

Hubungan Antara Lama Demam dengan Hasil Pemeriksaan Profil Darah pada Pasien Demam Berdarah Dengue (The Relationship between Duration of Fever and Blood Profile Examination Results in Dengue Hemorrhagic Fever)

Faisal Abdul Aziz Masykur

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung

Faisalmasaykur12@gmail.com



Riwayat Artikel

Diterima pada 21 Januari 2022
Revisi 1 pada 4 Februari 2022
Revisi 2 pada 8 Februari 2022
Disetujui pada 10 Februari 2022

Abstract

Purpose: can provide an overview of the blood profile of the duration of fever in dengue hemorrhagic fever.

Methodology: The method used is a literature study from various national and international journals. This method is used with the aim of summarizing a current topic in order to increase an understanding.

Results: In DHF patients, thrombocytopenia occurs, generally thrombocytopenia on the 3rd to 8th day, there is a decrease in platelets below 100,000, an increase in hematocrit > 20% of the initial hematocrit, generally starting on the 3rd day of fever. IgM appears earlier since the onset of fever, which is around day 3, while IgG can appear more than 7 days from the onset of fever. As for secondary infections, IgG can appear earlier, around the 1st day of fever, which can be followed by the appearance of IgM.

Limitations: This article is only a review of several other articles, not doing research directly.

Contribution: With proper examination, it is hoped that cases of dengue hemorrhagic fever can be managed quickly.

Keywords: dengue fever, duration of fever, blood profile.

How to cite: Masykur, F, A, A. (2022). Hubungan Antara Lama Demam dengan Hasil Pemeriksaan Profil Darah pada Pasien Demam Berdarah Dengue. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 1(2),53-58.

1. Pendahuluan

Demam berdarah dengue (DBD) adalah penyakit arbovirus yang menginfeksi manusia melalui vektor nyamuk *Aedes aegypti* (Limkittikul, 2014). Penyakit Demam Dengue (DD) dan Demam Berdarah Dengue (DBD) disebabkan virus dengue yang termasuk kelompok B *Arthropod Borne Virus* (Arboviroses) yang sekarang dikenal sebagai genus *Flavivirus*, family *Flaviviricae*, dan mempunyai 4 jenis serotipe yaitu : DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4. Infeksi 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. Serotipe DEN-3 merupakan serotype yang dominan dan diasumsikan banyak yang menunjukkan manifestasi klinik yang berat (Hadinegoro et al. 2001). Keempat tipe virus dengue tersebut terdapat di Indonesia dan dapat dibedakan satu dari yang lainnya secara serologis (Lee, et al. 2013).

Demam Berdarah Dengue (DBD) menjadi penyakit endemik pada lebih dari 100 negara di dunia, di antaranya di wilayah Afrika, Amerika, Asia Tenggara, dan Pasifik Barat (WHO, 2018). Profil kesehatan Indonesia tahun 2020 mencatat bahwa jumlah kasus DBD di Indonesia sebanyak 95.893 kasus dengan jumlah kematian sebanyak 661 jiwa. Dari golongan usia, proporsi DBD paling banyak terjadi pada usia 15 sampai 44 tahun (37,45%) dan 5 sampai 14 tahun (33,97%). Sementara proporsi kematian DBD per golongan umur tertinggi usia 5 hingga 14 tahun (34,13%) dan 1 sampai 4 tahun (28,57%) (Kemenkes,

2021). Virus dengue serotipe 1, 2, 3, dan 4 yang ditularkan melalui vektor yaitu nyamuk *Aedes aegypti*, nyamuk *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis* dan beberapa spesies lain merupakan vektor yang kurang berperan. Nyamuk *Aedes* berkembang biak pada genangan Air bersih yang terdapat bejana – bejana yang terdapat di dalam rumah (*Aedes aegypti*) maupun yang terdapat di luar rumah di lubang – lubang pohon di dalam potongan bambu, dilipatan daun dan genangan air bersih alami lainnya (*Aedes Albopictus*). Nyamuk betina lebih menyukai menghisap darah korbannya pada siang hari terutama pada waktu pagi hari dan senja hari (Lee, et al. 2013).

