

Demam Berdarah *Dengue*: Epidemiologi, Patogenesis, dan Faktor Risiko Penularan

Aryu Candra¹

Dengue Hemorrhagic Fever: Epidemiology, Pathogenesis, and Its Transmission Risk Factors

Abstract. *Dengue hemorrhagic fever is an infectious disease resulting spectrum of clinical manifestations that vary from the lightest, dengue fever, hemorrhagic fever and dengue fever are accompanied by shock or dengue shock syndrome. Its caused by dengue virus, transmitted by Aedes mosquitoes. The case is spread in the tropics, especially in Southeast Asia, Central America, America and the Caribbean, many causes of death in children 90% of them attacking children under 15 years old.*

Until now pathogenesis is unclear. There are two theories or hypotheses immunopatogenesis DHF and DSS is still controversial which secondary infections (secondary heterologus infection) and antibody-dependent enhancement.

Risk factors for dengue transmission are rapid urban population growth, mobilization of the population because of improved transportation facilities and disrupted or weakened so that population control. Another risk factor is poverty which result in people not has the ability to provide a decent home and healthy, drinking water supply and proper waste disposal

Keywords: *dengue hemorrhagic fever (DHF), epidemiology of DHF, pathogenesis of DHF, transmission risk factors of DHF*

PENDAHULUAN

Demam berdarah *dengue* (DBD) merupakan penyakit yang banyak ditemukan di sebagian besar wilayah tropis dan subtropis, terutama asia tenggara, Amerika tengah, Amerika dan Karibia. *Host* alami DBD adalah manusia, *agentnya* adalah virus *dengue* yang termasuk ke dalam famili Flaviridae dan genus Flavivirus, terdiri dari 4 serotipe yaitu Den-1, Den-2, Den3 dan Den-4¹, ditularkan ke manusia melalui gigitan nyamuk yang terinfeksi, khususnya nyamuk *Aedes aegypti* dan *Ae. albopictus*² yang terdapat hampir di seluruh pelosok Indonesia.³

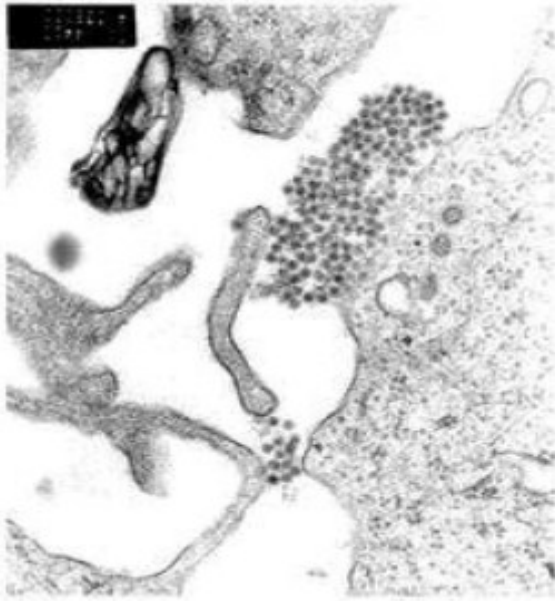
Masa inkubasi virus *dengue* dalam manusia (inkubasi intrinsik) berkisar antara 3 sampai 14 hari sebelum gejala muncul, gejala klinis rata-rata muncul pada hari keempat sampai hari ketujuh, sedangkan

masa inkubasi ekstrinsik (di dalam tubuh nyamuk) berlangsung sekitar 8-10 hari.¹

Manifestasi klinis mulai dari infeksi tanpa gejala demam, demam *dengue* (DD) dan DBD, ditandai dengan demam tinggi terus menerus selama 2-7 hari; perdarahan diatesis seperti uji tourniquet positif, trombositopenia dengan jumlah trombosit $\leq 100 \times 10^9/L$ dan kebocoran plasma akibat peningkatan permeabilitas pembuluh.²

Tiga tahap presentasi klinis diklasifikasikan sebagai demam, beracun dan pemulihan. Tahap beracun, yang berlangsung 24-48 jam, adalah masa paling kritis, dengan kebocoran plasma cepat yang mengarah ke gangguan peredaran darah.⁴ Terdapat 4 tahapan derajat keparahan DBD, yaitu derajat I dengan tanda terdapat demam disertai gejala tidak khas dan uji torniket + (positif); derajat II yaitu derajat I ditambah ada perdarahan spontan di kulit atau perdarahan lain, derajat III yang

1. Staf Pengajar FK-UNDIP Semarang



Gambar 1.
Virus Dengue dengan TEM Micrograph

ditandai adanya kegagalan sirkulasi yaitu nadi cepat dan lemah serta penurunan tekanan nadi (≤ 20 mmHg), hipotensi (sistolik menurun sampai ≤ 80 mmHg), sianosis di sekitar mulut, akral dingin, kulit lembab dan pasien tampak gelisah; serta derajat IV yang ditandai dengan syok berat (*profound shock*) yaitu nadi tidak dapat diraba dan tekanan darah tidak terukur.⁵

