

**HUBUNGAN ANTARA DISTRIBUSI SEROTIPE VIRUS
DENGUE DARI ISOLAT NYAMUK *Aedes spp* DENGAN
TINGKAT ENDEMISITAS DEMAM BERDARAH *DENGUE*
(STUDI KASUS DI KOTA SEMARANG)**



TESIS

untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai
derajat Sarjana S-2 Magister Epidemiologi

Magister Epidemiologi

Imam Djamaluddin Mashoedi
E4D003053

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

**April
2007**

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA DISTRIBUSI SEROTIPE VIRUS
DENGUE DARI ISOLAT NYAMUK *AEDES SPP* DENGAN
TINGKAT ENDEMISITAS DEMAM BERDARAH *DENGUE*
(STUDI KASUS DI KOTA SEMARANG)**

disusun oleh

**Imam Djameluddin Mashoedi
E4D003053**

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 3 April 2007
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof. Dr. Dr. Suharjo Hadisaputro, SpPD(K) Dr. Hadi Wartomo, SU, SpParK

Penguji I

Penguji II

Dr. Ludfi Santoso, MSc, DTM&H

Dr. M Sakundarno Adi, MSc

**Ketua Program Studi
Magister Epidemiologi**

Prof. Dr. dr. Suharjo Hadisaputro, SpPD (K)

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan Lembaga Pendidikan lain. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil pemberitaan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, April 2007

DAFTAR RIWAYAT HIDUP PENELITI

N a m a : dr Imam Djamaluddin Mashoedi

Tempat/tanggal lahir : Jakarta, 16 Oktober 1949

A l a m a t : Jl Gombel Permai IX/224
Kelurahan Ngesrep, Kecamatan Banyumanik
Semarang 50261
Telpon 08882425821
HP. 08122423968 - 08882570102
E-mail imamdjamaluddin@yahoo.com

P e n d i d i k a n : Lulus SD : Tahun 1962
Lulus SMP : Tahun 1965
Lulus SMA : Tahun 1968
Lulus Dokter Umum : Tahun 1983

Keanggotaan Profesi : Anggota I D I

Pengalaman Mengajar : Sejak tahun 1976 - sekarang
Dosen Parasitologi Fakultas Kedokteran
UNISSULA Semarang
Sejak tahun 1996 - sekarang
Dosen Parasitologi AKPERISSA Semarang
Sejak tahun 1996 - sekarang
Dosen Parasitologi STIKES Ngudiwaluyo
Ungaran

MOTTO

"TIADA HARI TANPA IBADAH"

**"TIDAK ADA KEBIASAAN BAIK YANG DIMULAI
DENGAN KEMUDAHAN, KEBIASAAN BAIK MENUNTUT
PERJUANGAN BESAR DI AWALNYA"**

"KEGAGALAN ADALAH SUATU KESUKSESAN YANG TERTUNDA"

PRAKATA

Assalaamu'alaikum wr wb.

Segala puji bagi Allah SWT atas Berkah, Rahmat dan HidayahNYA serta shalawat dan salam kepada Nabi Muhammad SAW sehingga peneliti dapat menyelesaikan tesis ilmiah yang berjudul HUBUNGAN ANTARA DISTRIBUSI SEROTIPE VIRUS *DENGUE* DARI ISOLAT NYAMUK *AEDES SPP* DENGAN TINGKAT ENDEMISITAS DEMAM BERDARAH *DENGUE* (STUDI KASUS DI KOTA SEMARANG) sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Kesehatan atau Magister Epidemiologi di Universitas Diponegoro Semarang.

Peneliti sangat menyadari akan kekurangan yang dimiliki. terselesaikannya tesis ilmiah ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak yang secara langsung maupun tidak langsung telah membantu peneliti menyelesaikan tesis ilmiah ini. Oleh karenanya dalam kesempatan ini peneliti menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada berbagai pihak, terutama :

1. Bapak Prof. Dr. dr. Suharjo Hadisaputro, SpPD (K), selaku Direktur Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang, Ketua Program Studi Magister Epidemiologi Universitas Diponegoro Semarang dan selaku pembimbing I yang telah banyak memberi perhatian, semangat, bimbingan, ilmu dan petunjuk serta nasehat dengan penuh kesabaran sampai selesainya penulisan tesis ini.
2. Bapak Dr Hadi Wartomo, SU. SpPark, selaku pembimbing II yang telah banyak memberi, bimbingan, semangat, ilmu dan petunjuk serta nasehat sampai selesainya penulisan tesis ini.
3. Bapak Dr Ludfi Santoso, MSc, DTM&H, selaku penguji yang bijaksana.

4. Bapak Dr M Sakundarno Adi, MSc, selaku penguji yang bijaksana.
5. Rektor Universitas Islam Sultan Agung Semarang, yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk tugas belajar di Magister Epidemiologi Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
6. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, yang telah memberikan izin untuk melanjutkan pendidikan.
7. Pemerintah Daerah Kota Semarang, yang telah memberikan izin kota Semarang sebagai lahan penelitian.
8. Kepala Dinas Kesehatan Kota Semarang, yang telah memberikan izin serta bantuan dalam pelaksanaan penelitian.
9. Semua pihak yang telah memberikan dukungan dan doa yang berarti.

Semoga Allah Swt membalas budi baik yang telah mereka berikan kepada peneliti. Peneliti menyadari bahwa tesis ilmiah ini masih sangat terbatas dan jauh dari sempurna. Oleh karena itu kritik dan saran yang bersifat membangun sangat peneliti harapkan.

Semoga tesis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang berkepentingan dan membutuhkan.

Semarang, April 2007

Peneliti

DAFTAR ISI

	Halaman
Pernyataan	i
Daftar Riwayat Hidup Peneliti	ii
MOTTO	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR BAGAN	xiv
ABSTRAK	xvii
ABSTRACT	xviii
RINGKASAN	xix
I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	6
1.3. Tujuan Penelitian	7
1.3.1. Tujuan Umum	7
1.3.2. Tujuan Khusus	7
1.4. Keaslian Penelitian	7
1.5. Manfaat Penelitian	8
II TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1. Epidemiologi Demam Berdarah <i>Dengue</i>	9
2.1.1. Definisi	9
2.1.2. Angka Kesakitan dan Endemisitas DBD	9

2.1.3.	Etiologi dan Cara Penularan	17
2.1.4.	Manusia Sebagai Human Reservoir	18
2.2.	<i>Aedes</i> Sebagai Vektor Utama Demam Berdarah <i>Dengue</i>	21
2.2.1.	Bentuk dan Siklus Hidup Nyamuk <i>A aegypti</i>	21
2.2.2.	Tempat Perindukan	29
2.2.3.	Kepadatan Polpulasi <i>A aegypti</i>	30
2.2.4.	Kebiasaan Nyamuk Menusuk/Menggigit	31
2.2.5.	Kebiasaan Nyamuk Beristirahat	33
2.2.6.	Jarak Terbang Nyamuk	33
2.3.	Virus <i>Dengue</i>	34
2.4	Transmisi Virus <i>Dengue</i> pada Nyamuk	35
2.5	Virulensi Virus <i>Dengue</i> di daerah Endemis	37
2.6.	Infeksi Demam Berdarah <i>Dengue</i>	38
2.6.1.	Demam Berdarah <i>Dengue</i>	39
2.6.2.	Syock Sindrom <i>Dengue</i>	40
2.6.3.	P a t o g e n e s i s	40
2.6.3.1.	Teori Virulensi Virus	41
2.6.3.2.	Teori Secondary Heterologous Infection	41
2.6.3.3.	Teori Antibody Dependent Enhancement	42
2.6.3.4.	Teori Antigen-Antibodi	44
2.6.3.5.	Teori Mediator	45
2.6.4.	I m u n o p a t o l o g i	46
2.6.4.1.	Respons Imun	46
2.6.4.2.	S i t o k i n	49
2.6.4.3.	Endotel dan Molekul Agregasi	53
2.6.4.4.	HLA (<i>Human Leucocyte Antigen</i>)	56

2.6.5. Diagnosis Infeksi <i>Dengue</i> dan DBD	56
2.6.5.1. Kriteria Klinis	57
2.6.5.2. Kriteria Laboratoris	58
2.6.6. Pencegahan Infeksi <i>Dengue</i> dan Pemberantasan Vektor	60
2.6.6.1. L i n g k u n g a n	60
2.6.6.2. B i o l o g i s	60
2.6.6.3. K i m i a w i	61
2.7. Kerangka Teori Penelitian	64
2.8. Kerangka Konsep Penelitian	69
2.9. H i p o t e s i s	71
2.9.1. Hipotesis Mayor	71
2.9.2. Hipotesis Minor	71
III. METODE PENELITIAN	72
3.1. Ruang Lingkup Penelitian	72
3.1.1 Lingkup Ilmiah	72
3.1.2. Lingkup Masalah	72
3.1.3. Lingkup Lokasi	72
3.1.4. Lingkup Waktu	72
3.2. Jenis dan Rancangan Penelitian	72
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian	73
3.3.1. Populasi Penelitian	73
3.3.2. Sampel Penelitian	73
3.4. Instrumen Penelitian	73
3.5. Variabel Penelitian	74
3.5.1. Variabel Bebas Yang Diteliti	74
3.5.2. Variabel Terikat	74

3.5.3. Variabel Antara	74
3.5.4. Variabel Bebas Yang Tidak Diteliti	74
3.6. Definisi Operasional	75
3.7. Teknik Sampling	75
3.7.1. Besar Sampel	75
3.7.2. Cara Pengambilan Sampel	76
3.8. Bahan dan Cara Kerja	77
3.8.1. Pengumpulan Data Kejadian DBD/SSD	77
3.8.2. Pengumpulan Sampel Nyamuk Dewasa Betina	78
3.8.3. Pemeriksaan <i>RT-PCR</i>	79
3.8.3.1. P e r s i a p a n	79
3.8.3.2. Teknis Pemeriksaan <i>RT-PCR</i>	79
3.9. Pengolahan Data	83
3.9.1. C l e a n i n g	83
3.9.2. E d i t i n g	84
3.9.3. C o d i n g	84
3.9.4. E n t r y	84
3.10. Analisis Data	84
3.11. Alur Penelitian	84
3.11.1. Tahap Persiapan	84
3.11.2. Tahap Pelaksanaan	84
3.11.3. Tahap Penulisan	85
3.12. Jadwal Pelaksanaan	85
IV. HASIL PENELITIAN	86
4.1. Data sekunder endemisitas DBD di Kota Semarang	86
4.2. Hasil Pemeriksaan <i>RT-PCR</i>	87

4.3. Hasil Analisis Hubungan	90
V. PEMBAHASAN HASIL PENELITIAN	91
5.1. Perbandingan Dengan Penelitian Sebelumnya	95
5.2. Makna Penelitian	96
5.3. Kendala Penelitian	97
5.4. Keterbatasan Penelitian	98
VI. KESIMPULAN DAN SARAN	99
6.1. Kesimpulan	99
6.2. Saran	99
KEPUSTAKAAN	101

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 : Situasi Kota Semarang dalam tiga tahun terakhir dengan jumlah penduduk dan angka kesakitan DBD nya.	104
Table 1.2 : Tingkat endemisitas DBD di Kota Semarang menurut Dinas Kesehatan Kota Semarang Tahun 2004.	105
Tabel 1.3 : Tingkat endemisitas tertinggi dan terrendah wilayah Puskesmas Kota Semarang Tahun 2004.	106
Tabel 1.4 : Beberapa Penelitian yang Berhubungan dengan Serotipe Virus <i>Dengue</i> .	107
Tabel 2.1 : Lima Kota besar di Jawa Tengah dengan jumlah penduduk yang terbanyak dan angka kesakitan DBD yang tertinggi Tahun 2003.	110
Tabel 2.2 : Lima Kota besar di Jawa Tengah dengan jumlah penduduk yang terbanyak dan angka kesakitan DBD yang tertinggi Tahun 2004.	111
Tabel 2.3 : Angka Kesakitan (RI) DBD di Indonesia per 100.000 penduduk.	112
Tabel 2.4 : Perbandingan jumlah penderita DBD di Kota Semarang dan Propinsi Jawa Tengah.	113
Tabel 3.1 : Rancangan Penelitian <i>Cross Sectional</i>	114
Tabel 3.2 : Difinisi Operasional	75
Tabel 3.3 : Jadwal Pelaksanaan	115
Tabel 4.1 : Tingkat endemisitas tertinggi DBD di Kota Semarang	86

menurut Dinas Kesehatan Kota Semarang Tahun 2004

Tabel 4.2 : Tingkat endemisitas terendah DBD di Kota Semarang menurut Dinas Kesehatan Kota Semarang Tahun 2004	86
Tabel 4.3 : Distribusi serotipe virus <i>Dengue</i> di wilayah Puskesmas endemis tinggi Kota Semarang	88
Tabel 4.4 : Distribusi serotipe virus <i>Dengue</i> di wilayah Puskesmas endemis rendah Kota Semarang	89
Tabel 4.5 : Distribusi serotipe virus <i>Dengue</i> di wilayah Puskesmas endemis tinggi dan rendah Kota Semarang	90
Tabel 5.1 : Endemis vs DEN Crosstabulation	93
Tabel 5.2 : <i>Chi-Square</i> Tests	93
Tabel 5.3 : Tabel harga-harga Kritis <i>Chi-Square</i>	116

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 : Nyamuk <i>A aegypti</i>	117
Gambar 2 : Kepala nyamuk <i>A aegypti</i> betina	118
Gambar 3 : <i>A aegypti</i>	119
Gambar 4 : <i>A albopictus</i>	120
Gambar 5 : Telur <i>A aegypti</i>	121
Gambar 6 : Larva <i>A aegypti</i>	122
Gambar 7 : Pupa <i>A aegypti</i>	123
Gambar 8 : Siklus hidup nyamuk <i>A aegypti</i> (metamorfosis lengkap)	124
Gambar 9 : Virus <i>Dengue</i> 1	125
Gambar 10 : Virus <i>Dengue</i> 2	126
Gambar 11 : Bagan Virus <i>Dengue</i>	127

DAFTAR BAGAN

Bagan 2.1 : Kerangka Teori Penelitian	68
Bagan 2.2 : Kerangka Konsep Penelitian	70
Bagan 3.1 : Alur Penelitian	128
Bagan 4.1 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Karanganyar I	129
Bagan 4.2 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Karanganyar II	130
Bagan 4.3 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Karanganyar III	131
Bagan 4.4 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Karanganyar IV	132
Bagan 4.5 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Karanganyar V	133
Bagan 4.6 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Ngaliyan I	134
Bagan 4.7 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Ngaliyan II	135
Bagan 4.8 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Ngaliyan III	136
Bagan 4.9 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Ngaliyan IV	137
Bagan 4.10 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Bugangan I	138
Bagan 4.11 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Bugangan II	139

Bagan 4.12 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Bugangan III	144
Bagan 4.13 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Miroto I	145
Bagan 4.14 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Miroto II	146
Bagan 4.15 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Miroto III	147
Bagan 4.16 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Sekaran I	148
Bagan 4.17 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Sekaran II	149
Bagan 4.18 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Sekaran III	150
Bagan 4.19 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Sekaran IV	151
Bagan 4.20 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Sekaran V	152
Bagan 4.21 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Karang Malang I	153
Bagan 4.22 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Karang Malang II	154
Bagan 4.23 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Karang Malang III	155
Bagan 4.24 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Karang Malang IV	156

Bagan 4.25 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Mangkang I	157
Bagan 4.26 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Mangkang II	158
Bagan 4.27 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Mangkang III	159
Bagan 4.28 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Bandarharjo I	160
Bagan 4.29 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Bandarharjo II	161
Bagan 4.30 : Serotipe virus <i>Dengue</i> di Wilayah Puskesmas Bandarharjo III	162

ABSTRAK

Infeksi *Dengue* merupakan masalah kesehatan masyarakat. Sampai sekarang, upaya pemberantasan DBD belum berhasil. Di Indonesia insidennya masih tinggi dan penyebarannya semakin meluas, sehingga dibutuhkan pengendalian vector yang lebih intensif. Adanya pergeseran usia penderita dari anak-anak ke dewasa muda. Kota Semarang termasuk endemisitas tinggi. Penelitian serotipe virus *Dengue* dari isolat nyamuk *Aedes spp* belum banyak dilakukan.

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan rancangan *Cross Sectional*. Serotipe virus *Dengue* sebagai variabel bebas dan tingkat endemisitas DBD sebagai variabel terikat. Sampel yang digunakan adalah nyamuk *Aedes spp* betina yang ditangkap dari telur dan larva *Aedes spp* yang didapat dari wilayah Puskesmas endemis tinggi dan rendah Kota Semarang. Kemudian serotipe virus *Dengue* diteliti di laboratorium dengan menggunakan metode *RT-PCR*. Waktu penelitian dimulai Juli sampai Desember 2006.

Tingkat endemisitas Kota Semarang yang berpenduduk 1.399.133 jiwa adalah 11,6 dengan wilayah Puskesmas Karang Anyar yang berpenduduk 12.415 jiwa bernilai 33,0 sebagai wilayah endemis tertinggi dan wilayah Puskesmas Sekaran yang berpenduduk 21.453 jiwa bernilai 1,9 sebagai wilayah endemis terendah. Wilayah endemis DBD Kota Semarang terjadi di daerah yang letaknya berjauhan. Distribusi serotipe virus *Dengue* homogen masing-masing wilayah satu serotipe *Dengue*. Serotipe virus *DEN-3* mendominasi di wilayah endemis tinggi dan endemis rendah DBD.

Hasil uji *Chi-square* yang disempurnakan dengan Correlation Yate didapat nilai signifikansi $p > 0,05$. Hal ini menunjukkan "tidak ada hubungan antara distribusi serotipe virus *Dengue* dari isolat nyamuk *Aedes spp* dengan tingkat endemisitas DBD". Namun penelitian ini memperkuat hasil penelitian sebelumnya tentang penularan secara transovarian pada vektornya dan teori patogenesis DBD yaitu "*Teori Secondary Heterologus Infection*"

Kata kunci : Serotipe virus *Dengue*; Tingkat endemisitas DBD; *Aedes spp*

ABSTRACT

Background : *Dengue* infection continues to present a serious public health problem. Despite efforts to eradicate the vector of *Dengue* virus, the number of *Dengue* cases reported has been increasing. The continuing spread requires more intensive control measure for *Dengue* vector. There has been a shift—older age tends to be more susceptible to *Dengue* than before. The municipality of Semarang is included in the high endemic areas. Few studies conducted with *Dengue* virus isolated from *Aedes species*.

Objective : The objective of the study was to determine the correlation between distribution of *Dengue* virus serotype isolated from mosquito vector and DHF endemicity.

Method : This study was analytic observational with *Cross Sectional* design. The epidemiological study was carried out in Semarang Municipality for six months, beginning July 2006 through December 2006. *Aedes spesies* samples were obtained from eggs and larva *Aedes spesies* collected from the areas with the high and low endemicity. To further confirm the *Dengue* virus serotype, the mosquitoes were subjected to RT-PCR test.

Result : The result revealed that the endemicity for Semarang Municipality with 1.399.133 inhabitants was 11,6. The highest endemicity of 33,0 was recorded for Karang Anyar subdistrict with 12.415 inhabitants. While, the lowest endemicity of 1,9 was recorded for Sekaran subdistrict with 21.453 inhabitants. The areas of endemicity were widely separated one another. The distribution of *Dengue* virus serotype was one serotype for each area. *DEN-3* was the serotype most frequently isolated from both high and low endemic areas. The revised *Chi-square* test with *Yate's continuity correction* resulted in significant value of $p > 0,05$.

Conclusion : The result suggested that the distribution of *Dengue* virus serotype isolated from mosquito vector was not correlated with DHF endemicity. The study confirmed transovarial transmission and was consistent with the theory of DHF pathogenesis.

Key words : Serotype of *Dengue* virus; Endemicity; *Aedes species*

R I N G K A S A N

Penelitian ini untuk menilai hubungan antara distribusi serotipe virus *Dengue* dari isolat nyamuk *Aedes spp* dengan tingkat endemisitas DBD. Identifikasi masalahnya adalah (1) Insiden DBD yang semakin tinggi, (2) Status Kota Semarang dan (3) Penelitian serotipe virus *Dengue* dari vektor nyamuk *Aedes spp* belum banyak dilakukan serta (4) Kebutuhan terhadap upaya pengendalian vektor penular DBD.

Dari beberapa publikasi penelitian menunjukkan bahwa dalam tubuh nyamuk *Aedes spp* dan larvanya bisa terdapat virus *Dengue*, Geografi dan ukuran nyamuk *A aegypti* berpengaruh pada penularan virus *Dengue* yang mempunyai empat jenis serotipe yaitu : *DEN-1*, *DEN-2*, *DEN-3* dan *DEN-4* serta hasil yang beragam dalam hal dominasi serotipe virus *Dengue*.

Metode penelitian yang digunakan adalah analitik observasional dengan rancangan belah lintang (*Cross Sectional*). Dilakukan pemeriksaan *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) Agarose Gel 4%*. Dalam kurun waktu Juli sampai Desember 2006 diperoleh sampel dari dua wilayah endemis tinggi dan rendah, masing-masing 15 daerah ($2 \times 15 = 30$ daerah) sebanyak 30×8 nyamuk (sekali pemeriksaan *RT-PCR* butuh 8 ekor nyamuk) = 240 ekor nyamuk *Aedes spp* dewasa betina. Sampel diperoleh dari penangkaran telur atau larva di Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada Yogyakarta. *Bailey* dan *Gay* menyatakan besar sampel adalah 30. Instrumen penelitian yang digunakan adalah (1) *RT-PCR*, (2) Alat penangkap dan penangkar nyamuk dan (3) Data sekunder penderita DBD dan SSD serta (4) Tingkat endemisitas daerah endemis penyakit DBD.

Hasil penelitian menunjukkan tingkat endemisitas Kota Semarang yang berpenduduk 1.399.133 jiwa adalah 11,6. Tingkat endemisitas tertinggi adalah wilayah Puskesmas Karang Anyar yang berpenduduk 12.415 jiwa dengan nilai 33,0 dan terendah adalah wilayah Puskesmas Sekaran yang berpenduduk 21.453 jiwa dengan nilai 1,9. Hasil pemeriksaan *RT-PCR*. Dengan *Metode Chi-Square* yang disempurnakan dengan *Yate continuity correlation* didapat nilai signifikansi $p > 0,05$.

Hasil pembahasan penelitian didapat distribusi kedua daerah endemis tinggi dan rendah, tidak homogen, masing-masing daerah endemis terletak saling berjauhan tidak saling berdekatan. Diketahui sifat vektor penyakit DBD tidak terbang jauh dari lokasi penderita, masing-masing daerah endemis mempunyai vektor penyakit DBD sendiri. Jadi ada faktor lain lagi yang menyebabkan terjadi fenomena distribusi daerah endemis DBD di Kota Semarang tidak homogen. Dari semua 15 wilayah Puskesmas endemis tinggi didapat serotipe virus *Dengue* dan hasilnya merata setiap daerah satu serotipe *Dengue*, tidak ada yang campuran. Dari 15 wilayah Puskesmas endemis rendah hanya terdapat 10 daerah saja yang terdapat serotipe virus *Dengue* dan hasilnya juga merata setiap daerah satu serotipe *Dengue*, ada lima wilayah yang tidak didapat serotipe virus *Dengue*. Sampel penelitian yang diikuti dalam penelitian hanya dari 25 wilayah Puskesmas endemis Kota Semarang saja. Mungkin ada faktor lain yang menyebabkan fenomena seperti ini. Pada lima wilayah Puskesmas tersebut, dimungkinkan terjadi karena : (1) Sampel penelitian menggunakan nyamuk tangkar dengan rentang waktu yang panjang, sehingga mungkin pemeriksaan *RT-PCR*nya pada nyamuk yang tidak mengandung virus *Dengue*. (2) Mungkin sampel

yang diambil dari wilayah Puskesmas endemis adalah nyamuk yang tidak mengandung virus *Dengue*. (3) Kesalahan teknis pemeriksaan *RT-PCR*. (4) Sebab-sebab lain. Hal ini diperkuat oleh penelitian sebelumnya, bahwa tidak semua sampel nyamuk *Aedes spp* dan telur/larvanya mengandung virus *Dengue*. Hasil uji *Chi-Square* yang disempurnakan dengan *Yate continuity correlation* didapat nilai signifikansi $p 1,000 > 0,05$, H_0 diterima. Hal ini menunjukkan "tidak ada hubungan antara distribusi serotipe virus *Dengue* dari isolat nyamuk *Aedes spp* dengan tingkat endemisitas DBD", namun penelitian ini memperkuat hasil penelitian sebelumnya tentang penularan secara transovarian pada vektornya dan teori patogenesis DBD yaitu "*Teori Secondary Heterologous Infection*". Jenis serotipe virus *Dengue* yang didapat di dominasi oleh serotipe *DEN-3*, yang diikuti oleh serotipe *DEN-2*, kemudian serotipe *DEN-1* dan akhirnya sedikit sekali serotipe *DEN-4*. Disepakati (1) Tingkat endemisitas DBD ditentukan oleh survey jentik dan jumlah penderita DBD. (2) Tingginya nilai survey jentik ditentukan oleh distribusi vektor penyakit DBD dan tidak ditentukan oleh distribusi serotipe virus *Dengue*. (3) Serotipe virus *Dengue* berpengaruh terhadap virulensi nyamuk *Aedes spp* sebagai vektor penyakit DBD tetapi tidak berpengaruh terhadap jumlah vektor penyakit DBD atau terhadap survei jentik. (4) Jumlah penderita DBD ditentukan oleh virulensi virus *Dengue* dan usia, gizi serta status imun penderita dan tidak ditentukan oleh distribusi serotipe virus *Dengue*. (5) Masih menjadi usulan penelitian untuk membuktikan apakah ada hubungan antara distribusi serotipe virus *Dengue* dengan tingkat keparahan penyakit DBD. Juga usulan penelitian untuk membuktikan apakah ada penularan transovarian dengan menganalisis virus *Dengue* pada nyamuk *Aedes spp* jantan di daerah endemis DBD sebagai dasar pengendalian vektor penyakit DBD. Manfaat penelitian ini (1) Memberikan informasi pengembangan ilmu terhadap program pengendalian vektor penular DBD dalam hal pencegahan infeksi *Dengue* dan pemberantasan vektornya. (2) Memberikan informasi kepada masyarakat bahwa di tiap stadium *Aedes spp* mengandung virus *Dengue*, sehingga pemberantasan vektor DBD tidak cukup dengan membasmi nyamuk dewasa *Aedes spp* saja (insektisida), tetapi juga pada semua stadium khususnya stadium larva (larvasida).

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Infeksi Demam Berdarah *Dengue* (DBD) yang disebabkan oleh virus *Dengue* telah dikemukakan oleh *David Bylon* yang meneliti Epidemii DBD yang berjangkit di Batavia pada tahun 1779 dan *Benyamin Rush* yang menulis tentang Epidemii *Break Bone Fever* ganas yang terjadi di Philadelphia pada tahun 1780. Pada tahun 1953 dilaporkan kejadian Epidemii DBD di beberapa daerah perkotaan di Filipina dan tempat-tempat lain di Asia Tenggara, di antaranya di Hanoi (1958), Malaysia (1962-1964), Calcuta (1963) dan Saigon (1965). Selanjutnya dari kawasan Asia Tenggara DBD menyebar ke India, Maldivia dan Pakistan serta ke arah timur ke Republik Rakyat China. Pada saat ini DBD telah menyebar luas di kawasan Pasifik Barat dan daerah Karibia. Di benua Afrika epidemii hebat DBD belum dilaporkan, namun kasus DBD sporadis dilaporkan dan Epidemii Demam *Dengue* selama 15 tahun terakhir meningkat. Diperkirakan penderita DBD diseluruh dunia mencapai 20.000.000 kasus dengan kematian 24.000 kasus pertahun dan 2.500.000-3.000.000 manusia tinggal didaerah endemis DBD atau daerah berrisiko tinggi tertular infeksi *Dengue* (WHO, 1997).

Dewasa ini DBD merupakan salah satu masalah kesehatan utama di Indonesia, bersifat endemis dan timbul sepanjang tahun disertai dengan epidemii tiap lima tahunan dengan kecenderungan interval serangan epidemii menjadi tidak teratur. Permasalahan DBD di Indonesia adalah masih tingginya insiden dan penyebaran penyakit yang semakin meluas. Tingginya insiden DBD ditandai dengan terjadinya beberapa kejadian luar biasa (KLB) yang mempunyai siklus 5-10 tahunan.

Serangan epidemi/KLB terjadi tahun 1973 dengan 10.189 kasus, tahun 1983 dengan 13.668 kasus, tahun 1988 dengan 57.573 kasus dan tahun 1998 dengan 72.133 kasus serta tahun 2004 dengan 58.861. Angka kejadian DBD masih cenderung meningkat, namun dilain pihak Angka Kematian cenderung menurun, akan tetapi Angka Kematian DBD berat/Sindrom Syok *Dengue* (SSD) masih tetap tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa upaya pemberantasan DBD melalui pemberantasan nyamuk sebagai salah satu faktor penyebab DBD, belum berhasil. Demikian pula upaya peningkatan kekebalan tubuh serta pencegahan dengan vaksinasi masih belum dapat dilaksanakan. Pada tahun 1995-1996 kasus DBD naik dengan tajam. Daerah yang memberi kontribusi kasus pada KLB mengalami peningkatan dimana pada KLB tahun 1988 ada 20 propinsi, KLB tahun 1998 ada 27 propinsi dan pada KLB tahun 2004 menjadi 29 propinsi (Suroso, 1999).

