



Plagiarism Checker X Originality Report

Similarity Found: 18%

Date: Rabu, Juli 04, 2018

Statistics: 548 words Plagiarized / 2989 Total words

Remarks: Low Plagiarism Detected - Your Document needs Optional Improvement.

ARTIKEL REVIEW: PERKEMBANGAN DAN POTENSI VAKSIN DBD DARI BERBAGAI NEGARA Monica R. Herdady, Resmi Mustarichie Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran Jalan Raya Bandung – Sumedang Km. 21 Jatinangor 45363 E-mail: monicaherdady@gmail.com ABSTRAK Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan penyakit menular yang disebabkan virus dengue melalui Aedes aegypti dan Aedes albopictus.

Infeksi virus dengue dapat menyebabkan Sindrom Syok Dengue yang dapat berujung pada kematian. Hingga saat ini, pengobatan DBD yang tersedia saat ini hanya terapi suportif saja. Namun, kini terapi preventif berupa vaksin DBD sedang dikembangkan. Review ini bertujuan untuk mengumpulkan literatur mengenai perkembangan vaksin DBD dan meninjau potensi vaksin DBD berdasarkan studi di berbagai negara.

Kata kunci: Demam Berdarah Dengue, vaksin, perkembangan, potensi ABSTRACT Dengue Haemorrhage Fever (DHF) is an infectious disease caused by dengue virus through Aedes aegypti and Aedes albopictus. Dengue virus infection can cause Dengue Shock Syndrome which can lead to death. Present DHF treatment available are merely supportive measures. However, preventive therapy in the form of DHF vaccine is currently being developed.

This review aims to collect literature about development of DHF vaccine and observe the potential of DHF vaccine based on studies in various countries. Keywords: Dengue Haemorrhage Fever, vaccine, development, potential

Pendahuluan Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus dengue yang ditransmisikan nyamuk *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, dan *Aedes polynesiensis* (Tang and Ooi, 2012).

Pasien penyakit DBD umumnya tidak menampilkan gejala sehingga sulit dideteksi. Gejala umumnya baru terlihat setelah masa inkubasi virus, yaitu sekitar 3-10 hari dengan tingkat keparahan yang bervariasi (Chan and Johansson, 2012). Gejala DBD yang timbul dapat berupa demam, pusing, dan ruam kulit hingga Sindrom Syok Dengue (SSD) (Guerdan, 2010).

Demam Berdarah Dengue masih menjadi masalah utama kesehatan masyarakat daerah subtropis dan tropis (WHO, 2009). Kejadian DBD mengalami peningkatan 30 kali lipat dalam 50 tahun terakhir (Tang and Ooi, 2012). Dilaporkan bahwa terjadi 96 juta kasus DBD di dunia, dengan 70% kasus terjadi di Asia (Bhatt et al., 2013).

Virus dengue atau dengue virus (DENV) merupakan virus RNA untai tunggal yang tersusun atas genome RNA, membran dua lapis yang didapat dari inang, dan protein struktural berupa kapsid, prekursor membran, dan pembungkus (WHO, 2009). Virus ini ditransmisikan melalui 2 cara, yaitu secara vertikal dan horizontal. Transmisi vertikal terjadi ketika telur nyamuk terinfeksi DENV menetas menjadi nyamuk (Thongrungrakiat et al., 2011).

Sedangkan transmisi horizontal terjadi ketika nyamuk terinfeksi DENV menggigit manusia sehingga DENV masuk ke dalam darah (Halstead, 2008). Hingga saat ini, pengobatan DBD yang tersedia hanya bersifat suportif, yakni intervensi yang bertujuan untuk mendukung dan meningkatkan kenyamanan pasien tanpa menyembuhkan penyakit yang diderita pasien (Jonas, 2005). Terapi yang dimaksud meliputi pemberian analgesik, cairan, dan tirah baring (Olivera-Botello et al. 2016).

