KARAKTERISTIK HEMATOLOGI PASIEN DEMAM BERDARAH DENGUE DI BAGIAN PENYAKIT DALAM RSUD ARIFIN ACHMAD PROVINSI RIAU PERIODE 1 JANUARI – 31 DESEMBER 2013

Lisa Vebriani
Zaitul Wardana
Fridayenti
lisa.vebriani@yahoo.com

ABSTRACT

Dengue hemorrhagic fever (DHF) is an acute epidemic diseases which require a good clinical examination and complete, as well as laboratory investigations if clinical symptoms is inadequate. Delay in diagnosis result in increased risk of death. This research is to determine the characteristics of hematology in dengue fever patients in internist unit at Arifin Achmad Riau Province Hospital at period 1 January - 31 December 2013. This research is a retrospective descriptive study of total sampling. Based on the results of the study, found patients aged 15-19 years (34.8%) and the majority are male (67.4%). Hemoglobin levels on day 3, 4, 5 continued normal fever (39.2%), normal (45.6%), and normal (47.8%). Hematocrit levels on day 3, 4, 5 continued normal fever (54.3%), normal (43.5%), and low (50%). The number of leukocytes on day 3, 4, 5 continued fever leukopenia (52.2%), leukopenia (47.8%), and normal (43.5%). Platelet count on day 3, 4, 5 continued thrombocytopenia (97.9%), thrombocytopenia (95.6%), and thrombocytopenia (97.9%). Many patients who do not carry out checks antidengue IgG and IgM antidengue (50%) and secondary dengue patients (39.13%).

***Keywords**: dengue hemorrhagic fever, hematology, internist unit*

PENDAHULUAN

Demam berdarah dengue (DBD) atau Dengue Haemorrahagic Fever (DHF) adalah suatu penyakit epidemik akut yang disebabkan oleh virus dengue yang menyebar secara cepat di seluruh dunia terutama di daerah tropis dan sub tropis.[1,2] Penyakit DBD merupakan satu dari beberapa penyakit menular pada manusia yang ditularkan oleh nyamuk Aedes aegypti dan Aedes albopictus.[2] DBD disebabkan oleh 4 serotipe virus dengue yang dikenal sebagai kelompok B Arthropod Virus (Arbovirosis) yaitu virus

dengue-1 (DEN-1), virus dengue-2 (DEN-2), virus dengue-3 (DEN-3), dan virus dengue-4 (DEN-4).[3,4]

Dua perlima dari penduduk dunia atau sekitar 2,5 miliar manusia mempunyai risiko tinggi tertular demam dengue. World Health Organiztion (WHO) melaporkan setiap tahunnya sekitar 50-100 juta penderita dengue dan 500.000 penderita demam berdarah dengue di seluruh dunia, dengan jumlah kematian sekitar 22.000 jiwa.[2] Kasus DBD pertama kali dilaporkan dari Filipina tepatnya di Manila pada tahun 1954.2,5 Sejak itu, penyebaran DBD terjadi dengan cepat ke sebagian besar negara-negara Asia Tenggara, termasuk di Indonesia.[5]

Tahun 2013 di Indonesia terjadi angka kesakitan / Incidence Rate DBD sebesar 45,85 per 100.000 penduduk dan angka kematian / Case Fatality Rate sebesar 0,77%, menurut laporan Kemenkes RI.6 Berdasarkan data kasus DBD di Dinas Kesehatan Provinsi Riau tahun 2012 menunjukan angka kesakitan / incidence rate (IR = 18,8 per 100.000 penduduk) atau lebih dari 1.114 warga yang tinggal di berbagai wilayah kabupaten dan kota di Provinsi Riau terjangkit penyakit DBD sepanjang tahun 2012 dengan angka kematian 1,4%.[7]

Kematian pasien DBD sering disebabkan oleh keterlambatan diagnosis.[8] Diagnosis DBD pada umumnya sulit untuk ditegakkan pada awal penyakit disebabkan tanda dan gajala yang tidak spesifik.[9] Gejala awal DBD awalnya mirip dengan penyakit lain, seperti demam tifoid, faringitis akut, ensefalitis, campak, flu atau infeksi saluran nafas akut lainnya yang disebabkan oleh virus. Seorang dokter dituntut kecermatannya dalam mendiagnosis infeksi virus dengue, menilai gejala penyakit, ketajaman pengamatan klinis dan interpretasi laboratorium yang benar. Dengan pemeriksaan klinis yang baik dan lengkap, serta pemeriksaan penunjang laboratorium dapat membantu terutama bila gejala klinis kurang memadai.[8]

Pedoman untuk menegakkan diagnosis DBD adalah dengan menggunakan kriteria yang disusun oleh World Health Organization (WHO) tahun 2009 yang terdiri dari kriteria klinis dan laboratorium. Kriteria klinis DBD terdiri dari demam tinggi mendadak terus menerus tanpa sebab yang jelas, adanya manifestasi perdarahan, hepatomegali, serta adanya syok. Kriteria laboratorium terdiri dari trombositopenia (trombosit <100.000/mm3) dan adaya kebocoran plasma atau hemokonsentrasi (hematokrit >20%).10 Diagnosis DBD dapat ditegakkan apabila ditemukan 2 kriteria klinis dan 1 kriteria laboratorium.10,11 Pemeriksaan klinis dan laboratoris perlu juga ditunjang dengan pemeriksaan

serologis seperti pemeriksaan Anti Dengue IgM dan Anti Dengue IgG untuk menegakkan diagnosis DBD.12 Kelainan laboratorium yang sering ditemukan pada pasien DBD adalah leukopenia dan trombositopenia.[13]

Dari hasil penelitian di Rumah Sakit Islam Siti Hajar Mataram, periode 1 Juni 2005 sampai 1 Juni 2006 dengan jumlah pasien 141 pasien DBD yang dirawat dengan rentangan umur 1 - 75 tahun didapatkan kadar hematokrit rata-rata 39,4vol% dengan rentang antara 20 - 54,5vol%, jumlah trombosit rata-rata adalah 56.000/ul dengan rentang antara 8.000 - 286.000/ul, hasil tes serologi Anti Dengue IgM positif dan Anti Dengue IgG negatif ada 19 orang (14%).[14]

Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Achmad merupakan Rumah Sakit Tipe B Pendidikan yang menjadi pusat rujukan Rumah Sakit Kabupaten/Kota se-Provinsi Riau serta tempat pendidikan mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Riau dan Instusi Pendidikan Kesehatan laiinya.[15] Maka peneliti ingin melakukan penelitian mengenai karakteristik hematologi pada pasien demam berdarah dengue di bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode 1 Januari - Desember 2013 dengan pengambilan data dari rekam medis.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan pendekatan retrospektif.

