

Masalah Dengue di Indonesia

Marshell Tendean

Staf Pengajar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UKRIDA

Alamat Korespondensi: Jl. Terusan Arjuna No.6 Jakarta 11510. E-mail: dr_mars_21@yahoo.co.id

Abstrak: Dengue adalah penyakit virus karena nyamuk yang memberikan perhatian pada dunia kesehatan Internasional dalam beberapa tahun terakhir. Lebih dari 100 negara tropis dan subtropis pernah mengalami letusan demam dengue dan demam berdarah dengue. Lebih kurang 500.000 kasus setiap tahun dirawat dirumah sakit dengan ribuan diantaranya meninggal dunia.. DD (Demam Dengue) dan DBD (Demam Berdarah Dengue) disebabkan oleh virus dengue, yang termasuk dalam genus *Flavivirus*, keluarga *Flaviviridae*. Dan Terdapat 4 Serotipe virus yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4 yang semuanya dapat menyebabkan DD atau DBD dan transmisinya dengan menggunakan vektor yaitu nyamuk *Aedes aegypti*. Diagnosis DHF ditegakan dengan mengacu pada Kriteria WHO 1997. Prinsip pengobatan dengue adalah pengobatan suportif. Pencegahan penyakit biasanya dilakukan secara sederhana dengan PSN atau 3M sedangkan pencegahan secara vaksinasi belum memberikan hasil yang mengembirakan.

Kata kunci : Permasalahan dengue, Indonesia

Dengue Problems in Indonesia

Marshell Tendean

Staf Pengajar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UKRIDA

Alamat Korespondensi: Jl. Terusan Arjuna No.6 Jakarta 11510. E-mail: dr_mars_21@yahoo.co.id

Abstarct: Dengue is mosquito transmitted disease that has become a major International public health concern in recent years. More than 100 tropic and subtropic countries had experienced an outbreak of dengue fever and dengue haemorrhage fever. At least 500.000 cases hospitalized every year and thousands of them died. DF (dengue fever) and DHF (Dengue Haemorrhage Fever) caused by dengue viruses that classified in the *Flavivirus* genus, *Flaviviridae* family. There are 4 viruses serotype an DEN-1, DEN-2, DEN-3 and DEN-4 which all of them can cause DF and DHF and the transmission vector is *Aedes aegypti* mosquito. The diagnosis was established according to WHO diagnostic criteria 1997. The treatment principle is supporting treatment. Dengue treatment based on supportive approach. Prevention of disease usually using simple PSN or 3 M, prevetion using vaccination did not give good result yet.

Keyword : Dengue Problem, Indonesia

Pendahuluan

Dengue adalah penyakit virus karena nyamuk yang dalam beberapa tahun terakhir memberikan perhatian pada dunia kesehatan Internasional.^{1,2} Secara global 2.5 miliar jiwa hidup di daerah dimana dapat terjadi transmisi virus dengue.^{1,3} Lebih dari 100 negara tropis dan subtropis pernah mengalami letusan demam dengue dan demam berdarah dengue. Lebih kurang 500.000 kasus setiap tahun dirawat dirumah sakit dengan ribuan diantaranya meninggal dunia. Letusan /wabah penyakit ini mempunyai dampak kerugian bidang sosial ekonomi sebagai dampak berkurangnya devisa dari sektor pariwisata.^{1,3}

Di Indonesia DBD (Demam Berdarah Dengue) masih merupakan masalah kesehatan masyarakat^{4,5}. Menurut data yang diperoleh bahwa penyakit demam berdarah telah masuk ke Indonesia sekitar 36 tahun yang lalu, pertama kali dicurigai di Surabaya pada tahun 1968, tetapi konfirmasi virologis baru diperoleh pada tahun 1970. Di Jakarta kasus pertama dilaporkan pada tahun 1969.^{3,4,5} Tahun-tahun selanjutnya kasus demam berdarah berfluktuasi jumlahnya setiap tahun dan cenderung meningkat. Demikian pula wilayah yang terjangkit bertambah luas. Dalam tahun 1997 jumlah kasus yang dilaporkan dari 27 provinsi sebanyak 31.789 orang (CFR / *Case Fatality Rate* / angka kesakitan 15,28 per 100.000 penduduk), dari jumlah kasus yang dilaporkan tersebut 705 (angka kematian 2,2%) diantaranya meninggal. Sampai 13 November 1998 dari 27 provinsi jumlah kasus 65.968 dan kematian 1.275 (CFR = 1,9%) dari 183 Dati II.³

