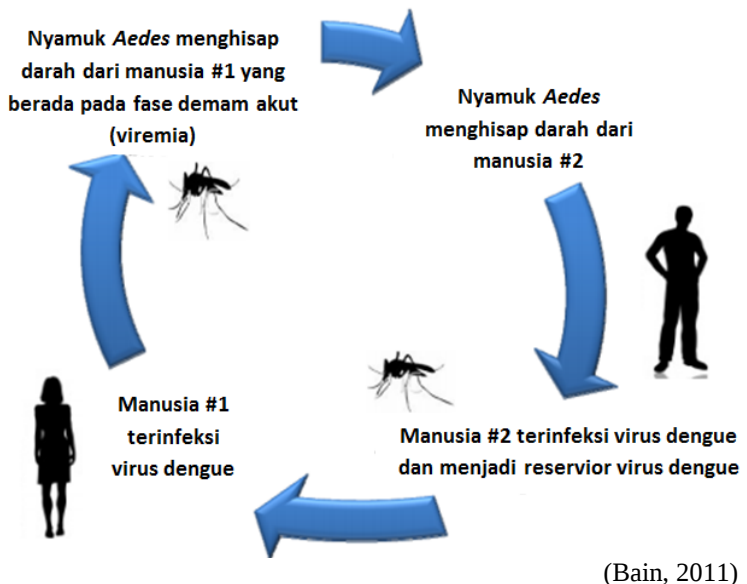


BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Berdarah *Dengue*

DBD merupakan penyakit yang disebabkan karena infeksi virus *Dengue*. Virus *Dengue* termasuk Famili *Flaviviridae*, Genus *flavivirus*. Virus berukuran kecil (50 nm) ini memiliki *single strand* RNA. Virion-nya terdiri dari *nucleocapsid* dengan bentuk kubus simetris dan terbungkus dalam amplop lipoprotein. Genom (rangkainan kromosom) virus *Dengue* terbentuk dari tiga gen protein struktural yaitu *nucleocapsid* atau protein *core*, *membrane-associated* protein dan protein *envelope* serta gen protein non struktural. Virus *Dengue* memiliki empat serotipe yaitu *DENV-1*, *DENV-2*, *DENV-3* dan *DENV-4*. Ketika seseorang terinfeksi oleh salah satu tipe virus ini, maka akan terbentuk sel antibodi memori sehingga tidak akan terinfeksi lagi oleh tipe virus yang sama, namun masih dapat terinfeksi oleh tipe virus yang berbeda. Infeksi kedua oleh virus yang berbeda akan mengarah pada terjadinya *Dengue Shock Syndrome* (DSS) (KEMENKES RI, 2011; Nedjadi dkk., 2015).

Virus *Dengue* termasuk dalam *Arthropod Borne Virus* karena disebarkan oleh vektor arthropoda yaitu nyamuk betina jenis *Aedes*, terutama *Ae. aegypti* dan *Ae. albopictus*. Tubuh manusia adalah *reservoir* utama bagi virus tersebut, meskipun ada beberapa studi yang menunjukkan bahwa monyet dapat terinfeksi oleh virus *Dengue* sehingga dapat berfungsi sebagai *host reservoir*. Penyakit *Dengue* meliputi Demam *Dengue* (DD), Demam Berdarah *Dengue* (DBD) dan *Dengue Shock Syndrome* (DSS). Persebaran virus *Dengue* dimulai ketika nyamuk *Aedes* sp. betina menghisap darah manusia yang terinfeksi virus ini dan kemudian menghisap manusia lain, seperti pada Gambar 1. Nyamuk *Aedes* spp. betina, akan terinfeksi oleh virus *Dengue* setelah menghisap darah dari manusia yang sedang dalam fase demam akut (*viremia*). Setelah 8 – 12 hari, nyamuk akan berpotensi menularkan virus *Dengue* pada hostnya yang lain dan tetap infeksi selama sisa hidupnya. Virus *Dengue* di dalam tubuh nyamuk, ditularkan melalui cairan ludah yang keluar ketika menghisap darah hostnya (Bain, 2011).



Gambar 1. Siklus persebaran virus *Dengue*

Gejala infeksi *Dengue* merupakan penyakit sistemik dan dinamik. Setelah periode inkubasi sekitar 3 – 4 hari, rasa sakit akan mulai terasa dan diikuti oleh tiga fase yaitu demam, kritis dan penyembuhan seperti pada Gambar 2.

a. Fase demam

Pada fase ini pasien akan mengalami demam tinggi secara tiba – tiba. Fase demam akut umumnya terjadi selama 2 – 7 hari dan sering disertai dengan wajah memerah, ruam, pegal – pegal, nyeri sendi, photophobia, nyeri pada mata, *rubeliform exanthema* dan sakit kepala. Beberapa pasien juga mengalami sakit tenggorokan, anorexia, mual dan muntah. Pada tahap awal, fase ini belum bisa digunakan sebagai dasar untuk menentukan gejala ini termasuk demam *Dengue* atau bukan sehingga perlu dilakukan uji lebih lanjut (WHO, 2012).

