

KAJIAN PEMANFAATAN WOLBACHIA TERHADAP PENGENDALIAN DBD (STUDI LITERATUR DAN STUDI KASUS PEMANFAATAN WOLBACHIA DI YOGYAKARTA)

Ahmad Irfandi

Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Esa Unggul
Jalan Arjuna Utara No. 9, Tol Tomang, Jakarta Barat - 11510
ahmad.irfandi@esaunggul.ac.id

Abstract

Dengue hemorrhagic fever is still a problem of infectious disease not only in Indonesia but also in the world and even have increased 30-fold over the last 50 years. It is necessary for appropriate control methods to overcome the problem of this disease. This study aims to analyze the impact of Wolbachia against the mosquito Aedes aegypti, dengue virus, and ecology. This study uses a systematic review of the design. Data sourced at 5 journal databases and reports on the development research activities Eliminate Dengue Project in Yogyakarta discovered 22 research journals that match the criteria of inclusion. The study found the impact of Wolbachia in Aedes aegypti mosquitoes resulted in changes the character. Against dengue virus, Wolbachia is able to block the virus so that the virus retained in the body of the mosquito. While on the ecosystem of Wolbachia causes cytoplasmic incompatibility so that Aedes aegypti infected can only produce offspring with the same strain of Wolbachia and ecosystem change. The conclusion from this study that Wolbachia have positive impact to reduction virus in the mosquito's body, but to continue the spread of Wolbachia in other locations should examine the impact of ecosystem changes in the site that has done spread of Wolbachia.

Keywords: *wolbachia, systematic review, dhf, ecosystem*

Abstrak

Demam berdarah *dengue* masih menjadi masalah penyakit menular hingga saat ini di Indonesia maupun dunia bahkan telah meningkat 30 kali lipat selama 50 tahun terakhir. Untuk itu diperlukan metode pengendalian yang tepat untuk mengatasi masalah penyakit ini. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis dampak *Wolbachia* terhadap nyamuk *Aedes aegypti*, virus *Dengue*, dan ekosistem dengan menggunakan studi literatur dan studi kasus pemanfaatan *Wolbachia* di Yogyakarta. Penelitian ini menggunakan desain *systematic review*. Data bersumber pada 5 database jurnal dan laporan perkembangan kegiatan penelitian *Eliminate Dengue Project* Yogyakarta ditemukan 22 jurnal penelitian yang sesuai kriteria inklusi. Studi ini menemukan dampak *Wolbachia* pada nyamuk *Aedes aegypti* mengakibatkan perubahan sifat pada nyamuk. Terhadap virus *dengue*, *Wolbachia* mampu memblokir virus sehingga virus tertahan di tubuh nyamuk. Sedangkan terhadap ekosistem *Wolbachia* menyebabkan ketidakcocokan sitoplasma sehingga nyamuk *Aedes aegypti* ber-*Wolbachia* hanya mampu menghasilkan keturunan dengan strain *Wolbachia* yang sama dan terjadinya perubahan ekosistem. Kesimpulan dari penelitian ini bahwa *Wolbachia* berdampak positif terhadap penurunan jumlah virus dalam tubuh nyamuk namun untuk melanjutkan

penyebaran *Wolbachia* di lokasi lain sebaiknya diteliti dampak perubahan ekosistem dari lokasi yang telah dilakukannya penyebaran *Wolbachia*.

Kata kunci: *wolbachia, systematic review, dbd, ekosistem.*

Pendahuluan

Demam berdarah *dengue* (DBD) adalah suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus *dengue*. Virus ini berasal dari genus *Flavivirus* famili *Flaviridae* yang vektornya adalah nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Virus *dengue* terdiri dari 4 *serotipe* yaitu virus DEN-1, DEN-2, DEN 3, dan DEN-4. Virus ini menyebabkan kesakitan dan kematian di negara-negara tropis dan sub tropis termasuk di Indonesia (CDC, 2013).

Insiden demam berdarah telah meningkat 30 kali lipat selama 50 tahun terakhir. *World Health Organization* (WHO) mengestimasi 50-100 juta orang di dunia terinfeksi penyakit demam berdarah setiap tahunnya (WHO, 2015). Penyebaran demam berdarah pertama sekali diketahui pada tahun 1950 terjadi di negara Filipina dan Thailand. Sekarang telah terjadi di aplikasi di negara-negara Asia dan Amerika Latin yang menjadi penyebab rawat inap dan kematian pada anak maupun orang dewasa. (WHO, 2016a). Di Indonesia penyakit demam berdarah selalu meningkat pada awal musim hujan dan menimbulkan kejadian luar biasa di beberapa wilayah. Penyakit tersebut juga menimbulkan wabah lima tahunan di Indonesia, dimana wabah lima tahunan terakhir terjadi pada tahun 2003/2004.

Penyakit DBD masih menjadi masalah penyakit menular yang diakibatkan oleh vektor nyamuk di Indonesia maupun di dunia. Untuk itu diperlukan metode pengendalian yang tepat untuk mengatasi masalah ini. Menurut dewan penasihat kontrol vektor WHO secara spesifik merekomendasikan *Wolbachia* sebagai

kontrol mikrobiologi terhadap penyakit manusia yang dibawa oleh nyamuk dewasa. Berdasarkan bukti-bukti bahwa simbiosis *Wolbachia* pada populasi nyamuk *Aedes aegypti* mampu mengurangi kemampuan nyamuk dalam mentransmisikan virus ke manusia. Hasil laboratorium menunjukkan bahwa infeksi *Wolbachia* mengurangi replikasi virus *dengue* (WHO, 2016b).

Wolbachia merupakan salah satu genus bakteri yang hidup sebagai parasit pada hewan arthropoda dan secara alamiah dapat menularkan ke lebih dari setengah species serangga. (Hilgenboecker, Hammerstein, Schlattmann, Telschow, & Werren, 2008). *Wolbachia* juga ditemukan pada 60 persen species serangga seperti ngengat, lalat buah, capung, hingga nyamuk, namun bakteri ini tidak terdapat pada nyamuk *Aedes aegypti* yang selama ini dikenal sebagai vektor penular virus *dengue* (Tantowarjoyo, 2014). *Wolbachia* mampu mengintervensi masa hidup nyamuk, mengganggu sistem reproduksi, dan menghambat replikasi virus *dengue* dalam tubuh nyamuk (Bian, Xu, Lu, Xie, & Xi, 2010; Jeffery et al., 2009). Sehingga dengan adanya bakteri *Wolbachia* pada nyamuk *Aedes aegypti* membuat nyamuk tidak bisa menyebarkan virus *dengue* (DeNoon, 2011).

