

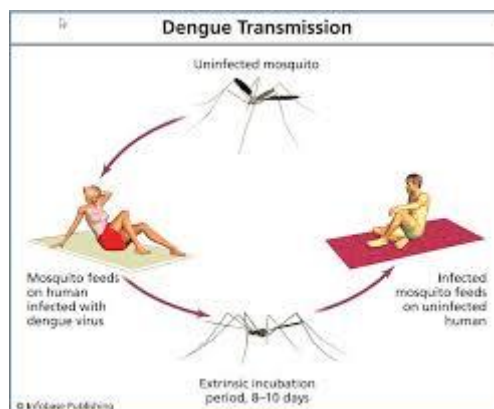
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Demam Berdarah Dengue

Demam berdarah dengue adalah penyakit yang disebabkan oleh virus dengue³⁶. Penyakit ini ditularkan oleh nyamuk yang disebabkan oleh salah satu dari empat macam virus dengue (DENV-1, -2, -3, dan -4). Infeksi dengue pada satu serotipe memberikan kekebalan terhadap serotipe seumur hidup, tetapi tidak memberikan kekebalan jangka panjang terhadap serotipe lain. Hal ini menyebabkan seseorang bisa terinfeksi sebanyak empat kali, sekali dengan masing-masing serotipe³⁷.

Penularan penyakit dari inang manusia ke nyamuk membutuhkan banyak faktor biologis. Dalam kondisi alami, nyamuk yang rentan hanya dapat tertular infeksi dengue setelah mengigit manusia yang sudah terinfeksi. Ketika darah viremic masuk ke lambung nyamuk, virus ekstraseluler berikatan dengan reseptor yang tidak terdefinisi pada sel permukaan epitel lambung. Virus dapat menginfeksi dan mereplikasi di dalam sel epitel lambung kemudian disebar ke dalam hemocoel (rongga di mana hemolymph beredar, bagian dari sistem sirkulasi terbuka invertebrata), virus dapat menyebar dan menginfeksi jaringan sekunder, termasuk kelenjar ludah. Virus dapat ditularkan ke host yang baru melalui air liur nyamuk yang terinfeksi³⁸.



Gambar 2.1 Penularan penyakit DBD³⁹

B. Nyamuk *Aedes aegypti*

Nyamuk *Aedes aegypti* adalah vektor utama penyebab demam berdarah. Virus-virus tersebut ditularkan ke manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes* betina yang infeksi⁴⁰.

Taksonomi *Aedes aegypti* dari Pylum Artropoda, Class Hexapoda/insectisida, Subclass Pteryota, Ordo Diptera, Subordo Nematocera, Family Culicidae, Subfamily Culicinae, genus *Aedes*, dan spesies *Aedes aegypti*⁴¹.

1. Morfologi

a. Telur

Nyamuk aedes betina dapat menghasilkan telur sebanyak 50-120 butir dalam sekali reproduksi dengan panjang 0,80mm dan berat 0,0010-0,015m⁴²⁻⁴⁴. Bentuk telur oval dan berwarna hitam disertai garis-garis pada kulit akibat dari oksidasi dan tampak ornamen seperti anyaman pada dinding telur^{45,46}. Telur aedes dapat bertahan di kondisi lingkungan yang lembap dan hangat dan akan menetas setelah 48 jam. Pada kondisi lingkungan yang kering telur dapat bertahan 7 hari-8 bulan^{43,44,46,47}. Tempat perindukan telur biasanya di tempat penampungan air seperti pot bunga, ban bekas, dll⁴³.

Nyamuk bertelur pada siang hari di dalam air yang mengandung bahan organik. Sekitar tiga hari setelah makan darah, nyamuk meletakkan telurnya di dalam wadah tepat di atas garis air. Telur diletakkan selama beberapa hari, tahan terhadap pengeringan dan dapat bertahan selama enam bulan atau lebih. *Aedes aegypti* menyukai tempat yang tidak memiliki sistem air leding, dan memerlukan wadah penyimpanan air untuk bertelur. Telur *Aedes aegypti* mampu bertahan dalam pengeringan dalam waktu yang lama, hal ini menyebabkan telur dapat dengan mudah menyebar ke lokasi baru⁴².

b. Larva

Wadah air buatan atau alami (wadah penyimpanan air, pot bunga, ban bekas,) yang ada di dalam atau dekat dengan tempat di mana manusia hidup adalah habitat larva yang ideal untuk nyamuk *Aedes*⁴².

