

HUBUNGAN JENIS INFEKSI DENGAN DERAJAT KEPARAHAN PASIEN DBD DI RSUP SANGLAH DENPASAR TAHUN 2021

Luh Komang Ayu Milaviwanda¹, I Nyoman Wande², I Wayan Putu Sutirta Yasa², Anak Agung Wiradewi Lestari²

¹Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

²Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Prof. Dr. I Goesti Ngoerah Gde Ngoerah
e-mail: ayumilvwd@gmail.com

ABSTRAK

Demam berdarah dengue (DBD) merupakan penyakit dengan kasus yang tinggi setiap tahunnya termasuk di RSUP Sanglah Denpasar. Perawatan DBD masih bersifat suportif, sehingga perencanaan perawatan yang lebih dini akan memberikan prognosis yang lebih baik serta dapat mengurangi mortalitas. Penelitian ini dilakukan untuk meneliti hubungan jenis infeksi dengan derajat keparahan DBD di RSUP Sanglah agar dapat mengetahui prognosis pasien dan merencanakan perawatan lebih dini. Studi ini menggunakan desain potong-lintang dengan metode deskriptif untuk mengetahui prevalensi masing-masing jenis infeksi dan masing-masing derajat keparahan, serta metode analitik untuk mengetahui hubungan variabel jenis infeksi dengan variabel derajat keparahan. Sampel penelitian adalah pasien DBD yang dirawat di RSUP Sanglah pada periode Januari-Desember 2021 yang memiliki rekam medis lengkap dengan hasil tes darah dan tes serologi, pasien tidak mengkonsumsi obat-obatan immunosupresan, serta bukan merupakan pasien dengan immunokompromais. Dari 85 sampel didapatkan prevalensi infeksi primer sebesar 18,8% dan infeksi sekunder sebesar 81,2%. Prevalensi derajat I sebesar 34,1%, derajat II sebesar 28,2%, derajat III sebesar 30,6%, dan derajat IV sebesar 7,1%. Didapatkan hubungan yang bermakna antara jenis infeksi dengan derajat keparahan DBD. Infeksi sekunder ditemukan lebih banyak pada derajat \geq II dengan nilai $p=0,001$ (95% IK 1,6-4,4).

Kata kunci : DBD., infeksi dengue., derajat keparahan.

ABSTRACT

Dengue hemorrhagic fever (DHF) is a disease with a high incidence every year including at Sanglah Hospital Denpasar. DHF treatment is still supportive, so early treatment planning will certainly provide a better prognosis and reduce mortality. This study was conducted to examine the relationship between the type of infection and the severity of DHF at Sanglah Hospital Denpasar to determine patient prognosis and plan treatment early. This study used a cross-sectional study design with a descriptive method to determine the prevalence of each type of infection and each grade of severity, as well as an analytical method to determine the relationship between the variable type of infection and the variable severity of DHF. The research samples were DHF patients at Sanglah Hospital in the period of January-December 2021, who had complete medical records with blood and serology tests results, patients did not take immunosuppressant drugs, and were not immunocompromised. From the 85 samples, the prevalence of primary infection was 18.8% and secondary infection was 81.2%. The prevalence of grade I was 34.1%, grade II was 28.2%, grade III was 30.6%, and grade IV was 7.1%. A sufficient relationship was found between the type of infection and the severity of DHF. Secondary infections were found to be more common in grades \geq II, with a p value=0.001 (95% CI 1.6-4.4).

Keywords : DHF., dengue infection., severity.