Di Indonesia penggunaan *Wolbachia* pada nyamuk *Aedes aegypti* untuk mengendalikan penyakit DBD masih menjadi hal baru dan sudah dilaksanakan di Kabupaten Bantul dan Sleman Provinsi Yogyakarta. Kegiatan ini dipelopori oleh *Eliminate Dengue Project* (EDP) *Global* bekerjasama dengan sebuah universitas di Australia. *Eliminate Dengue* Indonesia

adalah program penelitian bersama dipimpin oleh Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada dan didanai oleh Yayasan Tahija (*Tahija Foundation*). Kegiatan ini telah melepas nyamuk *Aedes aegypti* ber-*Wolbachia* di beberapa komunitas di Yogyakarta sejak Januari 2014 dengan tujuan untuk mengembangkan metode *Wolbachia* di antara populasi nyamuk lokal sehingga memiliki kemampuan untuk mengurangi penularan DBD. Terdapat lima negara yang sudah menjadi bagian dari *Eliminate Dengue Project* (EDP) *Global* diantaranya Australia, Brazil, Colombia, Indonesia, dan Vietnam (EDP, 2014).

Metode Penelitian

Rancangan penelitian ini menggunakan studi *systematic review*. *Systematic review* adalah suatu metode penelitian untuk melakukan identifikasi, evaluasi, dan interpretasi terhadap semua hasil penelitian yang relevan terkait pertanyaan penelitian tertentu, topik tertentu, atau fenomena yang menjadi perhatian (Kitchenham, 2004). Pendekatan yang digunakan dalam *systematic review* ini adalah pendekatan kualitatif untuk mensintesis (merangkum) hasil-hasil penelitian yang bersifat deskriptif kualitatif. Metode mensintesis (merangkum) hasil-hasil penelitian kualitatif ini disebut dengan "meta-sintesis". Meta-sintesis adalah teknik melakukan integrasi data untuk mendapatkan teori maupun konsep baru atau tingkatan pemahaman yang lebih mendalam dan menyeluruh (Perry & Hammond, 2002 dalam Siswanto, 2010). *Systematic review* akan sangat bermanfaat untuk melakukan sintesis dari berbagai hasil penelitian yang relevan, sehingga

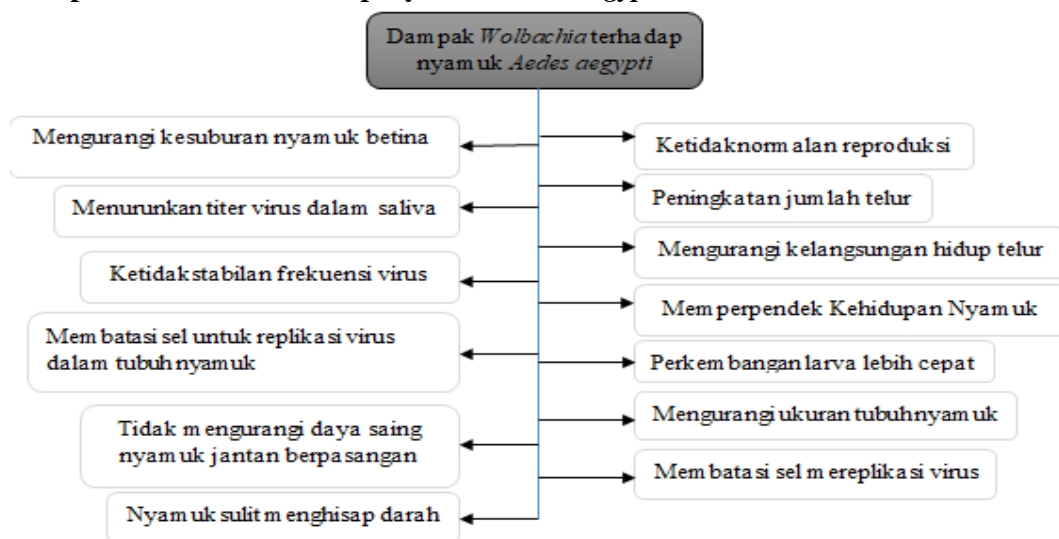
fakta yang disajikan kepada penentu kebijakan akan lebih komprehensif dan berimbang (Siswanto, 2010).

Menurut Perry & Hammond (2002) dalam Siswanto (2010) proses *systematic review* terhadap penelitian-penelitian tersebut terdiri dari : a) identifikasi pertanyaan penelitian, b) mengembangkan protokol penelitian *systematic review*, c) menetapkan lokasi database hasil penelitian sebagai wilayah pencarian, d) seleksi hasil-hasil penelitian yang relevan, e) pilih hasil-hasil penelitian yang berkualitas, f) ekstraksi data dari studi individual, g) sintesis hasil dengan metode meta analisis (kalau memungkinkan), atau metode naratif (bila tidak memungkinkan) dan h) penyajian hasil.

Dalam penelitian kajian sistematis ini, inti pertanyaan penelitiannya adalah bagaimana dampak penerapan *Wolbachia* terhadap nyamuk *Aedes aegypti*, virus *dengue*, dan ekosistem. Pertanyaan penelitian ini kemudian dikembangkan menjadi protokol penelitian *systematic review* yang bertujuan sebagai pedoman dalam mengumpulkan jurnal-jurnal penelitian dari berbagai database jurnal elektronik di internet maupun website jurnal terkait. Protokol ini mencakup lokasi dan waktu penelitian, populasi dan sampel jurnal dalam penelitian, penentuan jumlah sampel melalui inklusi dan eksklusi pada proses identifikasi, penyaringan, pemenuhan syarat hingga ditentukan jumlah jurnal yang akan dikaji (inklusi jurnal). Protokol ini juga memandu dalam proses pengumpulan data, pengolahan dan analisis data hingga penyajian hasil penelitian.

