

EPIDEMIOLOGI DAN PENCEGAHAN TRANSMISI VIRUS DENGUE

Ni Wayan Widhidewi

Bagian Mikrobiologi dan Parasitologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Warmadewa, Bali, Indonesia

Abstrak

Virus Dengue/Dengue virus (DENV) merupakan virus yang termasuk dalam famili *Flaviviridae*, genus *Flavivirus*. Vektor primer untuk DENV adalah nyamuk *Aedes aegypti* dan vektor sekundernya *Aedes albopictus*. DENV diperkirakan menyebabkan 25-100 juta infeksi dan 250.000 kasus demam berdarah dengue (DBD)/sindrom syok dengue (SSD) per tahun di seluruh dunia. Saat ini insiden global DBD/SSD meningkat lebih dari 500 kali, dengan lebih dari 100 negara mengalami wabah dengue. Indonesia merupakan salah satu negara endemis dengue terbesar, dengan populasi 251 juta individu. Terdapat 3 kategori intervensi utama untuk kontrol DENV yaitu intervensi biologis, kimia serta fisik. Tiap kategori intervensi memiliki keunggulan dan kelemahan tersendiri. Vaksinasi terhadap DENV menunjukkan efektifitas yang kurang memuaskan.

Pendahuluan

Famili *Flaviviridae* meliputi 4 genus yaitu *Flavivirus*, *Pestivirus*, *Hepacivirus* dan *Pegivirus*. Genus yang menginfeksi manusia yaitu *Flavivirus* yang mencakup *Dengue virus* (DENV), *Yellow fever virus* (YFV), *West Nile virus* (WNV), *Tick-borne virus* (TBEV), *Japanese encephalitis virus* (JEV), *St. Louis Encephalitis Virus* (SLEV), *Zika virus* (ZIKV) serta genus *Hepacivirus* yang menginfeksi manusia yaitu *Hepatitis C virus* (HCV).¹

Virus yang termasuk dalam anggota *flaviviridae* berbentuk sferis dengan diameter kira-kira 50 nm. Nukleokapsidnya terletak di sentral dan dikelilingi oleh dua lapis lipid. Infektivitasnya paling stabil pada pH 7-9. Karbohidrat virion kebanyakan terdapat dalam bentuk glikoprotein dan sebagian dalam bentuk glikolipid. Virion bersifat termolabil dan rentan terhadap berbagai pengaruh desinfektan, detergen, pelarut lemak dan enzim proteolitik. Genomnya berupa RNA berpolaritas positif dan infeksi dengan panjang 11 kilo-basa.² Genom memiliki 3 peran yang berbeda selama siklus hidup virus yaitu sebagai mRNA untuk translasi seluruh protein virus, sebagai template selama replikasi RNA dan sebagai materi genetik yang akan dirangkai menjadi partikel virus baru.¹

Genus *Flavivirus* terdiri dari 50 spesies, banyak diantaranya merupakan patogen pada manusia dan ditularkan oleh

arthropoda, baik nyamuk maupun kutu. Penurunan usaha kontrol vektor berupa nyamuk pada abad ke-20 serta faktor sosial seperti peningkatan transportasi dan urbanisasi berkontribusi pada *re-emergence* flavivirus di Amerika. Infeksi *flaviviridae* tersebar luas di seluruh dunia, dan mencakup semua kelompok usia.¹

VIRUS DENGUE

Epidemiologi

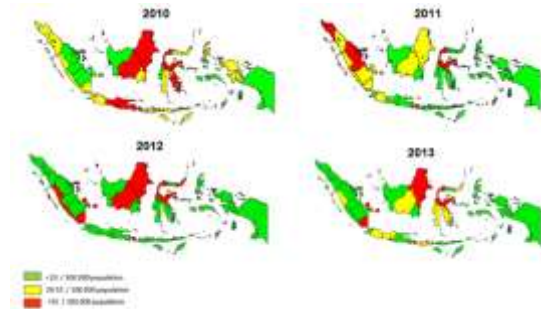
Siklus alami dari infeksi epidemik Dengue Virus (DENV) adalah antara vektor nyamuk (*Aedes albopictus* atau *Aedes aegypti*) dan manusia. DENV diperkirakan menyebabkan 25-100 juta infeksi dan 250.000 kasus demam berdarah dengue (DBD)/sindrom syok dengue (SSD) per tahun di seluruh dunia, dengan 2,5 miliar individu berada dalam resiko. Infeksi DENV primer dan epidemik biasa terjadi di Amerika Utara, Caribbean, Asia dan Australia selama abad ke 18 dan 19, diduga karena tersebar luasnya ekologi dari vektor nyamuk. Selama perang dunia II, DENV menyebar ke Asia Tenggara. Pergerakan tentara dan perusakan lingkungan serta pemukiman penduduk dipercaya membantu penyebaran DENV dan vektor nyamuk ke Asia Tenggara dan Pasifik Barat.¹ Asia Tenggara termasuk salah satu wilayah endemik dimana ke empat tipe virus dapat ditemukan.²

