

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Aedes aegypti dan *Aedes albopictus* merupakan vektor dari berbagai penyakit, salah satunya infeksi dengue. Terdapat sekitar 50 sampai 100 juta penyakit akibat infeksi virus setiap tahunnya di dunia. Infeksi dengue diklasifikasikan sebagai infeksi virus yang ditularkan oleh nyamuk terpenting di dunia oleh *World Health Organization* (WHO) akibat permasalahan global yang ditimbulkannya, termasuk permasalahan ekonomi dalam sistem kesehatan masyarakat.^{1,2}

Pada tahun 2020, *Case Fatality Rate* (CFR) dan *Incidence Rate* (IR) infeksi dengue di Indonesia mencapai 0,69% dan 39,99/100.000 dengan kasus berjumlah 108.500 dan kasus kematian berjumlah 749. Lima provinsi dengan kasus tertinggi adalah Jawa Barat, Bali, Jawa Timur, Lampung, dan Nusa Tenggara Timur dengan kasus berjumlah 22.825, 11.964, 8.567, 6.372, dan 5.968 kasus.³

Pengendalian penyakit infeksi dengue terutama sangat tergantung pada pengendalian populasi nyamuk *Aedes aegypti*. Program pengendalian vektor dengue di kawasan Asia Tenggara secara umum masih tergolong rendah keberhasilannya.² Upaya yang dilakukan oleh pemerintah dalam menanggulangi kasus infeksi dengue yaitu dengan program Pengendalian Vektor Terpadu (PVT), yang terbagi menjadi metode fisik, agen biotik dan kimia.⁴ Sedangkan menurut *World Health Organization* (WHO), pengendalian populasi nyamuk *Aedes* dilakukan dengan cara manajemen lingkungan, manajemen secara biologis, dan kimiawi. Pengendalian nyamuk *Aedes* dengan manajemen lingkungan dilakukan dengan modifikasi lingkungan, manipulasi dan perubahan perilaku manusia. Kontrol biologis dilakukan dengan memanfaatkan organisme yang bersifat predator dan organisme yang menghasilkan toksin seperti bakteri yang memproduksi endotoksin (*Bacillus thuringiensis serotype H-14/Bt.H-14*), ikan pemakan jentik (*Gambusia affinis* dan *Poecilia reticulata*) dan cyclopods. Kontrol secara kimiawi dilakukan dengan penyemprotan zat kimia seperti insektisida.⁴

Insektisida yang digunakan untuk mengendalikan populasi nyamuk *Aedes* dewasa digolongkan menjadi 4 kelas utama, yaitu piretroid, organofosfat, karbamat, dan organoklorin. Piretroid dan organofosfat merupakan jenis terbanyak yang digunakan untuk mengendalikan populasi vektor di seluruh dunia.⁵ Deltametrin, sipermetrin, siflutrin, lambdasialotrin, permetrin, alfa-sipermetrin, piretrum, bifentrin, d-fenotrin, z-sipermetrin, dan etofenprox merupakan jenis piretroid terbanyak yang digunakan di dunia. Deltametrin, permetrin, alfa-sipermetrin, siflutrin dan lambdasialotrin merupakan jenis piretroid terbanyak yang digunakan dalam menekan populasi *Aedes aegypti* di Asia Tenggara, terutama Malaysia, Indonesia, dan Singapura.^{4,6,7,8}

Pemilihan jenis insektisida yang digunakan masyarakat dipengaruhi oleh berbagai faktor, yaitu ketersediaan produk di pasaran, tingkat efektifitas produk dalam membunuh vektor, pengetahuan masyarakat, jenis bahan aktif, harga dan intensitas promosi produk insektisida tersebut. Ada beberapa metode penggunaan insektisida rumah tangga, antara lain dengan disemprot (*aerosol*), pengasapan (*fogging*), insektisida elektrik, insektisida bakar, insektisida *lotion/repellent*, cairan insektisida, serbuk, dan fumigan rumah tangga.⁹