Sedangkan upaya pencegahan DBD terbatas pada pemberantasan sarang nyamuk saja. Hal ini membutuhkan repetisi dan ketekunan komunitas di lingkungan tersebut (Ernawati dkk., 2018). Oleh sebab itu, upaya pencegahan dengan vaksinasi kini dikembangkan. Vaksin DBD yang kini ada di pasaran adalah Dengvaxia yang diproduksi oleh Sanofi Pasteur sejak tahun 2015 (Olivera-Botello et al., 2016).

Review ini bertujuan untuk mengumpulkan literatur mengenai perkembangan vaksin DBD dan meninjau potensi vaksin DBD berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan di berbagai negara. Metode Metode yang digunakan pada artikel review ini adalah penelusuran terhadap data-data penelitian yang berkaitan dengan penyakit dan vaksin DBD dengan mesin telusur Google Scholar, Science Direct, dan Pubmed. Demam

Berdarah Dengue Demam dengue merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh virus dengue (DENV).

Virus dengue dapat menyebar melalui nyamuk *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* dan *Aedes polynesiensis* sebagai vektor. DENV tergolong ke dalam genus *Flavivirus* dan famili *Flaviviridae* dan terdiri atas empat serotipe yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4 (WHO, 2011). Infeksi DENV dapat terjadi dengan intensitas bervariasi, mulai dari asimtomatis hingga disertai gejala parah seperti Dengue Shock Syndrome (DSS) (Guzman and Harris, 2015).

Dengue simptomatis dapat dikategorikan menjadi 3 kelompok yaitu demam dengue tanpa gejala spesifik, demam dengue dengan gejala spesifik berupa nyeri perut, muntah, akumulasi cairan, perdarahan mukosa, letargi, pembengkakan hati, peningkatan haematokrit disertai penurunan platelet, serta dengue parah (severe dengue) yaitu dengan gejala kebocoran plasma parah, perdarahan parah, atau gagal organ (WHO, 2009). Virus dengue masuk ke dalam tubuh manusia melalui gigitan nyamuk.

Kemudian DENV menginfeksi endotel. Sistem imun tubuh berperang melawan virus dengue dengan berbagai cara, yaitu aktivasi sistem komplemen, sel NK, dan sistem imun humoral (Avirutnan et al., 2010). Namun infeksi terhadap satu serotipe tidak memberikan kekebalan terhadap serotipe lainnya.

Monosit, makrofag, dan sel dendritik berperan dalam infeksi dengue (Sellaheewa, 2013). Hipotesis antibody dengue enhancement (ADE) merupakan teori patogenesis yang paling didukung hingga saat ini. Teori ini menyatakan bahwa jika individu memiliki antibodi spesifik terhadap serotipe tertentu maka penyakit akibat serotipe tersebut dapat dicegah.

Namun jika antibodi individu tersebut gagal menetralisasi, maka terjadi penyakit dengan intensitas berat (Wahala and de Silva, 2011). Teori lain yaitu teori infeksi sekunder menyebutkan bahwa terjadi infeksi berat pada individu yang mengalami infeksi sekunder dengan serotipe berbeda dengan serotipe pada infeksi pertama.

Hal tersebut disebabkan karena heterologous antibodi yang terbentuk pada infeksi pertama bergabung dengan serotipe sekunder membentuk kompleks infeksius (Puerta-Guardo et al., 2010). Insiden DBD mengalami peningkatan 30 kali lipat dalam lima puluh tahun terakhir (Tang and Ooi 2012). Sebanyak 3,97 milyar jiwa diperkirakan berisiko terjangkit DBD pada 128 negara (Brady et al., 2012).

Selain itu, 96 juta kasus DBD terjadi di dunia, dan 70% kasus terpusat di Asia (Bhatt et

al., 2013). Indonesia termasuk ke dalam daerah endemik DBD dengan seluruh provinsi positif terjangkit DBD. Penyebaran DBD dapat terjadi karena mobilitas penduduk yang tinggi, perkembangan wilayah perkotaan, perubahan iklim, dan perubahan distribusi penduduk (Kementrian Kesehatan RI, 2016a).