PENDAHULUAN

Demam berdarah dengue (DBD) adalah penyakit dengan penyebaran tercepat di dunia, yang disebabkan oleh infeksi virus dengue melalui gigitan nyamuk *Aedes sp.*^{1,2} Setiap tahunnya tercatat hingga 390 orang terinfeksi virus dengue di seluruh dunia.³ Di daerah tropis dan subtropis diperkirakan terjadi 96 kasus per tahunnya.⁴ Pada pertengahan abad ke-20, hanya sembilan negara yang mengalami wabah demam berdarah parah, kemudian pada tahun 2019 penyakit ini menjadi endemis di lebih dari 100 negara yang bergabung dengan WHO.⁵ Hingga saat ini kurang lebih terdapat 128 negara di dunia yang merupakan endemis demam berdarah dan sebagian besar diantaranya merupakan negara-negara yang masih berkembang.⁶

Hingga saat ini belum ada antivirus yang spesifik untuk penyakit DBD. Perawatan-perawatan yang dilakukan terhadap pasien demam berdarah didasarkan pada gejala-gejala yang ada.⁶ Pada infeksi primer virus dengue seringkali terjadi tanpa gejala tetapi dapat menyebabkan demam berdarah, sedangkan infeksi sekunder virus ini dapat mengarah pada kondisi yang lebih mengancam jiwa. Komplikasi seperti ensefalopati, hiperkalemia, dan hiponatremia lebih umum ditemukan pada infeksi dengue sekunder.⁷

Iklim tropis yang dimiliki Indonesia menyebabkan Indonesia memiliki risiko tinggiterjangkit demam berdarah. Hal ini dikarenakan iklim tropis cocok untuk pertumbuhan hewan dan tumbuhan, termasuk untuk pertumbuhan nyamuk yang merupakan vektor demam berdarah. Selain itu, kepadatan penduduk juga dapat mempengaruhi angka kejadian demam berdarah. Semakin tinggi kepadatan penduduk suatu wilayah, maka semakin besar peluang nyamuk *Aedes sp.* menggigit manusia dan kasus demam berdarah pun dapat semakin meningkat.⁸

Kini hampir seluruh provinsi di Indonesia menjadi daerah endemis demam berdarah termasuk Provinsi Bali dan utamanya di Kota Denpasar. Kepadatan dan tingginya mobilitas penduduk di Kota Denpasar menyebabkan lingkungan kota ini sangat kondusif bagi perkembangan vektor demam berdarah.⁹ Pada tahun 2014, RSUP Sanglah mencatat sebanyak 427 kasus DBD.¹⁰ Pada tahun 2020, DBD menempati urutan kelima dari sepuluh besar penyakit instalasi gawat darurat RSUP Sanglah dengan jumlah sebanyak 356 kasus.¹¹

Latar belakang dan data-data di atas menunjukkan bahwa DBD merupakan penyakit yang serius dengan kasus yang tinggi setiap tahunnya termasuk di RSUP Sanglah Denpasar. Meskipun demikian, belum ada antivirus spesifik untuk infeksi dengue, perawatan yang ada masih bersifat suportif. Perencanaan perawatan yang lebih dini tentunya akan memberikan prognosis yang lebih baik sehingga dapat mengurangi angka kematian.

Maka penelitian mengenai hubungan jenis infeksi dengan derajat keparahan pasien DBD perlu dilakukan di RSUP Sanglah agar dapat mengetahui prognosis pasien dan merencanakan perawatan lebih dini. Oleh sebab itu, penulis berkenan untuk melakukan penelitian terhadap isu ini.

BAHAN DAN METODE

Studi ini menggunakan desain potong lintang dengan metode deskriptif untuk mengetahui prevalensi masing-masing jenis infeksi dan masing-masing derajat keparahan, serta metode analitik untuk mengetahui hubungan variabel jenis infeksi dengan variabel derajat keparahan. Studi ini menggunakan data sekunder berupa rekam medis. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien DBD yang dirawat di RSUP Sanglah Denpasar pada periode Januari hingga Desember 2021 yang memiliki rekam medis lengkap dengan hasil tes darah lengkap dan tes serologi, pasien tidak mengkonsumsi obat-obatan immunosupresan, serta bukan merupakan pasien dengan imunokompromais. Sampel dikumpulkan dengan teknik *total sampling* dan didapatkan sejumlah 85 sampel.

