

1. ALKYL BENZENE SULFONATE  
IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
2. INTESTINAL MUCOSA  
3. IMMUNE RESPONSE

## DISERTASI

# PENGARUH ALKIL BENZEN SULFONAT DALAM DETERJEN TERHADAP RESPONS IMUN MUKOSA USUS MENCIT MUS MUSCULUS BALB/c

PARADIGMA PATOBIOLOGIS YANG BERKONSEP PADA *STRESS CELL*



KK  
D5  
DK K 16/02.  
SM  
P

MILIK  
PERPUSTAKAAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA

Oleh

ENDANG SRIWAHYUNI  
099311475 D.

PROGRAM PASCA SARJANA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA  
1999

**PENGARUH ALKIL BENZEN SULFONAT DALAM  
DETERJEN TERHADAP RESPONS IMUN MUKOSA  
USUS MENCIT MUS MUSCULUS BALB/c**

**PARADIGMA PATOBIOLOGIS YANG BERKONSEP PADA *STRESS CELL***

Disertasi

Untuk memperoleh Gelar Doktor  
dalam Ilmu Kedokteran

pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga  
di bawah pimpinan Rektor Universitas Airlangga

**Prof H Soedarto dr, DTM & H, Ph D**

Untuk dipertahankan di hadapan  
Rapat Terbuka Senat Universitas Airlangga

Oleh

ENDANG SRIWAHYUNI  
099311475 D.

**PROGRAM PASCA SARJANA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA  
1999**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**Disertasi ini telah disetujui**

**Tanggal : 30 Maret 1999**

**Oleh :**

**Promotor**



**Prof. Dr. R. Pitono Soeparto, dr.**  
**NIP. 130 206 153**

**Ko-promotor**



**Dr. Suhartono Taat Putra, dr.MS**  
**NIP. 130 934 628**

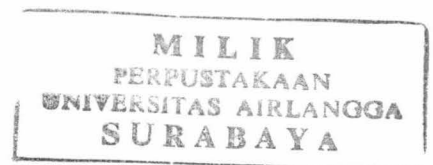
Telah diuji pada ujian tertutup  
Tanggal 2 Maret 1999

---

**PANITIA PENGUJI DISERTASI**

Ketua : Prof Dr Roemwerdiniadi Soedoko, dr

Anggota : 1. Prof Dr R Pitono Suparto, dr  
2. Dr Suhartono Taat Putra, dr  
3. Prof Rahmat Santoso, dr  
4. Prof Dr R. Moeljono Notoesudirdjo, dr, DSS, DSJ, MPH  
5. Prof Dr JB Supariyatmo, dr  
6. Dr FM Judajana, dr



Ditetapkan dengan Surat Keputusan  
Rektor Universitas Airlangga  
Nomor : 1559/J03/PP/199  
Tanggal : 10 Maret 1999

*Kupersembahkan untuk :  
Almamater  
Guru-guruku  
Suami dan Kedua putriku Tercinta  
Ibu dan Almarhum Ayah  
Saudara dan teman-temanku*

## UCAPAN TERIMA KASIH

Dengan segala kerendahan hati saya panjatkan puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia yang telah dilimpahkan kepada saya, sehingga mendapatkan kekuatan serta tuntunanNya dalam menyelesaikan disertasi ini.

Pertama kali saya sampaikan penghargaan serta ucapan terima kasih kepada pemerintah Indonesia c.q Menteri Negara Lingkungan Hidup yang telah memberikan kesempatan dan bantuan dana pendidikan kepada saya dalam mengikuti pendidikan di Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya.

Kepada Rektor Universitas Airlangga Prof H Soedarto, dr DTM & H, PhD dan mantan rektor Prof H Bambang Rahino Setokoesoemo, dr yang telah memberi ijin dan berkenan menerima saya sebagai mahasiswa Pascasarjana di Universitas Airlangga periode 1993/1994.