Patogenesis DBD yang kompleks ini belum sepenuhnya terjelaskan. Hipotesis yang ada menduga bahwa patogenesis virus dan imunopatogenesis memainkan peran penting dalam manifestasi DBD, seperti perdarahan, trombositopenia, kebocoran plasma, dan gagal organ (Sukohar, 2014). Virus dengue masuk ke dalam tubuh melalui gigitan nyamuk dan infeksi pertama mungkin memberi gejala sebagai demam dengue. Reaksi yang amat berbeda akan tampak bila seseorang mendapat infeksi yang berulang dengan tipe virus dengue yang berlainan. Hipotesis infeksi sekunder (*the secondary heterologous infection/ the sequential infection hypothesis*) menyatakan bahwa demam berdarah dengue dapat terjadi bila seseorang setelah terinfeksi dengue pertama kali mendapat infeksi berulang dengue lainnya. Reinfeksi ini akan menyebabkan suatu reaksi amnestif antibodi yang akan terjadi dalam beberapa hari mengakibatkan proliferasi dan transformasi limfosit dengan menghasilkan titik tinggi antibodi Ig G antidengue (Bhatt et al, 2021). Disamping itu replikasi virus dengue terjadi juga dalam limfosit yang bertransformasi dengan akibat terdapatnya virus dalam jumlah banyak.

Hal ini akan mengakibatkan terbentuknya virus kompleks antigen – antibody (*virus antibody complex*) yang selanjutnya akan mengakibatkan aktivasi sistem komplemen pelepasan C3a dan C5a akibat aktivasi C3 dan C5 menyebabkan peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah dan merembesnya plasma dari ruang intravascular ke ruang ekstrasvascular. Keterlibatan hati dan sel endotelial di berbagai organ diperkirakan memiliki peranan penting dalam patogenesis dengue. Perlu diperhatikan pada saat permeabilitas vaskular meningkat pada DBD/SSD, kebocoran plasma kerap terjadi pada rongga pleura dan peritoneal walaupun secara umum tidak tampak adanya edema. Diatesis hemoragik dapat terjadi karena kerusakan hati yang berat sehingga memicu berkurangnya produksi protein koagulasi dan albumin. Peningkatan permeabilitas vaskular terjadi karena hipersitokinemia dan berkurangnya tekanan osmotik plasma akibat kerusakan hati menyebabkan timbulnya edema. Selain itu, replikasi virus di kelenjar adrenal dapat menyebabkan hipotensi dan hilangnya natrium yang dapat menyebabkan syok hipovolemik. Perdarahan akibat rapuhnya pembuluh darah yang disebabkan trombositopenia atau disfungsi platelet, infeksi virus di sel endotelial, dan konsentrasi sitokin yang tinggi sehingga integritas vaskular terganggu.

Gambaran klinis yang timbul bervariasi berdasarkan derajat DHF dengan masa inkubasi antara 13 – 15 hari, tetapi rata-rata 5 – 8 hari. Gejala klinik timbul secara mendadak berupa suhu tinggi, nyeri pada otot dan tulang, mual, kadang-kadang muntah dan batuk ringan. Sakit kepala dapat menyeluruh atau berpusat pada daerah supraorbital dan retroorbital. Nyeri di bagian otot terutama dirasakan bila otot perut ditekan. Sekitar mata mungkin ditemukan pembengkakan, lakrimasi, fotofobia, otot-otot sekitar mata terasa pegal. Eksantem yang klasik ditemukan dalam 2 fase, mula-mula pada awal demam (6 – 12 jam sebelum suhu naik pertama kali), terlihat jelas di muka dan dada yang berlangsung selama beberapa jam dan biasanya tidak diperhatikan oleh pasien. Infeksi dengue diklasifikasikan menjadi demam dengue, demam berdarah dengue, dan sindrom syok dengue. Kasus dengue yang tidak parah dibagi menjadi dua kelompok yaitu dengan/tanpa tanda bahaya (Yacoub, et al. 2016). Berikutnya ruam mulai muncul antara hari 3 – 6, awalnya berbentuk makula besar yang kemudian bersatu mencuat kembali, serta kemudian timbul bercak-bercak petekia. Pada dasarnya hal ini terlihat pada lengan dan kaki, kemudian menjalar ke seluruh tubuh. Pada saat suhu turun ke normal, ruam ini berkurang dan cepat menghilang, bekas-bekasnya kadang terasa gatal. Nadi pasien mula-mula cepat dan menjadi normal atau lebih lambat pada hari ke-4 dan ke-5 (Ganeshkumar et al, 2018). Bradikardi dapat menetap untuk beberapa hari dalam masa penyembuhan. Gejala perdarahan mulai pada hari ke-3 atau ke-5 berupa petekia, purpura, ekimosis, hematemesis, epistaksis. Juga kadang terjadi syok yang biasanya dijumpai pada saat demam telah menurun antara hari ke-3 dan ke-7 dengan tanda: anak menjadi makin lemah, ujung jari, telinga, hidung teraba dingin dan lembab, denyut nadi terasa cepat, kecil dan tekanan darah