Hingga kini, tidak ada terapi spesifik untuk mengobati DBD selain terapi suportif berupa pemberian cairan, antipiretik, dan transfusi darah berdasarkan kondisi pasien pada masa kritis. Apabila masa kritis dapat dilewati, maka risiko terjadinya kasus fatal dapat dihindari (Rajapakse et al., 2012).

TABEL 1 INTERVENSI FARMAKOLOGI DEMAM BERDARAH DENGUE Obat _Tujuan
_Referensi _ _Cairan intravena Ringer laktat Glukosa 5% Albumin 5% _Resusitasi cairan
_(Rajapakse et al. 2012) _ _Parasetamol _Antipiretik _(WHO, 2009) _ _Transfusi darah
_Meningkatkan jumlah platelet _(Rajapakse et al.
2012) _ _

Penanganan infeksi dengue di lapangan yang kurang tepat menyebabkan perlunya pencegahan transmisi virus dengue, yaitu dengan cara mengontrol populasi nyamuk sebagai vektor. Berbagai cara telah dilakukan untuk mengontrol populasi nyamuk, **antara lain dengan cara** fisik (menguras air), kimia (insektisida dan larvasida), serta cara biologis (bakteri *Bacillus thuringiensis* pemakan larva nyamuk) (Rajapakse et al., 2012).

Indonesia di bawah Kementerian Kesehatan telah mencanangkan upaya pencegahan di masyarakat dengan gerakan "3M Plus" yang terdiri atas menguras air yang diperkirakan menjadi habitat, menutup penampungan air, dan menggunakan kembali benda yang berpotensi menjadi habitat nyamuk (Kementerian Kesehatan RI 2016b). Namun, upaya pencegahan tersebut sulit dilakukan karena memerlukan kedisiplinan yang tinggi (Ernawati dkk, 2018).

Selain itu, pemusnahan habitat nyamuk hampir tidak mungkin dilakukan karena nyamuk yang dapat berkembang biak dalam jumlah kecil, seperti pada tetesan air di antara bagian tanaman (Rajapakse et al., 2012). Sehingga, untuk meminimalisasi beban kasus dengue, upaya preventif lain berupa vaksinasi kini dikembangkan. Vaksin DBD Hingga saat ini, hanya terdapat satu vaksin dengue yang beredar di pasaran yaitu Dengvaxia oleh Sanofi-Pasteur.

Vaksin tersebut berisi virus tetravalen hidup yang dilemahkan, yakni DENV 1, 2, 3 dan 4 (Guirakhoo et al., 2000). Pemberian vaksin tersebut diharapkan menimbulkan respons humoral terhadap protein **yang terkandung dalam vaksin** sehingga timbul respons imun protektif terhadap virus dengue (Khetarpal and Khanna 2016).

Dengvaxia pertama kali dilisensi pada Desember tahun 2015 berdasarkan uji klinis fase 3, yaitu uji klinis CYD14 yang dilakukan di Asia dan CYD15 yang dilakukan di Amerika Latin. Kedua uji melibatkan lebih dari 30.000 partisipan berusia 2 hingga 16 tahun. Efikasi vaksin yang diukur setelah satu tahun pemberian vaksin lengkap sebesar 59,2% (Capeding et al., 2014; Villar et al., 2015).

Hasil uji klinis menunjukkan bahwa insiden rawat inap akibat dengue mengalami lonjakan setelah pada tahun pengamatan ketiga pada kelompok usia di bawah 9 tahun. Penyebab lonjakan tersebut tidak ditelusuri. Sedangkan pada usia 9 tahun ke atas, terjadi penurunan tingkat insiden rawat inap pada 2 tahun pertama uji klinis, yaitu sebesar 82% serta penurunan insiden dengue parah sebesar 93%. Oleh sebab itu, dalam lisensi disebutkan bahwa vaksin hanya diberikan pada individu usia 9-45 tahun (WHO, 2017).

