

BioTrends

Majalah Populer Bioteknologi

Vol. 6 No.2

Tahun 2015

BAHAN BAKU ALTERNATIF PEMBUATAN BIOSELULOSA

Ruth Melilawati

MENJADI SAINTIS DAN MEMBANGUN BANGSA

Arky Zamat

LYSOSOMAL CELL DEATH SEBAGAI TARGET PENGEMBANGAN OBAT ANTIKANKER TERKINI

Riyana Desvy Pratiwi

GIBSON ASSEMBLY, PIRANTI ENZIMATIS TERBARU DALAM TEKNOLOGI REKOMBINASI DNA

Sri Kartika Wijaya

KELENJAR SALIVA AEGES AEGYPTI HARAPAN BARU PENGEMBANGAN VAKSIN DEMAM BERDARAH DENGUE

Syubbanul Wathon, Rike Oktarianti dan Kartika Senjarini

RESAZURIN SEBAGAI INDIKATOR AKTIVITAS SEL

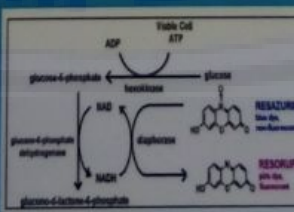
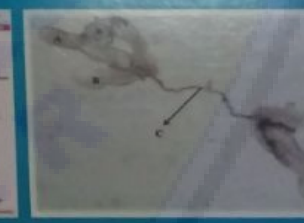
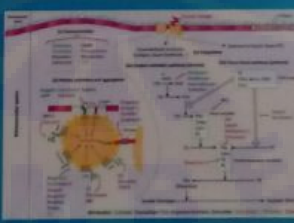
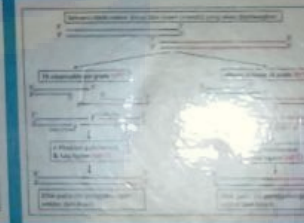
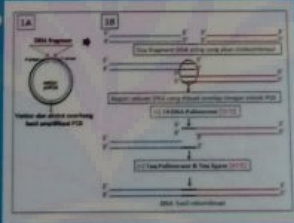
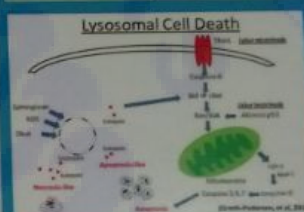
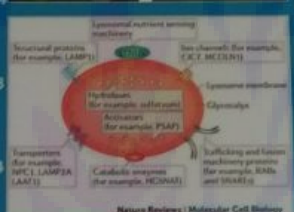
Gita Syahputra

POLYMERASE CHAIN REACTION (PCR) : PERKEMBANGAN DAN PERANNYA DALAM DIAGNOSTIK KESEHATAN

Bugi Ratno Budiarto M.Biotech

PENTINGNYA PEMERIKSAAN ANDROGEN RESEPTOR (AR) TERHADAP PENDERITA KARSINOMA PAYUDARA DI SUMATERA BARAT

Daan Klumbir, Wirsma Anif Harahap, Yanwirasbi, Samuel J. Haryono, Jansari



ISSN 1858-2478
9 771858 247855



Pusat Penelitian Bioteknologi
Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia

KELENJAR SALIVA *Aedes Aegypti* HARAPAN BARU PENGEMBANGAN VAKSIN DEMAM BERDARAH DENGUE



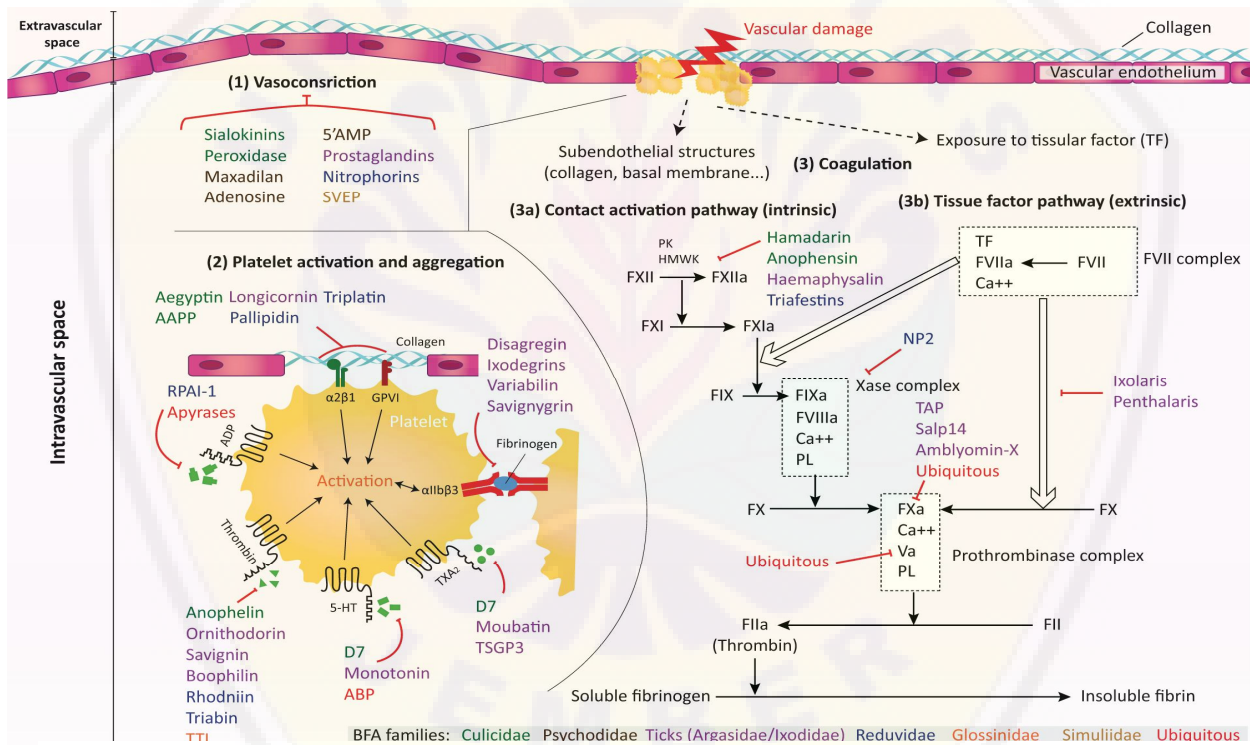
Syubbanul Wathon, Rike Oktarianti dan Kartika Senjarini

Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Jember
Jl. Kalimantan No. 37, Kampus Tegal Boto, Jember, 68121
Email: syubbanulwathon.bio@gmail.com

Demam Berdarah *Dengue* (DBD) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus *dengue* dan ditularkan oleh vektor *Arthropoda* dengan vektor utamanya adalah *Aedes aegypti* (*Ae. aegypti*). DBD telah menyebabkan kematian kurang

dan Pasifik Barat (Simasathien and Watanaveeradej 2005). Transmisi virus *dengue* ke tubuh manusia (inang) melalui perantara *Ae. aegypti* betina dewasa yang melakukan *blood feeding*. Aktivitas *blood feeding* dilakukan oleh nyamuk betina dewasa untuk memperoleh asupan nutrisi dan

darah dan pembesaran pembuluh darah. Inflamasi merupakan respon inang akibat kerusakan jaringan yang ditandai dengan rasa nyeri, kemerahan dan timbulnya panas. Kemerahan dan timbulnya panas terjadi akibat adanya pembesaran pembuluh darah. Imunitas atau kekebalan



Gambar 1. Mekanisme kerja protein saliva *Arthropoda* dalam mempengaruhi respon imun tubuh manusia (Fontaine *et al.*, 2011).

lebih 1,5 juta manusia pada tiap tahunnya (Hill *et al.*, 2005). Kasus DBD berkembang dengan cepat dan dua perlima dari populasi manusia dunia beresiko terkena infeksi virus *dengue* dengan peningkatan jumlah kasus pertahun. Status virus *dengue* adalah endemik pada 100 negara di daerah tropis dan subtropis, seperti di wilayah Asia Tenggara

penting untuk perkembangan dan pematangan telur di dalam tubuhnya (Gubler, 1998). Tubuh vertebrata memiliki 3 sistem pertahanan yang berperan dalam menghambat proses *blood feeding* yaitu haemostasis, inflamasi dan imunitas. Haemostasis merupakan respon inang untuk mengontrol kehilangan darah akibat gigitan vektor melalui mekanisme agregasi trombosit, koagulasi

tubuh inang berkaitan dengan adanya paparan antigen asing dalam interaksi antara vektor dan inang sekaligus transmisi virus yang dibawa melalui respon imun spesifik dan non spesifik (Ribeiro and Francischetti, 2003).

Kelenjar saliva vektor *Arthropoda* memiliki peranan penting sebagai “counter-attack” terhadap mekanisme pertahanan tubuh inang

Vertebrata dalam menghambat *blood feeding* (Gambar 1). Kelenjar saliva vektor *Arthropoda* memiliki potensi menghambat haemostasis inang *Vertebrata* melalui proses anti koagulasi untuk menghambat vasokonstriksi (vasodilator), mengandung molekul spesifik (imunomodulator) yang berfungsi sebagai faktor anti inflamasi dan dapat menginduksi respon imun inang yang dapat berupa respon alergi yang diwujudkan oleh rasa gatal di kulit dan kemerahan di lokasi gigitan (Fontaine *et al.*, 2011). Komponen vasodilator dan imunomodulator pada kelenjar saliva dimanfaatkan oleh patogen untuk meningkatkan infektivitasnya di dalam tubuh inang *Vertebrata*, khususnya manusia (Rohousova and Volf, 2006).