Kepada Prof Dr H Soedijono Tirtowidardjo, dr Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya, serta Prof Dr H Soetarjadi, Apt mantan direktur Program Pascasarjana dan staf, yang telah memberikan kesempatan dan dorongan kepada saya untuk mengikuti pendidikan di Pasca sarjana Universitas Airlangga Surabaya.

Kepada Prof Dr R Pitono Soeparto, dr, selaku pembimbing utama dan Prof Dr Thomas Kardjito, dr, selaku mantan pembimbing utama, yang telah membimbing, membantu, dan memberikan dorongan dari awal hingga selesainya penelitian dan penulisan disertasi ini.

Kepada Dr Suhartono Taat Putra, dr MS selaku ko promotor yang dengan sangat sabar dan penuh perhatian membimbing, mulai dari pelaksanaan penelitian sampai selesai, kemudian mendorong, membantu, dan menambah wawasan ilmu dalam penulisan disertasi ini.

Kepada Prof Dr Eka Afnan Troena, SE, Rektor Universitas Brawijaya Malang dan Prof Hasyim Baisoeni, drs, mantan rektor Universitas Brawijaya Malang, yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan program doktor ini.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Achmad Rudianto, dr, DSPD dan mantan dekan Moh. Hidayat, dr, DSBO, yang telah memberikan izin kepada saya untuk mengikuti pendidikan program doktor.

Kepada Soediarso, dr, MS, selaku Kepala Bagian Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, serta seluruh staf dan karyawan bagian ilmu faal atas kesempatan dan bantuan yang diberikan kepada saya dalam rangka pendidikan program doktor.

Kepada I Ketut Sudiana, Drs, Msi; Tania Ardiani, Dra, MS, yang telah meluangkan waktu dan tenaganya membantu selesainya penelitian untuk disertasi ini.

Kepada Prof H Purnomo Suryohudoyo, dr; Prof Rahmat Santoso, dr; Prof Dr Roem Werdiniadi Soedoko, dr; Prof Dr R Moeliono Notosoedirdjo, dr, MPH; Dr Ami Soewandi JS; Dr Bambang Poernomo, drh; Dr Soeprato Ma'at, Apt, MS; Dr FM Judajana, dr, MS; Dr M Zainuddin, Apt, MS; Prof Dr Yoes Priyatna Dachlan, dr, MS; Fuad Amsyari, dr, MPH, PhD; Prof Eddy Pranowo, dr, MPH; Prof Abdoel Gani SH; Dr

Irwan Setiabudi, dr; Widodo Jatim Pudjirahardjo, dr,Dr,PH; Dr Sunarko Setyawan, dr, MS; Sugeng Sukamto,dr ,MSc,PhD; Subiyanto Martosoedarmo,dr,SpA; Dr Slamet Priyanto, dr; Chaerul Anwar, drh,MS; Sutiman BS Drs ,SU ,DSc; Dr I Ketut Gede Muliarta, dr; dan Eddy Priyo Utomo, Drs, MS; yang telah memberi bantuan, bimbingan, dan waktu, dalam menyelesaikan disertasi ini.

Kepada seluruh staf Gramik dan staf Seksi/Divisi Patobiologi Lab. Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD dr. Sutomo Surabaya yang telah memberikan bantuan sarana dan prasarana untuk menyelesaikan penelitian dan penulisan disertasi ini.

Kepada Kepala Laboratorium Dasar Bersama Unair, Kepala Laboratorium Patologi Anatomi F.K. Unair dan Kepala Laboratorium Histologi F.K. Unair, yang telah memberikan bantuan fasilitas dan sarana untuk penyelesaian penelitian saya.

Kepada Sdr. Abdul Kholik, Ahli Madya bidang Statistik, staf Laboratorium Komputasi Jurusan Statistik Fak. MIPA ITS yang telah membantu dalam analisis data penelitian untuk disertasi ini.