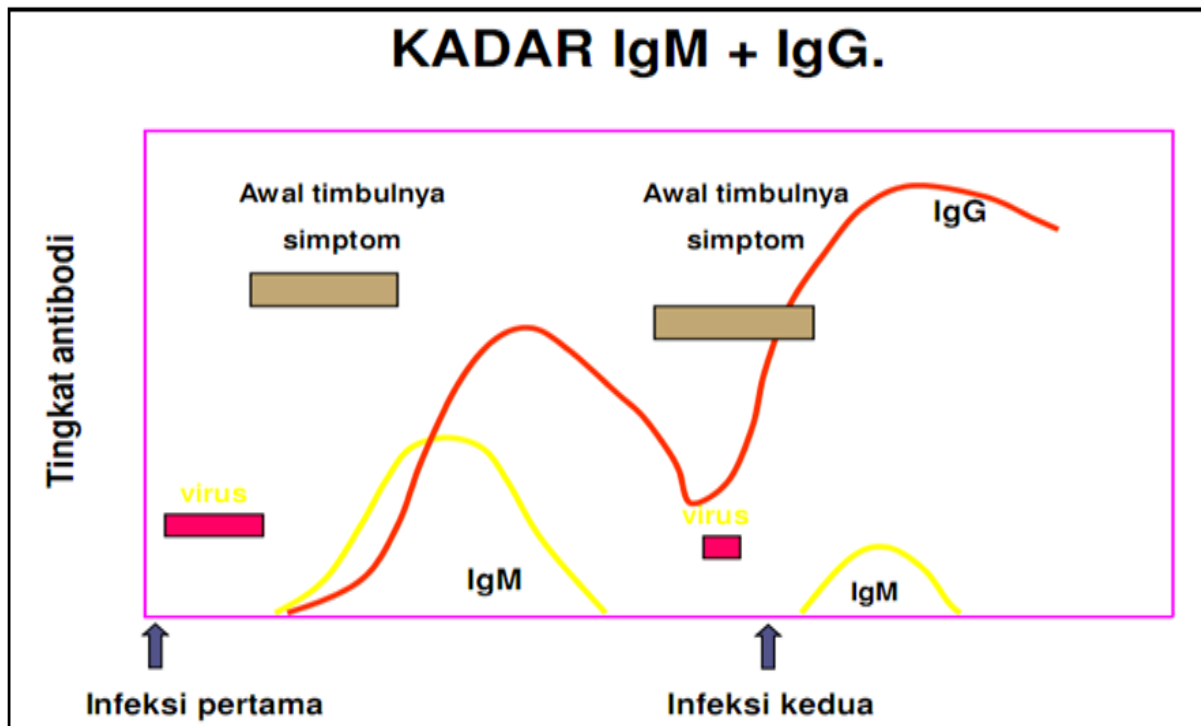
Walaupun DD dan DBD disebabkan oleh virus yang sama, tapi mekanisme patofisiologisnya berbeda dan menyebabkan perbedaan klinis. Perbedaan utama adalah adanya renjatan yang khas pada DBD yang disebabkan kebocoran plasma yang diduga karena proses imunologi, pada demam *dengue* hal ini tidak terjadi.⁶ Manifestasi klinis DD timbul akibat reaksi tubuh terhadap masuknya virus yang berkembang di dalam peredaran darah dan ditangkap oleh makrofag. Selama 2 hari akan terjadi viremia (sebelum timbul gejala) dan berakhir setelah lima hari timbul gejala panas. Makrofag akan menjadi *antigen presenting cell* (APC) dan mengaktifasi sel T-Helper dan menarik makrofag lain untuk memfagosit lebih banyak virus. T-helper akan mengaktifasi sel T

-sitotoksik yang akan melisis makrofag yang sudah memfagosit virus. Juga mengaktifkan sel B yang akan melepas antibodi. Ada 3 jenis antibodi yang telah dikenali yaitu antibodi netralisasi, antibodi hemaglutinasi, antibodi fiksasi komplemen. Proses tersebut akan menyebabkan terlepasnya mediator-mediator yang merangsang terjadinya gejala sistemik seperti demam, nyeri sendi, otot, malaise dan gejala lainnya.⁷

Patofisiologi primer DBD dan *dengue shock syndrome* (DSS) adalah peningkatan akut permeabilitas vaskuler yang mengarah ke kebocoran plasma ke dalam ruang ekstravaskuler, sehingga menimbulkan hemokonsentrasi dan penurunan tekanan darah. Pada kasus berat, volume plasma menurun lebih dari 20%, hal ini didukung penemuan post mortem meliputi efusi pleura, hemokonsentrasi dan hipoproteinemi.⁸

Setelah masuk dalam tubuh manusia, virus *dengue* berkembang biak dalam sel retikuloendotelial yang selanjutnya diikuti dengan viremia yang berlangsung 5-7 hari. Akibat infeksi ini, muncul respon imun baik humoral maupun selular, antara lain anti netralisasi, anti-hemaglutinin dan anti komplemen. Antibodi yang muncul pada umumnya adalah IgG dan IgM, pada infeksi *dengue* primer antibodi mulai terbentuk, dan pada infeksi sekunder kadar antibodi yang telah ada jadi meningkat.⁷

Antibodi terhadap virus *dengue* dapat ditemukan di dalam darah sekitar demam hari ke-5, meningkat pada minggu pertama sampai dengan ketiga, dan menghilang setelah 60-90 hari. Kinetik kadar IgG berbeda dengan kinetik kadar antibodi IgM, oleh karena itu kinetik antibodi IgG harus dibedakan antara infeksi primer dan sekunder. Pada infeksi primer antibodi IgG meningkat sekitar demam hari ke-14 sedang pada infeksi sekunder antibodi IgG meningkat pada hari kedua. Oleh karena itu diagnosa dini infeksi primer hanya dapat ditegakkan dengan mendeteksi antibodi IgM setelah hari sakit kelima, diagnosis



