



Aplikasi *Wolbachia* Sebagai Kontrol Biologi Demam Berdarah Dengue: Kajian Literatur

Application of *Wolbachia* as Biological Control of Dengue Fever: A Literature Review

Fadly Hidayaturochman¹, Aghniya Nur Rizka Fadila¹, Haryanto^{1*}

¹Departemen Bioteknologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Muhammadiyah Bandung

*Corresponding author: Jalan Soekarno-Hatta No. 752 Kota Bandung, Provinsi Jawa Barat, 40614, Indonesia.
E-mail addresses: haryanto@umbandung.ac.id

2024 BIODIVERSE: Jurnal Biodiversitas dan Bioteknologi

Abstract

Dengue fever is a disease transmitted by the *Aedes aegypti* mosquito. The infection rate in Indonesia in 2023 reached 42,690 people and 317 people died. In fact, Indonesia has one of the highest rates among other Southeast Asian countries. The use of insecticides in handling these cases causes mosquito resistance and air pollution. One of the efforts in controlling Dengue transmission can be done by biological control with the use of endosymbionts, namely *Wolbachia*. Therefore, the purpose of this literature review is to determine the preparation of *Wolbachia*-infected mosquitoes and their effectiveness as biological control of DHF, as well as the mechanism of *Wolbachia* mosquitoes in controlling DHF. The method of writing this literature review used online literature searches sourced from Google Scholar, Pubmed and Science Direct. *Wolbachia*-infected *Aedes aegypti* mosquitoes were prepared by confirming positive *Wolbachia*-infected mosquitoes using the PCR method, and then cultured in the laboratory. Mosquito eggs from matings are sorted manually, then *Wolbachia* bacteria are injected into the eggs using an automated microinjector, *Wolbachia*-infected mosquito larvae are bred, and quality control is conducted prior to release. *Wolbachia* mosquito technology has been proven to reduce Dengue infection by 77.1% and prevent hospitalization by 83% in Yogyakarta City.

Article info

Article history:

Received: 16 June 2024

Revised : 19 June 2024

Accepted: 20 June 2024

Available online: 30 June 2024

Keywords:

Aedes aegypti

Dengue

Wolbachia

1. PENDAHULUAN

Penyakit Demam Berdarah *Dengue* (DBD) merupakan penyakit yang disebabkan karena adanya infeksi akut oleh virus *Dengue* (Flavivirus) [1]. Virus *Dengue* ini ditransmisikan melalui gigitan vektor nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* [2]. Virus *Dengue* memiliki 4 serotipe (DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4), apabila salah satu serotip ini terinfeksi maka akan menimbulkan gejala

DBD [3]. Gejala DBD ditandai dengan adanya penurunan trombosit, kebocoran plasma darah, demam, nyeri kepala, nyeri otot, nyeri belakang bola mata dan ruam pada kulit [4].

Tingkat prevalensi penyebaran kasus DBD tergolong cepat. Data WHO menunjukkan kasus DBD dunia pada tahun 2015 adalah 505.000 kasus dan mengalami peningkatan delapan kali lipat menjadi 4,2 juta kasus pada tahun 2019. Data kematian kasus DBD tahun 2015 sebanyak 4.032 kasus [5]. Di Indonesia kasus infeksi virus DBD juga meningkat, data Kemenkes melaporkan terdapat 88.593 kasus infeksi pada 456 kabupaten/kota dari 34 provinsi dengan jumlah kasus kematian sebanyak 124 kasus [6].

Pengendalian vektor DBD telah dilakukan seperti menggunakan metode *spraying* melalui pengabutan (*thermal fogging*) dan *ultra low volume (cold fogging)* melalui insektisida Malathion [7]. Namun terdapat efek samping dalam penggunaan insektisida yaitu bersifat toksik terhadap sel neuron [8]. Penggunaan insektisida dengan konsentrasi tinggi dan secara terus menerus dapat menyebabkan nyamuk menjadi resisten dan memicu perubahan genetik pada nyamuk [9]. Metode Pengendalian vektor DBD dilakukan dengan pemberantasan sarang nyamuk (PSN), teknik nyamuk mandul dengan sinar radiasi, dan penggunaan ikan cupang dari bakteri *Thuringiensis* H-14. Tetapi dari semua metode yang telah dilakukan belum menimbulkan keefektifan dalam mengendalikan vektor nyamuk [10].

