

Kajian Pustaka: Bakteri *Wolbachia* sebagai Pengendali Vektor Nyamuk Demam Berdarah (*Aedes Aegypti*)

(*WOLBACHIA BACTERIA AS A VECTOR CONTROL FOR DENGUE FEVER
MOSQUITOES (AEDES AEGYPTI): A LITERATURE REVIEW*)

Anak Agung Gede Agung Ananta Kusuma¹, Wafiq Annisa^{1*}, Angel Novelyn Leonard¹,
Afrilia Wulandari¹, I Made Gede Wijaya Kusuma¹, Wayan Yogiana¹,
I Wayan Batan²

¹Mahasiswa Profesi Dokter Hewan,

²Laboratorium Diagnosis Klinik, Patologi Klinik, dan Radiologi Veteriner,
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana,
Jl. Sudirman, Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia, 80234;

Telp/Fax: (0361) 223791

*Email: wafiqannisa1507@gmail.com

ABSTRAK

Nyamuk *Aedes aegypti* merupakan vektor utama penyakit demam berdarah dengue (DBD). Sekitar 40% populasi dunia berisiko tertular DBD, dengan perkiraan 400 juta infeksi per tahun. Nyamuk *A. aegypti* adalah nyamuk dari filum *arthropoda*, kelas *insecta*, ordo *diptera*, famili *Culicidae*, genus *Aedes*, dan subgenus *Stegomyia*. *Wolbachia* berasal dari filum *Pseudomonadota*, kelas *Alphaproteobacteria*, ordo *Rickettsiales*, dan famili *Ehrlichiaeae*. Bakteri ini memiliki dua membran sel, bersifat intraseluler, dan berada di dalam vakuola ovarium dan testis inang. Demam berdarah dengue adalah penyakit infeksi akut yang diakibatkan oleh virus dengue. Penyakit ini dapat terjangkit akibat dari gigitan nyamuk *A. aegypti* dan *A. albopictus* betina yang dalam tubuhnya terdapat virus dengue. *Wolbachia* hanya menginfeksi arthropoda dan beberapa nematoda serta tidak pernah ditemukan pada vertebrata. Galur *Wolbachia* pada supergrup A dan B hanya menginfeksi serangga. *Wolbachia* tidak menghasilkan spora atau mengandung plasmid. Ada beberapa tipe (*strain*) *Wolbachia* yang berbeda, biasanya berasosiasi dengan satu spesies inang. Bakteri *Wolbachia* di dalam sel *A. aegypti* dapat menyebabkan virus dengue pada nyamuk tidak berkembang sehingga tidak mampu menularkan penyakit DBD ke manusia yang terkena gigitan nyamuk *A. aegypti*. Dalam beberapa dekade terakhir, *screening* spesies serangga menggunakan amplifikasi *Polymerase Chain Reaction* dan pengurutan DNA telah mengungkapkan bahwa *Wolbachia* diperkirakan menginfeksi antara 20-76% spesies serangga di seluruh dunia. Pelepasan nyamuk yang telah mengandung *Wolbachia* di beberapa negara menunjukkan penurunan kasus DBD 69-96%, tetapi di negara Singapura tidak terjadi penurunan kasus DBD sejak pelepasan nyamuk *Wolbachia* dari 2016-2022.

Kata-kata kunci: *Aedes aegypti*; demam berdarah dengue; *Wolbachia*

ABSTRACT

Aedes aegypti mosquito is the main vector of dengue fever. Approximately 40% of the world's population is at risk of contracting dengue fever, with an estimated 400 million infections per year. The *A. aegypti* mosquito is a mosquito from the phylum *Anthropoda*, class *Insecta*, order *Diptera*, family *Culicidae*, genus *Aedes*, and subgenus *Stegomyia*. *Wolbachia* comes from the phylum *Pseudomonadota*, class *Alphaproteobacteria*, order *Rickettsiales*, and family *Ehrlichiaeae*. This bacterium has two cell membranes, is intracellular, and the bacteria reside in the vacuoles of the host's ovaries and testes. Dengue fever is an acute infectious disease caused by the dengue virus. This disease can be contracted due to the bite of female *A. aegypti* and *A. albopictus* mosquitoes which contain the dengue fever virus in their bodies. *Wolbachia* infects only arthropods and some nematodes and is never