Gambar 2.
Respon Primer dan Sekunder Infeksi Virus *Dengue* ⁽⁷⁾

infeksi sekunder dapat ditegakkan lebih dini dengan adanya peningkatan antibodi IgG dan IgM yang cepat.⁸

Patofisiologi DBD dan DSS sampai sekarang belum jelas, oleh karena itu muncul banyak teori tentang respon imun. Pada infeksi pertama terjadi antibodi yang memiliki aktivitas netralisasi yang mengenali protein E dan monoklonal antibodi terhadap NS1, Pre M dan NS3 dari virus penyebab infeksi akibatnya terjadi lisis sel yang telah terinfeksi virus tersebut melalui aktivitas netralisasi atau aktivasi komplemen. Akhirnya banyak virus dilenyapkan dan penderita mengalami penyembuhan, selanjutnya terjadilah kekebalan seumur hidup terhadap serotipe virus yang sama, tetapi apabila terjadi antibodi non-netralisasi yang memiliki sifat memacu replikasi virus, keadaan penderita akan menjadi parah apabila epitop virus yang masuk tidak sesuai dengan antibodi yang tersedia di *hospest*. Pada infeksi kedua yang dipicu oleh virus *dengue* dengan serotipe yang berbeda, virus *dengue* ber-

peran sebagai super antigen setelah difagosit oleh monosit atau makrofag. Makrofag ini menampilkan *antigen presenting cell* (APC) yang membawa muatan polipeptida spesifik yang berasal dari *major histocompatibility complex* (MHC).⁷

Epidemiologi DBD

Demam berdarah *dengue* (DBD) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus *dengue* dan mengakibatkan spektrum manifestasi klinis yang bervariasi antara yang paling ringan, demam *dengue* (DD), DBD dan demam *dengue* yang disertai renjatan atau *dengue shock syndrome* (DSS)⁹; ditularkan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Ae. albopictus* yang terinfeksi.¹⁰ Host alami DBD adalah manusia, *agentnya* adalah virus *dengue* yang termasuk ke dalam famili Flaviridae dan genus Flavivirus, terdiri dari 4 serotipe yaitu Den-1, Den-2, Den3 dan Den-4.¹ Dalam 50 tahun terakhir, kasus DBD meningkat 30 kali lipat dengan peningkatan ekspansi geografis ke negara-

negara baru dan, dalam dekade ini, dari kota ke lokasi pedesaan.⁹ Penderitanya banyak ditemukan di sebagian besar wilayah tropis dan subtropis, terutama Asia Tenggara, Amerika Tengah, Amerika dan Karibia.¹

Virus *dengue* dilaporkan telah menjangkiti lebih dari 100 negara, terutama di daerah perkotaan yang berpenduduk padat dan pemukiman di Brazil dan bagian lain Amerika Selatan, Karibia, Asia Tenggara, dan India. Jumlah orang yang terinfeksi diperkirakan sekitar 50 sampai 100 juta orang, setengahnya dirawat di rumah sakit dan mengakibatkan 22.000 kematian setiap tahun; diperkirakan 2,5 miliar orang atau hampir 40 persen populasi dunia, tinggal di daerah endemis DBD yang memungkinkan terinfeksi virus *dengue* melalui gigitan nyamuk setempat.¹¹

Jumlah kasus DBD tidak pernah menurun di beberapa daerah tropik dan subtropik bahkan cenderung terus meningkat¹² dan banyak menimbulkan kematian pada anak⁸ 90% di antaranya menyerang anak di bawah 15 tahun.¹³ Di Indonesia, setiap tahunnya selalu terjadi KLB di beberapa provinsi, yang terbesar terjadi tahun 1998 dan 2004 dengan jumlah penderita 79.480 orang dengan kematian sebanyak 800 orang lebih.¹⁴ Pada tahun-tahun berikutnya jumlah kasus terus naik tapi jumlah kematian turun secara bermakna dibandingkan tahun 2004. Misalnya jumlah kasus tahun 2008 sebanyak 137.469 orang dengan kematian 1.187 orang atau *case fatality rate* (CFR) 0,86% serta kasus tahun 2009 sebanyak 154.855 orang dengan kematian 1.384 orang atau CFR 0,89%.¹⁵

Penularan virus *dengue* terjadi melalui gigitan nyamuk yang termasuk subgenus *Stegomyia* yaitu nyamuk *Aedes aegypti* dan *Ae. albopictus* sebagai vektor primer dan *Ae. polynesiensis*, *Ae. scutellaris* serta *Ae. (Finlaya) niveus* sebagai vektor sekunder,⁹ selain itu juga terjadi penularan *transexual* dari nyamuk jantan ke nyamuk betina melalui perkawinan⁹ serta penularan

transovarial dari induk nyamuk ke keturunannya.¹⁶⁻¹⁷ Ada juga penularan virus *dengue* melalui transfusi darah seperti terjadi di Singapura pada tahun 2007 yang berasal dari penderita asimtomatik⁽¹⁸⁾. Dari beberapa cara penularan virus *dengue*, yang paling tinggi adalah penularan melalui gigitan nyamuk *Ae. aegypti*.¹⁹ Masa inkubasi ekstrinsik (di dalam tubuh nyamuk) berlangsung sekitar 8-10 hari, sedangkan inkubasi intrinsik (dalam tubuh manusia) berkisar antara 4-6 hari dan diikuti dengan respon imun.²⁰

