



Paparan Pestisida Menginduksi Senesen Dini Pada *Mesenchymal Stem Cell In Vitro*

Pesticide Exposure Induced Premature Senescence on Mesenchymal Stem Cell In Vitro

Ascarti Adaninggar^{1**}, Galuh Oktavya^{1**}, Raden Roro Risang Ayu Dewayani Putri^{1**}, Suci Hari Utami Aprilianti^{1**}, Ardaning Nuriliani^{1*}

¹Fakultas Biologi, Universitas Gadjah Mada

Jl. Teknik Selatan, Sekip Utara, Sleman, Yogyakarta 55281

*Corresponding author: ardaning@ugm.ac.id

**penulis memiliki bobot kontribusi yang sama dalam pengerjaan naskah

Abstract

Pesticides are chemical compounds used as a pest control in agricultural activities. The use of pesticides can leave agricultural residues and cause pollution in the aquatic environment, especially around agricultural land. Exposure of pesticides that accumulate in the aquatic environment and agricultural products has negative impacts on humans, including disturbances in organ systems, tissues, embryos development, and at the cellular level lead to premature senescence. Senescence is a condition when cells undergo cycle arrest. Naturally senescence occurs in older individuals, as response to telomere shortening. Premature senescence due to pesticide exposure generally involves mechanisms of oxidative stress, DNA damage, and mitochondrial dysfunction. In humans, senescence triggers decreasing of organ function which results in various health problems such as cancer, osteoporosis, cardiovascular disease to dementia. In addition, senescence can lead to stem cell cycle arrest, including mesenchymal stem cells (MSCs). This review focuses on discussing the pathways related to the mechanism of senescence caused by pesticide exposure to stem cells especially MSCs. The methods used are data collection and analysis from Scopus indexed journal using VOSviewer. Based on our review, it is known that pesticides induce senescence in MSCs start with increasing of ROS and decreasing of ALDH activity. This causes activation of p53 and p21, which then causes inhibition of CDK2 and pRB, resulting in inactivation of E2F and induction of senescence. Senescence will also provide other pathophysiological responses to tumorigenesis effects.

Keywords: *pesticide, senescence, stem cell, in vitro, MSCs*

Abstrak

Pestisida merupakan senyawa kimia yang banyak digunakan sebagai pengendali hama pada aktivitas pertanian. Residu penggunaan pestisida ini dapat mengakibatkan polusi pada lingkungan perairan khususnya di sekitar lahan pertanian. Pestisida yang terakumulasi pada lingkungan perairan maupun hasil pertanian memberikan dampak buruk bagi manusia antara lain gangguan pada sistem organ, jaringan, perkembangan, dan pada tingkat sel mengarah ke senesen. Senesen merupakan suatu kondisi saat sel berhenti melakukan proliferasi. Sel yang mengalami senesen secara alami umumnya terjadi pada individu tua, sebagai respons terhadap pemendekan telomer. Senesen dini akibat paparan pestisida pada umumnya melibatkan mekanisme stres oksidatif, kerusakan DNA, dan disfungsi mitokondria. Senesen memicu penurunan fungsi organ yang mengakibatkan berbagai masalah kesehatan seperti kanker, osteoporosis, penyakit kardiovaskuler hingga demensia. Selain itu, senesen juga dapat menyebabkan berhentinya siklus sel punca antara lain pada *mesenchymal stem cells* (MSCs). Ulasan ini fokus membahas mekanisme senesen akibat paparan pestisida pada sel punca terutama MSCs. Metode yang digunakan yaitu koleksi data dan analisis dari jurnal terindeks *Scopus* dengan menggunakan *VOSviewer*. Berdasarkan hasil ulasan diketahui bahwa pestisida menginduksi senesen pada MSCs melalui jaras peningkatan konsentrasi ROS dalam sel dan penurunan aktivitas ALDH. Hal tersebut menyebabkan aktivasi p53 dan p21, yang kemudian akan menyebabkan hambatan pada CDK2 dan pRB, berakibat pada inaktivasi E2F serta induksi senesen. Senesen juga akan memberikan respons patofisiologis lain hingga efek tumorigenesis.

Kata kunci: *in vitro, MSCs, pestisida, sel punca, senesen*

Diterima : 26 Agustus 2023 ; Direvisi : 26 November 2023 ; Disetujui : 14 November 2023



Pendahuluan

Indonesia merupakan negara agraris dengan lahan luas dan potensi hasil pertanian serta perkebunan yang tinggi. Badan Pusat Statistik (2021) melaporkan luas persawahan di Indonesia mencapai 10,52 juta hektar. Lahan pertanian Indonesia subur karena didukung kondisi geografis berbentuk kepulauan beriklim tropis dan memiliki banyak gugus gunung api. Kementerian Pertanian (2021) menyatakan Indonesia memiliki komoditas tanaman padi dan palawija (jagung, kedelai, kacang tanah, kacang hijau, ubi kayu, dan ubi jalar). Hasil panen yang melimpah, berkualitas unggul, dan berdaya ekonomi tinggi berkaitan dengan metode pertanian yang digunakan termasuk penggunaan pestisida. Petani beranggapan bahwa penggunaan pestisida dapat menjaga kualitas hasil panen perkebunan dan pertanian, serta mengendalikan serangan hama seperti insekta, cacing, mikroorganisme, maupun berbagai hewan yang dianggap merusak hasil panen (Zaganas *et al.*, 2013). Sejak tahun 1950 hingga 1960-an para petani Indonesia melakukan peningkatan kualitas hasil panen dengan menggunakan pestisida organoklorin dan organofosfat diantaranya DDT (dikloro-difenil-trikloroetana), endrin, serta aldrin. Penggunaan pestisida ini semakin populer dan masif digunakan sejak 1990 (Ardiwinata, 2020).

Penggunaan pestisida diatur dalam Keputusan Menteri Pertanian Republik Indonesia No. 291/KPTS/SR.330/M/2021 (Kementerian Pertanian, 2021). Beberapa peraturan yang tertulis antara lain, pestisida untuk penyakit pelepah daun padi yang disebabkan oleh *Rhizoctonia solan* dapat dibasmi menggunakan AGIOXPHA 500 SC berbahan metil tiofanat konsentrasi 500 g/L dan konsentrasi formulasi pemakaian 2 mL/L. Selain itu, dalam keputusan menteri tersebut juga tertera penggunaan pestisida lain seperti GAMECTIN 30 EC yang mengandung emamektin benzoat 30 g/L dapat diaplikasikan pada tanaman jagung yang terserang hama ulat grayak (*Spodoptera frugiperda*) dengan konsentrasi formulasi aplikasi 1 mL/L. Walau demikian, penggunaan pestisida sebagai kontrol hama menimbulkan residu (Zaenab, 2018). Sumiati & Julianto (2017) menemukan adanya

residu pestisida jenis aseptat, karbofuran, karbosulfan, aldrin, dan diazinon pada berbagai buah. Pada komoditas sayur ditemukan residu pestisida jenis klorpirifos, profenofos, dan tiametoksam (Wariki *et al.*, 2015). Selain itu, residu pestisida yang ditemukan di ekosistem sekitar lahan pertanian diantaranya klorpirifos yang ditemukan di tanah (Harsanti *et al.*, 2015) serta jenis organofosfat dan organoklorin yang ditemukan di air (Ardiwinata, 2020). Adanya organofosfat di air di laporkan oleh Nugroho *et al.* (2015) yaitu ditemukan residu klorpirifos di perairan Mlonggo, Jepara dengan konsentrasi 0,0020 hingga 0,0028 ppm akibat aktivitas pertanian.

Residu pestisida yang ada di lingkungan memberikan efek toksik pada ekosistem dan makhluk hidup (An, 2020). Salah satu efek pada makhluk hidup adalah adanya perubahan perilaku ikan *Astyanax aeneus* yaitu respons melarikan diri dari predator yang lebih lambat setelah dipaparkan dengan ethoprophos (organofosfat) dosis rendah (0,01 mg/L) (Sandoval-Herrera *et al.*, 2019). Penelitian Amilia *et al.* (2016) di Kabupaten Bandung Barat menunjukkan hasil perhitungan residu pestisida klorpirifos pada tanaman hortikultura yang melebihi ambang batas mencapai 20 hingga 80% lebih tinggi dari ambang batas yang ditetapkan Pemerintah Republik Indonesia. Residu diazinon ditemukan pada 2 dari 3 sampel bawang merah yang berasal dari Kecamatan Kersana dan 4 sampel berasal dari Kecamatan Wanasari, Kabupaten Brebes, Jawa Tengah. Residu pestisida organofosfat tersebut di atas batas maksimum residu (BMR) berdasarkan standard nasional Indonesia (SNI) 7313 dan Codex (Nining *et al.*, 2019). Residu klorpirifos ditemukan juga pada 1 dari 3 sampel bawang merah dari Kecamatan Kersana, Kabupaten Brebes, Jawa Tengah, residu pestisida organofosfat tersebut juga diatas BMR berdasarkan SNI 7313 dan Codex (Nining *et al.*, 2019). Fitriadi & Putri, (2019) menemukan bahwa paparan pestisida lamda sihalotrin (0,5 mL/L) dan sipermetrin (1 mL/L) sebanyak 6 kali dalam interval 1 minggu pada tanaman kakao dalam pengendalian hama *Helopeltis* sp. menghasilkan residu pestisida di bawah BMR pestisida, sedangkan paparan pestisida klorpirifos (1 mL/L) dan deltametrin (1 mL/L) menghasilkan residu pestisida di atas BMR pestisida. Hasil tersebut berdasarkan perbandingan BMR sesuai *European*

Commission Part A of Annex I to Reg. 396/2005.