found in vertebrates. *Wolbachia* strains in supergroups A and B infect only insects. *Wolbachia* does not produce spores or contain plasmids. There are several different types (strains) of *Wolbachia*, usually associated with a single host species. *Wolbachia* bacteria in *A. aegypti* cells can stop the development of dengue fever virus in mosquitoes which made them unable to transmit dengue fever to humans who are bitten by *A. aegypti* mosquitoes. In recent decades, examination of insect species using Polymerase Chain Reaction amplification and DNA sequencing has revealed that *Wolbachia* is estimated to infect between 20-76% of insect species worldwide. The release of mosquitoes containing *Wolbachia* in several countries has shown a reduction in dengue cases of 69-96%, but in Singapore there has been no decrease in dengue cases since the release of *Wolbachia* mosquitoes from 2016-2022.

Keywords: *Aedes aegypti*; dengue fever, *Wolbachia*

PENDAHULUAN

Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah penyakit yang disebabkan oleh virus dengue (Irfandi, 2019). Virus dengue ditransmisikan kepada manusia melalui perantara vektor yaitu nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Penyakit ini dapat terjadi sepanjang tahun dan meningkat seiring dengan datangnya musim penghujan. Penyakit DBD dapat menimbulkan mortalitas yang cukup tinggi terutama di negara-negara beriklim tropis, karena termasuk salah satu faktor yang mendukung perkembangbiakan nyamuk *Aedes sp.* Selaku vektor penyakit DBD (Algamdi *et al.*, 2023).

Nyamuk merupakan vektor yang mempunyai peran penting di dunia medis di seluruh dunia karena berperan sebagai penular berbagai penyakit, seperti malaria, filaria, demam berdarah, chikungunya, dan *Japanese encephalitis* (Mohanty *et al.*, 2019). Dengue adalah penyakit akut yang ditularkan oleh nyamuk. Sindrom akut penyakit virus ini disebabkan oleh salah satu dari empat serotipe virus dengue. Nyamuk *A. aegypti* merupakan vektor utama penyakit demam berdarah dengue. Sekitar 40% populasi dunia berisiko tertular demam berdarah dengue, dengan perkiraan 400 juta infeksi per tahun yang mengakibatkan 50-100 juta kasus klinis dan 3,6 juta yang dirawat inap (Pinto *et al.*, 2021).

World Mosquito Program (WMP) merupakan suatu organisasi yang melakukan penelitian internasional yakni mengkaji tentang penyebaran nyamuk *A. aegypti* yang terinfeksi *Wolbachia*. Munculnya resistensi insektisida dan upaya pengembangan vaksin yang efektif telah mendorong para ilmuwan untuk mengembangkan alat alternatif untuk memerangi penyakit yang ditularkan melalui vektor (Mohanty *et al.*, 2019). Saat ini telah muncul sebuah teknologi menjanjikan yang dapat berperan besar dalam pengendalian penyakit demam berdarah, hal ini tergantung pada perkembangan nyamuk yang mempunyai kemampuan melawan dan mencegah penyebaran virus. Teknik pengendalian ini didasarkan pada penggunaan bakteri *Wolbachia* yang mempunyai kemampuan menghambat virus dengue di

dalam tubuh inangnya. Nyamuk yang terinfeksi bakteri *Wolbachia* dipelihara di laboratorium dan kemudian dilepaskan ke lokasi mereka kawin dengan populasi nyamuk liar. Nyamuk laboratorium tersebut diharapkan kawin dengan nyamuk *A. aegypti* lokal dan otomatis menularkan *Wolbachia* kepada nyamuk lokal (Pinto *et al.*, 2021). Anak-anak nyamuk dari hasil perkawinan tersebut akan membawa bakteri *Wolbachia* di dalam tubuhnya dan dapat mengurangi transmisi virus dengue. Demikian seterusnya, sehingga diharapkan seluruh nyamuk *Aedes sp.* di alam akan tertular bakteri *Wolbachia*. Nyamuk *Aedes sp.* yang mengandung *Wolbachia* pertama kali ditebar di Indonesia di Daerah Istimewa Yogyakarta tepatnya di Kabupaten Bantul. Hal ini dipelopori oleh Eliminate Dengue Project (EDP) yang bekerja sama dengan Monash University, sebuah universitas di Australia (Irfandi, 2019).