Metode baru yang disarankan oleh WHO dalam pengendalian DBD dengan menggunakan bakteri *Wolbachia*. Bakteri *Wolbachia* merupakan bakteri gram negatif intraseluler yang hidup pada tubuh nyamuk *Aedes sp*, dengan menghambat replikasi virus *Dengue* [9]. Bakteri ini ditemukan dari 50% serangga yang umum ditemukan seperti nyamuk, lalat buah, capung dan kupu kupu. Bakteri ini juga berperan sebagai kontrol mikrobiologi terhadap penyakit yang dibawa nyamuk dewasa [10]. Selain itu pola pewarisan bakteri ini bersifat maternal. Artinya, nyamuk betina yang tidak terinfeksi bakteri ini tidak dapat menurunkan keturunannya meskipun telah kawin dengan nyamuk jantan ber-*Wolbachia*, telur hasil perkawinannya tidak menetas karena ketidakcocokan sitoplasma [7].

Beberapa penelitian telah menunjukkan keberhasilan *Wolbachia* dalam menurunkan vektor nyamuk DBD tetapi data belum mencukupi standar kelayakan pemanfaatan bakteri *Wolbachia* [11]. Oleh karena itu kajian literatur ini bertujuan untuk mengetahui preparasi nyamuk ber-*Wolbachia* dan efektivitas sebagai kontrol biologi DBD, serta mekanisme nyamuk *Wolbachia* dalam mengontrol DBD.

2. METODE

Metode penulisan kajian literatur ini menggunakan pencarian literatur (jurnal, artikel, berita, data statiska) berbasis *online* yang bersumber dari Google Scholar, Pubmed dan Sciencedirect. Penulisan kajian literatur ini melakukan pengkajian topik dan identifikasi penelitian mengenai *Wolbachia* dan fenomena yang menjadi perhatian terkait penurunan DBD. Batasan penulisan literatur ini meliputi preparasi nyamuk *Aedes aegypti* ber-*Wolbachia*, mekanisme bakteri *Wolbachia* menekan patogenitas virus dalam vektor nyamuk *Aedes aegypti* serta efektifitas nyamuk ber-*Wolbachia* dalam penurunan kasus DBD.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Biologi bakteri *Wolbachia*, virus *Dengue*, vektor *Aedes aegypti* dan endosimbion

Wolbachia dapat dijadikan sebagai kontrol biologi apabila diaplikasikan pada populasi lapangan dengan melepaskan nyamuk positif ber-*wolbachia*. *Wolbachia* adalah bakteri intraseluler obligat yang dapat menginfeksi arthropoda dan nematoda, bakteri ini akan menginfeksi serangga dengan memanipulasi reproduksi inang dalam melakukan transmisi [12]. Bakteri ini pertama kali ditemukan pada tahun 1924 oleh Hertig dan *Wolbachia* di dalam ovarium nyamuk *Culex pipiens*, kemudian di tahun 1936 Hertig menamai bakteri tersebut dengan nama *Wolbachia pipientis* sebagai penghargaan atas kerjasamanya dengan *Wolbachia* [13].

Bakteri *Wolbachia* dapat hidup di nyamuk *Aedes sp*, dengan menghambat replikasi virus *Dengue*. Virus *Dengue* (virDen) termasuk ke dalam kelompok B Arthropod-Borne Virus (Arboviruses) genus Flavivirus, famili Flaviviridae, dan mempunyai empat jenis serotip, yaitu: DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4, dengan apabila salah satu dari serotipe ini terinfeksi maka akan menimbulkan gejala pada manusia [14]. Virus ini memiliki karakteristik seperti mempunyai genom RNA rantai tunggal yang dikelilingi oleh nukleokapsid ikosahedral dan terbungkus oleh selaput lipid. Virus *Dengue* dapat bereplikasi di dalam usus tengah nyamuk vektor, ketika virus berada pada hemokel dan hemolimfa virus ini akan menyebar ke jaringan nyamuk lainnya. Virus *Dengue* memiliki masa inkubasi selama 10 -14 hari kemudian virus dapat ditularkan ke inang lainnya [15].

Virus *Dengue* ditularkan oleh vektor *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* dengan penularan dilakukan melalui telur nyamuk atau disebut dengan transovarial [14]. Resiko infeksi akan lebih tinggi apabila virus ini ditularkan oleh nyamuk *Aedes albopictus* betina daripada nyamuk jantan [16]. Hal ini diakibatkan karena nyamuk jantan hanya terinfeksi virus yang hanya ditularkan oleh satu cara yaitu melalui induk nyamuk yang terinfeksi virus (*vertical transmission*), sedangkan nyamuk betina dapat terinfeksi melalui induknya (*vertical*) dan bisa juga dengan cara venereal, yaitu nyamuk betina terinfeksi virus pada saat mating dengan nyamuk jantan yang terinfeksi [17].