Potensi saliva vektor *Arthropoda* dalam meningkatkan transmisi patogen ke tubuh inang semakin mendorong para peneliti melakukan identifikasi dan karakterisasi terhadap beberapa molekul yang terkandung di dalam kelenjar saliva vektor *Arthropoda* (Andrade *et al.*, 2005). Data analisis *transcriptome* dan *proteomic* kelenjar saliva menunjukkan dugaan beberapa kandidat telah diidentifikasi sebagai protein potensial yang memiliki aktivitas imunogenik, yaitu SGS1 (387 kDa) pada *Ae. aegypti* (King *et al.*, 2011). Penelitian Ribeiro *et al.* (2007) dengan menggunakan *mass spectrometry* telah berhasil mengidentifikasi 24 protein, diantaranya: apirase, serpin 1 dan 2, protein D7, adenosin deaminase, serin protease, amilase, aktin, purin nukleosidase, dan lektin. Almeras *et al.* (2010) juga telah mengidentifikasi 120 jenis protein kelenjar saliva *Ae. aegypti* dan 15 jenis diantaranya berhasil diidentifikasi sebagai protein sekretoris yang terlibat dalam

proses *blood feeding*. Protein sekretoris yang telah dideskripsikan sebagai protein yang mampu memodulasi respon imun yaitu protein anggota dari kelompok D7 (37 kDa), adenosin deaminase, purin hidrosilase, apirase (68 kDa), α -glukosidase (67 kDa), 30 kDa alergen (Peng and Simons, 2004). Oleh karena itu, saliva atau kelenjar saliva memiliki peran penting dan merupakan faktor penentu dalam meningkatkan transmisi patogen dari vektor *Arthropoda* ke inang manusia.

1. Penatalaksanaan penyakit DBD

DBD merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus *dengue* (DENV). Virus tersebut berasal dari genus *Flavivirus*, famili *Flaviviridae* yang diketahui memiliki 4 serotipe yaitu DENV1, DENV2, DENV3 dan DEN4 (Murell *et al.*, 2011). Infeksi salah satu serotipe akan memunculkan antibodi terhadap serotipe yang bersangkutan, sedangkan antibodi yang terbentuk terhadap serotipe lain sangat kurang, sehingga tidak dapat memberikan perlindungan yang memadai terhadap infeksi dari serotipe virus *dengue* yang lain (Deauevieu *et al.*, 2000).

DBD dapat menyebabkan demam berdarah yang akut secara tiba-tiba dan pada kasus tertentu dapat menyebabkan demam berdarah yang parah dan fatal disertai dengan kegagalan sirkulasi yang berakhir pada kematian (Gubler, 1998). WHO (2009) mengklasifikasikan DBD menjadi dua kelompok yaitu DBD ringan dan DBD berat, walaupun klasifikasi DBD pada tahun 1997 sudah bermacam-macam, misalnya *Dengue Fever* (DF), *Dengue Hemoragic Fever* (DHF), dan *Dengue Shock Syndrome* (DSS).

Manifestasi klinis infeksi virus *dengue* tergantung dari berbagai faktor yang mempengaruhi daya tahan tubuh pasien. Kondisi pasien dapat bervariasi mulai dari gejala yaitu demam ringan yang tidak spesifik dan biasa disebut demam *dengue*. DBD menyerupai demam *dengue* namun ditambah dengan kecenderungan pendarahan dan kebocoran plasma yang disebabkan aktivasi komplemen oleh kompleks antigen-antibodi. Reaksi tersebut menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan hilangnya plasma melalui endotel dinding pembuluh darah (Rampengan, 2008). DSS menyerupai gejala DBD yang ditambah dengan kegagalan sirkulasi. DSS ditandai dengan denyut nadi yang melemah, ujung jari terasa dingin, hilangnya kesadaran serta adanya rejatan (*syock*) yang akhirnya juga dapat menyebabkan kematian (Gupta *et al.*, 2012).