Sejak tahun 1994 seluruh propinsi di Indonesia telah melaporkan kasus DBD, dan daerah tingkat II yang melaporkan terjadinya kasus DBD juga meningkat. Jadi dinyatakan DBD di Indonesia bersifat endemis dan timbul sepanjang tahun. Pada saat ini DBD di banyak negara di kawasan Asia Tenggara merupakan penyebab utama perawatan anak di rumah sakit. DBD adalah salah satu penyakit infeksi yang berkaitan erat dengan faktor lingkungan hidup dan sikap serta perilaku penduduk terutama menyangkut lingkungan hidup sekelilingnya. Nampaknya keberhasilan dan efektifitas upaya pemberantasan DBD dipengaruhi oleh berbagai faktor. Faktor-faktor yang mempengaruhi permasalahan epidemiologi DBD adalah (1) Manusia sebagai hospes dimana kepadatan dan mobilitasnya yang tinggi dari penduduk Indonesia, (2) Nyamuk

Aedes spp sebagai vektor penularan DBD tersebar luas diseluruh Tanah air Indonesia dan (3) Empat jenis serotipe virus *Dengue* (*DEN-1*, *DEN-2* dan *DEN-3* serta *DEN-4*) sebagai penyebab DBD yang sudah dapat diidentifikasi di Indonesia dan dapat ditemukan di kota-kota besar (Sumarmo, 1999. Suroso, 1999).

Secara keseluruhan, manusia sebagai penderita DBD (hospes), tidak ada perbedaan jenis kelamin, tetapi kematian lebih banyak pada anak perempuan daripada anak laki-laki. Angka kesakitan dan angka kematian DBD yang dilaporkan dari berbagai negara bervariasi dan disebabkan oleh beberapa faktor antara lain status umur penduduk, kepadatan vektor, tingkat penyebaran virus *Dengue*, prevalensi serotipe virus *Dengue* dan kondisi meteorologis (Soedarmo, 1999).

Virus *Dengue* dibawa oleh nyamuk *Aedes spp*, jadi nyamuk *Aedes spp* merupakan vektor DBD, salah satunya yaitu *Aedes aegypti* (*A aegypti*). Nyamuk ini berasal dari Mesir yang kemudian menyebar ke seluruh dunia, melalui kapal laut dan udara. Nyamuk hidup dengan subur di belahan dunia yang mempunyai iklim tropis dan subtropis seperti Asia, Afrika, Australia dan Amerika. Nyamuk ini terdapat dimana-mana, kecuali di wilayah ketinggian lebih dari 1000 meter di atas permukaan laut. Sekarang nyamuk *A aegypti* ditemukan terutama di negara-negara yang terletak diantara garis 45° Lintang Utara dan garis 35° Lintang Selatan. Penyebaran nyamuk yang kosmopolit ini berkaitan erat dengan perkembangan system transportasi (Hoedojo, 1993).

A aegypti tersebar luas disemua propinsi seluruh Indonesia. Meskipun spesies ini ditemukan di kota-kota pelabuhan yang berpenduduk padat, namun ditemukan juga di daerah perkotaan dan

pedesaan yang jauh dari pelabuhan. Penyebaran dari pelabuhan ke desa ini karena larva *A aegypti* terbawa transportasi yang mengangkut benda-benda berisi genangan air yang mengandung larva spesies ini. Nyamuk *A aegypti* merupakan vektor penular utama virus *Dengue* yang tersebar di rumah maupun tempat-tempat umum (TTU) (Sutaryo, 1999) Graham adalah sarjana pertama yang pada tahun 1903 dapat membuktikan secara positif peran nyamuk *A aegypti* dalam transmisi *Dengue* (Sumarmo, 1999).

Pada KLB tahun 1988; serotipe virus *Dengue* yang banyak ditemukan adalah serotipe *DEN-3*, pada KLB tahun 1998 terjadi penambahan dimana selain serotipe *DEN-3* juga banyak ditemukan serotipe *DEN-2*, sedangkan pada KLB tahun 2004 dari pemeriksaan serologis yang berasal dari serum penderita DBD di 10 rumah sakit di Jakarta ditemukan serotipe *DEN-3* sebanyak 37%, serotipe *DEN-4* sebanyak 17% dan selebihnya disebabkan oleh serotipe *DEN-2* dan serotipe *DEN-1*. Fenomena perubahan ini dapat memunculkan dugaan terjadinya mutasi pada virus yang dapat menimbulkan KLB oleh karena infeksi ke empat serotipe virus *Dengue* dengan persentase yang sama tinggi dan pergeseran usia penderita dari anak-anak ke usia dewasa muda (Rantam, 1999, Soetjipto, 1999).

Data kasus DBD tahun 2002 dari Dinas Kesehatan Propinsi Jawa Tengah menunjukkan; dari jumlah penduduk Kota Semarang sebesar 1.350.005 jiwa, ada 607 kasus. Tingkat endemisitasnya sebesar 4,5. Untuk tahun 2003, Jawa Tengah menempati posisi ke delapan dalam kontribusi kasus DBD. Dari jumlah penduduk Jawa Tengah 33.339.980 jiwa dan jumlah penduduk Kota Semarang 1.378.193 jiwa, kasus DBD

di Semarang ada 1.128 kasus. Tingkat endemisitasnya sebesar 8,2. Dengan situasi sebesar itu, Kota Semarang termasuk dalam lima besar Kota/Kabupaten di Jawa Tengah yang mempunyai jumlah penduduk terbesar dan sebagai peringkat pertama dalam jumlah kasus DBD dari seluruh Kota dan Kabupaten yang ada di Jawa Tengah (Din Kes Prop Jateng, 2003). Data kasus DBD tahun 2004 dari Dinas Kesehatan Propinsi Jawa Tengah dan Dinas Kesehatan Kota Semarang serta Biro Statistik Propinsi Jawa Tengah menunjukkan; dari jumlah penduduk Kota Semarang 1.399 133 jiwa, terdapat 1.621 kasus, meningkat dari tahun-tahun sebelumnya (2002 & 2003). Tingkat endemisitasnya sebesar 11,6 dalam kategori endemis tinggi (>10) (Tabel 1.1). Situasi Kota Semarang tetap termasuk dalam lima besar Kota/Kabupaten di Jawa Tengah yang mempunyai jumlah penduduk terbesar dan sebagai peringkat pertama dalam jumlah kasus DBD dari seluruh Kota dan Kabupaten yang ada di Jawa Tengah, sehingga secara kriteria teknis Departemen Kesehatan menetapkan Kota Semarang menduduki tingkat endemisitas tinggi. Tingkat endemisitas daerah endemis DBD menurut data Dinas Kesehatan Kota Semarang tahun 2004 adalah : Dari 37 wilayah Puskesmas, ada 22 wilayah Puskesmas merupakan daerah endemis tinggi, 11 wilayah Puskesmas merupakan daerah endemis sedang dan empat wilayah Puskesmas merupakan daerah endemis rendah (Tabel 1.2). Wilayah Puskesmas Karang Anyar yang berpenduduk sebesar 12.415 jiwa merupakan daerah endemis tertinggi (33,0) dan wilayah Puskesmas Sekaran dengan jumlah penduduk sebesar 21.453 jiwa merupakan daerah endemis terendah (1,9) (Tabel 1.2) (Din Kes Kota Semarang, 2004).

Penelitian tentang serotipe virus *Dengue* sering dilakukan pada serum penderita DBD, sedang penelitian pada nyamuk *Aedes spp* sebagai vektornya belum banyak dilakukan. Karena itu penelitian ini dirancang (1) untuk menilai hubungan antara distribusi serotipe virus *Dengue* dari isolate nyamuk *Aedes spp* dengan tingkat endemisitas DBD di daerah endemis DBD, bagaimana distribusi serotipe *DEN-1*, *DEN-2* dan *DEN-3* serta *DEN-4* di daerah endemis tinggi dan endemis rendah, (2) untuk menganalisis hubungan antara frekuensi serotipe virus *Dengue* dari isolat nyamuk *Aedes spp* dengan tingkat endemisitas DBD, dan (3) untuk menganalisis hubungan antara serotipe virus *Dengue* tertentu dari isolat nyamuk *Aedes spp* dengan tingkat endemisitas DBD. Hal ini juga sebagai upaya memberikan informasi pengembangan ilmu terhadap program pengendalian vektor penular DBD dalam hal pencegahan infeksi *Dengue* dan pemberantasan vektor.

1.2. Perumusan Masalah

Dari latar belakang diatas dapat diidentifikasi permasalahan yang ada yaitu dinyatakan bahwa : (1) Tingginya insiden dan penyebaran DBD. (2) Status Kota Semarang dalam hal tingkat endemisitas DBD. (3) Penelitian tentang distribusi serotipe virus *Dengue* dari nyamuk *Aedes spp* belum banyak dilakukan. (4) Kebutuhan terhadap upaya pengendalian vektor penular DBD. Penelitian ini dibatasi hanya pada masalah; Analisis hubungan antara distribusi serotipe virus *Dengue* dari isolat nyamuk *Aedes spp* dengan tingkat endemisitas DBD. Selanjutnya perumusan masalah dalam penelitian ini adalah : Adakah hubungan antara distribusi serotipe virus *Dengue* (*DEN-1*, *DEN-2* dan *DEN-3* serta *DEN-4*) dari isolat nyamuk *Aedes spp* dengan tingkat endemisitas DBD ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menilai hubungan antara distribusi serotipe virus *Dengue* (*DEN-1*, *DEN-2* dan *DEN-3* serta *DEN-4*) dari isolat nyamuk *Aedes spp* dengan tingkat endemisitas DBD.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Menganalisis hubungan antara frekuensi serotipe virus *Dengue* (*DEN-1*, *DEN-2* dan *DEN-3* serta *DEN-4*) dari isolat nyamuk *Aedes spp* dengan tingkat endemisitas DBD.

1.3.2.2. Menganalisis hubungan antara serotipe virus *Dengue* tertentu (*DEN-1/DEN-2/DEN-3/DEN-4*) dari isolat nyamuk *Aedes spp* dengan tingkat endemisitas DBD.

1.4. Keaslian Penelitian

Di Indonesia publikasi penelitian tentang serotipe virus *Dengue* selalu dari serum darah penderita DBD, sedang publikasi penelitian serotipe virus *Dengue* dari isolat nyamuk *Aedes spp* sangat sedikit. Penelitian yang pernah dilakukan yang berhubungan dengan serotipe virus *Dengue* dari isolat nyamuk *Aedes spp* adalah : (Tabel 1.4). Dari beberapa publikasi penelitian menunjukkan bahwa dalam tubuh nyamuk *Aedes spp* dan larvanya bisa terdapat virus *Dengue*, Geografi dan ukuran nyamuk *A aegypti* berpengaruh pada penularan virus *Dengue* serta hasil yang beragam dalam hal dominasi serotipe virus *Dengue* *DEN-1/DEN-2/DEN-3/DEN-4*. Karena hal-hal tersebut diatas maka di Semarang perlu dilakukan penelitian tentang hubungan antara

distribusi serotipe virus *Dengue* dari isolat nyamuk *Aedes spp* dengan tingkat endemisitas Demam Berdarah *Dengue*.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Memberikan informasi pengembangan ilmu terhadap program pengendalian vektor penular DBD dalam hal pencegahan infeksi *Dengue* dan pemberantasan vektornya.

1.5.2. Memberikan informasi kepada masyarakat bahwa di tiap stadium *Aedes spp* mengandung virus *Dengue*, sehingga pemberantasan vektor DBD tidak cukup dengan membasmi nyamuk dewasa *Aedes spp* saja (insektisida), tetapi juga pada semua stadium khususnya stadium larva (larvasida).

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Epidemiologi Demam Berdarah *Dengue*.

2.1.1. Definisi

Infeksi *Dengue* ialah suatu penyakit infeksi akut yang disebabkan oleh virus *Dengue* yang ditularkan dari penderita ke manusia lain melalui gigitan/tusukan vektor nyamuk *Aedes spp* (Sumarmo, 1999).

2.1.2. Angka Kesakitan & Endemisitas Demam Berdarah *Dengue*

Antara tahun 1975 dan 1995, DD/DBD terdeteksi keberadaannya di 102 negara di lima wilayah WHO yaitu : 20 negara di Afrika, 42 negara di Amerika, tujuh negara di Asia Tenggara dan empat negara di Mediterania Timur serta 29 negara di Pasifik Barat. Seluruh wilayah tropis di dunia saat ini telah menjadi hiperendemis (Keberadaan penyakit dengan tingkat insidensi yang tinggi dan terus menerus melebihi angka prevalensi normal dalam populasi dan ternyata menyebar merata pada semua usia dan kelompok) dengan ke empat serotipe virus *Dengue* di wilayah Amerika, Asia Pasifik dan Afrika. Indonesia, Myanmar dan Thailand masuk kategori A yaitu : KLB (wabah siklis) terulang pada jangka waktu antara 3-5 tahun. Menyebar sampai daerah pedesaan. Sirkulasi serotipe virus beragam (WHO, 1997).

Di Indonesia DBD pertamakali ditemukan di Jakarta pada tahun 1968 di Rumah Sakit Sumber Waras (Kho, 1969). Di Semarang menurut data dari Dinas Kesehatan Propinsi Jawa

Tengah, menyatakan DBD pertama kali dilaporkan pada tahun 1969. Di Surabaya dilaporkan bahwa DBD ditemukan di Rumah Sakit Dr Sutomo pada tahun 1970 (Partana, 1970). Konfirmasi virologis baru diperoleh tahun 1970. Di Bandung dan Yogyakarta, DBD mulai ditemukan pada tahun 1972. Epidemi DBD pertama di luar Jawa (Munculnya penyakit tertentu yang berasal dari satu sumber tunggal, dalam satu kelompok, populasi, masyarakat atau wilayah, yang melebihi tingkat kebiasaan yang diperkirakan) yaitu di Sumatera Barat dan Lampung dilaporkan penemuannya pada tahun 1972. Sedang di Riau, Sulawesi Utara dan Bali ditemukan DBD pada tahun 1973. Kemudian menjusul penemuan DBD di Kalimantan Selatan dan Nusa Tenggara Barat dilaporkan pada tahun 1974. Pada tahun 1994 DBD telah menyebar ke seluruh 27 propinsi di Indonesia. Sekarang ini DBD sudah endemis di banyak kota besar, bahkan sejak tahun 1975 penyakit ini telah menjangkit di daerah pedesaan. Berdasarkan jumlah kasus DBD, Indonesia menempati urutan ke dua setelah Thailand (Sumarmo, 1999).

Sejak pertama ditemukan DBD di Indonesia, daerah yang terjangkit DBD terus bertambah. Demikian juga insiden DBD terus meningkat secara fluktuasi, sehingga sampai tahun 1980 seluruh propinsi di Indonesia kecuali Timor Timur telah terjangkit DBD. Penyakit ini cenderung meningkat dan menyebar dari kota besar sampai ke desa (Soegijanto, 1999). Sejak tahun 1996 hingga sekarang, keberadaan DBD di Kota Semarang dari waktu ke waktu selalu ada sehingga merupakan

penyakit endemis (Berlangsungnya suatu penyakit pada tingkatan yang sama atau keberadaan suatu penyakit yang terus menerus di dalam populasi atau wilayah tertentu), dimana setiap tahunnya selalu terjadi peningkatan kasus (Dinas Kesehatan Kota Semarang, 2004).

Tahun 2003, lima Kota/Kabupaten terbesar di Jawa Tengah dalam hal jumlah penduduk dan kasus DBD adalah (Tabel 2.1) :

Pertama; Daerah Kabupaten Tegal dengan jumlah penduduk sebesar 1.906.352 jiwa ada 747 kasus penderita DBD.

Kedua; Daerah Kabupaten Brebes dengan jumlah penduduk sebesar 1.695.163 jiwa ada 292 kasus penderita DBD.

Ketiga; Daerah Kabupaten Banyumas dengan jumlah penduduk sebesar 1.480.878 jiwa ada 96 kasus penderita DBD.

Keempat; Daerah Kota Semarang dengan jumlah penduduk sebesar 1.378.193 jiwa ada 1128 kasus penderita DBD.

Kelima; Daerah Kabupaten Grobogan dengan jumlah penduduk sebesar 1.311.223 jiwa ada 578 kasus penderita DBD.

Tahun 2004, lima Kota/Kabupaten terbesar di Jawa Tengah dalam hal jumlah penduduk dan kasus DBD adalah (Tabel 2.2) :

Pertama; Daerah Kabupaten Brebes dengan jumlah penduduk sebesar 1.784.094 jiwa ada 339 kasus penderita DBD.

Kedua; Daerah Kabupaten Cilacap dengan jumlah penduduk sebesar 1.654.971 jiwa ada 73 kasus penderita DBD.

Ketiga; Daerah Kabupaten Banyumas dengan jumlah penduduk sebesar 1.514.105 jiwa ada 176 kasus penderita DBD.

Keempat; Daerah Kabupaten Tegal dengan jumlah penduduk

sebesar 1.446.284 jiwa ada 533 kasus penderita DBD. Kelima; Daerah Kota Semarang dengan jumlah penduduk sebesar 1.399.133 jiwa ada 1.621 kasus penderita DBD.

Angka Kesakitan (IR) DBD di Indonesia terus meningkat (Tabel 2.3) dari 0,05 per 100.000 penduduk pada tahun 1968 menjadi 8,14 per 100.000 penduduk di tahun 1973, kemudian turun sampai 3,38 per 100.000 penduduk di tahun 1976, lalu naik lagi menjadi 5,69 per 100.000 penduduk di tahun 1977, dan turun lagi menjadi 2,37 per 100.000 penduduk di tahun 1979, seterusnya naik lagi menjadi 8,65 per 100.000 penduduk di tahun 1983 dan akhirnya mencapai angka tertinggi di tahun 1988 yaitu 27,09 per 100.000 penduduk dengan penderita 57.573 orang dan 1.527 orang penderita meninggal.

Data tahun 1989 menunjukkan penurunan tajam menjadi 6,09 per 100.000 penduduk yang kemudian naik lagi di tahun 1990 menjadi 12,70 per 100.000 penduduk. Setelah itu turun terus sampai tahun 1993 pada level 9,17 per 100.000 penduduk dan naik lagi secara tajam sampai tahun 1996 pada angka 23,22 per 100.000 penduduk. Kembali turun jauh di tahun 1997 menjadi 14,90 per 100.000 penduduk yang diikuti lonjakan tinggi di tahun 1998 menjadi 35,19 per 100.000 penduduk, ini merupakan peristiwa KLB DBD terbesar di Indonesia. Setelah itu insidens DBD cenderung menurun secara fluktuasi setiap tahunnya sampai pada tahun 2003 mencapai angka 23,87 per 100.000 penduduk.

Menurut data yang ada di Dinas Kesehatan Propinsi Jawa

Tengah tahun 2005, kasus DBD di Kota Semarang dibanding dengan kasus DBD se propinsi Jawa Tengah menunjukkan angka yang semula menurun, kemudian diikuti peningkatan yang serius (Tabel 2.4). Semula pada tahun 2000 jumlah kasus DBD di Kota Semarang sebanyak 1.428 orang (23,0%) dari penderita DBD se propinsi Jawa Tengah 6.204 orang. Tahun 2001 menurun menjadi 970 orang (12,5%) dari penderita DBD se propinsi Jawa Tengah 7.779 orang. Kemudian menurun lagi di tahun 2002 menjadi 607 orang (9,4%) dari penderita DBD se propinsi Jawa Tengah 6.483 orang. Di tahun 2003 terjadi peningkatan jumlah penderita DBD di Kota Semarang menjadi 1.128 orang (13,0%) dari penderita DBD se propinsi Jawa Tengah 8.670 orang. Naik lagi di tahun 2004 menjadi 1.621 orang (18,0%) dari penderita DBD se propinsi Jawa Tengah 9.000 orang. Terakhir di tahun 2005 menjadi 1.717 orang (42%) melebihi sepertiga dari jumlah penderita DBD di propinsi Jawa Tengah 4.092 orang dengan jumlah kematian sebanyak 23 orang. Peningkatan kasus DBD ini disebabkan oleh (1) Angka Bebas Jentik 86,3% dan (2) Peran masyarakat yang masih rendah dalam upaya pencegahan dan pemberantasan DBD.

Saat ini masih ada tiga provinsi yang jumlah penderita DBD masih tinggi yaitu DKI, Bali dan NTB. Meningkatnya jumlah kasus serta bertambahnya wilayah yang terjangkau disebabkan karena semakin baiknya sarana transportasi penduduk, adanya pemukiman baru, kurangnya perilaku masyarakat

terhadap pembersihan sarang nyamuk dan terdapatnya vektor nyamuk hampir di seluruh peloksok tanah air serta adanya empat serotipe virus *Dengue* yang bersirkulasi sepanjang tahun (Adimidjaja, 2005).

Golongan umur yang paling banyak menderita DBD adalah anak masa sekolah umur 5-10 tahun, kemudian diikuti oleh golongan umur dibawah lima tahun dan selanjutnya oleh golongan umur 10-15 tahun. Namun dalam dekade 30 tahunan terakhir ini telah menunjukkan adanya pergeseran umur penderita ke kelompok umur yang lebih tua dan bertambahnya kasus DBD pada orang dewasa (Samsi, 2001). Begitu juga dari hasil studi Epidemiologis DBD pada orang dewasa mengatakan; golongan umur yang paling banyak menderita DBD adalah dewasa muda umur 15-20 tahun, kemudian diikuti oleh golongan umur 20-25 tahun, lalu diikuti oleh golongan umur 25-30 tahun, seterusnya oleh golongan umur diatas 30 tahun (Wibisono, 1995).

Angka kematian yang tercatat di Departemen Kesehatan RI adalah di tahun 1996 ada 1.234 jiwa, tahun 1998 ada 1.414 jiwa dan tahun 2004 ada 389 jiwa (Depkes, 2004). WHO pun mengatakan bahwa (1) Ada 2,3-3 miliar manusia yang hidup di dunia ini berrisiko terkena infeksi DBD, (2) Kasus import infeksi DBD sangat sering terjadi, dan (3) Diperkirakan telah terjadi 50-100 juta kasus infeksi DBD setiap tahunnya, serta (4) Diperkirakan pula ada \pm 90% penderita anak-anak terutama usia di bawah 13 tahun dengan angka kematian sebesar \pm 5%

(WHO, 1997).

Angka kematian penderita DSS pun menunjukkan bahwa golongan umur yang paling banyak adalah umur dibawah lima tahun. Disimpulkan bahwa golongan umur yang lebih muda terutama anak-anak lebih sensitif mendapat infeksi DBD dibanding dengan golongan umur dewasa (Samsi, 2001).

Faktor-faktor yang mempengaruhi peningkatan dan penyebaran kasus DBD sangat kompleks yaitu (1) Pertumbuhan penduduk yang tinggi dan cepat, (2) Urbanisasi yang tidak terencana dan tidak terkendali dan (3) tidak adanya kontrol vektor nyamuk yang efektif di daerah endemis serta (4) peningkatan sarana transportasi. Pertumbuhan penduduk yang tinggi dan cepat ini tidak disertai dengan tersedianya pemukiman yang layak dari segi higiene dan sanitasi, sehingga akan menghasilkan pemukiman yang rawan dengan sanitasi yang buruk serta pengelolaan sampah yang tidak efektif. Pemukiman seperti ini memberikan tempat yang baik bagi perkembangbiakkan berbagai vektor dan penyakit, termasuk nyamuk *Aedes spp.* Begitu juga urbanisasi yang tak terkontrol dengan sistem pembuangan sampah cair dan padat yang tidak baik, dan peningkatan frekuensi penerbangan udara serta penggunaan tempat air kemasan akan meningkatkan penyebaran penyediaan tempat perindukan nyamuk (Gibbons, 2002. Yamada, 2000).

Mobilitas penduduk yang tinggi sangat mendukung terhadap tingkat endemisitas suatu daerah endemis DBD.

Angka kesakitan menunjukkan bahwa jenis pekerjaan yang terbanyak pada penderita DBD adalah pelajar/mahasiswa, kemudian diikuti oleh pekerja buruh (Wibisono, 1995). Mudahnya transportasi antar kota dengan desa menyebabkan mobilitas penduduk menjadi meningkat, sehingga memungkinkan terjadinya penyebaran virus *Dengue* dari daerah perkotaan ke pedesaan. Berdasarkan hal tersebut dimungkinkan suatu daerah yang semula non endemis menjadi endemis jika daerah tersebut merupakan daerah reseptif, artinya vektor DBD yaitu nyamuk *Aedes spp* juga ditemukan di daerah tersebut (Hadi, 2004).

Daerah yang tinggi insidennya pada tahun 2003 adalah seluruh propinsi di pulau Jawa dan Kalimantan, serta semua propinsi di pulau Sumatera kecuali Bengkulu dan Nangro Aceh Darussalam (NAD). Propinsi yang paling banyak melaporkan jumlah kasus DBD adalah DKI Jakarta yaitu 14.071 kasus atau 27% dari 52.250 kasus yang dilaporkan dari seluruh Indonesia. Angka Kejadian (IR) juga paling tinggi, yaitu 125 per 100.000 penduduk. Sementara untuk tingkat nasional sebesar 25 per 100.000 penduduk. Jawa Tengah menempati urutan ke delapan dalam kontribusi kasus DBD dengan IR 25 per 100.000 penduduk. Sampai awal dekade 1990 DBD terutama menyerang anak-anak (5-11 tahun), tetapi pada tahun-tahun selanjutnya semakin bergeser kearah usia dewasa. Pada tahun 2001, dari 45.904 kasus DBD yang dilaporkan, 54,6 % adalah dari kelompok usia di atas 15 tahun (Suroso, 1999. Suroso, 2004).

Sejak timbulnya wabah di Manila pada tahun 1954, penyakit DBD menjadi salah satu penyakit yang paling penting sebagai penyebab kesakitan dan kematian pada anak di Asia dan Pasifik. Sebagian besar kasus DBD pada anak di bawah umur 15 tahun, namun pada perjalanan alamiah juga mengenai orang dewasa dan proporsi kasus dewasa cenderung semakin meningkat (Wibisono, 1995).

2.1.3. Etiologi dan Cara Penularan

Demam *Dengue* (DD), DBD dan SSD disebabkan virus *Dengue*. Di Indonesia serotipe virus *Dengue* DEN-1, DEN-2 dan DEN-3 serta DEN-4 telah berhasil diisolasi dari darah penderita. Virus-virus *Dengue* ditularkan ke tubuh manusia melalui gigitan/tusukan nyamuk *Aedes spp* betina yang terinfeksi, terutama *A aegypti*. Agen penyebab DBD disetiap daerah berbeda. Hal ini kemungkinan adanya faktor geografik, selain faktor genetik dan hospesnya. Selain itu berdasarkan macam manifestasi klinik yang timbul dan tatalaksana DBD secara konvensional, sudah berubah. Musim Penularan biasanya terjadi pada musim hujan. Rata-rata puncak jumlah kasus DBD di Indonesia terjadi pada bulan Maret-April, namun masing-masing daerah mempunyai pola grafik musim penularan yang berbeda-beda. Meskipun musim hujan terjadi setiap tahun, peningkatan kasus yang luar biasa atau dikenal dengan nama KLB, ternyata tidak terjadi setiap tahun. Wabah infeksi *Dengue* ini umumnya terjadi siklis atau berulang dalam periode tertentu dan di daerah endemis

biasanya terjadi dengan tenggang waktu antara 3-5 tahun (Purwanta, 1999. Rantam, 1999. Soetjipto, 1999).

Terdapat tiga faktor yang memegang peranan penting pada penentuan tingkat endemisitas khususnya penularan infeksi virus *Dengue*, yaitu manusia (host), lingkungan (environment) dan virus (agent). Faktor host yaitu kerentanan (*susceptibility*) dan respon imun. Faktor environment yaitu kondisi geografi (ketinggian dari permukaan laut, curah hujan, angin, kelembaban, pH air perindukan, musim); Kondisi demografi (perilaku, kepadatan dan mobilitas penduduk, adat istiadat, sosial ekonomi penduduk). Spesies *Aedes* sebagai vektor penular DBD jelas ikut berpengaruh. Faktor agent yaitu karakteristik virus *Dengue*, yang hingga saat ini telah diketahui ada empat jenis serotipe yaitu serotipe virus *Dengue DEN-1*, *DEN-2*, dan *DEN-3* serta *DEN-4* (Soegijanto, 1999).

2.1.4 Manusia Sebagai Human Reservoir

Proses patologi infeksi *Dengue* dimulai dari vektor yang membawa virus (nyamuk yang terinfeksi) menggigit/menusuk pejamu yang rentan. Perjalanan penyakit infeksi virus di dalam tubuh manusia sangat tergantung dari interaksi antara kondisi gizi, imunologik dan umur seseorang. Oleh karena itu infeksi virus *Dengue* dapat tanpa gejala (asimtomatik) ataupun bermanifestasi klinis ringan yaitu demam tanpa penyebab yang jelas (*Undifferentiated Febrile Illness*), DD dan bermanifestasi berat yaitu DBD dengan atau tanpa syok (Hadinegoro, 1999. Yamada, 2000).

Kondisi imunologik seseorang memegang peranan penting dalam perjalanan penyakit DBD. Kondisi ini berkaitan dengan infeksi primer atau sekunder dan berkaitan dengan urutan serotipe virus *Dengue* yang menyebabkan infeksi primer dan sekunder. Respons imun terhadap infeksi virus *Dengue* memberikan kontribusi dalam memahami patogenesis penyakit *Dengue* berat, DBD dan SSD. Selain itu respons imun seseorang juga penting dalam upaya mengatasi infeksi virus *Dengue*. Interaksi antara virus *Dengue* dan sistem imun pada infeksi virus *Dengue* dapat membawa pada pemahaman mengenai imunopatologi DBD maupun SSD, dan prevensi serta kesembuhan terhadap infeksi virus *Dengue*. Di dalam tubuh manusia virus *Dengue* berada di dalam sel mononuklear fagosit (Djunaidi. 2006).