Data pasien DBD yang terkumpul dikelompokkan dalam bentuk tabel di *Microsoft Excel* 2016 dan dilakukan analisis statistik menggunakan SPSS versi 26 untuk mengetahui distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin, usia, jenis infeksi dengue, dan derajat keparahan DBD. Uji *Chi Square* sebagai uji hipotesis digunakan untuk mengetahui hubungan jenis infeksi dengan derajat keparahan DBD. Penelitian ini telah mendapatkan kelaikan etik dengan nomor 288/UN14.2.2.VII.14 /LT/2022 oleh Komisi Etik Penelitian FK UNUD.

HASIL

Delapan puluh lima sampel yang diperoleh dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin dan kelompok usia. Berdasarkan jenis kelamin didapatkan pasien perempuan memiliki proporsi yang lebih besar yaitu 55,3% dari total sampel. Kelompok usia ditentukan berdasarkan klasifikasi usia menurut Kemenkes RI yaitu kelompok balita usia 0-5 tahun, kelompok anak-anak usia 6-11 tahun, kelompok remaja awal usia 12-16 tahun, kelompok remaja akhir usia 17-25 tahun, kelompok dewasa awal usia 26-35 tahun, kelompok dewasa akhir usia 36-45 tahun, kelompok lansia awal usia 46-55 tahun, kelompok lansia akhir usia 56-65 tahun, dan kelompok manula usia lebih dari 65 tahun.¹² Penelitian menemukan rata-rata usia pasien DBD di RSUP Sanglah Denpasar adalah 23,81 tahun (\pm SD 13,26). Kelompok usia remaja akhir yaitu usia 17-25 tahun memegang proporsi terbesar yaitu sejumlah 31,8%, sedangkan proporsi terkecil dipegang oleh kelompok usia lansia akhir yaitu usia 56-65 tahun dengan proporsi sebanyak 2,4%, serta tidak ditemukan pasien usia manula.

Tabel 1. Karakteristik demografi pasien DBD di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2021

Karakteristik	Frekuensi (f)	Proporsi (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	38	44,7
Perempuan	47	55,3
Kelompok usia		
Balita	3	3,5
Anak-anak	13	15,3
Remaja awal	11	12,9
Remaja akhir	27	31,8
Dewasa awal	13	15,3
Dewasa akhir	12	14,1
Lansia awal	4	4,7
Lansia akhir	2	2,4
Manula	0	0

Jenis infeksi dengue ditentukan berdasarkan hasil pemeriksaan serologis IgG/IgM anti-dengue pasien. Didapatkan pasien dengan gambaran serologis IgG (-) IgM (+) sejumlah 16 (18,8%), IgG (+) IgM (-) sejumlah 22 (25,9%), dan IgG (+) IgM (+) sejumlah 47 (55,3%). Dengan demikian, infeksi sekunder memiliki proporsi yang lebih besar yaitu sejumlah 81,2%.

Tabel 2. Prevalensi jenis infeksi dengue di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2021

Jenis infeksi	Frekuensi (f)	Proporsi (%)
Primer	16	18,8
Sekunder	69	81,2

Sesuai dengan pedoman WHO, derajat keparahan DBD dibagi menjadi derajat I, derajat II, derajat III, dan derajat IV. Pada penelitian ini, sderajat keparahan ditentukan dari data suhu tubuh, hasil tes *tourniquet*, tanda perdarahan spontan, denyut nadi, tekanan darah, status mental, serta nilai trombosit dan hematokrit pasien. Hasil penelitian menunjukkan derajat keparahan DBD tertinggi di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2021 dengan proporsi sebesar 34,1% adalah derajat I.

Tabel 3. Prevalensi derajat keparahan DBD di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2021

Derajat keparahan	Frekuensi (f)	Proporsi (%)
Derajat I	29	34,1
Derajat II	24	28,2
Derajat III	26	30,6
Derajat IV	6	7,1

Data pada tabel 4 menunjukkan dari 16 pasien dengan infeksi primer, sebanyak 11 (68,8%) pasien mengalami derajat I, dan lima (31,3%) pasien mengalami derajat \geq II.

