

Pengendalian Vektor Virus Dengue dengan Metode Release of Insect Carrying Dominant Lethal (RIDL)

Josua Tumpal Halomoan¹, Jhons Fatriyadi Suwandi²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue dengan manifestasi klinis demam, nyeri otot dan/atau nyeri sendi yang disertai leucopenia, ruam, limfadenopati, trombositopenia, dan diathesis hemoragik. Pada DBD terjadi perembesan plasma yang ditandai dengan hemokonsentrasi (peningkatan hematokrit) atau penumpukan cairan di rongga tubuh. DBD tersebar di wilayah Asia Tenggara, Pasifik Barat dan Karibia. Indonesia merupakan wilayah endemis dengan sebaran di seluruh tanah air. Penyakit ini masih merupakan masalah kesehatan masyarakat yang utama di Indonesia. Pada tiga tahun terakhir (2008-2010) jumlah rata-rata kasus dilaporkan sebanyak 150.822 kasus dengan rata-rata kematian 1.321 kematian. Situasi kasus DBD tahun 2011 sampai dengan Juni 2011 dilaporkan sebanyak 16.612 orang dengan kematian sebanyak 142 orang. Penularan infeksi virus dengue terjadi melalui vektor nyamuk, yaitu *Aedes aegypti*. Spesies lain seperti *Aedes albopictus*, *Aedes polynesisensis*, dan *Aedes scutellaris* dianggap sebagai vektor sekunder. Pengendalian DBD terutama bertujuan untuk memutus rantai penyebarannya dengan melakukan pengendalian vektor. Pengendalian vektor telah dilakukan dengan berbagai metode, yaitu manajemen lingkungan, pengendalian secara kimiawi, dan pengendalian secara biologis. Dalam beberapa tahun terakhir, telah dikembangkan strategi terbaru untuk mengendalikan vektor virus DBD, khususnya untuk spesies *Aedes aegypti*. Metode ini memanfaatkan rekayasa genetika untuk menghasilkan nyamuk yang memiliki gen letal dominan. Rekayasa terbaru ini disebut *Release of Insects Carrying Dominant Lethal* (RIDL).

Kata Kunci: demam berdarah dengue, vektor, virus dengue, *Aedes aegypti*, RIDL

Vector Control of Dengue Virus Using Release of Insect Carrying Dominant Lethal (RIDL) Method

Abstract

Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) is an infectious disease caused by dengue virus with clinical manifestations of fever, muscle pain and / or joint pain that is accompanied by leukopenia, rash, lymphadenopathy, thrombocytopenia and hemorrhagic diathesis. In DBD plasma leakage occurs which is characterized by hemoconcentration (hematocrit rise) or a buildup of fluid in the body cavity. Dengue is spread in the region of Southeast Asia, the Western Pacific and the Caribbean. Indonesia is an endemic region with distribution throughout the country. This disease is still a major public health problem in Indonesia. In the last three years (2008-2010) the average number of cases reported as many as 150.822 cases with an average of 1,321 deaths of death. The situation of dengue cases in 2011 up to June 2011 were reported as many as 16 612 people with the death of as many as 142 people. Transmission of dengue virus infection occurs through mosquito vectors, namely *Aedes aegypti*. Other species such as *Aedes albopictus*, *Aedes polynesisensis*, and *Aedes scutellaris* considered as a secondary vector. Control of dengue mainly aims to break the chain of distribution by controlling the mosquito vectors. Vector control has been carried out by various methods, i.e. environmental management, chemical control, and biological control. In recent years, it has developed the latest strategy to control dengue virus vectors, particularly for *Aedes aegypti* species. This method utilizes genetic engineering to produce mosquitoes that have a dominant lethal gene. This latest method called *Release of Insects Carrying Dominant Lethal* (RIDL).