Larva nyamuk *Aedes* terbentuk dari kepala, toraks dan abdomen disertai sifon yang menampakkan ekor seperti bercabang^{45,48}. Larva dapat tumbuh dan berkembang selama 5-8 hari dengan empat tingkatan instar. Kepadatan larva, ketersediaan makanan dan suhu lingkungan juga dapat mempengaruhi perkembangan larva⁴³. Larva instar I terdapat tubuh dan lubang pernapasan sifon yang belum tampak jelas sepanjang 1-2mm⁴⁸⁻⁵⁰ dan pada tahap ini larva melakukan pengelupasan kulit sebanyak 3 kali. Proses larva instar I menuju instar II membutuhkan waktu 1 hari. Larva instar II belum memiliki tubuh yang jelas dan terdapat sifon kecoklatan dengan panjang 2,5-3,9 mm dan membutuhkan waktu kurang lebih 2 hari untuk ke tahap instar III. Larva instar III sudah dapat terlihat tubuh dan sifon yang berwarna kecoklatan dengan panjang 4-5mm dan kurang lebih butuh 2 hari untuk ke tahap larva instar IV. Pada tingkatan larva instar IV terdapat sepasang mata dan antena dengan panjang 5-7 mm, terdapat sifon di segmen ke-8 yang memiliki sepasang ventral tuft dilengkapi pectin dan pada segmen 8-21 terdapat comb scale berbentuk trisula dan berduri membutuhkan waktu 2-3 hari menjadi pupa^{49,50}.

c. Pupa

Pupa nyamuk *Aedes* berbentuk pendek dan memiliki dua bagian tubuh yaitu kepala dan toraks yang menyatu serta terdapat sepasang lubang napas tubuler kecil dan panjang⁴⁵. Pupa hidup di air dan tidak makan hingga tiba untuk berubah menjadi nyamuk dewasa muda⁵¹⁻⁵³. Proses ini membutuhkan waktu kurang lebih 2 hari. Pada proses ini terjadi pembentukan sayap, kaki, dan alat kelamin nyamuk dan lalu keluar dari kulit kepompong dan meninggalkan air^{47,51-53}.

d. Nyamuk Aedes Dewasa

Aedes aegypti adalah nyamuk kecil, gelap, memiliki tubuh berwarna hitam dengan bercak putih di badan, kaki dan torak seperti bentuk bulan sabit⁵³. Nyamuk ini menggigit di dalam ruangan terutama menggigit manusia. Nyamuk *Aedes aegypti* bisa menggigit orang tanpa diperhatikan karena biasanya nyamuk ini mendekat dari belakang dan menggigit tubuh bagian pergelangan kaki dan siku⁴². Nyamuk jantan dewasa dan betina memakan nektar tanaman; tetapi, nyamuk betina membutuhkan darah untuk menghasilkan telur, dan sangat aktif di siang hari. *Aedes* dewasa memiliki sifat antropofilik. Terdapat sebuah probosis, dua palpus dan dua antena serta di bagian punun aedes tampak garis lyre dengan dua garis lengkung dan dua garis lurus berwarna putih. Pada anterior kaki di bagian femur kaki terdapat garis-garis putih memanjang^{45,54}. Pada nyamuk jantan dewasa membutuhkan pakan nektar dari bunga dan memiliki antena berbulu lebat sedangkan nyamuk betina lebih membutuhkan darah manusia atau hewan untuk proses pematangan telur setelah kawin dan memiliki antena berbulu tipis^{47,53}. Jarak terbang nyamuk dewasa kurang lebih 100 m dan menyukai tempat gelap⁵³.