Sejak 1950, jumlah individu yang terinfeksi meningkat drastis, dimana saat ini DENV merupakan penyakit virus yang ditularkan oleh arthropoda dengan angka kejadian tertinggi di dunia. Dengan adanya penyebaran dan ko-sirkulasi berbagai serotipe DENV, terjadi infeksi sekunder yang menyebabkan epidemik DBD/SSD muncul di Asia Tenggara 50 tahun yang lalu, di Amerika pada tahun 1981 dan pada Asia Selatan pada tahun 1989.



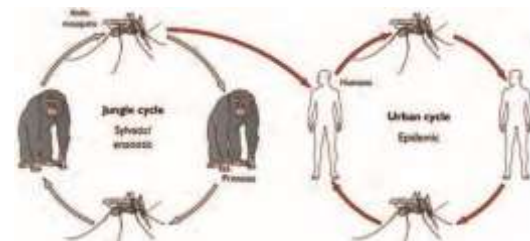
Gambar 1. Distribusi Global dari Virus Dengue dengan Dampak Signifikan pada Kesehatan Global.¹

Saat ini insiden global DBD/SSD telah meningkat lebih dari 500 kali, dengan lebih dari 100 negara yang mengalami wabah dengue.¹ Indonesia merupakan salah satu dari negara terbesar pada regio endemis dengue, dengan populasi sebesar 251 juta individu. Insiden DBD tiap tahunnya meningkat dari 0,05/100.000 pada tahun 1968 menjadi 35-40/100.000 pada tahun 2013. Puncak epidemik tertinggi didapatkan pada tahun 2010 dengan 86 kasus DBD per 100.000 individu. *Case fatality ratio* menurun dari 41% pada tahun 1968 menjadi 0.73% pada 2013. Pada tahun 2010-2013, Bali dan Jakarta memiliki insiden tertinggi DBD. Pada tahun 2013, lima provinsi dengan insiden tertinggi yaitu: Bali (168,5/100.000), DKI Jakarta (104/100.000), DI Yogyakarta (96/100.000), Kalimantan Timur (92,7/100.000) dan Sulawesi Tenggara (66,8/100.000).⁴



Gambar 2. Pemetaan geografis angka insiden infeksi dengue tiap provinsi di Indonesia pada tahun 2010-2013.⁴

Virus dengue mampu berkembang biak dalam tubuh manusia, hewan mamalia dan serangga, khususnya nyamuk. Binatang primata merupakan hospes alami virus, namun viremia yang ditimbulkan lebih rendah dan lebih pendek masanya. Pada manusia viremia berkisar 2-12 hari sementara pada primata 1-2 hari. Titer virus dalam darah manusia mencapai lebih dari seratus kali dibandingkan pada darah primata.²



Gambar 3. Siklus hidup Dengue virus (DENV). DENV bersirkulasi di alam pada 2 siklus transmisi yang secara relatif berbeda oleh nyamuk *Aedes sp.* Infeksi DENV pada manusia mengakibatkan viremia yang tinggi dan cukup untuk menimbulkan infeksi; siklus transmisi tidak memerlukan host amplifikasi enzootik. DENV juga dapat bereplikasi pada suatu siklus sylvatic. Walaupun belum dimengerti seutuhnya, kontribusi strain sylvatic dari DENV terhadap infeksi manusia diperkirakan minimal.¹

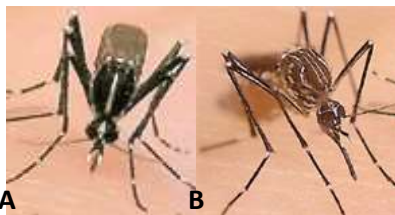
Vektor primer untuk DENV adalah nyamuk *Aedes aegypti* dan vektor sekundernya *Aedes albopictus*, dimana *A.albopictus* kurang signifikan secara epidemiologis dalam mentransmisikan DENV dibandingkan *A.aegypti*. Hal ini dikarenakan *A.albopictus* lebih jarang menghisap darah manusia dibandingkan dengan *A.aegypti* yang sangat antropofilik. *A.aegypti* terutama mentransmisikan dengue pada daerah

perkotaan (urban). Siklus enzootik di Asia dipertahankan oleh *A.niveus* dan beberapa primata dari genus *Macaca* sebagai host. Di Afrika siklus ini dipertahankan oleh vektor nyamuk *A. africanus*, *A.luteocephalus*, *A.opok*, *A.taylori*, dan *A.furcifer*, dengan host reservoir monyet *Erythrocebus patas*, *Cercopithecus aethiopicus* atau *Papio anubis*.⁵