Penelitian terbaru oleh Sridhar et al. menunjukkan bahwa ada kaitan antara serostatus

dengan insiden rawat inap dan kasus dengue parah. Diketahui bahwa terjadi peningkatan risiko rawat inap dan kasus dengue parah pada individu yang seronegatif sebelum pemberian vaksin sehingga efikasi vaksin terhadap individu seronegatif tergolong rendah hingga sedang. Sedangkan, kelompok seropositif jumlah insiden lebih rendah pada kelompok yang divaksin dibanding kontrol pada seluruh kelompok usia (Sridhar et al., 2018).

Berdasarkan hal tersebut, Strategic Advisory Group on Immunization (SAGE) memberi pernyataan untuk melakukan diagnosis serostatus terhadap calon penerima vaksin. Namun, hingga kini belum ada metode diagnosis yang sensitif dan spesifik untuk menetapkan serostatus (WHO, 2018). Perkembangan vaksin dengue masih memiliki banyak kendala.

Pertama, patofisiologi demam dengue **masih belum diketahui secara pasti** selain dari teori ADE sebagai teori utama terjadinya infeksi dengue. Selain itu, tidak ada hewan yang memiliki mekanisme gejala dengue yang sama seperti manusia ketika terinfeksi virus dengue, sehingga, data uji praklinis tidak merepresentasikan efikasi sesungguhnya. Hewan primata *Macaca mulatta* dan M.

fasicularis menampilkan gejala viremia paling menyerupai manusia sehingga digunakan sebagai model dalam penelitian vaksin dengue (Raviprakash et al., 2009). Risiko insiden pada individu seronegatif juga mendorong penelitian untuk mengembangkan vaksin tetravalen, yang membutuhkan biaya penelitian tinggi (Rajapakse et al., 2012).

TABEL 2 RINGKASAN HASIL STUDI POTENSI VAKSIN DI BERBAGAI NEGARA Lokasi Studi _Jenis Studi _Parameter _Hasil Studi _Referensi _ _Indonesia _Analisis biaya-manfaat _Willingness-to-pay (WTP) _Median WTP vaksin dengue sebesar \$1,94 pada 94,6% responden _ (Hadisoemarto and Castro, 2013) _ _Brazil _Analisis efektivitas biaya _Quality Adjusted Life Year (QALY) _Penurunan insiden dengue sebesar 69% (kelompok usia 9 tahun) _ (Shim, 2017) _ _Thailand _Analisis efektivitas biaya _Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER) _Program vaksinasi sangat efektif dengan efikasi vaksin 50% atau lebih dan biaya vaksinasi \$60 _ (Lee et al.,

2011) _ _Argentina _Analisis utilitas biaya _Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER) _Nilai ICER \$5714/DALY dan pendapatan per kapita \$12873 tahun 2014 _ (Orellano et al., 2016) _ _Asia Tenggara dan Amerika Latin _Analisis efektivitas biaya _Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER) _Nilai ICER \$4216/DALY di Amerika Latin dan \$3751/DALY di Asia Tenggara _ (Zeng et al., 2018) _ _

Walaupun perkembangan vaksin dengue memiliki banyak kendala, potensi penggunaan vaksin dengue masih ada.

Jika dilihat dari segi ekonomi, vaksin dengue berpotensi memiliki efektivitas biaya yang tinggi jika diterapkan pada wilayah endemik (Lee et al., 2011). Studi di kota Bandung terhadap 500 responden menunjukkan kemauan membayar (willingness to pay) masyarakat terhadap vaksin dengue sebesar \$1,94 pada 94,6% responden dan 94,2% setuju untuk memvaksinasi anak dengan vaksin dengue. Penelitian tersebut menggunakan data primer dengan melakukan survei hingga tingkat kelurahan.