Hasil dan Pembahasan

Dampak *Wolbachia* terhadap Nyamuk *Aedes aegypti*



Gambar 1

Bagan dampak *Wolbachia* terhadap nyamuk *Aedes aegypti*

Penelitian dampak *Wolbachia* terhadap nyamuk *Aedes aegypti* ini menggunakan pendekatan systematic review. Metode systematic review dapat mengintegrasikan informasi yang ada secara efisien, menyediakan data untuk pengambilan kebijakan, mengetahui dan mengidentifikasi manfaat serta bahaya dari suatu intervensi (Manchikanti et al, 2009). Dampak *Wolbachia* terhadap nyamuk *Aedes aegypti* ditemukan dalam beberapa review hasil penelitian diantaranya bahwa *Wolbachia* mampu menginduksi berbagai kelainan reproduksi pada host nyamuk *Aedes aegypti* (Areerate TR & Kittayapong P, 2006). Termasuk ketidakcocokan sitoplasma (CI) yang bisa mengarah pada penggantian host tidak terinfeksi dan yang terinfeksi. Ketidakcocokan sitoplasma (CI) menyebabkan nyamuk jantan terinfeksi *Wolbachia* tidak mampu menghasilkan keturunan jika kawin dengan nyamuk betina tidak terinfeksi (Turley PA et al, 2013). Untuk melakukan kontrol biologi CI

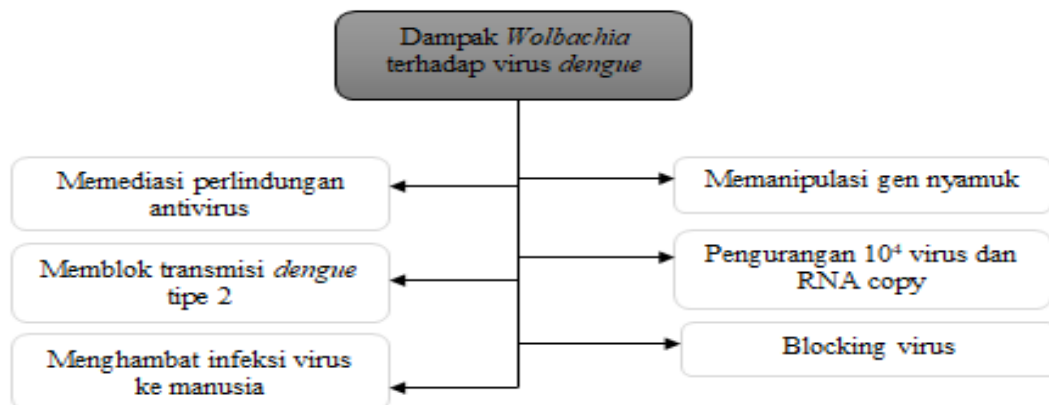
bisa dimanfaatkan untuk memulai infeksi *Wolbachia* di populasi lapangan. Ketika nyamuk jantan dan nyamuk betina sama-sama mengandung *Wolbachia* dengan strain yang sama maka menghasilkan keturunan nyamuk ber-*Wolbachia*. Ketika nyamuk betina ber-*Wolbachia* dan nyamuk jantan tidak ber-*Wolbachia* maka keturunannya ber-*Wolbachia*. Ketika nyamuk jantan ber-*Wolbachia* dan nyamuk betina tidak ber-*Wolbachia* maka tidak akan menghasilkan keturunan. Untuk hubungan CI dengan strain *Wolbachia* yang berbeda terjadi ketika nyamuk jantan dan nyamuk betina sama-sama mengandung strain X *Wolbachia* maka keturunannya akan mengandung *Wolbachia* dari strain X. Akan tetapi, ketika nyamuk jantan ataupun nyamuk betina dari strain X menikah dengan nyamuk jantan dan nyamuk betina dari strain Y maka tidak akan menghasilkan keturunan (Johnson, 2015).

Penelitian selanjutnya mengenai waktu perkembangan larva pada nyamuk *Aedes*

aegypti yang ber-*Wolbachia* berbeda dengan nyamuk yang tidak ber-*Wolbachia*. Pada nyamuk yang terinfeksi *Wolbachia* perkembangan larva selama 11 hari sementara pada nyamuk yang tidak terinfeksi *Wolbachia* selama 12 hari. Ukuran sayap juga mengalami perbedaan antara nyamuk betina yang terinfeksi *Wolbachia* dengan yang tidak terinfeksi *Wolbachia* dengan ukuran sayap pada nyamuk betina yang terinfeksi lebih besar 2,58% daripada nyamuk yang tidak terinfeksi (Dutra HLC et al, 2016). Penelitian selanjutnya mengemukakan bahwa rata-rata jumlah larva yang

diproduksi betina yang terinfeksi menurun 15% pada siklus ke dua, pada siklus ke lima menurun 40%. Ini berhubungan dengan kesulitan nyamuk betina dalam menghisap darah (McMeniman CJ et al, 2010). Kesulitan nyamuk dalam menghisap darah disebabkan melemahnya probosis nyamuk sehingga untuk menghisap darah diperlukan gigitan yang berulang (Moreira LA et al, 2009). Pada penelitian lain menyebutkan sebaliknya infeksi *Wolbachia* menyebabkan peningkatan jumlah telur yang diletakkan nyamuk betina yang terjadi karena ketidaklengkapan CI (Areerate TR dan Kittayapong P, 2006).

