

LITERATURE REVIEW

HUBUNGAN RESPON IMUN HUMORAL DAN DERAJAT TROMBOSITOPENIA PADA KEJADIAN DEMAM BERDARAH DENGUE

Orion Halasan Sitohang¹, Budi Darmanta Sembiring², Alexander Marpaung³

¹ Program Studi Pendidikan Dokter,
Fakultas Kedokteran

Universitas Methodist Indonesia

² Departemen Psitologi Klinik, Fakultas
Kedokteran Universitas Methodist
Indonesia

³ Departemen Mikrobiologi, Fakultas
Kedokteran Universitas Methodist
Indonesia

Korespondensi:

orionhalasans@gmail.com

ABSTRACT

Background : DHF is a rapidly infectious disease, especially in tropical as well as subtropical areas. DHF spreads quickly, because the agent of DHF in the form of dengue virus enters through the human body through the bites of the *Aedes aegypti* and *Aedes albopictu* mosquitoes. Reported dengue hemorrhagic fever, the number of reported world cases increased by 2.2 million in 2010 to 3.34 million in 2016. Currently, dengue hemorrhagic fever is still clinical and laboratory criteria in the form of thrombocytopenia of less than 100,000/ μ l. Examination of hemoglobin, leukocytes, It is necessary to calculate the type of peripheral blood smear and liver enzymes such as SGOT and SGPT in addition to platelets to obtain more information to support the diagnosis of Dengue Hemorrhagic Fever. Dengue Hemorrhagic Fever is established based on serological examinations, one of which is IgM and IgG examinations. The sensitivity and specificity of this examination is quite high in determining the presence of Dengue Hemorrhagic Fever infection. This examination is needed to distinguish fever caused by the dengue virus or fever due to other causes and also to distinguish primary and secondary Dengue Hemorrhagic Fever.

Methods: This research is a research with a literature study method or literature review. The literature review is a comprehensive overview of research that has been done on a specific topic from various sources of journals, books, documentation, internet and libraries.

Conclusion: Based on several journals that have conducted literature studies of the relationship between the humoral immune response and the degree of thrombocytopenia in dengue hemorrhagic fever, it can be concluded that there is a relationship between the humoral immune response and the degree of thrombocytopenia in the incidence of dengue hemorrhagic fever

Keywords: Literature Review, platelets, dengue hemorrhagic fever, thrombocytopenia

ABSTRAK

Latar Belakang : DBD adalah penyakit menular yang cepat, khususnya di wilayah tropis begitu juga subtropis. DBD menular dengan cepat, karena agent penyakit DBD berupa virus dengue masuk melalui tubuh manusia melalui gigitan nyamuk aedes aegypti dan aedes albopictu. Demam berdarah dengue laporan, Jumlah kasus dunia yang dilaporkan meningkat 2,2 juta pada tahun 2010 menjadi 3,34 juta pada tahun 2016. Demam Berdarah Dengue saat ini masih kriteria

klinis dan laboratorium berupa trombositopenia kurang dari 100.000/ μ l. Pemeriksaan hemoglobin, leukosit, hitung jenis hapusan darah tepi maupun enzim hati seperti SGOT dan SGPT perlu di samping trombosit untuk mendapatkan informasi lebih dalam menunjang diagnosis Demam Berdarah Dengue. Demam Berdarah Dengue ditegakkan berdasarkan adanya pemeriksaan serologi, salah satunya pemeriksaan IgM dan IgG. Sensitivitas dan spesifitas pemeriksaan ini cukup tinggi dalam menentukan adanya infeksi Demam Berdarah Dengue. Pemeriksaan ini diperlukan untuk membedakan demam yang diakibatkan oleh virus dengue atau demam oleh sebab lain serta juga membedakan Demam Berdarah Dengue primer begitu juga sekunder.