Berdasarkan data dari Kusmintarsih (2021) [13] nyamuk *Aedes albopictus* dapat secara alami terinfeksi endosimbion *Wolbachia* sp. sedangkan *Aedes aegypti* tidak. Endosimbion *Wolbachia* sp. dapat berperan sebagai penghambat virus *Dengue*. *Aedes aegypti* yang tidak terinfeksi oleh *Wolbachia* berperan sebagai vektor primer, sedangkan *Aedes albopictus* yang secara alami terinfeksi oleh *Wolbachia* hanya menjadi vektor sekunder bagi penularan penyakit DBD [12]. Diperlukan preparasi untuk mendapatkan nyamuk ber-*Wolbachia*. Preparasi dilakukan yaitu dengan menyiapkan sampel nyamuk untuk ditransmisikan bakteri *Wolbachia* sehingga nyamuk menjadi positif ber-*Wolbachia*.

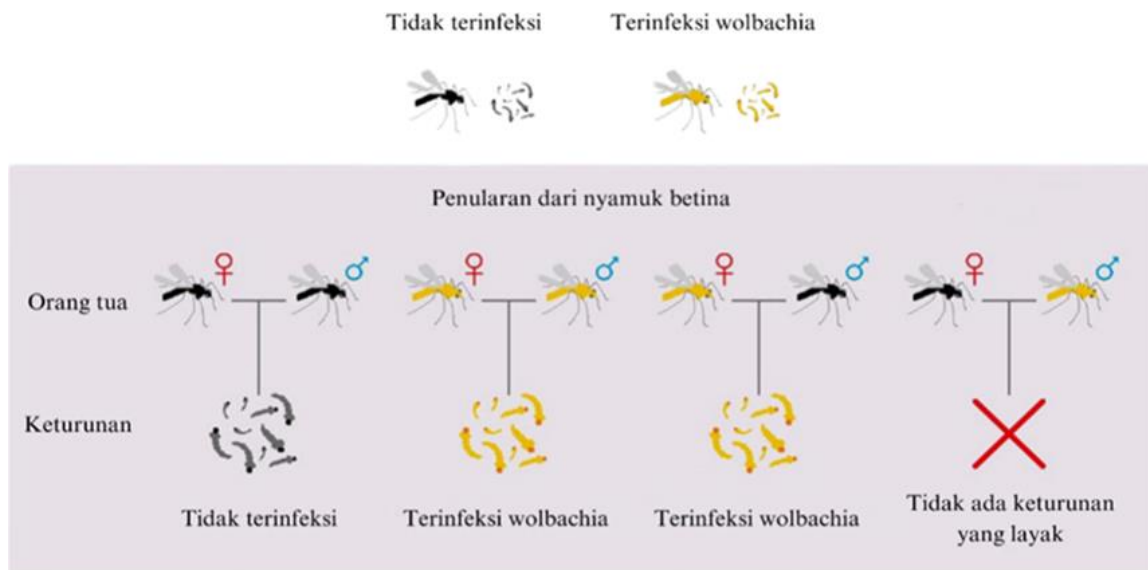
3.2 Preparasi nyamuk ber-*Wolbachia*

Preparasi nyamuk ber-*Wolbachia* dilakukan dengan metode transinfeksi, yaitu memindahkan simbiosis bakteri *Wolbachia* ke dalam inang baru. Beberapa penelitian telah melakukan metode transinfeksi dengan dua metode yang berhasil menciptakan nyamuk ber-*Wolbachia*, yaitu menggunakan mikroinjeksi embrio dan mikroinjeksi dewasa. Dengan teknik yang paling sering digunakan adalah menggunakan mikroinjeksi embrio. Pada teknik ini dilakukan penginjeksian bakteri *Wolbachia* ke dalam kutub posterior embrio pre-blastoderma menggunakan jarum halus dan micromanipulator [12]. Embrio dibiarkan berkembang hingga dewasa kemudian turunannya diseleksi untuk menentukan apakah telah terjadi penularan bakteri atau tidak. Dengan kunci keberhasilan pada teknik ini yakni bakteri *Wolbachia* harus melintasi membran agar dapat mencapai *germline* untuk ditularkan ke generasi berikutnya. Adapula teknik mikroinjeksi embrio ini juga diaplikasikan pada pupa dan prepupa nyamuk tetapi dalam teknik menimbulkan kendala yang sama yakni bakteri *Wolbachia* harus mencapai garis keturunan. Sehingga teknik mikroinjeksi ini masih memiliki beberapa kelebihan dan kekurangan [18].