Penularan *Wolbachia* terjadi lintas generasi karena ketidakcocokan sitoplasma (*cytoplasmic induction*), dan persentase nyamuk yang terinfeksi meningkat menjadi *strain* nyamuk dominan di wilayah sasaran. Menurut Indriani *et al.* (2020), *Wolbachia* juga ditemukan pada 60% spesies serangga seperti ngengat, lalat buah, capung, hingga nyamuk, tetapi bakteri ini tidak terdapat pada nyamuk *A. aegypti* yang selama ini dikenal sebagai vektor penular virus dengue. Pemberian bakteri *Wolbachia* (*strain wMel*) ke dalam nyamuk *A. aegypti* telah terbukti di laboratorium menghasilkan *A. aegypti* yang mampu mengurangi potensi penularan demam berdarah dan arbovirus yang ditularkan oleh *Aedes* lainnya termasuk Chikungunya, Zika, demam kuning, dan virus Mayaro.

Wolbachia merupakan bakteri Gram negatif, obligat, dan berada pada jaringan reproduksi serangga (Mohanty *et al.*, 2019). Mereka dikenal karena penularannya secara maternal dan horizontal. Salah satu ciri dari *Wolbachia* adalah ketika nyamuk betina yang terinfeksi kawin dengan nyamuk jantan yang terinfeksi atau tidak terinfeksi, telur yang dihasilkan akan menetas, tetapi jika nyamuk jantan yang terinfeksi kawin dengan nyamuk betina yang tidak terinfeksi, telur yang dihasilkan tidak menetas. Hal tersebut dikenal sebagai fenomena ketidakcocokan sitoplasma (*cytoplasmic induction*). Secara umum, nyamuk *Aedes* yang terinfeksi bakteri *Wolbachia* menghasilkan lebih sedikit telur dan umur yang lebih pendek dibandingkan nyamuk yang tidak terinfeksi.

Uji coba kelompok acak baru-baru ini dilakukan terkait penyebaran nyamuk yang mengandung *Wolbachia* di Yogyakarta, Indonesia. Hasil yang didapat memuaskan, dengan penurunan kejadian demam berdarah sebesar 77% di lingkungan yang terdapat nyamuk mengandung *Wolbachia* dibandingkan dengan daerah yang tidak terdapat nyamuk mengandung *Wolbachia* (Pinto *et al.*, 2021).

Penggunaan *Wolbachia* dalam pengendalian nyamuk menimbulkan pro dan kontra di berbagai kalangan, seperti apakah *Wolbachia* dapat menginfeksi tubuh manusia, apakah nyamuk hasil kawin silang dengan nyamuk impor tidak berbahaya, dan masih banyak lainnya. Pengendalian vektor menggunakan *Wolbachia* dapat menjadi salah satu alternatif pengendalian penyakit dengan perantara vektor nyamuk yang cukup efektif, tetapi penerapan *Wolbachia* di masyarakat harus selalu dipantau secara berkelanjutan untuk mengetahui dampak yang ditimbulkan baik terhadap manusia, nyamuk lokal, maupun ekosistem (Mohanty *et al.*, 2019). Tujuan dari penulisan kajian artikel ini yaitu untuk memberikan informasi dan referensi mengenai efektivitas pemanfaatan nyamuk *A. aegypti* yang diinfeksi bakteri *Wolbachia*.

METODE PENULISAN

Metode yang digunakan dalam penulisan kajian artikel ini adalah metode penelusuran literatur dengan mencari data atau informasi melalui artikel jurnal yang terkait dengan topik yang dibahas yaitu “*Wolbachia* pada Nyamuk *Aedes aegypti*” dari sumber pangkalan data seperti *PubMed*, *ResearchGate*, *ScienceDirect*, *Online Library Wiley*, dan lainnya. Kriteria artikel yang dipilih terutama terbitan internasional dengan rentang 10 tahun terakhir yang kemudian dikumpulkan untuk kajian artikel ini.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Etiologi

Nyamuk *Aedes aegypti* adalah nyamuk dari filum *arthropoda*, kelas *insecta*, ordo *diptera*, famili *Culicidae*, genus *aedes*, dan subgenus *stegomyia* (Zettel dan Kaufman, 2009). Nyamuk dewasa berukuran 4-7 mm berwarna coklat tua hingga hitam, dengan ciri khas berupa garis putih pada kakinya dan garis atau indentasi pada toraks. Nyamuk betina berukuran lebih besar daripada nyamuk jantan. Nyamuk betina memiliki rambut pendek dan jarang pada antenanya serta palpus dengan ujung bersisik putih. Telur nyamuk *A. aegypti* berukuran sekitar 1 mm dengan bentuk telur seperti cerutu dan memiliki permukaan yang halus. Telur nyamuk awalnya berwarna putih kemudian menjadi hitam seiring perkembangannya. Larva nyamuk berbentuk lonjong pada kepala dan toraks dengan abdomen yang bersegmen. Pada segmen posterior dan anal larva terdapat empat lobus insang untuk menyaring air (Nelson, 1986).