Metode Penelitian: Penelitian ini merupakan penelitian dengan metode studi kepustakaan atau literatur review. Literatur review merupakan ikhtisar komprehensif tentang penelitian yang sudah pernah dilakukan mengenai topik yang spesifik dari berbagai sumber jurnal, buku, dokumentasi, internet dan pustaka

Hasil: Dari beberapa jurnal yang telah dikumpulkan dan dilakukan analisis maka ditarik kesimpulan bahwa pada Hubungan Respon Imun Humoral dan Derajat Trombositopenia Demam Berdarah Dengue sebagian besar penderita yang mengalami infeksi sekunder dan hanya 16,7% yang mengalami infeksi primer. Dari data pemeriksaan antibody IgG dan IgM didapatkan bahwa terdapat korelasi mengenai infeksi *dengue* primer dan sekunder dengan derajat keparahan DBD dimana manifestasi klinis dari infeksi *dengue* sekunder akan menunjukkan derajat keparahan DBD yang lebih berat dibandingkan dengan infeksi *dengue* primer. Trombositopenia pada pasien DBD terjadi akibat perlekatan antigen dan antibodi pada membran trombosit yang merangsang pengeluaran *adenosine diphospat* (ADP) yang menyebabkan agregasi trombosit yang kemudian agregat tersebut akan dihancurkan ketika melewati *reticuloendothelial system* (RES).

Kesimpulan: Berdasarkan beberapa jurnal yang sudah dilakukan studi literatur adanya hubungan respon imun humoral dan derajat trombositopenia pada demam berdarah dengue maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara respon imun humoral dan derajat trombositopenia pada kejadian demam berdarah dengue.

Kata kunci: Literature Review, trombosit, demam berdarah dengue, Trombositopenia

PENDAHULUAN

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat penting di Indonesia dan sering menimbulkan suatu letusan Kejadian Luar Biasa (KLB) dengan kematian besar. Seluruh wilayah Indonesia mempunyai resiko terjangkit penyakit DBD, kecuali daerah yang memiliki ketinggian lebih dari 1000 meter di atas permukaan laut. Penyakit DBD dipengaruhi kondisi lingkungan, mobilitas penduduk, kepadatan

penduduk, adanya kontainer buatan ataupun alami di tempat pembuangan akhir sampah (TPA) ataupun ditempat sampah lainnya Nyamuk penular (vektor) penyakit DBD yang penting adalah *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, dan *Aedes scutellaris*, tetapi sampai saat ini yang menjadi vektor utama dari penyakit DBD adalah *Aedes aegypti*. DBD adalah penyakit yang menular dengan cepat, khususnya di wilayah tropis dan subtropis. DBD dapat menular dengan cepat karena agent penyakit DBD berupa virus

dengue masuk ke dalam tubuh ke manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes Albopictus*

Pada wilayah endemik, peningkatan kasus DBD terjadi dalam kurun waktu yang singkat bahkan dapat menimbulkan KLB di sebagian wilayah di dunia. Demam berdarah tersebar di seluruh daerah tropis, dengan variasi risiko lokal yang dipengaruhi oleh curah hujan, suhu, dan urbanisasi. Sebagian besar kasus tidak menunjukkan gejala dan karenanya jumlah aktual kasus. Demam berdarah dengue dilaporkan, Jumlah kasus dunia yang dilaporkan meningkat dari 2,2 juta pada tahun 2010 menjadi lebih dari 3,34 juta pada tahun 2016

Di Indonesia kasus DBD berfluktuasi setiap tahunnya dan cenderung semakin meningkat angka kesakitannya dan sebaran wilayah yang terjangkit semakin luas. Pada tahun 2016, DBD berjangkit di 463 kabupaten/kota dengan angka. kesakitan sebesar 78,13 per 100.000 penduduk, namun angka kematian dapat ditekan di bawah 1 persen, yaitu 0,79 persen.

Pada tahun 2018, Provinsi Sumatera Utara menempati posisi ketiga dengan kasus DBD tertinggi di Indonesia, jumlah kasus DBD sebanyak 5.623 kasus (IR 39,01 per 100.000). Jumlah kasus meninggal sebanyak 26 orang (CFR 0,46%). Kabupaten yang terjangkit DBD pada tahun 2018 sebanyak 32 kabupaten dari 33 kabupaten di Provinsi Sumatera Utara.