Teknik mikroinjeksi embrio melokasikan *Wolbachia* secara langsung di dalam embrio yang sedang berkembang, dengan penginjeksian dilakukan secara intrathoraks, sehingga sel-sel yang berdiferensiasi menjadi *germline* atau soma yang sudah positif terinfeksi *Wolbachia* dan menyebabkan infeksi somatik pada garis yang ditransfeksi [19]. Bakteri *Wolbachia* merupakan bakteri gram negatif intraseluler. Sumber donor *Wolbachia* yang dapat digunakan untuk mikroinjeksi embrio yaitu didapatkan dengan mengekstraksi sitoplasma telur dari spesies yang terinfeksi dan kemudian ditransfer ke spesies penerima. *Wolbachia* dapat diekstraksi dari daerah anterior atau posterior sel telur donor atau dapat didapatkan dari penghomogenisasi sel telur sebagai sumber *Wolbachia*. Selain itu sumber lain yang dapat digunakan untuk *Wolbachia* yaitu didapatkan dari kultur sel bakteri *Wolbachia*. Kultur sel ini dapat menguntungkan karena kepadatan bakteri lebih homogen untuk dilakukan teknik mikroinjeksi [12].

Terdapat beberapa strain yang dijadikan untuk sumber *Wolbachia*, strain yang digunakan pertama yakni pada strain w MelPop, w Mel, dan w MelPop-CLA. Dan dari ketiga strain tersebut bakteri yang lebih aktif yang dapat menyebabkan pemblokiran virus *Dengue* yang kuat, kematian dini baik telur maupun nyamuk dewasa, mengurangi waktu menghisap darah, perkembangan larva tertunda, dan mengurangi kebugaran secara keseluruhan adalah bakteri *Wolbachia* strain w MelPop-CLA [7]. Secara signifikan telur *Aedes aegypti* yang terinfeksi w MelPop-CLA mati lebih tinggi dibandingkan telur yang tidak terinfeksi. Hal ini juga yang menyebabkan transinfeksi *Aedes aegypti* strain w MelPop-CLA akan memblokir transmisi *Dengue* serotipe 2 (DENV2) [13].

Bakteri *Wolbachia* dapat bertahan hidup pada nyamuk *Aedes aegypti* dengan menghambat proliferasi sel nyamuk sehingga memperpendek usia nyamuk dalam menghisap darah. Penularan bakteri ini dapat diturunkan dari nyamuk jantan yang terinfeksi bakteri *Wolbachia* yang kawin dengan betina tidak terinfeksi *Wolbachia* (Gambar 1.) [18]. Hal ini diakibatkan karena bakteri *Wolbachia* dapat menginduksi ketidakcocokan sitoplasma yang dapat mengakibatkan kematian embrio. Ketidakcocokan sitoplasma ini dipengaruhi oleh beberapa faktor tingkat infeksi di *patch* lokal tinggi, sedangkan efek pemendekan umur dan pengurangan fekunditas tidak tergantung pada frekuensi infeksi [19].