Sementara itu kondisi imunologik seseorang sangat dipengaruhi oleh keadaan gizi orang tersebut. Masalah gizi dapat menjadi masalah penting bagi penderita DBD selama penderita tersebut menjalani asuhan yang berkesinambungan mulai dari penegakan diagnosis, kemudian pelaksanaan terapi sampai penyembuhan penyakit, pengendalian dan tindakan paliatifnya. Bab ini mengkaji dampak gangguan gizi pada penderita DBD dalam hal fungsi kekebalan, pelaksanaan fungsi fisik dan kualitas kehidupan. Kekurangan kalori-protein secara bermakna akan mempengaruhi fungsi kekebalan pada penderita DBD. Akibatnya akan meningkatkan risiko terhadap infeksi oleh mikroorganisme. Nutrisi yang adekuat merupakan

faktor esensial bagi sistem kekebalan yang kompeten untuk mempertahankan arsitektur dan integritas organ-organ kekebalan seperti kelenjar Timus, Limpa dan kelenjar Getah Bening. Pada gangguan gizi yang kronis akan terdapat kelainan yang bermakna pada imunitas seluler. Selain itu vitamin-vitamin A, B₆, B₁₂, C, dan E serta mineral-mineral Fe, Pb, Se dan Zn merupakan mikronutrien yang penting untuk menghasilkan fungsi kekebalan yang efektif. (1) Defisiensi vitamin A akan menyebabkan penurunan integritas kulit dan sawar mukosa bersama dengan perubahan fungsi serta proliferasi limfosit. (2) Defisiensi vitamin B₆ akan menyebabkan perubahan pada fungsi *imunitas humoral* dan *seluler*. (3) Defisiensi vitamin B₁₂ akan menyebabkan perubahan pada respons limfosit dan kemampuan sel-sel neutrofil untuk membunuh mikroorganisme. (4) Defisiensi vitamin C akan menyebabkan perubahan pada fungsi *imunitas seluler* dan kemampuan sel-sel neutrofil serta makrofag untuk membunuh mikroorganisme. (5) Defisiensi vitamin E akan menyebabkan perubahan pada *imunitas seluler*. (6) Defisiensi Fe akan menyebabkan gangguan pada respons imunitas seluler dan humoral. (7) Defisiensi Pb akan menyebabkan perubahan pada fungsi limfosit dan neutrofil. (8) Defisiensi Se akan menyebabkan penurunan sintesis antibodi. (9) Defisiensi Zn akan menyebabkan depresi *imunitas seluler* yaitu reaksi lambat hipersensitivitas kulit, perubahan pada aktifitas sel limfosit B dan perubahan fungsi sel neutrofil serta makrofag. Jadi

kekurangan kalori-protein, vitamin dan mineral jelas akan menimbulkan keadaan imunodefisiensi, kerentanan terhadap penyakit dan komplikasi akibat dari suatu infeksi serta kematian pada banyak orang (Gubler, 1999).

2.2. *Aedes spp* Sebagai Vektor Utama Demam Berdarah *Dengue*.

Virus *Dengue* dibawa oleh nyamuk *Aedes spp*, antara lain yaitu *A aegypti*, *A albopictus* dan spesies lainnya yang semuanya berukuran relative kecil, lebih kecil dari nyamuk rumah (*Culex quinquefasciatus*). Diantara keduanya *A aegypti* merupakan vektor utama DBD. Di Indonesia telah dilaporkan semua daerah perkotaan telah ditemukan adanya nyamuk *A aegypti* tersebut. Secara taksonomi *A aegypti* dan *A albopictus* termasuk dalam golongan *Metazoa* ; filum *Arthropoda* ; kelas *Hexapoda/Insecta* ; ordo *Diptera* ; subordo *Nematocera* ; famili *Culicidae* ; subfamili *Culicinae* ; tribus *Culicini* ; genus *Aedes* ; spesies *A aegypti* dan *A albopictus* (Soedarto, 1995)

2.2.1. Bentuk dan Siklus Hidup Nyamuk *Aedes aegypti*

Bentuk tubuh berukuran relative kecil (\pm 5 mm) berwarna hitam, dihiasi garis-garis hitam putih keperakan/kekuningan pada tubuh dan kaki (Gambar 1). Probocsisnya bersisik hitam. Palpus rendah dengan ujung hitam bersisik putih perak. Oksiput bersisik lebar berwarna putih terletak memanjang (Gambar 2). Femur bersisik putih pada permukaan posterior dan setengah basalnya, sedang anterior dan tengahnya bersisik putih memanjang. Tibia semuanya hitam. Tarsi belakang berlingkaran

putih pada segmen basal ke I-IV dan segmen ke V berwarna putih. Sayap berukuran 2,5-3,0 mm bersisik hitam. Apabila dilihat secara sepintas, nyamuk *A aegypti* hampir sama dengan nyamuk *A albopictus*, namun terdapat perbedaan yang khas dimana pada bagian dorsal thorax terdapat bentuk bercak yang khas berupa dua garis sejajar di bagian tengah dan dua garis lengkung di tepinya, sedang *A albopictus* ada gambaran garis tebal putih dibagian tengah memanjang (Soedarto, 1995) (Gambar 3 dan 4).

Morfologinya merupakan *Metazoa* yang mempunyai ciri-ciri sebagai berikut : (1) Mempunyai bentuk badan yang kanan kiri bilateral simetris, (2) Badan beruas-ruas dan (3) Umbai-umbai (appendages) beruas-ruas pula serta (4) Mempunyai kerangka luar (exoskelet). Nyamuk *Aedes spp* mengalami pertumbuhan (perubahan ukuran dan volume dari satu tahap ke tahap berikutnya) dan perkembangan (perubahan bentuk dari satu tahap ke tahap berikutnya) di dalam perjalanan siklus hidupnya. Perkembangbiakannya (reproduksi) melalui proses pembuahan (*fertilisasi*). Proses kelahirannya melalui *oviparus*. Dalam pertumbuhan dan perkembangannya, nyamuk *Aedes spp* mengalami beberapa tahap perubahan bentuk, struktur dan ukuran tubuhnya. Rangkaian (series) perubahan ini disebut Metamorfosis (meta = setelah, morph = bentuk). Yang dialami oleh nyamuk *Aedes spp* adalah sebagaimana serangga lainnya dari ordo *Diptera* yaitu *Holometabolous development* (*Complete Metamorfosis* = Metamorfosis sempurna =

Metamorfosis lengkap) yaitu perubahan yang terjadi dari telur → larva (jentik) → pupa (kepompong) → dewasa. Bentuk imatur berbeda dari bentuk dewasanya, baik struktur maupun ukurannya, sehingga secara morfologik setiap stadium dapat dibedakan antara stadium yang satu dengan stadium lainnya.

Stadium ialah jarak waktu (masa) antara pergantian kulit dalam pertumbuhan dan perkembangan nyamuk *Aedes spp.* *Stage = Pashe (Tahap = fase)* ialah jangka waktu hidup nyamuk *Aedes spp* dalam satu stadium. Stadium telur, larva dan pupa hidup di dalam air, sedangkan untuk stadium dewasa hidup beterbangan (Soedarto, 1995).

Ovum (telur) merupakan bentuk hasil reproduksi yang pasif, biasanya berbentuk bulat atau oval atau lonjong atau berbentuk lain. Perkembangan hidup nyamuk penular DBD ini dari telur hingga dewasa memerlukan waktu 8-12 hari (Inkubasi ekstrinsik), tidak akan lebih dari 15 hari. Hanya nyamuk betina yang menusuk/menggigit dan mengisap darah serta memilih darah manusia yang dibutuhkan untuk pertumbuhan telurnya. Sedangkan nyamuk jantan tidak membutuhkan darah manusia, kebutuhan hidupnya dari cairan atau sari bunga tumbuh-tumbuhan. Umur nyamuk *A aegypti* betina di alam bebas (Inkubasi intrinsik) berkisar ± 3-14 hari (rata-rata 4-7 hari), tergantung dari suhu kelembaban udara sekelilingnya, sedangkan di laboratorium bisa sampai 2-3 bulan atau rata-rata 1½ bulan. Sedang umur nyamuk jantan ± 3-6 hari. Meski hanya bertahan hidup untuk 2-3 bulan

namun sekali bertelur nyamuk betina bisa mengeluarkan telur sebanyak 100-300 butir sekaligus, rata-rata 150 butir. Frekuensi bertelurnya bisa 2-3 hari sekali. Telur-telur yang berbentuk lonjong berwarna hitam dengan gambaran seperti anyaman sarang lebah berukuran $\pm 50 \mu$ tersebut akan diletakkan oleh nyamuk betina secara terpisah-pisah pada dinding tempat perindukannya (*breeding place*) 1-2 cm di atas permukaan air (Hadinegoro, 1999. Soedarto, 1995). (Gambar 5). Telur nyamuk *A aegypti* sangat tahan terhadap kekeringan. Dalam kekeringan di penampungan air, telur masih dapat hidup dan baru menetas setelah tergenang air. Bila tidak ada genangan air, telur akan bertahan beberapa minggu sampai beberapa bulan dalam temperatur -2° - 42° C. Namun bila kelembaban terlampau tinggi maka telur akan menetas dalam waktu empat hari. Kalau mendapat genangan air, telur akan tumbuh berkembang. Di dalam telur nyamuk *A aegypti* ditemukan adanya virus DBD, sehingga dapat disimpulkan bahwa bisa terjadi penularan secara transovarian (intra uterin). Menurut hasil penelitian Yuwono (1988) bahwa dalam penetasan telur, lingkungan yang optimal adalah temperatur $24,5^{\circ}$ - $27,5^{\circ}$ C dengan kelembaban 81,5%-89,5%. Sedangkan pH tempat perindukan yang optimal adalah tujuh. Dalam waktu 1-2 hari telur akan menetas menjadi larva/jentik yang berbentuk seperti cacing, bergerak aktif dengan memperlihatkan gerakan-gerakan naik ke permukaan air dan turun ke dasar secara berulang-ulang

(Hoedoyo, 1993. Soedarmo, 1999).

Pada Arthropoda yang mempunyai Metamorfosis sempurna, bentuk larva dan pupa berbeda jauh dengan bentuk dewasanya. Larva/Jentik merupakan fase pertama nyamuk *Aedes spp* yang menetas dari telur, sangat aktif makan sebagai persiapan memasuki fase pupa. Dalam pertumbuhan dan perkembangannya, larva melalui beberapa tahap pergantian kulit (*ecdysis*) yang disebut *Instar*. *Instar* ialah bentuk nyamuk *Aedes spp* selama dalam satu stadium, yaitu diantara proses pergantian kulit. Jadi bentuk larva antar stadium juga disebut *Instar*. Larva mengalami empat tingkat pertumbuhan yang ditandai dengan pergantian kulit. (1) Stadium I berumur ± 1 hari (2) Stadium II berumur $\pm 1-2$ hari. (4) Stadium III berumur ± 2 hari. (4) Stadium IV berumur $\pm 2 - 3$ hari. Masing - masing *instar* mempunyai ukuran yang berbeda dan setiap pergantian *instar* selalu disertai pergantian kulit. Pada tahap ini belum ada perbedaan jenis kelamin jantan/betina (Sugito, 1990) (Gambar 6). Larva *A aegypti* mempunyai corong pernafasan (siphon) yang tidak langsing dan memiliki satu pasang hair tuff serta pecten yang tumbuh tidak sempurna. Larva memakan mikroba di dasar genangan air. Oleh karena itu larva *A aegypti* disebut pemakan di dasar. Pada saat larva mengambil oksigen dari udara (istirahat), posisi tubuh nampak menggantung pada permukaan air, badan larva dalam posisi membentuk sudut dengan permukaan air. Ada larva yang mengalami pertumbuhan saja (perubahan ukuran), ada pula

yang hanya mengalami perkembangan saja (perubahan bentuk), dan ada juga yang mengalami pertumbuhan dan perkembangan. Bentuk larva nyamuk *Aedes spp* adalah *Vermiform* maksudnya seperti cacing bilateral simetris (Soedarto, 1995).

Kesukaan nyamuk *Aedes spp* berkembangbiak pada air jernih yang tidak beralaskan tanah langsung. Kehidupan larva *Aedes spp* di air dipengaruhi lingkungannya antara lain pH tempat perindukan, suhu, curah hujan, kelembaban, kepadatan migrasi, kepadatan penduduk dan sikap penduduk serta perilaku 3M penduduk. Sebagaimana telah disebutkan bahwa larva *Aedes spp* tidak ditemukan pada air kotor, maka larva *Aedes spp* dimungkinkan tidak dapat hidup di air yang tercemar. Usia larva 7-9 hari, kemudian akan berubah bentuk menjadi pupa (Hernady, 2003).

Pupa (Kepompong) merupakan fase tidak aktif makan, bentuk ini merupakan bentuk persiapan untuk berubah menjadi nyamuk *Aedes spp* dewasa. Stadium pupa adalah fase pasif, merupakan fase transisi dari bentuk pra dewasa untuk menjadi bentuk dewasa. Disini terjadi pergantian organ-organ larva diganti dengan organ-organ dewasa, meskipun sebagian organ-organ larva masih ada yang ikut terbawa ke tingkat dewasa atau di ubah atau di tambah atau dihilangkan (rudimenter). Walaupun tidak aktif makan, tetapi tetap ada gerakan-gerakan. Bentuk pupa adalah *Coartate* maksudnya suatu bentuk yang hanya terlihat sebagai kantung. Ini merupakan kulit yang halus.

Pada stadium ovum atau pupa terjadi suatu keadaan yang disebut *Diapause = Dormancy* (tidur lama), ini merupakan suatu keadaan tertentu dari nyamuk *Aedes spp* dimana terjadi keseimbangan hormonal yang dapat menghentikan aktifitas nyamuk *Aedes spp* dalam waktu lama.

Pupa *A aegypti* mempunyai ciri morfologi yang khas yaitu mempunyai corong pernafasan/siphon berbentuk segi tiga (*tri angular*) dengan bentuk tubuh seperti tanda baca "Koma". Bersifat aktif dan sensitif terhadap gerakan dan cahaya. Biasanya Pupa terlahir pada sore hari. Selama 2-3 hari kemudian pupa akan tumbuh menjadi nyamuk dewasa. Nyamuk dewasa akan keluar dari pupa melalui celah diantara kepala dan dada (cephalothorax). Pupa yang melahirkan nyamuk dewasa jantan akan menetas lebih dulu daripada pupa yang melahirkan nyamuk dewasa betina (Soedarto, 1995) (Gambar 7).

Setelah menetas dari pupa, nyamuk jantan tidak pergi jauh dari tempat kelahirannya sambil menunggu kelahiran nyamuk betina. Setelah nyamuk betina terlahir, mereka segera kawin/kopulasi. Kemudian nyamuk betina akan mengisap darah yang diperlukan untuk pertumbuhan telur. Penghisapan darah biasanya dilakukan 1-2 hari setelah nyamuk betina menetas dari pupa (Soedarto, 1995. Lifson, 1996).

Imago (bentuk dewasa) adalah bentuk terakhir dalam siklus hidup nyamuk *Aedes spp* yang telah mencapai ukuran, bentuk dan kematangan seksual tertentu untuk mampu berreproduksi.

Pergantian kulit (pertumbuhan) pada nyamuk *Aedes spp* disebut *Ecdysis*, prosesnya dipengaruhi langsung oleh hormon *Ecdyson*, yaitu suatu senyawa Steroid sebagai produk dari kelenjar *Prothorax*. Sedangkan produk hormon *Ecdyson* dipengaruhi oleh hormon otak (*Brain hormon*). Setelah terjadi peristiwa *ecdysis*, nyamuk *Aedes spp* akan mengalami pertumbuhan dan perkembangan. Perkembangan nyamuk *Aedes spp* dipengaruhi oleh *hormon Yuwana (Juvenile hormon)* yang diproduksi oleh *Corpus alatum (Corpora aliata)*. Pada Arthropoda tingkat tinggi (ber-metemorfosis) terjadi penambahan pertumbuhan dan perkembangan (Soedarto, 1995. Lifson, 1996).

Pola berjangkit infeksi virus *Dengue* dipengaruhi oleh iklim dan kelembaban udara. Pada suhu yang panas (28°-32°C) dengan kelembaban yang tinggi, nyamuk *Aedes spp* akan tetap bertahan hidup dalam jangka waktu yang lama. Pola siklus peningkatan penularan terjadi pada musim hujan. Interaksi antara suhu dan turunnya hujan adalah determinan penting dari penularan *Dengue*, karena makin dingin suhu mempengaruhi ketahanan hidup nyamuk dewasa, sehingga mempengaruhi laju penularan. Selain itu turunnya hujan dan suhu juga dapat mempengaruhi pola makan, reproduksi nyamuk, dan meningkatkan kepadatan nyamuk vektor (Yamada, et al, 2000). Nyamuk *Aedes spp* tersebut dapat mengandung virus *Dengue* pada saat mengisap darah manusia yang sedang mengalami viremia, yaitu dua hari sebelum panas sampai lima hari

setelah demam timbul (Lifson, 1996).

Sekali virus dapat masuk dan berkembang biak di dalam tubuh nyamuk, nyamuk akan dapat menularkan virus selama hidupnya (infektif) ke individu yang rentan selama menusuk/menggigit dan mengisap darah (Hadinegoro, 1999. WHO, 1997). Kemudian virus berkembang di dalam nyamuk selama 8-10 hari (*inkubasi ekstrinsik*) sebelum dapat ditularkan ke manusia lain selama menusuk/menggigit dan mengisap darah berikutnya. Lama waktu yang diperlukan untuk *inkubasi ekstrinsik* ini tergantung pada suhu lingkungan, khususnya suhu sekitar (WHO, 1997) (Gambar 8).

Di dalam tubuh nyamuk, virus *Dengue* akan berkembangbiak dengan cara membelah diri dan menyebar ke seluruh bagian tubuh nyamuk. Sebagian besar berada di dalam kelenjar liur nyamuk. Dalam waktu satu minggu jumlahnya dapat mencapai puluhan atau bahkan ratusan ribu sehingga siap untuk ditularkan/dipindahkan kepada orang lain. Pada manusia, virus memerlukan waktu 4-6 hari (*intrinsic incubation period*) sebelum menimbulkan sakit (Suroso, 1999).

2.2.2. Tempat Perindukan

Spesies *A aegypti* merupakan nyamuk yang habitatnya di pemukiman dan habitat stadium pradewasanya pada bejana buatan yang berada di dalam ataupun di luar rumah yang airnya relative jernih. Nyamuk *A aegypti* hidup dan berkembangbiak di tempat-tempat penampungan air (TPA)

untuk keperluan sehari-hari yang tidak langsung berhubungan dengan tanah, seperti : bak mandi/WC, minuman burung, air tandon, air tempayan/gentong, drum, ember, pot tanaman air, tanah padat yang mengeras serta barang-barang bekas di luar rumah seperti : kaleng, botol, ban bekas, potongan bambu, aksila daun, plastic dan lain sebagainya. Kadang-kadang dijumpai pada talang air, lubang pohon dan genangan air. Faktor-faktor yang mempengaruhi perilaku *A aegypti* meletakkan telurnya antara lain jenis dan warna penampungan air, airnya sendiri, suhu kelembaban dan kondisi lingkungan setempat. Tempat air yang tertutup longgar lebih disukai sebagai tempat bertelur dibanding tempat yang terbuka (PDPERSI, 2003).

2.2.3. Kepadatan Populasi *A aegypti*

Secara umum diketahui, penyakit yang disebarkan melalui vektor akan meningkat bila jumlah vektornya meningkat. Jadi dapat difahami, infeksi oleh virus *Dengue* akan meningkat kejadiannya bila jumlah vektornya juga meningkat. Kepadatan populasi nyamuk *A aegypti* akan meningkat di musim hujan, dimana banyak terdapat genangan air yang merupakan tempat perindukannya. Telur yang semula terkumpul dalam penampungan air kering, menetas setelah tergenang air sehingga pada musim hujan jumlah nyamuk meningkat. Iklim tropis seperti Indonesia merupakan faktor suburnya perkembangan populasi nyamuk. Juga ketinggian di bawah 1000 meter dari permukaan laut mempengaruhi distribusi

A aegypti (WHO, 1997).

Kondisi alam Indonesia yang berada di daerah tropik, sangat cocok untuk perkembangbiakan nyamuk *Aedes spp* sebagai vektor utama penyakit DBD. Keadaan ini memudahkan penyebaran penyakit ini terutama melalui mobilitas penduduk dari suatu wilayah ke wilayah lain, sehingga disemua propinsi mempunyai kota yang endemik. Jadi salah satu faktor penting bagi penyebaran nyamuk *Aedes spp* adalah transportasi dan banyaknya perpindahan penduduk (Suroso, 1999).

Untuk mengetahui populasi nyamuk disuatu daerah dilakukan Survei Jentik, yaitu pemeriksaan terhadap 100 rumah yang mempunyai tempat penampungan air baik di dalam maupun di luar rumah dan dicari yang mengandung larva *Aedesspp*, kemudian ditetapkan tiga indeks (Sugito, 1990) :

2.2.3.1. Indeks Rumah ; prosentase rumah yang positif terdapat larva *Aedes spp*.

2.2.3.2. Indeks Kontainer ; prosentase tempat penampungan air yang positif terdapat larva *Aedes spp*.

2.2.3.3. Indeks Breteau ; jumlah tempat penampungan air yang positif terdapat larva *Aedes spp* per 100 rumah yang diperiksa.

2.2.4. Kebiasaan Nyamuk Menusuk/Menggigit

A aegypti bersifat antropofilik yaitu senang sekali pada darah manusia, dan mempunyai kebiasaan menusuk/menggigit berulang (*multiple bitters*) serta menusuk/menggigit pada

pagi hari dan sore hari (*day biting mosquito*) dengan dua puncak waktu (*Diurnal/Day bitter*), yaitu setelah matahari terbit (pukul 08.00-13.00) dan sebelum matahari terbenam (pukul 15.00-17.00) (WHO, 1997)

Menurut laporan Departemen Kesehatan Republik Indonesia yang didapatkan selama pengamatan 20 tahun, umumnya di Indonesia menunjukkan letusan DBD pada musim hujan. Populasi vektor meningkat karena sanitasi belum baik dan telur yang semula terkumpul di dalam penampungan air yang kering menetas setelah tergenang air. Pada musim hujan dimana jumlah nyamuk yang meningkat dan kelembaban udara yang tinggi akan meningkatkan aktivitas nyamuk untuk menggigit/menusuk. Kemungkinan kontak antara nyamuk dengan manusia juga meningkat karena pada musim hujan orang-orang umumnya lebih banyak tinggal di dalam rumah. Selama musim hujan, jangka waktu hidup nyamuk diperkirakan lebih panjang, sehingga bila nyamuk tersebut mengandung virus *Dengue* maka risiko penularan virus menjadi lebih besar. Dengan demikian dapat difahami mengapa peningkatan jumlah kasus DD dan DBD ini umumnya terjadi pada musim hujan (Wibisono, 1995).

Sifat antropofilik dan menusuk/menggigit berulang sangat penting artinya dalam kedudukannya sebagai vektor *Dengue*. Sifat ini dipengaruhi oleh hormon yang dikeluarkan oleh kelenjar Hipofise nyamuk yaitu *Corpora aliata*. Kesenangan menggigit ini menurut pengamatan di *Trinidad* agak khas.

Pada nyamuk perkotaan menggigit pada waktu siang (90%) dan waktu malam (10%). Nyamuk pedesaan hanya siang saja. Jam menggigit juga tertentu terutama pada jam 7.00 pagi, 11.00 siang dan 17.00 sore. Kejadian tersebut kemungkinan dipengaruhi sinar lampu diperkotaan yang ikut mempengaruhi kebiasaan menggigit (Gandahusada, 1998). Nyamuk betina membutuhkan darah manusia dan mempunyai kebiasaan menggigit berkali-kali sehingga mendorong penyebaran *Dengue* di daerah yang berpenduduk padat (Lifson, 1996).

2.2.5. Kebiasaan Nyamuk Beristirahat

Setelah kenyang mengisap darah, maka nyamuk *Aedes spp* akan beristirahat di tempat-tempat yang disukainya, yaitu tempat yang gelap, hinggap pada benda-benda yang bergantung yang ada di dalam rumah, seperti gordyn, kelambu dan baju/pakaian di kamar yang gelap dan lembab. Atau di semak-semak/tanaman rendah termasuk rerumputan yang terdapat di halaman/kebun/pekarangan rumah. Nyamuk tertarik oleh cahaya terang, pakaian dan adanya manusia. Perangsang jarak jauh karena bau dari zat-zat dan asam amino, suhu hangat dan lembab (Hadinegoro, 1999).

2.2.6. Jarak Terbang Nyamuk

Aedes spp mampu terbang sejauh 2 km, tetapi kebiasaan jarak terbangnya hanya berkisar antara 40-100 m dari tempat perkembangbiakannya (Gandahusada, 1998). Sifat yang khas ini dapat dijadikan pedoman dalam program pengendalian

vektor DBD, dimana vektor tidak akan berada jauh dari lokasi penderita DBD.

Spesies lain dari nyamuk *Aedes* juga dapat menularkan DBD, yaitu nyamuk *A albopictus*. Tetapi peran nyamuk ini dalam penyebaran DBD, kurang jika dibandingkan dengan nyamuk *A aegypti*. Hal ini karena nyamuk *A albopictus* hidup dan berkembang biak di kebun atau semak-semak, sehingga lebih jarang kontak dengan manusia dibandingkan dengan nyamuk *A aegypti* yang berada di dalam dan di sekitar rumah (Suroso, 1999).

2.3. Virus Dengue

Virus *Dengue* mempunyai empat jenis serotipe yaitu : *DEN-1*, *DEN-2* dan *DEN-3* serta *DEN-4*. Struktur antigen ke empat serotipe ini sangat mirip satu dengan yang lain, namun antibodi terhadap masing-masing serotipe tidak dapat saling memberikan perlindungan silang. Variasi genetic yang berbeda pada ke empat serotipe ini tidak hanya menyangkut antar serotipe, tetapi juga didalam serotipe itu sendiri tergantung waktu dan daerah penyebarannya. Secara klinik ke empat serotipe virus *Dengue* ini mempunyai tingkatan manifestasi yang berbeda, tergantung dari serotipe virus *Dengue*. Survei virologi memperlihatkan bahwa ke empat serotipe virus *Dengue* tersebut bersirkulasi di Indonesia (Gambar 9 dan 10). Serotipe virus *DEN-2* dan *DEN-3* secara bergantian merupakan serotipe yang dominant, namun serotipe virus *DEN-3* dalam kurun waktu 1975-1980 maupun 1980-1990 sangat berkaitan dengan kasus DBD berat (Sumarmo. 1999). Tetapi pada KLB 2004 serotipe yang dominan adalah serotipe *DEN-3* dan serotipe *DEN-4* (Purwanta, 1999. Rantam, 1999. Soetjipto, 2000).

Virus *Dengue* termasuk dalam kelompok *B Arthropod Borne Virus* (*Arboviroses*) dan sekarang dikenal sebagai genus *Flavivirus*, famili *Flaviviridae*. Virus *Dengue* tersusun atau memproduksi 10 protein virus structural dan non-struktural. Tiga protein merupakan protein struktural yaitu Protein C (capsid), Protein M (membran) yang mempunyai dua bentuk yaitu preM yang terdapat pada virion immatur dan protein M yang terdapat pada virion matur, dan mengandung 75 asam amino, serta Protein E (amplop) yang merupakan protein utama permukaan virus. Secara garis besar virus terdiri atas : (1) Tiga protein struktural yaitu enveloped virion dan nukleokapsid. Enveloped virion terdiri atas protein struktural E dan M. Nukleokapsid terdiri atas protein struktural C dan genome. Protein ini merupakan antigen utama yang berhubungan dengan sifat biologis virus dan imunitas humoral host. Tiga protein struktural ini merupakan 25% dari total protein. (2) Tujuh protein non-struktural (NS) adalah NS-1, NS-2a termasuk protein non-struktural yang pendek terdiri 218-231 asam amino, NS-2b juga pendek dengan 130-132 asam amino, NS-3 yang terdiri atas 618-623 asam amino, NS-4a yang terdiri atas 149-150 asam amino, dan NS-4b yang terdiri dari 248-256 asam amino. Serta NS-5 yang terdiri atas 900-905 asam amino. Tujuh protein non-struktural ini merupakan bagian yang terbesar (75%). Dalam merangsang pembentukan antibodi diantara protein struktural, urutan imunogenitas tertinggi adalah protein E, kemudian diikuti protein perM dan C. Sedang pada protein nonstruktural yang paling berperan adalah protein NS-1 (Gubler, 1999) (Gambar 11).

2.4. Transmisi Virus *Dengue* pada Nyamuk

Transmisi serotipe virus *DEN-1* ditunjukkan dalam tiga strain

A trisariatus setelah infeksi oral. Kecepatan infeksi ditemukan sama dengan kecepatan infeksi yang diamati pada strain kontrol *A aegypti*. Selain itu ditemukan tiga spesies lain yaitu *A bralandi*, *A hendersoni* dan *A Zoosophus* yang juga rentan terhadap infeksi oral dengan serotipe *DEN-1* dimana virus dapat dideteksi dalam kelenjar liur nyamuk yang terinfeksi. Apabila koloni *A katherinensis* dari Australia diinfeksi dengan strain *PR159 DEN-2* dengan menggunakan tehnik *mebrane feeding* melalui *intrathoracic inoculation*, maka pemeriksaan dengan menggunakan *indirect immunofluorescence* menunjukkan perbandingan *infection rate* 100% dibanding 45% terhadap nyamuk yang terinfeksi secara oral. Sedikit dari nyamuk yang terinfeksi secara oral menunjukkan sejumlah besar virus dalam kepalanya di samping tidak ditemukan transmisi virus. Nampaknya *A katherinensis* merupakan vektor penting untuk serotipe *DEN-2* di Australia. Beberapa studi mengenai transmisi transovarial virus *Dengue* telah dilakukan, namun hasil studi ini masih kontroversial. Kesimpulan sementara, setidaknya sampai saat ini, adalah bahwa jalur transmisi transovarial bukan merupakan jalur penting. Artinya, jalur ini tidak mempunyai urunan signifikan bagi penyebaran penyakit DBD. Berbeda dengan *animal virus* yang lain *arthropod-borne virus* mempunyai kemampuan untuk menginfeksi *host vertebrate* dan *invertebrate*. Virus melakukan replikasi di dalam sel vektor arthropoda sebelum ditransfer ke host rentan yang lain. Selain itu arthropoda juga dapat mentransfer virus melalui transmisi mekanik dimana secara sederhana vektor mentransfer virus dari host yang terinfeksi (*infected host*) kepada host rentan lain (Djunaidi, 2006).