Tabel 1. Hasil Analisis

Nama	Tujuan	Design	Partisipant	Alat Ukur	Hasil
(B. Mulyadi, 2011)	Untuk menganalisis respon imun spesifik dengue terhadap serotipe, tipe dan beratnya infeksi dengue di surabaya	<i>Cross sectional</i>	Pasien terinfeksi dengue	<i>Consecutive sampling</i>	Terdapat hubungan yang signifikan antara respon imun spesifik dengan Infeksi Demam berdarah dengue dimana sebanyak 47 pasien (77%) didapatkan lebih tinggi secara bermakna di kelompok

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian dengan menggunakan metode studi kepustakaan atau *literature review* didapat dari berbagai sumber baik jurnal, buku, dokumentasi, internet dan pustaka untuk melihat hubungan antara pola asuh makan dengan status gizi pada balita.

Kriteria inklusi pada penelitian bahwa jurnal yang dapat digunakan adalah jurnal 5 tahun terakhir dengan tema hubungan pola asuh makan dengan status gizi pada balita *full text* yang dapat diakses dari *Google*, *PubMed* dan *Google Scholar* dengan Bahasa Inggris atau Bahasa Indonesia.

HASIL

Analisis data pada penelitian ini ialah berdasarkan jurnal yang telah di dokumentasikan sesuai dengan variabel pada penelitian ini. Jurnal yang di analisa akan ditampilkan pada table 1 untuk melihat kesamaan variabel, jenis penelitian dan karakteristik sampel. Setelah melakukan analisa data pada setiap jurnal akan dilakukan review untuk mendapatkan hasil.

					serotipe DEN-1 jenis infeksi sekunder dan kelompok DBD
(Wila & Nusa, 2020)	untuk memberikan gambaran klinis dan respon imun pada penderita Demam Berdarah Dengue	studi observasional pada pemeriksaan serologi IgM dan IgG	52 penderita infeksi DBD	<i>Total sampling</i>	Hasil analisis deskriptif menunjukkan penderita DBD laki-laki sebanyak 55,8%. Pemeriksaan serologis menunjukkan 19,2% positif IgM; 36,5% IgG; dan sebanyak 44,2% positif IgM dan IgG.
(Novelia, Mulyadi, & Nugraheni, 2016)	untuk mengetahui hubungan respon imun humoral (pemeriksaan antibodi dengue IgG) pada pasien DBD	<i>Cross-Sectional</i>	32 orang	uji kimia <i>Autoanalyzer</i> dan uji statistik Koefisien Kontingensi.	Terdapat hubungan positif lemah tidak bermakna antara pemeriksaan antibodi dengue IgG pada pasien demam berdarah dengue (DBD). n SGPT p=0.108 (p > 0.05) tidak terdapat hubungan yang bermakna antara dua variabel yang diuji dan nilai korelasi Koefisien kontingensi SGOT r 0.247 dan SGPT r 0.273
(Trisnadewi & Wande, 2016)	Tujuan dari penelitian ini adalah respon imun tubuh terhadap virus dengue	<i>cross sectional</i>	36 pasien dbd	Deskriptif dan diperiksa di laboratorium	didapatkan IgM positif 3 orang (8%), IgG positif 14 orang (39%). Serta IgM dan IgG positif 19 orang (53%). Pasien yang menderita infeksi primer berjumlah 3 orang (8%) dan infeksi sekunder berjumlah 33 orang (92%). Dapat disimpulkan bahwa infeksi

					sekunder memiliki prevalensi lebih tinggi daripada infeksi primer
(Tanra, Arkhaesi, & Hardian, 2011)	untuk mengetahui hubungan antara lama demam dengan kadar IgM dan IgG anak yang menderita demam berdarah dengue (DBD)	<i>Cross Sectional</i>	23 pasien DBD	Uji <i>Spearman</i>	Kadar IgM 2,7 (\pm 0,55) dan IgG 2,8 (\pm 0,49). Uji korelasi Spearman didapatkan IgM berkorelasi dengan DBD dan IgG tidak berhubungan dengan lama nya demam.
(Siskayani, Sumarya, & Kartika Sari, 2019)	Tujuan penelitian adalah menentukan trombosit terendah, pada pasien DD dan DBD	<i>Cross sectional</i>	27 sampel pasien DBD	Uji <i>Mann-Whitney independen</i>	Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata kadar trombosit terendah pasien DD sangat signifikan ($p < 0,01$) lebih tinggi dari pasien DBD.
(Apriliana et al., 2019)	Untuk mengetahui hubungan hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap gejala, tanda klinis dan jumlah trombosit pada pasien suspek infeksi dengue.	<i>Cross sectional.</i>	sampel penelitian 30 orang	Uji <i>fisher's exact</i>	Tidak terdapat hubungan bermakna antara hasil pemeriksaan antigen NS1 dengan jumlah trombosit dengan <i>p value</i> 0,115 > 0,005)
(Wibowo, Juffrie, Laksanawati, & Mulatsih, 2016)	Mengetahui pengaruh pemberian transfusi trombosit terhadap terjadinya perdarahan masif pada DBD.	<i>Case control</i>	67 pasien dengan diagnosis DBD	Rekam medis	(rasio odds 1,39; CI 95% 0,79-2,45; <i>p-value</i> =0,29).
(Rahayu, Dwiyanu, & Artha, 2018)	Mengetahui hubungan antara penurunan trombosit pada suspek demam berdarah dengue (DBD)	<i>Cross sectional</i>	32 pasien DBD	Metode manual dan metode otomatis laboratorium	Metode otomatis = 4 (12,5%) dan metode manual : 6 (18,8%), diperoleh kesimpulan bahwa tidak adanya hubungan