Dari 69 pasien dengan infeksi sekunder, 18 (26,1%) pasien mengalami derajat I, dan 51 (73,9%) pasien mengalami derajat \geq II. Tabulasi silang tersebut menunjukkan bahwa infeksi primer lebih banyak ditemukan pada pasien DBD derajat I, sedangkan infeksi sekunder lebih banyak ditemukan pada pasien DBD derajat \geq II.

Tabel 4. Tabulasi silang jenis infeksi dengan derajat keparahan DBD di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2021

Jenis Infeksi	Derajat Keparahan		Total
	I	\geq II	
Primer	11 68,8%	45 31,3%	16 100,0%
Sekunder	18 26,1%	51 73,9%	69 100,0%

Hasil uji *Chi Square* mendapatkan nilai *p* adalah 0,001. Nilai *p* kurang dari taraf signifikan α ($p < 0,05$). Maka dari itu hipotesis null (H_0) ditolak yang menandakan adanya hubungan yang bermakna secara statistik antara jenis infeksi dengan derajat keparahan DBD. Adapun uji *phi* didapatkan lebih dari 0,3 yang menunjukkan kekuatan hubungan cukup atau sedang. Didapatkan rasio prevalensi adalah 2,6 (95% IK 1,6-4,4). Rasio prevalensi lebih dari satu memiliki makna terdapat peran jenis infeksi untuk meningkatkan derajat keparahan. Temuan ini signifikan secara statistik yang ditunjukkan dengan tidak adanya angka satu dalam rentang interval kepercayaan.

Tabel 5. Hubungan jenis infeksi dengan derajat keparahan DBD di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2021

<i>Chi Square</i>	<i>Phi</i>	PR	95% CI
<i>Value</i>	<i>p</i>	<i>Value</i>	<i>Approx. Sign.</i>
10,52	0,001	0,352	0,001
		2,6	1,6 – 4,4

PEMBAHASAN

Berdasarkan data pada tabel 1, pasien dengan jenis kelamin perempuan memiliki proporsi terbanyak yaitu sejumlah 55,3%. Hasil penelitian ini serupa dengan hasil sebuah penelitian yang dilakukan pada tahun 2016 di rumah sakit yang sama, yang menemukan jumlah pasien perempuan lebih besar daripada pasien laki-laki.¹³ Hasil penelitian yang sama juga didapatkan oleh Mayasari dkk. dengan proporsi pasien perempuan sejumlah 53,2%.¹⁴

Hasil berbeda ditemukan pada penelitian lainnya yang juga dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar, bahwa pasien DBD didominasi oleh jenis kelamin laki-laki.¹⁵ Sama halnya dengan penelitian di RS Universitas Hasanuddin yang mendapatkan 57,4% pasien DBD adalah pasien laki-laki.¹⁶ Hasil uji statistik oleh Baitanu dkk. menjelaskan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara jenis kelamin

dengan kejadian DBD.¹⁷ Perempuan dan laki-laki memiliki risiko yang sama untuk menderita DBD serta tidak berpengaruh terhadap keparahan penyakit.^{14,18}

Jumlah tertinggi pasien DBD di RSUP Sanglah tahun 2021 adalah pasien dengan kelompok usia remaja akhir (17-25 tahun). Hasil ini sejalan dengan penelitian di RSUP Sanglah periode Juli- Agustus 2014 yang menemukan pasien DBD didominasi oleh pasien dengan usia lebih dari 15 tahun.¹⁹ Penelitian lain juga menyebutkan bahwa pasien DBD terbanyak adalah pasien usia dewasa (26-45 tahun) dan usia remaja (12-25 tahun). Virus dengue cenderung menginfeksi usia produktif dikarenakan usia tersebut memiliki tingkat mobilitas yang tinggi.²⁰ Pernyataan ini didukung dengan hasil uji statistik oleh Handoyo dkk. bahwa hubungan yang signifikan ditemukan antarmobilitas penduduk dengan kejadian DBD.²¹ Puncak aktivitas nyamuk *Aedes sp.* sebagai vektorpenyebarkan demam berdarah terjadi pada pukul 08.00-12.00 dan 15.00-17.00 dimana waktu-waktu tersebut merupakan saat aktivitas sekolah dan bekerja berlangsung.¹⁹ Oleh sebab itu, usia remaja dan dewasa memiliki risiko dan peluang lebih besar untuk terjangkit DBD.