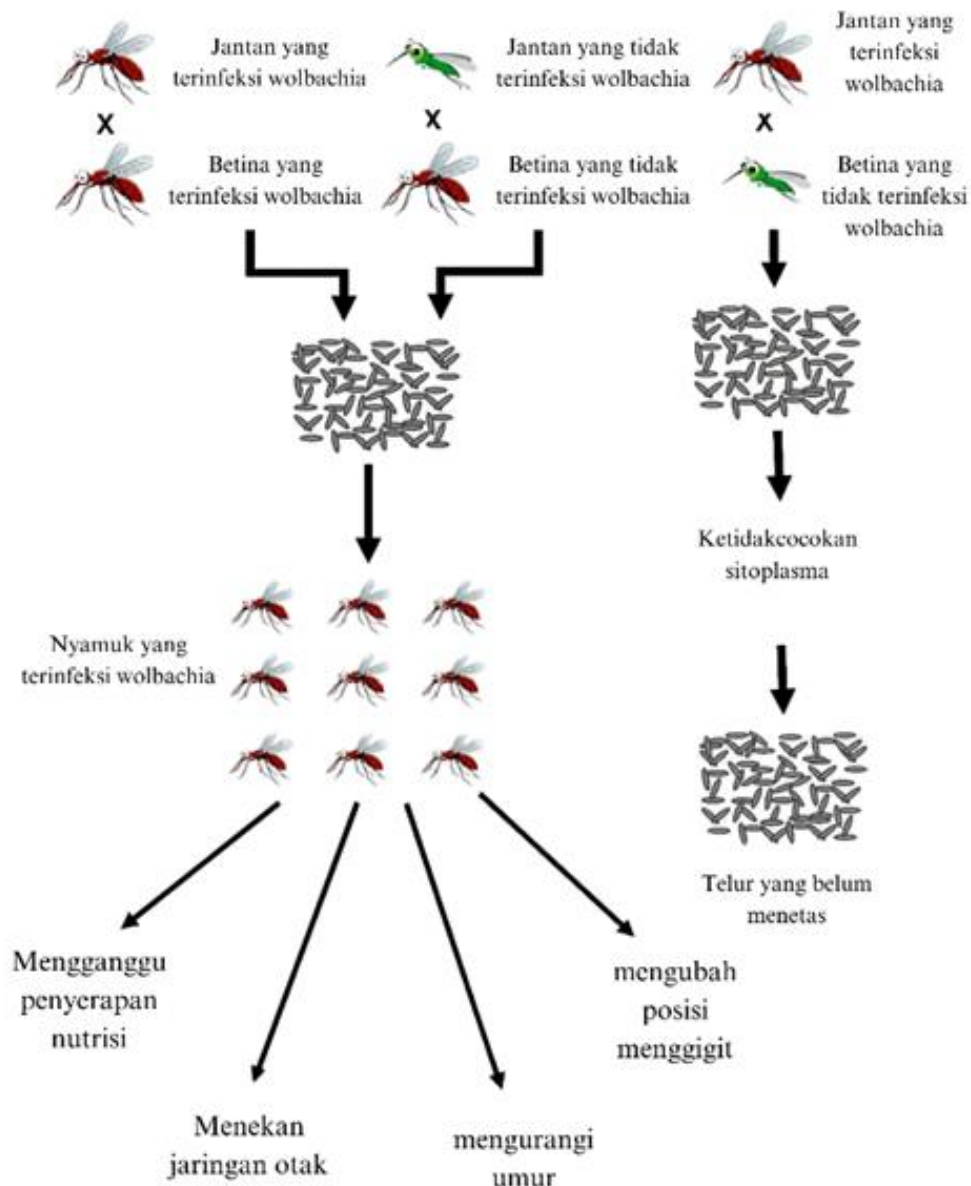


Gambar 1. Perkawinan nyamuk ber-*Wolbachia* dan tidak ber-*Wolbachia*[18].

Endosimbion yang berhasil diinjeksikan pada telur nyamuk kemudian dilakukan pemeliharaan dengan pemberian air dalam baki/*tray*, diberi pakan dan dilakukan pergantian air sampai telur menetas menjadi larva. Larva nyamuk kemudian diisoalsi dan dipindahkan ke dalam tempat baru sampai nyamuk menjadi dewasa. Untuk menentukan positif nyamuk ber-*Wolbachia* dilakukan dengan menggunakan teknik *molecular polymerase chain reaction* (PCR) menggunakan primer spesifik (Wsp forward primer w81f) [13]. Metode PCR dimulai dari ekstraksi DNA, PCR, gel elektroforesis, dan visualisasi. Ekstraksi DNA *Wolbachia* dilakukan dengan menggunakan protokol DNeasy tissue kit (Qiagen). Apabila nyamuk telah terdeteksi *Wolbachia* maka dilakukan pelepasan nyamuk ber-*Wolbachia* baik jantan dan betina, Nyamuk *Wolbachia* hidup di lingkungan secara alamiah dan menghasilkan keturunan nyamuk ber-*Wolbachia* [18].

3.3 Mekanisme nyamuk ber-*Wolbachia* mengontrol DBD

Pengendalian DBD oleh nyamuk ber-*Wolbachia* terjadi ketika perkawinan nyamuk betina ber-*Wolbachia* dengan nyamuk jantan yang tidak terinfeksi, sehingga akan menyebabkan dampak seperti penghambatan perkembangbiakan dan penularan virus. Perkawinan nyamuk jantan ber-*Wolbachia* dan nyamuk betina yang tidak terinfeksi menyebabkan telur tidak menetas [20]. *Wolbachia* dapat menginduksi ketidakcocokan pada sitoplasma yang akan menyebabkan nyamuk jantan yang terinfeksi *Wolbachia* menjadi steril sehingga tidak dapat menghasilkan keturunan. *Wolbachia* dapat menurunkan penetasan telur secara signifikan sehingga menyebabkan penurunan populasi nyamuk *Aedes aegypti* [7] (Gambar 2).



Gambar 2. Mekanisme nyamuk ber-*Wolbachia* mengontrol DBD [18].

Bakteri *Wolbachia* menggunakan mikroRNAs *host* sehingga terjadi manipulasi gen. DNA *methyltransferase* (AaDnmt2) ditekan secara signifikan oleh *Wolbachia* sehingga replikasi virus *Dengue* terhambat. Bakteri *Wolbachia* strain wMelPop dapat memblokir virus *Dengue*, wMelPop *Wolbachia* dapat memiliki fungsi untuk memperpendek umur yang menyebabkan turunnya prevalensi nyamuk *Aedes aegypti* [7].

