

**WIDYA BIOLOGI**  
**TROMBOSIT TERENDAH, KENAIKAN HEMATOKRIT DAN KADAR TNF- $\alpha$**   
**SEBAGAI INDIKASI KEPARAHAN INFEKSI VIRUS DENGUE PADA PASIEN**  
**DD DAN DBD**

**(LOWEST PLATELETS, INCREASE HEMATOCRIT AND TNF-A LEVELS AS**  
**INDICATIONS OF DENGUE VIRUS INFECTION SEVERITY DD PATIENTS AND**  
**DBD)**

Siskayani, A.S.<sup>1</sup>, Sumarya, I M.<sup>1</sup>, Kartika-Sari N.L.P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hindu Indonesia, Bali,  
Indonesia

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Warmadewa, Bali, Indonesia

Email: [savitrisiskayani22@gmail.com](mailto:savitrisiskayani22@gmail.com)

---

**ABSTRACT**

Clinical manifestations of dengue virus infection vary from unspecified fever, dengue fever (DF) and dengue hemorrhagic fever (DHF). The fundamental difference in the diagnosis between DF and DHF is plasma leakage, hypotension, thrombocytopenia and hemorrhagic diathesis in DHF. The objectives of the study were to determine the lowest platelet, haematocrit increase, and TNF- $\alpha$  levels in DF and DHF patients as an indication of severity of dengue virus infection. The cross-sectional study was conducted by taking 54 blood samples of patients aged 26-45 years who were infected by dengue virus and grouped into two groups: DF patient group (27 blood samples) and DHF group (27 blood samples). The lowest platelets and hematocrit rise were determined by Hematology Analyzer and the TNF- $\alpha$  levels were determined by ELISA. The data obtained were statistically analyzed by independent Mann-Whitney test. The results showed that the lowest mean platelet counts of DF patients were significantly ( $p < 0.01$ ) higher than those of DHF patients. The mean hematocrit increase in DF patients was significantly ( $p < 0.01$ ) lower than that of the DHF patients and the mean TNF- $\alpha$  levels of DF patients were significantly ( $p < 0.01$ ) lower than the DHF patients. Based on the results of this study it can be concluded that the lowest platelets, hematocrit increase and TNF- $\alpha$  levels are an indication of the severity of dengue virus infection.

**Keywords:** DF, DHF, Platelets, Hematocrit and TNF- $\alpha$ .

**ABSTRAK**

Manifestasi klinis infeksi virus dengue bervariasi mulai dari demam yang tidak khas, demam dengue (DD) dan demam berdarah dengue (DBD). Perbedaan mendasar diagnosis antara DD dan DBD yaitu adanya kebocoran plasma, hipotensi, trombositopenia serta diatesis hemoragik pada DBD. Tujuan penelitian adalah menentukan trombosit terendah, kenaikan hematokrit, dan kadar TNF- $\alpha$  pada pasien DD dan DBD sebagai indikasi keparahan infeksi virus dengue. Penelitian cross-sectional dilakukan dengan mengambil 54 sampel darah pasien berumur 26-45 tahun yang terinfeksi virus dengue dan dikelompokkan menjadi dua kelompok yaitu kelompok

## WIDYA BIOLOGI

pasien DD (27 sampel darah) dan kelompok pasien DBD (27 sampel darah). Trombosit terendah dan kenaikan hematokritnya ditentukan dengan Hematology Analyzer dan kadar TNF- $\alpha$ -nya ditentukan dengan ELISA. Data yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan uji Mann-Whitney independen. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata kadar trombosit terendah pasien DD sangat signifikan ( $p < 0,01$ ) lebih tinggi dari pasien DBD. Rata-rata kenaikan hematokrit pasien DD sangat signifikan ( $p < 0,01$ ) lebih rendah dari pasien DBD dan rata-rata kadar TNF- $\alpha$  pasien DD sangat signifikan ( $p < 0,01$ ) lebih rendah dari pasien DBD. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa trombosit terendah, kenaikan hematokrit dan kadar TNF- $\alpha$  merupakan indikasi keparahan infeksi virus dengue.

**Kata kunci:** DD, DBD, Trombosit, Hematokrit dan TNF- $\alpha$ .

### PENDAHULUAN

Infeksi virus dengue masih merupakan salah satu masalah kesehatan di daerah tropis dan subtropis termasuk di Indonesia, oleh karena masih berpotensi menimbulkan kejadian yang luar biasa dan dapat menyebabkan kematian. Manifestasi klinis pada infeksi virus dengue bervariasi dengan spektrum yang luas, mulai dari demam yang tidak khas atau sindrom infeksi virus yang tidak spesifik, demam dengue (DD), demam berdarah dengue (DBD), serta sindrom syok dengue (SSD) yang dapat menyebabkan kematian (WHO, 2011).