Perbedaan hasil ditemukan pada penelitian yang dilakukan di Kalimantan Timur, yang menyatakan pasien DBD terbanyak ada pada kelompok usia ≤ 15 tahun.²² Begitu pun dengan penelitian di Jambi yang mendapatkan frekuensi terbanyak pasien DBD adalah usia 0-10 tahun.²³ Adapun perbedaan ini dapat terjadi karena perbedaan lokasi penelitian dan karakteristik sosiodemografi pada lokasi tersebut.

Data pada tabel 2 menunjukkan sebagian besar pasien DBD merupakan pasien dengan infeksi dengue sekunder. Penelitian sebelumnya di RSUP Sanglah tahun 2014 juga menemukan hasil yang sama.¹³ Penelitian lain yang dilakukan di Sumba Timur menemukan infeksi sekunder dengan gambaran serologis IgM dan IgG positif memiliki proporsi terbesar.¹⁸ Hasil tersebut berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Haryanto dkk. dan Sasmono dkk., infeksi primer ditemukan memiliki frekuensi yang lebih besar padakedua penelitian tersebut.^{22,23}

RSUP Sanglah Denpasar adalah salah satu rumah sakit tipe A sehingga sering menerima rujukan dari fasilitas kesehatan tingkat pertama dan rumah sakit lainnya terutama yang bekerja sama dengan BPJS. Infeksi dengue sekunder cenderung menyebabkan manifestasi klinis yang lebih berat yang tidak bisa diterapi di fasilitas kesehatan primer sehingga sering dirujuk ke RSUP Sanglah. Oleh sebab itu, pasien DBD di RSUP Sanglah didominasi oleh pasien dengan infeksi sekunder.

Derajat keparahan terbanyak yang ditemukan dalam penelitian ini adalah derajat I dengan proporsisebesar 34,1%. Penelitian sebelumnya menemukan hasil yang sama dengan proporsi DBD derajat I sebanyak 56,3%.¹⁵ Penelitian oleh Nurdin dkk. juga menemukan derajat I sebagai derajat keparahan terbanyak.¹⁶ Penelitian yang dilakukan di sebuah rumah sakit di Provinsi Lampung menemukan hasil yang

berbeda yaitu derajat keparahan terbanyak adalah derajat II.²⁴

Berat-ringannya manifestasi klinis saat diagnosis ditegakkan dapat berkaitan dengan baik- buruknya pengetahuan masyarakat terhadap penyakit DBD.¹³ Sebuah penelitian observasional di Puskesmas I Denpasar Selatan menunjukkan tingkat pengetahuan yang baik dimiliki oleh 95,6% responden mengenai penyebab, gejala, dan bahaya DBD, serta mengetahui tindakan apa yang sebaiknya dilakukan jika terdapat kasus DBD. Baiknya pengetahuan tersebut dikarenakan mudahnya akses informasi mengenai DBD dewasa ini.²⁵ Hal ini berdampak pada meningkatnya kesadaran masyarakat untuk segera mencari pertolongan ke fasilitas kesehatan sebelum timbul manifestasi klinis yang lebih berat.²⁶