Kepada seluruh staf Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang yang telah membantu penyelesaian penelitian dalam rangka pendidikan program doktor ini.

Kepada Prof Dr Wani Haditomo, Ir; Prof Dr Soedarmanto, Ir, dan seluruh staf PSL Unibraw yang telah memberi dukungan moril dalam menyelesaikan disertasi ini.

Pada kesempatan ini, tak lupa saya sampaikan terima kasih kepada segenap Bapak dan Ibu Guru Sekolah Dasar, Sekolah Menengah Pertama, Sekolah Menengah Atas, dan khususnya para Dosen serta Guru Besar Fakultas Kedokteran Universitas



Gajah Mada Yogyakarta, Program Pasca sarjana Universitas Airlangga Surabaya, yang telah mendidik serta membimbing saya hingga menjadi dokter, magister, dan menyelesaikan program doktor.

Terima kasih yang tak terhingga saya sampaikan atas bimbingan serta doa yang diberikan ibunda tercinta, Ibu Sriyamah serta almarhum ayahanda, Darsosoegito.

Terima kasih yang tak terhingga juga saya sampaikan kepada almarhum bapak dan ibu mertua, Suhud Yosoprawoto, serta suami tercinta, Poeranto, dr, MKes, juga kedua putri saya tersayang, Pertiwi Febriana Chandrawati, S Ked, dan Novina Purwita Kartikarini yang telah mendorong dan memanjatkan doa serta memberikan semangat dalam menempuh pendidikan doktor ini.

Kepada keluarga, handai taulan, dan semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu namanya, baik secara langsung maupun tidak langsung telah ikut membantu saya dalam pelaksanaan penelitian memberikan dorongan serta doa, saya sekeluarga mengucapkan banyak terima kasih.

Akhir kata, semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan karuniaNya kepada semua pihak yang telah membantu saya dengan ikhlas dalam menyelesaikan disertasi ini.

Amien amien ya robbal aalamin.

**RINGKASAN**

Telah diketahui bahwa Alkil Benzen Sulfonat (ABS) sebagai bahan baku deterjen merupakan salah satu bahan pencemar air sungai di Indonesia. Padahal air ini juga sebagai bahan baku sebagian besar Pabrik Pengolahan Air Minum, dan ternyata air hasil olahan tersebut masih mengandung ABS, yang kemudian akan dikonsumsi tubuh per-oral. Akumulasi bahan ini dalam waktu yang lama bisa berlaku sebagai *stressor* yang dapat mengganggu fungsi ketahanan mukosa usus yang dilakukan oleh lapisan mukosa usus sebagai pertahanan pertama terhadap imunogen per-oral, yang berupa sistem imun mukosa usus. Model berfikir yang berorientasi pada perubahan biologik yang tidak lazim yang terjadi pada tubuh sebagai akibat interaksinya individu dengan lingkungan merupakan paradigma patobiologik. ABS yang merupakan agen senobiotik toksik akan berlaku sebagai *stressor* dapat menyebabkan *stress cell* pada sel epitel mukosa dan sel M mukosa usus, yang akan mengakibatkan perubahan respons imun melalui pendekatan sel yang mengalami stres. Sel yang mengalami stres ini merupakan kajian terhadap perubahan respons imun yang terjadi pada individu (sel mukosa usus mencit) yang berada dalam kondisi stres (oleh ABS/LAS). Variabel yang ditetapkan atas dasar konsep sel yang mengalami stres tersebut diwujudkan dalam bentuk pola perubahan respons imun mukosal (PPRIM) yang dianalisis secara multivariat. Melalui penafsiran bentuk PPRIM tersebut, diharapkan mampu untuk mengungkap mekanisme perubahan respons imun mukosal karena *stressor* yang berupa deterjen (ABS/LAS).