menurun dengan tekanan sistolik 80 mmHg atau kurang. Manifestasi klinis infeksi virus Dengue pada manusia sangat bervariasi. Spektrum variasinya begitu luas, mulai dari asimtomatik, demam ringan yang tidak spesifik, Demam Dengue, Demam Berdarah Dengue, hingga yang paling berat yaitu *Dengue Shock Syndrome* (DSS) ([Suhendro, et al. 2009](#)).

Infeksi virus dengue dilaporkan dapat menstimulasi produksi antibodi spesifik dan respon imun seluler terhadap virus dengue. Antibodi IgM dapat bereaksi silang dengan trombosit, plasmin dan sel endotel yang memperkuat peningkatan permeabilitas vaskular dan koagulopati, sedangkan IgG berperan dalam peningkatan jumlah titer 5 virus pada infeksi sekunder ([Martina, 2009](#)). Demam terjadi pada saat tubuh sedang berusaha untuk melawan infeksi patogen dengan aktivasi sistem imun. Aktivasi dan proliferasi berbagai komponen sistem imun dapat terjadi saat demam. Antibodi IgM dan IgG dapat muncul pada lama hari demam yang bervariasi dan berperan untuk eliminasi virus dengue. Penentuan lama hari demam untuk melakukan pemeriksaan IgM dan IgG pada pasien yang dicurigai menderita DBD diduga dapat mengoptimalkan pemeriksaan serologi tersebut ([Perera, 2018](#)). Penyakit demam berdarah dengue (DBD) memiliki gejala yang serupa dengan penyakit demam akut lainnya, sehingga dibutuhkan pemeriksaan penunjang untuk menentukan diagnosis pasti. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan laboratorium darah dan pemeriksaan serolog IgM dan IgG. Penatalaksanaan demam dengue atau *dengue fever* (DF) biasanya hanya membutuhkan terapi suportif seperti rehidrasi dan antipiretik/analgesik, karena DF termasuk *self-limited disease*. Namun, jika kondisi memburuk menjadi demam berdarah dengue atau *dengue haemorrhagic fever* (DHF) maka pasien perlu perawatan dengan monitoring lebih ketat. Bahkan pasien dengan *dengue shock syndrome* (DSS) perlu dirawat dalam unit intensif ([Harapan, 2020](#)).

2. Tinjauan Pustaka dan Pengembangan Hipotesis

Menurut WHO, parameter laboratorium dalam menegakkan diagnosis DBD adalah peningkatan nilai hematokrit serta trombositopenia ([Sutaryo, 2004](#)). Trombositopenia dan hemokonsentrasi adalah temuan tetap pada DBD. Penurunan pada jumlah trombosit sampai di bawah 100.000/ μ l biasanya ditemukan antara hari ketiga dan kedelapan, sering sebelum dan bersamaan dengan perubahan hematokrit. Peningkatan nilai hematokrit merupakan manifestasi hemokonsentrasi yang terjadi akibat kebocoran plasma ke ruang ekstra vaskular disertai efusi cairan serosa, melalui kapiler yang rusak. Akibat kebocoran ini, volume plasma menjadi berkurang yang dapat mengakibatkan terjadinya syok hipovolemik dan kegagalan sirkulasi. Peningkatan kadar hematokrit, yang menunjukkan rembesan plasma selalu terjadi bahkan pada kasus non-syok, tetapi lebih menonjol pada kasus syok hemokonsentrasi dengan peningkatan hematokrit 20% atau lebih dianggap menjadi bukti definitif adanya peningkatan permeabilitas vaskular dan rembesan plasma.