Data pada tabel 4 menunjukkan infeksi primer lebih banyak didapatkan pada derajat I, sedangkan infeksi sekunder lebih banyak didapatkan pada derajat \geq II. Hasil uji korelasi dengan *Chi Square* menunjukkan nilai *p* adalah 0,001. Nilai *p* kurang dari taraf signifikan α sehingga hipotesis null ditolak yang berarti jenis infeksi memiliki hubungan yang cukup bermakna secara statistik dengan derajat keparahan DBD. Hasil yang sama didapatkan pada penelitian oleh Irwadi dkk. yaitu ada hubungan yang signifikan dengan $p < 0,01$ antara jenis infeksi dengue dan derajat keparahan DBD.²⁷ Sebuah studi deskriptif menemukan infeksi primer hanya didapatkan pada pasien dengan DBD derajat I, sedangkan infeksi sekunder ditemukan pada derajat I hingga derajat IV.²⁰ Penelitian yang dilakukan di Bandar Lampung menggambarkan bahwa hasil pemeriksaan serologi IgM dan IgG memiliki hubungan yang signifikan dengan jumlah trombosit. Rata-rata jumlah trombosit pada infeksi sekunder adalah 53.003/uL, sedangkan pada infeksi primer didapatkan rata-rata jumlah trombosit yang lebih tinggi yaitu 96.578/uL.²⁸

Penelitian-penelitian tersebut mendukung teori *the secondary heterologous infection*, bahwa infeksi sekunder akan menimbulkan kerusakan jaringan yang lebih berat. Hal tersebut disebabkan karena antibodi yang sudah terbentuk setelah infeksi pertama tidak bisa menetralkan virus dengan serotipe berbeda pada infeksi kedua. Aktivitas virus yang heterolog dengan sistem imun akan memperburuk infeksi melalui mekanisme *antibody-dependent enhancement (ADE)*, aktivasi sel mast, dan *antibody-dependent cellular cytotoxicity*. Kompleks antigen-antibodi berikatan dengan reseptor Fc γ pada sel monosit, makrofag, dan sel dendritik sehingga meningkatkan replikasi virus dan memicu produksi sitokin berlebihan. Kompleks antigen-antibodi yang berikatan dengan reseptor Fc pada sel mast menyebabkan degranulasi sel mast serta pelepasan sitokin dan protease yang mengarah pada peningkatan permeabilitas dan kebocoran vaskular. Sel NK kemudian mengenali antibodi yang terikat pada antigen virus, mengakibatkan lisis langsung sel yang terinfeksi, pelepasan granula sitotoksik dan sitokin. Hasil akhir dari mekanisme-mekanisme

tersebut adalah terjadinya kerusakan jaringan lebih lanjut dan menimbulkan manifestasi klinis yang lebih berat.^{29,30}

Hasil yang berbeda ditunjukkan oleh penelitian selama kejadian luar biasa dengue di Kalimantan Timur. Tingginya kasus DBD dibandingkan kasus DD dibarengi oleh dominasi infeksi primer pada penelitian ini bertolak belakang dengan teori *the secondary heterologous infection*. Temuan yang tidak biasa ini disebabkan karena dominasi serotipe DENV-3 pada penelitian ini menyebabkan infeksi primer yang umumnya menyebabkan gejala yang ringan jadi menyebabkan manifestasi yang berat.²²

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yaitu hanya memasukkan pasien yang melakukan pemeriksaan serologi sebagai sampel penelitian, serta tidak meneliti pengaruh jenis kelamin dan usia terhadap jenis infeksi dan derajat keparahan pasien.

SIMPULAN DAN SARAN

Penelitian terhadap 85 sampel rekam medis pasien DBD di RSUP Sanglah Denpasar periode Januari-Desember 2021 menemukan infeksi sekunder memiliki prevalensi yang lebih tinggi daripada infeksi primer. Derajat I adalah derajat keparahan terbanyak pada pasien DBD di RSUP Sanglah. Didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik antara jenis infeksi dengan derajat keparahan DBD di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2021 dengan infeksi sekunder didapatkan lebih banyak pada derajat \geq II.

Saran yang dapat penulis berikan berdasarkan penelitian yang telah dijabarkan adalah sebagai berikut.