2. Siklus hidup

Seluruh siklus imatur atau akuatik (yaitu, dari telur hingga dewasa) dapat terjadi hanya dalam 7-8 hari. Rentang hidup nyamuk dewasa adalah sekitar tiga minggu. Lokasi produksi telur berada dalam atau dekat dengan rumah tangga. *Aedes aegypti* tidak tetap hidup selama musim dingin di panggung telur di iklim yang lebih dingin. *Aedes aegypti* biasa menggigit terutama pada siang hari. Spesies ini aktif sekitar dua jam setelah matahari terbit dan beberapa jam sebelum matahari terbenam, namun dapat pula menggigit di malam hari di daerah yang cukup terang. *Aedes aegypti* lebih suka menggigit orang tetapi juga dapat menggigit anjing dan hewan peliharaan lain, dan kebanyakan mamalia⁴².

Nyamuk aedes mengalami metamorfosis sempurna dari telur-larva-pupa-nyamuk dewasa. Telur menetas menjadi larva dan berkembang menjadi pupa selama 5-8 ari dan membutuhkan waktu 2-3 hari dibutuhkan pupa untuk berkembang menjadi dewasa dan mempunyai sayap dan kemudian terbang⁴². Nyamuk aedes dewasa dapat bertahan sekitar 3-4 minggu⁴³. Nyamuk aedes betina biasa mencari makan dengan menghisap darah manusia terutama di pagi hari selama beberapa jam setelah matahari terbit sekitar pukul 09.00-10.00 dan sore hari selama beberapa jam sebelum gelap 16.00-17.00 dan sepanjang malam 18.00-05.50. untuk mematkan telur dan mengenyangkan perut dalam siklus gonotropik^{43,50,55}. Nyamuk aedes betina biasa meletakkan telur di kontainer tempat penampungan air, pot, dan kemudian telur menetas sesuai dengan lingkungan kelembapannya⁴².

3. Distribusi

Spesies ini dapat bertahan hidup sepanjang tahun di iklim tropis dan subtropis⁴². Nyamuk aedes dewasa berkembang biak dan menyukai tempat gelap dan lembab yang tersembunyi di dalam rumah maupun di luar rumah yang berdekatan dengan tempat perkembangbiakannya⁴². Nyamuk aedes menyukai tempat yang terlindung dari sinar matahari^{50,56}. Nyamuk aedes suka berkembang biak pada penampungan air yang bersih dan tidak berhubungan langsung dengan tanah^{53,57}.

C. Pengendalian Vektor

Pengendalian vektor merupakan kegiatan pencegahan untuk mengurangi jumlah populasi vektor aedes agar tidak beresiko terjadi penularan penyakit tular vektor yang beresiko bagi masyarakat di suatu wilayah⁵⁸.

Metode pengendalian vektor dilakukan secara terpadu dengan berbagai macam baik secara kimia dan non-kimia⁵⁸. Pengendalian vektor non kimia baik secara fisik dan biologis yaitu dengan melakukan 3M menguras bak mandi seminggu sekali, menutup tempat penampung air dan mengubur barang-barang yang bisa berpotensi

menjadi tempat air tergenang⁵³ selain itu juga dapat dilakukan dengan penggunaan kelambu, dan penggunaan predator larva⁵⁸. Beberapa agent biologi yaitu bakteri, predator dan bakteri seperti ikan cupang, gabus, dll⁵⁰. Pengendalian vektor secara kimia dapat dilakukan dengan cara fogging, IRS, dan kelambu berinsektisida. Penggunaan insektisida larvasida juga memiliki tingkat toksisitas rendah sehingga tidak menimbulkan bau, rasa dan warna air⁶⁰. Pengendalian vektor secara kimiawi kebanyakan menggunakan insektisida golongan *organofosfat*, *orghanochlorine*, *carbamat*, dan *pyretroid*. Golongan insektisida tersebut digunakan dalam produk racun nyamuk bakar, elektrik, aerosol, dll. Aplikasi bentuk lainnya juga dalam bentuk penyemprotan di rumah-rumah penduduk⁶¹.

