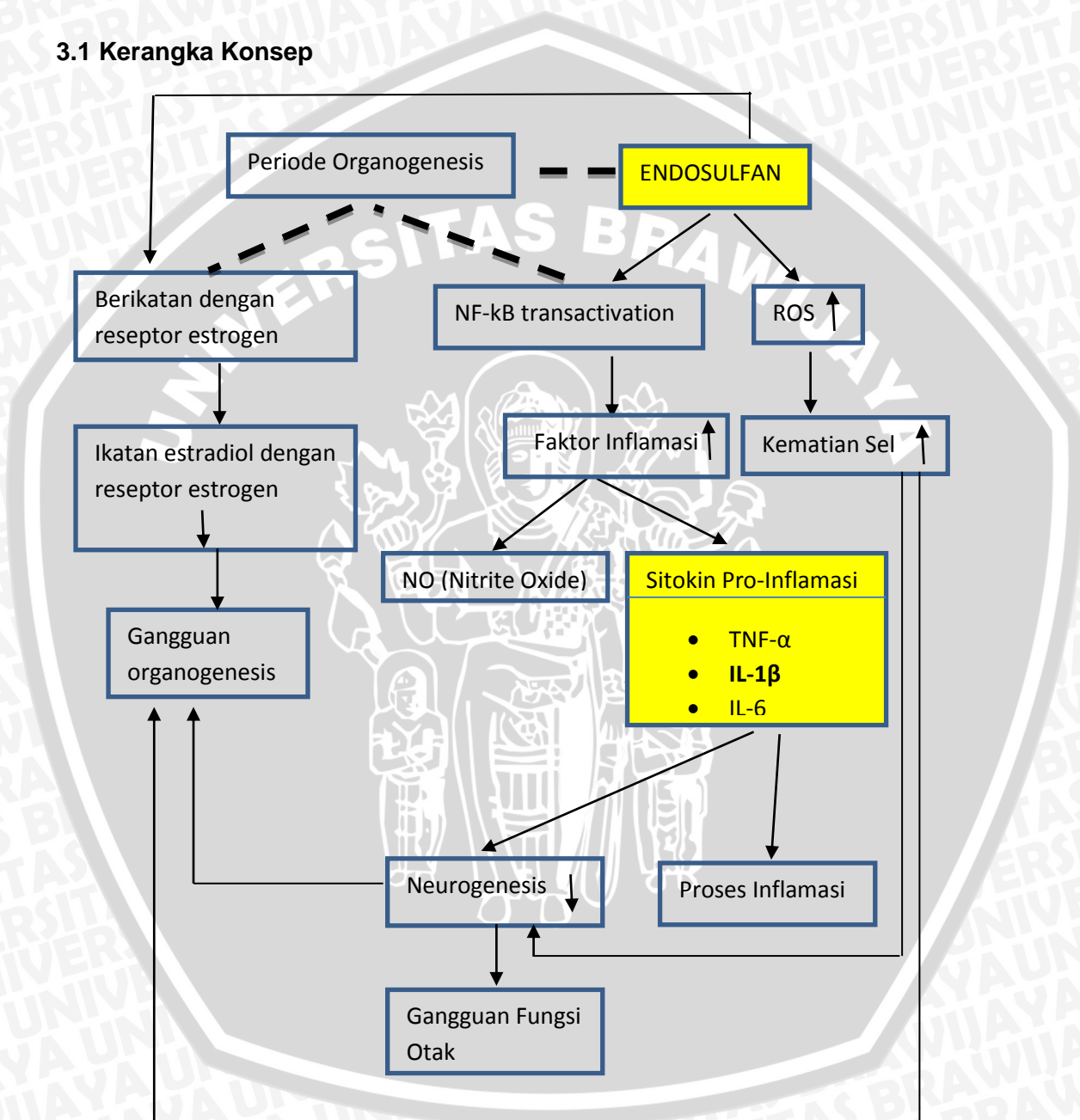


BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



: Diteliti
 : Tidak diteliti

Keterangan :

Insektisida seperti endosulfan memiliki efek toksik dan sifatnya sangat lipofilik, bertahan dilingkungan, terakumulasi dalam rantai makanan, sehingga pada manusia dapat menimbulkan masalah kesehatan. Selain itu, metabolit endosulfan ditemukan di plasenta manusia dan darah tali pusar, hal ini menandakan bahwa ibu yang terpapar endosulfon saat hamil dapat mempengaruhi perkembangan fetus karena efek toksik yang dimilikinya. Endosulfan juga terbukti mengganggu perkembangan embrio pada *zebra fish*. Endosulfan sulfat dengan dosis 100µg/L dan 1000µg/L dapat menyebabkan terjadinya edema pericardial dan *yolk* pada 80% larva *zebra fish*, axis badan yang melengkung sebanyak 40%, dan gambaran *notochord* yang bergelombang sebanyak 66%. Pada dosis tertinggi didapatkan berkurangnya respon larva terhadap sentuhan, penurunan pergerakan larva, dan pada beberapa kasus ditemukan paralisis. Tidak di temukan kelainan fisik (Stanley *et al*, 2009)

Endosulfan menyebabkan inflamasi melalui paparan terhadap makrofag yang menginduksi produksi NO (Nitric Oxide), sitokin proinflamasi (IL-1β, IL-6, dan TNF-α) 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). Sitokin IL-1 sangat penting dalam berbagai macam pathogenesis kondisi dan penyakit pada manusia. Tidak seperti sitokin lainnya, IL-1 diimbangi oleh dua inhibitor endogen (Peters *et al*, 2012). Interlukin-1 adalah sitokin pro-inflamasi yang diproduksi oleh glia dan neuron yang ada di otak. Signaling dapat dipicu oleh penempelan IL-1α dan IL-1β pada reseptor tipe 1 (IL-1R1), sementara

antagonis IL-1 (IL-1ra) memiliki efek blokade pada IL-1 (Dinrello dalam Goshen, 2007).

Gangguan pada neurogenesis hipokampus orang dewasa telah diobservasi dalam berbagai penyakit syaraf yang melibatkan komponen neuroinflamatori. Interleukin-1 β adalah sitokin pro-inflamasi yang menyebabkan terjadinya neuroinflamasi pada berbagai macam kelainan sistem syaraf pusat (Wu *et al*, 2013). Pelepasan IL-1 β berkepanjangan oleh mikroglia yang teraktivasi memiliki efek yang dapat merusak neuron-neuron hipokampus dan menyebabkan gangguan neurogenesis dan disfungsi kognitif yang berhubungan dengan penuaan, penyakit Alzheimer dan depresi. Pada penelitian yang dilakukan Holy F.Green menunjukkan paparan IL-1 β saat diferensiasi NPC (Neural Progenitor Cell) menyebabkan terjadinya penurunan persentase sel neuron yang terbentuk, penurunan *post-mitotic neurons* dan peningkatan yang signifikan pada persentase astrosit yang di observasi pada kultur (Green *et al*, 2012). Interleukin-1 β juga menyebabkan munculnya efek anti-proliferasi, anti-nerogenesis, dan pro-gliogenesis pada NPC hipokampus embrio (Zhang *et al*, 2012).

3.2 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah paparan endosulfan selama kehamilan periode organogenesis pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) dapat meningkatkan kadar IL-1 β serum anak tikus.