Selain gejala tersebut beberapa pasien demam *Dengue* juga mengalami pendarahan ringan pada sekitar membran mukosa seperti hidung dan gusi. Pada fase ini, pasien wanita yang berada pada usia matang juga dapat mengalami pendarahan hebat melalui vagina dan saluran pencernaan, meskipun kasus tersebut jarang terjadi. Organ

hati pada pasien yang baru mengalami demam umumnya akan mengalami pembengkakan dan terasa sakit. Tingkat gejala demam *Dengue* pada setiap pasien berbeda – beda tergantung pada kondisi fisik masing – masing (WHO, 2012).

b. Fase kritis

Selama perubahan dari fase demam ke fase non-demam, pasien yang tidak mengalami peningkatan permeabilitas pembuluh kapiler akan langsung sembuh tanpa melalui fase kritis. Sebaliknya, pasien yang mengalami peningkatan permeabilitas pembuluh kapiler akan menunjukkan tanda peringatan yang merupakan tanda awal terjadinya fase kritis. Tanda tersebut yaitu menurunnya suhu tubuh menjadi 37,5 – 38 °C atau kurang yang biasanya terjadi pada hari ke 3 – 8. Pada fase kritis pasien akan mengalami *leucopenia* yang diikuti dengan penurunan jumlah trombosit secara drastis karena pecahnya plasma. Periode klinis pecahnya plasma yaitu sekitar 24 – 48 jam dengan derajat kerusakan yang berbeda – beda pada setiap pasien. Tanda awal dari fase ini juga dapat diketahui dari terjadinya peningkatan hematokrit di atas ambang batas. Peningkatan hematokrit biasanya didahului dengan perubahan tekanan darah dan volume denyut nadi. Peningkatan haemotokrit di atas ambang batas menunjukkan terjadinya kerusakan plasma. Gejala ini dapat diatasi dengan terapi penambahan cairan melalui vena (WHO, 2012).

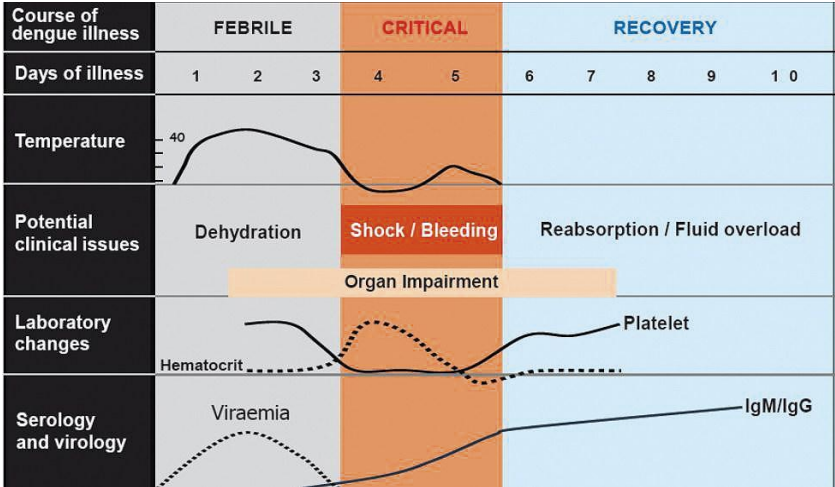
c. Fase penyembuhan

Pasien yang berhasil melalui fase kritis selama 24 – 48 jam, secara perlahan akan mereabsorpsi cairan ekstraseluler dalam 48 – 72 jam. Penyembuhan umumnya ditandai dengan kembalinya nafsu makan, berkurangnya gejala yang berkaitan dengan pencernaan dan status *haemodynamic* stabil. Jumlah sel darah putih mulai meningkat dan kemudian diikuti dengan pemulihan jumlah trombosit. Beberapa gejala yang muncul pada setiap fase dirangkum dalam Tabel 1 (WHO, 2012).

Tabel 1. Gejala Demam Berdarah *Dengue* yang terlihat pada fase demam, kritis dan penyembuhan

No	Fase	Gejala
1	Fase demam	Dehidrasi: demam tinggi yang disebabkan karena gangguan pada saraf
2	Fase kritis	Syok karena pecahnya plasma: pendarahan; rusaknya organ
3	Fase penyembuhan	Hypervolaemia (jika terlalu berlebihan saat terapi penambahan cairan melalui vena) dan edema pernafasan

(WHO, 2012)



(Low, 2016)

Gambar 2. Fase penyakit *Dengue*

2.1.1 Epidemiologi DBD

Penyakit DBD disebarkan melalui gigitan vektor yaitu nyamuk *Aedes* sp. terutama *Ae. aegypti* dan *Ae. albopictus* yang terinfeksi virus *Dengue*. Nyamuk penular *Dengue* ini terdapat hampir di seluruh Indonesia, kecuali di tempat-tempat dengan ketinggian lebih dari 1000 meter di atas permukaan laut. Berbagai serotipe virus *Dengue* endemis di beberapa negara tropis seperti China Selatan, Hainan, Vietnam, Laos, Kamboja, Thailand, Myanmar, India,

Pakistan, Sri Lanka, Indonesia, Filipina, Malaysia dan Singapura. Negara dengan endemisitas rendah yaitu Papua New Guinea, Bangladesh, Nepal, Taiwan dan sebagian besar negara Pasifik. Virus *Dengue* sejak tahun 1981 ditemukan di Queensland, Australia Utara (KEMENKES RI, 2011).