Pada penelitian serotipe virus *Dengue* yang dilakukan di Malaysia menyatakan bahwa serotipe virus *Dengue* dapat di isolasi dari telur/larva nyamuk *Aedes spp* dan nyamuk dewasanya (Ahmad, 1997).

2.5 Virulensi Virus *Dengue* di daerah Endemis

Dari beberapa KLB yang terjadi di Indonesia, terjadi di wilayah yang bersifat endemis dan timbul sepanjang tahun. Jumlah kasus DBD meningkat secara fluktuatif sejak tahun 1968 sebanyak 58 kasus sampai tahun 2003 sebanyak 26.015 kasus. Begitu pula di Kota Semarang sejak tahun 2000 sebanyak 1.428 kasus sampai tahun 2005 sebanyak 1.717 kasus (Tabel 2.3 & 2.4).

Virus *DEN-3* merupakan serotipe virus yang terbanyak berhasil di isolasi (48,6%) dan nampaknya serotipe *DEN-3* lebih dominan terutama pada masa epidemi, disusul berturut-turut oleh serotipe virus *DEN-2* (28,6%), serotipe virus *DEN-1* (20%) dan serotipe virus *DEN-4* (2,9%). Serotipe virus *DEN-3* berhasil di isolasi dari penderita DBD berat (DBD derajat IV, DBD disertai Encephalopati, DBD disertai Hematemesis dan Melena, serta DBD yang meninggal dunia). Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa serotipe *DEN-3* berkaitan dengan manifestasi yang lebih berat dan fatal. Walaupun demikian tidak terdapat perbedaan yang bermakna dalam gejala klinis kecuali pada trombositopenia dan renjatan (Sumarmo, 1999).

Dalam hal perbedaan virulensi dari virus *Dengue*, kemungkinan besar hal ini ditentukan oleh perbedaan reseptor spesifik yang dimiliki oleh masing-masing serotipe virus *Dengue* tersebut. Berat molekul protein reseptor serotipe virus *DEN-2* dan *DEN-3* berbeda dengan berat molekul protein reseptor serotipe virus *DEN-1* dan *DEN-4*

(Djunaedi, 2006).

Dalam hal tingkat endemisitas DBD, dapat ditentukan melalui survei jentik dan jumlah penderita DBD. Penelitian ini dalam lingkup Epidemiologi dimana terkait faktor Host, Agen dan Lingkungan. Jadi penentuan tingkat endemisitas DBD dalam penelitian ini ditentukan melalui jumlah penderita DBD sebagai variabel antara.

2.6. Infeksi Demam Berdarah *Dengue*.

Infeksi virus *Dengue* telah menjadi masalah kesehatan yang serius pada banyak negara tropis dan sub tropis. DBD sering salah di diagnosis dengan penyakit lain seperti Flu atau Tipus. Hal ini disebabkan karena infeksi virus *Dengue* yang menyebabkan DBD bisa bersifat asimtomatis atau tidak jelas gejalanya, dengan masa inkubasi terjadi selama 4-6 hari. Masalah bisa bertambah karena virus *Dengue* ini dapat masuk bersamaan dengan infeksi penyakit lain seperti Flu atau Tipus. Oleh karena itu diperlukan kejelian pemahaman tentang perjalanan penyakit infeksi virus *Dengue*, patofisiologi dan ketajaman pengamatan klinis. Dengan pemeriksaan klinis yang baik dan lengkap, diagnosis DBD serta pemeriksaan penunjang (laboratorium) dapat membantu terutama bila gejala klinis kurang memadai (Adimidjaja, 2005).

Pada Manifestasi klinik, kejadian DBD semakin tahun semakin meningkat dengan manifestasi yang berbeda. Penyakit ini merupakan demam yang akut selama 2-7 hari dengan dua atau lebih gejala-gejala seperti berikut : nyeri kepala, nyeri otot dan nyeri persendian serta bintik-bintik pada kulit sebagai manifestasi perdarahan dan leucopenia. infeksi oleh virus *Dengue* menyebabkan spektrum penyakit yang bervariasi luas dari Asimtomatik, Demam dengan sebab tak jelas,

dan DD, serta DBD. Dewasa ini lebih sering dilaporkan kasus DBD dengan manifestasi tak lazim yang meliputi berbagai organ tubuh, antara lain : Sistem syaraf, Sistem pernafasan, Ginjal, Gangguan hati dan Saluran cerna serta Kelainan kulit (Sutaryo, 1999).

Kenyataan pada saat pertama kali penderita masuk rumah sakit untuk perawatan tidaklah mudah memprediksikan apakah penderita DBD tersebut akan bermanifestasi menjadi ringan atau berat. Infeksi sekunder dengan serotipe virus *Dengue* yang berbeda dari sebelumnya merupakan faktor risiko terjadinya manifestasi DBD yang berat atau Sindrom Syok *Dengue* (SSD). Namun sampai saat ini mekanisme respon imun pada infeksi oleh virus *Dengue* masih belum jelas, banyak faktor yang mempengaruhi kejadian DBD, antara lain faktor Hospes, Lingkungan dan Virusnya sendiri. Infeksi oleh salah satu serotipe akan menimbulkan antibodi terhadap serotipe yang bersangkutan, sedangkan antibodi yang terbentuk terhadap serotipe lain sangat kurang, sehingga tidak dapat memberikan perlindungan yang memadai terhadap serotipe lain tersebut. Seseorang yang tinggal di daerah endemis *Dengue* dapat terinfeksi oleh tiga atau empat serotipe selama hidupnya (Hadinegoro, 1999).

Kriteria untuk DBD dan SSD adalah ;

2.6.1. Demam Berdarah *Dengue*

Adalah kasus tersangka ataupun kasus yang pasti dari *Dengue* dengan kecenderungan perdarahan disertai adanya satu atau lebih dari hal - hal berikut :

2.6.1.1. Tes Torniquet yang positif. Adanya perdarahan

dalam bentuk *petechie*, *echimosis* atau *purpura*.

2.6.1.2. Perdarahan. Perdarahan selaput lendir, alat cerna *Gastrointestinal*, tempat suntikan atau di tempat lainnya

2.6.1.3. Hematemesis atau Melena.

2.6.1.4. Trombositopenia (<100.000 per mm³).

2.6.1.5. Perembesan plasma, yang erat hubungannya dengan kenaikan permeabilitas dinding pembuluh darah, yang ditandai dengan munculnya satu atau lebih dari : (1) Kenaikan nilai 20% (Hematokrit) atau lebih tergantung umur dan jenis kelamin. (2) Menurunnya nilai Hematokrit dari nilai 20% atau lebih sesudah pengobatan, Tanda-tanda perembesan plasma yaitu *Effusi Pleura*, *Ascites* atau *Hipoproteinemia*.

2.6.2. Syock Sindrome Dengue.

Mencakup semua kriteria DBD diatas ditambah lagi dengan munculnya gangguan sirkulasi darah dengan tanda-tanda denyut nadi menjadi lemah dan cepat, menyempitnya tekanan nadi (20 mmHg atau kurang) atau hipotensi berdasar umur, kedinginan, keringat dingin dan gelisah.

2.6.3. Patogenesis

Patogenesis DBD dan SSD masih merupakan masalah yang kontroversial. Hal ini disebabkan karena teori patogenesis yang diajukan belum mampu menerangkan secara tuntas fenomena

klinis yang terjadi (Gubler, 1999).

2.6.3.1. Teori Virulensi Virus

Teori ini dikembangkan oleh *Rosen*, didasari oleh pemikiran bahwa seseorang yang terkena infeksi virus *Dengue* akan menjadi sakit bila jumlah dan virulensi virus cukup kuat untuk mengalahkan pertahanan tubuh.

2.6.3.2. Teori Secondary Heterologous Infection (Infeksi Sekunder oleh Virus Heterologus Yang Berurutan)

Dasar teori ini adalah proses imunopatologi dalam menghadapi aksi infeksi virus *Dengue*. Kalau seseorang mendapatkan infeksi primer dengan satu jenis virus *Dengue*, kemudian mendapat infeksi sekunder dengan jenis virus *Dengue* yang lain maka risiko besar akan terjadi infeksi berat. Teori yang dikembangkan oleh *Halstead* ini sampai sekarang masih banyak penganutnya meskipun banyak pula penentangannya. Teori infeksi sekunder ini menyatakan secara tidak langsung bahwa pasien yang mengalami infeksi yang kedua kalinya dengan serotipe virus *Dengue* yang heterolog, mempunyai risiko yang lebih besar untuk menderita DBD/SSD. Antibodi heterolog yang telah ada sebelumnya akan mengenai virus lain yang akan menginfeksi dan kemudian membentuk

kompleks antigen antibodi yang selanjutnya berikatan dengan Fc reseptor dari membrane sel leukosit terutama makrofag. Oleh karena antibodi heterolog maka virus tidak dinetralisasikan oleh tubuh sehingga akan bebas melakukan replikasi dalam sel makrofag.

2.6.3.3. Teori Antibody Dependent Enhancement (ADE)

Teori ini merupakan pemikiran lebih lanjut dari teori infeksi sekunder oleh virus lain yang berturutan. Teori ADE berdasarkan pemikiran bila setelah infeksi pertama terbentuk antibodi (*neutralizing antibody*) yang spesifik untuk satu jenis virus, maka antibodi tersebut dapat mencegah timbulnya penyakit. Akan tetapi kalau yang terbentuk yaitu antibodi yang tidak mampu menetralsir virus (*non-neutralizing antibody*), justru dapat menimbulkan penyakit yang lebih berat. Teori *Infection Enhancement Antibody* berdasarkan pada peran sel fagosit mononuclear dan terbentuknya antibodi non neutralisasi. Virus mempunyai target serangan yaitu pada sel fagosit seperti makrofag, monosit, sel Kuper. Menurut penelitian, antigen *Dengue* lebih banyak di dapat pada sel makrofag yang beredar dibanding dengan sel makrofag yang tinggal menetap di jaringan. Kemungkinan antibodi non neutralisasi itu melingkupi sel makrofag yang beredar dan tidak melingkupi sel makrofag yang menetap di jaringan. Pada sel makrofag yang dilingkupi oleh

antibodi non netralisasi, antibodi tersebut akan bersifat *opsonisasi*, *internalisasi*, dan akhirnya sel mudah terinfeksi. Lebih banyak sel makrofag terinfeksi lebih berat penyakitnya. Diduga makrofag yang terinfeksi akan menjadi aktif dan mengeluarkan pelbagai substansi inflamasi, sitokin dan akan mengaktivasi factor koagulasi. Dihipotesiskan juga mengenai *antibody dependent enhancement (ADE)*, suatu proses yang akan meningkatkan infeksi dan replikasi virus *Dengue* di dalam sel mononuklear. Sebagai tanggapan terhadap infeksi tersebut, terjadi sekresi mediator vasoaktif yang kemudian menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah, sehingga mengakibatkan keadaan hipovolemia dan syok. Antibodi IgG yang terbentuk pada infeksi *Dengue* terdiri dari antibodi yang berfungsi menghambat replikasi virus (*neutralizing antibody*) dan antibodi yang berfungsi memacu replikasi virus dalam monosit (*infection enhancing antibody*). Antibodi non netralisasi yang dibentuk pada infeksi primer akan menyebabkan kompleks imun pada infeksi sekunder yang dapat menghambat replikasi virus. Teori ini pula yang mendasari pendapat bahwa infeksi sekunder virus *Dengue* oleh serotipe yang berlainan akan cenderung menyebabkan manifestasi berat (*hypothesis of secondary heterologous*

infection). Beberapa hal yang belum dapat diterangkan dengan teori *infection enhancing antibody*, misalnya terjadinya infeksi DBD berat pada bayi kurang dari satu tahun atau terjadinya DBD berat pada anak besar dengan infeksi primer. *Rosen* menjelaskan bahwa hal tersebut kemungkinan disebabkan oleh virulensi virus *Dengue* yang berbeda. Laporan dari berbagai negara menunjukkan adanya serotipe tertentu berhubungan dengan DBD berat.

2.6.3.4. Teori Antigen-Antibodi

Pada DBD/SSD terjadi penurunan kadar komplemen, dan semakin berat penyakit semakin rendah kadar komplemen tersebut. Komponen yang turun adalah C_3 , C_3 proaktivator dan C_4 serta C_5 . Kadar anafilaktoksin meninggi, lalu menurun pada fase penyembuhan. Histamin pada urin didapatkan pada masa tersebut. Pada saat yang sama permeabilitas kapiler meninggi. Dari kejadian itu difikirkan ada suatu mekanisme sebagai berikut : Virus *Dengue* dianggap sebagai antigen yang akan bereaksi dengan antibodi, kemudian mengaktifasi komplemen, aktivasi ini akan menghasilkan anafilaktoksin C_{3a} dan C_{5a} , yang merupakan mediator kuat peningkatan permeabilitas kapiler, kemudian terjadi kebocoran plasma. Ternyata dalam sirkulasi virus *Dengue* berikatan dengan IgG yang spesifik

dan membentuk kompleks immune.

2.6.3.5. Teori Mediator

Makrofag yang terinfeksi virus mengeluarkan mediator atau sitokin/monokin. Sitokin ini di produksi oleh banyak sel terutama makrofag mononuclear. Penelitian diarahkan ke mediator seperti yang terjadi pada shok septic seperti interferon, interleukin-1, interleukin-6, interleukin-12, Tumor Nekrosis Factor (TNF), Leukemia Inhibiting Factor (LIF), dan lain-lain. Mediator tersebut yang bertanggung jawab atas terjadinya demam, shok dan permeabilitas kapiler yang meningkat. Fungsi dan mekanisme kerja sitokin adalah sebagai mediator pada immunitas alami yang disebabkan oleh rangsangan zat yang infeksius, sebagai regulator yang mengatur aktivasi, proliferasi, dan diferensiasi limfosit, sebagai activator sel inflamasi non spesifik, dan sebagai stimulator pertumbuhan dan diferensiasi leukosit matur.

Teori lain yang diajukan meliputi teori peran endo-toksin, teori peran sel limfosit dan teori trombosit endotel serta teori apoptosis. Dua teori yang banyak dianut pada DBD dan SSD adalah hipotesis *infeksi sekunder* atau *hipotesis immune enhancement* oleh *Halstead* dan teori virulensi virus oleh *Rosen*.

Patogenesis DBD tidak sepenuhnya difahami namun terdapat dua perubahan patofisiologi yang menyolok, yaitu :
(1) Bertambahnya permeabilitas vaskuler yang menyebabkan

terjadinya kebocoran plasma dan terjadinya hipovolemia intravaskuler serta terjadinya syok. Pada DBD terdapat kejadian unik yaitu terjadinya kebocoran plasma ke dalam pleura dan rongga peritoneal. Kebocoran plasma terjadi singkat (24-48 jam). (2) Gangguan hemostasis yang disebabkan oleh vaskulopati/angiopati, trombositopenia dan koagulopati, mendahului terjadinya manifestasi perdarahan. Pada DBD dapat berbentuk tes torniquet positif atau perdarahan spontan (Gubler, 1999).

2.6.4. Immunopatologi

Respons imun terhadap infeksi virus khususnya infeksi virus *Dengue* mendasari pemahaman dan penjelasan mengenai patogenesis dan arah perjalanan penyakit DBD dalam arti apakah penyakit tersebut menuju kepada kesembuhan atau sebaliknya justru menuju kepada penyakit DBD parah dengan manifestasi klinis berupa perdarahan hebat, syok hipivolemik, bahkan kematian (Djunaedi. 2006).

2.6.4.1. Respons Imun

Kondisi imunologik seseorang merupakan komponen penting dalam perkembangan menuju DBD. Antibodi yang terbentuk selama infeksi primer gagal dalam menetralsir virus *Dengue* selama infeksi sekunder dengan virus *Dengue heterotipik* yang berbeda dari virus yang menginfeksi sebelumnya maka dapat meng-*enhance uptake* dan replikasi virus

dalam sel fagosit mononuklear. Sel yang terinfeksi tersebut menjadi target mekanisme eliminasi sistem imun dan dapat memicu produksi mediator yang selanjutnya mengaktivasi komplemen dan *clotting cascade* yang sering kali bermuara pada DBD.

1. Respons Imun Bawaan dan Respons Imun Adaptif

Respons imun terhadap infeksi virus diawali oleh respons imun bawaan diikuti oleh respons imun adaptif. Respons imun bawaan terhadap infeksi virus melibatkan berbagai sel dari sistem imun bawaan seperti sel monosit, sel NK (*Natural Killer cell*), leukosit PMN, dan DCs (*Dendritic cell*) serta sitokin yang dihasilkan oleh berbagai sel tersebut. Fungsi utama Respons Imun Bawaan adalah memfasilitasi pengaruh antimikrobal ketika Respons Imun Adaptif sedang berkembang dan diaktivasi, serta menyediakan kondisi yang mendukung efektivitas subset Respons Adaptif dalam melawan antigen yang sedang dihadapi. Respons Imun Adaptif memiliki spesifitas yang lebih tinggi dan memiliki kemampuan untuk 'mengingat' dan merespons secara lebih dahsyat paparan ulangan oleh antigen yang sama. Dikenal dua jenis Respons Imun Adaptif yaitu

(1) *Respons Imun Humeral* yang diperankan oleh Antibodi yang diproduksi oleh Limfosit B dan (2) *Respons Imun Seluler* yang diperankan oleh MHC (*Major Histocompatibility Complex*) *class II-restricted CD4* T cells* dan *MHC class I-restricted CD8* T cell's*.

Respons Imun Humeral merupakan mekanisme pertahanan utama terhadap mikroba ekstraseluler berikut toksinnya sebab antibodi yang dibentuk dapat mengikat mikroba maupun toksin melalui berbagai mekanisme efektor terutama melalui mekanisme *sistem komplemen*. *Sistem Komplemen* juga merupakan mekanisme efektor utama dalam *Respons Imun Bawaan*.

Pemusnahan sel target juga dapat berlangsung melalui mekanisme ADCC (*Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*) dimana sel target yang dibungkus oleh IgG dikenal oleh sel NK dan membentuk ikatan dengan *low-affinity FcγRIII* untuk kemudian dihancurkan.

Respons Imun Seluler yang diperankan oleh Limfosit T merupakan mekanisme pertahanan tubuh terhadap mikroba interseluler yang tidak dapat dijangkau oleh antibodi.

2. Respons Antibodi

Antibodi terhadap virus Dengue memegang dua peran yang berbeda, yaitu sebagai *serotype specific neutralizing antibodies* yang dapat mencegah terjadinya infeksi virus *Dengue* dan sebagai *serotype crossreactive non-neutralizing antibodies* yang dapat meng-*enhance* infeksi dan berperan dalam patogenesis DBD dan SSD.

3. Respons Limfosit T

CD4⁺ CD8⁻ dan CD8⁺ CD4⁻ Limfosit T spesifik virus *Dengue* dibentuk setelah infeksi primer virus *Dengue*. Respons sel T diperlukan untuk membersihkan sel yang terinfeksi virus. Respons tersebut juga menyebabkan *endothelial leakiness* dan syok.

2.6.4.2 Sitokin

Suatu polipeptida yang di produksi dan di sekresi oleh berbagai sel yang berperan dalam respons imun bawaan dan adaptif sebagai respons terhadap antigen

Sifat sitokin :

1. Sitokin tidak tersedia sebagai molekul siap pakai, melainkan sintesis sitokin diawali oleh transkripsi *gene* baru yang berlangsung sesaat sebagai hasil aktivasi seluler.
2. Sitokin sering kali bekerja *pleiotropic* (satu

sitokin mempunyai berbagai pengaruh biologik yang berbeda terhadap berbagai jenis sel yang berbeda) dan *redundant* (berbagai sitokin mempunyai pengaruh yang sama atau saling tumpang-tindih terhadap suatu jenis sel).

- 3.** Sitokin sering mempengaruhi kerja dan sintesis sitokin lain dimana sitokin kedua dan ketiga dapat memfasilitasi pengaruh Biologi dari sitokin pertama.
- 4.** Sitoki dapat bekerja lokal pada sel yang mensekresinya (*autocrine action*) atau pada sel lain didekatnya (*paracrine action*) dan dapat bekerja sistemik jika sitokin yang diproduksi dalam jumlah besar masukke dalam sirkulasi dan bekerja pada sel yang jauh dari sel yang mensekresinya (*endocrine action*).
- 5.** Sitokin mengawali kerja dengan mengikatkan diri secara kuat pada reseptor membran spesifik dari sel target.
- 6.** Ekspresi reseptor sitokin diatur oleh sinyal eksternal, misal stimulasi limfosit T dan B oleh antigen menyebabkan peningkatan ekspresi reseptor sitokin.
- 7.** Respons seluler terhadap sitokin terdiri atas perubahan dalam ekspresi gen dlam sel target, bermuara pada eksprsi fungsi baru dan

proliferasi sel target.

1. TNF α (Tumor Necrotizing Factor Alpha)

TNF α merupakan sitokin yang diproduksi terutama oleh sel fagosit mononuklear yang teraktivasi, berfungsi menstimulasi rekrutmen neutrofil dan monosit menuju ke tempat infeksi dan mengaktivasi sel tersebut untuk memusnahkan mikroba. TNF α juga menstimulasi endotel vaskuler untuk mengekspresikan molekul adesi baru, menginduksi makrofag dan sel endotel untuk mensekresi *chemokin*, dan mendorong apoptosis sel target. Tetapi TNF α juga dapat menimbulkan demam (*endogenous pyrogen*), sintesis protein fase akut oleh hati (seperti *Amilod A*) dan *cachexia* (*metabolic wasting*). Dalam jumlah besar dapat menyebabkan trombosis intravaskuler akibat perubahan keseimbangan aktivitas prokoagulan dan antikoagulan endotel vaskuler dan syok (menghambat kontraktilitas miokardial dan otot polos vaskuler) serta gangguan metabolik seperti hipoglikemia. Pada kasus DBD, sumber utama adalah sel T yang teraktivasi selama infeksi virus *Dengue*. Dalam kadar rendah menyebabkan sel endotel vaskuler mengekspresikan reseptor permukaan baru

(molekul adhesi) yang memudahkan leukosit menuju lokasi infeksi, menstimulasi sel endotel dan makrofag untuk mensekresi sitokin yang disebut *chemokines* yang menginduksi penggerakan leukosit dan bekerja pada sel fagosit mononuklear untuk menstimulasi IL-1 dan IL-6 ke dalam sirkulasi serta menekan pembelahan sel induk dalam sumsum tulang.

2. IL-1 β (*Interleukin-1 Beta*)

Serupa dengan TNF α , fungsi utama IL-1 adalah sebagai mediator dalam respons inflamasi terhadap infeksi. Sumber utama IL-1 adalah sel fagosit mononuklear yang teraktivasi oleh produk mikroba dan sitokin lain. Juga dari berbagai jenis sel lain seperti neutrofil, epitel dan endotel. Dalam sirkulasi, IL-1 β lebih banyak dijumpai daripada IL-1 α . Dalam konsentrasi rendah, IL-1 β berfungsi sebagai mediator inflamasi lokal yang bekerja pada sel endotel untuk meningkatkan ekspresi molekul permukaan yang memfasilitasi adhesi leukosit. Dalam konsentrasi tinggi, IL-1 β memasuki sirkulasi dan berperan seperti endokrin. IL-1 β bekerja sama dengan TNF α menyebabkan demam, sintesis protein plasma oleh hati dan *cachexia* (*metabolic wasting*).

3. IL-6 (*Interleukin-6*)

IL-6 merupakan *pleiotropic cytokine* yang berfungsi dalam Imunitas Bawaan dan Adaptif. Jenis sitokin ini diproduksi oleh sel fagosit mononuklear, endotel vaskuler, fibroblas dan sel lain sebagai respons terhadap mikroba dan sitokin lain khususnya IL-1 β dan TNF α . IL-6 juga di sintesis oleh sel TH-2 yang teraktivasi. Pengaruh biologik IL-6 terutama adalah menstimulasi sintesis protein fase akut (termasuk fibrinogen) oleh hepatosit yang bermuara pada efek sistemik inflamasi yang disebut *acute-phase respons*. Selain itu IL-6 menstimulasi pertumbuhan limfosit B yang telah terdiferensiasi menjadi produser antibodi. IL-6 mempunyai kemampuan untuk meningkatkan permeabilitas endotel, jadi menyebabkan aktivasi pada endotel. Dan mempunyai kemampuan untuk menghambat inflamasi dengan cara meningkatkan molekul anti inflamasi seperti IRAP (*IL-1 receptor antagonist*), TNFsR (*TNF soluble receptor*) dan extrahepatic protease inhibitors.

2.6.4.3 Endotel dan Molekul Agregasi

Sel endotel utuh (intake) mempunyai tugas utama mencegah perlekatan trombosit dan

pembekuan darah, sedang aktivasi terhadap endotel memicu proses protrombotik yang bermuara pada pembentukan molekul agregasi trombosit. Pada infeksi dengan virus *Dengue*, kerusakan atau kematian endotel dapat terjadi melalui mekanisme apoptosis. Pada kejadian infeksi oleh virus *Dengue*, ada sejumlah endotel yang hilang akibat penetrasi virus *Dengue* melalui proses apoptosis dan nekrosis. Sel endotel yang hilang adalah sel endotel yang tidak mampu beradaptasi dengan virus *Dengue*. Respons imun akibat infeksi virus *Dengue* menyebabkan peningkatan kadar TNF α , IL-1 α dan IL-6 yang selanjutnya berperan sebagai stres terhadap endotel dan endotel yang mengalami stres selanjutnya mensekresi molekul *vWF* dan *PGI-2*.

1. *vWF* (*von Willebrand Factor*)

vWF merupakan suatu *high weight glycoprotein* yang disintesis terutama oleh sel endotel dan megakariosit. Biosintesis *vWF* diatur secara hormonal. Endotel yang diinkubasi bersama dengan *deksametason* ditemukan memproduksi *vWF* dalam kadar rendah, sedangkan endotel yang diinkubasi bersama dengan *estrogen* ditemukan memproduksi *vWF* dalam kadar tinggi. Molekul *vWF* mempunyai kemampuan untuk melakukan adesi dengan

trombosit. Pada pembuluh darah dalam keadaan terluka, adesi dengan trombosit membentuk gumpalan trombosit (*platelets plug*) sedangkan pada pembuluh darah dalam keadaan utuh, vWF membran basalis mempunyai kemampuan untuk memulai adesi pada sel endotel. vWF plasma juga berperan dalam homeostasis melalui ikatan dengan faktor VIII (*antihemophilic factor*) yang diproduksi oleh sel hati dan berfungsi melindungi faktor VIII dari proses proteolisis. Dalam keadaan normal tidak terjadi adesi vWF dengan trombosit yang tidak teraktivasi, tetapi dalam beberapa keadaan seperti *high shear stres* ataupun kehadiran trombin dan mediator inflamasi, vWF dapat menjadi aktif dan melakukan interaksi dengan trombosit. Trombin dan IL-1 menstimulasi dan meningkatkan sekresi vWF dari sel endotel.

2. PGI-2 (*Prostaglandin-2*)

PGI-2 diproduksi oleh endotel. Zat vasoaktif seperti *bradikinin* dan *trombin* merangsang produksi PGI-2. Stimulasi endotel dengan menggunakan IL-1 akan meningkatkan sekresi PGI-2 sebesar 5 kali normal dan pemberian sitokin ke dalam kultur endotel berakibat pada peningkatan PGI-2.

2.6.4.4. HLA (*Human Leucocyte Antigen*)

Sejauh ini masih sedikit sekali pemahaman mengenai peran klasik HLA dalam menentukan kepekaan, resistensi dan keparahan infeksi akut oleh virus. HLA berhubungan dengan manifestasi klinik pada pemaparan dengan virus *Dengue* sebelumnya pada individu yang memiliki reaksi imunologik yang baik.

2.6.5. Diagnosis Infeksi *Dengue* dan DBD.

Kriteria klinik diagnosa DBD yang dilakukan WHO (1986) telah dipakai sebagai patokan dalam menentukan diagnosa klinik DBD untuk waktu yang lama. Menurut pedoman tersebut diagnosa klinik DBD dapat ditegakkan bila ditemukan adanya panas dan manifestasi perdarahan disertai trombositopenia dan hemokonsentrasi. Dalam pengalaman klinik ternyata tidak selalu semua kriteria tersebut terpenuhi.

Infeksi *Dengue* pada anak sering tidak menimbulkan gejala klinis (anak tampak sehat), terutama apabila anak mempunyai kekebalan yang cukup terhadap serotipe virus bersangkutan. Infeksi virus *Dengue* sering sulit diketahui pada anak yang seperti ini. Karena itu, infeksi *Dengue* hanya dapat diketahui dari pemeriksaan laboratorium. Dua metode dasar untuk menegakkan diagnosis laboratorium infeksi *Dengue* adalah pendeteksian virus (isolasi virus dengan kultur) dan pendeteksian antibodi anti *Dengue* (serologi). Pemeriksaan yang menjadi gold standard untuk mengetahui infeksi *Dengue*

adalah isolasi virus *Dengue*. Namun karena viremia ditemukan beberapa hari sebelum demam dan saat awal demam, maka virus sulit didapatkan. Oleh karena kesulitan dalam mengisolasi virus, maka diagnosis serologis lebih sering dilakukan untuk memastikan adanya infeksi *Dengue*. Begitu terjadi infeksi dengan virus *Dengue*, maka setelah 3-5 hari akan timbul IgM, meningkat selama 1-3 minggu, kemudian menurun serta hilang setelah 30-60 hari. Naiknya IgM diikuti oleh IgG, yang menaik dan mencapai puncak pada hari ke 15, kemudian turun perlahan dalam kadar rendah sampai seumur hidup. Semua hal tersebut terjadi pada infeksi primer. Pada infeksi sekunder IgM telah hilang sedang IgG masih dalam titer yang rendah. Infeksi baru dengan virus *Dengue* untuk yang kedua kalinya akan memacu timbulnya IgG yang akan naik dengan cepat, sedang IgM akan timbul kemudian (Ha, et al. Wuryadi S, 1999).