3.4 Efektivitas *Wolbachia* sebagai kontrol biologi DBD

Pelepasan nyamuk ber-*Wolbachia* perlu di perhatikan cara pelepasannya sehingga tidak akan menyebabkan over populasi dan berdampak buruk pada ekosistem [21]. Pelepasan nyamuk ber-*Wolbachia* ke alam liar dilakukan tahapan yang sama dengan pelepasan serangga steril. Dilansir dari IEAE pelepasan nyamuk ber-*Wolbachia* dilakukan secara bertahap dimulai dari 1 kelurahan pada 1 kecamatan kemudian dilakukan pemantauan populasi, kemudian di kelurahan dan kecamatan yang berbeda. Pemantauan populasi nyamuk ber-*Wolbachia* penting dilakukan untuk mengetahui kapan diberhentikan pelepasan nyamuk ber-*Wolbachia*, pelepasan nyamuk ber-

Wolbachia di berhentikan ketika populasi menyentuh >90% Uji coba *Applying Wolbachia to Eliminate Dengue* (AWED) merupakan uji coba terkontrol secara acak berkelompok untuk menilai efektifitas penyebaran nyamuk ber-*Wolbachia* dalam menurunkan kasus DBD.

Indonesia sedang gencar-gencarnya melaksanakan pelepasan nyamuk ber-*Wolbachia*. Di Bandung telah dilakukan di 1 kelurahan, di Semarang dilakukan di 4 kecamatan, di Bontang dilakukan di 3 kecamatan dan di Kupang dilakukan di 1 kecamatan, dengan harapan penurunan kasus DBD dapat terjadi. Penerapan teknologi nyamuk ber-*Wolbachia* di atur oleh kemenkes RI [22]. Uji coba AWED dan Pengaplikasian nyamuk ber-*Wolbachia* telah di lakukan di berbagai negara seperti Indonesia, Malaysia, Singapura, Brazil dan Australia (Tabel 1).

Tabel 1. Uji coba nyamuk ber-*Wolbachia* di Negara lain

No	Kota	Persentase penurunan kasus	Waktu pelepasan nyamuk	Penerapan wilayah	Sumber
1	Yogyakarta, Indonesia (negara tropis)	77,1%	Januari - Mei (2014)	1,34 Km ²	Saraswati <i>et al.</i> , 2023
2	Kuala Lumpur, Malaysia (negara tropis)	40,3%	Mei & November	4,88 Km ²	Nazni <i>et al.</i> , 2019
3	Distrik Yishun, Bukit Batok, Choa Chu Kang, Tampines, Singapura (negara tropis)	56% - 88%	2014 - 2022	59,13 Km ²	Lim <i>et al.</i> , 2024
4	Niteroi, Brazil (negara tropis & subtropis)	69%	Januari, Juli, Desember (2017) Oktober (2019)	83 km ²	Pinto <i>et al.</i> , 2021
5	Twonsville, Australia	65%	Oktober 2014 - Februari 2019	-	Ogunlade <i>et al.</i> , 2023

Tabel 1 menunjukkan hasil yang relatif bagus. Akan tetapi masyarakat Indonesia khawatir akan akan mengalami pandemi lebih besar dari covid-19 yang disebabkan mengenai pelepasan nyamuk ber-*Wolbachia* [21]. Mengenai prokontra di masyarakat diperlukannya penyuluhan secara mendalam dengan masyarakat yang terlibat, sebelum pelaksanaan pelepasan nyamuk ber-*Wolbachia* masyarakat diberi sosialisasi sehingga isu - isu mengenai dampak negatif nyamuk ber-*Wolbachia* dapat di minimalisir dan juga masyarakat yang terlibat tidak akan merasa khawatir mengenai dampak negatif yang akan terjadi ke depannya Dengan pesatnya perkembangan teknologi, edukasi masyarakat dan tinjauan ulang sangat diperlukan. Dilansir dari DPR.go.id tinjauan nyamuk ber-*Wolbachia* diperlukan jangan sampai tujuan untuk memberantas nyamuk *Aedes aegypti* menimbulkan penyakit baru. Edukasi masyarakat diperlukan sehingga masyarakat mengerti mengenai teknologi yang akan di terapkan sehingga isu-isu yang timbul di masyarakat dapat di tekan, sehingga penerapan teknologi dapat berjalan dengan lancar dengan bantuan masyarakat yang terlibat. Pemerintah setempat berperan penting dalam penerapan teknologi terbaru, RT, RW, serta kelurahan setempat dapat bekerja sama dengan masyarakat setempat sehingga pengimplementasian teknologidapat berjalan dengan tepat.