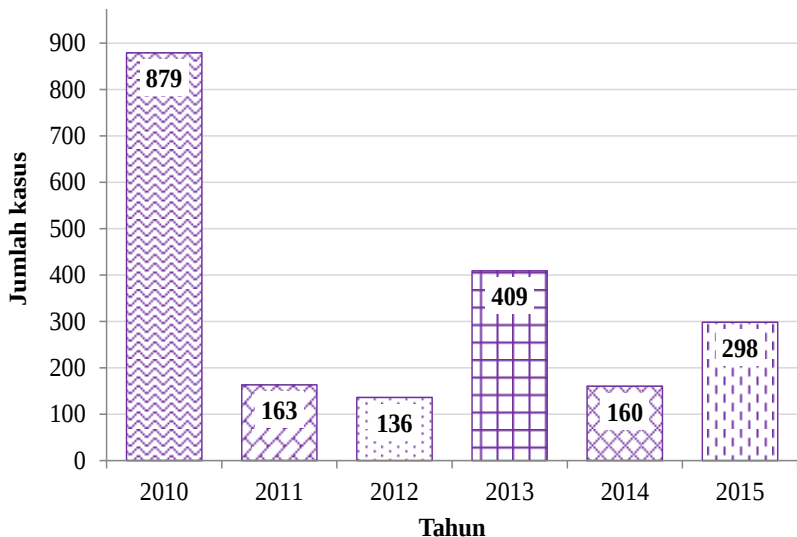
Penyakit DBD merupakan salah satu penyakit yang menjadi masalah kesehatan masyarakat dan endemik di hampir seluruh kabupaten/kota di Indonesia. Sejak ditemukan pertama kali pada tahun 1968 hingga saat ini jumlah kasus DBD dilaporkan meningkat dan penyebarannya semakin meluas mencapai seluruh provinsi di Indonesia (33 provinsi). Penyakit ini seringkali menimbulkan Kejadian Luar Biasa (KLB) di beberapa daerah endemis tinggi DBD. Beberapa tahun terakhir di seluruh dunia terjadi peningkatan sebanyak 30 kali lipat kasus DBD yaitu 390 juta kasus setiap tahun, sedangkan jumlah kasus DBD di Indonesia dilaporkan mengalami kenaikan sebanyak 46 % bila dibandingkan bulan yang sama di tahun 2014, salah satunya di Jawa Timur yaitu 9800 kasus. Seluruhnya terdapat 15 kabupaten/kota yang menyandang status kejadian luar biasa (KLB) dikarenakan jumlah kasus DBD di wilayah tersebut meningkat dua kali lipat dibandingkan dengan bulan yang sama pada tahun sebelumnya (DEPKES RI, 2015; WHO, 2015).

Faktor lingkungan seperti variasi cuaca mempengaruhi persebaran penyakit DBD. Hal tersebut karena peningkatan curah hujan dan penurunan kelembapan relatif berhubungan erat dengan peningkatan jumlah vektor DBD. Berdasarkan penelitian Wongkoon dkk. (2012) jumlah larva *Aedes* sp. meningkat pada musim hujan dibanding dengan musim lain, dengan jumlah larva *Ae. aegypti* lebih tinggi dibanding larva *Ae. albopictus*. Reproduksi nyamuk ditentukan oleh kesediaan habitat dan nutrisi untuk pertumbuhan larva dan hal ini berhubungan dengan curah hujan. Peningkatan curah hujan berdampak pada peningkatan habitat larva dan ukuran populasi vektor DBD. Selain curah hujan, kelembapan relatif juga mempengaruhi masa hidup, kebiasaan kawin, persebaran, kebiasaan mencari makan, produksi telur, penempatan telur nyamuk dan persebaran virus *Dengue*. Kelangsungan hidup nyamuk dewasa dan kecepatan menetasnya telur dipengaruhi oleh suhu dan kelembapan yaitu optimum pada suhu tinggi dan kelembapan rendah yang biasanya terjadi pada musim penghujan. Oleh karena itu puncak tertinggi kasus DBD biasa terjadi pada musim penghujan. Kasus DBD di Indonesia biasanya meningkat pada bulan Januari hingga

Juni, dengan puncaknya (jumlah kasus tertinggi) berbeda-beda setiap tahun karena dipengaruhi adanya perubahan musim penghujan.