Studi dilakukan dengan asumsi bahwa vaksin dengue telah terbukti efektif dan aman (Hadisoemarto and Castro, 2013). Studi efektivitas biaya di Brazil menunjukkan bahwa implementasi program vaksin dapat menyebabkan penurunan insiden infeksi dengue sebesar 69% pada kelompok usia 9 tahun dan sebesar 93% pada kelompok usia 9-45 tahun, dengan jangka waktu 10 tahun.

Hal ini berarti, jumlah kasus infeksi dengue yang dapat dicegah dalam kurun waktu 10 tahun karena program vaksinasi sebesar 14.800.000 kasus untuk usia 9 tahun dan 19.979.000 kasus untuk usia 9-45 tahun. Vaksinasi bersifat efektif jika dipasarkan dengan total biaya \$262 atau kurang (Shim, 2017). Analisis efektivitas biaya vaksin yang dilakukan di Thailand menunjukkan hasil bahwa program vaksinasi tergolong efektif dengan asumsi efikasi vaksin 50% atau lebih dan biaya vaksinasi \$60. Selain itu, jumlah kasus dengue yang dapat dihindari dengan vaksin adalah 422 kasus dari setiap 1000 individu yang divaksin (Lee et al.,

2011). Selain itu, studi utilitas biaya yang dilakukan di Argentina menggunakan parameter ICER untuk menentukan biaya yang diperlukan agar mendapat efek terapi yang diinginkan. Hasil studi menunjukkan nilai ICER \$5714/DALY dan vaksinasi bersifat efektif dengan pendapatan perkapita sebesar pendapatan per kapita \$12873 (Orellano et al., 2016).

Zeng, et al melakukan studi efektivitas biaya vaksin dengue pada 10 negara endemik DBD, yaitu 5 negara di Asia Tenggara (Indonesia, Malaysia, Filipina, Thailand, dan Vietnam) serta 5 negara Amerika Latin (Brazil, Honduras, Kolombia, Meksiko, dan Puerto Rico), dimana negara-negara tersebut merupakan lokasi uji klinis Dengvaxia (Zeng et al., 2018).

Efektivitas biaya diukur dengan DALY, yang menyatakan hidup dalam tahun yang hilang akibat disabilitas atau kematian karena terserang penyakit dengue. Kemudian nilai DALY diproyeksikan dengan nilai ICER terhadap pendapatan per kapita setiap negara

sehingga didapat nilai ICER/DALY. Apabila $1 < \text{ICER} = 3$ kali pendapatan per kapita, maka program vaksin dinilai efektif. Apabila $\text{ICER} = 1$ kali pendapatan per kapita, program sangat efektif.

Nilai tersebut dirata-ratakan untuk kedua region, dimana didapat nilai ICER \$4216/DALY di Amerika Latin dan \$3751/DALY di Asia Tenggara. Negara, dimana keduanya masuk ke dalam kategori sangat efektif. Berdasarkan berbagai hasil studi yang dilakukan di berbagai negara, vaksin dengue rata-rata memiliki efektivitas biaya yang baik (Zeng et al., 2018).

Kesimpulan Perkembangan studi vaksin DBD masih memiliki hambatan teknis namun apabila dilihat dari sisi ekonomi, vaksin dengue memiliki potensi besar untuk digunakan khususnya di negara endemik DBD. Ucapan Terima Kasih Penulis mengucapkan terima kasih kepada Prof. Resmi Mustarichie Ph.D., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing yang sudah memberi masukan terhadap artikel dan pihak lain yang secara tidak langsung membantu penulisan artikel ini.

Pustaka Avirutnan, P., Fuchs, A., Hauhart, R.E., Somnuk, P., Youn, S., Diamond, M.S., et al. 2010. Antagonism of the complement component C4 by flavivirus nonstructural protein NS1. The Journal of Experimental Medicine, 207 (4), 793–806. Bhatt, S., Gething, P.W., Brady, O.J., Messina, J.P., Farlow, A.W., Moyes, C.L., et al. 2013. The global distribution and burden of dengue. Nature, 496 (7446), 504–7. Brady, O.J.,

Gething, P.W., Bhatt, S., Messina, J.P., Brownstein, J.S., Hoen, A.G., et al. 2012. Refining the Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-Based Consensus. PLOS Neglected Tropical Diseases, 6 (8), e1760. Capeding, M.R., Tran, N.H., Hadinegoro, S.R.S., Ismail, H.I.H.M., Chotpitayasunondh, T., Chua, M.N., et al. 2014.

Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. The Lancet, 384 (9951), 1358–65. Chan, M. and Johansson, M.A. 2012. The Incubation Periods of Dengue Viruses. PLOS ONE, 7 (11), e50972. Ernawati, Bratajaya, C.N., dan Martina, S.E. 2018. GAMBARAN PRAKTIK PENCEGAHAN DEMAM BERDARAH DENGUE (DBD) DI WILAYAH ENDEMIK DBD. Jurnal Keperawatan, 9, 8. Guerdan, B.R. 2010.

Dengue Fever/Dengue Hemorrhagic Fever. American Journal of Clinical Medicine, 7(2), 51–3. Guirakhoo, F., Weltzin, R., Chambers, T.J., Zhang, Z.-X., Soike, K., Ratterree, M., et al. 2000. Recombinant Chimeric Yellow Fever-Dengue Type 2 Virus Is Immunogenic and Protective in Nonhuman Primates. Journal of Virology, 74 (12), 5477–85. Guzman, M.G. and Harris, E., 2015. Dengue. The Lancet, 385 (9966), 453–65. Hadisoemarto, P.F. and

Castro, M.C. 2013.

Public Acceptance and Willingness-to-Pay for a Future Dengue Vaccine: A Community-Based Survey in Bandung, Indonesia. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 7 (9), e2427. Halstead, S.B. 2008. Dengue virus-mosquito interactions. *Annual Review of Entomology*, 53, 273–91. Jonas, W. B. 2005. *Mosby's Dictionary of Complementary and Alternative Medicine*. Michigan: Elsevier. Kementrian Kesehatan RI. 2016a. InfoDATIN DBD 2016.

Jakarta: Kementrian Kesehatan RI. Kementrian Kesehatan RI. 2016b. MENKES: DIBANDING FOGGING, PSN 3M PLUS LEBIH UTAMA CEGAH DBD. Available from: <http://www.depkes.go.id/article/print/16021500003/menkes-dibanding-fogging-psn-3m-plus-lebih-utama-cegah-dbd.html> [Accessed on 15 Jun 2018]. Khetarpal, N. and Khanna, I. 2016. *Dengue Fever: Causes, Complications, and Vaccine* Strategies. *Journal of Immunology Research*, 2016, 1–14. Lee, B.Y., Bacon, K.M., Cummings, D.A.T., Bailey, R.R., Burke, D.S., Shah, M., et al. 2011.

Economic Value of Dengue Vaccine in Thailand. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 84 (5), 764–72. Olivera-Botello, G., Coudeville, L., Fanouillere, K., Guy, B., Chambonneau, L., Noriega, F., et al. 2016. *Tetravalent Dengue Vaccine Reduces Symptomatic and Asymptomatic Dengue Virus Infections in Healthy Children and Adolescents Aged 2–16 Years in Asia and Latin America*.

The Journal of Infectious Diseases, 214 (7), 994–1000. Orellano, P.W., Reynoso, J.I., Stahl, H.-C., and Salomon, O.D. 2016. Cost-utility analysis of dengue vaccination in a country with heterogeneous risk of dengue transmission. *Vaccine*, 34 (5), 616–621. Puerta-Guardo, H., Mosso, C., Medina, F., Liprandi, F., Ludert, J.E., and del Angel, R.M. 2010.