A. aegypti adalah nyamuk berukuran kecil, berwarna gelap, dengan tanda putih berbentuk kecap, serta kaki belang. Nyamuk ini lebih suka menggigit di dalam ruangan dan secara primer menghisap darah manusia. Tiga hari setelah menghisap darah, nyamuk meletakkan telurnya tepat di atas garis air pada tempat penampungan air. Siklus imatur atau akuatik (dari telur hingga menjadi nyamuk dewasa) berlangsung 7-8 hari, dengan waktu hidup nyamuk dewasa berkisar 3 minggu.⁶

A. albopictus juga berukuran kecil dan berwarna gelap dengan garis putih pada bagian dorsal dan kaki bergaris putih. Nyamuk ini tertarik untuk menggigit manusia, namun juga dapat menghisap darah kucing, anjing, rusa maupun tupai. Mereka menggigit di dalam maupun luar ruangan, namun lebih sering ditemukan diluar ruangan. Nyamuk betina akan bertelur 4-5 hari setelah menghisap darah, dengan siklus imatur 7-9 hari. Waktu hidup nyamuk ini berkisar 3 minggu.⁶

A. aegypti betina dengan mudah diinfeksi oleh DENV serotipe 2, dimana titer virus yang dihasilkan lebih tinggi dibandingkan dengan ketiga serotipe lain. Selain itu, virus juga menginfeksi kelenjar ludah nyamuk dalam waktu lebih singkat (periode inkubasi lebih pendek), dibandingkan dengan serotipe yang lain. Serotipe 2 menunjukkan angka replikasi yang paling tinggi baik pada vektor maupun pada host definitif.⁵



Gambar 4. a) Nyamuk *Aedes albopictus*, b) Nyamuk *Aedes aegypti*.⁶

Setelah menghisap darah viremik, virus masuk ke dalam lambung vektor. Di dalam tubuh vektor virus berkembang biak

dan dalam periode tertentu akan ditemukan di kelenjar ludahnya, dimana vektor siap meneruskan rantai penularan. Waktu yang diperlukan sejak vektor menghisap darah viremik sampai siap meneruskan rantai penularan disebut masa tunas ekstrinsik dan untuk virus dengue dibutuhkan waktu kira-kira 8-10 hari.²

Pencegahan

Sangat sulit untuk mengontrol atau mengeleminasi *A.aegypti* karena mereka telah beradaptasi terhadap lingkungan yang membuat mereka memiliki kemampuan untuk kembali ke jumlah awal dengan cepat setelah gangguan yang berasal dari fenomena alam (banjir) atau intervensi manusia. Salah satu adaptasinya adalah kemampuan telur nyamuk untuk bertahan pada keadaan kering dan bertahan tanpa air selama beberapa bulan sampai 1 tahun pada dinding dalam tempat penampungan air.^{6,7} Selain itu *Aedes* juga mampu bereproduksi di air dalam jumlah yang sangat sedikit (contohnya air pada tutup botol).⁷

Nyamuk *Aedes* aktif pada siang hari, sehingga tidak dapat dikontrol dengan kelambu yang diisi insektisida seperti pengendalian vektor malaria. Terdapat banyak cara untuk mengontrol nyamuk *Aedes*. Namun sama seperti vektor nyamuk yang lain, *Aedes* mulai resisten terhadap penggunaan insektisida. Beberapa strategi kontrol secara biologis yang dapat digunakan pada *Aedes* antara lain: organisme bersel tunggal, fungi, invertebrata, ikan dan tanaman.⁵

Organisme bersel satu yang digunakan untuk kontrol vektor adalah bakteri penghasil spora *Bacillus sphaericus* (*Bs*) dan *Bacillus thuringiensis israelensis* (*Bti*). *Bti* bekerja ketika kristal spora yang mengandung protein toksik (protoxins) ditelan oleh larva nyamuk. Protoxins larut dalam pH alkaline pada lambung larva dan teraktivasi menjadi toksin yang menyebabkan perubahan susunan lipid pada membran epitel, menyebabkan kerusakan membran dan sitolisis. Mekanisme aksi *Bs* mirip dengan *Bti*, namun lebih sedikit yang diketahui mengenai *Bs*. Entomopathogenik *Ascomycetes* menghasilkan konidia yang ketika bergerminasi dapat melakukan penetrasi ke kutikula nyamuk dewasa, kemudian menyebabkan pencampuran senyawa organik,