Kriteria WHO menyatakan bahwa perbedaan mendasar antara diagnosis penyakit DD dan DBD adalah adanya kebocoran plasma pada DBD yang tidak didapatkan pada DD. Hal ini diperkuat oleh Hakam, (2010) yang menyebutkan

bahwa perbedaan derajat keparahan penyakit antara demam berdarah dengue dengan demam dengue adalah adanya peningkatan permeabilitas kapiler, penurunan volume plasma, terjadinya hipotensi, trombositopenia serta diatesis hemoragik pada demam berdarah dengue.

Derajat keparahan infeksi virus dengue tergantung dari beberapa faktor salah satunya adalah jenis dan jumlah sitokin yang terlibat juga harus dipertimbangkan pada patogenesisnya. Sitokin yang disekresi selama infeksi merupakan respon imun alamiah dan adaptif berperan sebagai mediator inflamasi (Priyadarshini *et al*, 2010).

Patogenesis infeksi virus dengue sendiri masih belum diketahui secara pasti, terdapat berbagai teori yang telah dikemukakan untuk menerangkannya antara lain teori virulensi virus dan

## WIDYA BIOLOGI

imunopatologi dengan hipotesis infeksi sekunder heterolog. Teori lainnya adalah teori endotoksin, mediator, apoptosis, genetik, dan teori endotel. Diperkirakan berbagai mediator bertanggung jawab atas terjadinya syok septik, demam dan peningkatan permeabilitas kapiler. Berbagai teori tersebut masih belum mampu menjelaskan imunopatogenesis infeksi virus dengue ataupun membedakan dengan jelas kelompok klinis mana yang akan terjadi pada penderita DD, atau DBD, bahkan pada SSD yang lebih fatal (Frans, 2010).

TNF- $\alpha$  mempunyai efek biologi yang penting yaitu dapat meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada permukaan sel endotel pembuluh darah, yaitu *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), dan juga meningkatkan ekspresi *selectin ligand* dan *integrin* pada permukaan leukosit (Setiati, 2004). Ekspresi molekul adhesi tersebut akan menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan migrasi leukosit ke tempat infeksi. Selain itu produksi TNF- $\alpha$  dalam jumlah yang besar dapat menghambat kontraktibilitas otot jantung, menurunkan tekanan darah (renjatan), trombosis

intravaskuler dan ekspresi *Tissue Factor* (TF) (Abbas dan Lichtman, 2005).

Adanya peningkatan permeabilitas kapiler, penurunan volume plasma, penurunan tekanan darah (hipotensi), trombositopenia serta diatesis hemoragik pada DBD diduga bahwa ada peran penting TNF- $\alpha$  dalam patofisiologi infeksi virus dengue pada pasien DD dan DBD, dimana peningkatan kadarnya pada pasien DBD menyebabkan terjadinya kebocoran plasma, trombositopenia serta diatesis hemoragik. Berdasarkan hal tersebut maka perlu diteliti kadar TNF- $\alpha$ , trombosit terendah dan kenaikan hematokrit pada pasien DD dan DBD untuk dibandingkan sebagai indikasi keparahan infeksi virus dengue.

## BAHAN DAN METODE

Bahan yang digunakan adalah : Sampel darah pasien DD dan DBD, Elisa Kit (*Bioassay Technology Laboratory*) dan bahan-bahan untuk *Hematology Analyzer*.

Penelitian *cross-sectional* dilakukan dengan mengambil 54 sampel darah pasien berumur 26-45 tahun yang terinfeksi virus dengue dan dikelompokkan menjadi dua kelompok yaitu kelompok pasien DD sebanyak 27

**WIDYA BIOLOGI**

sampel darah dan kelompok pasien DBD sebanyak 27 sampel darah. Trombosit terendah dan kenaikan hematokritnya ditentukan dengan *Hematology Analyzer* dan kadar TNF- $\alpha$ -nya ditentukan dengan ELISA. Data tentang trombosit terendah, kenaikan hematokrit dan kadar TNF- $\alpha$  dari sampel darah pasien DD dan DBD yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan uji Mann-Whitney independen.