Bakteri *Wolbachia* berasal dari filum *Pseudomonadota*, kelas *Alphaproteobacteria* ordo *Rickettsiales*, dan famili *Ehrlichiaeae*. *Wolbachia* adalah bakteri berbentuk batang dengan ukuran 0,8-1,5 μm dan merupakan bakteri Gram negatif. Bakteri ini memiliki dua

membran sel, bersifat intraseluler, serta berada di dalam vakuola ovarium dan testis inang/host (Dworkin *et al.*, 2006).

Demam berdarah disebabkan oleh *Dengue virus* (DENV) yang merupakan arbovirus yang menyebar lewat nyamuk. Virus ini merupakan virus RNA yang berasal dari ordo *Amarillovirales*, Famili *Flaviviridae*, genus *Flavivirus*, dan merupakan *single positive-stranded virus*. Saat ini ada empat galur DENV yang dapat menyerang manusia yaitu dengue tipe 1, dengue tipe 2, dengue tipe 3, dan dengue tipe 4 (Rodenhuis-Zybert *et al.*, 2010).

Epidemiologi

Demam berdarah dengue (DBD) adalah penyakit infeksi akut yang diakibatkan oleh virus dengue. Penyakit ini dapat ditularkan akibat gigitan nyamuk *A. aegypti* dan *A. albopictus* betina yang dalam tubuhnya terdapat virus dengue. Penyakit DBD dapat ditularkan pada semua usia dengan gejala yang ditimbulkan adalah pendarahan pada bagian mukosa hidung, mulut, gusi, demam yang berkepanjangan, dan memar pada kulit.

Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki kasus DBD tertinggi di Asia. Sejak ditemukan pada tahun 1968, kejadian DBD dilaporkan terus meningkat dalam beberapa dekade terakhir. Misalnya pada tahun 1968, kejadian DBD yang mulanya sebanyak 0,05 per 100.000 penduduk, menjadi 35-40 per 100.000 penduduk pada tahun 2013. Data terbaru sampai minggu ke-36 dari Januari 2022 menunjukkan angka kejadian penyakit atau *incidence rate* (IR) kejadian DBD di Indonesia tercatat sebesar 31-38 per 100.000 penduduk, dengan tingkat kematian dari yang terjangkit atau *case fatality rate* (CFR) sebesar 0,93%. Angka yang tinggi ini didukung dengan fakta bahwa setengah dari populasi dunia tinggal di daerah yang memiliki lingkungan yang sesuai untuk terjadinya transmisi DBD, baik di wilayah tropis maupun di sebagian wilayah sub tropis (Saraswati *et al.*, 2023).

Wolbachia pertama kali ditemukan pada tahun 1924 di ovarium nyamuk *Culex pipiens*. Pada penemuan awal, penyakit ini disaring sebagai patogen baru yang potensial bagi manusia. Namun, pengujian yang melibatkan pengeinfeksi pada tikus percobaan menunjukkan bahwa virus ini tidak bersifat patogen dan merupakan simbiosis umum pada nyamuk. *Wolbachia* tidak menghasilkan spora ataupun mengandung plasmid. Terdapat beberapa galur *Wolbachia* yang berbeda, biasanya berasosiasi dengan satu spesies inang. Dalam beberapa dekade terakhir, *screening* spesies serangga menggunakan amplifikasi *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dan pengurutan DNA telah mengungkapkan bahwa *Wolbachia* diperkirakan menginfeksi antara 20-76% spesies serangga di seluruh dunia. Hal ini menunjukkan bahwa kemungkinan besar (75%) seluruh spesies arthropoda di dunia telah terinfeksi, tetapi bakteri *Wolbachia* tidak

menginfeksi manusia atau vertebrata. Nyamuk *A. aegypti* secara alami tidak mengandung *Wolbachia*, meskipun banyak spesies nyamuk lain yang diketahui dapat terinfeksi.