Pengendalian vektor secara kimiawi masih menjadi cara utama dalam memberantas populasi nyamuk di seluruh dunia. Namun, penggunaan beberapa jenis insektisida sudah tidak menjadi pilihan yang efektif dalam mengendalikan penyakit berbasis vektor.¹⁰ Nyamuk tersebut sudah mengalami resistensi akibat penggunaan insektisida dalam jangka waktu yang lama. Selain itu, ada beberapa faktor lain yang menyebabkan terjadinya resistensi pada populasi nyamuk, yaitu faktor genetik, bioekologi, dan operasional. Faktor genetik meliputi frekuensi, jumlah, dan dominansi alel resisten. Faktor bioekologi antara lain perilaku, jumlah generasi per tahun, keperidian atau besarnya kemampuan serangga dalam bereproduksi, mobilitas, dan migrasi vektor. Faktor operasional antara lain jenis dan mekanisme insektisida yang digunakan, jenis-jenis insektisida yang sudah digunakan, dosis, frekuensi dan cara penggunaan, jumlah aplikasi dan stadium sasaran, bentuk formulasi insektisida yang digunakan, dan lain-lain.¹¹

Status resistensi merupakan kondisi yang menunjukkan tingkat kemampuan suatu populasi vektor dan binatang pembawa penyakit untuk bertahan hidup terhadap suatu dosis insektisida yang pada keadaan normal dapat membunuh populasi vektor dan binatang pembawa penyakit tersebut.¹¹ Populasi vektor dikatakan resisten terhadap suatu insektisida apabila vektor tersebut tidak dapat dibunuh oleh dosis standar atau vektor tersebut berhasil menghindari kontak dengan insektisida melalui beberapa fenomena evolusi.² Terjadinya resistensi terhadap insektisida dapat memunculkan permasalahan karena serangga yang telah resisten akan bereproduksi dan menimbulkan mutasi genetik yang menurunkan keturunan yang resisten juga, dan pada akhirnya hal ini menyebabkan peningkatan perbandingan vektor resisten dalam populasi.¹²

Dua mekanisme utama yang menyebabkan terjadinya resistensi insektisida pada nyamuk, yaitu secara *target-site* dan metabolik. Sedangkan beberapa mekanisme lain terjadinya resistensi adalah melalui *physical barrier* seperti penebalan kutikula nyamuk untuk mengurangi penetrasi insektisida, dan melalui *behavioral resistance* dengan cara perubahan perilaku nyamuk terhadap insektisida.¹³ Resistensi metabolik terutama disebabkan oleh tiga enzim, yaitu *cytochrome P450s*, esterase, dan glutathione *S*-transferase.¹⁴ Sedangkan resistensi secara *target-site* terjadi akibat kegagalan insektisida untuk menempel pada situs targetnya akibat perubahan yang terjadi pada struktur atau ketidakmampuan insektisida dalam mencapai situs target.¹⁵ Salah satu mutasi utama pada resistensi *target-site* adalah *knockdown resistance (kdr)* yang menyebabkan terjadinya resistensi terhadap insektisida piretroid.¹⁴

Resistensi insektisida bisa diukur melalui uji laboratorium dengan berbagai cara, dengan prinsip membandingkan respon terhadap insektisida tertentu antara populasi uji dengan populasi rentan. Metode deteksi resistensi insektisida yang sudah digunakan adalah dengan WHO *Susceptibility Test* dan CDC *Bottle Bioassay*. Selain itu ada juga pengujian secara biokimia untuk mengidentifikasi aktifitas enzim yang terkait dengan mekanisme resistensi, dan metode genetika molekuler untuk mendeteksi keberadaan gen resisten dan memastikan kejadian mutasi genetik.¹⁶