2.6.5.1. Kriteria Klinis :

1. Demam tinggi mendadak, berlangsung terus menerus selama 2-7 hari.
2. Terdapat manifestasi perdarahan, termasuk uji tourniquet positif, petekie, ekimosis, purpura, perdarahan mukosa, epistaksis, perdarahan gusi, hematuria dan hematemesis serta atau melena.
3. Pembesaran hati
4. Syok, ditandai nadi cepat dan lemah serta penurunan tekanan nadi, hipotensi, kaki dan tangan dingin, kulit lembab dan pasien tampak

gelisah.

2.6.5.2. Kriteria Laboratoris :

1. Trombositopenia ($100.000/\text{mm}^3$ atau kurang)
2. Hemokonsentrasi, dapat dilihat dari peningkatan hematokrit $> 20\%$ atau lebih menurut standard umur dan jenis kelamin.

Dua kriteria klinis pertama ditambah trombositopenia dan hemokonsentrasi/peningkatan hematokrit cukup untuk menegakkan diagnosis klinis DBD. DBD diklasifikasikan menjadi empat tingkatan keparahan, dimana derajat III dan IV dianggap DSS (WHO, 1997) :

Derajat I : Demam disertai gejala-gejala umum yang tidak khas dan manifestasi perdarahan spontan satu-satunya adalah uji torniquet positif.

Derajat II : Gejala-gejala Derajat I, disertai gejala-gejala perdarahan kulit spontan atau manifestasi perdarahan yang lebih berat.

Derajat III : Didapatkan kegagalan sirkulasi, yaitu nadi cepat dan lemah, tekanan nadi menyempit (<20 mmHg), hipotensi, sianosis disekitar mulut, kulit dingin dan lembab serta gelisah.

Derajat IV : Syok berat (profound choc), nadi tidak dapat di raba dan tekanan darah tidak terukur.

Pengembangan teknologi laboratorium untuk mendiagnosa infeksi virus *Dengue* terus berlanjut hingga sensitivitas dan spesifitasnya menjadi lebih bagus dengan

waktu yang cepat pula. Ada empat jenis pemeriksaan laboratorium yang digunakan yaitu (1) Uji serologi. (2) Isolasi virus. (3) Deteksi Antigen. (4) Deteksi RNA/DNA yang menggunakan teknik Polymerase Chain Reaction (Purwanta, 1999. Rantam, 1999. Soetjipto, 2000) Dikenal lima jenis uji serologi yang biasa dipakai untuk memastikan adanya infeksi virus *Dengue*, yaitu (1) uji inhibisi hemaglutinasi (HI), (2) neutralisasi (NT), (3) fiksasi komplemen (CF), dan (4) teknik hemabsorpsi imunosorben, serta (5) Elisa anti *Dengue* IgM dan IgG. Uji serologi yang paling sering digunakan untuk mendiagnosis infeksi *Dengue* adalah Mac-Elisa dan uji inhibisi hemaglutinasi (HI). Uji Mac-Elisa atau "antibody capture-Elisa" dapat digunakan untuk mengukur titer antibodi IgM dan IgG terhadap virus *Dengue*. Uji Mac-Elisa menginformasikan lebih banyak dan lebih efisien daripada uji serologi lainnya, dan secara khusus bermanfaat untuk pengujian sampel dalam jumlah banyak (Juffrie, 2000. WHO, 1997).

Wabah *Dengue* yang baru terjadi di Bangladesh yang diidentifikasi dengan PCR ternyata serotipe virus *DEN-3* yang dominan. Sedangkan wabah di Salta Argentina pada tahun 1997 ditemukan bahwa serotipe virus *DEN-2* yang menyebabkan transmisinya. Sistem surveillance *Dengue* di Nicaragua pada bulan Juli hingga Desember 1998 mengambil sampel dari beberapa rumah sakit dan pusat kesehatan (Health Center) yang terdapat pada berbagai lokasi menghasilkan temuan

87% DD, 10% DBD, 3% SSD. *DEN-3* paling dominan, *DEN-2* paling sedikit. Disimpulkan bahwa epidemiologi *Dengue* dapat berbeda tergantung pada wilayah geografi dan serotipe virus *Dengue* (WHO, 2000).

2.6.6. Pencegahan Infeksi *Dengue* dan Pemberantasan Vektor.

Pencegahan DBD sangat tergantung pada pengendalian vektor penyakitnya, yaitu nyamuk *Aedes spp* terutama *A aegypti*. Menurut Adimidjaja (2005) pengendalian nyamuk tersebut dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa metode yang tepat, yaitu :

2.6.6.1. L i n g k u n g a n

Metode lingkungan untuk mengendalikan nyamuk tersebut antara lain dengan Pemberantasan Sarang Nyamuk (PSN), pengelolaan sampah padat, modifikasi tempat perkembangbiakan nyamuk hasil samping kegiatan manusia dan perbaikan desain rumah, sebagai contoh : (1) Menguras bak mandi/penampungan air sekurang-kurangnya sekali seminggu. (2) Mengganti/menguras vas bunga dan tempat minum burung sekali seminggu. (3) Menutup dengan rapat tempat penampungan air. (4) Mengubur kaleng-kaleng bekas, aki bekas dan ban bekas di sekitar rumah dan lain sebagainya

2.6.6.2. B i o l o g i s

Pengendalian biologis antara lain dengan

menggunakan ikan pemakan jentik (misalnya ikan adu/ikan cupang), dan bakteri (Bt. H-14).

2.6.6.3. Kimia w i

Cara pengendalian ini antara lain dengan :

(1) Pengasapan/*fogging* (dengan menggunakan *malathion* dan *fenthion*), berguna untuk mengurangi kemungkinan penularan sampai batas waktu tertentu. (2) Memberikan bubuk Abate (*temophos*) pada tempat-tempat penampungan air seperti gentong air, vas bunga, kolam, dan lain-lain.

Cara yang paling efektif dalam mencegah DBD adalah dengan mengkombinasikan cara-cara di atas, yang disebut dengan "3M Plus", yaitu Menguras-Menutup-Menimbun, selain itu juga melakukan beberapa plus seperti memelihara ikan pemakan jentik, menabur larvasida, menggunakan repellent, memasang obat anti nyamuk, memeriksa jentik berkala, dan lain-lain sesuai dengan kondisi setempat. Cara ini sesuai dengan yang dikemukakan oleh Gubler (1999), yaitu :

- (1) Menggunakan anti nyamuk, dan kelambu pelindung untuk menghindari tusukan/gigitan nyamuk pembawa penyakit,
- (2) Menggunakan Insektisida di rumah dan kamar tidur dan
- (3) Memberantas larva dengan memberantas habitat larva atau penggunaan larvasida.

Pemberantasan DBD seperti juga pada penyakit menular lain yaitu didasarkan atas tindakan yang berprinsip pada pemutusan rantai siklus hidup vektor penyakit. Dalam hal DBD,

komponen penularan terdiri dari Virus (agent), *Aedes spp* (vektor) dan Manusia (hospes definitif). Berbagai cara pengendalian vektor telah dilakukan, untuk nyamuk dewasa dengan pengasapan (*fogging*) dan untuk stadium pradewasa dengan menggunakan bubuk Abate serta pemberantasan nyamuk yang dikenal dengan nama PSN. Hal ini karena saat ini masih belum ada vaksin yang efektif untuk mengatasi infeksi penyakit *Dengue* ini, maka pemberantasan ditujukan pada manusia dan terutama pada vektornya (menurunkan populasi) dengan melaksanakan PSN-DBD serta menghindari tusukan/gigitan nyamuk *Aedes spp*. PSN merupakan cara yang lebih aman, murah dan sederhana. Oleh sebab itu kebijakan pemerintah dalam pengendalian vektor DBD menitik beratkan pada program PSN ini walaupun cara tersebut sangat tergantung pada peran serta masyarakat. Meskipun cara-cara tersebut telah dilakukan di seluruh wilayah Indonesia, namun hasilnya belum berhasil mencegah munculnya KLB. Bahkan menjadi daerah endemis, sebab transmisi virus *Dengue* masih tetap berlangsung. Oleh karena itu, pengendalian vektor yang diterapkan selama ini masih perlu disempurnakan untuk mendapatkan hasil yang optimal (PDPERSI, 2003).

Pemberantasan nyamuk dengan pengasapan atau penyemprotan insektisida kurang efektif karena hanya membunuh nyamuk dewasa pada daerah tertentu saja, pengaruhnya tidak akan lebih dari tiga hari dan dapat menimbulkan gangguan keseimbangan ekologi dan resistensi

pada populasi nyamuk, apalagi bila dilakukan secara berulang-ulang. Selama jentiknya masih dibiarkan hidup, maka akan timbul lagi nyamuk yang baru yang selanjutnya dapat menularkan penyakit ini kembali. Pemberantasan penyakit DBD ini yang paling penting ialah upaya membasmi jentik nyamuk penularnya di tempat perindukannya dengan melakukan "3M" dibandingkan dengan pembasmian nyamuk dewasanya yaitu

- (1) Menguras tempat-tempat penampungan air secara teratur sekurang-kurangnya seminggu sekali atau menaburkan larvasida ke dalamnya. Ada larvasida kimiawi seperti yang sering digunakan adalah bubuk abate (*temophos*), *methoprene*, *diflubenzuron*, *triflamuron*, *vetrazin* dan lain-lain, dan ada larvasida nabati seperti juice bawang merah/*Alium cepa*. Atau penggunaan ekstrak biji jarak/*Ricinus communis*. Atau pemberantasan secara hayati, yang memang tidak sepopuler larvasida kimiawi, hal ini karena penurunan kepadatan populasi yang diakibatkannya terjadi secara perlahan-lahan tidak sedrastis bila menggunakan larvasida kimiawi. Organisme yang pernah diuji di laboratorium dan lapangan pada skala kecil sebagai larvasida terhadap larva *Aedes spp* diantaranya adalah *Labellula*, *Mesocyclops aspericornis*, *Mesostoma spp*, *Romanomermis iyengari* dan *Toxorhynchites spp*. Semua organisme ini bekerja sebagai predator atau parasitic atau patogenik dan pada umumnya ditemukan pada habitat yang sama dengan larva *Aedes spp* yang menjadi mangsanya.
- (2) menutup rapat-rapat tempat penampungan air dan

(3) mengubur/menyingkirkan barang-barang bekas yang dapat menampung air hujan seperti kaleng-kaleng bekas, plastik, dan lain sebagainya. Jika kegiatan 3M yang dikenal dengan istilah PSN ini dapat dilakukan secara teratur oleh keluarga di rumah dan lingkungannya masing-masing maka penyakit ini akan dapat diberantas. Menghindari tusukan/gigitan nyamuk *Aedes spp* dengan cara tidur pakai kelambu dan menggunakan obat anti nyamuk pada siang hari masih tetap dianjurkan (Suroso, 1999. Suwasono, 1997 Soegijanto, 1999).

Kini sedang dikembangkan pemberantasan secara hayati menggunakan tanaman sebagai pengusir nyamuk. Tanaman yang sudah diteliti antara lain : Akar wangi (*Vertiver zizanoides*), Suren (*Toona sureni, Merr*), Zodia (*Evodia suaveolens, Scheff*), Geranium (*Geranium homeanum, Turez*), Selasih (*Ocimum spp*), Lavender (*Lavandula latifolia, Chaix*) (Dinata, 2005).

Pengendalian infeksi *Dengue* sampai saat ini masih menjadi kendala dan belum begitu berhasil, sehingga siklus wabah ini masih tetap terjadi. Kewaspadaan akan infeksi *Dengue* ini bisa diwujudkan dengan menghindari gigitan/tusukan nyamuk (Gubler, 1999).

2.7. Kerangka Teori Penelitian

Kelembaban udara dan iklim akan mempengaruhi distribusi nyamuk *Aedes spp* sehingga meningkatkan aktivitas vektor dalam hal menggigit/menusuk yang akhirnya berpengaruh pada pendistribusian serotipe virus *Dengue* pada nyamuk *Aedes spp*.

Suhu yang panas dengan kelembaban yang tinggi menyebabkan nyamuk *Aedes spp* bertahan hidup. Jadi berpengaruh terhadap pendistribusian nyamuk *Aedes spp* yang berisiko terhadap peningkatan aktivitas vektor dalam hal menggigit/menusuk yang akhirnya berpengaruh pada pendistribusian serotipe virus *Dengue* pada nyamuk *Aedes spp*.

Penularan biasanya terjadi pada musim hujan. Akibatnya populasi vektor/tempat perindukan akan meningkat, distribusi nyamuk *Aedes spp* meningkat yang berisiko terhadap distribusi serotipe virus *Dengue*.

Interaksi antara suhu dan turunnya hujan adalah determinan penting dari penularan penyakit *Dengue* yang mempengaruhi peningkatan kepadatan dan distribusi nyamuk *Aedes spp* sehingga meningkatkan aktivitas vektor dalam hal menggigit/menusuk yang berpengaruh pada pendistribusian serotipe virus *Dengue*.

Spesies nyamuk *Aedes* dengan kompetensinya yang berbeda dalam hal menularkan DBD jelas sangat berpengaruh terhadap pendistribusian serotipe virus *Dengue* pada nyamuk *Aedes spp*.

Penggunaan kelambu, penggunaan obat nyamuk dan kebiasaan tidak tidur siang berperan penting sebagai tindakan pencegahan terhadap penyakit *Dengue*, jadi menghindari tusukan/gigitan nyamuk *Aedes spp* masih dianjurkan. Langkah ini jelas berpengaruh terhadap pendistribusian serotipe virus *Dengue* pada nyamuk *Aedes spp*.

Kepadatan & Migrasi penduduk merupakan faktor yang mempengaruhi peningkatan dan penyebaran/pendistribusian nyamuk *Aedes spp* yang berisiko terhadap peningkatan aktivitas vektor dalam hal menggigit/menusuk, yang mana berpengaruh pada pendistribusian

serotipe virus *Dengue* pada nyamuk *Aedes spp.* Mobilitas penduduk yang tinggi juga sangat mendukung terhadap jumlah penderita DBD, yang mana akan mempengaruhi tingkat endemisitas DBD disuatu daerah endemis DBD.

Sikap dan perilaku 3M sangat berpengaruh terhadap pendistribusian nyamuk *Aedes spp.* dalam hal menyediakan tempat perindukan, jadi berpengaruh pula pada pendistribusian serotipe virus *Dengue* pada nyamuk *Aedes spp.* Sikap dan perilaku 3M juga berpengaruh terhadap jumlah penderita DBD, yang mana akan mempengaruhi tingkat endemisitas DBD disuatu daerah endemis DBD.

Hormon dari *Corpora aliata* (kelenjar *Hipofisis*) nyamuk *Aedes spp.* dapat mempengaruhi sifat antropofiliknya, sehingga meningkatkan aktivitas vektor dalam hal menggigit/menusuk yang berpengaruh pada pendistribusian serotipe virus *Dengue*.

Jenis pekerjaan turut berperan dalam menentukan angka kesakitan sehingga berpengaruh terhadap penderita DBD, yang mana akan mempengaruhi pada tingkat endemisitas DBD disuatu daerah endemis DBD.

Keadaan gizi sangat mempengaruhi kondisi imunologik manusia dalam hal fungsi kekebalan, pelaksanaan fungsi fisik dan kualitas kehidupan. Ini semuanya berpengaruh terhadap penderita DBD, yang mana akan mempengaruhi pada tingkat endemisitas DBD disuatu daerah endemis DBD.

Golongan umur penderita berpengaruh terhadap penderita DBD, yang mana akan mempengaruhi pada tingkat endemisitas DBD disuatu daerah endemis DBD.

Virulensi virus *Dengue* turut menentukan manusia menderita DBD dan serotipe virus *Dengue* pada nyamuk *Aedes spp* akan ditularkan kepada manusia sehingga manusia menderita DBD. Jadi distribusi serotipe virus *Dengue* pada nyamuk *Aedes spp* dan banyaknya penderita infeksi DBD akan berpengaruh terhadap tingkat endemisitas DBD disuatu daerah endemis DBD.

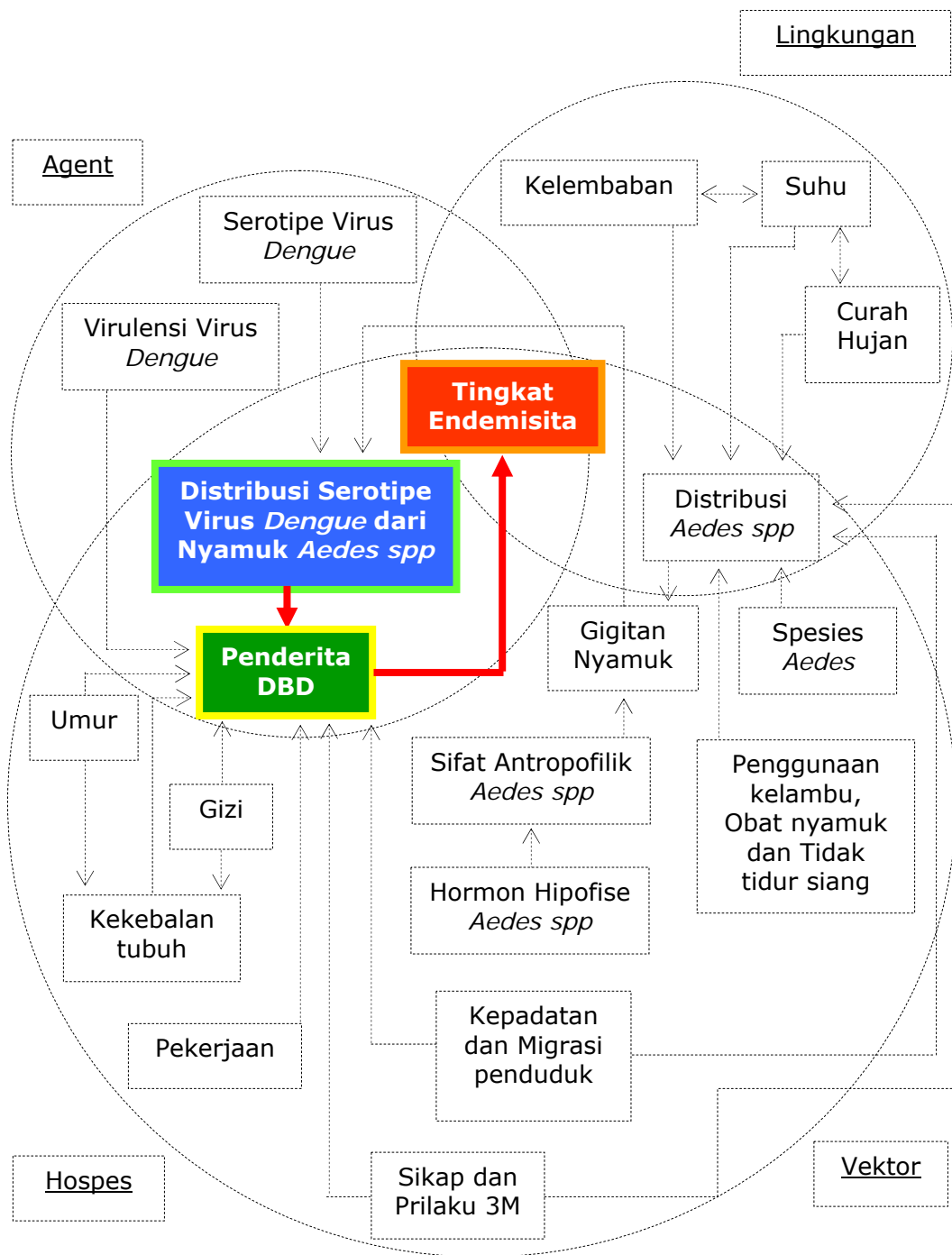
Dari paparan diatas dapatlah dibuat suatu skhema kerangka teori penelitian yang ditampilkan dalam bagan sebagai berikut :



Bagan 2.1 : Kerangka Teori Penelitian

2.8. Kerangka Konsep Penelitian

Dari paparan kerangka teori penelitian dan mengacu kepada beberapa teori : (1) Teori sekunder infeksi yang mengatakan bahwa DBD akan manifest apabila penderita terinfeksi oleh serotipe virus *Dengue* yang berbeda. (2) Variabel lingkungan adalah variabel yang bersifat umum, jadi dianggap sama untuk seluruh wilayah di Kota Semarang, dan tidak secara langsung berpengaruh terhadap distribusi serotipe virus *Dengue*. (3) Variabel Gizi, Umur dan Kekebalan tubuh adalah variabel confounding terhadap kejadian penyakit DBD pada individu manusia, variabel tersebut tidak berpengaruh terhadap distribusi serotipe virus *Dengue* pada isolate nyamuk *Aedes spp*. Konsentrasi penelitian ini adalah distribusi serotipe virus *Dengue* (*DEN-1*, *DEN-2* dan *DEN-3* serta *DEN-4*) dari isolat nyamuk *Aedes spp*, sehingga variabel-variabel tersebut dapat dipisahkan dari penelitian ini. Jadi tidak semua variabel akan di teliti sebagaimana terlihat pada kerangka teori penelitian, mengingat keterbatasan penelitian yang hanya meneliti distribusi serotipe virus *Dengue* dari vektor DBD dan daerah endemis DBD tertentu serta keterbatasan biaya, waktu dan tenaga. Variabel yang diteliti pada penelitian ini hanya : (1) Distribusi serotipe virus *Dengue* dari nyamuk *Aedes spp* sebagai variabel akibat asosiasi faktor host/vektor dan agent, (2) Penderita DBD sebagai variabel akibat asosiasi faktor host dan agent dan (3) Tingkat endemisitas daerah endemis penyakit DBD sebagai variabel akibat asosiasi faktor agent, lingkungan dan hospes/vektor. Oleh karena itu dapatlah dibuat suatu kerangka konsep penelitian sebagai berikut :



Bagan 2.2 : Kerangka Konsep Penelitian

2.9. Hipotesis

Kota Semarang sebagai salah satu kota besar di Jawa Tengah yang berstatus tinggi dalam hal tingkat endemisitas DBD dan adanya fenomena perubahan dominasi serotipe virus *Dengue*. Karena itulah dalam penelitian ini dibuat suatu hipotesis, yaitu :

2.9.1. Hipotesis Mayor

Ada hubungan antara distribusi serotipe virus *Dengue* (*DEN-1*, *DEN-2* dan *DEN-3* serta *DEN-4*) dari isolat nyamuk *Aedes spp* dengan tingkat endemisitas DBD.

2.9.2. Hipotesis Minor

2.9.2.1. Ada hubungan antara frekuensi serotipe virus *Dengue* (*DEN-1*, *DEN-2* dan *DEN-3* serta *DEN-4*) dari isolat nyamuk *Aedes spp* dengan tingkat endemisitas DBD.

2.9.2.2. Ada hubungan antara serotipe virus *Dengue* tertentu (*DEN-1/DEN-2/DEN-3/DEN-4*) dari isolat nyamuk *Aedes spp* dengan tingkat endemisitas DBD

III. METODE PENELITIAN

3.1. Ruang Lingkup Penelitian

3.1.1. Lingkup Ilmiah

Ruang lingkup penelitian ini dalam bidang Epidemiologi Kesehatan, khususnya bidang Epidemiologi Penyakit Menular.

3.1.2. Lingkup Masalah

Permasalahan dibatasi dalam hal distribusi serotipe virus *Dengue* dari isolat nyamuk *Aedes spp*, dan tingkat endemisitas daerah endemis DBD di Kota Semarang menurut data Dinas Kesehatan Kota Semarang tahun 2005.

3.1.3. Lingkup Lokasi

Penelitian dilaksanakan di wilayah Puskesmas endemis DBD Kota Semarang berdasarkan data Dinas Kesehatan Kota Semarang tahun 2005, yaitu empat wilayah Puskesmas endemis tinggi (random) dan empat wilayah Puskesmas endemis rendah.

3.1.4. Lingkup Waktu

Waktu penelitian pada periode bulan Juli sampai Desember 2006.

3.2. Jenis dan Rancangan Penelitian :

Jenis penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan rancangan belah lintang (*Cross Sectional*), yaitu suatu rancangan studi epidemiologi yang pengukuran variabel-variabelnya dilakukan hanya sekali pada satu saat untuk menentukan hubungan

antara variabel bebas dengan variabel terikat dengan melakukan pengukuran sesaat (Sastroasmoro, 2002) (Tabel 3.1).

3.3. Populasi dan Sampel Penelitian

Menurut Sastroasmoro (2002), penentuan populasi dan sampel adalah sebagai berikut :

3.3.1. Populasi Penelitian

Populasi target penelitian adalah nyamuk *Aedes spp* dewasa betina. Populasi terjangkau adalah nyamuk *Aedes spp* dewasa betina di wilayah Puskesmas endemis DBD Kota Semarang.

3.3.2. Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah nyamuk *Aedes spp* dewasa betina sebanyak 240 ekor yang didapat dari penangkaran telur atau larva nyamuk *Aedes spp* yang dijumpai di wilayah Puskesmas endemis DBD di Kota Semarang yang telah ditentukan.

3.4. Instrumen Penelitian

3.4.1. Alat pemeriksaan *Reverse Transcription-Polimerase Chain Reaction (RT-PCR)* di Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada Yogyakarta.

3.4.2. Alat penangkap dan penangkar nyamuk di Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada Yogyakarta.

3.4.3. Data sekunder penderita DBD dan SSD yang terjadi di daerah Puskesmas endemis Kota Semarang yang telah ditentukan.

3.4.4. Tingkat endemisitas daerah endemis penyakit DBD berdasarkan kriteria endemis tinggi dan endemis rendah yang terjadi di

wilayah Puskesmas endemis tertentu di Kota Semarang.

3.5. Variabel Penelitian

Menurut Sastroasmoro (2002), penentuan variabel penelitian adalah sebagai berikut :

3.5.1. Variabel Bebas Yang Diteliti

Serotipe virus *Dengue* : *DEN-1*, *DEN-2* dan *DEN-3* serta *DEN-4* yang didapat dari pemeriksaan nyamuk *Aedes spp* di laboratorium.

3.5.2. Variabel Terikat

Tingkat endemisitas DBD dari empat wilayah Puskesmas endemis tinggi (random) dan empat wilayah Puskesmas endemis rendah.

3.5.3. Variabel Antara

Penderita DBD, yaitu penderita DBD dan SSD yang datanya di dapat dari Puskesmas-Puskesmas tersebut.

3.5.4. Variabel Bebas Yang Tidak Diteliti :

- a. Kelembaban
- b. Suhu
- c. Curah Hujan
- d. Spesies nyamuk *Aedes*
- e. Hormon Hipofisis nyamuk *Aedes spp.*
- f. Penggunaan kelambu, obat nyamuk & kebiasaan tidak tidur siang
- g. Kepadatan & Migrasi Penduduk

- h. Sikap dan perilaku 3M
- i. Jenis pekerjaan
- j. Gizi
- k. Umur

3.6. Definisi Operasional

Tabel 3.2 : Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Cara Pengukuran	Skala
1	Serotipe virus <i>Dengue</i>	Serotipe virus <i>Dengue</i> yang dijumpai pada tubuh nyamuk <i>Aedes spp</i> dewasa betina yang didapat dari penangkaran telur atau larva nyamuk <i>Aedes spp</i> yang dijumpai di wilayah Puskesmas endemis Kota Semarang yang telah ditentukan.	Dibedakan menjadi empat serotipe yaitu serotipe <i>DEN-1</i> , <i>DEN-2</i> dan <i>DEN-3</i> serta <i>DEN-4</i> dengan metode pemeriksaan <i>Reverse Transcription-Polimerase Chain Reaction (RT-PCR)</i>	Nominal
2	Tingkat endemisitas DBD	Tingkat endemisitas daerah endemis DBD yang dipilih berdasarkan kriteria endemis tinggi (>10,0) dan endemis rendah yang terjadi di wilayah Puskesmas endemis Kota Semarang yang telah ditentukan.	Data sekunder dari Dinas Kesehatan Kota Semarang Tahun 2004. Penentuan nilai di hitung dari : "jumlah kasus DBD dibagi jumlah penduduk dikali 10.000"	Nominal
3	Penderita DBD	Penderita DBD dan SSD yang terjadi di wilayah Puskesmas endemis Kota Semarang yang telah ditentukan.	Data sekunder dari Puskesmas endemis Kota Semarang yang telah ditentukan.	Nominal

3.7. Teknik Sampling

3.7.1. Besar Sampel

Bailey menyatakan bahwa untuk penelitian yang akan

menggunakan analisis data statistik, ukuran sampel yang paling minimum adalah 30. *Gay* berpendapat bahwa ukuran minimum sampel yang dapat diterima berdasarkan pada metode penelitian yang digunakan yaitu *Metode deskriptif korelasional* minimal 30 subyek (Hasan 2002). Total sampel nyamuk untuk seluruh penelitian adalah 30 kelompok nyamuk, berasal dari dua lokasi penelitian, yaitu empat wilayah Puskesmas endemis tinggi dan empat wilayah Puskesmas endemis rendah masing-masing 15 kelompok nyamuk dewasa betina. Sesuai dengan ketentuan laboratorium tempat penelitian bahwa untuk satu kelompok nyamuk terdiri dari delapan ekor nyamuk *Aedes spp* betina. Jadi keseluruhan sampel yang diperlukan ada $30 \times 8 = 240$ ekor nyamuk.

3.7.2. Cara Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel nyamuk dewasa betina adalah berdasarkan nyamuk *Aedes spp* dewasa betina yang ditangkap dari telur atau larva yang dijumpai di lokasi wilayah Puskesmas endemis tersebut. Penangkaran dilakukan di Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada Yogyakarta. Wilayah Puskesmas endemis tinggi I ada lima kelompok, wilayah Puskesmas endemis tinggi II ada empat kelompok dan wilayah Puskesmas endemis tinggi III ada tiga serta wilayah Puskesmas endemis tinggi IV ada tiga kelompok. Begitu pula wilayah Puskesmas endemis rendah I ada lima kelompok, wilayah Puskesmas endemis rendah II ada empat kelompok dan wilayah Puskesmas endemis rendah III ada tiga

serta wilayah Puskesmas endemis rendah IV ada tiga kelompok. Jadi semuanya ada 30 kelompok sampel.