Beberapa studi melaporkan efek toksik pada hewan coba yang dipapar pestisida. Akter *et al.* (2020) mempelajari bahwa pestisida Envoy 50 SC (fenilpirazol) yang mengandung fipronil 5% dipaparkan pada ikan lele (*Heteropneustes fossilis*) dengan dosis 0,015 ppm selama 7 hari dapat menimbulkan efek histopatologis pada insang diantaranya hiperplasia, pendarahan, kerusakan lamela insang, nekrosis, dan hiperplasia epitel. Lebih lanjut, ditemukan tipe sel darah merah (sel mati, sel berinti dua, dan *ghosts cell*) tidak normal dan aktivitas AChE (asetil kolinterase) tidak normal pada otak ikan yang menyebabkan abnormalitas pada perilaku, penurunan konsumsi oksigen, dan kematian. Paparan pestisida diazinon (organofosfat) pada tikus putih (*Rattus novergicus*) pada dosis 20; 40; dan 60 mg/kg BB menyebabkan gangguan hepatotoksik berupa kongesti sinusoid, nekrosis pada tahap kariolisis dan karioreksis (dosis 20 mg/kg BB), nekrosis hepatosit pada tahap piknosis dan kariolisis (dosis 40 mg/kg BB), infiltrasi limfosit, degenerasi lemak pada hepatosit (dosis 40 mg/kg BB), degenerasi hidropik (dosis 60 mg/kg BB), dan menimbulkan stres oksidatif yang ditandai dengan peningkatan kadar malondialdehid (MDA) (Pratama *et al.*, 2019).

Selain penelitian menggunakan hewan coba, beberapa penelitian terkait efek residu pestisida organofosfat pada sel dapat menyebabkan stres oksidatif, menurunkan proliferasi sel, senesen, hingga tumorigenik. Penelitian menggunakan *human intestine cell line* (Caco-2), menunjukkan bahwa kombinasi paparan 5 jenis pestisida (deltametrin, fenitrotio, fipronil, lamda sihalotrin, dan teflubenzuron) menyebabkan sitotoksitas pada integritas lapisan sel, apoptosis, aktivasi pensinyalan Akt, dan mengganggu aktivitas alkaline fosfatase (penanda aktivitas sel intestinal) (Ilboudo *et al.*, 2014). Colle *et al.* (2018) melaporkan bahwa paparan herbisida paraquat dan kombinasi paraquat dengan fungisida maneb dosis 1 μ M terbukti mampu menurunkan proliferasi sel secara signifikan pada *rat embryonic neural stem cells* (NSCs). Paparan paraquat dan maneb dosis 1 μ M juga terbukti meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS).

Hochane *et al.* (2017) melaporkan bahwa paparan kombinasi dari 7 pestisida (klorpirifos,

etil, dimetoat, diazinon, iprodion, imazalil, maneb, dan mankozeb) selama 21 hari *in vitro* dengan dosis rendah menyebabkan senesen dan juga mendorong transformasi tumorigenik pada MSCs. Penelitian terbaru oleh Foucault *et al.* (2021) menyatakan bahwa paparan pestisida dosis rendah pada *human bone marrow mesenchymal stem cell*/sel stromal menyebabkan penurunan aktivitas aldehid dehidrogenase-2 (ALDH2), penghambatan proliferasi sel, kerusakan DNA hingga senesen.

Studi terkait efek residu pestisida menggunakan sel punca maupun hewan coba sudah banyak dilakukan. Beberapa penelitian tersebut menunjukkan bahwa paparan pestisida organofosfat dapat memberikan efek toksik yang merugikan terhadap kesehatan antara lain kerusakan histopatologis, neurotoksisitas, gangguan hepatotoksik, stres oksidatif, apoptosis, gangguan pada pensinyalan, penurunan proliferasi sel, dan senesen. Pada ulasan kali ini penulis fokus pada mekanisme jalur pensinyalan secara spesifik mengenai paparan pestisida *in vitro* dan membandingkan jurnal utama pada tema ini untuk mendapatkan pandangan terkait efek paparan pestisida secara spesifik secara patofisiologis yang belum banyak dikaji. Oleh karena itu, tulisan ini mengkaji efek paparan beberapa jenis pestisida terhadap senesen khususnya senesen pada sel punca.

Materi dan Metode

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Fakultas Biologi, Universitas Gadjah Mada pada bulan Februari 2022.

Alat dan Bahan Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu laptop, aplikasi VOSviewer, CSV export, dan Google Scholar. Bahan yang digunakan yaitu jurnal terkait pestisida, organofosfat, senesen, dan *in vitro* yang terindeks Scopus.

Koleksi Data

Penelitian ini menggunakan 2 tahap yaitu koleksi data dan analisis data (Ranjbar-Sahraei & Negenborn, 2017) Pengkoleksian *database* dilakukan menggunakan jurnal terindeks Scopus (Elsevier BV Company, USA) ditambah dengan pengkoleksian jurnal dari Google

Scholar. Data yang diperoleh digunakan dalam analisis kajian literatur (Al-Jabi, 2017). Berbagai data akan ditampilkan sesuai kata kunci. Pada ulasan ini digunakan kata kunci “*pesticide*”, “*senescence*”, AND “*in vitro*” pada kolom publikasi (*add search field*) untuk pencarian di seluruh tahun, dan jurnal yang terindeks *Scopus*. Data yang tersedia dianalisis dengan *VOSviewer*.

Analisis Data

Data dari *Google Scholar* dianalisis secara kualitatif deskriptif. Metadata dari jurnal terindeks *Scopus* dianalisis dengan menggunakan *VOSviewer*. Aplikasi ini digunakan untuk mengkonstruksi dan memvisualisasikan hubungan bibliometrik data. Ekstraksi metadata yang dilakukan dengan membuka (*create>create a map on bibliographic data> read data from bibliographic database files> Scopus> CSV extension*) dan memilih tipe analisis. Hasil pencarian jurnal terindeks *Scopus* dengan kata kunci yang digunakan dan waktu pencarian yang telah dilakukan, keseluruhan menghasilkan 11 publikasi dalam rentang tahun 2006-2021. Tipe analisis yang digunakan yaitu *co-occurrence* untuk mengetahui keterkaitan kata kunci (*all keywords* dan *author keywords*) dalam jurnal. Hasil analisis bibliometrik *VOSviewer* kemudian dilakukan sintesis untuk pembahasan. Dilakukan analisis secara kualitatif deskriptif terkait senesen dini pada sel punca *in vitro* akibat paparan pestisida dan jarasnya.