Teknologi pencegahan DBD hingga saat ini teknologi nyamuk ber-*Wolbachia* merupakan teknologi yang paling maju dan menjanjikan. Pencegahan DBD menggunakan insektisida dan fogging dinilai tidak terlalu efektif karena tingginya antrofilik dan resistensi nyamuk terhadap inseksida dan tingginya biaya yang perlu dikeluarkan untuk penggunaan *fogging*. Sehingga teknologi nyamuk ber-*Wolbachia* menjadi opsi yang tepat untuk pencegahan DBD [23].

Menurut Utari [23] penelitiannya menjawab perihal kekhawatiran masyarakat bahwasanya nyamuk ber-*Wolbachia* tidak dapat menularkan *Wolbachia* atau menginfeksi spesies lain dan terhadap manusia. Nyamuk ber-*Wolbachia* merupakan teknologi yang memiliki resiko yang sangat kecil (*negligible risk*), akan tetapi perubahan yang terjadi terhadap lingkungan perlu diperhatikan [23].

Pada penelitian [21] dilakukannya *fogging* 2 hari sebelum pelepasan dengan menggunakan piretroid dengan semprotan *ultra low volume* (ULV), hal tersebut dilakukan untuk penekanan populasi nyamuk pada wilayah pelepasan. Ketika proses pelepas liar nyamuk ber-*Wolbachia*,

tidak diadakannya proses pengasapan atau penyemprotan pada daerah pelepasan nyamuk ber-*Wolbachia*.

Teknologi pencegahan DBD hingga saat ini teknologi nyamuk ber-*Wolbachia* merupakan teknologi yang paling maju dan menjanjikan. Pencegahan DBD menggunakan pengendalian vektor dinilai tidak relatif terlalu efektif karena tingginya antrofilik dan resistensi nyamuk terhadap inseksida dan tingginya biaya yang perlu dikeluarkan untuk penggunaan fogging. Sehingga teknologi nyamuk ber-*Wolbachia* menjadi opsi yang tepat untuk pencegahan DBD [23].

4. KESIMPULAN

Preparasi nyamuk ber-*Wolbachia* dilakukan dengan cara transinfeksi metode induksi embrio dari endosimbion *Wolbachia*. Pengendalian DBD oleh nyamuk ber-*Wolbachia* terjadi ketika perkawinan nyamuk betina ber-*Wolbachia* dengan nyamuk jantan yang tidak terinfeksi, sehingga akan menyebabkan dampak seperti penghambatan perkembangbiakan dan penularan virus. Perkawinan nyamuk jantan ber-*Wolbachia* dan nyamuk betina yang tidak terinfeksi menyebabkan telur tidak menetas. Teknologi nyamuk ber-*Wolbachia* dapat menjadi opsi untuk menurunkan kasus DBD, di Yogyakarta, Indonesia menurunkan DBD hingga 77,1% dan hospitalisasi sebesar 83% , di Kuala Lumpur, Malaysia penurunan hingga 40,3%, di Kota Yishun dan Tampines, Singapura, penurunan kasus DBD mencapai 56%-88%, di kota Niteroi, Brazil, penurunan kasus DBD mencapai 69%.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Muhammadiyah Bandung.