3.8. Bahan dan Cara Kerja

3.8.1. Pengumpulan Data Kejadian DBD/SSD

Data kejadian DBD/SSD sebagai data sekunder dikumpulkan dari empat Puskesmas endemis tinggi dan empat Puskesmas endemis rendah ; untuk dipresentase. Nama dan alamat penderita dicatat sebagai pedoman pengambilan sampel nyamuk *Aedes spp.*

Empat wilayah Puskesmas endemis tinggi diambil dari 22 wilayah Puskesmas endemis tinggi yang ditentukan secara random dengan mengelompokkannya menjadi empat kelompok atas dasar nilai endemisitas yang masing-masing dinilai homogen, yaitu (1) Wilayah Puskesmas Karang Anyar berpenduduk 12.415 jiwa dengan nilai endemisitas 33,0, (2) Wilayah Puskesmas Ngaliyan berpenduduk 35.699 jiwa dengan nilai endemisitas 19,3, tertinggi dalam kelompoknya dari enam Puskesmas lainnya yaitu 17,5; 17,4; 16,8; 16,6; 16,2; 16,0 dan (3) Wilayah Puskesmas Bugangan berpenduduk 20.192 jiwa dengan nilai endemisitas 15,4, tertinggi dalam kelompoknya dari sembilan Puskesmas lainnya yaitu 14,9; 14,7; 14,3; 14,0; 13,8; 13,7; 13,6; 13,1; 13,0 serta (4) Wilayah Puskesmas Miroto berpenduduk 33.799 jiwa dengan nilai endemisitas 12,1, tertinggi dalam kelompoknya dari tiga Puskesmas lainnya yaitu 12,0; 11,6; 10,0.

Empat wilayah Puskesmas endemis rendah adalah :
(1) Wilayah Puskesmas Sekaran berpenduduk 21.453 jiwa dengan nilai endemisitas 1,9, (2) Wilayah Puskesmas Karang Malang berpenduduk 8.910 jiwa dengan nilai endemisitas 2,2 dan (3) Wilayah Puskesmas Mangkang berpenduduk 12.774 jiwa dengan nilai endemisitas 4,7 serta (4) Wilayah Puskesmas Bandarharjo berpenduduk 72.644 jiwa dengan nilai endemisitas 4,8.

3.8.2. Pengumpulan Sampel Nyamuk Dewasa Betina

Pengambilan sampel nyamuk *Aedes spp* dewasa betina sebagai data primer dilakukan terhadap nyamuk yang didapat dengan aspirator dari penangkaran telur dan larva nyamuk *Aedes spp* dengan menggunakan ovitrap, sampel nyamuk yang ditangkap hidup dimasukkan kedalam botol dan diberi label. Sampel nyamuk yang tertangkap mati tidak dipergunakan. Pelaksanaan dilakukan oleh petugas yang terlatih menggunakan alat aspirator dan mengidentifikasi nyamuk *Aedes spp* dewasa betina. Tempat pengambilan sampel telur dan larva, disekitar rumah penderita (terutama rumah penderita DBD yang telah meninggal karena kasus DBD) dengan radius \pm 100 meter (Hadi, 2004).

Lima belas kelompok nyamuk *Aedes spp* yang pertama diambil secara random dari empat wilayah Puskesmas endemis tinggi terpilih, yaitu (1) Lima kelompok dari Puskesmas Karang Anyar, (2) Empat kelompok dari Puskesmas Ngaliyan, dan (3) Tiga kelompok dari Puskesmas Bugangan serta

(4) Tiga kelompok dari Puskesmas Miroto. Lima belas kelompok nyamuk *Aedes spp* yang kedua diambil secara random dari empat wilayah Puskesmas endemis rendah terpilih yaitu (1) Lima kelompok dari Puskesmas Sekaran, (2) Empat kelompok dari Puskesmas Karang Malang, dan (3) Tiga kelompok dari Puskesmas Mangkang, serta (4) Tiga kelompok dari Puskesmas Bandarharjo. Kemudian seluruh sampel nyamuk *Aedes spp* di bawa ke Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada Yogyakarta untuk kepentingan penelitian lebih lanjut.

3.8.3. Pemeriksaan *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)*

3.8.3.1. P e r s i a p a n

Sampel nyamuk disimpan di Incubator pada suhu -20°C sampai saat pemeriksaan. Kepala nyamuk dieksisi dihomogenisasi dengan *glass homogenizer* dan RNA di ekstraksi dengan metode *silica-based*.

3.8.3.2. Teknis Pemeriksaan *RT-PCR*

Menurut Purwanta M (1999), Rantam F A (1999) dan Soetjipto (1999), pemeriksaan *RT-PCR* adalah sebagai berikut :

(1). Ekstraksi RNA

1. Kepala nyamuk dipotong kemudian dihancurkan dalam tabung mikro-sentrifugasi

2. Tambahkan 190 μ l DW + 750 μ l Trizol, campur dengan menggunakan pipet
3. Masukkan kedalam Inkubator pada temperatur ruang selama lima menit
4. Tambahkan Chloroform 200 μ l, campur dengan menggunakan Vortex
5. Biarkan selama 2-15 menit (biasanya lima menit) pada temperature ruang
6. Lakukan sentrifugasi 12.000 rpm selama 15 menit pada temperatur 4°C
7. Ambil 500 μ l supernatan (Phase bagian Atas) dan masukan ke dalam tabung mikro-sentrifugasi
8. Tambahkan 500 μ l propanol-2, campur dengan menggunakan Vortex
9. Diamkan pada temperatur ruangan selama 10 menit
10. Lakukan sentrifugasi 12000 rpm selama 10 menit pada temperatur 4°C
11. Buang supernatan perlahan-lahan dengan menggunakan pipet.
12. Tambahkan 1 ml Etanol 70%, campur dengan menggunakan vortex (pada fase ini sampel dapat disimpan selama seminggu pada temperatur 4°C atau setahun dengan temperatur -20°C)

13. Lakukan sentrifugasi 12000 rpm selama 10 menit pada temperatur 4°C
14. Buang supernatant, keringkan dengan pompa vacum selama 10 menit
15. Resuspensi pelet dengan 10 µl DW.

(2). Reverse Transcriptase Untuk Menghasilkan cDNA

1. Panaskan 10 µl RNA solusi **(a)** pada 95°C selama dua menit
2. Tambahkan 10 µl [4 µl 5 x RT buffer + 4 µl dNTP mix + 0,5 µl Ribonuklease inhibitor + 0,5 µl Reverse Transcriptase + 1,0 µl Primer no 167R (100 pm/µl)]
3. Campur dengan menggunakan pipet dalam inkubator selama 60 menit pada temperatur 42°C
4. cDNA dapat disimpan pada suhu -20°C sampai diperlukan

(3). PCR Tahap I

1. Ambil 5 µl cDNA **(b)** masukkan kedalam tabung mikro-sentrifugasi
2. Tambahkan 0,5 ml + 94 µl [76 µl DW + 8 µl dNTP mix + 9 µl 10 x Tth buffer + 0,5 µl Primer *DEN-1* (320 ng/µl) + 0,5 µl Primer *DEN-2* (320 pm/µl)]

3. Panaskan selama lima menit pada temperatur 94°C, Spindown selama satu detik.
4. Tambahkan 1 µl Tth DNA polymerase (2U/µl), campur dengan baik dengan pipet pada temperatur 72°C
5. Over lay 100 µl of mineral oil
6. PCR 35 putaran 94°C selama satu menit
7. Setelah putaran terakhir, pertahankan sampel pada temperatur 72°C selama 10 menit.

(4). PCR Tahap II

1. Ambil 5 µl Hasil PCR tahap I masukkan ke dalam tabung mikro sentrifugasi baru ukuran 0,5 ml
2. Tambahkan 94 µl [72 µl DW + 2 µl dNTPs mix + 10 µl 10 x Tth buffer + 2 µl Primer no 23 (100 pm/µl) + 2 µl Primer no 24 (100 pm/µl) + 2 µl Primer no 26 (100 pm/µl)]
3. Panaskan pada temperatur 94°C selama lima menit, Spindown selama satu detik
4. Tambahkan 1 µl Tth DNA Polymerase (2U/µl), campur dengan baik dengan menggunakan pipet di temperatur 72°C.
5. Over lay 100 µl of mineral oil

6. PCR 25 putaran 94°C selama 30 menit
7. Setelah putaran terakhir, pertahankan sampel pada temperatur 72°C selama 10 menit.

(5). Visualisasi *Elektroforesis*

Agarose gel elektroforesis :

1. Siapkan 4% agarose minigel didalam 0,5 x TBE yang berisi Ethidium Bromide (konsentrasi akhir 1 µg/ml)
2. Untuk 8 wells : 20 cc 0,5 x TBE
 - ⇒ 0,8 g agarose
 - ⇒ Ethidium Bromide 4 µl.
3. Ambil 10 µl Hasil PCR tahap II masukkan ke dalam tabung mikro sentrifugasi baru
4. Tambahkan 1,5 µl BPB-glysecol solution, campur dan spindown
5. Ambil 10 µl dan running pada agarose gel untuk (marker : 2 µl) ELP didalam buffer sitem 0,5 x TBE. Gunakan marker 4 µl
6. Diphoto dalam medan gelap.

3.9. Pengolahan Data

3.9.1. Cleaning

Dilakukan pembersihan data pada data yang telah terkumpul, di cek terlebih dahulu agar tidak terdapat data yang tidak perlu.

3.9.2. Editing

Kemudian dilakukan *editing data* untuk mengecek kelengkapan data, kesinambungan data dan keseragaman data sehingga validitas data dapat terjamin.

3.9.3. Coding

Dilakukan untuk memudahkan dalam pengolahan data termasuk dalam pemberian skor.

3.9.4. Entry

Memasukan data dalam program komputer untuk proses analisis data.

3.10. Analisis Data

Data yang berskala nominal seperti serotipe virus *Dengue* dan kejadian DBD/SSD, akan dipresentasikan sebagai distribusi frekuensi dan persentase. Untuk mengetahui hubungan antara distribusi serotipe virus *Dengue* dengan tingkat endemisitas DBD digunakan metode *Distribusi Chi-square* dengan melakukan *uji independensi (test of independency)*. Derajat asosiasi antara kedua variabel tersebut akan dinyatakan dalam koefisien korelasi kontingensi (Santoso, 2003).

3.11. Alur Penelitian

3.11.1. Tahap Persiapan

3.11.1.1. Pelatihan cara penangkaran nyamuk *Aedes spp.*

3.11.1.2. Uji coba alat penangkaran nyamuk *Aedes spp.*

3.11.2. Tahap Pelaksanaan

3.11.2.1. Pengambilan data sekunder penelitian kejadian

kasus DBD/SSD dari Puskesmas terpilih

3.11.2.2. Pengambilan sampel nyamuk *Aedes spp* sebagai data primer penelitian di wilayah penelitian yang terpilih.

3.11.2.3. Pemeriksaan laboratorium serotipe virus *Dengue* dan teknis pemeriksaan *RT-PCR* dilakukan di Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada Yogyakarta.

3.11.2.4. Analisis data penelitian dilaksanakan setelah data terkumpul

3.11.3. Tahap Penulisan

Dilaksanakan setelah analisis data selesai dikerjakan sekaligus sebagai laporan.

3.12. Jadwal Pelaksanaan

(Tabel 3.3)

IV. HASIL PENELITIAN

4.1. Data sekunder endemisitas DBD di Kota Semarang

Data sekunder tingkat endemisitas DBD di wilayah Kota Semarang dari Dinas Kesehatan Kota Semarang tahun 2004 : (Tabel 1.2). Dari 37 wilayah Puskesmas di Kota Semarang, tercatat sebagai tingkat endemisitas tertinggi berturut-turut yaitu :

Tabel 4.1 : Tingkat endemisitas tertinggi DBD di Kota Semarang menurut Dinas Kesehatan Kota Semarang Tahun 2004.

No	Puskesmas	Jumlah Penduduk	Kasus	E n d e m i s i t a s		
				Tinggi	Sedang	Rendah
37	Karang anyar	12.415	41	33,0		
35	Ngaliyan	35.699	69	19,3		
6	Bugangan	20.192	31	15,4		
2	Miroto	33.799	41	12,1		

Wilayah Puskesmas Karang Anyar yang berpenduduk 12.415 jiwa dengan jumlah kasus DBD 41 orang dengan nilai 33,0, kemudian diikuti oleh wilayah Puskesmas Ngaliyan yang berpenduduk 35.699 jiwa dengan jumlah kasus DBD 69 orang dengan nilai 19,3 dan wilayah Puskesmas Bugangan yang berpenduduk 20.192 jiwa dengan jumlah kasus DBD 31 orang dengan nilai 15,4 serta wilayah Puskesmas Miroto yang berpenduduk 33.799 jiwa dengan jumlah kasus DBD 41 orang dengan nilai 12,1. Sedangkan sebagai tingkat endemisitas terendah berturut-turut yaitu :

Tabel 4.2 : Tingkat endemisitas terendah DBD di Kota Semarang menurut Dinas Kesehatan Kota Semarang Tahun 2004.

No	Puskesmas	Jumlah Penduduk	Kasus	E n d e m i s i t a s		
				Tinggi	Sedang	Rendah
30	Sekaran	21.453	4			1,9
32	Karang Malang	8.910	2			2,2
36	Mangkang	12.774	6			4,7
3	Bandarharjo	72.644	35			4,8

Wilayah Puskesmas Sekaran yang berpenduduk 21.453 jiwa dengan jumlah kasus DBD 4 orang dengan nilai 1,9, kemudian diikuti oleh wilayah Puskesmas Karang Malang yang berpenduduk 8.910 jiwa

dengan jumlah kasus DBD 2 orang dengan nilai 2,2 dan wilayah Puskesmas Mangkang yang berpenduduk 12.774 jiwa dengan jumlah kasus DBD 6 orang dengan nilai 4,7 serta wilayah Puskesmas Bandarharjo yang berpenduduk 72.644 jiwa dengan jumlah kasus DBD 35 orang dengan nilai 4,8. Jadi tingkat endemisitas tertinggi dan terendah wilayah Puskesmas endemis Kota Semarang Tahun 2004 adalah (Tabel 1.3). Tercatat bahwa Tingkat endemisitas Kota Semarang yang berpenduduk 1.399.133 jiwa adalah 11,6. Sementara tingkat endemisitas tertinggi adalah wilayah Puskesmas Karang Anyar yang berpenduduk 12.415 jiwa dengan nilai 33,0 dan terendah adalah wilayah Puskesmas Sekaran yang berpenduduk 21.453 jiwa dengan nilai 1,9.

4.2. Hasil Pemeriksaan *RT-PCR*

Dari hasil pemeriksaan *RT-PCR* di Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada Yogyakarta, distribusi serotipe virus *Dengue* di empat wilayah Puskesmas endemis tinggi Kota Semarang dan empat wilayah Puskesmas endemis rendah Kota Semarang adalah sebagai berikut :

Tabel 4.3 : Distribusi serotipe virus *Dengue* di wilayah Puskesmas endemis tinggi Kota Semarang

No	Wilayah Puskesmas endemis tinggi	Serotipe virus <i>Dengue</i>			
		<i>DEN-1</i>	<i>DEN-2</i>	<i>DEN-3</i>	<i>DEN-4</i>
1	Karang Anyar I			+	
2	Karang Anyar II		+		
3	Karang Anyar III			+	
4	Karang Anyar IV	+			
5	Karang Anyar V			+	
6	Ngaliyan I		+		
7	Ngaliyan II	+			
8	Ngaliyan III				+
9	Ngaliyan IV			+	
10	Bugangan I			+	
11	Bugangan II		+		
12	Bugangan III	+			
13	Miroto I		+		
14	Miroto II			+	
15	Miroto III		+		
J u m l a h		3	5	6	1

Dari wilayah Puskesmas endemis tinggi Karang Anyar I didapat serotipe virus *DEN-3*. Dari wilayah Puskesmas endemis tinggi Karang Anyar II didapat serotipe virus *DEN-2*. Dari wilayah Puskesmas endemis tinggi Karang Anyar III didapat serotipe virus *DEN-3*. Dari wilayah Puskesmas endemis tinggi Karang Anyar IV didapat serotipe virus *DEN-1*. Dari wilayah Puskesmas endemis tinggi Karang Anyar V didapat serotipe virus *DEN-3*. Dari wilayah Puskesmas endemis tinggi Ngaliyan I didapat serotipe virus *DEN-2*. Dari wilayah Puskesmas endemis tinggi Ngaliyan II didapat serotipe virus *DEN-1*. Dari wilayah Puskesmas endemis tinggi Ngaliyan III didapat serotipe virus *DEN-4*. Dari wilayah Puskesmas endemis tinggi Ngaliyan IV didapat serotipe virus *DEN-3*. Dari wilayah Puskesmas endemis tinggi Bugangan I didapat serotipe virus *DEN-3*. Dari wilayah Puskesmas endemis tinggi Bugangan II didapat serotipe virus *DEN-2*. Dari wilayah Puskesmas endemis tinggi Bugangan III didapat serotipe virus *DEN-1*. Dari wilayah Puskesmas

endemis tinggi Miroto I didapat serotipe virus *DEN-2*. Dari wilayah Puskesmas endemis tinggi Miroto II didapat serotipe virus *DEN-3*. Dari wilayah Puskesmas endemis tinggi Miroto III didapat serotipe virus *DEN-2*.

Tabel 4.4 : Distribusi serotipe virus *Dengue* di wilayah Puskesmas endemis rendah Kota Semarang

No	Wilayah Puskesmas endemis rendah	Serotipe virus <i>Dengue</i>			
		<i>DEN-1</i>	<i>DEN-2</i>	<i>DEN-3</i>	<i>DEN-4</i>
1	Sekaran I			+	
2	Sekaran II				
3	Sekaran III				
4	Sekaran IV		+		
5	Sekaran V				
6	Karang Malang I				
7	Karang Malang II			+	
8	Karang Malang III				+
9	Karang Malang IV			+	
10	Mangkang I		+		
11	Mangkang II				
12	Mangkang III			+	
13	Bandarharjo I	+			
14	Bandarharjo II		+		
15	Bandarharjo III	+			
J u m l a h		2	3	4	1

Dari wilayah Puskesmas endemis Sekaran I didapat serotipe virus *DEN-3*. Dari wilayah Puskesmas endemis Sekaran II tidak didapat serotipe virus *Dengue*. Dari wilayah Puskesmas endemis Sekaran III tidak didapat serotipe virus *Dengue*. Dari wilayah Puskesmas endemis Sekaran IV didapat serotipe virus *DEN-2*. Dari wilayah Puskesmas endemis Sekaran V tidak didapat serotipe virus *Dengue*. Dari wilayah Puskesmas endemis Karang Malang I tidak didapat serotipe virus *Dengue*. Dari wilayah Puskesmas endemis Karang Malang II didapat serotipe virus *DEN-3*. Dari wilayah Puskesmas endemis Karang Malang III didapat serotipe virus *DEN-4*. Dari wilayah Puskesmas endemis Karang Malang IV didapat serotipe virus *DEN-3*. Dari wilayah

Puskesmas endemis Mangkang I didapat serotipe virus *DEN-2*. Dari wilayah Puskesmas endemis Mangkang II tidak didapat serotipe virus *Dengue*. Dari wilayah Puskesmas endemis Mangkang III didapat serotipe virus *DEN-3*. Dari wilayah Puskesmas endemis Bandarharjo I didapat serotipe virus *DEN-1*. Dari wilayah Puskesmas endemis Bandarharjo II didapat serotipe virus *DEN-2*. Dari wilayah Puskesmas endemis Bandarharjo III didapat serotipe virus *DEN-1*.

4.3. Hasil Analisis Hubungan

Sesuai rancangan penelitian, maka data-data variabel yang didapat dari lokasi penelitian dituangkan dalam sebuah tabel dasar sebagai berikut :

Tabel 4.5 : Distribusi serotipe virus *Dengue* di wilayah Puskesmas endemis tinggi dan rendah Kota Semarang.

		Count		Total
		Tingkat Endemisitas Tinggi	Rendah	
Serotipe virus <i>Dengue</i>	<i>Den-1</i>	3	2	5
	<i>Den-2</i>	5	3	8
	<i>Den-3</i>	6	4	10
	<i>Den-4</i>	1	1	2
Total		15	10	25

Variabel bebas adalah serotipe virus *Dengue DEN-1, DEN-2 dan DEN-3* serta *DEN-4* yang didapat dari wilayah Puskesmas endemis tinggi (variabel terikat) berturut-turut jumlahnya 3, 5 dan 6 serta 1, dan dari wilayah Puskesmas endemis rendah (variabel terikat) berturut-turut jumlahnya 2, 3 dan 4 serta 1.

V. PEMBAHASAN HASIL PENELITIAN

Dari Tabel 4.1 dan Tabel 4.2 diatas dapat dilihat bahwa distribusi kedua daerah endemis tinggi dan rendah adalah tidak homogen, masing-masing daerah endemis terletak saling berjauhan tidak saling berdekatan. Bila mengingat sifat dari vektor penyakit DBD yang tidak terbang jauh dari lokasi penderita, maka sangat mungkin masing-masing daerah endemis mempunyai vektor penyakit DBD sendiri-sendiri. Jadi ada faktor-faktor lain lagi yang menyebabkan terjadi fenomena distribusi daerah endemis DBD di Kota Semarang tidak homogen. Perlu penelitian lebih lanjut.

Hasil pemeriksaan *RT-PCR* terhadap 30 kelompok nyamuk *Aedes spp* betina yang berasal dari dua wilayah Puskesmas endemis di Kota Semarang, yaitu wilayah Puskesmas endemis tinggi dan rendah, yang masing-masing sebanyak 15 kelompok nyamuk *Aedes spp*. Setiap kelompok terdiri dari delapan ekor nyamuk *Aedes spp* betina.

Lima belas kelompok nyamuk *Aedes spp* dari wilayah Puskesmas endemis tinggi di Kota Semarang, didapati serotipe virus *Dengue* dan hasilnya homogen setiap daerah satu serotipe *Dengue*, tidak ada yang campuran. Serotipe virus *Dengue DEN-1* sebanyak tiga buah, serotipe virus *Dengue DEN-2* sebanyak lima buah, dan serotipe virus *Dengue DEN-3* sebanyak enam buah, serta serotipe virus *Dengue DEN-4* sebanyak sebuah, dengan serotipe virus *DEN-3* sebagai serotipe yang dominan (Tabel 4.3).

Lima belas kelompok nyamuk *Aedes spp* dari wilayah Puskesmas endemis rendah di Kota Semarang, didapati serotipe virus *Dengue* dan hasilnya juga homogen, tidak ada yang campuran. Serotipe virus *Dengue DEN-1* sebanyak dua buah, serotipe virus *Dengue DEN-2* sebanyak tiga buah, dan serotipe virus *Dengue DEN-3* sebanyak empat buah, serta serotipe virus *Dengue*

DEN-4 sebanyak sebuah, dengan serotipe virus *DEN-3* sebagai serotipe yang dominan (Tabel 4.4).

Secara teori, seekor nyamuk *Aedes spp* bisa membawa lebih dari satu serotipe virus *Dengue* (mixed infection), tetapi pada penelitian ini dari setiap kelompok penelitian hanya didapatkan masing-masing satu serotipe virus *Dengue*. Jadi ada faktor-faktor lain lagi yang mempengaruhi terjadi fenomena distribusi yang homogen dari serotipe virus *Dengue* pada vektor nyamuk *Aedes spp* di daerah endemis DBD Kota Semarang. Hal ini memerlukan penelitian lebih lanjut.

Di wilayah Puskesmas endemis rendah ada lima wilayah yang tidak didapat serotipe virus *Dengue*, yaitu wilayah Puskesmas Sekaran II, wilayah Puskesmas Sekaran III, wilayah Puskesmas Sekaran V dan wilayah Puskesmas Karang Malang I serta wilayah Puskesmas Mangkang II. Sehingga sampel yang diikuti dalam penelitian hanya dari 10 wilayah Puskesmas endemis rendah Kota Semarang saja. Lima wilayah Puskesmas tidak didapat serotipe virus *Dengue*, hal ini dimungkinkan karena : (1) Sampel penelitian menggunakan nyamuk tangkar dengan rentang waktu yang panjang, sehingga mungkin terjadi pemeriksaan *RT-PCR* pada nyamuk yang tidak mengandung virus *Dengue*. (2) Mungkin sampel yang diambil dari wilayah Puskesmas endemis adalah nyamuk yang tidak mengandung virus *Dengue*. (3) Kesalahan teknis pemeriksaan *RT-PCR*. (4) Sebab-sebab lain. Hal ini diperkuat oleh penelitian sebelumnya, bahwa tidak semua sampel nyamuk *Aedes spp* dan telur/larvanya mengandung virus *Dengue* (Ahmad, 1997).

Pada beberapa sel dari tabel *Chi-Square* (tabel 4.5) terdapat nilai < 5 , maka dipakai uji alternatifnya yaitu *Fisher's Exact Test = Continuity correction = Yate's continuity correction* dengan menggabungkan beberapa sel-selnya.

Solusi yang paling memungkinkan adalah penggabungan nilai serotipe *DEN-1* dengan serotipe *DEN-2* dan serotipe *DEN-3* dengan serotipe *DEN-4*, sehingga data yang tersaji adalah :

Tabel 5.1 : Endemis vs DEN Crosstabulation

Endemis * DEN Crosstabulation

			DEN		Total
			DEN-1&2	DEN-3&4	
Endemis	Rendah	Count	5	5	10
		Expected Count	5.2	4.8	10.0
	Tinggi	Count	8	7	15
		Expected Count	7.8	7.2	15.0
Total	Count	13	12	25	
	Expected Count	13.0	12.0	25.0	

Tabel 5.2 : Chi-Square Tests

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.027 ^b	1	.870		
Continuity Correction ^a	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.027	1	.870		
Fisher's Exact Test				1.000	.596
N of Valid Cases	25				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.80.

Dari hasil uji tabel 5.1 dan 5.2 diketahui keeratan hubungan antara distribusi serotipe virus *Dengue* dengan tingkat endemisitas DBD di Kota Semarang sebesar $X^2_{hitung} < X^2_{tabel} = 0,000 < 7,82$ dan signifikansi $p \ 1,000 > 0,05$, H_0 diterima. Hal ini menunjukkan "tidak ada hubungan yang bermakna antara distribusi serotipe virus *Dengue* (*DEN-1*; *DEN-2*; *DEN-3*; *DEN-4*) dari isolat nyamuk *Aedes spp* dengan tingkat endemisitas DBD"

Dinyatakan bahwa tingkat endemisitas DBD ditentukan oleh survey jentik dan jumlah penderita DBD. (1) Tingginya nilai survey jentik ditentukan oleh distribusi vektor penyakit DBD dan tidak ditentukan oleh distribusi serotipe

virus *Dengue*. (2) Serotipe virus *Dengue* berpengaruh terhadap virulensi nyamuk *Aedes spp* sebagai vektor penyakit DBD tetapi tidak berpengaruh terhadap jumlah vektor penyakit DBD atau terhadap hasil survei jentik. (3) Jumlah penderita DBD ditentukan oleh virulensi virus *Dengue* dan usia, gizi serta status imun penderita dan tidak ditentukan oleh distribusi serotipe virus *Dengue*. (4) Masih menjadi usulan penelitian untuk membuktikan apakah ada hubungan antara distribusi serotipe virus *Dengue* dengan tingkat keparahan penyakit DBD. Juga usulan penelitian untuk membuktikan apakah ada penularan transovarian dengan menganalisis serotipe virus *Dengue* pada nyamuk *Aedes spp* jantan di daerah endemis DBD sebagai dasar pengendalian vektor penyakit DBD. Jadi pekiraan sebelumnya bahwa ada hubungan antara distribusi serotipe virus *Dengue* ternyata tidak terbukti dari hasil penelitian tesis ini.

Dari 25 wilayah Puskesmas endemis tinggi dan rendah di Kota Semarang, dari masing-masing wilayah penelitian hanya didapati satu serotipe virus *Dengue* saja, tidak ada yang campuran, sehingga tidak bisa disimpulkan. Kedua wilayah endemis di dominasi oleh serotipe virus *DEN-3*. Penelitian terdahulupun menyatakan bahwa Virus *DEN-3* merupakan serotipe virus yang terbanyak berhasil di isolasi dan lebih dominan pada masa epidemi serta berhasil di isolasi dari penderita DBD berat atau serotipe *DEN-3* berkaitan dengan manifestasi klinik yang lebih berat dan fatal. Walaupun demikian tidak terdapat perbedaan yang bermakna dalam gejala klinis kecuali pada trombositopenia dan renjatan (Sumarmo, 1999). Perbedaan virulensi dari virus *Dengue* ini kemungkinan besar karena perbedaan reseptor spesifik yang dimiliki oleh masing-masing serotipe virus *Dengue* tersebut. Berat molekul protein reseptor serotipe virus *DEN-2* dan *DEN-3* berbeda dengan berat

molekul protein reseptor serotipe virus *DEN-1* dan *DEN-4* (Djunaedi, 2006). Jadi dapat dinyatakan frekuensi serotipe virus *Dengue* "tidak mempunyai makna dalam hal hubungan antara frekuensi serotipe virus *Dengue* dari isolat nyamuk *Aedes spp* dengan tingkat endemisitas DBD" dan dominasi serotipe virus *Dengue* tertentu "tidak mempunyai makna dalam hal hubungan antara dominasi serotipe virus *Dengue* tertentu dari isolat nyamuk *Aedes spp* dengan tingkat endemisitas DBD".

5.1. Perbandingan Dengan Penelitian Sebelumnya

Dibanding dengan penelitian-penelitian sejenis terdahulu yang dilakukan di berbagai tempat :

5.1.1. Penelitian serotipa virus *Dengue* yang dilakukan tidak memeriksa serotipe virus *Dengue* dari serum penderita DBD, tetapi dari vektor penyakitnya yaitu nyamuk *Aedes spp*.

5.1.2. Penggunaan nyamuk tangkar sebagai sampel penelitian yaitu nyamuk *Aedes spp* yang didapat dari penangkaran telur atau larvanya, secara tidak langsung menjawab pertanyaan bahwa terbukti "dalam hal penularan penyakit DBD terjadi penularan secara transovarian pada vektor penularnya".