Patogenesis

Wolbachia merupakan bakteri endosimbiotik yang terdapat pada 40-60% dari seluruh spesies serangga (O'Neill, 2018). Bakteri ini ditularkan secara maternal atau dari induk pada banyak serangga dan memiliki beberapa sifat yang tidak biasa sehingga cocok untuk suatu pendekatan baru dalam pengendalian biologis penyakit yang ditularkan melalui vektor (Bull dan Turelli, 2013). Menurut Khadka *et al.* (2020), *Wolbachia* mampu menginfeksi nyamuk jantan dan betina. Nyamuk betina yang kawin dengan nyamuk jantan yang sudah terinfeksi *Wolbachia* akan mengakibatkan telur yang dihasilkan oleh nyamuk betina tidak akan menetas sehingga membatasi perkembangbiakan dari vektor penularan dengue. Hal tersebut dipandang oleh sejumlah pakar sangat penting untuk mengendalikan DBD.

Wolbachia diturunkan dari induk betina dan mengubah fenotipe reproduktif serangga yang terinfeksi di mana terjadi keuntungan reproduktif untuk menyebar infeksi dibandingkan dengan serangga yang tidak terinfeksi. Ekspresi fenotipe dipengaruhi oleh spesies serangga serta galur *Wolbachia* dan dapat menyebabkan feminisasi, eliminasi jantan, partenogenesis, dan yang paling sering ketidakcocokan sitoplasmik (Dorigatti *et al.*, 2018). Ketidakcocokan sitoplasmik (*cytoplasmic incompatibility*/CI) merupakan ekspresi fenotipe yang terjadi apabila *Wolbachia* menginfeksi *A. aegypti*. Hal tersebut menyebabkan telur dari nyamuk betina yang terinfeksi *Wolbachia* menghasilkan nyamuk positif *Wolbachia* sedangkan nyamuk jantan positif *Wolbachia* yang kawin dengan nyamuk betina negatif *Wolbachia* akan menghasilkan telur yang tidak berkembang (Werren *et al.*, 2008).

Efektivitas Penyebaran Nyamuk Terinfeksi Wolbachia

Pengecekan di lokasi tempat rilis telur *A. aegypti* yang mengandung *Wolbachia* dapat dilakukan untuk melihat efektivitas *Wolbachia* secara detail. Bakteri *Wolbachia* bisa bertahan selamanya di dalam tubuh nyamuk *A. aegypti* dan bisa diturunkan pada generasi nyamuk seterusnya. Efektivitas *Wolbachia* telah diteliti sejak 2011 dan dirilis pada tahun 2014 di Indonesia, serta pada tahun 2017 di Brazil dan Australia.

Hasil penelitian mengungkapkan bahwa bakteri *Wolbachia* di dalam sel nyamuk *A. aegypti* akan menyebabkan virus dengue pada nyamuk tidak berkembang sehingga tidak mampu menularkan penyakit demam berdarah ke manusia yang terkena gigitan (Utarini *et al.*, 2021). Setelah melepaskan nyamuk *A. aegypti* yang mengandung *Wolbachia* di kota Nitero'I, Brasil, menunjukkan bahwa penyebaran *Wolbachia* menurunkan 69% kasus DBD. Kasus

Chikungunya dan Zika juga secara signifikan lebih rendah di daerah pelepasan *Wolbachia* (Pinto *et al.*, 2021). Persetujuan pelepasan *A. aegypti* yang membawa *Wolbachia* masuk ke wilayah perkotaan diperoleh dari tiga badan pemerintah Brasil, yaitu Badan Pengawasan Sanitasi Nasional (ANVISA); Kementerian Pertanian, Peternakan dan Pasokan (MAPA); dan Institut Lingkungan Hidup dan Sumber Daya Alam Terbarukan Brasil (IBAMA), yang menerbitkan Daftar Khusus Sementara (*Registro Especial Temporário/RET*), no. 0551716178/2017). Persetujuan etis juga diperoleh dari Komisi Nasional Etika Penelitian (CONEP—CAAE 59175616.2.0000.0008)

Penurunan insiden DBD sebesar 77% terlihat di Yogyakarta, Indonesia (Brady *et al.*, 2020). Atas dasar penelitian ilmiah dan hasil yang menjanjikan tersebut, Kemenkes RI kemudian menerbitkan Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 1341 Tahun 2022 tentang Penyelenggaraan Pilot Project Penanggulangan DBD melalui *Wolbachia*, sebagai salah satu inovasi strategi pengendalian yang telah masuk dalam strategi nasional (Stranas) sebagai inovasi penanggulangan DBD yang dilaksanakan di lima kota, yaitu Semarang, Jakarta Barat, Bandung, Kupang, dan Bontang. Di Australia, setelah dilakukan penanggulangan tersebut menunjukkan pengurangan 96% dalam kasus DBD (Beebe *et al.*, 2021).