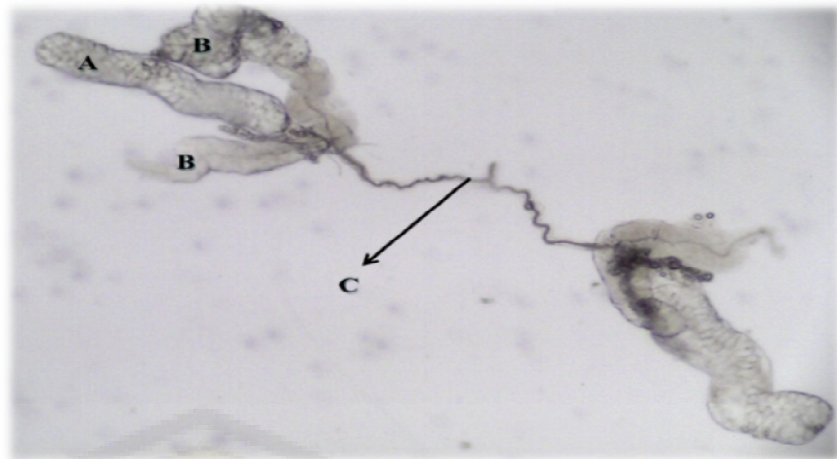
Penanganan penyakit DBD telah dilakukan dengan cara pengendalian vektornya, namun belum memberikan hasil yang maksimal. Pengendalian vektor nyamuk DBD secara mekanis dilakukan dengan cara pengasapan (*fogging*), gerakan 3M (menguras, menutup dan mengubur), dan memanfaatkan *ovitrap* untuk *survey* dalam rangka monitoring populasi *Ae. aegypti* telah diprogramkan oleh pemerintah. Namun demikian, upaya nasional untuk menggerakkan seluruh komponen masyarakat belum memberikan hasil yang maksimal karena partisipasi dan kesadaran masyarakat yang masih rendah dan tidak adanya evaluasi serta lemahnya sistem monitoring dari Dinas Kesehatan (Samsudrajat, 2008).

Sampai saat ini belum dilaporkan vaksin yang berlisensi untuk DBD dan semua masih dalam tahap pengembangan. Kendala dalam pengembangan vaksin DBD adalah kurangnya hewan model yang cocok dan mempunyai infeksi patologis yang sama dengan manusia. Sementara itu, pengembangan vaksin hidup dari virus *dengue* yang dilemahkan menghadapi kendala dalam menentukan keadaan yang tepat untuk melemahkan virus pada tingkat yang optimal. Kendala yang lain adalah kekhawatiran tentang stabilitas genetik dari vaksin virus hidup yang dilemahkan dan kemungkinan menjadi fenotip yang lebih ganas (Schmitz *et al.*, 2011).

2. Konsep pengembangan *Transmission Blocking Vaccine* (TBV)

Pendekatan terbaru vaksin DBD adalah dengan mencegah transmisi patogen melalui pengembangan *Transmission Blocking Vaccine* (TBV) berbasis vektor yang salah satunya dengan memanfaatkan komponen dalam saliva vektor (Titus *et al.*, 2006). Saliva nyamuk mengandung substansi yang berperan penting dalam proses transmisi patogen, seperti vasodilator, inhibitor koagulasi darah, imunomodulator dan agregasi platelet (Lavazec *et al.*, 2007). Pengembangan potensi saliva vektor sebagai target TBV didasarkan pada penelitian sebelumnya yaitu pada kasus penyakit *Leishmaniasis*. Hasil penelitian tersebut menunjukkan adanya paparan secara berulang saliva vektor penyakit *Arthropoda* dapat memberikan mekanisme yang protektif terhadap tubuh inang melalui pergeseran respon imun yang justru memberikan kekebalan pada tubuh inang (Oliviera *et al.*, 2008).

Apabila paparan secara berulang saliva vektor penyakit *Arthropoda*



Gambar 2. Morfologi kelenjar saliva *Ae. aegypti* betina; (A) Lobus medial; (B) Lobus lateral; (C) Duktus salivarius (menggunakan Olympus stereo mikroskopi, pembesaran 400x, kamera: Sony Cybershoot DSC W30).

dapat mempengaruhi respon imun inang ke arah yang lebih protektif (Belkaid *et al.*, 1998), maka pendekatan yang mungkin dilakukan untuk mengendalikan transmisi virus *dengue* yaitu melalui vaksinasi tubuh inang dengan komponen saliva *Ae. aegypti*. Tubuh inang akan merespon komponen saliva yang diinjeksikan dengan membentuk antibodi yang melawan komponen saliva tersebut sehingga virus *dengue* tidak dapat ditransmisikan atau memblokir transmisi patogen ke tubuh inang (Titus *et al.*, 2006). Dengan demikian komponen kelenjar saliva merupakan target potensial TBV dan studi mengenai saliva *Ae. aegypti* merupakan strategi yang esensial untuk pengembangan TBV DBD.