Keywords: dengue hemorrhagic fever, vector, dengue virus, *Aedes aegypti*, RIDL

Korespondensi: Josua Tumpal Halomoan, Alamat Jl. Bumi Manti 1, Perumahan Lily Garden, Bandar Lampung, HP 082178686969, e-mail sinagatoba@gmail.com

Pendahuluan

Hingga saat ini, penyakit akibat virus Dengue masih merupakan masalah kesehatan masyarakat yang utama di Indonesia. Sejak pertama kali kasus Demam Berdarah Dengue (DBD) dilaporkan di Indonesia, yaitu pada tahun 1968 di Jakarta dan Surabaya, jumlah kasus DBD meningkat terus bahkan mulai

mengalami peningkatan tajam sejak tahun 2004. Kasus DBD dilaporkan terbanyak di daerah-daerah dengan tingkat kepadatan penduduk yang tinggi. Angka kejadian/ *Insidens Rate* (IR) tahun 2010 telah mencapai 65,62/100.000 penduduk dengan angka kematian/*Case Fatality Rate* (CFR) 0,87%.Memang kenaikan jumlah kasus DBD

berbanding terbalik dengan angka kematian akibat DBD yang cenderung menurun, namun angka morbiditasnya tetap tinggi.¹

DBD merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus yang termasuk golongan Flaviviridae. Terdapat empat serotipe virus dengue, yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4. Virus Dengue ditransmisikan melalui gigitan nyamuk *Aedes*. Vektor penyebar virus Dengue yang utama adalah nyamuk *Aedes aegypti*. Spesies lain seperti *Aedes albopictus*, *Aedes polynesisensis*, dan *Aedes scutellaris* dianggap sebagai vektor sekunder. Nyamuk *Aedes aegypti* betina yang terinfeksi virus Dengue dapat mentransmisikan virus kepada manusia jika virus telah menginfeksi kelenjar liurnya. Melalui air liur yang mengalir ke dalam luka gigitan nyamuk, virus tersebut memperoleh jalur masuk ke dalam tubuh *host*.^{2,9,11}

Berdasarkan pengetahuan akan siklus hidup dan tempat perindukan nyamuk, berbagai metode pengendalian vektor telah digunakan, antara lain manajemen lingkungan, pengendalian secara kimiawi, dan pengendalian secara biologis. Berdasarkan penelitian WHO, langkah paling efektif untuk mengendalikan vektor adalah melalui manajemen lingkungan. Pengendalian secara kimiawi, dengan insektisida, merupakan program paling populer dalam mengendalikan vektor nyamuk. Pengendalian biologis merupakan upaya pemanfaatan agen biologi untuk pengendalian vektor DBD. Pengendalian biologis memanfaatkan spesies predator larva seperti ikan pemakan jentik, Copepoda (jenis Crustasea dengan ukuran mikro yang mampu memakan larva) atau bakteri BTI.^{2,10,12}

Dalam beberapa tahun terakhir telah dikembangkan strategi terbaru untuk mengendalikan vektor virus DBD, khususnya untuk spesies *Aedes aegypti*. Rekayasa terbaru yang disebut *Release of Insects Carrying Dominant Lethal* (RIDL) ini merupakan derivat teknik sterilisasi serangga klasik (atau sering disebut SIT).³

Isi

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus yang termasuk golongan Flaviviridae. Terdapat empat serotipe virus dengue, yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4. Virus Dengue ditransmisikan melalui gigitan nyamuk *Aedes*.

Masa inkubasi penyakit berkisar antara 5 sampai 8 hari, kemudian timbul demam. Badan Kesehatan Dunia / WHO menetapkan kriteria untuk diagnosis DBD, yaitu demam yang timbulnya tiba-tiba, tinggi, terus menerus dan berakhir selama 2 sampai 7 hari; manifestasi perdarahan, setidaknya tes torniket positif dan manifestasi lain seperti petekie, purpura, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis atau melena; pembesaran hepar; trombositopenia (kurang dari 100.000 sel per mikroliter); dan hemokonsentrasi (peningkatan hematokrit lebih dari 20%).^{2,11,13}

Vektor penyebar virus Dengue yang utama adalah nyamuk *Aedes aegypti*. Spesies lain seperti *Aedes albopictus*, *Aedes polynesisensis*, dan *Aedes scutellaris* dianggap sebagai vektor sekunder. Dalam siklus hidupnya, nyamuk *Aedes aegypti* mengalami metamorfosis sempurna : telur - larva – pupa – dewasa. Stadium telur, larva dan pupa hidup di dalam air, sedangkan stadium dewasa hidup di darat/udara. Nyamuk dewasa betina menghisap darah manusia dan binatang yang diperlukannya untuk pembentukan telur. Tempat perindukannya adalah wadah / tempat penampungan air dengan air yang relatif jernih. Setelah 2 sampai 4 hari telur menetas menjadi larva. Larva kemudian berubah menjadi pupa dan dalam beberapa hari menjadi nyamuk dewasa. Keseluruhan siklus akuatiknya berlangsung selama 7 sampai 8 hari. Nyamuk dewasa dapat bertahan hidup selama 2 sampai 3 minggu. Aktivitas menggigit nyamuk ini umumnya pada siang hari. Nyamuk *Aedes aegypti* betina yang terinfeksi virus Dengue dapat mentransmisikan virus kepada manusia jika virus telah menginfeksi kelenjar liurnya. Melalui air liur yang mengalir ke dalam luka gigitan nyamuk, virus tersebut memperoleh jalur masuk ke dalam tubuh *host*.^{2,4,14}