Sebagai rumusan masalah adalah apakah paparan larutan Alkil Benzen Sulfonat (ABS/LAS) per-oral dapat menurunkan respons imun di mukosa usus mencit. Dan apakah ada perbedaan perubahan respons imun mukosal yang terjadi pada paparan ABS per-oral dengan perubahan respons imun mukosal pada paparan LAS per-oral. Penelitian ini bertujuan untuk mengungkap mekanisme penurunan respons imun mukosa usus mencit akibat pemberian paparan ABS/LAS dalam deterjen per-oral. Adapun tujuan khusus dalam penelitian ini meliputi :

1. Membuktikan adanya penurunan komponen sistem imun mukosa yaitu limfosit T CD4, limfosit T CD8, sel NK, sel MØ, SP IgA, SP IgM & SP IgG akibat pemberian ABS dalam deterjen per-oral.
2. Mendapatkan pola penurunan respons imun mukosa usus mencit akibat paparan ABS/LAS dalam deterjen per-oral.
3. Menjelaskan penurunan respons imun mukosa akibat paparan ABS/ LAS dalam deterjen per-oral berdasar pada pola yang terjadi.

Penelitian eksperimental ini menggunakan rancangan penelitian *the posttest-only control group design*. Sampel diambil secara random dari populasi mencit Mus musculus BALB/c jantan yang berumur 45-60 hari, dengan berat badan antara 25-35 gram, sejumlah 30 ekor, yang selanjutnya dibagi tiga kelompok secara random, yaitu kelompok yang diberi paparan ABS, kelompok yang diberi paparan LAS dan kelompok kontrol. Variabel bebas meliputi : pemberian per-oral larutan bahan aktif deterjen (ABS/LAS) sebanyak 0,1 cc yang berisi 6,25 mg setiap ekor mencit setiap hari selama 7 hari ber-turutan. Sedangkan variabel tergantung adalah variabel yang diharapkan dapat mencerminkan konsep *stress cell* yang meliputi limfosit T CD4,

limfosit T CD8, SP IgA, SP IgM, SP IgG, sel NK (natural killer) dan sel MØ (makrofag).

Tahapan analisis untuk menjawab permasalahan berdasar tujuan penelitian meliputi : Uji Manova, analisis diskriminan dan uji pola. Hasil Uji Manova diperoleh bahwa ada perbedaan perubahan respons imun mukosal yang signifikan antara kelompok yang terpapar ABS dan kelompok yang terpapar LAS pada daerah induktif mukosal ( $\alpha < 0,05$ ) maupun efektor mukosal ( $\alpha < 0,05$ ). Hasil uji diskriminan pada daerah induktif mukosal mendapatkan 5 variabel pembeda yang meliputi limfosit T CD4, limfosit T CD8, sel NK, sel MØ, dan SP IgA yang diwujudkan dalam PPRIM, sedang pada daerah efektor mukosal mendapatkan 3 variabel pembeda yang meliputi SP IgG, limfosit T CD4 dan limfosit T CD8. Hasil uji manova pada respons imun atas dasar fungsi ditunjukkan dengan pengujian pada daerah induktif mukosal dan efektor mukosal pada semua komponen pola, masing-masing perlakuan menunjukkan hasil yang berbeda ( $\alpha < 0,05$ ). Untuk membuktikan perbedaan PPRIM pada kedua perlakuan tersebut diperlukan penafsiran pada masing-masing PPRIM. Paparan ABS dan LAS pada sistem imun mukosal dapat diamati pada 2 daerah yaitu daerah induktif dan daerah efektor. Perubahan daerah induktif mukosal lebih mencerminkan proses inisiasi/induksi dari sistem imun, sedang perubahan pada daerah efektor mukosal lebih mencerminkan bentuk efektifitas sistem imun mukosal (Stites, 1991; Hiroshi, 1994) seperti telah dilaporkan banyak peneliti bahwa ketahanan imunologis dimukosa didominasi oleh peran sekretori IgA walaupun tidak menutup kemungkinan peran CMI yang ada di mukosal. Hal ini didasarkan atas pertimbangan bahwa

ketahanan imunologis yang ada di permukaan mukosa usus adalah S IgA (Tomasi, 1982; Ogra, 1994).