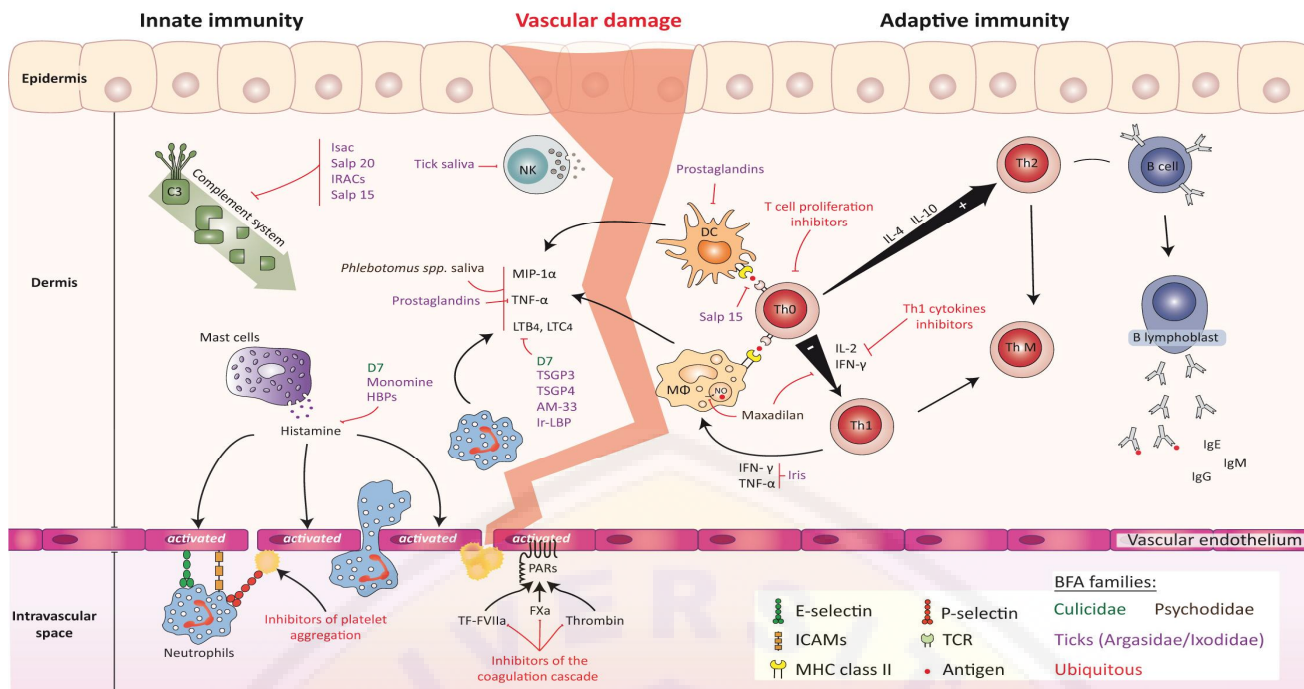
3. Kelenjar Saliva *Ae. aegypti*

Struktur kelenjar saliva berpasangan, pada nyamuk betina ukurannya lebih besar dari pada nyamuk jantan. Setiap kelenjar saliva terdiri atas 3 lobus (Gambar 2), dua lobus di bagian lateral dan satu lobus di bagian median. Lobus median dan distal-lateral mengekspresikan gen dengan produk protein berupa apirase, antikoagulan dan vasodilator yang

berperan dalam proses *blood feeding* (Arcá *et al.*, 1999).

4. Potensi Kelenjar Saliva *Ae. aegypti* sebagai Target Potensial Pengembangan TBV melawan DBD

Penelitian terdahulu telah membuktikan bahwa saliva vektor *Arthropoda* terlibat dalam respon imun alami dan bawaan dalam tubuh inang (Gambar 3). Ader *et al.* (2004) juga menyebutkan lebih spesifik bahwa protein saliva *Ae. aegypti* bersifat imunogenik, misalnya aktivitas penghambatan virus *dengue* pada sel dendritik. Saliva *Ae. aegypti* juga berpengaruh pada regulasi sitokin yaitu melalui peningkatan kadar IL-12, P70 dan TNF α yang berperan dalam sistem pertahanan tubuh manusia. Schneider *et al.* (2006) juga melaporkan bahwa adanya gigitan *Ae. aegypti* mempengaruhi imunitas pada hewan model tikus ke arah yang lebih protektif. Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat peran perlindungan saliva *Ae. aegypti* terhadap infeksi virus *dengue*.



Gambar 3. Protein saliva *Arthropoda* yang terlibat dalam respon imun alami (*innate*) dan dapatkan (*adaptive*) pada tubuh manusia (Fontaine *et al.*, 2011).

Informasi mengenai identitas dan fungsi dari protein-protein yang terdapat dalam kelenjar saliva *Ae. aegypti* sangat penting untuk diketahui. Beberapa kelompok

protein saliva *Ae. aegypti* telah berhasil diidentifikasi dan sebagian diantaranya telah diketahui fungsi serta aktivitasnya. Masing-masing kelompok protein

saliva *Ae. aegypti* diidentifikasi sebagai protein sekretoris dan juga terlibat dalam proses *blood feeding* seperti yang terlihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Protein-protein tentatif kelenjar saliva *Ae. aegypti* beserta fungsinya.