Obat untuk mengobati penyakit DBD ataupun vaksin untuk pencegahan infeksi virus Dengue belum ada dan masih dalam proses penelitian. Pengendalian DBD ditujukan terutama untuk memutus rantai penyebarannya, yaitu dengan pengendalian vektor. Berdasarkan pengetahuan akan siklus hidup dan tempat perindukan nyamuk, berbagai metode pengendalian vektor telah digunakan, antara lain manajemen lingkungan, pengendalian secara kimiawi, dan

pengendalian secara biologis. Tentunya setiap metode memiliki keunggulan dan kekurangannya. Berdasarkan penelitian WHO, langkah paling efektif untuk mengendalikan vektor adalah melalui manajemen lingkungan. Yang termasuk metode manajemen lingkungan meliputi peningkatan kualitas *supply* air dan penyimpanannya, pengelolaan sampah dan modifikasi benda yang memungkinkan terbentuknya genangan air. Metode ini paling efektif dalam pengendalian vektor namun kurang mencapai sasaran dikarenakan kurangnya kesadaran dan partisipasi masyarakat. Pengendalian secara kimiawi merupakan program paling populer dalam mengendalikan vektor nyamuk. Pengendalian secara kimiawi dengan menggunakan insektisida dalam pemberantasan tempat pembiakan nyamuk merupakan metode yang efisien dan efektif namun memiliki dampak yang kurang baik bagi lingkungan dan masyarakat itu sendiri terkait bahan kimia beracun yang dipergunakan. Pengendalian biologis merupakan upaya pemanfaatan agen biologi untuk pengendalian vektor DBD. Pengendalian biologis memanfaatkan spesies predator larva seperti ikan pemakan jentik, Copepoda (jenis Crustacea dengan ukuran mikro yang mampu memakan larva) atau bakteri BTI (*Bacillus thuringiensis*).^{2,3,15}

Dalam beberapa tahun terakhir telah dikembangkan strategi terbaru untuk mengendalikan vektor virus DBD, khususnya untuk spesies *Aedes aegypt*. Metode ini memanfaatkan rekayasa genetika untuk menghasilkan nyamuk yang memiliki gen letal dominan. Rekayasa terbaru yang disebut *Release of Insects Carrying Dominant Lethal* (RIDL) ini merupakan derivat teknik sterilisasi serangga klasik (atau sering disebut teknik serangga mandul). Teknik Serangga Mandul (TSM) atau *Sterile Insect Technique* (SIT) merupakan metode pengendalian serangga yang spesifik pada spesies tertentu yang melibatkan proses pemeliharaan, sterilisasi dan pelepasan sejumlah besar spesies yang cacat secara genetik. Spesies yang secara genetik steril ini, dilepaskan ke alam bebas untuk kemudian melakukan reproduksi dengan serangga liar pada populasi sasaran. Dengan demikian potensi reproduksi spesies sasaran dapat dikurangi. Bahkan, jika spesies yang steril tersebut dapat dihasilkan dan dilepaskan ke

alam bebas dalam skala besar, maka dapat mencapai eliminasi total dari spesies yang ditujukan.^{5,6}