Pengendalian DBD dengan pelepasan *Wolbachia* tidak menunjukkan efektivitas yang sama di berbagai negara. Penyebaran *Wolbachia* di Singapura tidak mampu menekan angka DBD secara signifikan. Setelah proyek *Wolbachia* dimulai di Singapura pada 2016, kasus DBD belum menunjukkan adanya penurunan dan hingga pada 2022 masih ada 32.173 kasus DBD. Badan Lingkungan Hidup (*National Environmental Agency/NEA*) mengungkapkan, hal ini disebabkan di Singapura memiliki populasi *A. aegypti* begitu besar sehingga nyamuk *Wolbachia* tidak dapat berkompetisi dan menyebabkan program tersebut tidak berjalan efektif. Beberapa faktor seperti rendahnya tingkat kekebalan masyarakat, meningkatnya pariwisata, faktor iklim, meningkatnya urbanisasi, dan kepadatan penduduk juga menjadi faktor (Ho *et al.*, 2023).

SIMPULAN

Wolbachia merupakan bakteri endosimbiotik yang terdapat pada 40-60% dari seluruh spesies serangga. Pemberian bakteri *Wolbachia* (*strain wMel*) ke dalam nyamuk *A. aegypti* telah terbukti di laboratorium menghasilkan *A. aegypti* yang mampu mengurangi potensi penularan demam berdarah dan arbovirus yang ditularkan oleh nyamuk *Aedes* lainnya termasuk Chikungunya, Zika, demam kuning, dan virus Mayaro. Pelepasan nyamuk yang telah

mengandung *Wolbachia* di beberapa negara menunjukkan penurunan kasus DBD 69-96%, akan tetapi di negara Singapura tidak terjadi penurunan kasus DBD sejak pelepasan nyamuk *Wolbachia* pada tahun 2016-2022.

SARAN

Sebaiknya dilakukan penelitian lebih lanjut, mengingat data dan laporan mengenai kejadian *Wolbachia* pada nyamuk *A. aegypti* masih sedikit di Indonesia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi sehingga penulisan studi pustaka ini dapat diselesaikan dengan baik dan tepat waktu, terutama kepada seluruh dosen pengampu Ilmu Penyakit Dalam Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana.

DAFTAR PUSTAKA

- Algamdi AG, Shaher FM, Mahyoub JA. 2023. Biological comparative study between *Wolbachia*-infected *Aedes aegypti* mosquito and *Wolbachia*-uninfected strain, Jeddah City, Saudi Arabia. *Saudi Journal of Biological Sciences* 30 (3): 103581.
- Beebe NW, Pagendam D, Trewin BJ, Boomer A, Bradford M, Ford A, Liddington C, Bondarenco A, De Barro PJ, Gilchrist J, Paton C, Staunton KM, Jhonson B, Maynard AJ, Devine GJ, Hugo LE, Rasic G, Cook H, Massaro P, Snoad N, Crawford JE, White BJ, Xi Z, Ritchie SA. 2021. Releasing incompatible males drives strong suppression across populations of wild and *Wolbachia*-carrying *Aedes aegypti* in Australia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 118 (41): e2106828118.
- Brady OJ, Kharisma DD, Wilastonegoro NN, O'Reilly KM, Hendrickx E, Batos LS, Yakob L, Shepard DS. 2020. The cost-effectiveness of controlling dengue in Indonesia using *wMel* *Wolbachia* released at scale: a modelling study. *BioMedCentral Medicine* 18: 186.
- Bull JJ, Turelli M. 2013. *Wolbachia* versus dengue: Evolutionary forecasts. *Evolution, Medicine, and Public Health* 2013(1): 197–207.
- Dorigatti I, McCormack C, Nedjati-Gilani G, Ferguson NM. 2018. Using *Wolbachia* for Dengue Control: Insights from Modelling. *Trends in Parasitology* 34(2): 102-113.
- Dworkin M, Falkow S, Rosenberg E, Schleifer K, Stackebrandt Erko. 2006. *The Prokaryotes the Genus Wolbachia*. 3rd ed. New York, Springer. Hlm. 547–561.
- Ho SH, Lim JT, Ong J, Hapuarachchi HC, Sim S, Ng LC. 2023. Singapore's 5 decades of dengue prevention and control—Implications for global dengue control. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 17(6): e0011400.
- Indriani C, Tantowijoyo W, Rancès E, Andari B, Prabowo E, Yusdi D, Ansari MR, Wardana DS, Supriyati E, Nurhayati I, Ernesia I, Setyawan S, Fitriana I, Arguni E, Amelia Y, Ahmad RA, Jewell NP, Dufault SM, Ryan PA, Green BR, McAdam TF, O'Neill SL, Tanamas SK, Simmons CP, Anders KL, Utarini A. 2020. Reduced dengue incidence following deployments of *Wolbachia*-infected *Aedes aegypti* in Yogyakarta, Indonesia: a