Pada WHO *susceptibility test* dan CDC *bottle bioassay*, vektor dikatakan resisten terhadap insektisida apabila kematian nyamuk pada saat diberi insektisida dibawah 90%. Apabila kematian nyamuk 99-100% maka nyamuk tersebut masuk ke dalam kategori rentan terhadap insektisida, dan apabila kematian nyamuk 90-98% dinyatakan terduga resisten.¹⁶ Untuk mendeteksi mutasi gen *kdr* pada nyamuk, dilakukan pemeriksaan dengan *polymerase chain reaction* (PCR) yang bekerja dengan mengamplifikasi DNA. Metode PCR akan mendeteksi mutasi DNA pada *Ae. aegypti* dan *Ae. albopictus* dengan ditemukannya mutasi gen *voltage-gated sodium channel* (VGSC).¹⁷

Piretroid termasuk kedalam kelompok insektisida sintetis piretrin. Piretrin merupakan ester dari asam *cyclopropane carboxylic* yang umumnya ditemukan pada bunga krisantemum. Piretroid merupakan suatu neurotoksin yang memodifikasi fungsi normal dari saraf serangga dan berinteraksi dengan gen *Voltage-Sensitive Sodium Channel* (Vssc) dengan cara mendepolarisasi neuron, melumpuhkan dan membunuh serangga.¹⁸ Piretroid bekerja pada *voltage-gated sodium channel* (VGSC) yang berada di membran saraf nyamuk. Pada saat menempel pada kanal yang terbuka, piretroid mencegah penutupan kanal sehingga terjadi perpanjangan potensial aksi dan menyebabkan kelumpuhan yang cepat pada serangga, yang dikenal sebagai *knockdown* dan akhirnya mati.¹⁹

Insektisida piretroid sudah digunakan secara meluas di seluruh dunia sejak sekitar tahun 1980 karena efektivitasnya yang tinggi dan toksisitas yang cukup rendah dibandingkan dengan insektisida lain. Saat ini, piretroid menjadi salah satu insektisida yang berperan penting di dunia yang dibuktikan dengan persentasenya di pangsa pasar insektisida dunia yaitu sekitar 38% pada tahun 2015.²⁰ Maraknya penggunaan piretroid pada insektisida rumah tangga komersil di Indonesia didasarkan atas Pedoman Penggunaan Insektisida dalam Pengendalian Vektor yang dikeluarkan oleh Kemenkes RI tahun 2012, yang menyatakan bahwa piretroid merupakan golongan insektisida yang tingkat bahayanya cenderung rendah.²¹ Sebuah penelitian di Kota Magelang pada tahun 2021 menunjukkan 25,67% rumah tangga menggunakan insektisida golongan piretroid.²² Penelitian di Jakarta Selatan pada tahun 2015 menunjukkan penggunaan insektisida golongan piretroid yaitu

cypermethrin 0,35% berbentuk aerosol menjadi pilihan utama dalam membasmi vektor dengue.²³

Penelitian yang dilakukan di Bali oleh Hamid *et al* pada tahun 2017 menyatakan bahwa angka mortalitas *Ae. aegypti* kurang dari 90% dengan tingkat resistensi tertinggi yang diamati terhadap insektisida golongan piretroid yaitu permetrin 0,75%. Analisis *kdr* pada gen VGSC menunjukkan adanya hubungan mutasi gen S989P dan V1016G dengan kejadian resistensi terhadap permetrin 0,75%.²⁴ Penelitian lain di Papua Nugini pada tahun 2019 oleh Demok *et al* juga menemukan terdapat resistensi nyamuk *Ae. aegypti* terhadap insektisida piretroid yang cukup tinggi pada Kota Madang dan Port Moresby. Sedangkan pada sampel nyamuk *Ae. albopictus* tidak ditemukan mutasi *Vssc* yang berkaitan dengan resistensi piretroid.²⁵ Selain itu, penelitian di Jakarta menunjukkan mutasi poin pada gen V1016G menunjukkan angka yang tinggi, baik pada kejadian resistensi dan *susceptible*.²⁶ Penelitian serupa yang dilakukan di Medan pada tahun 2018 oleh Sunaryo *et al* menunjukkan angka kematian populasi nyamuk *Ae. aegypti* di atas 80% terhadap *cypermethrin* 0,05%, yang berarti nyamuk tersebut tergolong rentan atau *susceptible*.²⁷ Penelitian lain di Laos oleh Marcombe *et al* pada tahun 2019 mendeteksi mutasi *kdr* V1016G dan F1534C pada 1076 *Ae. aegypti* betina yang diuji secara *real-time* PCR.¹⁰ Penelitian di Kamerun Djiappi-Tchamen *et al* pada tahun 2020 menunjukkan populasi *Ae. albopictus* rentan terhadap *permethrin* 0,75% dan *deltamethrin* 0,05%, sedangkan *Ae. aegypti* mengalami resistensi.²⁸