**HASIL**

Setelah ditentukan trombosit terendah, kenaikan hematokrit dan kadar TNF- $\alpha$  darah dari kelompok pasien DD dan DBD diperoleh hasil bahwa secara

sangat signifikan trombosit terendah pasien DBD jauh lebih rendah dibandingkan pasien DD ( $42,89 \pm 3,99$  ( $10^3/\mu\text{L}$ ) vs  $119,5 \pm 7,54$  ( $10^3/\mu\text{L}$ ),  $p < 0,01$ ,  $n=27$ ). Prosentase kenaikan hematokrit secara sangat signifikan jauh lebih tinggi pada pasien DBD dibandingkan pasien DD ( $28,84 \pm 0,87$  % vs  $10,15 \pm 0,68$  %,  $p < 0,01$ ,  $n=27$ ). Kadar TNF $\alpha$  secara sangat signifikan jauh lebih tinggi pada pasien DBD dibandingkan pasien DD ( $195,15 \pm 30,30$  pg/mL vs  $76,82 \pm 1,20$  pg/mL,  $p < 0,01$ ,  $n=27$ ) seperti ditunjukkan pada Tabel 1 berikut:

Tabel 1. Rata-rata ( $\pm$ SE) Trombosit Terendah, Kenaikan Hematokrit dan Kadar TNF- $\alpha$  Pasien DBD dan DD

Kelompok pasien	Trombosit Terendah ( $10^3/\mu\text{L}$ )	Kenaikan Hematokrit (%)	Kadar TNF- $\alpha$ (pg/mL)
DBD	$42,89 \pm 3,99^a$	$28,84 \pm 0,87^a$	$195,15 \pm 30,30^a$
DD	$119,5 \pm 7,54^b$	$10,15 \pm 0,68^b$	$76,82 \pm 1,20^b$

Catatan: Nilai rata-rata dengan huruf yang sama pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan ( $p > 0,01$ )

Nilai rata-rata dengan huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang sangat signifikan ( $p < 0,01$ )

**DISKUSI**

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata jumlah trombosit terendah dan persentase kenaikan

hematokrit antar kelompok DD dan DBD memiliki perbedaan yang sangat signifikan ( $p < 0,01$ ) dimana pada kelompok DBD trombosit terendahnya

## WIDYA BIOLOGI

jauh lebih rendah dari kelompok DD. Sedangkan persentase kenaikan hematokritnya jauh lebih tinggi. Hal ini disebabkan karena pada kelompok DBD terjadi trombositopenia dan kebocoran plasma. Manifestasi klinis dari infeksi virus dengue yang paling berat adalah terjadinya pendarahan dan kebocoran plasma yang dapat menyebabkan syok. Pendarahan dapat terjadi akibat adanya trombositopenia dan gangguan fungsi trombosit. Sementara pada kebocoran plasma dapat dibuktikan dengan adanya peningkatan hematokrit, ditemukan efusi pleura dan atau efusi lainnya (Soegijianto, 2006).

Ketika terjadi infeksi virus dengue, trombosit mengalami beberapa perubahan yaitu mengalami supresi produksi pada sumsum tulang dan peningkatan destruksi di perifer sehingga terjadi trombositopenia (Dewi, 2015). Peningkatan hematokrit biasanya mulai terjadi pada hari ketiga dari perjalanan penyakit dan makin meningkat sesuai dengan proses perjalanan penyakit DBD. Peningkatan nilai hematokrit merupakan manifestasi dari hemokonsentrasi sebagai akibat dari terjadinya kebocoran plasma ke ruang ekstrasvaskular disertai efusi cairan serosa, melalui kapiler yang

rusak. Akibat kebocoran ini volume plasma menjadi berkurang yang dapat mengakibatkan terjadinya syok hipovolemik dan kegagalan sirkulasi (Rena dkk, 2009).

Terdapat beberapa mekanisme imunopatogenesis yang berperan dalam tubuh pada infeksi dengue, salah satunya adalah peran sitokin. Secara umum infeksi virus difagosit oleh makrofag dan akan ditampilkan pada sel T limfosit. Kemudian peptida serotipe spesifik virus akan dibawa oleh MHC kelas 1 lalu ditampilkan di permukaan sel. Penampilan peptida tersebut menyebabkan CD4 sel T mengenali bahwa di dalam makrofag tersebut terdapat virus. Kemudian limfosit T akan teraktivasi sebagai sel T sitolitik, yang mengakibatkan semua sel yang mengandung virus dihancurkan. Selain itu sel T sitolitik ini juga mensekresi IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$  (Soegijianto, 2006).