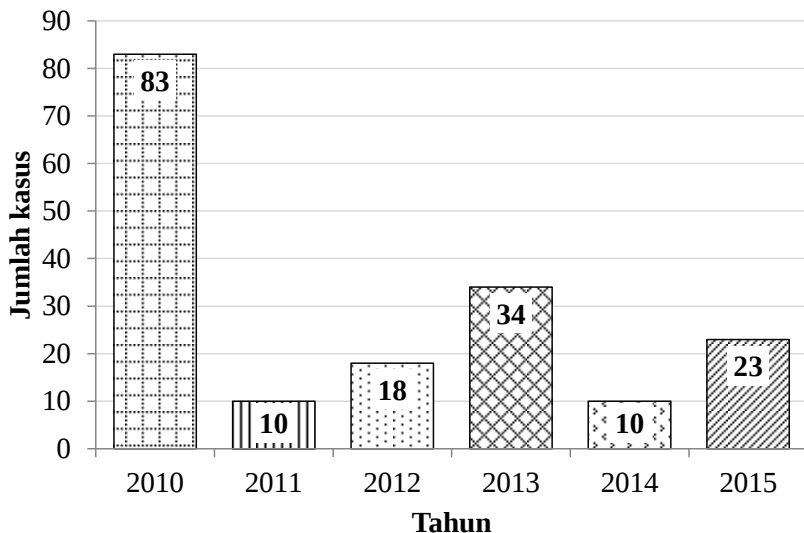
2.1.2 Kasus DBD di Bareng Tenes Malang

Penyakit DBD sudah menyebar ke berbagai daerah di Indonesia, salah satunya di Kota Malang. Menurut laporan Dinas Kesehatan Kota Malang (2016) kasus DBD di Kota Malang mengalami peningkatan pada tahun 2015 tercatat sebanyak 298 kasus dengan tiga pasien meninggal seperti pada Gambar 3. sedangkan pada bulan Januari – Agustus tahun 2016 dilaporkan sudah terdapat 442 kasus DBD dengan dua korban meninggal. Salah satu kelurahan dengan kasus DBD yang cukup tinggi adalah Bareng. Pada tahun 2015 kasus DBD di Bareng juga mengalami peningkatan lebih dari dua kali lipat dibanding tahun sebelumnya seperti ditunjukkan pada Gambar 4. Kasus DBD di Bareng hingga bulan Agustus pada tahun 2016 ini sudah tercatat sebanyak 35 kasus.



(Dinas Kesehatan Kota Malang, 2016)

Gambar 3. Jumlah kasus DBD di Kota Malang selama tahun 2010 - 2015



(Dinas Kesehatan Kota Malang, 2016)

Gambar 4. Jumlah kasus DBD di Kelurahan Bareng Kecamatan Klojen Kota Malang selama tahun 2010 – 2015

2.1.3 Pengendalian DBD

Pengendalian DBD yang paling efektif adalah dengan memutus siklus hidup vektornya. Hal tersebut karena pada saat ini vaksin DBD masih dalam proses pengembangan. Pengendalian vektor adalah upaya menurunkan faktor risiko penularan oleh vektor dengan meminimalkan habitat perkembangbiakan vektor, menurunkan kepadatan dan umur vektor, mengurangi kontak antara vektor dengan manusia serta memutus rantai penularan penyakit. Metode pengendalian vektor DBD bersifat spesifik lokal, dengan mempertimbangkan faktor-faktor lingkungan fisik (cuaca/iklim, permukiman, habitat perkembangbiakan) lingkungan sosial-budaya (pengetahuan, sikap dan perilaku) dan aspek vektor. Pada dasarnya metode pengendalian vektor DBD yang paling efektif adalah dengan melibatkan peran serta masyarakat, sehingga berbagai metode pengendalian vektor cara lain merupakan upaya pelengkap untuk secara cepat memutus rantai penularan DBD (Nielsen & Leskey, 2014).