Infeksi virus dengue dapat menstimulasi produksi antibodi spesifik dan respon imun seluler terhadap virus dengue. IgM dan IgG adalah imunoglobulin yang terbentuk akibat adanya infeksi oleh virus dengue. Antibodi IgM dapat bereaksi silang dengan trombosit, plasmin dan sel endotel yang memperkuat peningkatan permeabilitas vaskular dan koagulopati dan IgG berperan dalam peningkatan jumlah titer virus pada infeksi sekunder. Demam terjadi pada saat tubuh sedang berusaha untuk melawan infeksi pathogen dengan aktivasi sistem imun. Aktivasi dan proliferasi berbagai komponen sistem imun dapat terjadi saat demam. Antibodi IgM dan IgG dapat muncul pada lama hari demam yang bervariasi dan berperan untuk eliminasi virus dengue. Penentuan lama hari demam untuk melakukan pemeriksaan IgM dan IgG pada pasien yang dicurigai menderita DBD diduga dapat mengoptimalkan pemeriksaan serologi tersebut. Perbedaan IgM dan IgG yaitu terdapat pada masa produksi dan waktu paruh. IgM merupakan imunoglobulin pertama yang akan terbentuk selama masa perkembangan sel limfosit B. IgM muncul pada hari ke 3-5 dari timbul gejala Demam Dengue/DBD dan bertahan di dalam tubuh selama 30-60 hari. IgG akan terbentuk sekitar hari ke 14 setelah timbul gejala demam Dengue/DBD dan akan menetap seumur hidup dalam titer yang rendah. Oleh karena itu, pada infeksi primer (Demam Dengue) IgM akan terdeteksi lebih dulu dibanding IgG. Sebaliknya, pada infeksi sekunder (DBD) IgG yang lebih dulu dapat terdeteksi ([Manurung, 2017](#)).

Infeksi sekunder menjadi salah satu faktor risiko terjadinya infeksi dengue yang parah. Infeksi primer akan memberikan proteksi pada penderita ketika terinfeksi virus dengue dengan serotipe yang sama. Namun jika seseorang terinfeksi oleh serotipe yang beda maka cenderung terjadi kasus yang berat. Kinetik kadar IgG berbeda dengan kinetik kadar IgM, sehingga kinetik antibodi IgG harus dibedakan antara infeksi primer dan sekunder. Pada infeksi primer antibodi IgG meningkat sekitar demam hari ke-14 sedang pada infeksi sekunder antibodi IgG meningkat pada hari kedua. Oleh karena itu diagnosa dini infeksi primer hanya dapat ditegakkan dengan mendeteksi antibodi IgM setelah hari sakit kelima dan diagnosis infeksi sekunder dapat ditegakkan lebih dini dengan adanya peningkatan antibodi IgG dan IgM yang cepat ([Harikushartono et al, 2002](#)).

3. Metode

Metode yang digunakan adalah berupa studi literatur dari berbagai jurnal nasional maupun internasional. Metode ini digunakan dengan tujuan untuk meringkas suatu topik terkini agar meningkatkan suatu pemahaman. Studi literatur menyajikan ulang materi yang telah diterbitkan sebelumnya serta melaporkan fakta atau analisis baru dari studi literatur yang relevan kemudian membandingkan hasil tersebut dalam artikel.

4. Hasil dan pembahasan

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh virus dengue tipe 1-4, dengan manifestasi klinis demam mendadak 2-7 hari disertai gejala perdarahan dengan atau tanpa syok, disertai pemeriksaan laboratorium menunjukkan trombositopenia (trombosit kurang dari 100.000) dan peningkatan hematokrit 20% atau lebih dari nilai normal ([WHO, 2011](#)). Virus ini berkembang biak di dalam kelenjar liur di pangkal belalai nyamuk dan berkembang subur di dalam darah manusia. DBD menyebar secara ruang dan waktu melalui gigitan nyamuk dari penderita ke orang lain dari suatu tempat ke tempat lain di mana penderita lain tersebut berada ([Yatim, 2007](#)).

Demam Berdarah Dengue (DBD) masih menjadi permasalahan kesehatan baik diberbagai wilayah. Perilaku vektor dan hubungannya dengan lingkungan, seperti iklim, pengendalian vektor, urbanisasi, dan lain sebagainya mempengaruhi terjadinya wabah demam berdarah di daerah perkotaan. Belum ada prediksi yang tepat untuk menunjukkan kehadiran dan kepadatan vektor (terutama *Aedes Aegypti* di lingkungan perkotaan dan semi perkotaan). Penyebaran dengue dipengaruhi faktor iklim seperti curah hujan, suhu dan kelembaban. Kelangsungan hidup nyamuk akan lebih lama bila tingkat kelembaban tinggi, seperti selama musim hujan ([Nazrihang et al, 2017](#)). Semua serotipe dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4) dapat ditemukan di Indonesia dengan penyebab infeksi terbanyak adalah DENV-3, kecuali di Denpasar cenderung didominasi oleh DENV-1 dan Surabaya oleh DENV-2. Oleh karenanya seseorang dapat terinfeksi dengue lebih dari satu kali, namun infeksi oleh serotipe yang berbeda dapat meningkatkan risiko keparahan infeksi dengue ([Changal,2016](#)).