- quasi-experimental trial using controlled interrupted time series analysis. *Gates Open Research* 4(50): 32803130.
- Irfandi A. 2019. Kajian Pemanfaatan *Wolbachia* terhadap Pengendalian DBD (Studi Literatur dan Studi Kasus Pemanfaatan *Wolbachia* di Yogyakarta). *Forum Ilmiah Indonusa* 15(2): 276–289.
- Khadka S, Proshad R, Thapa A, Acharya KP, Kormoker T. 2020. *Wolbachia*: a possible weapon for controlling dengue in Nepal. *Tropical Medicine and Health* 48(50): 1–6.
- Mohanty I, Rath A, Swain SP, Pradhan N, Hazra RK. 2019. *Wolbachia* Population in Vectors and Non-vectors: A Sustainable Approach Towards Dengue Control. *Current Microbiology* 76: 133-143.
- Nelson MJ. 1986. *Aedes aegypti*: Biology and Ecology. Washington D.C., USA. Pan American Health Organization. Hlm. 5-9.
- O'Neill SL. 2018. The Use of *Wolbachia* by the World Mosquito Program to Interrupt Transmission of *Aedes aegypti* Transmitted Viruses. In: Hilgenfeld R, Vasudevan S. (Ed) *Advances in Experimental Medicine and Biology* Singapore, Springer. Hlm. 355–360.
- Pinto SB, Riback TI, Sylvestre G, Costa G, Peixoto J, Dias FB, Moreira LA. 2021. Effectiveness of *Wolbachia*-infected mosquito deployments in reducing the incidence of dengue and other *Aedes*-borne diseases in Niterói, Brazil: A quasi-experimental study. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 15(7): e0009556.
- Rodenhuis-Zybert IA, Wilschut J, Smit JM. 2010. Dengue virus life cycle: viral and host factors modulating infectivity. *Cellular and Molecular Life Sciences* 67(16): 2773-2786.
- Saraswati U, Supriyanti E, Rahayu A, Rovik A, Kurniasari I, Hermantara R, Kurmalawati DA, Daniwijaya EW, Fitriana I, Pramuko ND, Indriani C, Wardana DS, Tantowijoyo W, Ahmad RA, Utarini A, Arguni E. 2023. kajian aspek keamanan nyamuk *Aedes aegypti* Linnaeus Ber-*Wolbachia* di Yogyakarta,. *Jurnal Entomologi Indonesia* 20(2): 117-128.
- Utarini A, Indriani C, Ahmad RA, Tantowijoyo W, Arguni E, Ansari MR, Supriyati E, Wardana DS, Meitika Y, Ernesia I, Nurhayati I, Prabowo E, Andari B, Green BR, Hodgson L, Cutcher Z, Rances E, Ryan PA, O'Neill SL, Dufault ZM, Tanamas SK, Jewell NP, Anders KL, Simmons CP AWED Study Group. 2021. Efficacy of *Wolbachia*-Infected Mosquito Deployments for the Control of Dengue. *New England Journal of Medicine* 384(23): 2177-2186.
- Werren JH, Baldo L, Clark ME. 2008. *Wolbachia*: master manipulators of invertebrate biology. *Nature Reviews Microbiology* 6: 741-751.
- Zettel C, Kaufman P. 2009. Yellow Fever Mosquito *Aedes aegypti* (Linnaeus) (Insecta: Diptera: Culicidae). *University of Florida Institute of Food and Agricultural Sciences* 2009(2): 1-8.