berakibat pada kerusakan mekanik internal, deplesi nutrisi dan kematian.⁵

Invertebrata yang dapat digunakan untuk kontrol vektor DENV adalah nyamuk *Toxorhynchites* dan Copepods. *Toxorhynchites* bersifat diurnal dan karnivora pada saat berbentuk larva namun tidak haematophagus saat dewasa. Larva nyamuk adalah predator yang menunjukkan sifat kanibalisme kuat dan mengkonsumsi larva lain yang lebih kecil. Salah satu copepods yang sukses digunakan untuk mengontrol larva nyamuk adalah *Mesocyclops* yang merupakan crustaceans berukuran 1-2 mm yang dapat ditemukan di hampir seluruh berlahan dunia. Copepods terutama membunuh larva yang baru menetas, dan lebih menyukai larva *Aedes* dibandingkan larva *Culex* maupun *Anopheles*.⁵

Ikan larvivorous yang akan memakan larva serta pupae nyamuk banyak digunakan, tanpa menyebabkan kerusakan ekosistem. Ikan lebih ekonomis dan bertahan lama dibandingkan Bti, serta memiliki efektivitas yang lebih baik. Ikan juga efektif mengendalikan larva nyamuk pada tahapan pupae, yang tidak dapat dilakukan oleh copepod. Beberapa spesies ikan yang dapat digunakan sebagai metode kontrol vektor nyamuk antara lain *B.splendens*, *P.reticulata*, *Gambusia affinis*.⁵

Strategi kontrol genetik dapat dibagi berdasarkan hasil yang ingin dicapai yaitu untuk mengurangi jumlah vektor nyamuk (*population supression*) atau untuk menurunkan kemampuan nyamuk untuk mentransmisikan patogen (*population replacement*). Strategi supresi populasi yang berdasarkan genetik adalah *Sterile Males Technique* (SIT). Metode ini dilakukan dengan melepaskan sejumlah besar nyamuk jantan steril untuk membuahi nyamuk betina, sehingga mengurangi potensi reproduksi populasi nyamuk. Contoh teknik ini adalah penggunaan *Wolbachia* yang dapat menginduksi sterilitas, yang dikenal dengan *Cytoplasmic Incompatibility* (CI), dimana embrio dari nyamuk betina yang difertilisasi oleh sperma dari nyamuk jantan yang terinfeksi *Wolbachia* menjadi gagal berkembang.⁸ Selain itu dapat pula dilepas nyamuk jantan yang sudah dimodifikasi secara genetik dan mengekspresikan gen letal yang dominan, sehingga saat membuahi nyamuk

betina semua keturunannya akan mati, tidak meninggalkan resiko persistensi transgen di alam.⁵

Integrated vector management (IVM) merupakan strategi komprehensif yang bertujuan untuk mencapai hasil maksimum pada penyakit yang disebarkan oleh vektor seperti dengue. Untuk kontrol DENV, terdapat 3 kategori intervensi utama yaitu pendekatan biologis seperti dijelaskan di atas, penggunaan bahan kimia untuk membunuh nyamuk dewasa dan tahapan nyamuk imatur dan intervensi fisik dengan pembersihan berkala serta penutupan tempat penampungan air (tabel 1). Tiap kategori intervensi memiliki kelemahan tersendiri. Metode biologis tidak selalu dapat digunakan pada habitat penampungan yang kecil. Bahan kimia dapat mencemari lingkungan, relatif mahal dan telah berkembang resistensi terhadap insektisida. Begitu pula tidak semua tempat penampungan air dapat dihilangkan, dibersihkan atau ditutup. Oleh karena itu IVM dan metode kombinasi dapat lebih efektif dibandingkan penggunaan metode tunggal.⁵

Kandidat vaksin DENV harus memenuhi persyaratan bahwa administrasi vaksin memberikan proteksi simultan dan jangka panjang terhadap ke-4 serotipe DENV yang berbeda. Penelitian mengenai vaksin DENV telah dilakukan sejak tahun 1940. Usaha pertama untuk produksi vaksin DENV dilakukan oleh Sabin dan rekan-rekannya dengan menggunakan DENV-1 (strain Hawaii) yang dipasasi di mencit melalui inokulasi intrakranial, diisolasi sebagai homogenat otak dan digunakan pada sukarelawan manusia.¹