(Sari, Kahar, & Puspitasari, 2017)	Mengetahui pola jumlah trombosit yang terinfeksi virus dengue	retrospektif	94 pasien DHF	Rekam medis	penurunan trombosit pada suspek demam berdarah dengue (DBD) (p=0,004), yaitu pada hari ke-6 (40.815 sel/mm ³ dan 68.589 sel/mm ³) terdapat hubungan yang bermakna pada rerata trombosit pasien DF dan DHF
------------------------------------	---	--------------	---------------	-------------	--

PEMBAHASAN

Hubungan Respon Imun Humoral dengan kejadian Demam Berdarah Dengue

Penelitian yang dilakukan oleh Mulyadi (2016) menyatakan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara respon imun humoral dengan kejadian demam berdarah dengue dimana (p-value =0,000<0,005), dimana sebanyak 47 pasien (77%) didapatkan lebih tinggi secara bermakna di kelompok serotipe DEN-1 jenis infeksi sekunder dan kelompok DBD. Penelitian Wila dan Nusa (2020) juga menyatakan bahwa terdapat hubungan antara respon imun humoral dengan kejadian demam berdarah dengue dimana penelitian menyatakan menunjukkan 19,2% positif IgM; 36,5% IgG; dan sebanyak 44,2% positif IgM dan IgG dengan kelompok umur yang paling banyak terinfeksi adalah kelompok dewasa (≥ 16 tahun). Sejalan dengan Penelitian dari Trisnadewi (2016) menyatakan bahwa dalam pemeriksaan serologi akan didapatkan respon imun tubuh terhadap virus dengue yang mana akan menyebabkan tubuh membentuk antibodi IgM dan IgG. Data yang dikumpulkan secara deskriptif menyebutkan sebanyak 36

pasien dimana IgM positif 3 orang (8%), IgG positif 14 orang (39%). Serta IgM dan IgG positif 19 orang (53%). Namun pada penelitian Novelia, Mulyadi, & Nugraheni (2016) terdapat hubungan positif lemah dimana $p=0.108$ ($p > 0.05$) menandakan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara dua variabel yang diuji dan nilai korelasi Koefisien kontingensi. Penelitian Tanra (2011) dengan uji korelasi Spearman didapatkan lama demam menunjukkan korelasi negatif dengan kadar IgM dengan kekuatan korelasi sedang ($r=-0,46$; $p=0,02$) sedangkan lama demam tidak ada korelasi dengan kadar IgG ($r=-0,26$; $p=0,2$) dan rasio IgM/IgG ($r=-0,25$; $p=0,2$), mengartikan bahwa tidak ada hubungan antara IgM dan IgG pada saat terjadi demam dengan DBD.