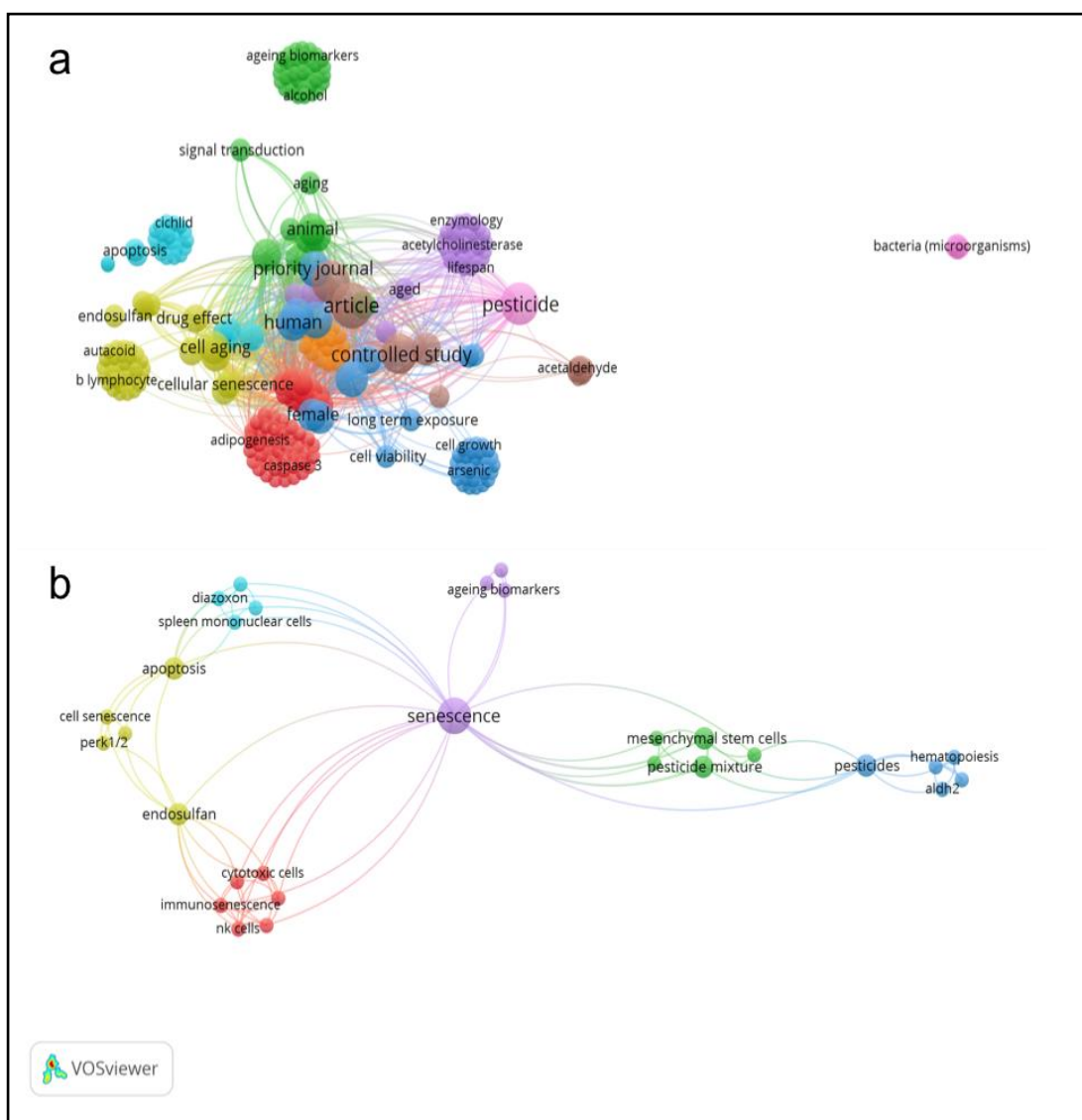
Hasil dan Pembahasan

Analisis Bibliometrik VOSviewer

Analisis kata kunci dengan menggunakan *association strength* menunjukkan bahwa seluruh kata kunci (*all keywords* dan *author keywords*) memiliki hubungan yang berdekatan dengan kata kunci utama yang telah ditentukan yaitu pestisida, senesen, dan *in vitro*. Hasil ini menunjukkan bahwa pestisida berbagai jenis memiliki keterkaitan tinggi dengan senesen *in vitro*. Hasil analisis keterkaitan kata kunci dalam 11 jurnal penelitian yang ditemukan. Dari seluruh jurnal yang diperoleh tersebut, tiga jurnal diantaranya

membahas bahwa paparan campuran beberapa jenis pestisida *in vitro* pada sel punca menginduksi senesen dini (Hochane et al., 2017; Leveque et al., 2019; Foucault et al., 2021). Penelitian lain menggunakan pestisida organoklorin yaitu endosulfan (Téllez-Bañuelos et al., 2019), Díaz-Resendiz et al. (2019) menggunakan jenis pestisida organofosfat pada sel mononuklear darah tepi. Enam jurnal penelitian lain, yaitu penelitian Rackova et al. (2021) merupakan penelitian kajian literatur terkait induksi penuaan dini (*aging*) akibat pestisida, penelitian Silva Kahl et al. (2019) mengkaji literatur terkait biomarker pada efek awal paparan pestisida, penelitian Moser et al. (2015) mengevaluasi efek paparan pestisida N-metil karbamat pada tikus dengan analisis biokimia dan perilaku, penelitian (Téllez-Bañuelos et al., 2019) memaparkan jenis pestisida endosulfan pada ikan nila (*Oreochromis niloticus*), penelitian Mo et al. (2009) mengevaluasi paparan arsenik kronik pada sel darah, dan penelitian Santos et al. (2006) mengevaluasi paparan pestisida yang mengandung thiabendazole *in vitro* pada tanaman *Vitis vinifera* L.

Ulasan ini juga menemukan beberapa kata kunci terkait dari hasil analisis bibliometrik *VOSviewer*. Pada menu *author keywords* ditemukan 50 kata kunci yang terbagi menjadi 6 klaster seluruhnya terhubung, lingkaran paling besar adalah *senescence* yang menunjukkan bahwa topik ini menjadi poin pembahasan penting dalam seluruh penelitian yang dikaji dalam metadata. Visualisasi hasil ekstraksi metadata ini dapat dilihat pada Gambar 1(a) dan (b). Gambar 1(a) menunjukkan kategori data berdasarkan *all keywords* dan Gambar 1(b) berdasarkan menu *author keywords*. Gambar 1(a) menunjukkan bahwa seluruh kata kunci dalam metadata memiliki keterkaitan, klaster terbesar yakni pestisida, senesen, studi *in vitro*, sedangkan kata kunci lainnya yaitu pestisida jenis endosulfan, sel darah, biomarker penuaan, dan apoptosis. Gambar 1(b) menunjukkan bahwa senesen menjadi kata kunci utama (terletak di tengah) seluruh *author* dalam metadata. Senesen menunjukkan hubungan dekat dengan MSC, apoptosis, ALDH2, biomarker penuaan, sel sitotoksik, hematopoiesis, dan *immunosenescence*.



Gambar 1. Hasil metadata jurnal (a) analisis *all keywords* bahwa *pesticide*, *senescence*, dan *in vitro study* merupakan kata kunci utama yang ditentukan; (b) analisis *author keywords* menunjukkan *senescence* menjadi kata kunci utama.

Berkaitan dengan kata kunci dalam analisis bibliometrik, dalam ulasan ini dibahas beberapa penelitian paparan pestisida terutama organofosfat terkait dengan induksi senesen *in vitro*. Berdasarkan hasil analisis *VOS viewer* pada Gambar 1., dalam ulasan ini ditemukan bahwa terdapat 4 penelitian terkait kata kunci yang memiliki kesesuaian hasil penelitian dengan topik pembahasan dalam ulasan ini. Deskripsi singkat jurnal tersaji dalam Tabel 1. Jurnal penelitian yang akan dibahas berada dalam rentang tahun 2017-2021. Penelitian

Hochane *et al.* (2017) memiliki jumlah sitasi yang lebih banyak dibandingkan 4 penulis lain. Berdasarkan hasil analisis *VOSviewer* kami menyimpulkan bahwa beberapa penelitian paparan campuran jenis pestisida menginduksi senesen *in vitro* dilakukan menggunakan MSC (Hochane *et al.*, 2017; Leveque *et al.*, 2019; Foucault *et al.*, 2021). Hasil sintesis dari jurnal tersebut tersaji dalam Tabel 1. yang menyajikan identitas jurnal dan deskripsi singkat jurnal berupa jenis pestisida yang digunakan dan inti hasil penelitian.

Tabel 1. Jurnal Penelitian Pestisida Menginduksi Senesen *In Vitro*

No.	Identitas Jurnal	Deskripsi Jurnal	Pestisida yang Digunakan	Hasil Penelitian
1.	<i>Low-dose pesticides alter primary human bone marrow mesenchymal stem/stromal cells through aldh2 inhibition</i> (2021) Author: Foucault, A., Ravalet, N., Besombes, J., Picou, F., Gallay, N., Babin, L., Bourgeais, J., Hamard, S., Domenech, J., Loyer, P., Vallet, N., Lejeune, J., Gyan, E., Béné, M. C., Vallette, F., Olivier, C., & Hérault, O.	Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek paparan campuran pestisida dengan dosis rendah terhadap perkembangan penyakit hematologis pada lansia seperti sindrom <i>myelodysplastic in vitro</i> menggunakan BM-MSC (<i>Bone Marrow MSCs</i>) primer dari sukarelawan yang sehat selama 21 hari. Pemaparan dilakukan dalam 3 dosis yaitu hNDI (<i>high nutritional daily intake</i>) dari populasi Prancis, ADI (ambang batas aman) dan 3 kali ADI. Parameter penelitian ini yaitu RT-qPCR, analisis ekspresi ALDH, ekstraksi protein dan <i>western blot</i> , analisis ALDH2 serta tingkat asetat dan asetaldehid, uji senesen dengan pewarnaan histokimia, uji komet fragmentasi DNA, kuantifikasi phospho-S139 Yh2ax dengan <i>flow cytometry</i> , <i>immunofluorescence</i> , uji CAFC, serta inaktivasi ALDH2 Crispr/Cas9.	Campuran 7 pestisida yaitu maneb, mancozeb, iprodione, imazalil, chlorpyrifos ethyl, diazinon, dan dimethoate	Selama waktu paparan terjadi penurunan ALDH2: mRNA, protein dan aktivitas enzim, hambatan proliferasi sel, kerusakan DNA akibat stres oksidatif, peningkatan level asetaldehid serta senesen. Hasil tersebut berpartisipasi dalam patofisiologis dari sindrom <i>myelodysplastic</i> pada orang lanjut usia yang lama terpapar campuran pestisida dosis rendah.
2.	<i>Low-dose pesticide mixture induces accelerated mesenchymal stem cell aging in vitro</i> (2019) Author: Leveque, X., Hochane, M., Geraldo, F., Dumont, S., Gratas, C., Oliver, L., Gaignier, C., Trichet, V., Layrolle, P., Heymann, D., Herault, O., Vallette, F. M., & Olivier, C	Penelitian ini mengevaluasi paparan campuran pestisida terhadap senesen dan memperburuk sifat immunosupresif MSC. Pemaparan dilakukan dalam 3 dosis yaitu hNDI (<i>high nutritional daily intake</i>) dari populasi Prancis, ADI (<i>acceptable daily intake</i>) dan 3 kali ADI yang dilarutkan dalam dimetil sulfoksida (DMSO), selama 21 hari. Parameter yang diamati yaitu pengukuran NAD/NADH, analisis RNA seq dengan <i>Quantitative Real-Time PCR</i> , ELISA, dan uji PBMCs.	Etil klorpirifos, dimetoat, diazinon, iprodion, imazalil, maneb, dan mankozeb dari Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).	Hasil penelitian menunjukkan ada percepatan senesen yang diinduksi oleh campuran pestisida tersebut. Ditemukan perubahan penanda metabolisme MDH1, GOT, SIRT3, perubahan modulasi sel T aktif, dan modifikasi produksi sitokin.