Penelitian dilakukan pada bulan Desember 2014 – Januari 2015 di Bagian Rekam Medik RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau, dengan mengambil data dari catatan rekam medik pasien demam berdarah dengue di bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode 1 Januari – 31 Desember 2014.

Populasi penelitian adalah seluruh data sekunder pasien demam berdarah dengue yang dirawat di bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2013 berjumlah sebanyak 262 kasus.

Teknik pengambilan sampel menggunakan *Total Sampling* yaitu dengan mengambil seluruh data sekunder pasien demam berdarah dengue yang telah didiagnosa oleh dokter spesialis penyakit dalam di bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2013. Sampel yang diambil yaitu sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi adalah semua pasien yang didiagnosis DBD yang mempunyai data-data lengkap sebagai berikut :

1. Umur
2. Jenis kelamin
3. Jumlah leukosit pada hari ke 3, 4, 5 demam
4. Jumlah trombosit pada hari ke 3, 4, 5

demam

5. Kadar hematokrit pada hari ke 3, 4, 5 demam
6. Kadar hemoglobin pada hari ke 3, 4, 5 demam

Kriteria Eksklusi :

1. Pasien DBD yang mempunyai penyakit lain, seperti : demam tifoid, malaria, chikungunya, faringitis akut, ensefalitis, campak, flu atau infeksi saluran nafas akut lainnya yang disebabkan oleh infeksi virus.

Pengumpulan data dimulai dari pencatatan nomor rekam medik penderita demam berdarah dengue (DBD) yang dirawat inap di Bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode Januari – Desember 2013, kemudian dilanjutkan dengan pengambilan data dari status rekam medik di Bagian Rekam Medik RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau, yang dicatat adalah umur, jenis kelamin, kadar hemoglobin, kadar hematokrit, jumlah leukosit, jumlah trombosit, dan hasil IgG antidengue dan IgM antidengue. Nomor rekam medik diketahui dari buku register (catatan) di ruang rawat inap bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau.

Data–data yang telah didapatkan dikelompokkan sesuai dengan variabel yang ingin diteliti dan diolah secara manual dan komputerisasi untuk selanjutnya disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi. Analisis data menggunakan analisa statistik univariat yaitu analisa yang dilakukan untuk menganalisi setiap variable dari hasil penelitian.[16] Dengan perhitungan :

$$\mathbf{P=\frac{X}{N}\,x100\%}$$

Keterangan P : Presentase
X : Jumlah Data
N : Seluruh Populasi

Penelitian ini telah lolos kaji etik dari Unit Etika Penelitian Kedokteran Universitas Riau No.125/UN19.1.28/UEPKK/2014

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Instalasi Rekam Medik RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau jumlah pasien yang tercatat sebagai pasien demam berdarah dengue yang dirawat di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode Januari-Desember 2013 berjumlah 262 orang. Semua data yang terkumpul dijadikan sampel, namun sampel yang memenuhi kriteria inklusi pada penelitian ini sebanyak 46 orang.

Distribusi frekuensi pasien DBD di bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau berdasarkan umur dan jenis kelamin

Distribusi pasien DBD yang dirawat di RSUD Arifin Achmad Provinsi

Riau periode Januari-Desember 2013 menurut umur dan jenis kelamin dapat dilihat pada Tabel 1 berikut:

Tabel 1 Distribusi frekuensi pasien DBD dirawat di RSUD Arifin Achmad menurut umur dan jenis kelamin

Karakteristik	Jumlah	Persentase (%)
Umur		
15-19	16	34,8%
20-24	10	21,8%
25-29	3	6,5%
30-34	4	8,7%
35-39	-	0%
>40	13	28,2%
Total	46	100%
Jenis kelamin		
Laki-laki	31	67,4%
Perempuan	15	32,6%
Total	46	100%

Rentang umur pasien DBD yang dirawat di Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Pekanbaru periode Januari - Desember 2013 yaitu 15 tahun sampai >40 tahun. Hasil penelitian didapatkan kelompok umur terbanyak adalah 15-19 tahun yang berjumlah 16 orang (34,8%), kemudian umur >40 tahun yang berjumlah 13 orang (28,2%), umur 20-24 tahun sebanyak 10 orang (21,8%), umur 30-34 tahun berjumlah 4 orang (8,7%) umur 25-29 tahun berjumlah 3 orang (6,5%), sedangkan tidak ada pasien yang berumur 35-39 tahun (0%). Rata-rata umur pasien DBD yang dirawat di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau dari hasil penelitian ini adalah 24 tahun dengan umur termuda 14 tahun 5 bulan dan tertua 60 tahun 8 bulan.

Sedikit perbedaan dengan penelitian di Singapura, dilaporkan bahwa umur rentan terhadap DBD antara 15-24 tahun.[17] Penelitian Fitri pada tahun 2005 di Pekanbaru memperlihatkan proporsi penderita DBD lebih banyak pada kelompok usia > 15 tahun atau remaja.[18] Umur 15-24 tahun merupakan umur remaja akhir dan dewasa muda.[19] Hasil penelitian Soegeng Soegijanto pada tahun 2000 di Jawa Timur menunjukkan kasus DBD cenderung meningkat pada kelompok umur remaja dan dewasa.[5] Penyebab banyaknya umur remaja dan dewasa muda terkena DBD bisa disebabkan aktifitas di luar rumah yang berpeluang terinfeksi virus dengue dan kurang waspada dalam perlindungan diri dari gigitan nyamuk.[17] Nyamuk sangat mudah terbang dari satu rumah ke rumah yang lain, dari satu kantor ke kantor yang lain atau tempat umum seperti tempat ibadah, dan lain-lain.[4] Selain itu, program pengendalian jentik nyamuk banyak digalakkan di rumah dan terbukti mengurangi jumlah nyamuk disekitar rumah, sehingga kemungkinnan terinfeksi virus Dengue di dalam rumah menjadi kecil dan di luar rumah menjadi besar.[20]

Lebih tinggi kasus DBD pada dewasa muda karena pada usia tersebut memiliki mobilitas yang tinggi dan perkembangan transportasi yang lancar, sehingga memudahkan untuk tertular virus dengue yang sebelumnya belum pernah ada pada suatu daerah.[21] Hal ini sesuai dengan penelitian Sumarno yang menyebutkan bahwa penyakit bisa menjalar dimulai dari suatu pusat sumber penularan atau kota besar, kemudian mengikuti lalu lintas atau mobilitas penduduk. Semakin tinggi mobilitas maka semakin besar kemungkinan penyebaran penyakit DBD.[22] Oleh karena itu kelompok usia dewasa muda sering menjadi sasaran utama terserang DBD karena banyak mempunyai kegiatan yang banyak pada siang hari di luar rumah.[4]