Hubungan Derajat Trombositopenia dengan kejadian Demam Berdarah Dengue (DBD)

Penelitian Siskayani (2019) menyatakan bahwa peningkatan rendah nya trombosit pada pasien DBD tidak signifikan, dimana rerata $42,89 \pm 3,99$ (103 / μ L (p -value<0,01) karena trombosit mengalami beberapa perubahan yaitu mengalami supresi produksi pada sumsum tulang dan

peningkatan destruksi di perifer sehingga terjadi trombositopenia. Sejalan dengan penelitianpenelitian oleh Wibowo (2016) juga mengemukakan bahwa transfusi trombosit tidak mempengaruhi terjadinya perdarahan masif (OR 1.39; 95%CI: 0.79-2.45; $p=0.29$). Hasil penelitian itu membuktikan trombositopenia tidak sendiri dalam menyebabkan perdarahan, namun bersama mekanisme lain trombositopenia berperan pada terjadinya perdarahan pada DBD yaitu vaskulopati, koagulopati, dan trombopati. Sama halnya dengan penelitian Rahayu (2018) mengemukakan bahwa tidak adanya hubungan penurunan trombosit pada suspek demam berdarah dengue (DBD) dan tidak ada perbedaan antara hasil pemeriksaan trombosit dan hematokrit menggunakan metode manual dan metode automatic dimana $p\text{-value} = 0,602$ ($P>0,05$). Dijelaskan bahwa makrofag segera beraksi dengan menangkap virus dan memprosesnya sehingga makrofag menjadi APC (Antigen Presenting Cells). Antigen yang menepel di makrofag ini akan mengaktifasi sel Thelper akan mengaktifasi sel Tsitotoksik yang akan melisis makrofag yang sudah memfagosit virus, juga mengaktifkan sel B yang akan melepas antibodi yang telah dikenal yaitu antibodi netralisasi, antibodi hemaglutinasi, antibodi fikasi komplemen. Proses di atas menyebabkan terlepasnya mediator-mediator yang merangsang terjadinya gejala sistemik salah satunya terjadi manifestasi perdarahan karena terjadi agresi trombosit yang menyebabkan trombositopenia, tetapi trombositopenia ini bersifat ringan. Berbeda dengan penelitian dari Aprilliana (2019) menyatakan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara hasil pemeriksaan antigen NS1 terhadap jumlah trombosit pada pasien suspek infeksi dengue ($p\text{-value} 0,031$; α

$=0,05$). Dijelaskan bahwa Antigen NS1 menginduksi lisisnya trombosit yang dimediasi oleh aktivasi sistem komplemen sehingga menyebabkan penurunan jumlah trombosit di sirkulasi. Selain itu, terdapat reaksi autoantibodi dengan target awal NS1 yang menyerang trombosit dan fibrinogen pada saat terjadinya DBD. Sama halnya dengan penelitian Sari (2017) menyatakan bahwa Terdapat perbedaan bermakna rerata trombosit DF dan DHF pada hari sakit ke-3,4,5,6 ($p<0,001$) dan ke-8 (0,012). Perbedaan rerata trombosit pasien DHF bermakna pada hari sakit ke-6 (40.815 sel/mm³ dan 68.589 sel/mm³, $p\text{-value}=0,004$). Berdasarkan penelitian yang dilakukan di laboratorium patologi klinik bahwa jumlah trombosit pada pasien mulai menurun pada awal fase demam, yaitu hari sakit ke-3. Jumlah trombosit terus menurun hingga mengalami trombositopenia mulai hari ke-4 demam dan mencapai titik terendah pada hari ke 5, 6 demam. Jumlah trombosit kemudian akan mulai meningkat pada hari ke-7 dan mencapai normal kembali mulai hari ke-9 atau 10.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dengan metode literature review maka didapatkan :

Terdapat 3 jurnal yang menyatakan adanya hubungan yang signifikan antara respon imun humoral dikarenakan adanya respon imun tubuh terhadap virus dengue yang mana akan menyebabkan tubuh membentuk antibodi IgM dan IgG dan 2 menyatakan tidak setuju dikarenakan deteksi IgM anti dengue dalam serum penderita dengue lebih banyak berhubungan dengan

jenis infeksi primer atau sekunder daripada beratnya infeksi dengue.