6. DAFTAR REFERENSI

- [1] A, Sukohar. 2014. "Demam Berdarah *Dengue* (DBD)". Medula, vol. 2, pp. 1-15.
- [2] Mahardika, I., Rismawan, M., & Adiana, I. 2023. "Hubungan Pengetahuan Ibu dengan Perilaku Pencegahan DBD pada Anak Usia Sekolah di Desa Tegallingsih". Jurnal Kesehatan Nasional, vol. 7, pp. 51-57.
- [3] Kusmintarsih, E., Riwidharso, D., & Budi, R. 2021. "Eliminasi Endosimbion *Wolbachia* sp. pada Nyamuk *Aedes albopictus* dengan Antibiotik". BALABA, vol. 17, pp. 171 - 178.
- [4] Rianti, E., Metasari, D., & S Surahman, F. 2022. "Hubungan Trombosit Dan Hematokrit Dengan Kejadian Dbd Di Rumah". Jurnal Vokasi Kesehatan, vol. 2, pp. 77-84.
- [5] Berutu, W., & Susilawati. 2022. "Hubungan Sanitasi Lingkungan Rumah Tinggal dengan Kejadian Demam Berdarah". Jurnal Ilmiah Multi Disiplin Indonesia, vol. 1, pp. 1077 - 1082.
- [6] Kemenkes. 2024. "Pusat Data dan Surveilans Epidemiologi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia". 2.
- [7] Firdausi, R., Bestari, R., Dewi, L., & Nurhayani. 2021. "Peran Bakteri *Wolbachia* Terhadap Pengendalian Vektor Demam Berdarah *Dengue* (DBD) *Aedes aegypti*". Jurnal University Research Colloquium, 3, 513-521.
- [8] Irawati, N., & Putri, N. 2021. "Resistensi Nyamuk *Aedes aegypti* Terhadap *Cypermethrin* di Kabupaten Klaten, Jawa Tengah". Jurnal Kesehatan Lingkungan Ruwa Jurai, vol. 15, pp. 1-7.
- [9] Ikawati, B., & Widiastuti, D. 2015. "Peta status kerentanan *Aedes aegypti* (Linn.) terhadap insektisida *cypermethrin* dan malathion di Jawa Tengah". Aspirator, vol. 7, pp. 23-28.
- [10] Fitrianti, A. R., Anggraeni, A., Romadhona, V., & Ujilestri, T. 2022. "Kajian Fisiologis Teknik Serangga Mandul (TSM) terhadap Pembentukan Telur Steril pada Nyamuk Pembawa Penyakit". Jurnal Pendidikan Biologi, vol. 3, pp.19-27.
- [11] Irfandi, A. 2018. "Kajian Pemanfaatan *Wolbachia* Terhadap Pengendalian DBD (Studi Literatur dan Studi Kasus Pemanfaatan *Wolbachia* di Yogyakarta)". Forum Ilmiah, vol. 15.
- [12] G.L Hughes, & J.L Rasgon. 2014. "Transinfection: a method to investigate *Wolbachia*-host interactions and control arthropod-borne disease". Insect Molecular Biology, vol. 23, pp. 141 - 151.
- [13] Kusmintarsih, E., Riwidharso, D., & Budi, R. 2021. "Eliminasi Endosimbion *Wolbachia* sp. pada Nyamuk *Aedes albopictus* dengan Antibiotik". BALABA, vol. 17, pp. 171 - 178.
- [14] Sorisi, A. 2013. "Transmisi Transovarial Virus *Dengue* pada Nyamuk *Aedes spp*". Jurnal Biomedik, vol. 5, pp. 26-31.
- [15] Meyrita, Sumarno, Saidi, N., & Razi, N. 2023. "Tren Kejadian *Dengue* (*Incidence Rate*) dan kematian Akibat *Dengue* (*Case Fatality Rate*) di Indonesia. Jurnal Ilmiah Biologi, vol. 11, no. 2, pp. 1753 -1763.

- [16] Hikmawati. 2021. "Peran Nyamuk Sebagai Vektor Demam Berdarah *Dengue* (DBD) Melalui Transovarial". Satsra Publisher.
- [17] Fahrissal, Pinaria, B., & Tarore, D. 2019. "Penyebaran Populasi Nyamuk *Aedes aegypti* sebagai Vektor Penyakit". Jurnal Bios Logos, vol. 9, pp. 27- 29.
- [18] Ross, P. A. 2021. "Designing effective Wolbachia release programs for mosquito and arbovirus control". Vol. 1.
- [19] Walker, T., Quek, S., & Jeffries, C. 2020. "Genomic and microscopic evidence of stable high density and maternally inherited Wolbachia infections in *Anopheles mosquitoes*". bioRxiv.
- [20] N, Lusiya. 2014. "*Wolbachia* sebagai alternatif pengendalian vektor nyamuk *Aedes sp.* jurnal kedokteran dan kesehatan indonesia. vol. 6, no. 3, pp. 1-3.
- [21] Pro kontra nyamuk *Wolbachia* di Bali - Apakah aman dan bagaimana dampak jangka panjang? (2023, November Kamis). Retrieved from BBC News Indonesia: <https://www.bbc.com/indonesia/articles/cd1pkx13z28o>.
- [22] Tidak Ada Hubungan Antara Nyamuk *Wolbachia* dan Keganasan Nyamuk *Dengue*. (2024, april Selasa). Retrieved from Kemenkes Ditjen P2P: <https://p2p.kemkes.go.id/tidak-ada-hubungan-antara-nyamuk-Wolbachia-dan-keganasan-nyamuk-Dengue/>
- [23] Saraswati, U., Supriyati, E., Rahayu, A., Rovik, A., Kurniasari, I., Hermantara, R., Kumalawati, D. A., Daniwijaya, E.W., Fitriana, I., Pramuko, N.B., Indriani, C., Wardana, D.S., Tantowijoyo, W., Ahmad, R.A., Utarini, A., & Arguni, E. 2023. "Kajian aspek keamanan nyamuk *Aedes aegypti* Linnaeus ber-*Wolbachia* di Yogyakarta, Indonesia. Jurnal Entomologi Indonesia, vol. 20, no. 2, pp. 117.