Lanjutan Tabel 1.

<p>3. <i>Low-dose endosulfan inhibits proliferation and induces senescence and pro-inflammatory cytokine production in human lymphocytes, preferentially impacting cytotoxic cells</i> (2019) Author :Téllez-Bañuelos, M. C., González-Ochoa, S., Ortiz-Lazareno, P. C., Rosas-Gonzalez, V. C., Gómez-Villela, J., & Haramati, J.</p>	<p>Penelitian ini menggunakan dosis endosulfan 0,1 dan 17 μM <i>in vitro</i> pada <i>peripheral blood mononuclear cells</i> (PBMC) manusia. Parameter yang diamati dalam penelitian ini yaitu proliferasi sel, pengukuran populasi sel, dan apoptosis dengan sitometri, penentuan dan pengukuran sitokin, serta penentuan senesen.</p>	<p>Pestisida jenis organoklorin yaitu endosulfan.</p>	<p>Penelitian ini menemukan bahwa pada dosis tinggi, endosulfan menghambat proliferasi PBMC yang diinduksi <i>phytohemagglutinin-M</i> (PHA). Apoptosis dan senesen meningkat. Endosulfan menghambat proliferasi sel yang diinduksi mitogen dan pembentukan sitokin.</p>
<p>4. <i>Low-dose pesticide mixture induces senescence in normal mesenchymal stem cells (MSC) and promotes tumorigenic phenotype in premalignant MSC</i> (2017) Author : Hochane, M., Trichet, V., Pecqueur, C., Avril, P., Oliver, L., Denis, J., Brion, R., Amiaud, J., Pineau, A., Naveilhan, P., Heymann, D., Vallette, F. M., & Olivier, C.</p>	<p>Penelitian ini memaparkan campuran 7 jenis pestisida pada MSC selama 21 hari <i>in vitro</i>. Penelitian ini mengamati modifikasi fenotipe permanen dengan induksi spesifik dari senesen terkait dengan stress oksidatif. Paparan dilakukan dalam 3 dosis yaitu hNDI (<i>high nutritional daily intake</i>) dari populasi Prancis, ADI (<i>acceptable daily intake</i>) dan 3 kali ADI sebagai kontrol positif. Parameter yang digunakan yaitu analisis stress mitokondria, diferensiasi MSC <i>in vitro</i>, dan <i>in vivo</i> injeksi MSC.</p>	<p>Etil klorpirifos, dimetoat, diazinon, iprodion, imazalil, maneb, dan mankozeb dari Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).</p>	<p>Campuran pestisida menginduksi diferensiasi MSC menjadi adipogenesis dan meningkatkan transformasi tumorigenik.</p>

Berdasarkan Tabel 1. di atas, keempat penelitian tersebut memaparkan campuran beberapa jenis pestisida (Hochane *et al.*, 2017; Leveque *et al.*, 2019; Foucault *et al.*, 2021) dan jenis organoklorin (Téllez-Bañuelos *et al.*, 2019) secara *in vitro*. Penelitian Hochane *et al.*(2017), Leveque *et al.*(2019), dan Foucault *et al.*(2021) sama-sama menggunakan paparan dosis rendah pada campuran beberapa jenis pestisida yaitu etil klorpirifos, dimetoat, diazinon, iprodion, imazalil, maneb, dan mankozeb dari Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), dengan menggunakan 3 jenis dosis paparan berdasarkan hNDI, ADI, dan tiga kali ADI. Paparan campuran pestisida ini memberikan informasi bahwa penggunaan pestisida yang luas dan berlebihan secara *in vitro* pada sel

punca terbukti menginduksi senesen berkaitan dengan adanya stres oksidatif.

Pestisida, Penuaan dan Senesen

Pestisida merupakan senyawa aktif yang berfungsi untuk mencegah dan memberantas hama ataupun penyakit pada tanaman pertanian dan hortikultura. Pestisida sintesis digolongkan menjadi organofosfat, organoklorin, karbamat, piretroid, neonikotinoid, dan fenilpirazol (Saftrina *et al.*, 2018; Alengebawy *et al.*, 2021). Secara global penggunaan pestisida di bidang agrikultur dan hortikultura pada tahun 2019 mencapai 4,19 metrik ton. China merupakan negara dengan penggunaan pestisida tertinggi di dunia mencapai 1,76 metrik ton (Fernández, 2021). Paparan pestisida meninggalkan residu yang dapat terakumulasi di lingkungan dan

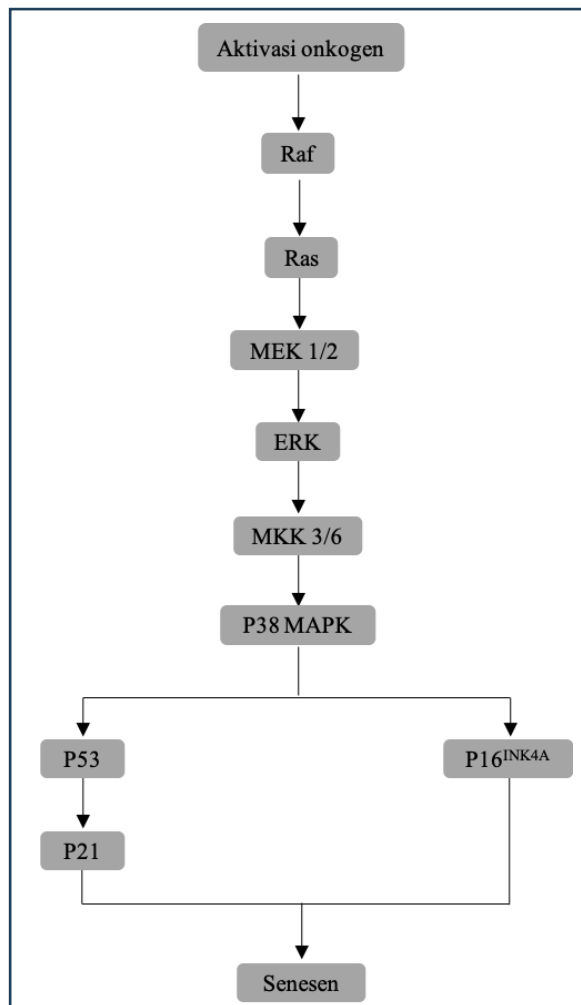
pada makhluk hidup. Berbagai penelitian telah mengkaji secara ilmiah efek dari paparan pestisida berbagai jenis dan konsentrasi *in vitro*.