Hingga saat ini, kejadian resistensi insektisida piretroid pada nyamuk *Ae. aegypti* dan *Ae. albopictus* sudah banyak diteliti, mulai dari faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya resistensi tersebut, seperti penggunaan insektisida dalam jangka waktu yang lama, tidak tepatnya kadar atau dosis insektisida yang digunakan, penggunaan insektisida dalam rumah tangga, dan beberapa faktor lainnya. Selain itu, bagaimana mekanisme terjadinya resistensi, dan mendeteksi resistensi insektisida piretroid pada nyamuk vektor dengue *Ae. aegypti* dan *Ae. albopictus*. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk membuat studi literatur yang berjudul Deteksi Resistensi Insektisida Piretroid dan Mutasi Gen *kdr* pada Nyamuk Vektor Dengue *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*.

Studi literatur ini akan berfokus pada pencarian mengenai status resistensi insektisida piretroid terhadap nyamuk *Ae. aegypti* dan *Ae. albopictus*. Pada akhir literatur akan dijabarkan mengenai status resistensi insektisida piretroid terhadap nyamuk *Ae. aegypti* dan *Ae. albopictus* terutama pada *knockdown resistance (kdr)*, pertanyaan penelitian yang perlu diteliti lebih lanjut, keterbatasan penelitian, serta informasi lainnya yang dirasa perlu untuk disampaikan. Kriteria literatur yang akan *direview* akan dijelaskan pada bab berikutnya. Diharapkan pada masa yang akan datang, dapat diketahui dengan jelas mengenai status resistensi insektisida piretroid terhadap nyamuk vektor dengue *Ae. aegypti* dan *Ae. albopictus* dan ditemukan langkah lain yang efektif dalam menanggulangi populasi nyamuk *Ae. aegypti* dan *Ae. albopictus*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan masalah yang telah diuraikan diatas, maka rumusan masalah dari studi literatur ini adalah: “Bagaimana kajian kasus-kasus resistensi insektisida piretroid berdasarkan deteksi secara *bioassay* dan mutasi gen *kdr* pada nyamuk vektor dengue *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari studi literatur ini adalah mengumpulkan dan menganalisis artikel yang berhubungan dengan resistensi insektisida piretroid berdasarkan deteksi secara *bioassay* dan mutasi gen *kdr* pada nyamuk vektor dengue *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk mendeteksi status resistensi insektisida piretroid berdasarkan *bioassay* test pada nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* sebagai vektor dengue

- b. Untuk mengetahui jenis insektisida piretroid yang menyebabkan terjadinya resistensi pada nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* sebagai vektor dengue
- c. Untuk mendeteksi status resistensi insektisida piretroid pada nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* sebagai vektor dengue secara molekular pada gen *kdr* (*target-site mutation*)

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Memberikan sumbangan ilmu pengetahuan mengenai resistensi insektisida piretroid berdasarkan deteksi secara *bioassay* dan mutasi gen *kdr* pada nyamuk vektor dengue *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*

1.4.2. Bagi Institusi

Menjadi sumber referensi bagi peneliti yang tertarik untuk meneliti tentang resistensi insektisida piretroid berdasarkan deteksi secara *bioassay* dan mutasi gen *kdr* pada nyamuk vektor dengue *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*

1.4.3. Bagi Masyarakat

Memberikan informasi mengenai resistensi insektisida piretroid berdasarkan deteksi secara *bioassay* dan mutasi gen *kdr* pada nyamuk vektor dengue *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* dan memberi acuan bagi masyarakat dalam membasmi vektor nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*