Dampak *Wolbachia* terhadap Virus *Dengue*



Gambar 2

Bagan dampak *Wolbachia* terhadap virus *dengue*

Pemilihan jurnal pada *systematic review* terkait dampak *Wolbachia* terhadap virus *dengue* terdapat 6 jurnal. Menurut Zhang G et al (2013) *Wolbachia* menggunakan microRNAs host untuk memanipulasi gen. DNA *methyltransferase* (AaDnmt2) secara signifikan ditekan oleh *Wolbachia* untuk menghambat replikasi virus *dengue*. Hal ini menunjukkan hubungan sebab akibat antara *Wolbachia* dengan replikasi virus *dengue* pada nyamuk yang terinfeksi. Transinfeksi *Aedes aegypti* dengan strain wMel dan wMelPop-CLA memblok transmisi *dengue*

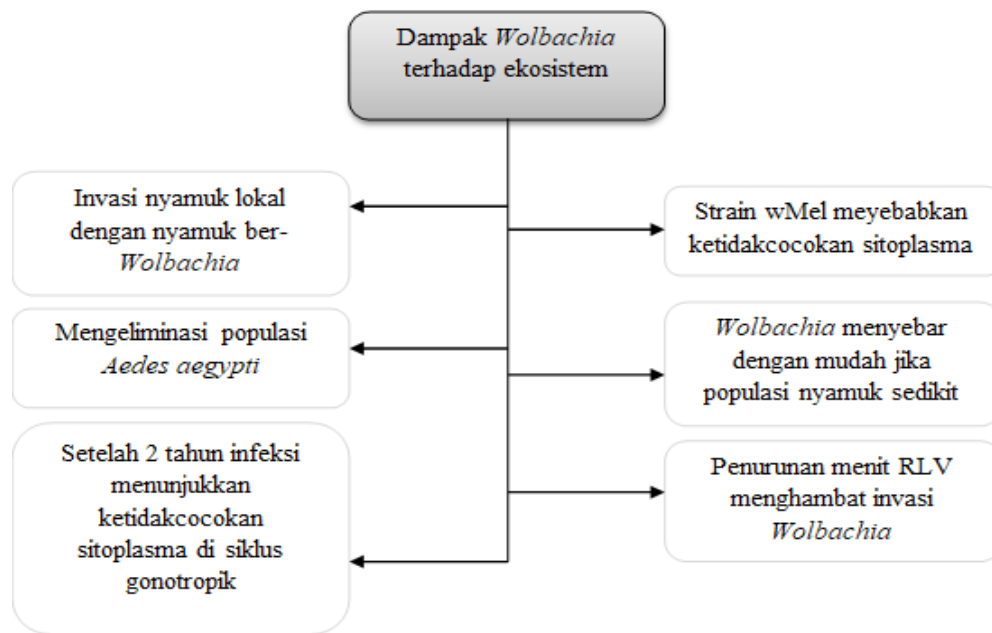
serotipe 2 (DENV2) dengan tingkat CI yang tinggi (Walker T et al, 2011).

Kehadiran strain wMel mengurangi jumlah DENV pada saliva nyamuk. Juga telah dicatat bahwa tidak ada DENV yang terdeteksi di saliva nyamuk yang terinfeksi setelah 11 DPI. *Wolbachia* menunjukkan lebih sedikit hari tidak infeksi dibandingkan dengan nyamuk lokal. Ketika nyamuk diinfeksi dengan 10^7 PFU/ml DENV darah, kehadiran wMel mengurangi median jumlah hari infeksi dari 6 hari menjadi 1 hari (Ye YH et al, 2015). Menurut Frentiu DF et al (2014)

menunjukkan bahwa *virus-blocking* cenderung bertahan di nyamuk *Wolbachia* terinfeksi setelah pembebasan mereka pada populasi liar. *Wolbachia* juga memediasi perlindungan antivirus terhadap berbagai virus RNA. Penemuan ini menunjuk strategi potensi untuk mengganggu transmisi arbovirus nyamuk dengan menginfeksi nyamuk dengan *Wolbachia* sehingga menghambat infeksi virus ke manusia (Jhonson KN et al, 2015).

Penelitian Lu P, Bian G, Xi Z (2012) menunjukkan bahwa ada korelasi linear negatif yang kuat antara salinan genom *Wolbachia* dan virus *dengue* dengan infeksi *dengue* benar-benar dihapus ketika kepadatan *Wolbachia* mencapai tingkat tertentu. Kemudian dibandingkan

kepadatan *Wolbachia* antara transinfeksi *Aedes aegypti* secara alami terinfeksi *Aedes albopictus*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kepadatan *Wolbachia* di *midgut*, *fatbody* dan kelenjar ludah nyamuk *Ae. albopictus* adalah 80-, 18-, dan 24 kali lipat lebih kecil dari *Ae. aegypti*. Ini memberikan bukti bahwa kepadatan *Wolbachia* di jaringan somatik dari *Ae. albopictus* terlalu rendah untuk menginduksi ketahanan terhadap virus *dengue*. Sejalan dengan dampak *Wolbachia* terhadap virus *dengue* pada nyamuk *Ae. Aegypti* secara signifikan mengurangi rate infeksi CHIKV dibandingkan dengan kontrol yang tidak ber-*Wolbachia* (Van den Hurk AF et al, 2012).



Gambar 3
Bagan dampak *Wolbachia* terhadap ekosistem

Dampak Wolbachia terhadap Ekosistem

Systematic review mengenai dampak *Wolbachia* pada nyamuk *Aedes aegypti* terhadap ekosistem terdapat 6 jurnal. Pendekatan yang digunakan untuk mengidentifikasi bahaya ekosistem ketika merilis *Aedes aegypti* yang diinfeksi *Wolbachia* menggunakan pendekatan ekosistem (HocTQ et al, 2011). Sebagai dampak heterogenitas lingkungan pada *Wolbachia* menyebar secara dinamik di alam telah jarang diukur. Temuan beberapa fenomena mencolok yang transisi rezim acak bisa mendorong *Wolbachia* punah dari negara awal tertentu dikonfirmasi fiksasi *Wolbachia* di lingkungan homogen, dan nyamuk memfasilitasi pelepasan invasi *Wolbachia* lebih efektif ketika dipindahkan (Hu L et al, 2015).