Díaz-Resendiz *et al.* (2019) menyatakan bahwa paparan diazinon pada *mononuclear cells* yang diisolasi dari ikan nila menyebabkan gangguan homeostasis Ca^{2+} intraseluler. Selanjutnya Téllez-Bañuelos *et al.* (2019) menunjukkan bahwa paparan endosulfan dosis 17 μ M terbukti menurunkan proliferasi dan menginduksi senesen pada sel CD8 dan NK secara signifikan. Paparan pestisida paraquat dan maneb pada *neural stem cells* (NSCs) tikus menurunkan jumlah NSCs baru atau menurunkan aktivitas pembelahan sel dengan memproduksi ROS (Colle *et al.*, 2018). Ketika efek paparan pestisida dinetralisir dengan pemberian N-asetilsistein, aktivitas pembelahan sel kembali berjalan normal (Colle *et al.*, 2018)

Paparan pestisida memicu produksi ROS yang dapat menyebabkan berbagai jenis kerusakan DNA hingga pemutusan *double-stranded DNA* (*dsDNA*) secara langsung. Kerusakan DNA adalah perubahan struktur kimia dan urutan DNA. Lesi DNA yang dihasilkan oleh paparan pestisida menyebabkan pemblokiran replikasi dan transkripsi genom. Paparan pestisida menyebabkan berbagai penyakit akut hingga kronis seperti kanker, cacat lahir, cacat neurologis, cacat reproduksi, dan imunotoksitas (Kaur & Kaur, 2018)

Berbagai penelitian paparan pestisida *in vitro* tersebut menunjukkan bahwa ROS dan berbagai kerusakan menginduksi senesen. Senesen adalah kondisi terhentinya proliferasi

sel disertai dengan perubahan ekspresi gen, metabolisme kromatin, peningkatan autofagi, sekresi pro-inflamasi, serta peningkatan aktivasi jaras anti-apoptosis (Collado *et al.*, 2007; Kuilman *et al.*, 2010; Salama *et al.*, 2014). Senesen merupakan respons sel yang dapat terjadi akibat erosi telomer, kerusakan DNA, stres oksidatif, epigenetik, ekspresi berlebih sinyal onkologi (Gambar 2.), dan disfungsi mitokondria (Collado *et al.*, 2007; Kuilman *et al.*, 2010; McHugh & Gil, 2018). Senesen merupakan sebagian dari respons penuaan (McHugh & Gil, 2018), juga dapat disebut sebagai tanda integratif dalam penuaan (Sun *et al.*, 2016; McHugh & Gil, 2018). Penuaan merupakan suatu kondisi ketika kemampuan makhluk hidup atau sel dalam memperbaiki kerusakan berkurang seiring pertambahan usia, sehingga terjadi penurunan fungsi sel, jaringan maupun organ serta penurunan kapasitas sel dalam memperbaharui diri (Raggi & Berardi, 2012; McHugh & Gil, 2018). Penurunan fungsi sel akibat ketidakmampuan sel dalam memperbaharui diri terjadi seiring dengan banyaknya pembelahan yang terjadi pada MSC (Raggi & Berardi, 2012). Penurunan fungsi terkait dengan penuaan ditandai dengan peningkatan penanda senesen seperti perubahan morfologis sel yang membesar, lesi DNA maupun perubahan ekspresi gen yang berpotensi menimbulkan berbagai penyakit pada usia tua seperti, demensia (DiBattista *et al.*, 2020), osteoporosis (Pignolo *et al.*, 2021), kanker (Collado *et al.*, 2007), dan penyakit kardiovaskuler (Papaconstantinou, 2019).



Gambar 2. Jaras aktivasi onkogen memicu senesen (Télléz-Bañuelos *et al.*, 2019; Kumari & Jat, 2021)

Penuaan memiliki keterkaitan dengan erosi kromosom, pertama kali dikemukakan oleh Hayflick & Moorhead (1961). Hayflick & Moorhead (1961) melaporkan bahwa *human diploid fibroblast* mengalami penghentian pertumbuhan setelah mengalami pembelahan berkali-kali. Kondisi ini terjadi sebagai respons terhadap pemendekan telomer dan disebut dengan senesen replikatif (Kuilman *et al.*, 2010). Hal ini didukung oleh Takubo *et al.* (2000) yang membahas bahwa pemendekan telomer terdeteksi pada individu tua. Pemendekan telomer pemicu kerusakan DNA dan memicu ekspresi jaras INK4a/ARF yang selanjutnya akan menghentikan siklus sel (Satyanarayana *et al.*, 2004; Song *et al.*, 2010). Menurut McHugh & Gil (2018) erosi telomer terjadi akibat *DNA polymerase* tidak mampu mensintesis DNA tanpa *template* sehingga telomer memendek secara progresif dalam setiap siklus sel. Meskipun kadang kala senesen pada sel normal diupayakan untuk dihindari,

akan tetapi senesen sangat bermanfaat untuk membatasi pertumbuhan sel kanker, seperti penelitian Fleury *et al.* (2019) yang melaporkan bahwa induksi senesen pada sel lini kanker ovarium dapat dilakukan melalui interaksi jaras inhibitor PARP dan p53.

Beberapa penelitian yang mengkaji terkait efek pestisida terhadap senesen mulai banyak dilakukan. Foucault *et al.* (2021) menyatakan bahwa paparan pestisida (etil klorpirifos, dimetoat, diazinon, iprodion, imazalil, maneb, dan mankozeb) menggunakan dosis rendah, sedang (standar), dan tinggi menyebabkan peningkatan yang signifikan terhadap persentase sel yang mengalami senesen pada MSC. Paparan pestisida juga mempengaruhi kondisi sel yaitu pemendekan telomer, hipometilasi DNA, dan meningkatkan kerusakan DNA (Kahl *et al.*, 2018). Barnes *et al.* (2019) menyatakan bahwa penuaan sel dimediasi oleh disfungsi telomer dan mengarah pada berbagai penyakit terkait usia serta

menyatakan bahwa disfungsi telomer memicu sel senesen memproduksi progerin. Progerin adalah protein yang terlibat dalam gangguan percepatan penuaan disebut sindrom progeria Hutchinson-Gilford. Pada kultur *in vitro* fibroblas manusia normal menunjukkan ada keterkaitan antara pemeliharaan panjang telomer dan ekspresi progerin. Pada sel normal, paparan sinyal intrinsik dan ekstrinsik menginduksi senesen. Karakteristik sel senesen ditunjukkan dari adanya peningkatan aktivitas metabolik seperti peningkatan pergantian protein, perkembangan *senescence-associated secretory-phenotype* (SASP), peningkatan aktivitas lisosom (*SA-beta-galaktosidase*), dan ukuran sel.

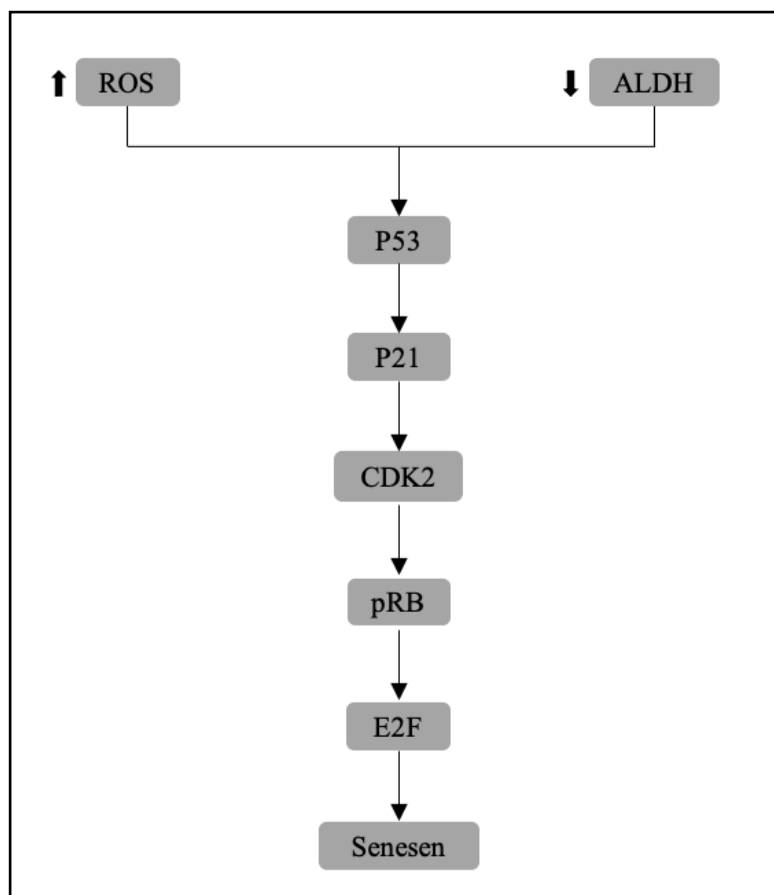
Selain melalui aktivasi onkogen, induksi senesen oleh pestisida pada sel disebabkan karena pestisida menyebabkan pemendekan telomer pada leukosit. Beberapa jenis pestisida juga menyebabkan pemendekan telomer pada leukosit (Andreotti *et al.*, 2015). Diazinon, butilat, asam 2,4-diklorofenoksiasetat, malation, dan alaklor secara signifikan menyebabkan telomer memendek (Andreotti *et al.*, 2015). Telomer pendek menjadi salah satu penyebab senesen pada sel yang sudah tua.