D. Insektisida Piretroid

Insektisida merupakan zat kimia, mikroorganisme, virus dan bahan lain yang memiliki sifat beracun untuk membasmi dan mencegah serangga yang dapat merusak dan memberi efek penyakit terhadap kelangsungan hidup manusia^{62,63}.

a. Sifat Umum

Piretroid merupakan golongan insektisida dengan senyawa sintesis yang memiliki struktur kimia mirip pyretrins. Pyretrin merupakan insektisida nabati yang dihasilkan dari ekstrak bunga *Chrysanthemu*^{64,65}. Kelemahan pyretrin yaitu tidak mampu bertahan lama di bawah sinar matahari, berbeda dengan piretroid yang mampu bertahan beberapa hari bahkan beberapa bulan di tempat yang kurang mendapat sinar matahari^{66,67}. Piretroid adalah racun saraf. Senyawa ini berikatan dengan protein gen VGSC sel saraf. Saluran Natrium bergerbang-voltase ini, pada kondisi normal, membuka untuk mengirim impuls saraf dan menutup untuk memutus impuls saraf. Ikatan molekul piretroid pada protein gerbang VGSC menyebabkan fungsi 'membuka dan menutup' terganggu sehingga impuls saraf menjadi kontinyu. Serangga menjadi tremor dan terjadi inkoordinasi gerak, dan mati⁶⁸.

Sintesis piretroid berpengaruh besar terhadap dunia insektisida, karena senyawa baru ini memiliki ciri khas: (a) kerja cepat (*knockdown* dan *fushing*), (b) bersifat repelen, (c) dosis aplikasi rendah, (d) toksisitas pada mamalia rendah, (e) tidak berbau, (f) bersifat non-residual (produk generasi pertama), (g) bersifat residual jangka panjang (produk generasi kedua dan berikutnya,) (h) kelarutan di air rendah, dan (i) toksik terhadap ikan⁶⁸.

b. Cypermethrin

Cypermethrin larut pada metanol dan aseton⁶⁹. Sipermetrin termasuk piretroid tipe II dengan sifat-sifat: koefisien suhu positif, menghambat fungsi saraf pusat, tidak terjadi pelepasan berulang, dan menghambat Ca-Mg-ATPase yang menyebabkan konvulsi, hiperaktif, dan merangsang kontraksi tungkai metatoraks. Senyawa ini bersifat racun kontak dan racun perut⁷⁰. Penggunaannya sangat luas di seluruh dunia, mencakup bidang pertanian, peternakan dan kesehatan. Sipermetrin 0,05% juga digunakan untuk pengendalian rayap, serangga perusak kayu, nyamuk, lalat dan lipas. Merek dagang sipermetrin 0,05% di Indonesia adalah Ciplus[®] 50EC, Cymperator[®] 40WP, dll⁶⁸.

E. Resistensi *Aedes aegypti*

Resistensi adalah kemampuan populasi untuk bertahan hidup terhadap suatu dosis insektisida dalam keadaan normal dapat membunuh spesies vektor tersebut^{60,71}. Resistensi memiliki beberapa jenis yaitu resistensi tunggal, resistensi ganda, dan resistensi silang⁶³. Beberapa negara dengan endemisitas DBD dilaporkan adanya resistensi vektor *Aedes aegypti* terhadap insektisida golongan pyrethroids sintetik cypermethrin adalah Brazil²⁸, Vietnam²⁹, dan Thailand³⁰. Resistensi vektor *Aedes aegypti* terhadap cypermethrin di Indonesia juga telah dilaporkan. *Aedes aegypti* resisten terhadap cypermethrin di Cimahi³¹, Kalimantan Selatan³², dan Kota Semarang³³⁻³⁴.

a. Proses terjadinya resistensi

Resistensi insektisida pada populasi vektor merupakan fenomena evolusi yang disebabkan oleh perilaku, pengindraan, dan faktor fisiologis pada

metabolisme insektisida, kurang potensial, yang tidak diserap oleh nyamuk resisten⁶⁵. Resistensi dapat terjadi secara cepat atau lambat dalam rentan waktu tertentu dan frekuensi penggunaan insektisida, penggunaan insektisida sejenis secara terus-menerus, efek sisa yang lama, biologi spesies vektor serta penggunaan bahan aktif dan formulasi yang sama menjadi faktor pendukung adanya resistensi⁷².

b. Mekanisme resistensi

Mekanisme terjadinya resistensi digolongkan pada tiga kategori, yaitu

a. Mekanisme Biokimiawi

1. Resistensi enzimatik

Resistensi ini berubungan dengan fungsi enzimatik yang terjadi di tubuh vektor memiliki kemampuan untuk mengurai molekul insektisida menjadi molekul lain yang tidak toksik^{73,74}. Mekanisme tersebut dapat menghambat kematian vektor karena untuk menimbulkan efek racun molekul insektisida harus berinteraksi dengan molekul target dalam tubuh vektor⁵⁹. Detoksifikasi insektisida terjadi pada spesies vektor karena terjadi peningkatan populasi yang memiliki enzim pengurai molekul insektisida⁷⁵.