Terdapat 2 jurnal menyatakan terdapat hubungan trombositopenia dengan kejadian DBD dan 3 menyatakan tidak setuju dikarenakan trombositopenia tidak sendiri dalam menyebabkan perdarahan, namun bersama mekanisme lain trombositopenia berperan pada terjadinya perdarahan pada DBD yaitu vaskulopati, koagulopati, dan trombopati

DAFTAR PUSTAKA

1. Arsin, A. (2013). "Epidemiologi Demam Berdarah Dengue (DBD) di Indonesia". Makassar. Masagena Press.
2. Apriliana, E., Tjiptaningrum, A., Prayoga, M. J., Mikrobiologi, B., Parasitologi, D., Kedokteran, F., Lampung, U., & Klinik, B. P. (2019). *Agromedicine* |Volume 6|Nomor 1| Juni. *J, 6*, 30.
3. B. Mulyadi, P. (2011). Clinical Pathology and Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik. *Jurnal Indonesia, 21*(3), 261–265. <http://journal.unair.ac.id/download-fullpapers-IJCPML-12-3-08.pdf>
4. Fatmawati, F., & Wijaya, C. (2017). Hubungan Respon Imun Humoral dengan Derajat Trombositopenia pada Pasien Demam Berdarah Dengue. *Jurnal Ilmu Kedokteran, 4*(1), 36. <https://doi.org/10.26891/jik.v4i1.2010.36-41>
5. Kemenkes RI. (2017). *Pedoman Demam Berdarah Dengue Indonesia*. 12–38.
6. Niluh, A. (2009). DBD dan Nyamuk. *Universitas Indonesia*, 4–25.
7. Prasetyani, R. D. (2015). Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Demam Berdarah Dengue Factors Related to the Occurrences of Dengue Hemorrhagic Fever. *Majority, 4*, 61–66.
8. Rahayu, W., Dwiyan, A., & Artha, D. E. (2018). The relationship between platelet profile and hematocrit in patients with suspected dengue hemorrhagic fever and a comparison of manual and automatic methods. *Jurnal Media Laboran, 8*(2), 34–42.
9. Sanglah, S. (2013). Immunopatogenesis Infeksi Virus Dengue. *E-Jurnal Medika Udayana, 2*(10), 1684–1696.
10. Sari, R. C., Kahar, H., & Puspitasari, D. (2017). Pola Jumlah Trombosit Pasien Infeksi Virus Dengue yang dirawat di SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya. *Sari Pediatri, 19*(1), 1. <https://doi.org/10.14238/sp19.1.2017.1-6>
11. Siskayani, A. S., Sumarya, I. M., & Kartika Sari, N. L. . (2019). Trombosit Terendah, Kenaikan Hematokrit Dan Kadar Tnf-A Sebagai Indikasi Keparahan Infeksi Virus Dengue Pada Pasien Dd Dan Dbd. *Jurnal Widya Biologi, 10*(01), 13–22. <https://doi.org/10.32795/widyabiologi.v10i01.233>
12. Sutirta-Yasa, I. W. P., Putra, G. A. E. T., & Rahmawati, A. (2012). Trombositopenia pada Demam Berdarah Dengue. *Medicina, 43*, 114–121. <http://ojs.unud.ac.id/index.php/medicina/article/view/5061>
13. Syamsir, S., & Pangestuty, D. M. (2020). Autocorrelation of Spatial Based Dengue Hemorrhagic Fever Cases in Air Putih Area, Samarinda City. *Jurnal Kesehatan Lingkungan, 12*(2), 78. <https://doi.org/10.20473/jkl.v12i2.2020.78-86>
14. Tanra, A. A. M., Arkhaesi, N., & Hardian. (2011). Korelasi Antara Lama Demam Universitas Diponegoro Tahun 2011. *Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro*.
15. Trisnadewi, N. N. L., & Wandu, I. N. (2016). 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 Medika*, 5(8), 1–5.
16. Wahyuni, C., Keman, S., & Fathi, F. (2005). Peran Faktor Lingkungan dan Perilaku terhadap Penularan Demam Berdarah Dengue di Kota Mataram. *Jurnal Kesehatan Lingkungan Unair*, 2(1), 3944.
17. Wibowo, K., Juffrie, M., Laksanawati, I. S., & Mulatsih, S. (2016). Pengaruh Transfusi Trombosit Terhadap Terjadinya Perdarahan Masif pada Demam Berdarah Dengue. *Sari Pediatri*, 12(6), 404.
<https://doi.org/10.14238/sp12.6.2011.404-8>
18. Wila, R. W., & Nusa, R. (2020). 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: Jurnal Litbang Pengendalian Penyakit Bersumber Binatang Banjarnegara*, 209–216.
<https://doi.org/10.22435/blb.v16i2.2816>