Antibody-dependent enhancement of dengue virus infection in U937 cells requires cholesterol-rich membrane microdomains. *Journal of General Virology*, 91 (2), 394–403. Rajapakse, S., Rodrigo, C., and Rajapakse, A. 2012. *Treatment of dengue fever*. *Infection and Drug Resistance*, 103, 103–12. Raviprakash, K., Defang, G., Burgess, T., and Porter, K. 2009. Advances in dengue vaccine development. *Human Vaccines*, 5 (8), 520–8. Sellaheewa, K.H. 2013.

Pathogenesis of Dengue Haemorrhagic Fever and Its Impact on Case Management. *ISRN Infectious Diseases*, 2013, 1–6. Shim, E. 2017. *Cost-Effectiveness of Dengue Vaccination* Programs in Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 96 (5), 1227–34. Sridhar, S., Luedtke, A., Langevin, E., Zhu, M., Bonaparte, M., Machabert,

T., et al. 2018. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy.

New England Journal of Medicine, 2018, 1–14. Tang, K.F. and Ooi, E.E. 2012. Diagnosis of dengue: an update. Expert Review of Anti-infective Therapy, 10 (8), 895–907.

Thongrungrat, S., Maneekan, P., Wasinpiyamongkol, L., and Prummongkol, S. 2011. Prospective field study of transovarial dengue-virus transmission by two different forms of Aedes aegypti in an urban area of Bangkok, Thailand.

Journal of Vector Ecology, 36 (1), 147–52. Villar, L., Dayan, G.H., Arredondo-García, J.L., Rivera, D.M., Cunha, R., Deseda, C., et al. 2015. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. New England Journal of Medicine, 372 (2), 113–123.

Wahala, W.M.P.B. and de Silva, A.M. 2011. The Human Antibody Response to Dengue Virus Infection. Viruses, 3 (12), 2374–95. WHO. 2009. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control.

Geneva: World Health Organization. WHO. 2011. Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. New Delhi: World Health Organization Regional Office for South-East Asia. WHO. 2017. Updated Questions and Answers related to the dengue vaccine Dengvaxia® and its use. Available from:

http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/q_and_a_dengue_vaccine_dengvaxia_use/en/ [Accessed on 16 Jun 2018]. WHO. 2018. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2018 – conclusions and recommendations.

Weekly Epidemiological Record, 93 (23), 329–44. Zeng, W., Halasa-Rappel, Y.A., Baurin, N., Coudeville, L., and Shepard, D.S. 2018. Cost-effectiveness of dengue vaccination in ten endemic countries. Vaccine, 36 (3), 413–420.

INTERNET SOURCES:

<1% -

<http://digilib.unimus.ac.id/files/disk1/123/jtptunimus-gdl-indahkurni-6118-2-babii.pdf>

<1% - <https://www.klikdokter.com/penyakit/demam-berdarah-dengue>

<1% - <https://www.scribd.com/document/335836582/Dengue-Fever>

<1% -

<http://docplayer.net/47239258-A-selected-compendium-of-seasn-members-research-publications-on-wehab-3.html>

<1% -

<https://www.kompasiana.com/faizazzahroh/59b11810a1a50a38da585bb6/demam-berdarah-dengue-masalah-kesehatan-yang-tak-kunjung-padam>