Penelitian di Jepara dan Ujungpandang menunjukkan bahwa nyamuk *Aedes* spp. berhubungan dengan tinggi rendahnya infeksi virus *dengue* di masyarakat; tetapi infeksi tersebut tidak selalu menyebabkan DBD pada manusia karena masih tergantung pada faktor lain seperti *vector capacity*, virulensi virus *dengue*, status kekebalan *host* dan lain-lain.²¹ *Vector capacity* dipengaruhi oleh kepadatan nyamuk yang terpengaruh iklim mikro dan makro, frekuensi gigitan per nyamuk per hari, lamanya siklus gonotropik, umur nyamuk dan lamanya inkubasi ekstrinsik virus *dengue* serta pemilihan *Hospes*.²² Frekuensi nyamuk menggigit manusia, di antaranya dipengaruhi oleh aktivitas manusia; orang yang diam (tidak bergerak), 3,3 kali akan lebih banyak digigit nyamuk *Ae. aegypti* dibandingkan dengan orang yang lebih aktif, dengan demikian orang yang kurang aktif akan lebih besar risikonya untuk tertular virus *dengue*. Selain itu, frekuensi nyamuk menggigit manusia juga dipengaruhi keberadaan atau kepadatan manusia; sehingga diperkirakan nyamuk *Ae. aegypti* di rumah yang padat penghuninya, akan lebih tinggi frekuensi menggigitnya terhadap manusia dibanding yang kurang padat.²² Kekebalan *host* terhadap infeksi dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya adalah usia dan status gizi, usia lanjut akan menurunkan respon imun dan penyerapan gizi.²³ Status status gizi yang salah satunya dipengaruhi oleh keseimbangan asupan dan penyerapan gizi, khu-

susnya zat gizi makro yang berpengaruh pada sistem kekebalan tubuh.²⁴ Selain zat gizi makro, disebutkan pula bahwa zat gizi mikro seperti besi dan seng mempengaruhi respon kekebalan tubuh, apabila terjadi defisiensi salah satu zat gizi mikro, maka akan merusak sistem imun.²⁵

Status gizi adalah keadaan kesehatan akibat interaksi makanan, tubuh manusia dan lingkungan yang merupakan hasil interaksi antara zat-zat gizi yang masuk dalam tubuh manusia dan penggunaannya. Tanda-tanda atau penampilan status gizi dapat dilihat melalui variabel tertentu [indikator status gizi] seperti berat badan, tinggi badan, dan lain lain.²⁶ Sumber lain mengatakan bahwa status gizi adalah keadaan yang diakibatkan oleh status keseimbangan antara jumlah asupan zat gizi dan jumlah yang dibutuhkan [requirement] oleh tubuh untuk berbagai fungsi biologis: [pertumbuhan fisik, perkembangan, aktivitas, pemeliharaan kesehatan, dan lain lain].²⁷

Status gizi sangat berpengaruh terhadap status kesehatan manusia karena zat gizi mempengaruhi fungsi kinerja berbagai sistem dalam tubuh. Secara umum berpengaruh pada fungsi vital yaitu kerja otak, jantung, paru, ginjal, usus; fungsi aktivitas yaitu kerja otot bergaris; fungsi pertumbuhan yaitu membentuk tulang, otot & organ lain, pada tahap tumbuh kembang; fungsi immunitas yaitu melindungi tubuh agar tak mudah sakit; fungsi perawatan jaringan yaitu mengganti sel yang rusak; serta fungsi cadangan gizi yaitu persediaan zat gizi menghadapi keadaan darurat.²⁸

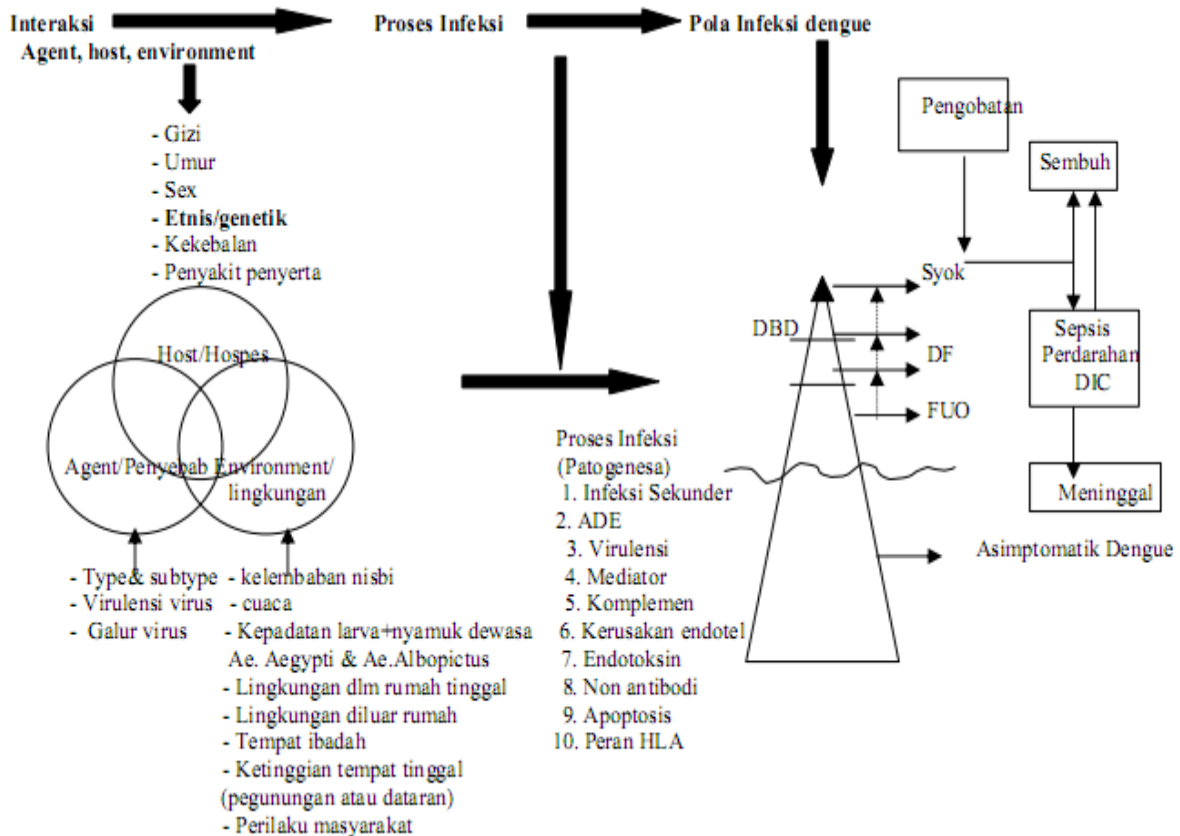
Penderita DBD yang tercatat selama ini, tertinggi adalah pada kelompok umur <15 tahun (95%) dan mengalami pergerseran dengan adanya peningkatan proporsi penderita pada kelompok umur 15-44 tahun, sedangkan proporsi penderita DBD pada kelompok umur >45 tahun sangat rendah seperti yang terjadi di Jawa Timur berkisar 3,64%.²⁹