2. Resistensi gen-kdr

Knock down resistant terjadi karena adanya serangkaian gen yang bermutasi pada ion natrium, situs target piretroid dan senyawa organoklorin dan resistensi pada insektisida⁶⁵. Mekanisme kdr terjadi pada tingkat syaraf dengan cara menurunkan sensitifitas syaraf terhadap toksikan^{72,74}.

b. Mekanisme fisiologis

Resistensi fisiologis terjadi karena daya penyerap serangga melambat dan tidak menghambat kematian⁷⁶. Perbedaan kecepatan pengangkutan insektisida ke bagian badan yang penting⁷⁷. Pada membran kutikula terjadi penurunan laju penetrasi dengan mengurangi jumlah ikatan sasaran dan peningkatan eliminasi⁷⁵.

c. Mekanisme perilaku

Perubahan perilaku vektor setelah terpapar insektisida seperti nyamuk tidak lagi hinggap di area yang telah disemprot dengan insektisida⁷⁸. Perilaku ini terjadi karena perubahan habitat yang kemudian dipertahankan oleh generasi berikutnya sehingga dapat terhindar dari efek insektisida⁷⁹. Perilaku menghindari serangga yang cepat, dan lincah menyebabkan insektisida tidak mampu masuk ke tubuh serangga⁶³ juga menjadi salah satu pengaruh dari insektisida yang telah dikenali vektor⁷⁹.

d. Mekanisme genetik

1. Voltage-gated Sodium Channel (VGSC)

Voltage-gated Sodium Channel banyak ditemukan di beberapa organisme makhluk hidup. Peran penting VGSC adalah sebagai inisiasi dan propagasi pada sel saraf dan sel yang mendapat rangsangan⁸⁰. Salah satu peran penting VGSC lainnya adalah mengatur fisiologis untuk mengirim impuls depolarisasi dengan cepat ke seluruh jaringan dan sel. Proses ini mempengaruhi proses koordinasi sistem penggerak terhadap kognisi⁸¹.

2. Gen *Cytochrome P450 Monooxygenase/Oxidase* (CYP450)

Gen ini disebut juga CYP450 oksidase. gen CYP450 memiliki jumlah hingga 164 pada nyamuk *Aedes aegypti*. gen ini bisa dideteksi di berbagai jaringan tubuh serangga. CYP450 memiliki peran sebagai detoksifikasi metabolik paparan kimia lingkungan internal seperti hormon, asam lemak dan steroid, serta eksternal seperti insektisida dan toksin herbal. Aktivitas CYP450 tertinggi terjadi pada usus, jaringan lemak tubuh, dan tubula malphigi. Aktivitas CYP450 berupa reaksi mengikat molekul oksigen dan menerima elektron dari NADPH, membentuk ikatan atom oksigen dengan substrat dan menghasilkan air⁸².

c. Faktor yang berhubungan

Perkembangan resistensi serangga di pengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya adalah tingkat paparan insektisida . Hal ini dipengaruhi oleh pengawasan dan koordinasi penggunaan insektisida yang kurang baik⁸³. Resistensi vektor disebabkan oleh beberapa faktor:

1. Faktor genetik

Peningkatan metabolisme insektisida dan perubahan tempat induksi sensitivitas merupakan faktor resistensi genetik vektor⁸⁴. Proses resistensi dapat terjadi akibat adanya gen pembawa sifat resisten. Semakin banyak pembawa gen resisten maka terjadinya resistensi akan semakin cepat pada populasi tersebut. Apabila individu memiliki sifat gen pembawa resisten lebih dominan maka peningkatan perkembangan resisten menjadi lebih daripada gen tersebut resesif⁸⁵.