Jaras senesen lain diaktivasi oleh penurunan produksi dan aktifitas enzim ALDH. Paparan pestisida terhadap MSC menurunkan produksi dan aktivitas enzim ALDH sehingga kadar ROS meningkat (Foucault *et al.*, 2021). ALDH merupakan enzim yang berfungsi untuk menetralkan senyawa toksik golongan aldehid (Vasiliou *et al.*, 2004). Aldehid memiliki sifat yang reaktif dan elektrofilik sehingga ketika berikatan dengan protein, DNA, dan RNA dapat

menyebabkan kerusakan DNA maupun RNA, inaktivasi enzim hingga kematian sel (Jacobs & Marnett, 2010). Aldehid terbentuk karena lipid peroksidase, yaitu kontak antara lipid dengan senyawa radikal yang menyebabkan perubahan struktur pada lipid (Shaw & Jayatilake, 1987) Enzim ALDH diekspresikan oleh gen ALDH2 (Singh *et al.*, 2013).

Hochane *et al.* (2017) melaporkan bahwa pestisida organofosfat menginduksi peningkatan produksi ROS pada MSC senesen. Peningkatan ROS memicu DDR (*DNA damage response*) pada MSC (Boulestreau *et al.*, 2020). Respons tersebut mengaktifkan jaras yaitu p53/p21 (Collado *et al.*, 2007; Mchugh & Gil, 2018; Boulestreau *et al.*, 2020; Kumari & Jat, 2021). Berdasarkan Kumari & Jat (2021), Senesen yang diakibatkan oleh penumpukan ROS diaktifkan melalui jaras p53/p21. Aktivasi p53 kemudian juga mengaktifkan p21 (Kumari & Jat, 2021). Jaras p21 menghambat CDK2 yang berefek pula pada penghambatan pRB (Kumari & Jat, 2021). pRB yang dihambat mencegah sel kembali masuk ke siklus sel yang mengakibatkan senesen melalui inaktivasi E2F (Boulestreau *et al.*, 2020; Kumari & Jat, 2021) (Gambar 3.).

Hasil dari ulasan di atas menyatakan bahwa paparan pestisida pada MSC dapat memicu senesen. Paparan pestisida pada MSC menyebabkan konsentrasi ROS dalam sel meningkat dan aktivitas ALDH menurun. Hal tersebut menyebabkan aktivasi p53, lalu p21, dan CDK2. aktivasi CDK2 selanjutnya mengaktifkan pRB, lalu E2F kemudian menginduksi senesen (Gambar 3.).



Gambar 3. Jaras senesen yang disebabkan oleh paparan pestisida. Paparan pestisida pada sel punca mesenkim menyebabkan penumpukan ROS dan penurunan aktivitas ALDH, aktivasi p53 selanjutnya p21 yang mengakibatkan adanya mekanisme penghambatan pada CDK2, pRB dan E2F (Boulestreau *et al.*, 2020; Kumari & Jat, 2021).

Pestisida merupakan senyawa kimia toksik yang digunakan untuk mengontrol hama. Pemakaian pestisida di lingkup pertanian di Indonesia perlu lebih dikontrol karena berdasarkan ulasan kami, residu pestisida kerap kali ditemukan pada produk pertanian dan makanan yang telah dimasak. Akumulasi residu pestisida tersebut menyebabkan masalah kesehatan seperti kerusakan organ misalnya hepar dan saraf hingga menyebabkan penurunan fungsi organ secara umum akibat penuaan dini. Oleh karena itu, ke depan untuk membantu mengurangi efek pestisida pada organisme diperlukan cara alternatif yang ramah lingkungan untuk mengontrol hama dan cara tersebut juga dapat diterapkan oleh para petani.

Mekanisme Pestisida Menginduksi Senesen pada MSCs

MSC merupakan sekelompok sel yang bersifat multipoten sehingga dapat diisolasi, dikulturkan serta berdiferensiasi menjadi jaringan mesodermal (Caplan, 2017). MSC

dapat diisolasi dari sumsum tulang belakang (Kern *et al.*, 2006), tali pusar (Lee *et al.*, 2004; Kern *et al.*, 2006), jaringan adiposa (Kern *et al.*, 2006; Al-Jezani *et al.*, 2019), jaringan dan organ seperti jantung (Beltrami *et al.*, 2003), usus (Lanzoni *et al.*, 2009), serta kelenjar ludah (Rotter *et al.*, 2008). Peran dari MSC adalah sebagai calon sel baru untuk mengganti jika ada sel rusak atau sel yang tidak normal (Tanabe, 2014). Oleh karena peran tersebut, MSC menjadi salah satu potensi pengobatan beberapa penyakit seperti, diabetes (Domínguez-Bendala *et al.*, 2012), stroke (Marei *et al.*, 2018), Parkinson (Parmar *et al.*, 2020), dan kanker (Zhang *et al.*, 2017)

Beberapa penelitian melaporkan keterkaitan antara pestisida dengan senesen antara lain melalui kultur *in vitro* pada MSCs seperti dalam penelitian Hochane *et al.* (2017), Leveque *et al.* (2019), dan Foucault *et al.* (2021). Ketiga jurnal tersebut memaparkan 7 jenis pestisida yang sama yaitu etil klorpirifos, dimetoat, diazinon, iprodion, imazalil, maneb, dan mankozeb (Tabel 1.). Ketiga penelitian

tersebut juga memaparkan campuran pestisida pada MSCs dengan dosis dan waktu paparan yang sama berdasarkan perhitungan hNDI (*high nutritional daily intake*), ADI dan 3 kali ADI sebagai kontrol positif dengan waktu paparan 21 hari (Tabel 1.).

Perbedaan dari penelitian yang telah dilakukan oleh Hochane *et al.* (2017), Leveque *et al.* (2019) dan Foucault *et al.* (2021) adalah perbedaan parameter. Hochane *et al.* (2017) paparan pestisida pada MSCs menyebabkan MSCs senesen dan diferensiasi MSCs menjadi jaringan adiposa yang menjadi tumor (tumorigenik) jika sel tersebut diimplantasi ke mencit. Penelitian Hochane *et al.* (2017) menjelaskan bahwa adiposa yang berasal dari MSCs terpapar pestisida berbahaya jika diimplantasi karena memiliki sifat tumorigenik. Penjabaran tersebut dapat menjadi acuan bahwa manusia yang telah lama terpapar pestisida sebaiknya tidak direkomendasikan menjadi donor jaringan atau organ karena resiko sel yang donorkan memiliki sifat tumorigenik. Leveque *et al.* (2019) menyatakan bahwa paparan pestisida pada MSCs menginduksi senesen. Hasil penelitian tersebut menyebutkan bahwa pada MSCs yang mengalami senesen memiliki ciri-ciri yang ditemukan pada sel yang mengalami *aging* yaitu perubahan senyawa penanda metabolisme MDH1, GOT, SIRT3, perubahan modulasi sel T dan jumlah sitokin yang berlimpah. Hasil dari penelitian Leveque *et al.* (2019) tersebut dapat dijadikan sebagai penanda tambahan untuk menunjukkan bahwa sel tersebut mengalami senesen untuk penelitian-penelitian selanjutnya. Foucault *et al.* (2021) mengaitkan fenomena *myelodysplastic* yang terjadi pada orang yang terpapar pestisida dalam jangka waktu yang lama dengan hasil penelitiannya setelah memaparkan MSCs dengan pestisida. Hasil yang didapatkan dari penelitian tersebut sama dengan gangguan fisiologis yang ada pada orang yang mengidap *myelodysplastic*. Kombinasi dari penelitian Hochane *et al.* (2017), Leveque *et al.* (2019), dan Foucault *et al.* (2021) kemudian mengarah pada fenomena *myelodysplastic* merupakan efek patofisiologis dari senesen yang diinduksi oleh pestisida. Sel-sel yang ada pada penderita *myelodysplastic* telah berdiferensiasi menjadi adiposa dan bersifat tumorigenik jika diimplan.

Simpulan

Penggunaan pestisida pada produk pertanian dan perkebunan dapat menyebabkan efek negatif terhadap semua organisme antara lain induksi senesen dini. Ulasan ini telah mengungkap fakta berdasar hasil analisis metadata VOS *viewer* tentang paparan pestisida *in vitro* pada sel punca terutama pada MSCs yang menginduksi senesen. Jaras induksi senesen tersebut yakni peningkatan ROS dan penurunan aktivitas ALDH yang merupakan enzim yang berfungsi untuk menetralkan senyawa toksik seperti berbagai jenis pestisida yang telah teakumulasi di dalam tubuh. Kondisi tersebut menginisiasi aktivasi p53 dan p21 yang kemudian akan menyebabkan hambatan pada CDK2 dan pRB, sehingga mengakibatkan tercegahnya sel kembali masuk ke siklus sel dan terjadi senesen melalui inaktivasi E2F. Jika kondisi paparan pestisida pada organisme dilakukan dalam jangka panjang tidak menutup kemungkinan bahwa akan terjadi komplikasi patologis dan tumorigenesis di kemudian hari. Oleh karena itu, penggunaan pestisida sesuai dosis harus lebih diperketat dan juga diminimalisir dengan menggunakan bahan alami atau agen hayati.