Kisaran bobot molekul protein	Nama molekul tentatif protein yang sudah teridentifikasi	Fungsi tentatif protein yang sudah teridentifikasi
110-270 kDa	SGS (a, i)	Spesifik <i>Ae. aegypti</i> Imunogenik
62-68 kDa	<i>Apyrase</i> (a, c, n)	Antikoagulan (Antiplatelet)
58 kDa	<i>Dengue virus binding protein</i> (h)	Mediator pengikatan virus <i>dengue</i> dalam kelenjar saliva nyamuk
55-60 kDa	<i>Adenosin deaminase</i> (a, i)	Menghambat agregasi trombosit
47-50 kDa	<i>Salivary serpin putative anticoagulant</i> (a, g)	Antikoagulan
40-47 kDa	<i>Serpin</i> (a, j)	Antikoagulan
15-37 kDa	<i>D7 family</i> (a, f, d, m)	Vasodilator, antikoagulan, imunomodulator
23-30 kDa	<i>Antigen-5 protein family, putative 30 kDa allergen-like protein</i> (a, e, g, k, j)	Alergen

Keterangan: (a) Almeras *et al.*, 2010; (b) Calvo *et al.*, 2006; (c) Champagne *et al.*, 1995; (d) Fontaine *et al.*, 2011; (e) Hackett *et al.*, 2002; (f) James *et al.*, 1994; (g) Orlandi-Pradines *et al.*, 2007; (h) Lormeau and May, 2009; (i) Ribeiro *et al.*, 2001; (j) Robeiro *et al.* 2007; (k) Schreiber *et al.*, 1997; (l) Schneider *et al.*, 2004; (m) Valenzuela *et al.*, 2002; (n) Wasinpiamongkol *et al.*, 2010.

Eksplorasi komponen imunogenik saliva *Ae. aegypti* dapat dilakukan melalui pencarian protein kelenjar saliva yang berperan penting dalam merespon infeksi virus *dengue*, khususnya protein yang terdapat pada antibodi individu yang sehat di daerah endemik. Penduduk sehat di daerah endemik diduga memiliki respon kekebalan alami terhadap serangan patogen. Beberapa penelitian telah menjelaskan adanya kekebalan alami penduduk di daerah endemik, seperti penelitian yang dilakukan Kamhawi *et al.*, (2000) pada kasus *Leishmaniasis*. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa paparan secara berulang saliva *Phlebotomus papatasi* dapat menyebabkan penduduk endemik menjadi resisten terhadap penyakit *Leishmania Major* karena adanya peningkatan sitokin-sitokin yang berkaitan dengan imunitas seluler. Hal ini didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Cornelie *et al.* (2007) pada penduduk endemik malaria yang mengembangkan protein (antibodi) anti-saliva *Anopheles gambiae* dalam tubuhnya karena adanya paparan secara berulang saliva *Anopheles gambiae* di wilayah endemik.

Penelitian yang dilakukan Oktarianti *et al.* (2013) telah berhasil menginvestigasi komponen spesifik saliva *Ae. aegypti* yang berkaitan dengan transmisi patogen. Hasil penelitian tersebut menunjukkan adanya dua protein spesifik saliva *Ae. aegypti* dengan bobot molekul sekitar 31 dan 56 kDa yang bereaksi silang dengan antibodi penduduk sehat di daerah endemik. Protein tersebut tidak bereaksi silang dengan antibodi penduduk yang sebelumnya belum pernah terpapar gigitan *Ae. aegypti*. Kemampuan protein tersebut dalam mengenali antibodi penduduk sehat dari daerah endemik dapat berfungsi sebagai indikator resistensi penduduk terhadap virus *dengue*.

Profil protein saliva *Ae. aegypti* menunjukkan adanya kesamaan dengan protein imunogenik yang telah dipublikasi sebelumnya. James *et al.* (1991) menunjukkan bahwa protein saliva *Ae. aegypti* dengan bobot molekul sekitar 30-35 kDa termasuk famili D7 yang diekspresikan pada saliva *Ae. aegypti* betina bagian lobus lateral. Protein D7 berperan sebagai faktor anti-hemostatik, mengikat amina biogenik yang berfungsi dalam

agregasi platelet dan mencegah proses vasokonstriksi. Protein saliva *Ae. aegypti* dengan bobot molekul sekitar 55-60 kDa termasuk ke dalam kelompok adenosin deaminase (Ribeiro *et al.*, 2001). Protein tersebut menghidrolisis adenosin menjadi inosin dan ammonia. Proses hidrolisis tersebut menghambat agregasi dan degranulasi sel mast, sedangkan inosin mencegah koagulasi di lokasi gigitan untuk menghambat produksi sitokin yang berperan dalam proses inflamasi (Ribeiro *et al.*, 2001; Valenzuela *et al.*, 2002).