1. Kepada peneliti berikutnya disarankan untuk meneliti hubungan derajat keparahan DBD terhadap markah inflamasi.
2. Kepada masyarakat agar selalu waspada terhadap gejala dan bahaya demam berdarah dan segera mencari bantuan jika mengalami gejala-gejala awal demam berdarah sebelum berkembang menjadi manifestasi klinis yang lebih berat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rahayu A, Saraswati U, Supriyati E, Kumalawati DA, Hermantara R, Rovik A, et al. Prevalence and Distribution of Dengue Virus in Aedes Aegypti in Yogyakarta City before Deployment of Wolbachia Infected Aedes Aegypti. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(10):1–12.
2. Srinivas V, Srinivas VR. Dengue Fever: A Review Article. *J Evol Med Dent Sci*. 2015;4(29):5048–58.
3. Tsang TK, Ghebremariam SL, Gresh L, Gordon A, Halloran ME, Katzelnick LC, et al. Effects of Infection History on Dengue Virus Infection and Pathogenicity. *Nat Commun*. 2019;10(1):1–9.
4. Hunsperger EA, Muñoz-Jordán J, Beltran M, Colón C, Carrión J, Vazquez J, et al. Performance of Dengue Diagnostic Tests in a Single-Specimen Diagnostic Algorithm. *J Infect Dis*. 2016;214(6):836–44.
5. WHO. Dengue and Severe Dengue. 2020.

6. Khetarpal N, Khanna I. Dengue Fever: Causes, Complications, and Vaccine Strategies. *J Immunol Res*. 2016;1–14.
7. Bandaru AK, Vanumu CS. Early Predictors to Differentiate Primary from Secondary Dengue Infection in Children. *Med J Dr DY Patil Univ*. 2016;9(5):587–93.
8. Suryani ET. Gambaran Kasus Demam Berdarah Dengue di Kota Blitar Tahun 2015-2017. *J Berk Epidemiol*. 2018;6(3):260–7.
9. Soepardi J. Demam Berdarah Dengue. *Bul Jendela Epidemiol*. 2015;48(2).
10. Arvinth G. Prevalensi Kasus Demam Berdarah Dengue di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Periode Juni - November 2014. *Intisari Sains Medis*. 2014;2(1):39–48.
11. RSUP Sanglah. Laporan Tahunan RSUP Sanglah Tahun 2020. Denpasar: Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah; 2020. p. 49.
12. Amin M Al, Juniati D. Klasifikasi Kelompok Umur Manusia Berdasarkan Analisis Dimensi Fraktal Box Counting Dari Citra Wajah Dengan Deteksi Tepi Canny. *Mathunesa J Ilm Mat*. 2017;2(6):34.
13. Trisnadewi NNL, Wande IN. Pola Serologi IgM dan IgG pada Infeksi Demam Berdarah Dengue (BDB) di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar, Bali bulan Agustus sampai September 2014. *E-Jurnal Med*. 2016;5(8):1–5.
14. Mayasari R, Sitorus H, Salim M, Oktavia S, Supranelfy Y, Wurisastuti T. Karakteristik Pasien Demam Berdarah Dengue pada Instalasi Rawat Inap RSUD Kota Prabumulih Periode Januari–Mei 2016. *Media Penelit dan Pengemb Kesehatan*. 2019;29(1):39–50.
15. Divy NPA, Sudarmaja IM, Swastika IK. Karakteristik Penderita Demam Berdarah Dengue (DBD) Di RSUP Sanglah Bulan Juli – Desember Tahun 2014. *E-Jurnal Med*. 2018;7(7):1–7.
16. Nurdin, Bahrun U, Idris I. Hubungan antara Nilai Hematokrit dengan Trombosit terhadap Hasil Pemeriksaan NS1 dan Serologi IgM dan IgG pada Pasien Demam Berdarah Dengue. *J Media Anal Kesehatan*. 2019;8(2).
17. Baitanu JZ, Masihin L, Rustan LD, Siregar D, Aiba S. Hubungan antara Usia, Jenis Kelamin, Mobilitas, dan Pengetahuan dengan Kejadian Demam Berdarah Dengue di Wulauan, Kabupaten Minahasa. *Manuju Malahayati Nurs J*. 2022;4(5):1230–42.
18. Wila RW, Nusa R. Gambaran Klinis dan Respon Imun Penderita Demam Berdarah Dengue di Rumah Sakit Kristen Lindi Mara Sumba Timur selama bulan Januari sampai dengan Desember 2018. *Balaba J Litbang Pengendali Penyakit Bersumber Binatang Banjarnegara*. 2020;16(2):209–15.
19. Wangsa PGH, Lestari AAW. Gambaran Serologis IgG-IgM pada Pasien Demam Berdarah di RSUP Sanglah Periode Juli-Agustus 2014. 2014. p. 1–7.