Munculnya kejadian DBD, dikarenakan penyebab majemuk, artinya munculnya kesakitan karena berbagai faktor yang saling berinteraksi, diantaranya *agent* (virus *dengue*), *host* yang rentan serta lingkungan yang memungkinkan tumbuh dan berkembang biaknya nyamuk *Aedes* spp.³⁰ Selain itu, juga dipengaruhi faktor predisposisi diantaranya kepadatan dan mobilitas penduduk, kualitas perumahan, jarak antar rumah, pendidikan, pekerjaan, sikap hidup, golongan umur, suku bangsa, kerentanan terhadap penyakit, dan lainnya.³¹

Patogenesis DBD

Nyamuk *Aedes* spp yang sudah terinfeksi virus *dengue*, akan tetap infeksi sepanjang hidupnya dan terus menularkan kepada individu yang rentan pada saat menggigit dan menghisap darah.⁹ Setelah masuk ke dalam tubuh manusia, virus *dengue* akan menuju organ sasaran yaitu sel kuffer hepar, endotel pembuluh darah, nodus limpatikus, sumsum tulang serta paru-paru. Beberapa penelitian menunjukkan, sel monosit dan makrofag mempunyai peran pada infeksi ini, dimulai dengan menempel dan masuknya genom virus ke dalam sel dengan bantuan organel sel dan membentuk komponen perantara dan komponen struktur virus. Setelah komponen struktur dirakit, virus dilepaskan dari dalam sel.⁷ Infeksi ini menimbulkan reaksi immunitas protektif terhadap serotipe virus tersebut tetapi tidak ada *cross protective* terhadap serotipe virus lainnya.³²

Secara invitro, antibodi terhadap virus *dengue* mempunyai 4 fungsi biologis yaitu netralisasi virus, sitolisis komplemen, *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity* (ADCC) dan ADE.³³ Berdasarkan perannya, terdiri dari antibodi netralisasi atau *neutralizing antibody* yang memiliki serotipe spesifik yang dapat mencegah infeksi virus, dan *antibody non netralising serotype* yang mempunyai peran reaktif silang dan dapat meningkatkan infeksi yang berperan dalam pathogenesis DBD dan DSS⁽⁷⁾.



Gambar 3.
Bagan Kejadian Infeksi Virus *Dengue*

Terdapat dua teori atau hipotesis imunopatogenesis DBD dan DSS yang masih kontroversial yaitu infeksi sekunder (*secondary heterologous infection*) dan *antibody dependent enhancement* (ADE).⁷ Dalam teori atau hipotesis infeksi sekunder disebutkan, bila seseorang mendapatkan infeksi sekunder oleh satu serotipe virus *dengue*, akan terjadi proses kekebalan terhadap infeksi serotipe virus *dengue* tersebut untuk jangka waktu yang lama. Tetapi jika orang tersebut mendapatkan infeksi sekunder oleh serotipe virus *dengue* lainnya, maka akan terjadi infeksi yang berat. Ini terjadi karena *antibody heterologus* yang terbentuk pada infeksi primer, akan membentuk kompleks dengan infeksi virus *dengue* serotipe baru yang berbeda yang tidak dapat dinetralisasi bahkan cenderung membentuk kompleks yang infeksius dan bersifat opsonisasi internalisasi, selanjutnya akan teraktifasi dan memproduksi IL-1, IL-6, *tumor necrosis factor-alpha* (TNF-A)

dan *platelet activating factor* (PAF); akibatnya akan terjadi peningkatan (*enhancement*) infeksi virus *dengue*.⁷ TNF alpha akan menyebabkan kebocoran dinding pembuluh darah, merembesnya cairan plasma ke jaringan tubuh yang disebabkan kerusakan endothel pembuluh darah yang mekanismenya sampai saat ini belum diketahui dengan jelas.³⁴ Pendapat lain menjelaskan, kompleks imun yang terbentuk akan merangsang komplemen yang farmakologisnya cepat dan pendek dan bersifat vasoaktif dan prokoagulan sehingga menimbulkan kebocoran plasma (*syock hipolemik*) dan perdarahan.³⁵ Anak di bawah usia 2 tahun yang lahir dari ibu yang terinfeksi virus *dengue* dan terjadi infeksi dari ibu ke anak, dalam tubuh anak tersebut terjadi *non neutralizing antibodies* akibat adanya infeksi yang persisten. Akibatnya, bila terjadi infeksi virus *dengue* pada anak tersebut, maka akan langsung terjadi proses *enhancing* yang akan memacu makrofag

mudah terinfeksi dan teraktifasi dan mengeluarkan IL-1, IL-6 dan TNF alpha juga PAF.³⁶⁻³⁷