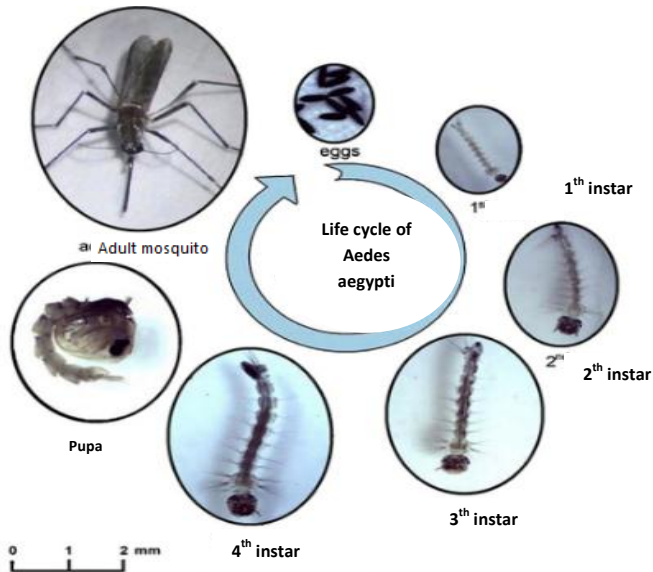
Pengendalian vektor cara kimiawi dengan menggunakan insektisida merupakan salah satu metode pengendalian yang lebih populer di masyarakat dibanding dengan cara pengendalian lain. Sasaran insektisida adalah stadium dewasa dan pra-dewasa. Sasaran dewasa (nyamuk) contohnya antara lain organophospat (*Malathion*, *methylpirimiphos*), *Pyrethroid* (*Cypermethrine*, *lamda-cyhalothrine*, *cyfluthrine*, *Permethrine* & *S-Bioalethrine*). Sasaran pra dewasa (jentik) contohnya yaitu organophospat (*Temephos*). Sebagian besar insektisida adalah racun saraf (neorotoksin). Penggunaannya harus mempertimbangkan dampak terhadap lingkungan dan organisme non target termasuk mamalia. Selain itu penentuan jenis insektisida, dosis, dan metode aplikasi merupakan syarat yang penting untuk dipahami dalam kebijakan pengendalian vektor. Aplikasi insektisida yang berulang di satuan ekosistem akan menimbulkan terjadinya resistensi pada serangga target (Nielsen & Leskey, 2014; Araujo dkk., 2015).

Pengendalian vektor DBD menggunakan metode biologi salah satunya adalah menggunakan insektisida biologi (*Insect Growth Regulator/IGR* dan *B. thuringiensis* var. *israelensis*), ditujukan untuk stadium pra dewasa yang diaplikasikan ke dalam habitat perkembangbiakan vektor. *Insect Growth Regulators (IGRs)* mampu menghalangi pertumbuhan nyamuk di masa pra dewasa dengan cara menghambat proses *chitin synthesis* selama masa jentik berganti kulit atau mengacaukan proses perubahan pupae dan nyamuk dewasa. Selain itu menurut Gama dkk. (2013) *B. thuringiensis* mampu membunuh jentik nyamuk *Ae. aegypti* pada instar ketiga melalui toksin berupa kristal protein yang diproduksi selama masa sporulasi. Toksin ini terakumulasi di dalam saluran pencernaan jentik nyamuk dan menyebabkan kerusakan epitel saluran pencernaan sehingga jentik nyamuk mati.

2.2 Nyamuk *Ae. aegypti*

Nyamuk *Ae. aegypti* termasuk dalam Genus *Aedes*, Subgenus *Stegomyia*, Famili Culicidae dan Ordo Diptera. Nyamuk *Ae. aegypti* merupakan serangga holometabolous karena mengalami metamorfosis sempurna dari telur, larva, pupa dan fase dewasa yang terjadi selama 1,5 – 3 minggu seperti pada Gambar 5. Masa hidup *Ae. aegypti* dewasa yaitu sekitar dua minggu hingga satu bulan, tergantung pada kondisi lingkungannya. Karakteristik *Ae. aegypti*

dewasa yaitu tubuhnya berwarna hitam, dengan garis – garis berwarna perak-putih di bagian punggung. Pada bagian punggung dan dada terdapat dua garis sinous dan dua garis retilinea dengan garis berwarna perak yang menyerupai huruf U (Gambar 5). Nyamuk ini, memiliki proboscis berwarna hitam dan sungut yang berwarna putih pada bagian ujungnya (Farjana dkk., 2012).



(Atta-ur-Rahman, 2012)

Gambar 5. Siklus hidup nyamuk *Ae. aegypti*

Nyamuk *Ae. aegypti* betina memproduksi sekitar 100 – 200 telur setiap sekali bertelur setelah menghisap darah. Nyamuk *Ae. aegypti* betina dapat bertelur hingga lima kali selama hidupnya. Jumlah telur yang diproduksi tergantung pada jumlah dan kualitas darah yang dihisap. Telur *Ae. aegypti* diletakkan pada permukaan yang basah seperti pada rongga pohon atau pada barang – barang yang terisi air seperti vas bunga, drum, botol, kontainer dan lain – lain. Nyamuk *Ae. aegypti* betina meletakkan telurnya secara terpisah tidak seperti spesies nyamuk lainnya. Telur *Ae. aegypti* tidak dikeluarkan semua pada saat yang sama, namun akan disebar ke berbagai tempat selama beberapa jam atau hari tergantung pada ketersediaan substrat.

Telur *Ae. aegypti* berbentuk oval dengan permukaan yang halus dan memiliki panjang sekitar satu milimeter. Ketika pertama dikeluarkan, telur *Ae. aegypti* berwarna putih, namun setelah beberapa menit akan berubah menjadi hitam mengkilat. Pada iklim hangat, telur dapat berkembang hanya sekitar dua hari, namun pada kondisi iklim dingin dapat mencapai satu minggu. Telur *Ae. aegypti* dapat bertahan dalam waktu yang cukup lama dalam kondisi kering, bahkan hingga lebih dari satu tahun (Atta-ur-Rahman, 2012; Dengue Virus Net, 2016).