Jenis kelamin pasien DBD yang dirawat di Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Pekanbaru periode Januari - Desember 2013 lebih banyak laki-laki dibandingkan wanita yaitu sebanyak 31 orang (67,4%), sedangkan wanita berjumlah 15 orang (32,6%). Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Siti Yusnia di Kecamatan Tembalang bulan Januari-Juni 2009 yang mendapatkan hasil pasien DBD pria lebih banyak dari pada wanita yaitu sebanyak 52,2% dan wanita 47,8%.[23] Penelitian Valentino di RS Kariadi Semarang memperlihatkan bahwa pasien DBD laki-laki lebih banyak daripada pasien DBD perempuan, yaitu terdapat 68 pasien laki-laki (59,6%) dan 46 pasien perempuan (40,4).[24] Menurut Ditjen PP dan PL Depkes RI, distribusi kasus DBD berdasarkan jenis kelamin pada tahun 2008, presentase pasien laki-laki lebih banyak dari pada perempuan, yaitu laki-laki (53,78%) dan perempuan (46,23%).[25] Pada penelitian di negara-negara Asia lainnya seperti Malaysia, India, Singapura dan Bangladesh menunjukkan jumlah penderita DBD lebih banyak pada laki-laki.[26] Penelitian lain yang dilakukan oleh Oslan Daud pada tahun 2004 distribusi penderita DBD di Kecamatan Palu Selatan sebagian besar laki-laki yaitu 50,45% dan tahun 2005 yaitu 54,26%.[27] Pada Penelitian yang dilakukan M. Rizki Febrianto didapatkan penderita DBD di Kecamatan Ngaliyan terdiri dari 21 laki-laki dan 18 permpuan.[28] Kejadian DBD lebih tinggi dibanding perempuan berkaitan dengan fakta bahwa laki-laki banyak menghabiskan waktu di luar rumah dan berisiko terpapar infeksi Dengue.[29]

Pada umumnya laki-laki akan lebih rentan terhadap penyakit DBD dibanding perempuan karena perempuan lebih mudah dalam memproduksi imonuglobulin dan antibodi yang dikelola secara genetika dan hormonal. Pada saat sebelum masa reproduksi, sistem imun lelaki dan perempuan adalah sama, tetapi ketika

sudah memasuki masa reproduksi, sistem imun antara keduanya sangatlah berbeda. Hal ini disebabkan mulai adanya beberapa hormon yang muncul. Pada wanita telah diproduksi hormon estrogen yang mempengaruhi sintesis IgG dan IgA yang menjadi lebih banyak. Dan peningkatan produksi IgG dan IgA menyebabkan wanita lebih kebal terhadap infeksi. Sedangkan pada pria telah diproduksi hormon androgen yang bersifat imunosupresan sehingga memperkecil resiko penyakit autoimun tetapi tidak membuat lebih kebal terhadap infeksi. Oleh karenanya, wanita lebih banyak terserang penyakit autoimun dan pria lebih sering terinfeksi, tetapi sampai sekarang tidak ada keterangan yang memberikan jawaban dengan tuntas mengenai perbedaan jenis kelamin penderita DBD.[30,31]

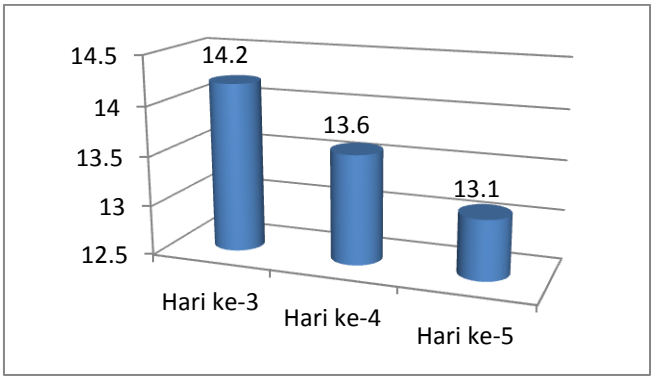
Kadar hemoglobin pasien DBD di bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau pada hari ke 3, 4, dan 5 demam.

Kadar hemoglobin pasien DBD yang dirawat di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode Januari-Desember 2013 pada hari ke 3, 4, dan 5 demam dapat dilihat pada Tabel 2 berikut:

Tabel 2 Kadar hemoglobin pasien DBD yang dirawat di RSUD Arifin Achmad pada hari ke 3, 4, dan 5 demam

Hari	Kadar HB	Laki-laki	Perempuan	Jumlah	(%)
Ke-3	Rendah	10	4	14	30,4%
	Normal	11	7	18	39,2%
	Tinggi	10	4	14	30,4%
Ke-4	Rendah	12	4	16	34,8%
	Normal	13	8	21	45,6%
	Tinggi	6	3	9	19,6%
Ke-5	Rendah	16	4	20	43,5%
	Normal	11	11	22	47,8%
	Tinggi	4	0	4	8,7%

Kecenderungan Kadar HB	Jumlah	Persentase (%)
Menurun	33	71,74%
Meningkat	8	17,39%
Menetap	5	10,87%
Total	46	100%



Gambar 1 Rerata kadar hemoglobin pasien DBD yang dirawat di RSUD Arifin Achmad pada hari ke 3, 4, dan 5 demam

Kadar hemoglobin pasien DBD yang dirawat di RSUD Arifin Achmad

Provinsi Riau pada hari ke-3, 4, dan 5 rata-rata dalam keadaan normal, hal ini terlihat dari rata-rata kadar hemoglobin pada hari ke-3 yaitu 14,2 g/dl dengan jumlah pasien 18 orang (39,2%) , rata-rata kadar hemoglobin pada hari ke-4 yaitu 13,6 g/dl dengan jumlah pasien 21 orang (45,6%), selanjutnya rata-rata kadar hemoglobin pada hari ke- 5 yaitu 13,1 g/dl dengan jumlah pasien 22 orang (47,8%).