Pada teori ADE disebutkan, jika terdapat antibodi spesifik terhadap jenis virus tertentu, maka dapat mencegah penyakit yang diakibatkan oleh virus tersebut, tetapi sebaliknya apabila antibodinya tidak dapat menetralisasi virus, justru akan menimbulkan penyakit yang berat.⁷ Kinetik *immunoglobulin* spesifik virus *dengue* di dalam serum penderita DD, DBD dan DSS, didominasi oleh IgM, IgG1 dan IgG3.³⁸

Selain kedua teori tersebut, masih ada teori-teori lain tentang pathogenesis DBD, di antaranya adalah teori virulensi virus yang mendasarkan pada perbedaan serotipe virus *dengue* yaitu DEN 1, DEN 2, DEN 3 dan DEN 4 yang kesemuanya dapat ditemukan pada kasus-kasus fatal tetapi berbeda antara daerah satu dengan lainnya. Selanjutnya ada teori antigen-antibodi yang berdasarkan pada penderita atau kejadian DBD terjadi penurunan aktivitas sistem komplemen yang ditandai penurunan kadar C3, C4 dan C5. Disamping itu, pada 48-72% penderita DBD, terbentuk kompleks imun antara IgG dengan virus *dengue* yang dapat menempel pada trombosit, sel B dan sel organ tubuh lainnya dan akan mempengaruhi aktivitas komponen sistem imun yang lain. Selain itu ada teori moderator yang menyatakan bahwa makrofag yang terinfeksi virus *dengue* akan melepas berbagai mediator seperti interferon, IL-1, IL-6, IL-12, TNF dan lain-lain, yang bersama endotoksin bertanggungjawab pada terjadinya sok septik, demam dan peningkatan permeabilitas kapiler.³⁹

Pada infeksi virus *dengue*, viremia terjadi sangat cepat, hanya dalam beberapa hari dapat terjadi infeksi di beberapa tempat tapi derajat kerusakan jaringan (*tissue destruction*) yang ditimbulkan tidak cukup untuk menyebabkan kematian karena infeksi virus; kematian yang terjadi lebih disebabkan oleh gangguan metabolic.⁷

Faktor Risiko Penularan Demam Berdarah *Dengue*

Salah satu faktor risiko penularan DBD adalah pertumbuhan penduduk perkotaan yang cepat, mobilisasi penduduk karena membaiknya sarana dan prasarana transportasi dan terganggu atau melemahnya pengendalian populasi sehingga memungkinkan terjadinya KLB.⁴⁰ Faktor risiko lainnya adalah kemiskinan yang mengakibatkan orang tidak mempunyai kemampuan untuk menyediakan rumah yang layak dan sehat, pasokan air minum dan pembuangan sampah yang benar.¹¹ Tetapi di lain pihak, DBD juga bisa menyerang penduduk yang lebih makmur terutama yang biasa bepergian.⁴¹ Dari penelitian di Pekanbaru Provinsi Riau, diketahui faktor yang berpengaruh terhadap kejadian DBD adalah pendidikan dan pekerjaan masyarakat, jarak antar rumah, keberadaan tempat penampungan air, keberadaan tanaman hias dan pekarangan serta mobilisasi penduduk; sedangkan tata letak rumah dan keberadaan jentik tidak menjadi faktor risiko.⁴²

Faktor risiko yang menyebabkan munculnya antibodi IgM anti *dengue* yang merupakan reaksi infeksi primer, berdasarkan hasil penelitian di wilayah Amazon Brasil adalah jenis kelamin laki-laki, kemiskinan, dan migrasi. Sedangkan faktor risiko terjadinya infeksi sekunder yang menyebabkan DBD adalah jenis kelamin laki-laki, riwayat pernah terkena DBD pada periode sebelumnya serta migrasi ke daerah perkotaan.⁴³

Vektor Demam Berdarah *Dengue*

Demam berdarah *dengue* ditularkan oleh nyamuk *Ae. aegypti* yang menjadi vektor utama serta *Ae. albopictus* yang menjadi vektor pendamping. Kedua spesies nyamuk itu ditemukan di seluruh wilayah Indonesia, hidup optimal pada ketinggian di atas 1000 di atas permukaan laut,¹⁰ tapi dari beberapa laporan dapat ditemukan pada daerah dengan ketinggian sampai dengan

1.500 meter,⁴⁴ bahkan di India dilaporkan dapat ditemukan pada ketinggian 2.121 meter serta di Kolombia pada ketinggian 2.200 meter.⁴⁵ Nyamuk *Aedes* berasal dari Brazil dan Ethiopia, stadium dewasa berukuran lebih kecil bila dibandingkan dengan rata-rata nyamuk lainnya.³