TNF- $\alpha$  merupakan suatu jenis sitokin yang terutama diproduksi oleh fagosit mononuklear yang teraktivasi dan menstimulasi endotel untuk mengekspresikan molekul agregasi (Djunaedi, 2005). Infeksi virus dengue menimbulkan respons imun (monosit, TH-1 dan TH-2) yang mengakibatkan

## WIDYA BIOLOGI

peningkatan kadar TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan IL-6 yang selanjutnya menjadi stresor terhadap sel endotel. *Tumor necrosis factor alpa* merupakan faktor pelarut yang berperan penting dalam peningkatan permeabilitas vaskular.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata kadar TNF- $\alpha$  pada pasien DD dan DBD berbeda secara sangat signifikan ( $p < 0,01$ ). Hal ini menunjukkan bahwa peranan sitokin TNF- $\alpha$  lebih menonjol pada kelompok kasus penderita DBD dimana rerata kadarnya jauh lebih tinggi dibandingkan pada pasien DD. Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian Chakravarti dan Kumaria (2006) dalam penelitiannya yang membandingkan kadar TNF- $\alpha$  dan IFN- $\gamma$  pada DBD, DD. Sutanto, dkk (2013) dalam penelitiannya menemukan bahwa ada hubungan positif yang bermakna antara kadar TNF- $\alpha$  dengan tingkat keparahan/derajat DBD. Sehingga dapat membuktikan bahwa TNF- $\alpha$  mempunyai peran dalam menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler yang menjadi karakteristik utama DBD.

Peningkatan kadar TNF- $\alpha$  pada kasus DBD dapat disebabkan karena viremia virus dengue yang terdapat dalam tubuh lebih banyak dan terus

meningkat sesuai dengan derajat keparahannya yang mengakibatkan makrofag yang terinfeksi akan memproduksi sitokin TNF- $\alpha$  lebih banyak. Bersamaan dengan itu kadar sitokin anti inflamasi lainnya masih rendah dan tidak dapat menghambat produksi sitokin TNF- $\alpha$  sehingga menimbulkan efek patologik (Aliah, 2011). Keadaan ini sering dikenal dengan sebutan badai sitokin yang telah dipercaya sebagai patogenesis dasar dari manifestasi infeksi virus dengue yang lebih berat. Efek dari badai sitokin secara langsung pada vaskular sel endotel dengan meningkatkan permeabilitas kapiler dan menyebabkan kebocoran (Rathakrishnan dkk, 2012).

Kebocoran plasma terjadi ketika endotel secara langsung terinfeksi virus dengue maka menyebabkan endotel akan merespon dengan mengeluarkan atau mensekresi sitokin antara lain IL-8 dan TNF- $\alpha$ . Mediator inflamasi ini menyebabkan endotel akan berkontraksi dan bentuk selnya berubah menyebabkan timbulnya celah antara sel-sel endotel pada dinding pembuluh darah yang berakibat pada keluarnya plasma darah dari pembuluh darah ke ruangan interstisial (Soegijanto, 2006). Plasma

## WIDYA BIOLOGI

yang keluar melalui pembuluh darah mengakibatkan peningkatan kekentalan darah sehingga terjadi peningkatan hemokonsentrasi atau peningkatan nilai hematokrit.

Apabila kondisi ini dibiarkan, maka eritrosit dan leukosit pun akan ikut keluar, sehingga jumlahnya berkurang yang ditandai dengan keluarnya bintik merah dibawah kulit (*petekee*). Selanjutnya trombosit yang berperan dalam pembekuan darah akan menangani pendarahan tersebut dan menutup celah pendarahan yang menyebabkan jumlah trombosit menjadi berkurang dan mengarah pada trombositopenia (Soegijanto, 2006)

Agregasi trombosit yang terjadi pada penderita DBD juga dipicu oleh perubahan kadar vWF dan PGI<sub>2</sub> akibat endotel yang teraktivasi oleh sitokin yang dihasilkan oleh monosit yang mengandung virus DBD dan T helper-1 (TH-1) yang berfungsi sebagai *stress cells*. Pada penderita DBD, peran sitokin terutama *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), dan interleukin-6 (IL-6) dalam menyebabkan aktivasi endotel (Djunaedi, 2005).