Protein-protein tersebut telah diidentifikasi sebagai protein potensial yang menunjukkan aktifitas imunomodulator. Data tersebut sangat mendukung pengembangan TBV melawan DBD berbasis komponen saliva *Ae. aegypti*. Pendekatan yang mungkin dilakukan yaitu melalui vaksinasi menggunakan kombinasi komponen imunogenik saliva *Ae. aegypti* untuk menghambat infeksi virus *dengue*. Langkah ini akan menjadi strategi yang efektif untuk melawan wabah DBD, khususnya di negara tropis seperti di Indonesia

Daftar Pustaka

- Ader DB, Celuzzi C, Bisbing J, Gilmore C, Gunther V, Peachman KK, Rao M, Bavir D, Sun W and Palmer DR. (2004): Modulations of dengue virus infection of dendritic cell by *Aedes aegypti* saliva, *Viral Immunol*, 17 (2), 252-256.
- Almeras L, Fontaine A, Belghazi M and Bourdon S. (2010): Salivary gland protein repertoire from *Ae aegypti* mosquitoes, *Vector Borne and Zoonotic Diseases*. 10 (4), 391-402.
- Andrade BB, Teixeira CR, Barral A and Barral-Netto M. (2005): Haematophagous arthropod saliva and host defense system: a tale of tear and blood, *An Acad Bras Cienc*, 77 (4), 665-693.
- Arcá B, Lombardo F, Guimarães M., Torre A, Dimopoulos G, James AA and Coluzzi M. (1999): Trapping cDNAs encoding secreted proteins from the salivary glands of the malaria vector *Anopheles gambiae* *Proc. Natl. Acad. Sci*, 96, 1516-1521.
- Belkaid Y, Kamhawi S, Modi G, Valenzuela J, Noben-Trauth N, Rowton E, Ribeiro J, and Sacks DL. (1998): Development of a natural model of cutaneous leishmaniasis: powerful effects of vector saliva and saliva preexposure on the long-term outcome of *Leishmania major* infection in the mouse ear dermis, *The Journal of Experimental Medicine*, 188 (10), 1941-1953.
- Calvo E, Mans BJ, Andersen JF and Ribeiro JM. (2006): Function and evolution of a mosquito salivary protein family, *J Biol Chem*, 281 (4), 1935-1942.
- Champagne DE, Smartt CT, Ribeiro JM and James AA. (1995): The salivary gland-specific apyrase of the mosquito *Aedes aegypti* is a member of the 5'-nucleotidase