Hasil penelitian seperti terlihat pada analisis manova menunjukkan bahwa paparan ABS di induktif mukosal menyebabkan penurunan SP IgA, SP IgM, sel NK dan MØ. Dilihat dari mekanisme kerja biologiknya pada analisis diskriminan ternyata memberikan kontribusi peran yang positif pada semua komponen yang mempunyai nilai beda tinggi yaitu SP IgA, limfosit T CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, limfosit T CD<sub>8</sub><sup>+</sup>, sel NK dan MØ.

Sedang paparan ABS di daerah efektor mukosal ternyata menekan hampir semua komponen sistem imun SP IgA, SP IgM, limfosit T CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, limfosit T CD<sub>8</sub><sup>+</sup>, sel NK dan MØ, kecuali SP IgG.

Dan hasil penelitian pada paparan LAS di induktif mukosal menunjukkan efek penekanan pada setiap komponen sistem imun (SP IgM, SP IgG, limfosit T CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, limfosit T CD<sub>8</sub><sup>+</sup>, sel NK, dan sel MØ) kecuali SP IgA. Kalau dilihat dari mekanisme kerja (*action*) biologisnya, ternyata memberikan kontribusi peran yang positif pada SP IgA, limfosit T CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, sel NK dan MØ kecuali pada komponen sitotoksik limfosit T CD<sub>8</sub><sup>+</sup>.

Paparan LAS pada daerah efektor mukosal, ternyata mensupresi semua komponen sel imun baik humoral maupun seluler SP IgA, SP IgM, SP IgG, limfosit T CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, limfosit T CD<sub>8</sub><sup>+</sup>, sel NK, dan MØ.

Dengan memperhatikan berbagai variabel baik humoral maupun seluler pada daerah induktif mukosal dan daerah efektor mukosal maka dapat disimpulkan bahwa paparan ABS ternyata lebih merusak SP IgA di induktif mukosal, sehingga peran IgA di efektor mukosal menjadi terabaikan. Mengingat imunitas pada permukaan mukosa

didominasi oleh SP IgA maka ABS sangat merugikan sistem imunitas di mukosa usus, sedangkan di dalam mukosa ABS relatif tidak terlalu merugikan imunitas seluler.

Sebagai kesimpulan penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Perilaku ABS/LAS sebagai stressor merupakan stres terhadap sel M dan sel epitel mukosal, yang dapat menimbulkan perubahan respons imun mukosal.
2. Paradigma patobiologis yang berkonsep *stress cell* (Paradigma PNI) dapat digunakan untuk membuktikan dan mengungkap perubahan aktifitas sistem imun yang terpapar oleh ABS dan LAS.
3. Pola perubahan respons imun daerah induktif mukosal yang terjadi berbeda dengan daerah efektor mukosa usus menciit.
4. Pemberian ABS/LAS per-oral pada usus menciit akan memodulasi aktifitas sistem imun mukosal yang terjadi.
5. Pemberian ABS per-oral pada daerah induktif mukosa usus menciit , terjadi penekanan pada imunitas humoral yang ditunjukkan oleh penekanan pada SP IgA, sedang pada efektor mukosal terjadi penekanan pada imunitas humoral maupun imunitas seluler yang terlihat pada penurunan untuk semua komponen sistem imun.
6. Pemberian LAS per-oral pada daerah induktif mukosal menekan imunitas seluler yang dijelaskan oleh penekanan pada limfosit T CD<sub>8</sub><sup>+</sup> sedang pada daerah efektor mukosal terjadi penekanan pada respons imunitas humoral maupun imunitas seluler yang ditunjukkan oleh penekanan pada semua komponen sistem imun.