Gambaran klinis yang timbul bervariasi berdasarkan derajat DBD dengan masa inkubasi antara 13 – 15 hari, tetapi rata-rata 5 – 8 hari. Gejala klinik timbul secara mendadak berupa suhu tinggi, nyeri pada otot dan tulang, mual, kadang-kadang muntah dan batuk ringan. Sakit kepala dapat menyeluruh atau berpusat pada daerah supraorbital dan retroorbital. Nyeri di bagian otot terutama dirasakan bila otot perut ditekan. Sekitar mata mungkin ditemukan pembengkakan, lakrimasi, fotofobia, otot-otot sekitar mata terasa pegal. Eksantem yang klasik ditemukan dalam 2 fase, mula-mula pada awal demam (6 – 12 jam sebelum suhu naik pertama kali), terlihat jelas di muka dan dada yang berlangsung selama beberapa jam dan biasanya tidak diperhatikan oleh pasien. Infeksi dengue diklasifikasikan menjadi demam dengue, demam berdarah dengue, dan sindrom syok dengue ([Yacoub et al, 2016](#)).

Pada penderita DBD terjadi trombositopenia umumnya trombositopenia pada hari ke-3 sampai ke-8 terjadi penurunan trombosit dibawah 100.000 μ l. Pemeriksaan trombosit memiliki 2 tujuan, yaitu menghitung jumlah trombosit secara kuantitatif dan mengukur kemampuan fungsi trombosit secara kualitatif, hal ini diperlukan untuk menentukan transfusi darah yang akan diperlukan. Kebocoran

plasma akibat demam dengue dibuktikan dengan adanya kenaikan hematokrit > 20% dari hematokrit awal, umumnya dimulai pada hari ke-3 demam. Dapat juga terjadi hipoproteinemia akibat kebocoran plasma. Immunoglobulin M (IgM) antidengue merupakan respon antibodi primer di penderita yang terinfeksi virus dengue untuk pertama kali, Terdeteksi mulai hari ke-3 sampai ke-5, meningkat sampai minggu ke-3 dan akan menghilang setelah 60-90 hari. sedangkan immunoglobulin G (IgG) baru muncul setelah seminggu demam. Pada infeksi dengue sekunder, antibodi yang terbentuk pertama adalah IgG dan sesudah dapat ditemukan sejak awal sakit atau sekitar hari ke-2 sakit serta dapat bertahan lama hingga seumur hidup (Aryati, 2005). Antigen NS 1 terdeteksi pada hari pertama sampai kedelapan demam. Sensitivitas NS 1 berkisar 63%-93,4% dengan spesifisitas 100% sama tingginya dengan spesifisitas gold standard kultur virus. Hasil negatif antigen NS 1 tidak menyingkirkan adanya infeksi virus dengue (Riadi, 2011)

5. Kesimpulan

Demam berdarah dengue (DBD) adalah penyakit arbovirus yang menginfeksi manusia melalui vektor nyamuk *Aedes aegypti*, dengan manifestasi klinis demam mendadak 2-7 hari disertai gejala perdarahan dengan atau tanpa syok. Pemeriksaan darah pada orang yang mengalami demam dengue dapat mendeteksi infeksi dengan cepat, mulai dari hari pertama demam. Pemeriksaan antigen NS 1 memiliki spesififikasi 100% sama tingginya dengan spesififikasi gold standard dengan kultur virus. Sehingga diharapkan dengan pemeriksaan yang tepat membuat lebih cepat dan akurat dalam mendiagnosis demam dengue ini dan dapat dilakukan penatalaksanaan yang tepat dan tidak terlambat.