Setelah 2 – 7 hari, telur akan menetas menjadi larva. Larva terdiri atas empat fase yaitu instar I, II, III dan IV. Larva instar I (2 mm, $2,5 \pm 0,1$ hari), instar II (3 mm, $0,9 \pm 0,1$ hari), instar III (4 mm, $1,2 \pm 0,1$ hari), instar IV (5 mm, $2,1 \pm 0,1$ hari) (Gambar 5), fase larva sekitar 8 hari. Larva *Ae. aegypti* jantan berkembang lebih cepat dibanding betina, sehingga larva jantan lebih cepat memasuki fase pupa. Pada kondisi temperatur dingin, *Ae. aegypti* dapat bertahan pada fase larva sekitar beberapa bulan hingga kebutuhan nutrisinya tercukupi. Larva *Ae. aegypti* memakan bahan – bahan organik yang ada di air seperti alga dan organisme mikroskopis lainnya. Pada fase larva, *Ae. aegypti* sebagian besar menghabiskan waktu di permukaan air dan akan berenang ke dalam air jika merasa terancam (Atta-ur-Rahman, 2012; Dengue Virus Net, 2016).

Larva *Ae. aegypti* akan memasuki fase pupa setelah instar ke empat. Pupa dapat bergerak dan merespon stimulus. Pupa berukuran sekitar 5 mm dan tidak makan serta umumnya berkembang dalam dua hari. Nyamuk dewasa muncul dengan cara menghirup udara untuk mengembangkan abdomennya hingga pembungkus pupa terbuka dan kepala dapat keluar (Atta-ur-Rahman, 2012).

2.3 *Bacillus thuringiensis*

Bacillus thuringiensis merupakan bakteri berbentuk basil, Gram positif, bersifat fakultatif anaerob yang dapat membentuk endospora seperti pada Gambar 6 dengan siklus hidup yang kompleks dan biasa ditemukan di tanah, air, tanaman, biji - bijian dan serangga yang telah mati. *B. thuringiensis* termasuk dalam satu kelompok dengan *B. cereus*, *B. anthracis*, *B. mycoides*, *B. pseudomycoides* dan *B. weihenstephanensi*. Bakteri ini berbeda dengan spesies lain dalam kelompoknya, karena dapat menghasilkan toksin kristal parasporal selama sporulasi. Toksin ini dapat digunakan untuk mengendalikan beberapa serangga, seperti Lepidoptera (kupu – kupu dan ngengat),

Diptera (lalat dan nyamuk) dan Coleoptera (kumbang). Selain itu, penemuan terbaru menunjukkan bahwa toksin kristal parasporal tersebut juga dapat digunakan untuk mengendalikan serangga dari ordo Hemiptera, Orthoptera, Hymenoptera, Isoptera, Malophaga, Thisnoptera dan beberapa hama seperti nematoda dan tungau. Toksin dari *B. thuringiensis* ini memiliki target yang spesifik tergantung pada reseptor membran, level pH dan aktivitas protease dalam saluran pencernaan dari target tersebut. *B.thuringiensis* ini memiliki fisiologi pertumbuhan, tipe toksin dan jumlah toksin yang bervariasi tergantung dari strainnya (Argolo-Filho & Loguercio, 2014; Xu dkk., 2014).



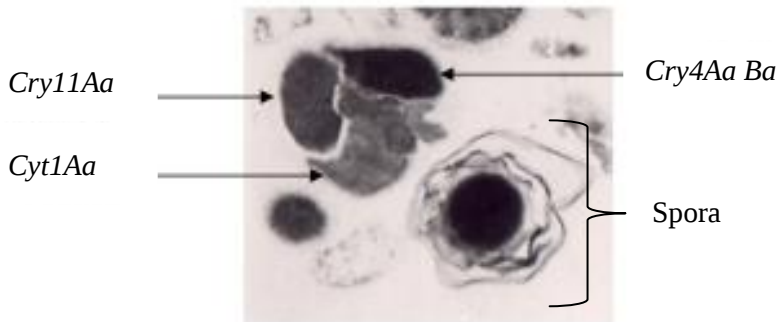
(Brian dkk., 2010)

Gambar 6. Sel *Bacillus thuringiensis* var *israelensis* yang mengalami sporulasi. Keterangan: Sp: spora, E: endospora, PB: Parasporal body

Berdasarkan penelitian Soares-da-silva dkk. (2015) dari 25 sampel tanah yang diperoleh dari sembilan daerah di Amazon, enam isolat memiliki kemampuan untuk membunuh larva *Ae. aegypti* dengan toksisitas yang berbeda-beda. Indeks *B. thuringiensis* pada setiap lokasi berbeda-beda, karena dipengaruhi oleh berbagai faktor salah satunya iklim dan kondisi tanah. Selain itu, lingkungan kompleks dengan berbagai faktor juga mempengaruhi densitas dan diversitas mikroba di dalamnya. Berdasarkan penelitian tersebut hanya satu isolat yang memiliki gen yang mengkode lima toksin yaitu Bt-AM27 dengan toksin *Cry4Aa*, *Cry4Ba*, *Cry11Aa*, *Cry10Aa* dan *Cry11Ba*. Isolat tersebut termasuk dalam strain *B. thuringiensis* var. *israelensis* yang menunjukkan toksisitas yang cukup tinggi melawan larva *Ae. aegypti*, dengan nilai $LC_{50-48 \text{ jam}}$ sebesar $0,26 \times 10^5$

sel/mL. Kombinasi toksin ini menunjukkan hasil yang cukup baik untuk melawan larva Diptera spesifik, khususnya nyamuk.