Vaksin dengue yang telah diregistrasi pada beberapa negara adalah CYD-TDV atau Dengvaxia. CYD-TDV ini merupakan vaksin profilaksis, *tetravalent live-attenuated* (rekombinan). Jadwal pemberian vaksin mencakup 3 dosis masing-masing 0,5 ml yang diberikan dengan interval 6 bulan. Indikasi dari vaksinasi adalah untuk mencegah penyakit yang disebabkan oleh virus dengue serotipe 1, 2, 3 dan 4 pada individu usia 9 – 45 tahun yang tinggal di area endemik. Tiap rekombinan CYD monovalen didapatkan terpisah dengan menggantikan gen yang mengkode protein prM dan E dari genom virus YF 17D yang telah dilemahkan.⁹

Usia 9 tahun dijadikan sebagai batas minimal pemberian vaksin, dikarenakan pada studi fase 3 pada anak-anak usia 2-5 tahun ditemukan peningkatan resiko rawat inap akibat dengue. Pada anak-anak yang sebagian besar masih seronegatif, vaksin bersifat seperti infeksi natural *silent*, yang menyebabkan anak-anak tersebut mengalami infeksi mirip infeksi sekunder saat terekspos dengan virus dengue. Hal ini dikuatkan dengan bukti surveilans berbasis rumah sakit pada tahun ke-3 pasca vaksinasi yang menunjukkan 15

kasus rawat inap pada grup CYD-TDV dibandingkan dengan 1 rawat inap pada grup plasebo (RR 7,5). Selain itu efektifitas vaksinasi paling rendah didapatkan pada kelompok usia 2-5 tahun yaitu sebesar 33,7%, dibandingkan dengan usia ≥ 9 tahun yang efektifitasnya 65,6%.⁹

Tabel 1. Beberapa metode yang dapat digunakan pada program *integrated vector management* (IVM) untuk kontrol nyamuk sebagai vektor dengue.⁵

Life stage	Intervention	Measure	Sample reference
Egg	Chemical	Insecticide-impregnated ovitraps	(Perich, et al. 2003)
	Physical	Autocidal ovitraps	(Cheng, et al. 1982)
		Removing, cleaning of containers	(Chen, et al. 1994)
Larvae and pupae	Biological	Fish	(Martinez-Ibarra, et al. 2002)
		<i>Mesocyclops</i>	(Nam, et al. 2005)
		<i>Bacillus thuringiensis israelensis</i> (Bti)	(Lima, et al. 2010)
		Spinosad	(Darriet, et al. 2010)
	Chemical	Temephos	(Phuanukoonnon, et al. 2005)
		Pyriproxyfen	(Darriet, et al. 2010)
	Physical	Removing, cleaning of containers	(Chen, et al. 1994)
Adults	Biological	Entomopathogenic fungi	(Reyes-Villanueva, et al. 2011)
	Chemical	ULV fogging	(Osaka, et al. 1999)
		Aerosol cans	(Osaka, et al. 1999)
		Repellents	(Jahn, et al. 2010)
		Lethal ovitraps	(Kittayapong, et al. 2008)
	Physical	House modification	(Vanlerberghe, et al. 2011)
		Sticky ovitraps	(Ordonez-Gonzalez, et al. 2001)

Daftar Pustaka

1. Knipe DM, Howley PM. Fields Virology. 6th ed. 2013; Philadelphia: Wolters Kluwer.
2. Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Buku Ajar Mikrobiologi Kedokteran. Edisi Revisi. 2012; Jakarta: Bina Rupa Aksara.
3. Dash AP, Bhatia R, Sunyoto T, Mourya DT. Emerging and re-emerging arboviral disease in Southeast Asia. J Vector Borne Dis. 2013; pp 77-84.
4. Karyanti MR, Uiterwaal CSPM, Kusriastuti R, Hanidegoro SR, Rovers MM, Heesterbeek H, et al. The changing incidence of dengue haemorrhagic fever in Indonesia: a 45-year registry-based analysis. BMC Infectious Disease. 2014; 14:412.
5. Howard AFV, Villanueva FR, Biological control of dengue vectors. Research Gate. 2012.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Entomology & Ecology. Available from <http://www.cdc.gov/dengue/entomologyecology/>. Last updated April 5, 2016.
7. Paixao ES, Barreto F, Teixeira MG, Costa MC, Rodrigues LC. History, epidemiology, and clinical manifestations of Zika: A systematic review. Am J Public Health. 2016; 106: 606-12.
8. Alphey L, McKemey A, Nimmo D, Oviedo MN, Lacroix R, Matzen K, et al. Genetic control of Aedes mosquitoes. Pathogens and Global Health. 2013; 107(4).
9. World Health Organization. Weekly Epidemiological Record. 2016. Available from <http://www.who.int/wer/2016/wer9130/en/>