Daftar Pustaka

- Akter, R., Pervin, M. A., Jahan, H., Rakhi, S. F., Reza, A. H. M. M., & Hossain, Z. (2020). Toxic effects of an organophosphate pesticide, envoy 50 SC on the histopathological, hematological, and brain acetylcholinesterase activities in stinging catfish (*Heteropneustes fossilis*). *The Journal of Basic and Applied Zoology* 81(47): 1-14.
- Alengebawy, A., Abdelkhalek, S. T., Qureshi, S. R., & Wang, M.-Q. (2021). Heavy metals and pesticides toxicity in agricultural soil and plants: Ecological risks and human health implications. *Toxics* 9(42): 1-33.
- Al-Jabi, S. W. (2017). Global research trends in West Nile virus from 1943 to 2016: A bibliometric analysis. *Globalization and Health* 13(55): 1-9.
- Al-Jezani, N., Cho, R., Masson, A. O., Lenehan, B., Krawetz, R., & Lyons, F. G. (2019). Isolation and characterization of an adult stem cell population from Human epidural fat. *Stem Cells International* 2019: 1–12.

- Amilia, E., Joy, B., & Sunardi, S. (2016). Residu pestisida pada tanaman hortikultura (studi kasus di Desa Cihanjuang Rahayu Kecamatan Parongpong Kabupaten Bandung Barat). *Agrikultura* 27(1): 23–29.
- An, Y. (2020). Detection of pesticide residues in soil, water, and food. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* 544(2020): 1–7.
- Andreotti, G., Hoppin, J. A., Hou, L., Koutros, S., Gadalla, S. M., Savage, S. A., Lubin, J., Blair, A., Hoxha, M., Baccarelli, A., Sandler, D., Alavanja, M., & Beane Freeman, L. E. (2015). Pesticide use and relative leukocyte telomere length in the agricultural health study. *PLOS ONE* 10(7): e0133382.
- Ardiwinata, A. N. (2020). Pemanfaatan arang aktif dalam pengendalian residu pestisida di tanah: Prospek dan masalahnya. *Jurnal Sumberdaya Lahan* 14(1): 49–62.
- Badan Pusat Statistik. (2021). *Produksi padi tahun 2021 naik 1,14 persen (angka sementara)*. <https://www.bps.go.id/pressrelease/2021/10/15/1850/produksi-padi-tahun-2021-naik-1-14-persen-angka-sementara-.html>
- Barnes, P. J., Baker, J., & Donnelly, L. E. (2019). Cellular senescence as a mechanism and target in chronic lung diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 200(5): 556–564.
- Beltrami, A. P., Barlucchi, L., Torella, D., Baker, M., Limana, F., Chimenti, S., Kasahara, H., Rota, M., Musso, E., Urbanek, K., Leri, A., Kajstura, J., Nadal-Ginard, B., & Anversa, P. (2003). Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 114(6): 763–776.
- Boulestreau, J., Maumus, M., Rozier, P., Jorgensen, C., & Noël, D. (2020). Mesenchymal stem cell derived extracellular vesicles in aging. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 8(107): 1–9.
- Caplan, A. I. (2017). Mesenchymal stem cells: Time to change the name! *Stem Cells Translational Medicine* 6(6): 1445–1451.
- Collado, M., Blasco, M. A., & Serrano, M. (2007). Cellular senescence in cancer and aging. *Cell* 130(2): 223–233.
- Colle, D., Farina, M., Ceccatelli, S., & Raciti, M. (2018). Paraquat and maneb exposure alters rat neural stem cell proliferation by inducing oxidative stress: New insights on pesticide-induced neurodevelopmental toxicity. *Neurotoxicity Research* 34(4): 820–833.
- Díaz-Resendiz, K. J. G., Ortiz-Lazareno, P. C., Covantes-Rosales, C. E., Trujillo-Lepe, A. M., Toledo-Ibarra, G. A., Ventura-Ramón, G. H., & Girón-Pérez, M. I. (2019). Effect of diazinon, an organophosphate pesticide, on signal transduction and death induction in mononuclear cells of Nile tilapia fish (*Oreochromis niloticus*). *Fish & Shellfish Immunology* 89: 12–17.
- DiBattista, A. M., Sierra, F., & Masliah, E. (2020). NIA workshop on senescence in brain aging and alzheimer’s disease and its related dementias. *GeroScience* 42(2): 389–396.
- Domínguez-Bendala, J., Lanzoni, G., Inverardi, L., & Ricordi, C. (2012). Concise review: Mesenchymal stem cells for diabetes. *Stem Cells Translational Medicine* 1(1): 59–63.
- Fernández, L. (2021). *Top pesticide consuming countries worldwide*. Statista. <https://www.statista.com/statistics/1263069/global-pesticide-use-by-country/>.
- Fitriadi, B. R., & Putri, A. C. (2019). Dampak pplikasi pestisida sipermetrin, deltametrin, klorpirifos dan λ-sihalotrin terhadap kandungan residu pestisida pada biji kakao. *Jurnal Agrosains dan Teknologi* 4(1): 10–18.
- Fleury, H., Malaquin, N., Tu, V., Gilbert, S., Martinez, A., Olivier, M.-A., Sauriol, A., Communal, L., Leclerc-Desaulniers, K., Carmona, E., Provencher, D., Mes-Masson, A.-M., & Rodier, F. (2019). Exploiting interconnected synthetic lethal interactions between PARP inhibition and cancer cell reversible senescence. *Nature Communications* 10(1): 1–15.
- Foucault, A., Ravalet, N., Besombes, J., Picou, F., Gallay, N., Babin, L., Bourgeois, J., Hamard, S., Domenech, J., Loyer, P., Vallet, N., Lejeune, J., Gyan, E., Béné, M. C., Vallette, F., Olivier, C., & Hérault, O. (2021). Low-Dose pesticides alter primary human bone marrow mesenchymal stem/stromal cells through ALDH2 inhibition. *Cancers* 13(22): 5699.
- Harsanti, S. E., Martono, E., Sudibyakto, H. A., & Sugiharto, E. (2015). Residu insektisida klorpirifos dalam tanah dan produk bawang merah *Allium ascalonicum* L, di sentra produksi bawang merah di Kabupaten Bantul, Yogyakarta. *Jurnal Ecolab* 9(1): 26–35.

- Hayflick, L., & Moorhead, P. S. (1961). The serial cultivation of human diploid cell strains. *Experimental Cell Research* 25(3): 585–621.
- Hochane, M., Trichet, V., Pecqueur, C., Avril, P., Oliver, L., Denis, J., Brion, R., Amiaud, J., Pineau, A., Naveilhan, P., Heymann, D., Vallette, F. M., & Olivier, C. (2017). Low-dose pesticide mixture induces senescence in normal mesenchymal stem cells (MSC) and promotes tumorigenic phenotype in premalignant MSC. *Stem Cells* 35(3): 800–811.
- Ilboudo, S., Fouche, E., Rizzati, V., Toé, A. M., Gamet-Payraastre, L., & Guissou, P. I. (2014). In vitro impact of five pesticides alone or in combination on human intestinal cell line Caco-2. *Toxicology Reports* 1: 474–489.
- Jacobs, A. T., & Marnett, L. J. (2010). Systems analysis of protein modification and cellular responses induced by electrophile stress. *Accounts of Chemical Research* 43(5): 673–683.
- Kahl, V. F. S., Dhillon, V., Fenech, M., de Souza, M. R., da Silva, F. N., Marroni, N. A. P., Nunes, E. A., Cerchiaro, G., Pedron, T., Batista, B. L., Cappetta, M., Martínez-López, W., Simon, D., & da Silva, J. (2018). Occupational exposure to pesticides in tobacco fields: The integrated evaluation of nutritional intake and susceptibility on genomic and epigenetic instability. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2018: 1–13.
- Kaur, K. & Kaur, R. (2018). Occupational pesticide exposure, impaired DNA repair, and diseases. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine* 22(2): 74.
- Kementerian Pertanian. (2021). *Keputusan menteri pertanian republik indonesia No. 291/KPTS/SR.330/M/2021 Pemberian nomor pendaftaran dan izin tetap bahan teknis*. http://pvtp.pertanian.go.id/cms2017/wpcontent/uploads/2021/10/599_Kpts_SR.330_M_10_2021-Pemberian-Nomor-Pendaftaran-dan-Izin-Tetap-Bahan-Teknis-Pestisida.pdf.
- Kern, S., Eichler, H., Stoeve, J., Klüter, H., & Bieback, K. (2006). Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells* 24(5): 1294–1301.
- Kuilman, T., Michaloglou, C., Mooi, W. J., & Peeper, D. S. (2010). The essence of senescence. *Genes & Development* 24: 2463–2479.
- Kumari, R., & Jat, P. (2021). Mechanisms of cellular senescence: Cell cycle arrest and senescence associated secretory phenotype. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 9: 1–24.
- Lanzoni, G., Alviano, F., Marchionni, C., Bonsi, L., Costa, R., Foroni, L., Roda, G., Belluzzi, A., Caponi, A., Ricci, F., Luigi Tazzari, P., Pagliaro, P., Rizzo, R., Lanza, F., Roberto Baricordi, O., Pasquinelli, G., Roda, E., & Paolo Bagnara, G. (2009). Isolation of stem cell populations with trophic and immunoregulatory functions from human intestinal tissues: Potential for cell therapy in inflammatory bowel disease. *Cytotherapy* 11(8): 1020–1031.
- Lee, O. K., Kuo, T. K., Chen, W.-M., Lee, K.-D., Hsieh, S.-L., & Chen, T.-H. (2004). Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Blood* 103(5): 1669–1675.
- Leveque, X., Hochane, M., Geraldo, F., Dumont, S., Gratas, C., Oliver, L., Gaignier, C., Trichet, V., Layrolle, P., Heymann, D., Herault, O., Vallette, F. M., & Olivier, C. (2019). Low-dose pesticide mixture induces accelerated mesenchymal stem cell aging in vitro. *Stem Cells* 37(8): 1083–1094.
- Marei, H. E., Hasan, A., Rizzi, R., Althani, A., Afifi, N., Cenciarelli, C., Caceci, T., & Shuaib, A. (2018). Potential of stem cell-based therapy for ischemic stroke. *Frontiers in Neurology* 9: 34.
- McHugh, D., & Gil, J. (2018). Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. *Journal of Cell Biology* 217(1): 65–77.
- Mo, J., Xia, Y., Ning, Z., Wade, T. J., & Mumford, J. L. (2009). Elevated Human Telomerase Reverse Transcriptase Gene Expression in Blood Cells Associated with Chronic Arsenic Exposure in Inner Mongolia, China. *Environmental Health Perspectives* 117(3): 354–360.
- Moser, V. C., Phillips, P. M., & McDaniel, K. L. (2015). Assessment of biochemical and behavioral effects of carbaryl and methomyl in Brown-Norway rats from preweaning to senescence. *Toxicology* 331: 1–13.