Hal ini hampir sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Shinta di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru pada tahun 2005, didapatkan banyak pasien DBD mempunyai kadar hemoglobin yang normal (46,5%).[32] Penelitian yang dilakukan oleh Irwadi di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makasar didapatkan rata-rata pasien DBD dengan kadar hemoglobin yang normal.[33] Jika dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mayetti juga ada persamaan yaitu pada fase tanpa syok atau fase awal demam kadar hemoglobin biasanya normal atau sedikit menurun, kemudian kadarnya akan naik mengikuti peningkatan hemokonsentrasi.[34] Hemokonsentrasi ini merupakan kelainan hematologi yang ditemukan paling awal dari kasus DBD.[35]

Pada penelitian ini didapatkan kadar hemoglobin hari ke 3, 4, dan 5 demam rata-rata dalam keadaan normal karena kadar hemoglobin hari-hari pertama demam berdarah dengue dalam keadaan normal, kemudian akan naik mengikuti peningkatan hemokonsentrasi dan merupakan kelainan hematologi awal yang dapat ditemukan pada DBD.[32,35] Kadar HB yang normal juga dipengaruhi oleh pemberian terapi cairan yang dilakukan dengan cepat di rumah sakit.[36]

Pada penelitian ini didapatkan kadar hemoglobin memiliki kecenderungan menurun walaupun dalam keadaan normal. Berbeda dengan ketetapan Departemen Kesehatan Republik Indonesia, dijelaskan bahwa kenaikan kadar Hb lebih dari 20% menunjang diagnosa DBD.[30] Kenaikan kadar HB mengikuti peningkatan hemokonsentrasi dan merupakan kelainan hematologi paling awal yang ditemukan pada pasien DBD.[36]

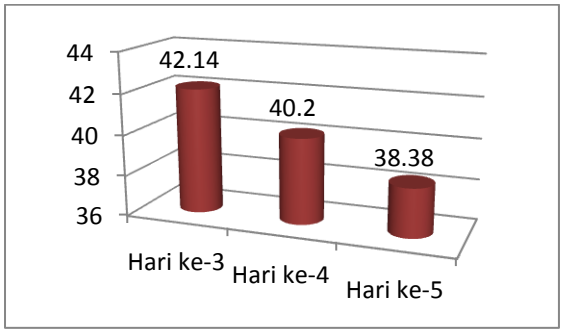
Kadar hematokrit pasien DBD di bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau pada hari ke-3, 4, dan 5 demam.

Kadar hematokrit pasien DBD yang dirawat di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode Januari-Desember 2013 pada hari ke 3, 4,dan 5 demam dapat dilihat pada Tabel 3 berikut:

Tabel 3 Kadar hematokrit pasien DBD yang dirawat di RSUD Arifin Achmad pada hari ke 3, 4,dan 5 demam

Hari	Kadar HT	Laki-laki	Perempuan	Jumlah	(%)
Ke-3	Rendah	7	4	11	24
	Normal	15	10	25	54,3
	Tinggi	9	1	10	21,7
Ke-4	Rendah	12	7	19	41,3
	Normal	13	7	20	43,5
	Tinggi	6	1	7	15,2
Ke-5	Rendah	16	7	23	50
	Normal	12	7	19	41,3
	Tinggi	3	1	4	8,7

Kecenderungan Kadar Trombosit	Jumlah	Persentase (%)
Menurun	34 orang	73,91%
Meningkat	8 orang	17,39%
Menetap	4 orang	8,69%
Total	46 orang	100%



Gambar 2 Rerat kadar hemoglobin pasien DBD yang dirawat di RSUD Arifin Achmad pada hari ke 3, 4, dan 5 demam

Kadar hematokrit pasien DBD yang dirawat di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau pada hari ke-3, 4, dan 5 rata-rata dalam keadaan normal pada hari ke-3 dan hari ke-4, hal ini terlihat dari rata-rata kadar hematokrit pada hari ke-3 yaitu 42,14 vol% dengan jumlah pasien 25 orang (54,3%), kemudian rata-rata kadar hematokrit pada hari ke-4 yaitu 40,2 vol% dengan jumlah pasien 20 orang (43,5%), selanjutnya rata-rata kadar hemoglobin pada hari ke- 5 yaitu 38,38 vol% dalam keadaan rendah atau menurun dengan jumlah pasien 23 orang (50%).

Hal ini hampir sama dengan penelitian yang dilakukan wiwik di Rumah Sakit Roemani Semarang, didapatkan banyak pasien DBD dengan kadar hematokrit normal sebanyak 47 pasien (54,7%).[37] Amrina mendapatkan hasil penelitian kadar hematokrit yang normal pada pasein DBD di RSUP Dr. M. Djamil padang.[38] Kadar hematokrit pada fase awal demam biasanya normal dan terjadi peningkatan jika ada demam tinggi, tidak mau makan dan muntah. Perubahan kadar hematokrit tergantung fase sakit yang dialami pasien.[11]

Pada penelitian ini didapatkan banyak kadar hematokrit yang normal pada hari ke 3 dan 4 demam hal ini bisa saja disebabkan belum terjadinya perembesan plasma sehingga tidak terjadi peningkatan permeabilitas kapiler. Pasien yang tidak mengalami permeabilitas kapiler akan cepat membaik.[8] Penurunan kadar hematokrit pada hari ke 5 ini terjadi karena adanya pemberian terapi cairan. Biasanya pasien sudah mulai stabil dan mulai sembuh karena cairan ekstravasasi

diabsorbsi dengan cepat dan menimbulkan penurunan kada hematokrit.[5] Dalam mendiagnosis pasien DBD menurut WHO tidak hanya peningkatan nilai hematokrit saja, namun juga penurunan hematokrit >20% yang disebabkan karena pasien mendapatkan terapi cairan serta adanya perdarahan juga merupakan indikator diagnosis pasien DBD .[10,38,39] Pasien pada masa kritis tetapi tidak mengalami peningkatan hematokrit dapat dikatakan mengalami demam berdarah yang tidak parah.[8]

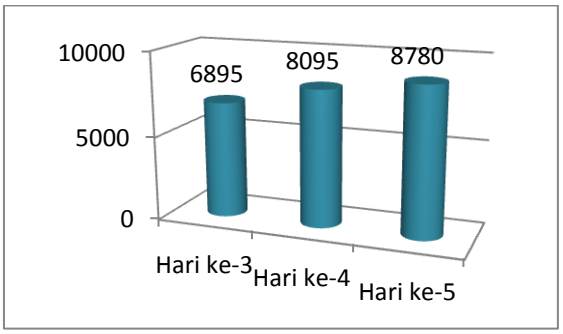
Jumlah leukosit pasien DBD di bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau pada hari ke 3, 4, dan 5 demam.

Jumlah leukosit pasien DBD yang dirawat di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode Januari-Desember 2013 pada hari ke 3, 4, dan 5 demam dapat dilihat pada Tabel 4 berikut:

Tabel 4 Jumlah leukosit pasien DBD yang dirawat di RSUD Arifin Achmad pada hari ke 3, 4, dan 5 demam

Jumlah leukosit	Jumlah	Persentase (%)
Hari ke-3		
Leukopenia	24	52,2%
Normal	14	30,4%
Leukositosis	8	17,4%
Hari ke-4		
Leukopenia	22	47,8%
Normal	15	32,6%
Leukositosis	9	19,6%
Hari ke-5		
Leukopenia	15	32,6%
Normal	20	43,5%
Leukositosis	11	23,9%

Kecenderungan Jumlah Leukosit	Jumlah	Persentase (%)
Menurun	16	34,79%
Meningkat	27	58,7%
Menetap	3	6,51%
Total	**46**	**100%**



Gambar 3 Rerata jumlah leukosit pasien DBD yang dirawat di RSUD Arifin Achmad pada hari ke 3, 4, dan 5 demam

Jumlah leukosit pasien DBD yang dirawat di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau pada hari ke-3 demam banyak dalam keadaan leukopenia dengan jumlah pasien 24 orang (52,2%), kemudian pada hari ke-4 demam banyak dalam keadaan leukopenia dengan jumlah pasien 22 orang (47,8%), selanjutanya pada hari ke-5 demam banyak dalam keadaan normal dengan jumlah pasien 20 orang (43,5%).