Kelangsungan hidup larva relatif (RLV) menjadi penentu yang paling penting untuk invasi dan pembentukan *Wolbachia*. Penurunan merit di RLV menghambat invasi *Wolbachia* meskipun tingkat ketidakcocokan sitoplasma tinggi (Crain RP et al, 2011). Invasi wMelPop dalam infeksi yang berkelanjutan menyebabkan populasi telur terinfeksi berkepanjangan. Telur ini secara signifikan memiliki kematian lebih besar dibanding kontrol setelah 80 hari percobaan (Ritchie SA et al, 2015). Invasi *Wolbachia* juga berdampak terhadap perubahan populasi nyamuk *Aedes aegypti* menjadi populasi nyamuk lainnya (*Aedes albopictus*) (Crain RP et al, 2011). Hal ini menjadi dampak ekosistem yang buruk karena transfer horizontal *Wolbachia* berakibat pada perubahan ekosistem (Murphy B et al, 2010). Bahaya tetap ada ketika merilis dan memfasilitasi permulaan spesies nyamuk *exotic* baru ketika nyamuk lokal absen sehingga digantikan oleh *Aedes albopictus* karena kedekatan fisik untuk daratan Australia (Ritchie et al, 2006). Penurunan daya tahan untuk invasi berakhir dengan

habisnya populasi *Aedes aegypti* dipicu oleh perubahan perilaku *Aedes aegypti* atau kerusakan tempat rilis atau hasil dari pengurangan kebugaran *Aedes aegypti*. Resiko transfer horizontal terjadi dengan dua cara yaitu secara langsung melalui gigitan atau secara tidak langsung melalui transfer ke predator dengan memakan *Aedes aegypti* ber-*Wolbachia* (Murphy B et al, 2010).

Resiko perpindahan *Wolbachia* secara horizontal terbagi menjadi dua bagian, secara langsung melalui gigitan serangga atau secara tidak langsung melalui predator yang memakan nyamuk *Aedes aegypti* yang terinfeksi *Wolbachia* (Stadium larva: ikan, stadium dewasa: burung, katak, laba-laba, cecak). Resiko transfer *Wolbachia* secara horizontal ke manusia yang dapat terjadi melalui gigitan nyamuk. Namun sejauh ini belum ada bukti bahwa *Wolbachia* bisa menyebar ke manusia. Resiko perubahan ekosistem dari *Wolbachia* ini dihasilkan dari menurunnya populasi *Aedes aegypti*. Pada saat populasi nyamuk *Aedes aegypti* menurun maka populasi nyamuk lain yang sebelumnya sedikit atau tidak ada menjadi ada/menggantikan populasi nyamuk sebelumnya. Spesies kandidat yang bisa menggantikan ini adalah *Aedes albopictus* seperti yang terjadi di Vietnam (Hoc TQ et al, 2011).

Resiko juga berpengaruh terhadap perilaku menghisap darah, preferensi host target dan peningkatan transmisi penyakit DBD. Perubahan dalam ritme biologis nyamuk saat menggigit manusia seperti nyamuk jantan yang terinfeksi juga dapat menggigit manusia (feminisasi), resistensi insektisida juga menjadi resiko bahaya saat melepas nyamuk *Aedes aegypti* ber-*Wolbachia* ke lapangan. Pelepasan *Wolbachia* ke lapangan juga bisa saja menyebabkan gejala klinik yang rumit karena kesulitan dalam mendiagnosis gejala

penyakit dan menyebabkan kesehatan yang memburuk bagi manusia (Hoc TQ et al, 2011). Selain itu kesadaran masyarakat tentang pencegahan DBD juga sangat berpengaruh dalam pemberantasan penyakit ini.

Dampak Wolbachia terhadap DBD di Yogyakarta

Berdasarkan hasil penelitian EDP-Yogya mengenai efek anti *dengue* yang dimiliki nyamuk *Aedes aegypti* lokal ber-*Wolbachia* dibandingkan dengan nyamuk *Aedes aegypti* lokal menunjukkan bahwa *Wolbachia* sukses menekan replikasi virus *dengue* yang menjadi agent penyebab DBD. Penelitian lain menyebutkan hal yang serupa bahwa *Wolbachia* dapat menghambat replikasi virus *dengue* (Hedges et al, 2008; Teixeira et al, 2008; Bian et al, 2010; Walker et al, 2011; Frentiu et al, 2014).

Pemantauan kejadian DBD di Kabupaten Sleman menyebutkan bahwa tidak ada penularan setempat nyamuk *Aedes aegypti* yang positif *dengue* ke manusia di wilayah Nogotirto maupun Kronggahan. Namun di wilayah Jomblangan dan Singosaren Kabupaten Bantul ada indikasi penularan lokal. Hal ini disebabkan oleh infeksi nyamuk yang belum ber-*Wolbachia*. Menurut O'Neill (2015) *Wolbachia* mampu menghentikan virus bereplikasi didalam tubuh nyamuk sehingga nyamuk tidak bisa menularkan virus *dengue* ke manusia dan menghambat penyebaran penyakit DBD.

Dampak Wolbachia terhadap Ekosistem di Yogyakarta

Pemantauan yang dilakukan oleh EDP-Yogya terhadap wilayah yang menjadi lokasi penyebaran nyamuk *Aedes aegypti* ber-*Wolbachia* tidak ditemukan transmisi horizontal antara nyamuk ber-*Wolbachia* dengan nyamuk non target.

Resiko transfer horizontal *Wolbachia* menghasilkan dua bagian, secara langsung melalui gigitan host atau secara tidak langsung melalui species predator dengan memakan nyamuk *Aedes aegypti* yang terinfeksi *Wolbachia* pada stadium larva dan nyamuk dewasa. Resiko transfer horizontal *Wolbachia* yang sangat berbahaya terjadi pada transfer *Wolbachia* ke manusia melalui dua cara, secara langsung melalui gigitan nyamuk atau secara tidak langsung melalui memakan species predator. Namun sejauh ini belum ada bukti saintifik *Wolbachia* menyebar ke manusia (Hoc QL et al, 2011).

Meskipun hasil ini bersifat positif karena tidak terjadi transfer horizontal ke spesies non target. Namun dampak terhadap ekosistem lainnya bisa saja berdampak negatif seperti kepunahan spesies *Aedes aegypti* lokal (Ritchie SA et al, 2015), transfer *Wolbachia* ke binatang lain ketika menjadi predator nyamuk (Hoffman AA et al, 2014) seharusnya diteliti karena bisa menimbulkan perubahan ekosistem.