Referensi

- Aryati, (2005). Aspek Laboratorium Demam Berdarah Dengue dengan Permasalahan dan Interpretasinya. *Muswil V Patelki*, 1–23.
- Bhatt P, Sabeena SP, Varma M, & Arunkumar G. (2021). Current understanding of the pathogenesis of dengue virus infection. *Current microbiology*, 78(1), 17–32. <https://doi.org/10.1007/s00284-020-02284-w>
- Changal, K.H., Raina, A. H., Raina, A., Raina, M., Bashir R., Latief M., Mir T, et al. (2016). Differentiating secondary from primary dengue using IgG to IgM.ratio in early dengue: An observational hospital-based clinico-serological study.from North India. *BMC Infectious Diseases*, 16(1), 1–7. doi: 10.1186/s12879-016- 2053-6.
- Ganeshkumar P, Murhekar MV, Poornima V, Saravanakumar V, Sukumaran K, Anandaselvasankar A, John D, & Mehendale SM. (2018). Dengue infection in India: A systematic review and meta-analysis. *PLoS neglected tropical diseases*, 12(7), e0006618. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006618>
- Hadinegoro, Sri R, Hindra S. (2001). Demam Berdarah Dengue. Naskah Lengkap, Pelatihan bagi Pelatih Dokter Spesialis Anak dan Dokter Spesialis Penyakit dalam Tatalaksana Kasus DBD. Jakarta: Balai Penrbit FKUI.
- Harapan H, Michie A, Sasmono RT, Imrie A. (2020). Dengue: A Minireview. *Viruses*, 12(8), 829. <https://doi.org/10.3390/v12080829>
- Harikushartono, Hidayah N, Darmowandowo W, Soegijanto S. (2002). *Demam berdarah dengue: Ilmu Penyakit Anak, Diagnosa dan Penatalaksanaan*. Jakarta: Salemba Medika.
- Kemenkes RI. 2021. *Data dan Informasi Profil Kesehatan Indonesia 2020*.
- Lee YR, Hu HY, Kuo SH, Lei HY, Lin YS, Yeh TM, et al. (2013). Dengue virus infection induces autophagy: An in vivo study. *Journal of Biomedical Science*. 20(1), 1–11. Doi: 10.1186/1423-0127-20-65.
- Limkittikul K., Brett J., L'Azou M. (2014). Epidemiological Trends of Dengue Disease in Thailand (2000–2011): A Systematic Literature Review. *PLoS Negl Trop Dis*, 8(11), 10.
- Manurung HY. (2017). *Hubungan antara hasil pemeriksaan igg/igm dengan jumlah platelet pada demam berdarah dengue*. Universitas Sumatera Utara Medan.
- Martina, B., Koraka, P., Osterhaus, A. (2009). Dengue Virus Pathogenesis: an Integrated View. *Clin Microbiol Rev*, 22(4), 564-581. doi:10.1128/CMR.00035-09.
- Perera, S.D., Perera S.S.N. (2018). Simulation Model for Dynamics of Dengue with Innate and Humoral Immune Responses. *Comput Math Methods Med. Published online*, 11-18.

- Riadi, W. (2011). *Pemeriksaan Laboratorium Hematologi Edisi Pertama. Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia*. Jakarta.
- R, Parinding JT, Tejuyuwon AAT, Natalia D. (2021). Hubungan antara lama demam dengan hasil pemeriksaan kualitatif igM dan igG pada pasien demam berdarah dengue di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie tahun 2018. *Jurnal Vektor Penyakit*, 15(1), 11 – 16.
- Suhendro N, Chen L, Khie. (2009). *Demam berdarah dengue. Dalam: Aru S, editor (penyunting). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III*. Edisi ke-5. Jakarta: Interna Publishing.
- Sukohar, A. 2014. Demam Berarah Dengue (DBD). *Medula*. 2(2), 1-15. doi:10.35952/jik.v1i2.80.
- Sutaryo. (2004). *Perkembangan Patogenesis Demam Berdarah Dengue*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- WHO. (2011). *Prevention Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever*. India. WHO.
- Yacoub S, Mongkolsapaya J, dan Screatton G. (2016). *Recent advances in understanding dengue*. F1000Research, 5, F1000 Faculty Rev-78. <https://doi.org/10.12688/f1000research.6233.1>
- Yacoub, S., Mongkolsapaya, J., & Screatton, G. (2016). *Recent advances in understanding dengue*. F1000Research, 5, F1000 Faculty Rev-78. <https://doi.org/10.12688/f1000research.6233.1>
- Yatim F. (2007). *Macam – Macam Penyakit Menular dan Cara Pencegahannya*. Jakarta: Pustaka Obor Populer.
- Nazrihang, R., Pang, X., dan Cheng, G. (2017). Progress towards understanding the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Virologica Sinica*. 32(1), 16–22. .doi: 10.1007/s12250-016-3855-9