Penelitian penularan secara transovarian dari keempat serotipe *Dengue* pada *A aegypti* dan *A albopictus* sebelumnya telah dibuktikan antara lain di Malaysia, dan menyatakan bahwa *A aegypti* sebagai vektor utama di daerah perkotaan dan berperan penting dalam bertahannya virus *Dengue* di alam bebas manakala tidak ada host atau ketika lingkungan tidak mendukung aktivitas vektornya. Juga diperkuat lagi dengan deteksi virus *Dengue* pada nyamuk *A albopictus* jantan yang

berasal dari penangkaran larva yang didapat dilapangan (Ahmad, 1997).

5.1.3. Penularan secara transovarian ini sangat bervariasi tergantung dari serotipe virus *Dengue* dan geografi serta ukuran nyamuk *A aegypti* (Sumanochitrapon, 1998). Namun dalam penelitian ini peneliti tidak mempermasalahkan tentang geografi dan ukuran nyamuknya.

5.1.4. Jenis serotipe virus *Dengue* yang didapat pada penelitian ini di dominasi oleh serotipe *DEN-3*, yang diikuti oleh serotipe *DEN-2*, kemudian serotipe *DEN-1* dan akhirnya sedikit sekali serotipe *DEN-4*.

Di Indonesia pada KLB tahun 1988, distribusi serotipe virus *Dengue* didominasi oleh serotipe *DEN-3*. Sedang pada KLB tahun 1998 didominasi oleh serotipe *DEN-3* dan *DEN-2*. Kemudian pada KLB tahun 2004 distribusinya adalah serotipe *DEN-3* ada 37%, serotipe *DEN-4* ada 17% dan selebihnya serotipe *DEN-2* dan *DEN-1*.

Di Kuba pada KLB tahun 1977, distribusi serotipe virus *Dengue* hanya didapat serotipe *DEN-1*. Sedang pada KLB tahun 1981 hanya didapat serotipe *DEN-2* (Guzman. 1981).

5.2. Makna Penelitian

Hasil penelitian ini bermakna :

5.2.1. Sebagai informasi pengembangan ilmu, memperkuat teori patogenesis DBD dan SSD, yaitu "Teori Secondary Heterologus Infection (Infeksi Sekunder oleh Virus Heterologus yang berurutan)" yang menyatakan secara tidak langsung bahwa

pasien yang mengalami infeksi yang kedua kalinya dengan serotipe virus *Dengue* yang heterolog mempunyai resiko yang lebih besar untuk menderita DBD/SSD, jadi bermakna terhadap program pengendalian vektor penular DBD dalam hal pencegahan infeksi *Dengue* dan pemberantasan vektornya.

5.2.2. Pembuktian adanya penularan secara transovarian, menjadikan informasi kepada masyarakat bahwa di tiap stadium *Aedes spp* mengandung virus *Dengue*, sehingga pemberantasan vektor DBD tidak cukup dengan membasmi nyamuk dewasa *Aedes spp* saja, seperti cara pengasapan (insektisida), tetapi juga pada semua stadium khususnya stadium larva, misalnya dengan larvasida dan lain-lain sebagainya.

5.3. Kendala Penelitian

5.3.1. Keterbatasan dana penelitian. Untuk melengkapi prasarana dan sarana terselenggara penelitian serotipe virus *Dengue* ini, dibutuhkan biaya yang mahal.

5.3.2. Tidak semua respons masyarakat sebagai objek penelitian menyambut positif terhadap pelaksanaan penelitian ini dalam hal mendapatkan sampel penelitian.

5.3.3. Menyesuaikan prasarana dan sarana yang dimiliki, penelitian ini mengerjakan sampel penelitian berupa nyamuk *Aedes spp* yang di dapat dari wilayah penelitian, tidak bisa langsung segera diteliti di laboratorium, tetapi harus ditangkap dahulu dari telur atau larva nyamuk *Aedes spp* sampai waktu yang relatif lama menyesuaikan kemampuan laboratorium untuk melaksanakannya. Hal ini menjawab : Sampai saat ini belum

pernah ada atau sedikit sekali laporan penelitian serotipe virus *Dengue* yang menggunakan sampel nyamuk *Aedes spp* segar, selalu menggunakan nyamuk *Aedes spp* tangkar dari telur/larva atau dari serum penderita DBD.

5.4. Keterbatasan Penelitian

- 5.4.1.** Keterbatasan dana yang dimiliki peneliti.
- 5.4.2.** Keterbatasan waktu yang dimiliki peneliti. Penelitian serotipe virus *Dengue* ini diselesaikan dalam waktu yang cukup lama.
- 5.4.3.** Kemampuan penelitian, belum dapat meneliti serotipe virus *Dengue* dengan menggunakan sampel nyamuk *Aedes spp* segar.
- 5.4.4.** Yang diteliti oleh peneliti hanyalah distribusi serotipe virus *Dengue* di daerah endemis DBD dan tingkat endemisitas DBD di Kota Semarang. Peneliti belum mampu untuk meneliti masalah yang lebih luas lagi.

VI. KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

Dari paparan pembahasan penelitian diatas, maka dapat disimpulkan :

- 6.1.1.** Tidak ada hubungan antara distribusi serotipe virus *Dengue* dari isolat nyamuk *Aedes spp* dengan tingkat endemisitas DBD.
- 6.1.2.** Tidak ada hubungan antara frekuensi serotipe virus *Dengue* dengan tingkat endemisitas DBD.
- 6.1.3.** Tidak ada hubungan antara serotipe virus *Dengue* tertentu (*DEN-1/DEN-2/DEN-3/DEN-4*) dari isolat nyamuk *Aedes spp* dengan tingkat endemisitas DBD.

6.2. Saran

Dengan hasil penelitian yang terpapar diatas, maka :

- 6.2.1** Sesuai dengan manfaat penelitian ini aplikasinya bagi masyarakat, dianjurkan kepada instansi yang berkepentingan untuk melaksanakan penyuluhan yang lebih intensif dan efisien kepada masyarakat dalam hal pengendalian vektor penyakit DBD dan pencegahan penyakit DBD.
- 6.2.2** Diharapkan dilakukan penelitian yang lebih luas lagi maknanya seperti "Hubungan Antara Distribusi Serotipe Virus *Dengue* Dari Isolat Nyamuk *Aedes spp* Dengan Tingkat Keparahan Demam Berdarah *Dengue*" dengan menggunakan jumlah sampel yang lebih besar dan kesiapan dana penelitian yang cukup.
- 6.2.3** Diharapkan dilakukan penelitian untuk membuktikan adanya penularan infeksi DBD secara transovarian pada vektor penyakitnya yaitu nyamuk *Aedes spp* jantan seperti "Analisis

serotipe virus *Dengue* pada nyamuk *Aedes spp* jantan di daerah endemis penyakit DBD sebagai dasar pengendalian vektor penyakit DBD". Juga dipertanyakan sampai sejauh mana atau sampai generasi ke berapa transovarian ini akan berlanjut.

KEPUSTAKAAN

- Adimidjaja T K, Wahono T D, Kristina, Isminah, Wulandari L, 2005. Demam Berdarah Dengue. Kajian Masalah Kesehatan. Litbang Depkes. Juni.
- Ahmad R, et al, 1997. Detection of *Dengue* Virus from field *A aegypti* and *A albopictus* adults and larvae. Kuala Lumpur. Malaysia.
- Armstrong, et al, 2003. Efficiency of *Dengue-2* Virus Strains to Infect and Disseminate in *A aegypti*. San Antonio, Texas.
- Departemen Kesehatan RI, 2004. www.depkes.go.id. Dirjen PPM-PL Depkes. Kebijakan Program P2DBD dan Situasi Terkini DBD di Indonesia.
- Dinata A, 2005. Tanaman Sebagai Pengusir Nyamuk. Staf Loka Litbang Pemberantasan Penyakit Bersumber Binatang (P₂B₂) Ciamis, Balitbang Kesehatan Depkes. Juni.
- Dinas Kesehatan Kota Semarang, 2004. Profil Kesehatan Kota Semarang Tahun 2004.
- Dinas Kesehatan Propinsi Jawa Tengah, 2003. Data Program DBD di Jawa Tengah Tahun 2003.
- Djunaidi D, 2006. Demam Berdarah *Dengue*. Malang
- Elwood J M, 1998. Critical Appraisal of Epidemiological Studies and Clinical Trials. Oxford University Press. New York.
- Gandahusada S R H, Ilahude H D, Pribadi W, 1998. Parasitologi Kedokteran. ed 3. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta : p 235-250.
- Gibbons R V, 2002. Dengue : an escalating problem. BMJ : 324 : p 1563-1566.
- Gubler D J, 1999. *Dengue* and *Dengue* Hemorrhagic fever.
- Hadinegoro S R, Soegijanto S, Wuryadi S, Suroso T, 1999. Tatalaksana Demam *Dengue*/Demam Berdarah *Dengue*. Jakarta : Departemen Kesehatan, p : 1-3.
- Hadi S, Yuniarti R A, 2004. Pengamatan Entomologi daerah endemis dan non endemis Demam Berdarah *Dengue* di Kabupaten Grobogan Jawa Tengah. Jurnal Kedokteran Yarsi 12 (1), p 52-58.
- Ha DQ, Thang CM, Ton T, Huang VTQ, Loan HTK. Evaluation of Comercial pathozyme. *Dengue* Ig M and Ig G test for serodiagnosis of *Dengue* virus infection.
- Hasan M I, 2002. Pokok-Pokok Materi Metodologi Penelitian Dan Aplikasinya. Ghalia Indonesia. Jakarta.

- Hernady S, Abdullah S, Widyanto A, 2003. Dosen pada Jurusan Kesehatan Lingkungan Purwokerto. Pengaruh Berbagai Konsentrasi Kebutuhan Oksigen Biologis Dalam Air Terhadap Kematian Larva *Aedes spp* Tahun 2003.
- Hoedoyo, 1993. Vektor DBD dan Upaya Penanggulangannya. Majalah Parasitologi Indonesia G (1), p 31-45.
- Isnar H, July 2 2002. *Dengue*. Emedicine Journal. volume 3. number 7
- Juffrie M, Haasnoot K, Thijs L G, 2000. *Dengue Virus Infection and Dengue Hemorrhagic Shock*. Critical Care and Shock. 3 (3), p 130-47.
- Kho L K, Wulur H, Karsono A, Thaib S, 1969. *Dengue Hemorrhagic Fever in Jakarta*. MKI, 19 : 417.
- Knox, et al, 2003. Enhanced Vector Competence of *A aegypti* (Diptera ; Culicidae) from the Torres Strait Compared with Mainland Australia for *Dengue-2* and *4* Viruses. Torres Strait. Australia.
- Lifson, Alan R, May 1996. Mosquitoes, models and *Dengue*. The Lancet, vol 347, p 1201-1202.
- Partana L, Partana J S, Thahir S, 1970. Hemorrhagic Fever-Shock Syndrome in Surabaya. Kobe J, Med Sci, 16 : 189.
- Purwanta M, 1999. *Dengue* Viruses. Kursus singkat biologi molekuler penerapan teknik *PCR* untuk diagnosis Penyakit demam berdarah. TDC Unair. Surabaya.
- Pusat Data & Informasi Perhimpunan Rumah Sakit Seluruh Indonesia (PDPERSI), 2005. Perilaku Nyamuk *Aedes aegypti*. Jakarta. Maret.
- Rantam F A, 1999. *Polymerase Chain Reaction (PCR)*. Kursus singkat biologi molekuler penerapan teknik *PCR* untuk diagnosis Penyakit demam berdarah. TDC Unair. Surabaya.
- Samsi T K, 2001. Demam Berdarah *Dengue*. Pengamatan Klinik dan Penatalaksanaan di Rumah Sakit Sumber Waras, Bagian Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Sumber Waras. Universitas Tarumanegara. Jakarta
- Santoso S, 2003. Mengatasi Berbagai Masalah Statistik dengan SPSS versi 11,5. Kelompok Gramedia, Anggota IKAPI. Jakarta.
- Sastroasmoro S, Ismael S, 2002. Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis. ed 2. CV Sagung Seto. Jakarta.
- Soedarmo S P, 1999. Masalah demam berdarah *Dengue* di Indonesia. Dalam : Hadinegoro S R, Satari H I, penyunting. Demam Berdarah *Dengue*. Jakarta : Balai Penerbit FK UI, p 1-11.
- Soedarto, 1995. Entomologi Kedokteran. ed 3. EGC. Jakarta.

- Soegijanto S, 1999. Masalah penyakit demam berdarah *Dengue* di Indonesia. Dalam : Firmansyah A, Sastroasmoro S, penyunting. Buku naskah lengkap KONIKA XI Jakarta : IDAI Pusat Jakarta, p 55-65.
- Soetjipto, 1999. Deteksi virus *Dengue* dalam serum dengan *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*. Kursus singkat biologi molekuler penerapan teknik PCR untuk diagnosis Penyakit demam berdarah. TDC Unair. Surabaya.
- Sugito R, 1990. Berbagai Aspek DBD dan Penanggulangannya. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.
- Sumanochitrapon, et al, 1998. Effect of Size and Geographic Origin of *A aegypti* on Oral infection With *Dengue-2* Virus. Bangkok. Thailand.
- Sumarmo P S, 1999. Masalah Demam Berdarah *Dengue* di Indonesia. Pelatihan bagi Pelatih dokter spesialis Anak & dokter spesialis Penyakit Dalam dalam tatalaksana Kasus DBD. Balai Penerbit FK UI. Jakarta.
- Suroso T, 1999. Epidemiological Situation of *Dengue* Haemorrhagic Fever and It's Control in Indonesia. International Seminar on *Dengue* ever/*Dengue* Haemorrhagic Fever. TDC Unair. Surabaya.
- Sutaryo, 1999. Perkembangan patogenesis demam berdarah *Dengue*. Dalam : Hadinegoro S R, Satari H I, penyunting. Demam Berdarah *Dengue*. Jakarta : Balai Penerbit FK UI, p 32-35.
- Suwasono H, 1997. Berbagai Cara Pemberantasan Larva *A aegypti*. Cermin Dunia Kedokteran No 1999. Salatiga.
- WHO, 1997. *Dengue* haemorrhagic fever. Diagnosis, treatment and control. 2nd edition. Geneva : WHO.
- Wibisono B H, Oktober 1995. Studi Epidemiologis Demam Berdarah *Dengue* pada Orang Dewasa, Medika-No 10 Tahun XXI, p : 767
- Wuryadi S, 1999. Diagnosis laboratorium infeksi virus *Dengue*. Dalam : Hadinegoro S R, Satari H I, penyunting. Demam berdarah *Dengue*. Jakarta : Balai Penerbit FK UI, p 57-60.
- Vincent, et al, 1998. Monitoring of *Dengue* Viruses in Field-Caught *A aegypti* and *A albopictus* Mosquitoes by a Type-specific Polymerase Chain Reaction and Cycle Sequencing. Singapore.
- Yamada K I, Takasaki T, 2000. Demographic features of imported *Dengue* cases serodiagnosis in Japan during 2000.

Lampiran I :

Tabel 1.1 : Situasi Kota Semarang tiga tahun terakhir dengan jumlah penduduk dan angka kesakitan DBD nya.

No	Tahun	Jumlah Penduduk	Jumlah Kasus DBD	Prevalensi
1	2002	1.350.005	607	4,5
2	2003	1.378.193	1.128	8,2
3	2004	1.399.133	1.621	11,6

Lampiran II :

Tabel 1.2 : Tingkat endemisitas DBD di Kota Semarang menurut Dinas Kesehatan Kota Semarang Tahun 2004.

No	Puskesmas	Jumlah Penduduk	Kasus	E n d e m i s i t a s		
				Tinggi	Sedang	Rendah
1	Poncol	42.466	36		8,5	
2	Miroto	33.799	41	12,1		
3	Bandarharjo	72.644	35			4,8
4	Bulu Lor	51.629	71	13,8		
5	Halmahera	36.302	30		8,3	
6	Bugangan	20.192	31	15,4		
7	Karangdoro	27.265	24		8,8	
8	Pandanaran	53.320	76	14,3		
9	Lamper Tengah	31.858	37	11,6		
10	Karangayu	27.801	38	13,7		
11	Lebdosari	35.387	62	17,5		
12	Manyarani	36.762	54	14,7		
13	Krobokan	26.960	47	17,4		
14	Ng Simongan	26.047	34	13,1		
15	Gayamsari	66.416	80	12,0		
16	Candi Lama	41.796	42	10,0		
17	Kagok	39.059	32		8,2	
18	Pegandan	59.831	84	14,0		
19	Genuk	32.245	42	13,0		
20	Bangetayu	37.078	27		7,3	
21	Tlogosari Wetan	67.260	100	14,9		
22	Tlogosari Kulon	81.295	53		6,5	
23	Kedungmundu	86.970	118	13,6		
24	Rowosari	26.330	20		7,6	
25	Ngesrep	31.776	26		8,2	
26	Padangsari	25.125	16		6,4	
27	Srondol	42.267	71	16,8		
28	Pudak Payung	14.483	24	16,6		
29	Gunung Pati	38.755	26		6,7	
30	Sekaran	21.453	4			1,9
31	Mijen	32.765	22		6,7	
32	Karang Malang	8.910	2			2,2
33	Tambak Aji	31.439	51	16,2		
34	Purwoyoso	30.669	49	16,0		
35	Ngaliyan	35.699	69	19,3		
36	Mangkang	12.774	6			4,7
37	Karang anyar	12.415	41	33,0		

Lampiran III :

Tabel 1.3 : Tingkat endemisitas tertinggi dan terendah wilayah Puskesmas endemis Kota Semarang Tahun 2004.

Puskesmas	Daerah Endemis	Jumlah Penduduk	Endemisitas
Endemis Kota Semarang		1.399.133	11,6
Karang Anyar	Tinggi	12.415	33,0
S e k a r a n	Rendah	21.453	1,9

Lampiran IV :

Tabel 1.4 : Beberapa Penelitian yang Berhubungan dengan Serotipe Virus *Dengue*.

Nama	Judul	Variabel yang diteliti	Desain	Lokasi	Hasil
Ahmad, et al, 1997	Detection of <i>Dengue</i> Virus from field <i>A aegypti</i> and <i>A albopictus</i> adults and larvae	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>A aegypti</i> betina dewasa ▪ <i>A albopictus</i> betina dewasa ▪ <i>A aegypti</i> larva ▪ <i>A albopictus</i> larva 	Cross Sectional	Malaysia	Dari 354 <i>A aegypti</i> yang diperiksa ada 22 betina dan 3 jantan yang positif mengandung virus <i>Dengue</i> , Dari 5.508 <i>A albopictus</i> yang diperiksa ada 330 betina dan 65 jantan yang positif mengandung virus <i>Dengue</i> , dan Dari seluruh larva yang diperiksa ada 80 % positif mengandung virus <i>Dengue</i>
Sumanochit rapon, et al, 1998	Effect of Size and Geographic Origin of <i>A aegypti</i> on Oral Infection With <i>Dengue-2</i> Virus	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ukuran nyamuk <i>A aegypti</i> ▪ Geografi nyamuk <i>A aegypti</i> ▪ Efek dari gigitan nyamuk <i>A aegypti</i> ▪ Kuantitas makanan nyamuk <i>A aegypti</i> 	Kasus Kontrol	Bangkok Thailand	Geografi dan ukuran nyamuk <i>A aegypti</i> berpengaruh pada penularan virus <i>Dengue</i>

<p>Vincent, et al, 1998</p>	<p>Monitoring of <i>Dengue</i> Viruses in Field-Caught <i>A aegypti</i> and <i>A albopictus</i> Mosquitoes by a Type-Specific <i>Polymerase Chain Reaction</i> and Cycle Sequencing</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nyamuk betina dewasa <i>A aegypti</i> dan <i>A albopictus</i> infectious ▪ Geografi nyamuk <i>A aegypti</i> 	<p>Kasus Kontrol</p>	<p>Singapore</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Nyamuk betina A aegypti</i> lebih berpengaruh dibanding nyamuk <i>A albopictus</i> dalam menularkan virus <i>Dengue</i> ▪ Daerah penularan infeksi DBD berhubungan dengan domisili penderita DBD. ▪ Dan <i>spesies Aedes</i> menunjukkan rata-rata minimum infeksi 57,6 dan 50 per 1000 nyamuk
<p>Armstrong, et al, 2003</p>	<p>Efficiency of <i>Dengue</i> Serotype 2 Virus Strains to Infect and Disseminate in <i>A aegypti</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Koloni nyamuk <i>A aegypti</i> ▪ Perkembangan virus dalam penginfeksian <ul style="list-style-type: none"> ▪ Percobaan virus <i>Dengue</i> ▪ Kuantitas virus dalam nyamuk <i>A aegypti</i> 	<p>Kasus Kontrol</p>	<p>San Antonio, Texas</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Penyebaran infeksi dalam nyamuk dari Texas adalah 27% dari genotipe tipe Asia dan 9% dari genotipe tipe Amerika ; ▪ Dan <i>A aegypti</i> cenderung lebih peka untuk terinfeksi serotipe virus <i>DEN-2</i> dari genotipe tipe Asia daripada genotipe tipe Amerika

Knox, et al, 2003	Enhanced Vector Competence of <i>A aegypti</i> (<i>Diptera</i> ; <i>Culicidae</i>) from the Torres Strait Compared with Mainland Australia for <i>Dengue 2</i> and <i>4</i> Viruses	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nyamuk <i>A aegypti</i> di Torres Strait dan di Mainland ▪ Serotipe virus <i>DEN-1, DEN-2, dan DEN-3, serta DEN-4</i> ▪ Infeksi karena virus <i>Dengue</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inkubasi serotipe virus <i>DEN-2</i> dan <i>DEN-4</i> ▪ Geografi nyamuk <i>A aegypti</i> ▪ Rata-rata perpindahan, tubuh, leher dan saliva dari nyamuk <i>A aegypti</i> 	Kasus Kontrol	Torres Strait. Australia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kemampuan <i>A aegypti</i> dalam frekuensi penularan serotipe virus <i>DEN-2</i> dan <i>DEN-4</i> di Torres Strait lebih cepat dan mampu untuk menularkan <i>DEN-2</i> daripada di Mainland. ▪ Dan Torres Strait lebih potensial untuk menerima penularan DBD daripada Mainland
-------------------	---	--	---------------	--------------------------	--

Lampiran V :

Tabel 2.1 : Lima Kota besar di Jawa Tengah dengan jumlah penduduk yang terbanyak dan angka kesakitan DBD tertinggi Tahun 2003.

No	D a e r a h	Jumlah Penduduk	Jumlah Kasus
1	Kabupaten Tegal	1.906.352	747
2	Kabupaten Brebes	1.695.163	292
3	Kabupaten Banyumas	1.480.878	96
4	Kota Semarang	1.378.193	1128
5	Kabupaten Grobogan	1.311.223	578

Lampiran VI :

Tabel 2.2 : Lima Kota besar di Jawa Tengah dengan jumlah penduduk yang terbanyak dan angka kesakitan DBD tertinggi Tahun 2004.

No	D a e r a h	Jumlah Penduduk	Jumlah Kasus
1	Kabupaten Brebes	1.784.094	339
2	Kabupaten Cilacap	1.654.971	73
3	Kabupaten Banyumas	1.514.105	176
4	Kabupaten Tegal	1.446.284	533
5	Kota Semarang	1.399.133	1621

Lampiran VII :

Tabel 2.3 :Angka Kesakitan (RI) DBD di Indonesia per 100.000 penduduk.

No	Periode	Jumlah Kasus DBD	Angka Kesakitan
1	1968	58	0,05
2	1969	167	0,14
3	1970	477	0,40
4	1971	267	0,22
5	1972	1.400	1,14
6	1973	10.189	8,14
7	1974	4.586	3,57
8	1975	4.548	3,47
9	1976	4.548	3,38
10	1977	7.826	5,69
11	1978	6.989	4,96
12	1979	3.422	2,37
13	1980	5.007	3,39
14	1981	5.978	3,96
15	1982	5.451	3,53
16	1983	13.668	8,65
17	1984	12.710	7,86
18	1985	13.588	8,14
19	1986	162.529	9,79
20	1987	23.864	13,50
21	1988	57.573	27,09
22	1989	10.362	6,09
23	1990	22.807	12,70
24	1991	21.120	11,56
25	1992	17.620	9,45
26	1993	17.148	9,17
27	1994	18.783	9,72
28	1995	35.102	18,50
29	1996	45.548	23,22
30	1997	30.730	14,90
31	1998	72.133	35,19
32	1999	21.134	10,17
33	2000	33.443	15,99
34	2001	45.904	21,66
35	2002	40.377	19,24
36	2003	50.131	23,87
37	2004	26.015	

Lampiran VIII :

Tabel 2.4 : Perbandingan jumlah penderita DBD di Kota Semarang dan Propinsi Jawa Tengah.

No	Tahun	Kota Semarang	Jawa Tengah	Persentase
1	2000	1.428	6.204	23,0
2	2001	970	7.779	12,5
3	2002	607	6.483	9,4
4	2003	1.128	8.670	13,0
5	2004	1.621	9.000	18,0
6	2005	1.717	4.092	42,0

Lampiran IX :

Tabel 3.1 : Rancangan Penelitian *Cross Sectional*.

Serotipe virus <i>Dengue</i>	Tingkat Endemisitas		J u m l a h
	Tinggi	Rendah	
<i>DEN-1</i>	A ; E ₁₋₁	b ; E ₁₋₂	a + b
<i>DEN-2</i>	C ; E ₂₋₁	d ; E ₂₋₂	c + d
<i>DEN-3</i>	E ; E ₃₋₁	f ; E ₃₋₂	e + f
<i>DEN-4</i>	G ; E ₄₋₁	h ; E ₄₋₂	g + h
J u m l a h	a + c + e + g	b + d + f + h	a + b + c + d + e + f + g + h

a = Nilai serotipe virus *DEN-1* di wilayah Puskesmas endemis tinggi

b = Nilai serotipe virus *DEN-1* di wilayah Puskesmas endemis rendah

c = Nilai serotipe virus *DEN-2* di wilayah Puskesmas endemis tinggi

d = Nilai serotipe virus *DEN-2* di wilayah Puskesmas endemis rendah

e = Nilai serotipe virus *DEN-3* di wilayah Puskesmas endemis tinggi

f = Nilai serotipe virus *DEN-3* di wilayah Puskesmas endemis rendah

g = Nilai serotipe virus *DEN-4* di wilayah Puskesmas endemis tinggi

h = Nilai serotipe virus *DEN-4* di wilayah Puskesmas endemis rendah

$$E_{1-1} = \{(a + b)(a + c + e + g)\}/(a + b + c + d + e + f + g)$$

$$E_{1-2} = \{(a + b)(b + d + f + h)\}/(a + b + c + d + e + f + g)$$

$$E_{2-1} = \{(c + d)(a + c + e + g)\}/(a + b + c + d + e + f + g)$$

$$E_{2-2} = \{(c + d)(b + d + f + h)\}/(a + b + c + d + e + f + g)$$

$$E_{3-1} = \{(e + f)(a + c + e + g)\}/(a + b + c + d + e + f + g)$$

$$E_{3-2} = \{(e + f)(b + d + f + h)\}/(a + b + c + d + e + f + g)$$

$$E_{4-1} = \{(g + h)(a + c + e + g)\}/(a + b + c + d + e + f + g)$$

$$E_{4-2} = \{(g + h)(b + d + f + h)\}/(a + b + c + d + e + f + g)$$

Lampiran X :

Tabel 3.3 : Jadwal Pelaksanaan

Kegiatan	Bulan					
	I	II	III	IV	V	VI
Perijinan	■					
Perburuan nyamuk		■				
RNA Ekstraksi			■	■		
Running <i>PCR</i>					■	
Penyusunan Laporan						■

Lampiran XI :

Tabel 5.3 : Tabel harga-harga Kritis *Chi-SquarE*

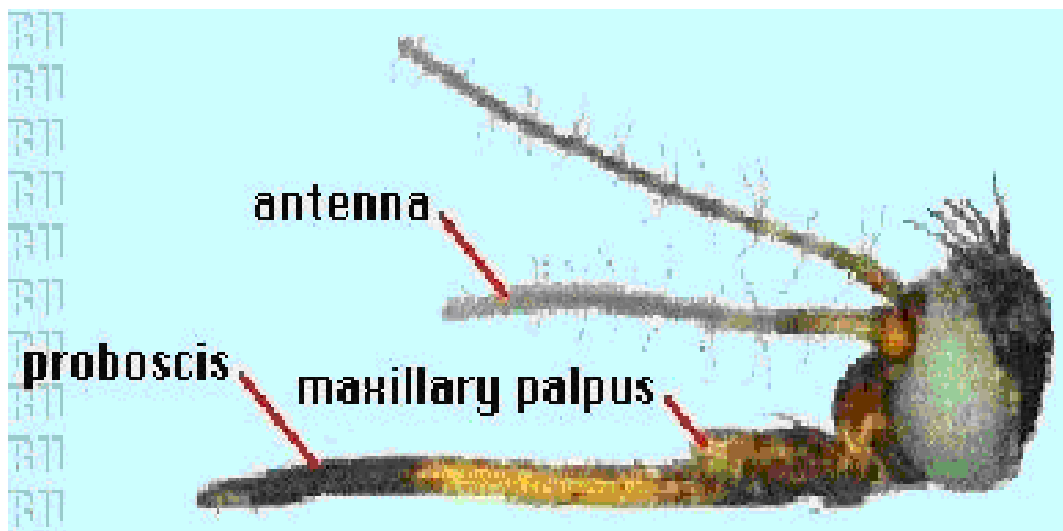
<i>Df</i>	Kemungkinan di bawah H_0 bahwa $X^2 \geq \text{Chi-Squar}$							
	.99	.90	.50	.20	.10	.05	.02	.01
1	.00016	.016	.46	1.64	2.71	3.84	5.41	6.64
2	.02	.21	1.39	3.23	4.60	5.99	7.82	9.21
3	.12	.58	2.37	4.64	6.25	7.82	9.84	11.34
4	.30	1.06	3.36	5.99	7.78	9.49	11.67	13.28
5	.55	1.61	4.35	7.29	9.24	11.07	13.39	15.09
6	.87	2.20	5.35	8.56	10.64	12.59	15.03	16.81
7	1.24	2.83	6.35	9.80	12.02	14.07	16.62	18.48
8	1.65	3.49	7.34	11.03	13.36	15.51	18.17	20.09
9	2.09	4.17	8.34	12.24	14.68	16.93	19.68	21.67
10	2.56	4.86	9.34	13.44	15.99	18.31	21.16	23.21
11	3.05	5.58	10.34	14.63	17.28	19.68	22.62	24.72
12	3.57	6.30	11.34	15.81	18.55	21.03	24.05	26.22
13	4.11	7.04	12.34	16.98	19.81	22.36	27.69	27.69
14	4.66	7.79	13.34	18.15	21.06	23.68	29.14	29.14
15	5.23	8.55	14.34	19.31	22.31	25.00	30.88	30.58
16	5.81	9.31	15.34	20.46	23.54	26.30	32.00	32.00
17	6.41	10.08	16.34	21.62	24.77	27.59	33.41	33.41
18	7.02	10.86	17.34	22.76	25.99	28.87	34.80	34.80
19	7.63	11.65	18.34	23.90	27.20	30.14	36.19	36.19
20	8.26	12.44	19.34	24.04	28.41	31.41	37.57	37.57