Bakteri *B. thuringiensis* dapat membentuk kristal protein yang tersusun atas protein protoksin (δ -endotoxins) seperti pada Gambar 7 yang juga digunakan sebagai bio-pestisida komersial untuk melawan larva *Nematocera* seperti nyamuk dan lalat hitam. *B. thuringiensis* lebih efektif untuk membasmi nyamuk dan lalat hitam dibanding biopestisida lainnya. Resistensi hewan target terhadap *B. thuringiensis* tidak pernah ditemukan selama 35 tahun terakhir. Tidak adanya resistensi terhadap toksin *B. thuringiensis* dikarenakan adanya perbedaan mekanisme dan interaksi toksin yang terdiri atas *Cry4Aa*, *Cry4Ba*, *Cry11Aa* dan *Cyt1Aa* (Ben-Dov, 2014).

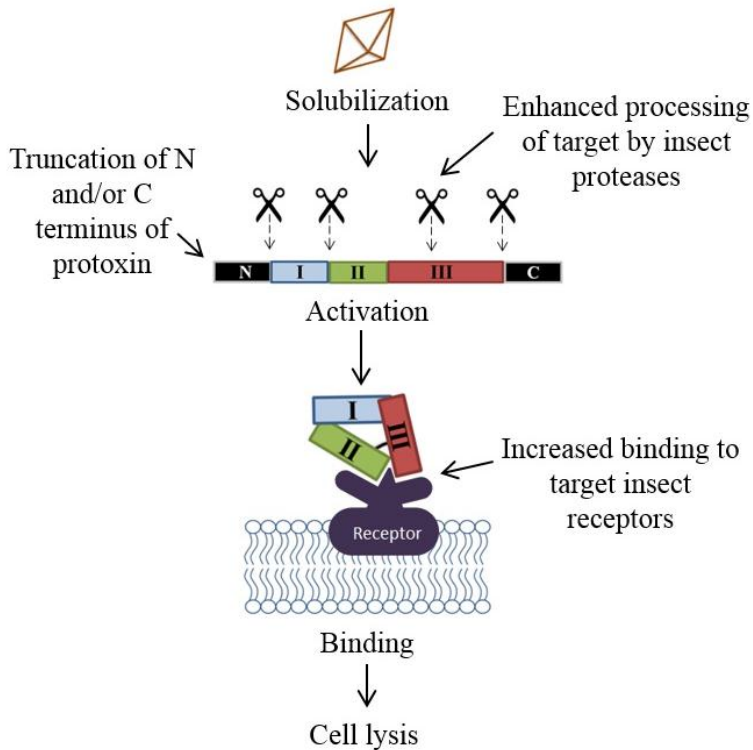


(Ben-Dov, 2014)

Gambar 7. Spora dan kristal protein pada *B. thuringiensis*

Berdasarkan penelitian Marina dkk. (2014) uji non-target menggunakan larvasida spinosad, temephos dan *B. thuringiensis* var. *israelensis*, menunjukkan bahwa nilai indeks diversitas Shannon Wiener (H') yang paling tinggi ditemukan pada perlakuan kontrol (0,997) dan pada perlakuan larvasida *B. thuringiensis* var. *israelensis* (0,974). Larvasida spinosad dan temephos memberikan efek yang cukup drastis pada serangga non-target seperti Coleoptera, Hemiptera dan Odonata, sedangkan *B. thuringiensis* var. *israelensis* memberikan efek yang sangat sedikit pada semua serangga akuatik non-target. Selain itu, Caquet dkk. (2011) menyatakan bahwa tidak ada efek yang signifikan pada penggunaan larvasida *B. thuringiensis*

var. israelensis (VectoBac® 12AS dan VectoBac® WG) dalam jangka panjang terhadap komunitas serangga akuatik non-target. Hal tersebut didukung dengan tetap tingginya kelimpahan *Nereis diversicolor*, *Corophium volutator* dan larva Chironomid yang merupakan sumber makanan bagi burung yang mencari makanan di daerah perairan.