Kesimpulan

Dampak *Wolbachia* terhadap nyamuk *Aedes aegypti* antara lain: ketidaknormalan reproduksi, peningkatan jumlah telur, mengurangi kelangsungan hidup telur, umur hidup nyamuk lebih panjang, perkembangan larva lebih cepat, mengurangi ukuran tubuh nyamuk, nyamuk sulit menghisap darah, kesuburan betina menurun, mengurangi total kolesterol 15-25%, menurunkan titer virus dalam saliva nyamuk, mengurangi frekuensi virus dalam tubuh nyamuk dan mengganggu sifat nyamuk. Dampak *Wolbachia* terhadap virus *dengue* antara lain: *Wolbachia* menggunakan microRNAs *host* untuk memanipulasi gen nyamuk, pengurangan 10^4 virus dan RNA copy, *blocking* virus bertahan pada nyamuk yang terinfeksi

Wolbachia, menghambat infeksi virus ke manusia, memediasi perlindungan antivirus terhadap berbagai virus RNA, dan memblokir transmisi *dengue* serotipe 2. Dampak *Wolbachia* terhadap ekosistem antara lain: *Wolbachia* efektif menginvasi ketika lebih sering dipindah, *Wolbachia* menyebar dengan mudah ketika populasi nyamuk sedikit, penurunan merit RLV menghambat invasi meskipun CI tinggi, setelah 2 tahun infeksi menunjukkan ketidakcocokan sitoplasma di siklus gonotropik, invasi nyamuk lokal dengan nyamuk ber-*Wolbachia*, mampu mengeliminasi populasi *Aedes aegypti*, dampak ekologi yang buruk terjadi karena transfer horizontal *Wolbachia* berakibat pada perubahan ekosistem. Dampak *Wolbachia* terhadap DBD di Yogyakarta bahwa *Wolbachia* sukses menekan replikasi virus *dengue* pada nyamuk *Aedes aegypti* lokal yang ber-*Wolbachia* sebagai agent penyebab DBD. Data yang dimiliki belum mencukupi untuk melakukan studi kelayakan pemanfaatan *Wolbachia* di Yogyakarta, tetapi hasil penelitian ini menunjukkan adanya dampak *Wolbachia* terhadap nyamuk *Aedes aegypti*, Virus *dengue*, ekosistem.

Daftar Pustaka

Aarerate TR, Kittayapong P. (2006). *Wolbachia* in *Aedes aegypti*: A Potential Gene Driver of Dengue Vectors. JSTOR Vol. 103, No. 33, pp. 12534-12539

Ahmed, M.Z., Li, S.-J., Xue, X., Yin, X.-J., Ren, S.-X., Jiggins, F.M., Greeff, J.M., Qiu, B.-L., (2015). The Intracellular Bacterium *Wolbachia* Uses Parasitoid Wasps as Phoretic Vectors for Efficient Horizontal Transmission. PLoS Pathog. 11, e1004672. doi:10.1371/journal.ppat.100462

Ahmed, M. Z., Li, S.-J., Xue, X., Yin, X.-J., Ren, S.-X., Jiggins, F. M., ... Qiu, B.-L. (2015). The Intracellular Bacterium *Wolbachia* Uses Parasitoid Wasps as Phoretic Vectors for Efficient Horizontal Transmission. *PLOS Pathogens*, 11(2), e1004672. <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004672>

Bian, G., Joshi, D., Dong, Y., Lu, P., Zhou, G., Pan, X., ... Xi, Z. (2013). *Wolbachia* invades *Anopheles stephensi* populations and induces refractoriness to Plasmodium infection. *Science (New York, N.Y.)*, 340(6133), 748–751. <http://doi.org/10.1126/science.1236192>

Bian, G., Xu, Y., Lu, P., Xie, Y., & Xi, Z. (2010). The Endosymbiotic Bacterium *Wolbachia* Induces Resistance to Dengue Virus in *Aedes aegypti*: e1000833. *PLoS Pathogens*, 6(4). <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1000833>

Brady OJ., Golding N., Pigott DM., Kraemer M., Messina JP.,....., Hay S. (2014). Global temperature constraints on *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* persistence and competence for dengue virus transmission: *Parasite and Vector*, 7:338.

Callaini, G., Dallai, R., & Riparbelli, M. G. (1997). *Wolbachia*-induced delay of paternal chromatin condensation does not prevent maternal chromosomes from entering anaphase in incompatible crosses of

- Drosophila simulans*. *Journal of Cell Science*, 110 (Pt 2), 271–280.
- Carrington LB, Laslie J, Weeks AR, Hoffman AA. (2009). The Popocorn *Wolbachia* Infection of *Drosophila Melanogaster*: Can Selection Alter *Wolbachia* Longevity Effects. *Evolution*. Vol. 63, No. 10. pp. 2648-2657. <http://www.jstor.org/stable/27743421>
- Crain PR, Mains JW, Suh E, Huang Y, Crowley PH, & Dobson SL. (2011). *Wolbachia* infections that reduce immature insect survival: Predicted impacts on population replacement. *BMC Evolutionary Biology*. <http://www.biomedcentral.com/1471-2148/11/290>CDC. (2013). Dengue. Retrieved March 27, 2016, from <http://www.cdc.gov/dengue/CDC>. (2016). Dengue and the *Aedes aegypti* mosquito - aegyptifactsheet.pdf. Retrieved April 6, 2016, from <http://www.cdc.gov/dengue/resources/30Jan2012/aegyptifactsheet.pdf>
- DeNoon, D. J. (2011). Germ-Infected Mosquitoes Can't Spread Dengue. Retrieved April 11, 2016, from <http://www.webmd.com/news/20110824/germ-infected-mosquitoes-cant-spread-dengue>
- Doudoumis, V., Alam, U., Aksoy, E., Abd-Alla, A. M. M., Tsiamis, G., Brelsfoard, C., ... Bourtzis, K. (2013). Tsetse-*Wolbachia* symbiosis: comes of age and has great potential for pest and disease control. *Journal of Invertebrate Pathology*, 112 Suppl, S94-103. <http://doi.org/10.1016/j.jip.2012.05.010>
- Dutra HLC, dos Santos LMB, Caragata EP, Silva JBL, Villela DAM, Maciel-de-Freitas R, et al. (2015) From Lab to Field: The Influence of Urban Landscapes on the Invasive Potential of *Wolbachia* in Brazilian *Aedes aegypti* Mosquitoes. *PLoS Negl Trop Dis* 9(4): e0003689. doi:10.1371/journal.pntd.0003689
- Dutra HLC, Silva VL, Fernandes MR, Logullo C, Freitas RM, Moreira LA. (2016). The Influence of Larval Competition on Brazilian *Wolbachia*-infected *Aedes aegypti* Mosquitoes. *Parasites & Vector* 9:282 DOI 10.1186/s13071-016-15559-5
- EDP. (2014). Eliminate Dengue: Our Challenge. Retrieved June 22, 2016, from <http://www.eliminatedengue.com/program>
- Frentiu, F. D., Robinson, J., Young, P. R., McGraw, E. A., & O'Neill, S. L. (2010). *Wolbachia* -Mediated Resistance to Dengue Virus Infection and Death at the Cellular Level. *PLOS ONE*, 5(10), e13398. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0013398>
- Frentiu, F. D., Zakir, T., Walker, T., Popovici, J., Pyke, A. T., van den Hurk, A., ... O'Neill, S. L. (2014). Limited Dengue Virus Replication in Field-Collected *Aedes aegypti* Mosquitoes Infected with *Wolbachia*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(2).