Pada teori mediator infeksi dengue, makrofag yang terinfeksi virus dengue akan melepas berbagai mediator seperti interferon, IL-1, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , dan lain-lain. Diperkirakan mediator dan endotoksin bertanggungjawab atas terjadinya syok septik, demam dan peningkatan permeabilitas kapiler. Pada infeksi virus dengue, viremia terjadi sangat cepat hanya berlangsung beberapa hari dari infeksi awal dan terjadi di beberapa tempat. Replikasi virus dengue yang terjadi didalam sel mengakibatkan terjadinya *stress* dari sel sampai kematian sel apoptotik, baik *in vitro* maupun *in vivo*. Dalam kaitannya dengan apoptosis, jenis sitokin yang memegang peran penting adalah TNF- $\alpha$  yang berfungsi sebagai ligan yang berinteraksi dengan *death domain*. Proses apoptosis yang terjadi pada sel endotel dengan TNF- $\alpha$  sebagai *fas ligand* menyebabkan sel endotel lepas dari ikatan dengan subendotel dimana didapatkan molekul vWF yang muncul pada permukaan dan bermuara pada agregasi trombosit (Soegijanto, 2006).

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya pada patogenesis infeksi virus dengue, kebocoran plasma hanya

**WIDYA BIOLOGI**

terjadi pada pasien DBD dan SSD. Hal ini disebabkan oleh mekanisme sistem imun tubuh seperti aktivasi komplemen, induksi kemokin, dan kematian sel apoptotik. Aktivitas ini menyebabkan hilangnya protein dalam sirkulasi karena kebocoran kapiler dan hanya level dari reseptor TNF terlarut yang meningkat seiring dengan beratnya penyakit. TNF- $\alpha$  pada kadar rendah bersifat protektif dan dapat meningkatkan fagositosis, tetapi dalam kadar tinggi bersifat destruktif (Soegijanto, 2006).

**SIMPULAN**

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa trombosit terendah, kenaikan hematokrit dan kadar TNF- $\alpha$  merupakan indikasi keparahan infeksi virus dengue pada pasien DD dan DBD.

**REFERENSI**

- Abbas, A.K. and Lichtman, A.H. 2010. *Cellular and Molecular Immunology*, 6<sup>th</sup> Ed., Elsevier Saunders, Philadelphia.
- Afira, F. dan Mansyur, M. 2013. Gambaran Kejadian Demam Berdarah Dengue di Kecamatan Gambir dan Kecamatan Sawah Besar, Jakarta Pusat, Tahun 2005-2009. *Jurnal Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia* 1(1):23-29.

Alia, M., Iriani, Y., Anwar, Z., Theodorus. 2014. Kadar Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) Sebagai Prediktor Demam Berdarah Dengue Pada Hari Ketiga. *MKS TH.46* No 3.

Aliah, R.R., Ganda, I.J., Daud, D. 2011. Nilai Prognostik Tumor Necrosis Factor Alpha Penderita Demam Berdarah Dengue Tanpa Rejatan Pada Anak. *JST Kesehatan* Vol. 1 No. 2: 186-196.

Baratawidjaja, K.G. 2006. *Imunologi Dasar*. Edisi VII. Fakultas Kedokteran UI. Jakarta.

Candra, A. 2010. Demam Berdarah Dengue Epidemiologi, Patogenesis, dan Faktor Risiko Penularan. *Jurnal Aspirator* 2 (2) :110-119.

Chakravarti, A., Kumaria, R. 2006. Circulating levels of tumour necrosis factor- $\alpha$  and interferon- $\gamma$  in patients with dengue fever and dengue haemorrhagic fever during an outbreak. *Indian J Med Res* 123: 23-7.

Chaturvedi, U.C. 2006. Tumour Necrosis Factor & Dengue. *Indian J Med Res* 123 : 11-14.

Clyde, K., Kyle, J.L., Harris E. 2006. Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. *J Virol* 80:11418–11431.

Dewi, S.R. 2015. Analisis Indeks Trombosit pada Pasien Infeksi Dengue. *Tesis*. Program Pasca Sarjana Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta.