Lampiran XII :



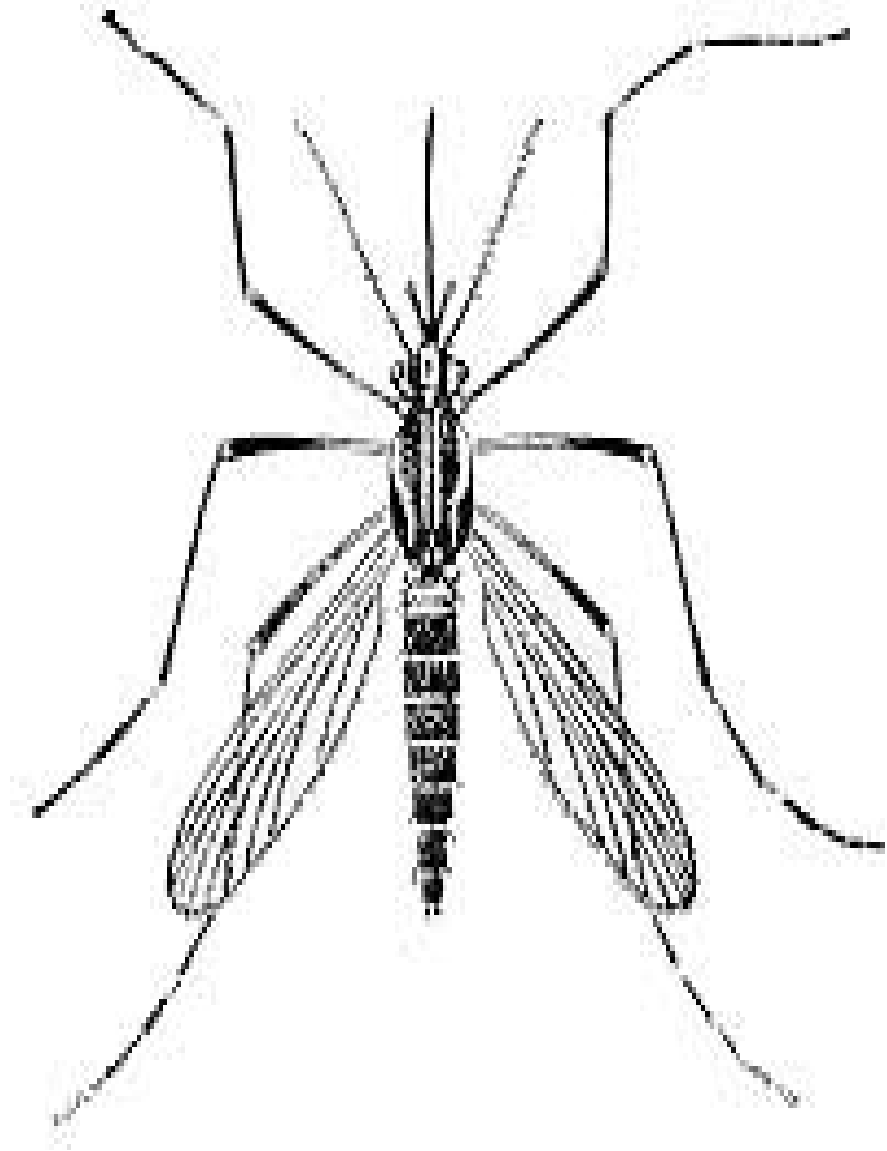
Gambar 1 : Nyamuk *A aegypti*

Lampiran XIII :



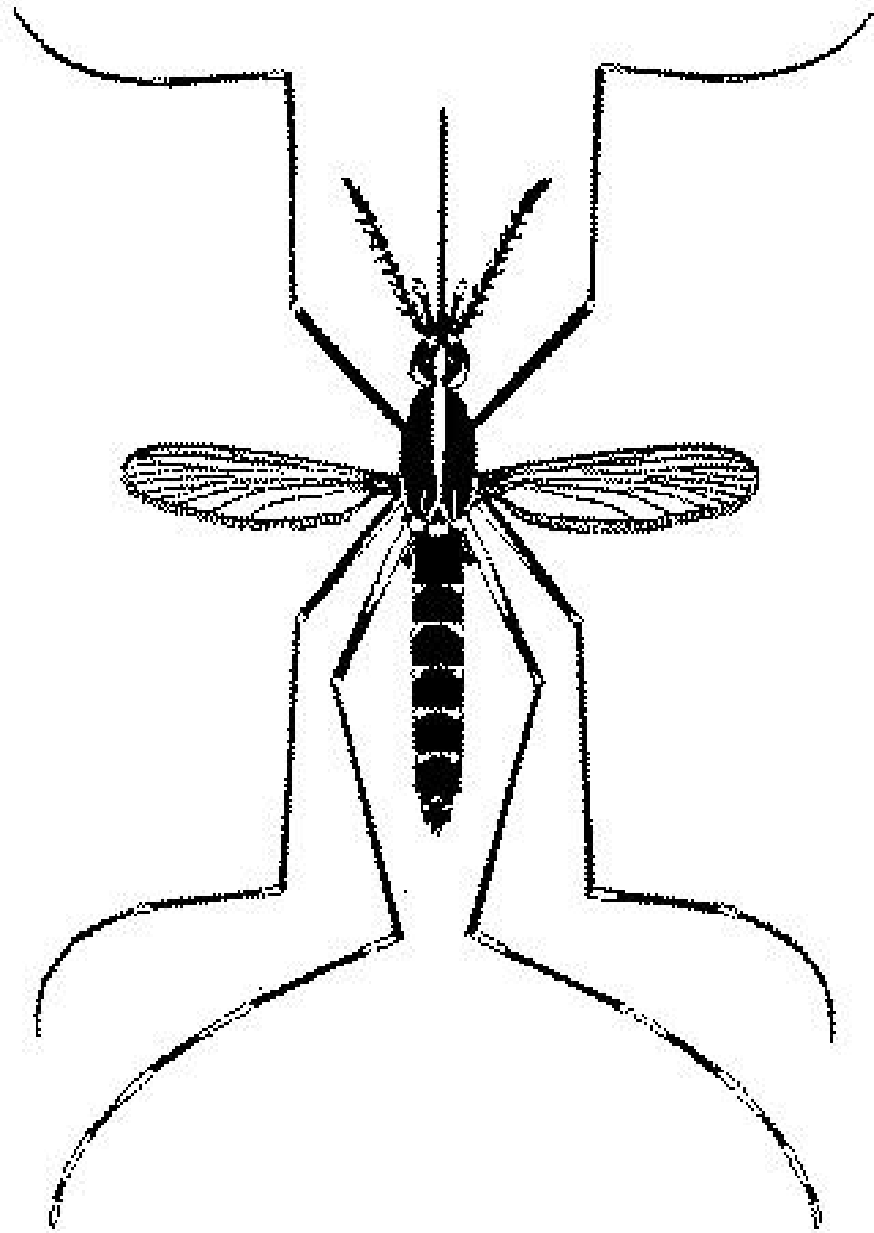
Gambar 2 : Kepala nyamuk *A aegypti* betina

Lampiran XIV :



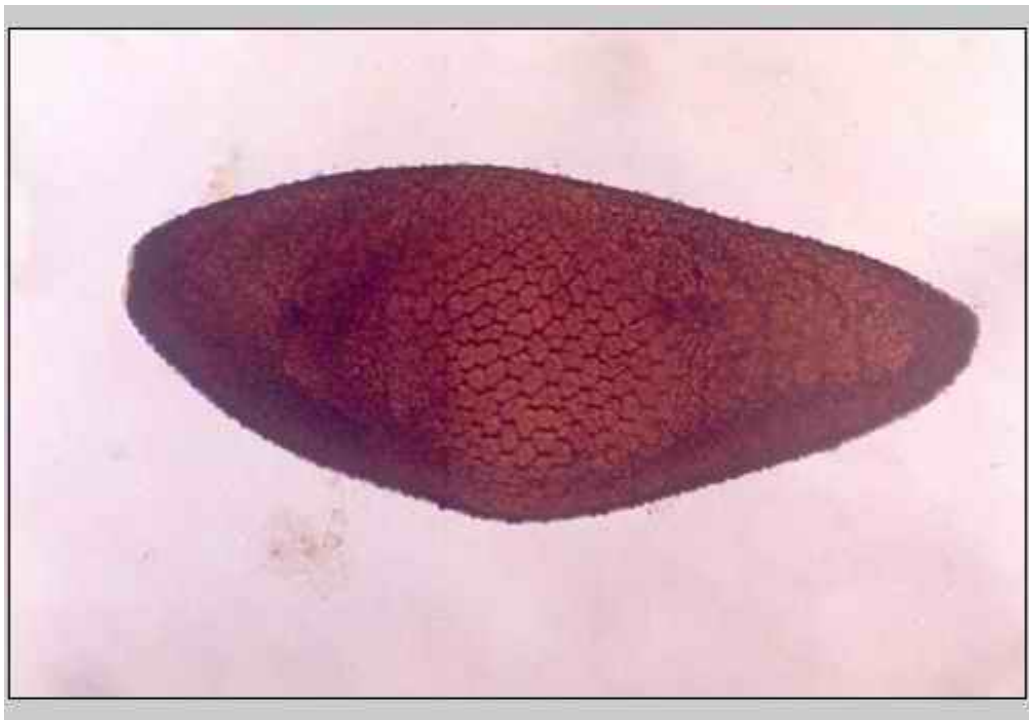
Gambar 3 : *A aegypti*

Lampiran XV :



Gambar 4 : *A albopictus*

Lampiran XVI :



Gambar 5 : Telur *A aegypti*

Lampiran XVII :



© 2000 Richard C. Russell

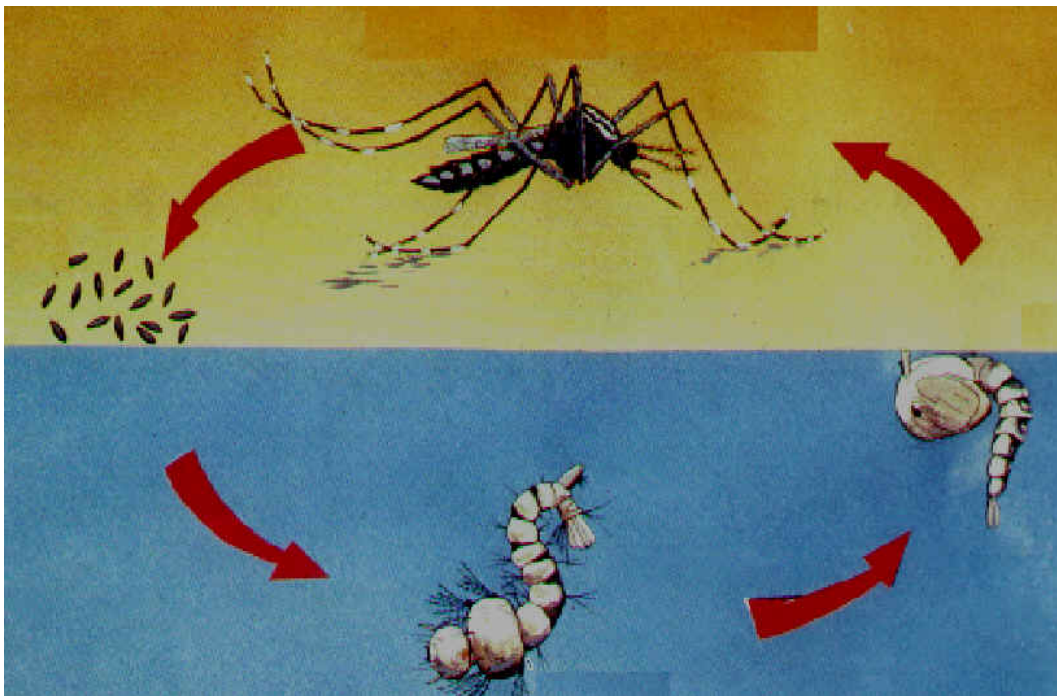
Gambar 6 : Larva *A aegypti*

Lampiran XVIII :



Gambar 7 : Pupa *A aegypti*

Lampiran XIX :



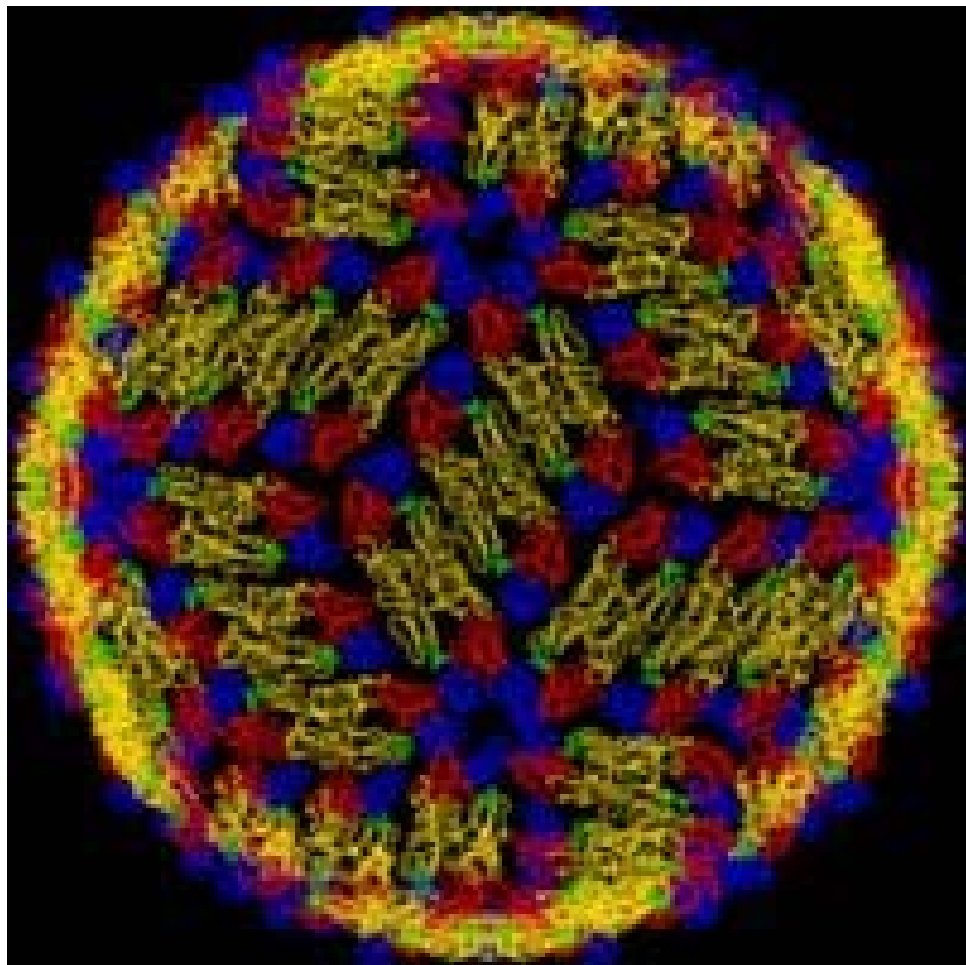
Gambar 8 : Siklus hidup nyamuk *A aegypti*
(Metamorfose Sempurna)

Lampiran XX :



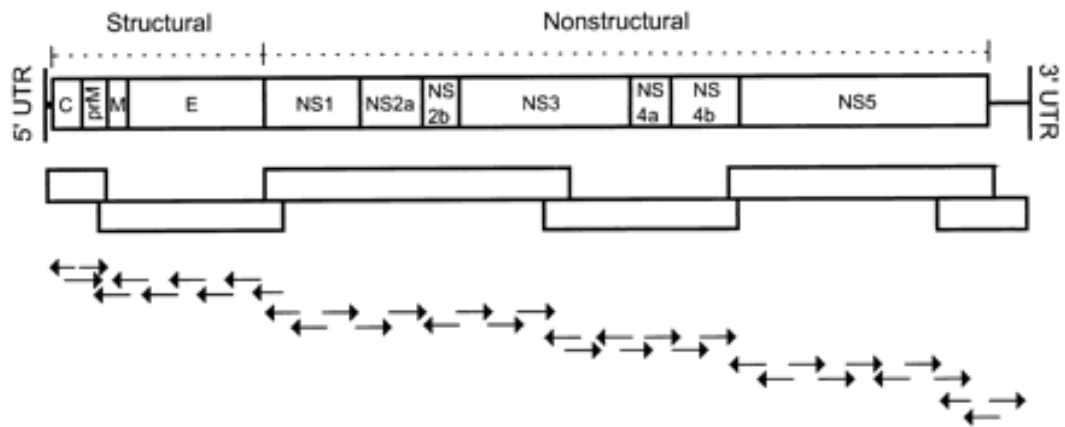
Gambar 9 : Virus *Dengue* 1

Lampiran XXI :



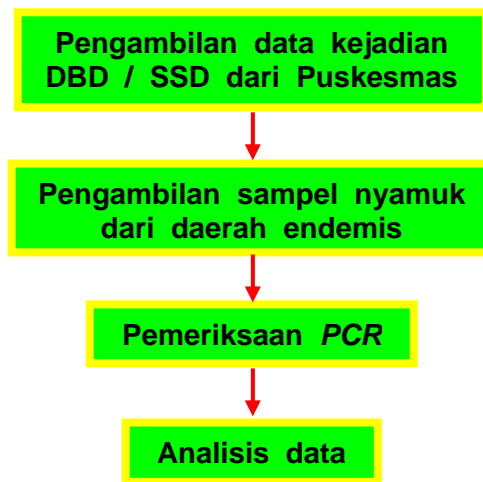
Gambar 10 : *Virus Dengue 2*

Lampiran XXII :



Gambar 11 : Bagan virus *Dengue*

Lampiran XXIII :



Bagan 3.1 : Alur Penelitian

Lampiran XXIV :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-3

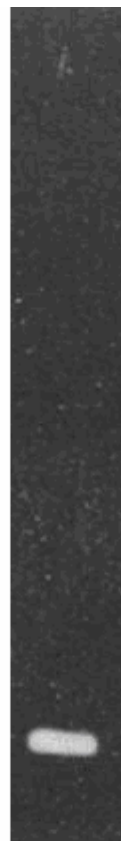


Bagan 4.1 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Karanganyar I

Lampiran XXV :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-2



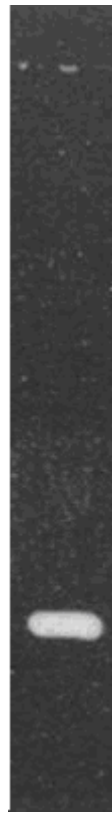
119

Bagan 4.2 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Karanganyar II

Lampiran XXVI :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-3



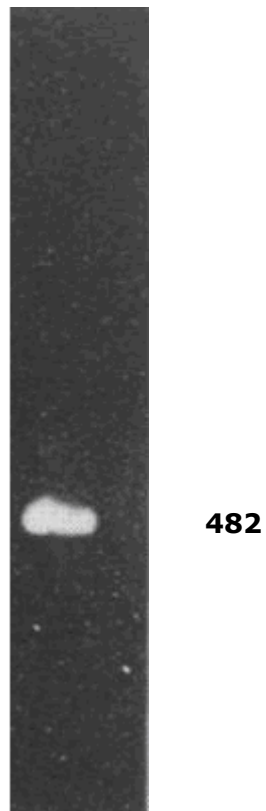
290

Bagan 4.3 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Karanganyar III

Lampiran XXVII :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-1



Bagan 4.4 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Karanganyar IV

Lampiran XXVIII :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-3



290

Bagan 4.5 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Karanganyar V

Lampiran XXIX :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-2

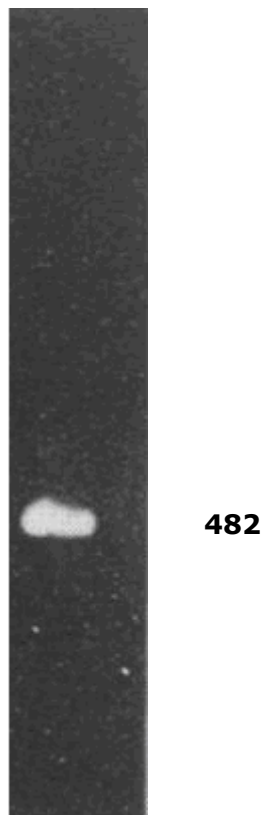


Bagan 4.6 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Ngaliyan I

Lampiran XXX :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-1



Bagan 4.7 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Ngaliyan II

Lampiran XXXI :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-4



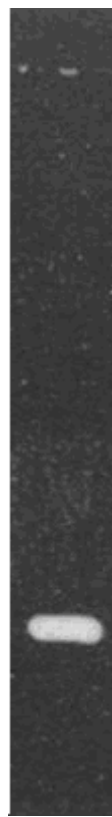
392

Bagan 4.8 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Ngaliyan III

Lampiran XXXII :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-3



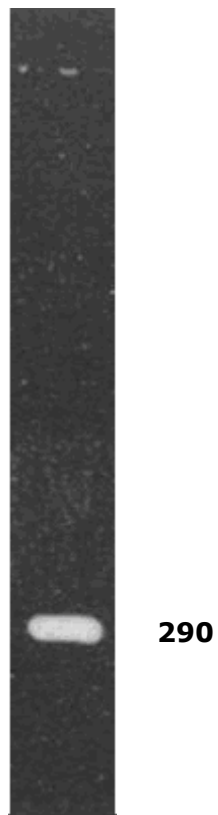
290

Bagan 4.9 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Ngaliyan IV

Lampiran XXXIII :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-3

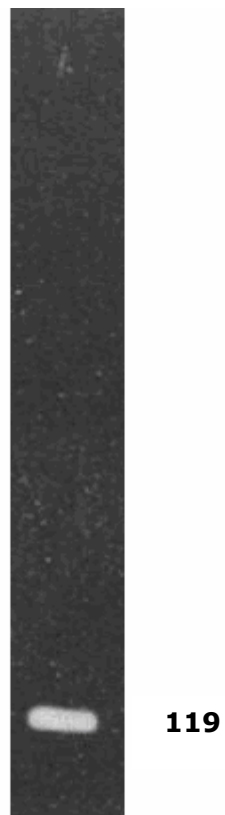


Bagan 4.10 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Bugangan I

Lampiran XXXIV :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-2

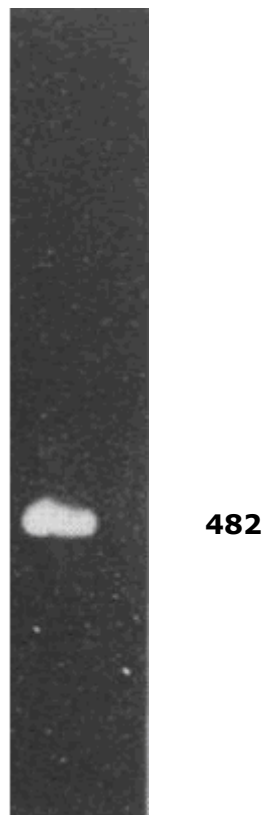


Bagan 4.11 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Bugangan II

Lampiran XXXV :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-1

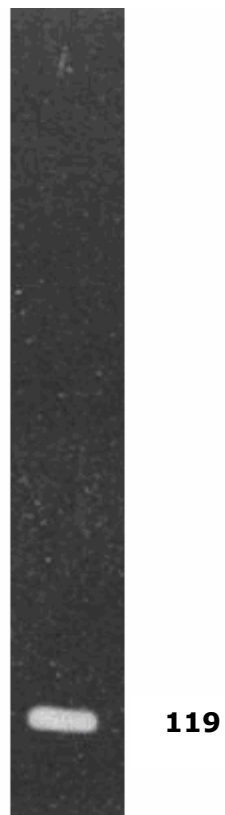


Bagan 4.12 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Bugangan III

Lampiran XXXVI :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-2

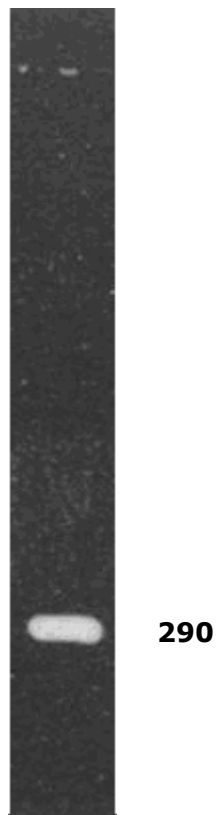


Bagan 4.13 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Miroto I

Lampiran XXXVII :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-3



Bagan 4.14 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Miroto II

Lampiran XXXVIII :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-2



Bagan 4.15 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Miroto III

Lampiran XXXIX :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-3



Bagan 4.16 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Sekaran I

Lampiran XL :

PCR product in Agarose Gel 4%



Bagan 4.17 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Sekaran II

Lampiran XLI :

PCR product in Agarose Gel 4%

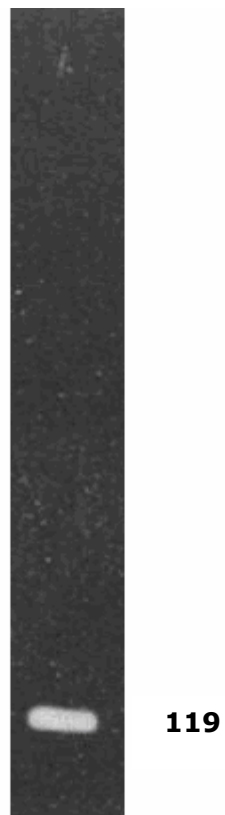


Bagan 4.18 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Sekaran III

Lampiran XLII :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-2



Bagan 4.19 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Sekaran IV

Lampiran XLIII :

PCR product in Agarose Gel 4%



Bagan 4.20 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Sekaran V

Lampiran XLIV :

PCR product in Agarose Gel 4%



Bagan 4.21 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah
Puskesmas Karang Malang I

Lampiran XLV :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-3



290

Bagan 4.22 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Karang Malang II

Lampiran XLVI :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-4



392

Bagan 4.23 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Karang Malang III

Lampiran XLVII :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-3

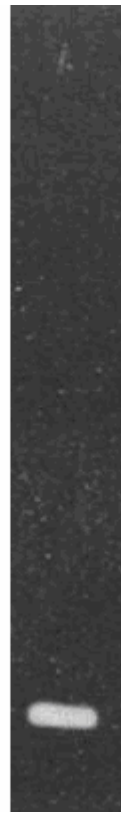


Bagan 4.24 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Karang Malang IV

Lampiran XLVIII :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-2



119

Bagan 4.25 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Mangkang I

Lampiran XLIX :

PCR product in Agarose Gel 4%

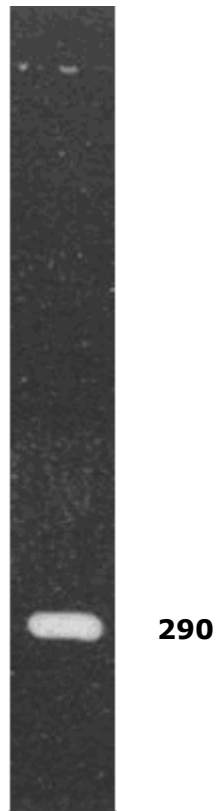


Bagan 4.26 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Mangkang II

Lampiran L :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-3

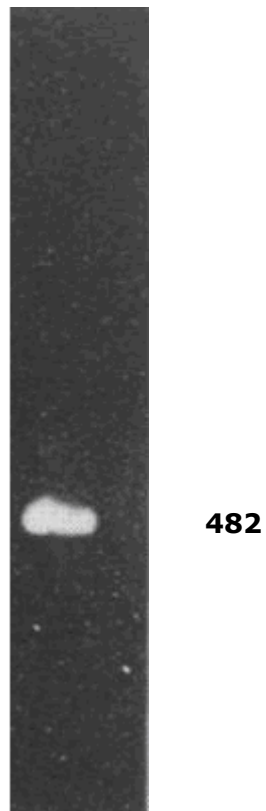


Bagan 4.27 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Mangkang III

Lampiran LI :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-1



Bagan 4.28 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Bandarharjo I

Lampiran LII :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-2



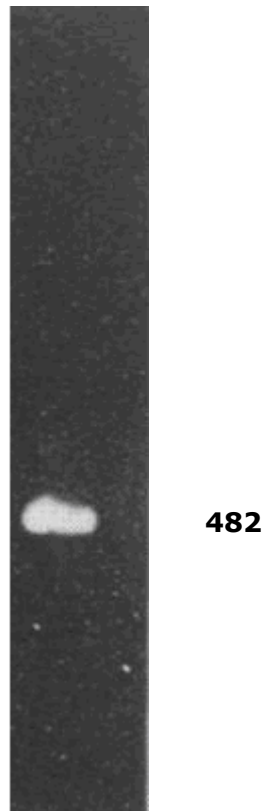
119

Bagan 4.29 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Bandarharjo II

Lampiran LIII :

PCR product in Agarose Gel 4%

DEN-1



Bagan 4.30 : Serotipe virus *Dengue* di Wilayah Puskesmas Bandarharjo III