- <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002688> containing *Wolbachia*. Vietnam Eliminate Dengue Project
- Guzman, M. G., Halstead, S. B., Artsob, H., Buchy, P., Farrar, J., Gubler, D. J., ... Peeling, R. W. (2010). Dengue: a continuing global threat. *Nature Reviews Microbiology*, 8(12), S7–S16. <http://doi.org/10.1038/nrmicro2460>
- Hales S., van Panhuis W. (2005). A new strategy for dengue control. *Lancet* 365(9459): 551-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15708083>
- Hales S et al. Potential effect of population and climate changes on global distribution of dengue fever: an empirical model. *Lancet*, 2002, 360(9336):830–834.
- Hedges, L. M., Brownlie, J. C., O'Neill, S. L., & Johnson, K. N. (2008). *Wolbachia* and virus protection in insects. *Science (New York, N.Y.)*, 322(5902), 702. <http://doi.org/10.1126/science.1162418>
- Hilgenboecker, K., Hammerstein, P., Schlattmann, P., Telschow, A., & Werren, J. H. (2008). How many species are infected with *Wolbachia*? – a statistical analysis of current data: *Wolbachia* infection rates. *FEMS Microbiology Letters*, 281(2), 215–220. <http://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2008.01110.x>
- Hoc TQ, UyenNinh T, Tuat NV, Hung NV, Cuong ND. (2011). Risk Assessment of the Pilot Release of *Aedes aegypti* mosquitoes containing *Wolbachia*. Vietnam Eliminate Dengue Project
- Hoerauf, A., & Rao, R. U. (Eds.). (2007). *Wolbachia: A Bug's Life in another Bug* (Vol. 5). S. Karger AG. Retrieved from <http://www.karger.com/Book/Home/233030>
- Hoffmann, A. A., Montgomery, B. L., Popovici, J., Iturbe-Ormaetxe, I., Johnson, P. H., Muzzi, F., ... O'Neill, S. L. (2011). Successful establishment of *Wolbachia* in *Aedes* populations to suppress dengue transmission. *Nature*, 476(7361), 454–7.
- Hughes, G. L., Koga, R., Xue, P., Fukatsu, T., & Rasgon, J. L. (2011). *Wolbachia* Infections Are Virulent and Inhibit the Human Malaria Parasite *Plasmodium Falciparum* in *Anopheles Gambiae*. *PLoS Pathog*, 7(5), e1002043. <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002043>
- Jeffery, J. A., Yen, N. T., Nam, V. S., Nghia, L. T., Hoffmann, A. A., Kay, B. H., & Ryan, P. A. (2009). Characterizing the *Aedes aegypti* Population in a Vietnamese Village in Preparation for a *Wolbachia*-Based Mosquito Control Strategy to Eliminate Dengue: e552. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 3(11), e552. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000552>
- Johnson, K. N. (2015). The Impact of *Wolbachia* on Virus Infection in Mosquitoes. *Viruses (1999-4915)*,

- 7(11), 5705–5717.
<http://doi.org/10.3390/v7112903>
- Kitchenham, B. (2004). Procedure for Performing Systematic Reviews. Eversleigh: Keele University
- Lassy, C. W., & Karr, T. L. (1996). Cytological analysis of fertilization and early embryonic development in incompatible crosses of *Drosophila simulans*. *Mechanisms of Development*, 57(1), 47–58.
- Lu, P. (2014). *Wolbachia induces resistance to dengue virus in mosquito Aedes aegypti* (Ph.D.). Michigan State University, United States -- Michigan. Retrieved from <http://search.proquest.com/docview/1648419738/abstract/95DB10E6DEE24BC4PQ/2>
- Lu P, Bian G, Pan X, Xi Z (2012) *Wolbachia* Induces Density-Dependent Inhibition to Dengue Virus in Mosquito Cells. *PLoS Negl Trop Dis* 6(7): e1754. doi:10.1371/journal.pntd.0001754
- M, H., & Wolbach, S. B. (2008). *Wolbachia pipientis* - Details. Retrieved April 24, 2016, from <http://eol.org/pages/976559/details>
- McMeniman, C. J., Lane, R. V., Cass, B. N., Fong, A. W. C., Sidhu, M., Wang, Y.-F., & O'Neill, S. L. (2009). Stable Introduction of a Life-Shortening *Wolbachia* Infection into the Mosquito *Aedes aegypti*. *Science*, 323(5910), 141–144.
<http://doi.org/10.1126/science.1165326>
- McMeniman C. J & O'Neill S. L. (2010). A Virulent *Wolbachia* Infection Decreases the Viability of the Dengue Vector *Aedes aegypti* during Quiescence. *Plos Negl Trop Dis* 4(7): e748. doi:10.1371/journal.pntd.0000748
- McMichael AJ et al. *Climate change and human health: risks and responses*. Geneva, World Health Organization, 2003.
- Moreira, L. A., Iturbe-Ormaetxe, I., Jeffery, J. A., Lu, G., Pyke, A. T., Hedges, L. M., ... O'Neill, S. L. (2009). A *Wolbachia* symbiont in *Aedes aegypti* limits infection with dengue, Chikungunya, and Plasmodium. *Cell*, 139(7), 1268–1278.
<http://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.042>
- Moreira L., Saig, E, Turley AP, Ribeiro JMC, O'Neill SL, et al. (2009). Human Probing Behavior of *Aedes aegypti* when Infected with a Life Shortening Strain of *Wolbachia*. *Plos Negl Trop Dis* 3(12): e568. doi:10.1371/journal.pntd.0000568
- Murphy, Jansen B, Murray C, Barro D. (2010). Risk Analysis on the Australian release of *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) containing *Wolbachia*. <http://www.csiro.au>
- Najmah (2015). Epidemiologi Penyakit Menular. Jakarta: Trans Info Media
- O'Neill, S. L., & Karr, T. L. (1990). Bidirectional incompatibility between conspecific populations of *Drosophila simulans*. *Nature*,