<1% - <https://www.scribd.com/document/338770395/SKRIPS-I-I-I>
 <1% - <http://download.portalgaruda.org/article.php?article=148812&val=5502>
 <1% - <https://www.scribd.com/document/367656153/laporan-kasus-DHF>
 <1% - <https://www.scribd.com/document/363722733/ASKEP-DHF-PADA-ANAK-22-doc>
 <1% - <https://es.scribd.com/document/336322923/Referat-Dengue>
 <1% - <http://1001bukukedokteran.blogspot.com/2011/>
 <1% - <https://www.scribd.com/document/326177563/Dhf-Kumpulan-Bahan-Materi>
 <1% -
<http://www.infodiknas.com/141patogenesa-dan-perubahan-patofisiologi-infeksi-virus-dengue.html>
 <1% - <http://ifhausmann.blogspot.com/2013/06/demam-berdarah.html>
 <1% -
<http://depkes.go.id/download.php?file=download/pusdatin/buletin/buletin-dbd.pdf>
 <1% -
https://www.slideshare.net/pjj_kemenkes/kb-2-asuhan-kebidanan-dengan-penyakit-infeksi-atau-tropik
 <1% - <https://pengendalianhama.com/>
 <1% - <https://www.scribd.com/document/248773159/imunisasi>
 <1% - <http://www.raptakos.com/images/pdf/QMR%20on%20Dengue.pdf>
 <1% - <http://vollycup.blogspot.com/2011/>
 <1% - http://www.academia.edu/14934643/CONTOH_Usulan_Kreativitas_Mahasiswa_1
 <1% - <https://www.scribd.com/document/354264988/A-Lampiran-Laporan-Vaksin>
 1% - <http://sites.bu.edu/cliveg/publications-2018/>
 <1% -
<http://kurnia-nett.blogspot.com/2014/11/pengertian-jenis-kekuasaan-bentuk.html>
 <1% - <https://balubu.com/contoh-kata-pengantar/>
 <1% -
<http://etds.lib.ncku.edu.tw/etdservice/detail?n=20&etdun3=U0026-1407201421085300&etdun4=U0026-1407201413522200&etdun7=U0026-2608201400130400&etdun9=U0026-0509201409263600&etdun10=U0026-2707201414012100&etdun11=U0026-1808201415573300&etdun12=U0026-1808201415570100&etdun16=U0026-1407201413324700&etdun18=U0026-2107201416312200&etdun19=U0026-2908201402452800&etdun20=U0026-2507201414484400>
 <1% - <http://www.citethisforme.com/topic-ideas/biology/Honours%20Project-26686105>
 1% - https://issuu.com/uniccanberra/docs/preventing_disease_through_healthy_/152
 <1% - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044532313000262>
 <1% -
https://www.researchgate.net/publication/324170126_Beyond_mosquitoes-Essential_oil_toxicity_and_repellency_against_bloodsucking_insects
 1% -

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)61060-6/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)61060-6/abstract)
<1% -

<http://etds.lib.ncku.edu.tw/etdservice/detail?n=11&etdun3=U0026-0812200914282892&etdun4=U0026-0812200914355969&etdun7=U0026-0812200912010073&etdun9=U0026-0812200911132982&etdun10=U0026-0812200910194191&etdun11=U0026-0812200910241143>

1% - <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-017-0395-z>

1% - <https://dash.harvard.edu/bitstream/handle/1/11877027/3777870.pdf;sequence=1>

<1% - <http://www.rsisinternational.org/Vol.IV&IssueVII.php>

1% -

https://www.researchgate.net/publication/317583444_ADE_and_dengue_vaccination

1% -

<https://infectonews.wordpress.com/2016/12/11/tetravalent-dengue-vaccine-reduces-symptomatic-and-asymptomatic-dengue-virus-infections-in-healthy-children-and-adolescents-aged-2-16-years-in-asia-and-latin-america/>

1% -

<http://www.infectomica.cinvestav.mx/Personal-Acad%C3%A9mico/Dra-Del-Angel-Rosa-Mar%C3%ADa>

1% - <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.21232>

<1% - <http://europepmc.org/articles/PMC3411372>

<1% - <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1800820>

1% - <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1948-7134.2011.00151.x/abstract>

1% - <http://www.bioone.org/doi/pdf/10.1111/j.1948-7134.2011.00151.x>

<1% - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15013298>

1% - <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14760584.2013.815412>

1% -

<http://www.sindacatovenatorioitaliano.com/prevention-and-control-of-dengue-and-dengue-haemorrhagic-fever-comprehensive.pdf>

1% -

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/253459/9789290225447-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

<1% - <https://www.bug-off.org/213-2/>

<1% -

<https://www.scribd.com/document/357749848/WHO-Position-Paper-Dengue-2016-References>

<1% - <http://icidportal.ha.org.hk/Contents/View/58>