Hal ini hampir sama dengan penelitian tentang hubungan klinis dan laboratorium sebagai faktor risiko syok pada DBD yag dilakukan oleh Mayetti, di dapatkan banyak pasien DBD mempunyai kondisi leukosit yang rendah atau leukopenia (54,8%).[40] Penelitian Yenni tentang leukopenia sebagai predictor terjadinya sindrom syok dengue pada anak dengan demam berdarah dengue di RSPI. Prof. dr. Sulianti Saroso juga mendapatkan banyak kasus leukopenia pada pasien DBD.[41] Penelitian Raihan di RSUP Dr. Cipto Mangun Kusumo Jakarta dijumpai kasus leukopenia dengan jumlah pasien 212 orang (76,8%).[42]

Leukopenia adalah pertanda dalam 24 jam kemudian akan turun dan pasien masuk dalam masa kritis.[43] Masa kritis pada DBD berkisar antara 48-72 jam yang biasanya dimulai pada hari ke 5-7 dengan masa penyembuhan yang cepat dan tanpa gejala sisa. Yang berperan dalam masa kritis ini yaitu interferon, interleukin 1, interleukin 6, interleukin 12, Tumor Nekrosis Faktor (TNF), Leukosit Inhibiting Faktor (LIF), dan lainnya.[44]

Banyak pasien dalam keadaan leukopenia pada hari ke 3 dan 4 bisa disebabkan karena pasien dalam fase akut atau fase demam yang dimulai pada hari ke-3 demam.[4] Pasien mengalami leukopenia akibat sifat virus dengue yang dapat membuat perubaan imunologi seluler, sehingga pada fase akut terjadi leukopenia. Leukopenia terdapat pada demam berdarah dengue akibat perusakan sel-sel prekursor pada sumsum tulang oleh virus dengue.[2]

Beberapa peneliti mengungkapkan bahwa pada pemeriksaan sumsum tulang penderita DBD pada awal masa demam, terdapat hypoplasia sumsum tulang hambatan pematangan dari semua sistem hemopoesis. Pada penderita DBD dapat terjadi leukopenia ringan sampai leukositosis sedang. Leukopenia dapat dijumpai antara hari pertama dan ketiga dengan hitung jenis yang masih dalam batas normal. Jumlah granulosit menurun pada hari ketiga sampai kedelapan. Dalam sediaan apus darah tepi penderita DBD dapat ditemukan limfosit bertransformasi atau atipik, terutama pada infeksi sekunder.[10]

Migrasi leukosit yang diaktivasi dari aliran darah ke jaringan inflamasi dan bersamaan dengan produksi leukosit di sumsum tulang yang intensif yang dikeluarkan ke dalam aliran darah sebagai sel leukosit yang berdiferensiasi atau sel immature.[45] Ketika leukosit melekat pada endotel, gangguan vaskuler mulai terjadi. Perlekatan ini terjadi karena teraktivasinya endotel, netrofil, dan limfosit oleh sitokin dan kemokin yang dikeluarkan monosit/makrofag dan sel lain seperti sel endotel, trombosit, neutrophil, sel T,

keratinosit dan fibroblast sebagai respon terhadap proses infeksi atau kerusakan fisik.[46]

Pada pasien DBD dapat terjadi leukopenia atau leukositisosis sedang. Leukopenia dapat terjadi pada hari demam pertama dan ke-3 demam pada 50% kasus DBD ringan. Hal ini sebagian besar disebabkan oleh adanya degenerasi sel PMN yang matur dan pembentukan sel PMN muda.[47] Pada saat demam, mulai terjadi pengurangan jumlah leukosit dan netrofil disertai limfositosis relative. Leukopenia mencapai puncaknya sesaat sebelum demam turun dan normal kembali pada 2-3 hari setelah defervescence (demam turun).[41]

Pada hari ke-5 demam banyak pasien dengan kondisi lekosit kembali menjadi normal, hal ini disebabkan pada hari ke-5 terjadi fase penyembuhan karena kondisi pasien mendekati fase akhir demam. Leukopenia sampai leukosistosis rigan sering mendekati akhir fase demam. Limfositosis relative dengan adanya limfositosis atipikal adalah temuan umum sebelum penurunan suhu atau syok.[17] Pada penyakit DBD jumlah leukosist biasanya menurun atau normal dengan dominasi sel neutrophil. Terjadinya leukopsnia pada infeksi dengue disebabkan karena adanya penekanan sum-sum tulang akibat dari prose infeksi virus secara langsung ataupun karena mekanisme tidak langsung melalui produksi sitokin-sitokin proinflamasi yang menekan sumsum tulang.[46]

Jumlah trombosit pasien DBD di bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau pada hari ke 3, 4, dan 5 demam.

Jumlah trombosit pasien DBD yang dirawat di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode Januari-Desember 2013 pada hari ke 3, 4, dan 5 demam dapat dilihat pada Tabel 5 berikut:

Table 5 Jumlah trombosit pasien DBD yang dirawat di RSUD Arifin Achmad pada hari ke 3, 4, dan 5 demam

Jumlah trombosit	Jumlah	Persentase (%)
Hari ke-3		
Trombositopenia	45	97,9%
Normal	1	2,1%
Trombositosis	0	0%
Hari ke-4		
Trombositopenia	44	95,6%
Normal	2	4,3%
Trombositosis	0	0%
Hari ke-5		
Trombositopenia	45	97,9%
Normal	1	2,1%
Trombositosis	0	0%

Kecenderungan Kadar Trombosit	Jumlah	Persentase (%)
Menurun	18	39,13%
Meningkat	22	47,83%
Menetap	6	13,04%
Total	**46**	**100%**

Tabel 6 Jumlah trombosit pasien DBD yang berstatus trombositopenia di RSUD Arifin Achmad pada hari ke 3, 4, dan 5 demam

Trombositopenia	Hari ke-3		Hari ke-4		Hari ke-5	
	N	%	N	%	N	%
>100.000-150.000sel/µl	7	15,56%	1	2,27%	8	17,78%
>80.000-100.000sel/µl	8	17,78%	7	15,91%	8	17,78%
>50.000-80.000sel/ µl	10	22,22%	14	31,82%	10	22,22%
>30.000-50.000sel/ µl	8	17,78%	12	27,27%	8	17,78%
>20.000-30.000sel/ µl	4	8,88%	6	13,64%	4	8,88%
>10.000-20.000sel/ µl	8	17,78%	4	9,09%	7	15,56%
Total	**45**	**100%**	**44**	**100%**	**45**	**100%**

Berdasarkan jumlah trombosit yang didapat dari 46 pasien DBD di RSUD Arifin Achmad ditemukan 45 pasien pada hari ke-3 demam dalam keadaan trombositopenia (97,9%) dengan rata-rata jumlah trombosit 63.815 sel/µl, pada hari ke-4 demam 44 pasien dalam keadaan trombositopenia (95,7%) dengan rata-rata jumlah trombosit 58.108 sel/µl, dan di hari ke-5 demam didapatkan 45 pasien dalam keadaan trombositopenia (97,9%) dengan rata-rata jumlah trombosit 64.989 sel/µl.