20. Nurminha, Rihiantoro T, Ipa M. Karakteristik Klinis dan Virologis Penderita Demam Berdarah Dengue di Kota Bandar Lampung. *Aspirator - J Vector-borne Dis Stud.* 2020;12(2):85–92.
21. Handoyo W, Hestiningsih R, Martini. Hubungan Sosiodemografi dan Lingkungan Fisik dengan Kejadian Demam Berdarah Degue (Dbd) pada Masyarakat Pesisir Pantai Kota Tarakan (Studi Kasus pada Daerah Buffer Kantor Kesehatan Pelabuhan Kelas II Tarakan). *J Kesehat Masy.* 2015;3(3):2356–3346.
22. Sasmono RT, Kalalo LP, Trismiasih S, Denis D, Yohan B, Hayati RF, et al. Multiple Introductions of Dengue Virus Strains Contribute to Dengue Outbreaks in East Kalimantan, Indonesia, in 2015-2016. *Virolog J.* 2019;16(1):1–15.
23. Haryanto S, Hayati RF, Yohan B, Sijabat L, Sihite IF, Fahri S, et al. The Molecular and Clinical Features of Dengue during Outbreak in Jambi, Indonesia in 2015. *Pathog Glob Health.* 2016;110(3):119–29.
24. Syuhada, Marhayuni E, Anggraeni R. Hubungan Nilai Hematokrit dan Nilai Trombosit pada Pasien Demam Berdarah Dengue di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. *Mahesa Malahayati Heal Student J.* 2022;2(2):320–31.
25. Suyasa I, Adi Putra N, Redi Aryanta I. Hubungan Faktor Lingkungan dan Perilaku Masyarakat dengan Keberadaan Vektor Demam Berdarah Dengue (DBD) di Wilayah Kerja Puskesmas I Denpasar Selatan. *Ecotrophic, J Environ Sci.* 2012;3(1):93–7.
26. Purba SVH, Sarumpaet SM, Siregar FA. Karakteristik Penderita Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) yang Dirawat Inap di RSUP Haji Adam Malik Medan Tahun 2015-2016. 2016. p. 1–10.
27. Irwadi D, Arif M, Hardjoeno H. Gambaran Serologis IgM – IgG Cepat dan Hematologi Rutin Penderita DBD. *Indones J Clin Pathol Med Lab.* 2007;13(2):45–8.
28. Aziz KK, Apriliana E, Graharti R. Hubungan Jenis Infeksi dengan Pemeriksaan Trombosit dan Hematokrit pada Pasien Infeksi Dengue di Rumah Sakit Urip Sumoharjo Bandar Lampung. *Medula.* 2019;8(2):218–24.
29. John ALS, Rathore APS. Adaptive Immune Responses to Primary and Secondary Dengue Virus Infections. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2019;19(4):218–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-019-0123-x>.
30. Wang WH, Urbina AN, Chang MR, Assavalapsakul W, Lu PL, Chen YH, et al. Dengue Hemorrhagic Fever – A Systemic Literature Review of Current Perspectives on Pathogenesis, Prevention and Control. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(6):963–78.