- famil., *Proc Natl Acad Sci*, 92, 694-698.
- Cornelie S, Remoue F, Doucoure S, Ndiaye T, Sauvage FX, Boulanger D and Simondon F. (2007): An insight into immunogenic salivary proteins of *Anopheles gambiae* in African children, *Malaria Journal*, 6: 75.
- Deauvieau F, Sanchez V, Balas C, Kennel A, Aymeric D, Lang J and Guy B. (2007): Innate Immune Response in Human Dendritic Cells Upon Infection by Chimeric Yellow-Fever Dengue Vaccine Serotype 1-4, *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 76 (1), 144-154.
- Fontaine A, Diouf I, Bakkali N, Misse D, Pages F, Fusai T, Rogier C and Almeras L. (2011): Implication of haematophagous arthropod salivary proteins in host-vector interactions, *Parasit & Vector*, 4, 187.
- Gubler DJ. (1998): Resurgent vector-borne diseases as a global health problem. *Emerg Infect Dis*, 4, 442-450.
- Gupta N, Srivastava S, Jain A, Chaturvedi and Umesh C. (2012): Dengue in India. *Indian Journal*, 136, 373-390.
- Hackett SF, Ozaki H and Strauss RW. (2002): Angiopoietin 2 expression in the retina: upregulation during physiologic and pathologic neovascularization, *J Cell Physiol*, 184, 275-84.
- Hill CA, Kafatos FC, Stansfield SK and Collins FH. (2005): Arthropodborne diseases: vector control in the genomics era, *Nat Rev Microbiol*, 3, 262-268.
- James AA, Blackmer K, Marinotti O, Ghosn CR and Racioppi JV. (1991): Isolation and characterization of the gene expressing the major salivary gland protein of the female mosquito, *Aedes aegypti*, *Mol Biochem Parasitol*, 44, 245-254.
- Kamhawi S, Belnaid Y, Modi G, Rowton E and Sacks D. (2000): Protection against cutaneous Leishmaniasis resulting from bites of uninfected sand flies, *Science*, 290, 1351-1354.
- King JG, Vernick KD and Julian FH. (2011): Members of the salivary gland surface protein family (SGS) are major immunogenic components of mosquito saliva, *JBC Papers in Press*, 286 (47), 40824-40834.
- Lavazec, Boundin, Lacroix, Bonnet, Diop, Thiberge, Boisson, Tahar, and Bourgoin. (2007): Carboxipeptidase B of *Anopheles gambiae* target for a *Plasmodium falciparum* transmission-blocking vaccine, *Infection and Immunity*, 75 (4), 1635-1642.
- Lormeau, VMC. (2009): Dengue viruses binding protein from *Aedes aegypti* and *Aedes polynesiensis* salivary gland, *Virology Journal*, 6 (35), 1-4.
- Murrel S, Chin-Wu S and Butler M. (2011): Review of dengue virus and the development of vaccine, *Biotechnology Advances*, 29, 239-247.
- Oktarianti R, Senjarini K, Hayano T, Fatchiyah F and Aulanni'am. (2015): Proteomic analysis of immunogenic protein from salivary gland of *Aedes aegypti*, *J Infect Public Health*, 8 (6), 572-82.
- Orlandi PE, Almeras L, Denis de Senneville L, Barbe S, Remoue F, Villard C, Cornelie S, Penhoat K, Pscual A, Bourgouin C, Fontenille D, Bonnet J, Corre-Catelin N, Pages's P, Laffite D, Boulanger D, Simondon FO, Pradines B, Fusa T and Rogier C. (2007): Antibody response against saliva antigens of *Anopheles gambiae* and *Aedes aegypti* in travellers in tropical Africa, *Microbes Infect*, 9, 1454-62.
- Oliviera F, Jochim RC, Valenzuela JG and Kamhawi S, (2008): Sand flies, leishmania, and transcriptome-borne solution, *NIH Public Acces parasitology int*, 58 (1), 1-5.
- Peng Z and Simons FER. (2004): Mosquito allergy: immune mechanisms and recombinant salivary allergens, *Int Arch Allergy Immunol*, 133, 198-209.
- Rampengan. (2008): Penyakit Infeksi Tropik pada Anak, Jakarta: EGC.
- Ribeiro JM, Charlab R and Valenzuela JG. (2001): The salivary adenosine deaminase activity of the mosquitoes *Culex quinquefasciatus* and *Aedes aegypti*, *J Exp Biol*, 204, 2001-10.
- Ribeiro JM and Francischetti IM. (2003): Role of Arthropod Saliva in Blood feeding: sialome and post-sialome perspective, *Ann. Rev. Entomol.* 48, 73-78.
- Ribeiro JMC, Arca B, Lombardo F, Calvo E, PhanVM, Chandra PK, and Wikel SK. (2007): An Annotated Catalogue of Salivary Gland Transcripts in the Adult Female Mosquito, *Aedes aegypti*, *BMC Genomics*. 8, 6.
- Rohousova I and Volf P. (2006): Sand fly saliva effects on host immune response and Leishmania transmission, *Folia Parasitol (Praha)*, 53, 161-171.
- Samsudrajat A. (2008): *Pengendalian Vektor Di Laboratorium B2P2VRP Salatiga*. Progdri KesMas, FIK, UMS.

- Schmitz J, Roehrig J, Barret A, and Hombach J. (2011): Next generation dengue vaccines: review of candidate in preclinical development, *Vaccine*, 29, 7276-7284.
- Schneider B, Soong L, Zeidner N and Higgs S. (2004): *Aedes aegypti* salivary gland extracts modulate anti-viral and Th1/Th2 cytokine responses to sindbis virus infection. *Viral Immunology*. 17 (4), 565-57
- Schneider BS, Soong L, Girard YA, Campbell G, Mason P and Higgs S. (2006): Potentiation of West Nile encephalitis by mosquito feeding, *Viral Immunol*, 19, 74–82.
- Schreiber MC, Karlo JC and Kovalick GE. (1997): A novel cDNA from *Drosophila* encoding a protein with similarity to mammalian cysteine-rich secretory proteins, wasp venom antigen-5, and plant group 1 pathogenesis-related proteins, *Gene*, 191, 135-41.
- Simasathien S and Watanaveeradej V. (2005): Dengue vaccine, *J Med Assoc Thai*. 88 (Suppl 3), 63–77.
- Titus RG, Bishop JV and Mejia JS. (2006): The immunomodulatory factors of arthropod saliva and the potential for these factors to serve as vaccine targets to prevent pathogen transmission, *Parasite Immunology*, 28, 131-141.
- Valenzuela JG, Charlab R, Gonzalez EC, Miranda-Santos IKF, Marinotti O, Francischetti IM and Ribeiro JMC. (2002): The D7 family of salivary proteins in blood sucking Diptera, *Insect Mol Biol*, 11 (2), 149-155.
- Wasinpiyamongkol L, Patramool S and Luplertlop N. (2010): Blood-feeding and immunogenic *Aedes aegypti* saliva proteins, *Proteomics*, 10, 1906-1916.
- WHO. (2009): Dengue, Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. New Edition. France, WHO Library Cataloguing.