Penelitian ini sama dengan kasus DBD yang dirawat inap di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makasar, yang menunjukan nilai trombosit rata-rata pasien yang dirawat yaitu 70.120 sel/ul atau dalam keadaan trombositopenia. [48] Penelitian Taufik di Rumah Sakit Umum Mataram ditemukan pasien DBD dengan jumlah trombosit 50.000- 100.000 dengan jumlah pasien 48 orang (34%).[14] Penelitian Amrina tentang hubungan nilai hematokrit terhadap jumlah trombosit pada penderita demam berdarah dengue dengan jumlah sampel 112 pasein, didapatkan jumlah trombosit <150.000sel/mm^3 pada semua sampel (100%).[38]

Trombositopenia mempunyai hubungan yang bermakna dengan kebocoran plasma.[33] Penurunan jumlah trombosit disebabkan oleh gangguan fungsi dan jumlah trombosit akibat pembentukan himpunan kompleks imun sebagai reaksi antigen virus dengue.[48]

Trombositopenia pada penyakit DBD dapat terjadi melalui mekanisme supresi sumsum tulang dan destruksi atau pemendekan masa hidup trombosit.[5] Sumsum tulang pada awal infeksi (< 5

hari) menunjukan keadaan hiposeluler dan supresi megakariosit. Setelah keadaan nadir tercapai akan terjadi peningkatan proses hematopoiesis termasuk magekariopoiesis. Kadar trombopoietin dalam darah pada saat terjadi trombositopenia justru menunjukan kenaikan, hal ini menunjukan terjadinya stimulasi trombopoiesis sebagai mekanisme komopensasi terhadap keadaan trombositopenia. Destruksi trombosit terjadi melalui pengikatan fragmen C3g, terdapatnya antibody VD, konsumsi trombosit selama proses koagulopati dan sekuestrasi di perifer. Gangguan fungis trombosit terjadi melalui mekanisme gangguan pelepasan ADP, peningkatan kadar b-tromboglobulin dan PF4 yang merupakan petanda degranulasi trombosit.[10]

Virus dengue mengakibatkan trombositopenia melalui interaksi dengan megakariosit dan trombosit dalam sirkulasi. Ada dua mekanisme yang menyebabkan trombositopeni pada DBD yaitu gangguan proses trombopoiesis dan destruksi trombosit di sirkulasi.[49] Trombositopenia sering terjadi pada hari 3-8 demam, yaitu sesaat sebelum penurunan suhu tubuh atau pada onset syok.[11]

Hasil IgG antidengue dan IgM antidengue pasien DBD di bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau.

Hasil IgG antidengue dan IgM antidengue pasien DBD yang dirawat di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode Januari-Desember 2013 dapat dilihat pada Tabel 7 berikut:

Tabel 7 Hasil IgG antidengue dan IgM antidengue pasien DBD yang dirawat di RSUD Arifin Achmad

IgG dan IgM antidengue	**Jumlah**	**Persentase (%)**
Dengue Sekunder	18	39,13%
Dengue Primer	1	2,17%
Non Dengue	4	8,7%
Tidak diperiksa	23	50%
Total	**46**	**100%**

Berdasarkan pemeriksaan IgG antidengue dan IgM antidengue, didapatkan banyak pasien yang tidak dilakukan pemeriksaan tersebut (50%). Mungkin dalam penegakan diagnosis pasien yang tidak melakukan pemeriksaan IgG antidengue dan IgM antidengue dengan cara menilai suhu, lama demam, trombosit dan nilai hematokrit. Yang mengikuti pemeriksaan ada 23 orang dengan hasil IgG antidengue (+) dan IgM antidengue (+) berjumlah 13 orang (28,3%), kemudian diikuti IgG antidengue (+) dan IgM antidengue (-) berjumlah 5 orang (10,9%), IgG antidengue (-) dan IgM antidengue (-) berjumlah 4 orang

(8,7%), dan IgG antidengue (-) dan IgM antidengue (+) berjumlah 1 orang (2,1%).

Pada DBD terjadi perubahan imunologis baik humoral maupun seluler. Perubahan humoral dapat dibuktikan dengan terbentuknya antibody IgG dan IgM, yang dapat diketahui melalui pemeriksaan serologis. Setelah virus dengue masuk ke dalam tubuh manusia, virus berkembang baik dalam sel retikuloendotelial yang selanjutnya diikuti dengan viremia yang berlangsung 5-7 hari. Akibat infeksi virus ini muncul respon imun baik humoral maupun seluler, antara lain antinetralisasi, antihemaglutinasi, dan antikomplemen. Antibody yang muncul pada umunya adalah IgG dan IgM, pada infeksi dengue primer antibody ini mulai terbentuk, dan pada infeksi sekunder kadar antibody yang telah ada meningkat (*booster effect*).[5]

Dalam menegakkan diagnosis DBD secara pasti perlu dilakukan pemeriksan IgG antidengue dan IgM antidengue.[10] Biasanya IgM terdeteksi mulai hari 3-5 demam, meningkat sampai minggu ke-3 demam, dan menghilang setelah 60-90 hari demam. IgG pada infeksi primer akan mulai terdeteksi pada hari ke -14 demam, sedangkan pada infeksi sekunder antibody IgG meningkat pada hati ke 2.[5,10] Oleh karena itu, diagnosis dini infeksi primer hanya dapat ditegakkan dengan mendeteksi antibody igM setelah hari sakit kelima, diagnosis infeksi sekunder ditegakkan lebih dini dengan adanya peningkatan antibody IgG dan IgM yang cepat.[5]

Bila hasil IgM antidengue positif dan IgG antidengue positif menunjukan penderita DBD primer maupun sekunder, bila hanya IgM antidengue saja yang positif dan IgG antidengue negative yang menunjukan penyakit DBD primer, sedangkan bila IgM antidengue dan IgG antidengue negative berasal dari penyakit demam lainnya atau non-DBD.[5]