Sudah lama teknologi SIT dicobakan pada strain nyamuk *Aedes*. Setelah melalui uji coba di lapangan, nyatanya teknologi ini memberikan hasil yang kurang memuaskan dikarenakan populasi nyamuk yang subur dapat dipertahankan pada tingkat yang stabil sekalipun terjadi pengurangan beberapa kali lipat potensi reproduksi rata-rata nyamuk betina. Karena itu tidak memiliki dampak yang signifikan pada populasi target. Berdasarkan teori yang menyatakan bahwa populasi nyamuk dapat diatur terutama oleh *density-dependent effects*, di mana populasi yang sangat subur dipertahankan pada tingkat yang stabil dengan keterbatasan sumber daya, misalnya ketersediaan situs oviposisi atau nutrisi bagi larva, maka dikembangkan suatu hipotesis untuk menghasilkan eliminasi pada tahap yang lebih lanjut di dalam siklus reproduksi nyamuk. Dengan pertimbangan siklus hidup nyamuk, para peneliti menfokuskan perhatian pada larva nyamuk yang mungkin menjadi wadah yang tepat untuk upaya eliminasi populasi target.⁵

Dengan memanfaatkan teknologi rekombinasi DNA, peneliti mampu menghasilkan spesies nyamuk transgen yang memiliki gen letal dominan yang sesuai dengan tujuan RIDL. Sebuah penelitian dikembangkan perusahaan yang berbasis di Inggris, Oxitec Ltd., mampu menghasilkan strain transgenik pertama yang direkayasa untuk membawa gen letal dominan, tidak terkait seks, dan *tetracycline-repressed*. *Tetracycline-repressed* yang dimaksud adalah ekspresi gen letal mampu ditekan dengan ketika telur dibiakkan dalam lingkungan yang kaya akan tetrasiklin. Strain ini membawa gen yang mencegah metamorfosis nyamuk *Aedes aegypti* tepatnya dari tahap larva menuju pupa. Memberikan keuntungan lebih dari sekedar teknologi SIT, yaitu larva yang dibiarkan bertumbuh selama beberapa saat memberikan perlawanan kepada larva yang tidak membawa gen letal tersebut dalam kompetisi perebutan nutrisi, sehingga didapatkan tingkat eliminasi populasi yang lebih besar.^{5,6,7}

Strain yang akhir-akhir ini dikembangkan, yaitu strain *Aedes aegypti* OX513A membawa fitur genetik yang

memaksakan dihasilkan fenotipe nyamuk betina yang tidak dapat terbang. Fenotipe ini secara efektif mematikan karena nyamuk betina yang tidak dapat terbang jelas tidak bisa bereproduksi, mencari *host*, atau menghindari predator alaminya. Yang terpenting, nyamuk ini tidak dapat berfungsi sebagai vektor virus dengue.^{7,8}

Dalam sebuah penelitian untuk menilai efektivitas metode RIDL dengan menggunakan strain OX513A, didapatkan hasil dimana dalam 8 minggu ditemukan hampir seluruh telur hasil reproduksi nyamuk jantan *Aedes aegypt* OX513A dengan nyamuk betina normal membawa gen letal dominan yang diharapkan. Selain terbukti efektif dalam mengendalikan vektor, keuntungan dari teknologi ini, yaitu mempermudah usaha manusia dalam mengidentifikasi tempat pembiakan nyamuk dan juga lebih ramah lingkungan bila dibandingkan dengan penggunaan insektisida. Kelemahan teknologi ini ada pada waktu pelepasan dan jumlah nyamuk jantan yang harus konsisten dalam jumlah besar setiap minggunya. Namun kini dalam perkembangannya, telah dihasilkan prosedur yang mampu memproduksi secara massal nyamuk transgen dalam waktu singkat.^{7,8}

Dengan *incidence rate* kasus DBD yang masih tinggi di Indonesia, dibutuhkan terobosan baru yang mampu meningkatkan efektivitas upaya pengendalian vektor virus Dengue. Teknologi terbaru ini (RIDL) mungkin dapat diaplikasikan kemudian hari di Indonesia. Dikombinasikan dengan metode manajemen lingkungan yang sudah diterapkan saat ini, tentu pengendalian vektor virus Dengue berpotensi menjadi lebih efektif.