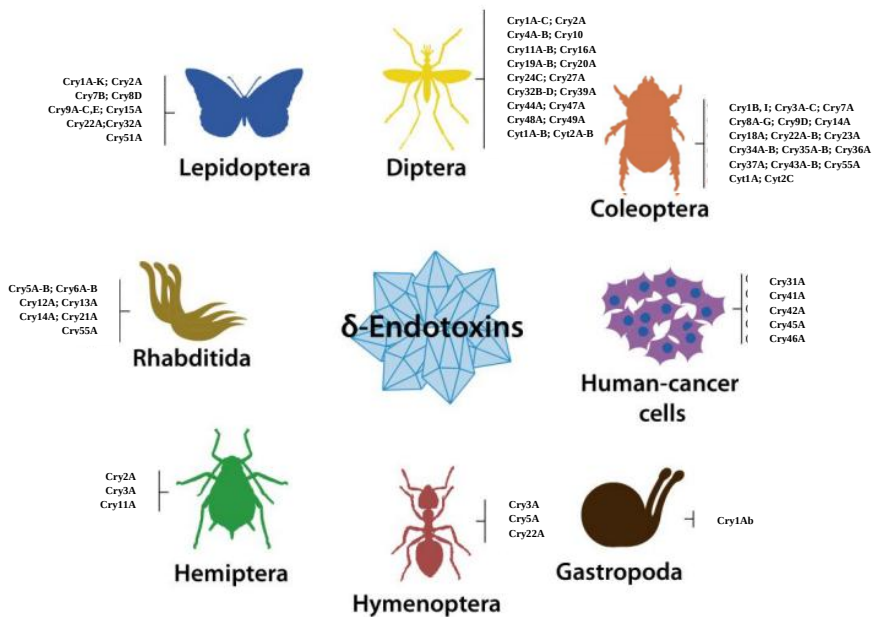


(Deist dkk., 2014)

Gambar 8. Mekanisme kerja toksin Cry pada saluran pencernaan larva nyamuk

Menurut Argolo-Filho & Loguercio (2014) protein protoksin (δ -endotoxins) yang dihasilkan selama sporulasi terdiri atas dua famili yaitu protein Cry (kristal) dan Cyt (sitolitik) yang dikode oleh gen *cry* dan *cyt*. Protein Cry memiliki keunggulan yang lebih tinggi

sebagai agen biologi untuk mengontrol populasi serangga karena memiliki target yang sangat spesifik. Mekanisme toksin *Cry* dalam membunuh serangga antara lain, spora dan kristal protein tertelan oleh serangga spesifik, selanjutnya kristal protein larut pada kondisi alkali di saluran pencernaan serangga target. Enzim protease dalam pencernaan serangga target memecah kristal protein menjadi *peptides- δ -endotoxins* lebih kecil yang aktif. Toksin yang telah aktif berikatan dengan reseptor spesifik pada sel di saluran pencernaan serangga target, kemudian toksin masuk ke dalam membran sehingga terjadi pembentukan pori-pori yang menyebabkan kerusakan sel karena lisis. Paralisis dari saluran pencernaan dan bagian mulut menyebabkan serangga tidak dapat lagi menelan makanan. Rusaknya bagian saluran pencernaan juga menyebabkan germinasi dari endospora *B. thuringiensis* yang telah tertelan dan *septicemia* yang disebabkan proliferasi *B.thuringiensis* dan menyebabkan larva mati seperti pada Gambar 8.



(Palma dkk., 2014)

Gambar 9. Pengelompokan toksin *Cry* melawan organisme target

Penamaan toksin *Cry* adalah karena bentuknya berupa kristal parasporal. Protein *Cry* merupakan kelompok insektisida terbesar yang diproduksi oleh spesies *Bacillus*. Toksin *B. thuringiensis* diklasifikasikan menjadi 73 tipe protein *Cry* (*Cry1* – *Cry73*), termasuk tiga domain dan protein famili ETX_MTX2 dari *B.thuringiensis* dan *L. sphaericus*. Toksin – toksin tersebut memiliki kemampuan untuk melawan Lepidoptera, Coleoptera, Hemiptera, Diptera, Nematoda (parasit pada manusia, hewan maupun yang hidup bebas) beberapa siput dan sel kanker pada manusia. Pembagian kelompok toksin tersebut seperti ditunjukkan pada Gambar 9 (Palma dkk., 2014).

Toksin *Cyt* memiliki ukuran sekitar 25 sampai 28 kDa. Protein ini merupakan toksin sitolitik dan hemolitik. Toksin sitolitik yaitu toksin yang menyebabkan kerusakan atau lisis pada sel, sedangkan toksin hemolitik menyebabkan lisis pada sel darah. Toksin ini memiliki spesifisitas *host* yang tinggi. Protein *Cyt* bersifat hidrofobik dan memiliki sekuen yang tidak homolog dengan toksin *Cry* dan memiliki reseptor yang berbeda pada insekta. Mekanismenya dalam melawan organisme target masih belum diketahui secara jelas. Beberapa penelitian mengatakan bahwa toksin *Cry* dan *Cyt* bekerja secara sinergis, namun juga dapat bersifat antagonis, tergantung pada strain *B. thuringiensis* (Argolo-Filho & Loguercio, 2014).