Pentingnya diketahui bahwa IgG antidengue bersifat diagnostik, dapat menjadi parameter terjadinya dugaan infeksi dengue sekunder akut. Hal ini sesuai dengan teori yang masih dianut sampai saat ini, yaitu teori *heterologous infection* maupun ADE (*antibody dependent enhancement).* Jadi IgG yang terdeteksi tidak menunjukan adanya proteksi atau sekedar infeksi virus dengue di masa lampau.[5]

SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada catatan rekam medik pasien DBD yang berobat ke RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode Januari-Desember 2013 didapatkan kesimpulan bahwa:

1. Berdasarkan umur, pasien DBD yang berobat ke RSUD Arifin Achmad

Provinsi Riau periode Januari-Desember 2013 tersering adalah umur 15-19 tahun yaitu berjumlah 16 orang (34,8%)

2. Berdasarkan jenis kelamin, pasien DBD yang berobat ke RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode Januari-Desember 2013 tersering adalah pria yaitu berjumlah 31 orang (67,4%)
3. Berdasarkan kadar hemoglobin pasien DBD di bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau pada hari ke 3, 4, dan 5 demam, didapatkan pada hari ke 3 demam banyak dalam keadaan normal yaitu 18 orang (39,2%), pada hari ke 4 demam banyak dalam keadaan normal yaitu 21 orang (45,6%) dan pada hari ke 5 demam banyak dalam keadaan normal yaitu 22 orang (47,8%).
4. Berdasarkan kadar hematokrit pasien DBD di bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau pada hari ke 3, 4, dan 5 demam, didapatkan pada hari ke 3 demam banyak dalam keadaan normal yaitu 25 orang (54,3%), pada hari ke 4 demam banyak dalam keadaan normal yaitu 20 orang (43,4%), dan pada hari ke 5 demam banyak dalam keadaan hematokrit rendah dengan jumlah pasien 23 orang (50%).
5. Berdasarkan jumlah leukosit pasien DBD di bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau pada hari ke 3, 4, dan 5 demam, didapatkan pada hari ke 3 demam banyak dalam keadaan leukopenia yaitu 24 orang (52,2%), pada hari ke 4 demam banyak dalam keadaan leukopenia yaitu 22 orang (47,8%), dan pada hari ke 5 demam banyak dalam keadaan normal dengan jumlah pasien 20 orang (43,5%).
6. Berdasarkan jumlah trombosit pasien DBD di bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau pada hari ke 3, 4, dan 5 demam, didapatkan pada hari ke 3 demam banyak dalam keadaan trombositopenia yaitu 45 orang (97,9%), pada hari ke 4 demam banyak dalam keadaan trombositopenia yaitu 44 orang (95,6%), dan pada hari ke 5 demam banyak dalam keadaan trombositopenia yaitu 45 orang (97,9%).
7. Berdasarkan hasil IgG antidengue dan IgM antidengue pasien DBD di bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau, banyak pasien yang tidak dilakukan pemerisaan IgG antidengu dan IgM antidengue dengan jumlah pasien 23 orang (50%).

Hasil penelitian tentang karakteristik pasien DBD yang berobat di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode Januari-Desember 2013, maka disarankan sebagai berikut:

1. Diharapkan kepada peneliti lain agar dapat melakukan penelitian yang sama dengan menggunakan sampel penelitian di bawah umur 14 tahun agar ada perbandingan antara pasien DBD di atas 14 tahun dan di bawah 14 tahun.
2. Untuk menegakkan diagnosis DBD berdasarkan pemeriksaan klinis, lebih baik dilanjutkan dengan pemeriksaan serologis untuk konfirmasi yang lebih jelas (pemeriksaan IgG antidengue dan IgM antidengue)
3. Disarankan kepada pihak Rumah Sakit untuk dapat melakukan pemeriksaan laboratorium dan menginterpretasikan dengan benar terutama bila gejala klinis kurang memadai sebagai bagian dalam penegakan diagnosis dan evaluasi dari DBD.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan kepada pihak Fakultas Universitas Riau, Zaitul Wardana RK. S.Ked., dr., Sp.P.D., DTM&H dan Fridayenti, S.Ked., dr., Sp.P.K sebagai pembimbing, Dani Rosdiana, S.Ked., dr., Sp.P.D dan Fatmawati, S.Ked., dr., Sp.P.K selaku penguji dan Dewi Anggraini, S.Ked., dr., Sp.M.K sebagai supervisi yang telah meluangkan waktu dan pikiran dengan penuh kesabaran untuk membimbing dan mengarahkan penulis serta memberi masukan demi kesempurnaan skripsi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dengue. Dengue Control: World Health Organization 2014. [cited 2014 May 29] Avaible from: http://www.who.int/denguecontrol/en/
2. Soedarto. Demam Berdarah Dengue Dengue Haemorrhagic Fever. Jakarta: CV Sagung Seto. 2012 : 2 – 4\
3. Sam S-S, Omar SFS, Teoh B-T, Abd-Jamil J, AbuBakar S. Review of Dengue Hemorrhagic Fever Fatal Cases Seen Among Adults : A Retrospective Study. PLoS Negl Trop Dis 7(5): e2194. doi:10.1371/journal.pntd.0002194
4. Misnardiarly. Demam Berdarah Dengue (DBD). Jakarta : Pustaka Populer Obor. 2009 : 72
5. Soegijanto, Soegeng. Demam berdarah Dengue Edisi II. Surabaya : Airlanggga University. 2006 : 1 – 2
6. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2013. Pengendalian penyakit dan kesehatan lingkungan: demam berdarah dengue. Jakarta; 2014
7. Dinas Kesehatan Provinsi Riau. Profil Kesehatan Provinsi Riau 2012. Pekanbaru. 2012
8. Dinas Kesehatan Pemerintah Provinsi DKI Jakarta, Kemiripan DBD dengan penyakit lain. Jakarta. 2009
9. Sutaryo. Perkembangan patogenesis demam berdarah dengue. Dalam: Hadinegoro SRH, Satari HI, editors. Demam berdarah dengue. 1sted. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2000. p. 32-43)