Ringkasan

DBD adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue dengan manifestasi klinis demam, nyeri otot dan/atau nyeri sendi yang disertai leucopenia, ruam, limfadenopati, trombositopenia, dan diathesis hemoragik. Pada DBD terjadi perembesan plasma yang ditandai dengan hemokonsentrasi (peningkatan hematokrit) atau penumpukan cairan di rongga tubuh. Penularan infeksi virus dengue terjadi melalui vektor nyamuk, yang terutama adalah nyamuk *Aedes aegypti*. Pengendalian DBD terutama ditujukan untuk

memutus rantai penyebarannya, yaitu dengan pengendalian vektor. Berbagai metode telah digunakan, antara lain manajemen lingkungan, pengendalian secara kimiawi, dan pengendalian secara biologis. Dalam beberapa tahun terakhir telah dikembangkan strategi terbaru, khususnya untuk spesies *Aedes aegypt* yang disebut *Release of Insects Carrying Dominant Lethal* (RIDL). Dengan memanfaatkan teknologi rekombinasi DNA, sebuah penelitian dikembangkan Oxitec Ltd., mampu menghasilkan strain transgenik pertama yang direkayasa untuk membawa gen letal dominan, tidak terkait seks, dan *tetracycline-repressed*. Strain ini membawa gen yang mencegah metamorfosis nyamuk *Aedes aegypti* tepatnya dari tahap larva menuju pupa dan didapatkan hasil tingkat eliminasi populasi yang lebih besar. Strain yang akhir-akhir ini dikembangkan, yaitu strain *Aedes aegypti* OX3604C membawa fitur genetik yang memaksakan dihasilkan fenotipe nyamuk betina yang tidak dapat terbang. Fenotipe ini secara efektif mematikan karena nyamuk betina yang tidak dapat terbang jelas tidak bisa bereproduksi, mencari *host*, atau menghindari predator alaminya sehingga nyamuk ini tidak dapat berfungsi sebagai vektor dengue. Penelitian mengenai efektivitas metode RIDL, dengan strain OX3604C, mendapatkan hasil dimana dalam 8 minggu ditemukan hampir seluruh telur hasil reproduksi nyamuk jantan *Aedes aegypt* OX3604C dengan nyamuk betina normal membawa gen letal dominan yang diharapkan. Hal tersebut membuktikan metode RIDL efektif dalam mengendalikan vektor dan juga lebih ramah lingkungan bila dibandingkan dengan penggunaan insektisida.

Simpulan

Metode RIDL yang memanfaatkan rekayasa genetika terbukti efektif dan lebih ramah lingkungan dalam pengendalian vektor DBD.

Daftar Pustaka

1. Achmadi, Umar F. Manajemen demam berdarah berbasis wilayah. Buletin Jendela Epidemiologi. 2010; 2(1).
2. WHO. Guideline of treatment of Dengue Fever /Dengue Hemorrhagic Fever in Small Hospitals. New Delhi: WHO; 1999.

3. Alphey, Luke. Genetic control of Aedes mosquitoes. *Pathog Global Health*. 2013; 107(4):170-9.
4. Clemons, Al. Aedes aegypti Culturing and Egg Collection. NIH Public Access. 2010; pdb.prot5507.
5. Phuc, Kim H. Late-acting dominant lethal genetic systems and mosquito control. *BioMed Central*. 2007; 5(11):1-11.
6. Valdez, Megan R. Genetic elimination of dengue vector mosquitoes. *Proc Natl Acad Sci*. 2010; 108(12):4772-5.
7. Carvalho, Danilo O. Mass Production of Genetically modified Aedes aegypti for field releases in brazil. *J Vis Exp*. 2014; 83(3579):1-10.
8. Brunnel, B. M. Fitness of transgenic mosquito Aedes aegypti males carrying a dominant lethal genetic system. *PLOS ONE*. 2013; 8(5):1-7.
9. Departemen Kesehatan RI. Pencegahan dan pemberantasan demam berdarah dengue. Jakarta: Dirjen Pengendalian Penyakit Dan Penyehatan Lingkungan; 2010.
10. Departemen Kesehatan RI. Pemberantasan nyamuk penular demam berdarah dengue. Jakarta: Dirjen Pengendalian Penyakit dan Kesehatan; 2010.
11. Suhendro, Nainggolan L, Chen K, Pohan H. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Ed. VI Jilid I. Jakarta: Interna Publishing; 2014.
12. World Health Organization (WHO). Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. Geneva: WHO; 2012.
13. Center for Disease Control and Prevention. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever: Information for Health Care Practitioners. CDC; 2016.
14. Center for Disease Control and Prevention. Dengue: clinical guidance. CDC; 2016.
15. Departemen Kesehatan RI. pemberantasan sarang nyamuk demam berdarah dengue (PSN DBD) oleh juru pemantauan jentik. Jakarta: Depkes RI; 2007.