**WIDYA BIOLOGI**

- Dinas Kesehatan Provinsi Bali. 2016. *Profil Kesehatan Provinsi Bali Tahun 2015*. Dinas Kesehatan Provinsi Bali :35-37. Denpasar.
- Djunaedi, Djoni. 2005. Perubahan Kadar Sitokin Dan Molekul Agregasi Pada Berbagai Tingkat Trombositopenia Pada Demam Berdarah Dengue. *Jurnal Kedokteran Brawijaya Vol XXI*: 10-15.
- Elisa kit *protocol bioassay technology laboratory*. tt. *Human Tumor Necrosis Factor Alpha Elisa Kit*. Junjiang International.
- Frans, E.H. 2010. *Patogenesis Infeksi Virus Dengue*. Universitas Wijaya Kusuma. Surabaya.
- Hakam, A. 2010. Korelasi Antara Kadar Transforming Growth Factor-Beta 1 Dengan Kadar Immunoglobulin E Plasma Pada Demam Berdarah Dengue. *Tesis*. Program Pasca Sarjana (S2) Universitas Diponegoro. Semarang.
- Idrees, S.dan Ashfaq, U.A. 2012. A brief review on dengue molecular virology, diagnosis, treatment and prevalence in Pakistan. *Genetic Vaccines and Therapy*; 10:6.
- Kemenkes, 2010. Topik Utama: Demam Berdarah Dengue. Pusat Data dan Surveilans Epidemiologi. *Jurnal Epidemiologi* 2: 1-6.
- Kementerian Kesehatan RI. 2014. *Profil Kesehatan Indonesia:Informasi Umum Demam Berdarah Dengue*: 121-25. Sekretariat Jendral Kementerian Kesehatan RI. Jakarta
- Kementerian Kesehatan RI. 2016. *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2015:Informasi Umum Demam Berdarah*: 187-189. Sekretariat Jendral Kementerian Kesehatan RI. Jakarta
- Kresno, S.B. 2010. *ImunologiDiagnosis dan Prosedur Laboratorium*. Badan penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.
- Lei, H.Y., Yeh, T.M., Liu, H.S.,Lin, Y.S., Chen, S.H, Liu, C.C. 2001. Immunopathogenesis of Dengue Virus Infection.*Am. J. Infect. Dis.* 4(1): 1-9.
- Marini, D. 2010. Gambaran Pengetahuan, Sikap dan Tindakan Mengenai DBD pada Keluarga di Kelurahan Padang Bulan tahun 2009.*Skripsi*. Program Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Sumatera Utara.
- Priyadarshini, D., Gadia, R.R., Tripathy, A. dkk. 2010. Clinical findings and pro-inflammatory cytokines in dengue patients in Western India: a facility-based study. *Plos ONE*;5(1):e8709
- Rathakrishnan, A., Wang, S.M., Hu, Y., Khan, A.M., dkk. 2012. Cytokine Expression Profile Of Dengue Patients at Different Phases Of Illness. *Plos One Volume 7*: e52215.

## WIDYA BIOLOGI

- Rena, A.R., Utama, S., Purwati, T. 2009. Kelainan Hematologi Pada Demam Berdarah Dengue. *Jurnal Penyakit Dalam Volume 10*.
- Rodenhuis-Zybert, I.A., Wilschut, J., M Smit, J. 2010. Dengue Virus Life Cycle: Viral and Host Factors Modulating Infectivity. *Cell Mol Life Sci 67* (16): 2773-2786
- Simmons, P.dkk. 2012. Current Concepts Dengue. *The New England Journal of Medicine*: 1423-1432.
- Soegijanto, S. 2006. *Demam Berdarah Dengue*, Edisi 2. Airlangga University Press. Surabaya.
- Soegijanto, S. 2010. *Patogenesis Infeksi Virus Dengue*. Airlangga University Press. Surabaya.
- Srikiatkachorn. 2009. Plasma Leakage in Dengue Haemorrhagic Fever. *Theme Issue Article*. 1-8
- Suhendro, Nainggolan, L., Chen, K., Pohan, H. 2009. *Demam Berdarah Dengue Dalam*: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S (eds). *Buku Ajar Penyakit Dalam*. Edisi V. Jakarta: Internasional Publishing; 2009: 2773-2779.
- Sujarweni, W. V. 2015. *Statistik Untuk Kesehatan*. Penerbit Gava Media. Yogyakarta.
- Sutanto, F.C., Mantik, M.F.J., Pateda V. 2013. Hubungan antara Tumor Necrosis Factor Alpha dengan Demam Berdarah Dengue. *Sari Pediatri Vol 15 No 4*.
- World Health Organization (WHO). 2009. *Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. 1 -147.
- World Health Organization (WHO). 2011. *Comprehensive Guideline for Prevention and Control for Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever*. Raised and expanded edition. 1-196.
- Yoshikawa, M. dan Kusriastuti, R. 2013. Surge of Dengue Virus Infection and Chikungunya Fever in Bali in 2010: The Burden of mosquito-Borne Infectious Disease in Tourist Destination. *Tropical Medicine and Health* 41(2): 67-78
-