10. Word Health Organization (WHO). Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. Geneva : WHO Press; 2009.
11. Suhendro, Naiggolan L, Chenk, Pohan HT. Demam Berdarah Dengue. dalam : Sudoyo AW, Seti Yohadi B, Alwi I, Simadi Brata M, Setiadi S, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid III. Edisi ke – 5. Jakarta : Internal Publish, 2009, p. 2773
12. Aryati. Diagnosis laboratories dbd terkini. Fakultas Kedokteran/ departemen Patologi Klinik. 2012 Feb 02; [9 p.].
13. Gatot D. Perubahan hematologi pada infeksi dengue. Dalam: Hadinegoro SRH, Satari HI, editors. Demam berdarah dengue. 1sted. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2000. p. 44-54
14. Taufik SA, Yudhanto D, Wajdi F,Rohadi. Peranan kadar hematokrit, jumlah tombosit, dan serologi igg-igm antidhf dalam memprediksikan terjadinya syok pada pasien demam berdarah dengue (dbd) di rumah sakit islam siti hajar mataram. Jurnal Penyakit Dalam. 2007 May 02;8:105-1
15. Profil RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. http://www.rsudpekanbaru.com/?page_id=4 [cited: 29 Januari 2015]
16. Sutrisna B. Pengantar medtoda epidemiologi. Dian Rakyat.Jakarta.2010
17. WHO. Dengue Haemorrhagic Fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd ed. Geneva: WHO, 1997: 1-27
18. Fitri, H. Hubungan golongan darah O dengan kejadian syok pada penderita demam beradarah dengue.[thesis]. Universitas Diponegoro: 2005
19. Papadakis M, McPhee S. Current Medical Diagnosis & Treatment. 52nd ed. New York: The McGraw-Hill Co., Inc; 2013.
20. Anker, M., Arima, Y. (2011) 'Male-female differences in the number of reported incident dengue fever cases in six Asian countries'. Western Pacifi Surveillance and Response Journal 2(2):17-23.
21. Stoddard et al. House-to-house human movement drives dengue virus transmission. PNAS. 2013;110(3); 994-99
22. Sumarno. Demam Berdarah Dengue pada Anak. Jakarta: UI Pres. 2005. P1-66
23. Yusnia, S W N. analisis spasiotemporal kasus DBD di kecamatan tembalang bulan Januari- Juni 2009. Artikel Karya Tulis Ilmiah. Universitas Diponegoro. 2010
24. Valentino B. Hubungan Antara Hasil Pemeriksaan Darah Lengkap Dengan Derajat Klinik Infeksi Dengue Pada Pasien Dewasa di RSUP Dr. Kariadi Semarang [Laporan Hasil Karya Tulis Ilmiah]. Semarang: Program Pendidikan Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2012.
25. Subdirektorat KLB, Ditjen PP&PL, Kementerian kesehatan RI, 2009 Change To The vector Borne Disease Indonesia
26. Bhatia1, et al. Changing epidemiology of dengue in South‐East Asia. WHO South-East Asia Journal of Public Health:2013:2(1)
27. Daud O. Studi epidemiologi Kejadian Penyakit DemamBerdarah Dengue dengan pendekatan Spasial Sistem Informasi Geografis di Kecamatan Palu Selatan Kota Palu [thesis]. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 2008.
28. Febrianto MR. Analisis Spasiotemporal Kasus Demam

Berdarah Dengue di Kecmatan Ngaliyan Bulan Januari-Mei 2012. Jurnal Media Medika Muda. Semarang : Universitas Diponegoro; 2013.
29. Aamir, et al. Gender Difference in patients with Dengue Fever admitted in a Teaching Hospital, Lahore. http://pjmhsonline.com/JanMar2014/gender_difference_in_patients_with_dengue.htm
30. Departemen Kesehatan RI. Demam Berdarah Dengue di Indonesia Tahun 1968-2009. Buletin Jendela Epidemiologi. 2010 Agustus (2): p.6
31. Anggun Paramita Djati, Baning Rahayujati, Sri Raharto, 2012. faktor risiko demam berdarah dengue di kecamatanwonosari kabupaten gunungkidul provinsi diy tahun 2010, Fakultas Kedokteran Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat Peminatan
32. Anggia SD. Gambaran Klinis Penderita DBD yang di Rawat di Bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riiau Periode 1 Januari-31 Desember 2005 [skripsi]. Pekanbaru : Universitas Riau; 2006
33. Irwadi D, dkk. Gambaran serologis IgM – IgG Cepat dan hematologi Rutin Penderita DBD. Indonesian Journal of clinical Pathology and Medical Laboratory. 2007;2(13): 45-48
34. Mayetti. Hubungan Gambaran Klinis dan Laboratorium Sebagai Faktor Risiko Syok pada Demam Berdarah Dengue [skripsi]. Padang : Universitas Andalas; 2010
35. Rena NMRA, dkk. Kelainan hematologi pada demam berdarah dengue. J Peny Dalam, 2009; 10:218-19
36. Hadinegoro SRH, et al. (editor). Tata laksana demam berdarah dengue di Indonesia. Departemen Kesehatan RI dan Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan. 2004
37. Harjdjoeno, H. 2007. Interpretasi Hasil Tes Laboratorium Diagnostik Edisi III. Makassar: LPI UNHAS Sadikin M, 2002. Biokimia Darah. Jakarta: Widya Medika
38. Rasyada A. Hubungan nilai hematokrit terhadap jumlah trombosit pada penderita demam berdarah dengue. J Kes Andalas , 2014;3(3)
39. Fujimoto DE, Koifman S. Clinical and laboratory characteristics of patients with dengue hemorrhagic fever manifestations and their transfusion profile. Rev Bras Hematol Hemoter. 2014;36:115–120.
40. Loho T. Diagnosis Laboratorium Demam Berdarah Dengue. Dalam, Suplemen Naskah Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik 2002. Bagian Patologi Klinik FK-UI
41. Risniati Y, Tarigan L H, Tjitra E. leukopenia sebagai predictor Terjadinya Sindrom Syok Dengue Pada Anak Dengan Demam Berdarah Dengue di RSPI. Prof. dr. Sulianti Saroso. Media Litbang Kesehatan. 2011;21:96-100
42. Raihan, dkk. Faktor prognosis terjadinya syok pada DBD. Sari Pediatri. 2010; 12(1); 47-52
43. WHO, 2007 : Ministry of health & family and WHO. National Guidelines For Clinical management of Dengue Syndrome. Government of Bangladesh. 2000:5-9
44. Harli N. Respon Imun dan Derajat kesakitan Demama Berdarah Dengue dan Sindrom Syok Dengue. Cermin Dunia kedokteran. 2002;134:46-48

45. Departemen Kesehatan RI. Pedoman tatalaksana klinis infeksi dengue di sarana pelayanan kesehatan. 2005.p.1-48
46. Baratawidjaja Karnen G. 2004. Imunologi Dasar. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia: Jakarta
47. Guglani L, Kabra SK. T Cell Immunopathogenesis of Dengue Virus Infection. Dengue Bulletin 2005;29:58-69
48. Nisa WD, dkk. Karakteristik Demam Berdarah Dengue pada Anak di Rumah Sakit Roemani Semarang [skripsi]. Semarang : Universitas Muhammadiyah; 2011
49. Hotez, et al. The neglected tropical diseases and neglected infection of poverty. United States of America. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2011