Kedua spesies nyamuk tersebut termasuk ke dalam Genus *Aedes* dari Famili Culicidae. Secara morfologis keduanya sangat mirip, namun dapat dibedakan dari strip putih yang terdapat pada bagian skutumnya.⁴⁶ Skutum *Ae. aegypti* berwarna hitam dengan dua strip putih sejajar di bagian dorsal tengah yang diapit oleh dua garis lengkung berwarna putih. Sedangkan skutum *Ae. albopictus* yang juga berwarna hitam hanya berisi satu garis putih tebal di bagian dorsalnya.¹¹

Nyamuk *Ae. aegypti* mempunyai dua subspecies yaitu *Ae. aegypti queenslandensis* dan *Ae. aegypti formosus*. Subspecies pertama hidup bebas di Afrika, sedangkan subspecies kedua hidup di daerah tropis yang dikenal efektif menularkan virus DBD. Subspecies kedua lebih berbahaya dibandingkan subspecies pertama.¹¹

DAFTAR PUSTAKA

1. Kurane I. Dengue Hemorrhagic Fever with Special Emphasis on Immunopathogenesis. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Disease*. 2007; Vol 30:329-40.
2. WHO. Pencegahan dan Penanggulangan Penyakit Demam Dengue dan Demam Berdarah Dengue. Jakarta: WHO & Departemen Kesehatan RI; 2003.
3. Lestari K. Epidemiologi Dan Pencegahan Demam Berdarah Dengue (DBD) Di Indonesia. *Farmaka*. Desember 2007; Vol. 5 No. 3: hal . 12-29.
4. Chuansumrit A, Tangnaratchakiet K. Pathophysiology and Management of Dengue Hemorrhagic Fever. Bangkok: Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University; 2006.
5. Hadinegoro, Rezeki S, Soegianto S, Soeroso T, Waryadi S. Tata Laksana Demam Berdarah Dengue di Indonesia. Jakarta: Ditjen PPM&PL Depkes&Kesos R.I; 2001.
6. Harikushartono, Hidayah N, Darmowandowo W, Soegijanto S. Demam Berdarah Dengue: Ilmu Penyakit Anak, Diagnosa dan Penatalaksanaan. Jakarta: Salemba Medika; 2002.
7. Soegijanto S. Patogenesis dan Perubahan Patofisiologi Infeksi Virus Dengue. www.pediatrikcom/buletin/20060220-8ma2gi-buletindoc; 2002 [cited 2010]; Available from: www.pediatrikcom/buletin/20060220-8ma2gi-buletindoc.
8. Novriani H. Respon Imun dan Derajat Kesakitan Demam Berdarah Dengue dan Dengue Syndrome Pada Anak. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2002;Vol 134:46-9.
9. WHO. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. New Edition. Geneva: World Health Organization; 2009.
10. Supartha I, editor. Pengendalian Terpadu Vektor Virus Demam Berdarah Dengue, *Aedes aegypti* (Linn.) dan *Aedes albopictus* (Skuse) (Diptera:Culicidae). Pertemuan Ilmiah Dalam Rangka Dies Natalis 2008 Universitas Udayana; 3-6 September 2008; Denpasar: Universitas Udayana Denpasar.
11. Knowlton K, Solomon G, Rotkin-Ellman M, Pitch F. Mosquito-Borne Dengue Fever Threat Spreading in the Americas. New York: Natural Resources Defense Council Issue Paper; 2009.
12. Weissenböck H, Hubalek Z, Bakonyi T, Noowotny K. Zoonotic Mosquito-borne Flaviviruses: Worldwide Presence of Agent with Proven Pathogenesis and Potential candidates of Future Emerging Diseases. *Vet Microbiol*. 2010;Vol 140:271-80.
13. Malavinge G, Fernando S, Senevirante S. Dengue Viral Infection. *Postgraduate Medical Journal*. 2004;Vol 80:p. 588-601.
14. Kusriastuti R. Kebijakan Penanggulangan Demam Berdarah Dengue Di Indonesia. Jakarta: Depkes R.I; 2005.