2. Faktor biologi-ekologi⁷⁵

Kecepatan perkembangbiakan serangga yang resisten pada insektisida akan berpengaruh pada kecepatan perkembangan proses kejadian resistensi. Jumlah keturunan yang dihasilkan serangga resisten yang banyak menyebabkan peningkatan resistensi lebih cepat dibandingkan dengan keturunan yang sedikit. Keterlibatan serangga yang masih peka ke dalam populasi serangga yang mengalami resistensi juga dapat menghambat proses resistensi. Hal ini pula dapat menyebabkan populasi serangga resisten akibat interaksi antar gen pembawa dan bukan pembawa.

3. Faktor operasional

a. Paparan insektisida

Insektisida kimia yang digunakan secara terus-menerus dapat meningkatkan terjadinya resistensi dibandingkan dengan penggunaan insektisida secara bergantian^{78,80}. Penggunaan dosis yang cukup tinggi juga dapat meningkatkan proses terjadinya resistensi. Hal Ini dilihat dari serangga memiliki kemampuan untuk detoksifikasi insektisida.

b. Spesies vektor

Populasi spesies vektor yang telah resisten mengalami perkembangan melalui seleksi generasi akibat paparan insektisida pada spesies vektor tersebut⁷⁵. Beberapa faktor yang mempengaruhi resistensi vektor yaitu gen spesifik, operasional, dan biologis⁸⁴.

c. Lama penggunaan insektisida

Resistensi vektor terhadap insektisida dapat dipengaruhi oleh penggunaan jenis insektisida yang sama dan terus-menerus dalam waktu yang lama. Periode penggunaan insektisida maksimal 2-3 tahun dalam 4-6 kali⁶³. Paparan insektisida yang terjadi secara terus-menerus dapat merangsang perubahan gen pada tubuh larva sehingga menyebabkan gen menjadi resisten⁶³.

d. Frekuensi penggunaan

Penggunaan insektisida diharapkan dapat memiliki keefektifan yang tinggi, namun penggunaan insektisida secara berulang menyebabkan populasi menjadi resisten dan menyebabkan gangguan kesehatan pada manusia⁷⁹.

e. Cara aplikasi/formulasi

Aplikasi insektisida dengan metode penyemprotan residual memiliki peluang yang cukup besar dalam meningkatkan populasi serangga menjadi resisten. Tahap penyemprotan residual meningkatkan kontak antara vektor dengan bahan aktif menjadi lebih tinggi⁷⁹.

F. Uji Resistensi Nyamuk terhadap Insektisida

Metode penentuan status resistensi nyamuk terhadap insektisida yang paling banyak digunakan adalah kontak langsung standar WHO. Prinsip metode kontak langsung standar WHO adalah pemajanan insektisida pada nyamuk yang diuji selama 60 menit disertai observasi jumlah nyamuk pingsan tiap 5 menit. Sebanyak 150 ekor nyamuk dewasa umur 3 – 5 hari ditempatkan dalam enam tabung, yang terdiri dari 5 tabung uji dan 1 tabung kontrol. Nyamuk dikontakkan dengan

impregnated paper (kertas yang dicelup) dengan bahan aktif insektisida tertentu, dalam tabung percobaan. Pasca kontak, nyamuk ditempatkan dalam ruang pemulihan (*holding*) selama 24 jam. Temperatur dan kelembaban udara selama pengujian dan pemulihan dijaga pada kisaran $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ dan $80\%\pm 10\%$. Keberadaan tabung kontrol untuk konfirmasi pengaruh lingkungan terhadap hasil pengujian⁸⁶. Status resistensi ditetapkan dengan kriteria pada konsentrasi standart kematian nyamuk $\geq 98\%$ (rentan), 90-97% toleran dan $< 90\%$ dikatakan resisten. Pada konsentrasi 5x kematian nyamuk sebanyak $\geq 98\%$ (resisten rendah), $< 98\%$ (resistensi sedang-tinggi). Pada konsentrasi 10x kematian nyamuk sebanyak $\geq 98\%$ (resistensi sedang), $< 98\%$ (resistensi tinggi)³⁵.