- Nining, E., Nazli, R. S. S., Mas'ud, Z. A., Machfud, & Sobir. (2019). Profil residu insektisida organofosfat di kawasan produksi bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) Kabupaten Brebes Jawa Tengah. *Journal of Natural Resources and Environmental Management* 9(4): 999–1009.
- Nugroho, B. Y. H., Wulandari, S. Y., & Ridlo, A. (2015). Analisis residu pestisida organofosfat di Perairan Mlonggo Kabupaten Jepara. *Journal of Oceanography* 4(3): 541–544.
- Papaconstantinou, J. (2019). The role of signaling pathways of inflammation and oxidative stress in development of senescence and aging phenotypes in cardiovascular disease. *Cells* 8(11): 1383.
- Parmar, M., Grealish, S., & Henchcliffe, C. (2020). The future of stem cell therapies for Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience* 21(2): 103–115.
- Pignolo, R. J., Law, S. F., & Chandra, A. (2021). Bone Aging, Cellular Senescence, and Osteoporosis. *JBMR Plus* 5(4): e10488.
- Pratama, D. A. O., Aulia, Z., Aulanni'am, A., & Permata, F. S. (2019). The study of organophosphate (diazinon) toxicity toward liver histopathology and malondialdehyde (MDA) serum levels on rats (*Rattus norvegicus*). *Veterinary Biomedical and Clinical Journal* 1(2): 15–23.
- Rackova, L., Mach, M., & Brnoliakova, Z. (2021). An update in toxicology of ageing. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 84: 103611.
- Raggi, C., & Berardi, A. C. (2012). Mesenchymal stem cells, aging and regenerative medicine. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal* 2(3): 239–242.
- Ranjbar-Sahraei, B., & Negenborn, R. R. (2017). *Research positioning and trend identification: A data-analytics toolbox*. <http://aida.tudelft.nl/toolbox/aida-booklet>.
- Rotter, N., Oder, J., Schlenke, P., Lindner, U., Böhrnsen, F., Kramer, J., Rohwedel, J., Huss, R., Brandau, S., Wollenberg, B., & Lang, S. (2008). Isolation and characterization of adult stem cells from human salivary glands. *Stem Cells and Development* 17(3): 509–518.
- Saftrina, F., Sari, R. P., & Sutarto. (2018). Pengaruh paparan pestisida pada masa kehamilan terhadap perkembangan anak. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung* 2(1): 63–67.
- Salama, R., Sadaie, M., Hoare, M., & Narita, M. (2014). Cellular senescence and its effector programs. *Genes & Development* 28(2): 99–114.
- Sandoval-Herrera, N., Mena, F., Espinoza, M., & Romero, A. (2019). Neurotoxicity of organophosphate pesticides could reduce the ability of fish to escape predation under low doses of exposure. *Scientific Reports* 9(1): 10530.
- Santos, C., Fragoeiro, S., Oliveira, H., & Phillips, A. (2006). Response of *Vitis vinifera* L. plants inoculated with *Phaeoacremonium angustius* and *Phaeoconiella chlamydospora* to thiabendazole, resveratrol and sodium arsenite. *Scientia Horticulturae* 107(2): 131–136.
- Satyanarayana, A., Manns, M. P., & Rudolph, K. L. (2004). Telomeres and telomerase: A dual role in hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 40(2): 276–283.
- Shaw, S., & Jayatilleke, E. (1987). Acetaldehyde-mediated hepatic lipid peroxidation: Role of superoxide and ferritin. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 143(3): 984–990.
- Silva Kahl, V. F., Hilário Garcia, A. L., de Souza, M. R., Dalberto, D., Bento De Oliveira, A. F., & Da Silva, J. (2019). Biomarkers of early effects for occupational exposure. In *Occupational Stress: Risk Factors, Prevention and Management Strategies*. Scopus.
- Singh, S., Brocker, C., Koppaka, V., Ying, C., Jackson, B., Matsumoto, A., Thompson, D. C., & Vasiliou, V. (2013). Aldehyde dehydrogenases in cellular responses to oxidative/electrophilic stress. *Free Radical Biology & Medicine* 56: 89–101.
- Song, Z., Von Figura, G., Liu, Y., Kraus, J. M., Torrice, C., Dillon, P., Rudolph-Watabe, M., Ju, Z., Kestler, H. A., Sanoff, H., & Lenhard Rudolph, K. (2010). Lifestyle impacts on the aging-associated expression of biomarkers of DNA damage and telomere dysfunction in human blood: Measuring the influence of lifestyle on aging. *Aging Cell* 9(4): 607–615.
- Sumiati, A., & Julianto, R. P. D. (2017). Analisis residu pestisida pada jeruk manis di Kecamatan Dau, Malang. *Buana Sains* 17(1): 19–24

- Sun, N., Youle, R. J., & Finkel, T. (2016). The mitochondrial basis of aging. *Molecular Cell* 61(5): 654–666.
- Takubo, K., Nakamura, K.-I., Izumiyama, N., Furugori, E., Sawabe, M., Arai, T., Esaki, Y., Mafune, K.-I., Kammori, M., Fujiwara, M., Kato, M., Oshimura, M., & Sasajima, K. (2000). Telomere shortening with aging in human liver. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 55(11): 533–536.
- Tanabe, S. (2014). Role of mesenchymal stem cells in cell life and their signaling. *World Journal of Stem Cells* 6(1): 24-32.
- Téllez-Bañuelos, M. C., González-Ochoa, S., Ortiz-Lazareno, P. C., Rosas-Gonzalez, V. C., Gómez-Villela, J., & Haramati, J. (2019). Low-dose endosulfan inhibits proliferation and induces senescence and pro-inflammatory cytokine production in human lymphocytes, preferentially impacting cytotoxic cells. *Journal of Immunotoxicology* 16(1): 173–181.
- Vasiliou, V., Pappa, A., & Estey, T. (2004). Role of human aldehyde dehydrogenases in endobiotic and xenobiotic metabolism. *Drug Metabolism Reviews* 36(2): 279–299.
- Wariki, W. C., Siahaan, R., & Rumondor, M. (2015). Analisis kualitatif residu pestisida profenofos pada tanaman tomat di Kecamatan Langowan Barat Sulawesi Utara. *Jurnal Ilmiah Sains* 15(1): 48-51.
- Zaenab, Z. (2018). Identifikasi residu pestisida chlorpyrifos dalam sayuran sawi hijau (*Brassica rapa* var. *Parachinensis* L.) di pasar terong Kota Makassar. *Media Kesehatan Politeknik Kesehatan Makassar*, 11(2): 52-59.
- Zaganas, I., Kapetanaki, S., Mastorodemos, V., Kanavouras, K., Colosio, C., Wilks, M. F., & Tsatsakis, A. M. (2013). Linking pesticide exposure and dementia: What is the evidence? *Toxicology* 307(2013): 3–11.
- Zhang, C.-L., Huang, T., Wu, B.-L., He, W.-X., & Liu, D. (2017). Stem cells in cancer therapy: Opportunities and challenges. *Oncotarget* 8(43): 75756–75766.