15. Kusriastuti R. Data Kasus Demam Berdarah Dengue di Indonesia tahun 2009 dan Tahun 2008. Jakarta: Ditjen PP & PL Depkes RI; 2010.
16. Josi V, Sharma R. Impact of Vertically-transmitted Dengue Virus on Viability of Eggs of Virus-Inoculated *Aedes aegypti*. *Dengue Bulletin*. 2001;Vol 25:103-6.
17. Rohani A, Zamree I, Lee HL, I M. Detection of Transovarian Dengue for Field Caught *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* Mosquitoes Using C6/36 Cool Line Culture and RT-PCR. Institute for Medical Research press. Kuala Lumpur; 2005.
18. Tambyah PA, Koay ESC, Poon MLM, Lin RVTP, Ong BKC. Dengue Hemorrhagic Fever Transmitted by Blood Transfusion. *The England Journal of Medicine*. 2008; Vol. 359: p. 1526-7.
19. Gubler DJ. Epidemic Dengue Hemorrhagic Fever as a Public Health, Sosial and Economic Problem in Tha 21st Century. *Trends Microbiol*. 2002; Vol. 10: p. 100-13.
20. Kristina, Ismaniah, Wulandari L. Kajian Masalah Kesehatan : Demam Berdarah Dengue. In: Balitbangkes, editor.: Tri Djoko Wahono. . 2004. p. hal 1-9.
21. Lubis I. Peranan Nyamuk *Aedes* dan Babi Dalam Penyebaran DHF dan JE di Indonesia. *Cermin Dunia Kedokteran*. 1990; Vol. 60.
22. Canyon D. Advances in *Aedes aegypti* Biodynamis and Vector Capacity: Tropical Infectious and Parasitic Diseases Unit, School of Public Health and Tropical Medicine, James Cook University; 2000.
23. Fatmah. Respons Imunitas Yang Rendah Pada Tubuh Manusia Usia Lanjut. *Makara Kesehatan*. 2006 Juni 2006; Vol. 10 No. 1: hal. 47-53.
24. Harahap H. Masalah Gizi Mikro Utama dan TumbuhKembang Anak Di Indonesia.: Makalah Pribadi Falsafah Sains (PPS 702). Sekolah Pasca Sarjana / S3 Institut Pertanian Bogor.; 2004.
25. Husaini MA, Siagian UL, Suharno J. Anemia Gizi: Suatu Kompilasi Informasi dalam Menunjang Kebijakan Nasional dan Pengembangan Program. Direktorat Gizi dan Puslitbang Gizi, Depkes R.I; 2003.
26. WHO-NHD. Nutrition for Health and Development : A global agenda for combatting malnutrition. Geneva: World Health Organization; 2000.
27. Zervas AJ, Jelliffe DB, Jelliffe PEF. Epidemiology and Nutrition in Human Growth. : A comprehensive Treatise Edisi 2, Methodology Ecological, Genetics, and Nutritional Effects on Growth. New York.: Plenum Press. p. 475 1986.
28. Gibson RS. Anthropometric Assessment. Dalam: Principles of Nutritional. New York: Oxford Univ.Press. Madison Av. p. 45-7; 1990.
29. Wirahjanto A, Soegijanto S. Epidemiologi Demam Berdarah Dengue, dalam Demam Berdarah Dengue Edisi 2. Surabaya: Airlangga University Press. Hal 1-10.; 2006.
30. Kasjono H, Kristiawan H. Intisari Epidemiologi. Jakarta: Mitra Cendikia Press; 2008.
31. Sari CIN. Pengaruh Lingkungan Terhadap Perkembangan Penyakit Malaria Dan Demam Berdarah Dengue. Bogor: IPB; 2005.
32. Koraka P, Suharti C, Setiati CE, Mairuhu AT, Van Gorp E, Hack CE, et al. Kinetics of Dengue Virus-specific Immunoglobulin Classes and Subclasses Correlate with Clinical Outcome of Infection. *J Clin Microbio*. 2001;Vol. 39 4332-8.
33. Darwis D. Kegawatan Demam Berdarah Dengue Pada Anak. Naskah lengkap, pelatihan bagi dokter spesialis anak dan dokter spesialis penyakit dalam pada tata laksana kasus DBD. Jakarta: Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1999.
34. Dewi BE, Takasaki T, Sudiro TM, Nelwan R, Kurane I. Elevated Levels of Soluble Tumour Necrosis Factor Receptor 1, Thrombomodulin and Soluble Endothelial Cell adhesion Molecules in Patients with Dengue Hemorrhagic Fever. *Dengue Bulletin*. 2007;Vol 31:103-10.

35. Gibson RV. Dengue Conundrums. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010;Vol 36(26-39).
36. Sowandoyo E, editor. Demam Berdarah Dengue pada Orang Dewasa, Gejala Klinik dan Penatalaksanaannya. Seminar Demam Berdarah Dengue di Indonesia 1998; RS Sumberwaras. Jakarta.
37. Wang S, Patarapotikul HR. Antibody-Enhanced Binding of Dengue Virus to Human Platelets. *J Virology*. 1995;Vol. 213:1254-7.
38. Soegijanto S. Prospek Pemanfaatan Vaksin Dengue Untuk Menurunkan Prevalensi di Masyarakat. Dipresentasikan di Peringatan 90 Tahun Pendidikan Dokter di FK Unair; Surabaya; 2003.
39. Avirutnan P, Malasit P, Seliger B, Bhakti S, Husmann M. Dengue Virus Infection of Human Endothelial Cells Leads to Chemokine Production, Complement Activation, and Apoptosis. *J Immunol*. 1998;Vol 161:6338-46.
40. Wilder-Smith A, Gubler D. Geographic Expansion of Dengue: the Impact of International Travel. *Med Clin NAm*. 2008; Vol. 92: p. 1377-90.
41. U.S.D.T. International Travel and Transportation Trends. Washington D. C.: Bureau of Transportation Statistics of U.S. Department of Transportation; 2006.
42. Roose A. Hubungan Sosiodemografi dan Lingkungan dengan Kejadian Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) di Kecamatan Bukit Raya Kota Pekanbaru. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2008.
43. Silva-Nunes MD, Souza V, Pannuti CS, Sperança MA, Terzian ACB, Nogueira ML. Risk Factors for Dengue Virus Infection in Rural Amazonia: Population-based Cross-sectional Surveys. *Am J Trop Med Hyg*. 2008; Vol 79 (4): p. 485-94.
44. Noor R. Nyamuk *Aedes aegypti*. 2009 [cited 24 Desember 2010]; Available from: <http://id.shvoong.com/medicine-and-health/epidemiology-public-health/2066459-nyamuk-aedes-aegypti>.
45. WHO. Insect and Rodent Control Through Environmental Management. Geneva: World Health Organization; 1992.
46. Depkes RI. Pencegahan dan Pemberantasan Demam Berdarah dengue di Indonesia. Jakarta: Depkes RI; 2005.