- 348(6297), 178–180.
<http://doi.org/10.1038/348178a0>
- Pike A. (2010). Three Way Interactions Between *Wolbachia*, Dengue Virus, and their Host, *Aedes aegypti*. ProQuest Ann Arbor, MI 48106-1346
- Ritchie SA, Townsend M, Paton CJ, Callahan AG, Hoffmann AA (2015) Application of wMelPop *Wolbachia* Strain to Crash Local Populations of *Aedes aegypti*. PLoS Negl Trop Dis 9(7): e0003930. doi: 10.1371/journal.pntd.0003930
- Saridaki, A., & Bourtzis, K. (2010). *Wolbachia*: more than just a bug in insects genitals. *Current Opinion in Microbiology*, 13(1), 67–72. <http://doi.org/10.1016/j.mib.2009.11.005>
- Siswanto. (2010). Systematic Review sebagai Metode Penelitian. Buletin Penelitian Sistem Kesehatan, Volume 13: 326-333
- Stouthamer, R., Breeuwer, J. A., & Hurst, G. D. (1999). *Wolbachia pipientis*: microbial manipulator of arthropod reproduction. *Annual Review of Microbiology*, 53, 71–102. <http://doi.org/10.1146/annurev.micr.0.53.1.71>
- Segoli M, Hoffmann AA, Lloyd J, Omodei GJ, Ritchie SA (2014) The Effect of Virus-Blocking *Wolbachia* on Male Competitiveness of the Dengue Vector Mosquito, *Aedes aegypti*. PLoS Negl Trop Dis 8(12): e3294. doi:10.1371/journal.pntd.0003294
- Tantowarjoyo, W. (2014, September). Cara Baru Atasi Demam Berdarah, UGM Perluas Pelepasan Nyamuk Ber-*Wolbachia*. Retrieved March 27, 2016, from <http://ugm.ac.id/id/berita/9319> cara baru.atasi demam berdarah ugm. perluas.pelepasan.nyamuk.ber *Wolbachia*
- Teixeira, L., Ferreira, Á., & Ashburner, M. (2008). The Bacterial Symbiont *Wolbachia* Induces Resistance to RNA Viral Infections in *Drosophila melanogaster*. *PLOS Biol*, 6(12), e1000002. <http://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000002>
- Turley PA, Zalucki MP, O'Neill SL, McGraw EA. (2013). Parasites & Vectors. 036 <http://www.parasitesandvector.com/content/6/1/36>
- van den Hurk AF, Hall-Mendelin S, Pyke AT, Frentiu FD, McElroy K, et al. (2012) Impact of *Wolbachia* on Infection with Chikungunya and Yellow Fever Viruses in the Mosquito Vector *Aedes aegypti*. PLoS Negl Trop Dis 6(11): e1892. doi:10.1371/journal.pntd.000189
- Walker, T., Johnson, P. H., Moreira, L. A., Iturbe-Ormaetxe, I., Frentiu, F. D., McMeniman, C. J., ... Hoffmann, A. A. (2011). The wMel *Wolbachia* strain blocks dengue and invades caged *Aedes aegypti* populations. *Nature*, 476(7361), 450–3.
- Werren, J. H. (1997). Biology of *Wolbachia*. *Annual Review of Entomology*, 42, 587–609.

- <http://doi.org/10.1146/annurev.ento.42.1.587>
- Werren, J. H., Baldo, L., & Clark, M. E. (2008). *Wolbachia*: master manipulators of invertebrate biology. *Nature Reviews Microbiology*, 6(10), 741–51. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro1969>
- Whitehead, S. S., Blaney, J. E., Durbin, A. P., & Murphy, B. R. (2007). Prospects for a dengue virus vaccine. *Nature Reviews Microbiology*, 5(7), 518–528. <http://doi.org/10.1038/nrmicro1690>
- WHO. (2010). Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. Retrieved April 7, 2016, from <http://www.li.mahidol.ac.th/thainatis/pdf-ebook/ebook32.pdf>
- WHO. (2011). Comprehensive Guidelines for Prevention and control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. Retrieved April 6, 2016, from http://apps.searo.who.int/pds_docs/B4751.pdf
- WHO. (2015). Dengue and Severe Dengue. Retrieved March 28, 2016, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
- WHO. (2016a). Dengue. Retrieved March 28, 2016, from <http://www.who.int/denguecontrol/en/>
- WHO. (2016b). Mosquito (vector) control emergency response and preparedness for Zika virus. Retrieved June 21, 2016, from http://www.who.int/neglected_diseases/news/mosquito_vector_control_response/en/
- Xi, Z., Dean, J. L., Khoo, C., & Dobson, S. L. (2005). Generation of a novel *Wolbachia* infection in *Aedes albopictus* (Asian tiger mosquito) via embryonic microinjection. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 35(8), 903–910. <http://doi.org/10.1016/j.ibmb.2005.03.015>
- Ye YH, Carrasco AM, Frentiu FD, Chenoweth SF, Beebe NW, van den Hurk AF, et al. (2015) *Wolbachia* Reduces the Transmission Potential of Dengue-Infected *Aedes aegypti*. *PLoS Negl Trop Dis* 9(6): e0003894. doi:10.1371/journal.pntd.0003894
- Zhang G, Hussain M, O'Neill SL, & Asgari S. (2013). *Wolbachia* uses a host microRNA to regulate transcripts of a methyltransferase, contributing to dengue virus inhibition in *Aedes aegypti*. *JSTOR* Vol. 110. No. 25. pp. 10276-10281. <http://www.jstor.org/stable/42706180>