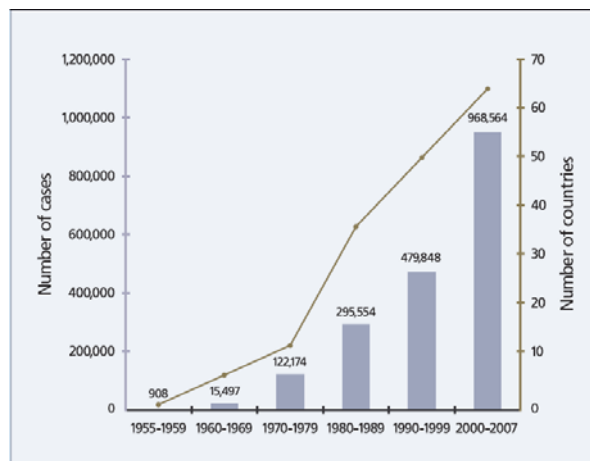
DD (Demam Dengue) dan DBD disebabkan oleh virus dengue, yang termasuk dalam genus *Flavivirus*, keluarga *Flaviviridae*. Dan Terdapat 4 Serotipe virus yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4 yang semuanya dapat menyebabkan DD atau DBD.^{2,3,7,8} Dalam laboratorium virus dengue dapat bereplikasi pada hewan mamalia seperti tikus kelinci, anjing, kelelawar dan primata.⁷

Definisi

Demam Dengue (DD) yang dikenal dengan *Dengue Fever* dan Demam Berdarah Dengue (DBD) yang dikenal dengan *Dengue Haemorrhagic Fever* adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue dengan manifestasi klinis demam, nyeri otot dan /atau nyeri sendi yang disertai leucopenia, ruam, limfadenopati, trombositopenia dan diastesis hemoragik.⁷

Sejarah Perjalanan Dengue di Indonesia

Wabah demam berdarah pertama didunia terjadi pada tahun 1780-an serentak terjadi bersamaan di Asia, Afrika dan Amerika Utara. Penyakit ini kemudian dinamakan Dengue fever pada 1779. Di Asia Tenggara wabah besar pertama dimulai pada 1950-an di Filipina. Penyakit ini pertama kali masuk ke Asia tenggara pada tahun 1953 dan terjadi di Manila lalu menyebar ke beberapa negara. Pada tahun 1975 demam berdarah telah menjadi penyakit penyebab kematian utama pada anak-anak di wilayah Asia tenggara.⁵



Sumber; WHO; <http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/index.html>

Gambar 1. Penyebaran Dengue di Dunia

Menurut riwayatnya, pada tahun 1779, David Bylon pernah melaporkan terjadinya letusan demam dengue (*dengue fever/ DF*) di Batavia. Penyakit ini disebut demam 5 hari yang dikenal dengan *knee trouble* atau *knokkel koortz*. Wabah demam dengue terjadi pada tahun 1871-1873 di Zanibar kemudian di pantai Arab dan terus menyebar ke Samudra India.³ Menurut data yang diperoleh bahwa penyakit demam berdarah telah masuk ke Indonesia sekitar 36 tahun yang lalu pertama kali dilaporkan di Jakarta dan Surabaya pada tahun 1968.^{3,5} Sejak pertama kali DBD ditemukan di Indonesia, penyakit tersebut menunjukkan kecenderungan meningkat baik dalam jumlah kasus maupun luas wilayah yang terjangkau.^{3,8} Dalam tahun 1997 jumlah kasus yang dilaporkan dari 27 provinsi sebanyak 31.789 orang (angka kesakitan 15,28 per 100.000 penduduk), dari jumlah kasus yang dilaporkan tersebut 705 (CFR 2,2%) diantaranya meninggal. Sampai 13 November 1998 dari 27 provinsi jumlah kasus 65.968 dan kematian 1.275 (CFR = 1,9%) dari 183 Dati II. Sasaran akhir Pelita VI : angka kesakitan kurang dari 30 per 100.000 penduduk. Sedangkan angka kematiannya tidak melebihi 2,5%. Jumlah kasus demam berdarah pada tahun 1997 tersebut dilaporkan dari 240 Dati II di 27 provinsi.³ Secara sporadis selalu terjadi Kejadian Luar Biasa (KLB) setiap tahun. KLB DBD terbesar terjadi pada tahun 1998, dengan angka kesakitan (*Incidence Rate = IR*) sebesar 35,19 per 100.000 penduduk, artinya setiap 100.000 penduduk ditemukan 35 orang terinfeksi DBD dan angka kematian (CFR) sebesar 2%, artinya dari 35 orang penderita maka 2%-nya atau 1 orang meninggal dunia.⁸ Status IR dan CFR semakin menurun pada tahun-tahun berikutnya, namun pada tahun 2003 kembali terjadi lonjakan.⁸

Pada tahun 2000, Departemen Kesehatan mencatat terdapat 231 kota di 30 provinsi di Indonesia dinyatakan endemis terhadap penularan penyakit demam berdarah dengue (DBD). Dalam skala nasional, berikut data yang diperoleh terkait morbiditas dan mortalitas penyakit DBD di Indonesia:

- Pada tahun 1998, kasus DBD meningkat tajam dan ditetapkan sebagai (KLB) dengan jumlah sebanyak 72.133 orang (IR =35,19 per 100.000 penduduk) dan jumlah kematian sebanyak 1.414 orang (CFR =2%).
- Pada tahun 1999, jumlah kasus DBD di Indonesia sebanyak 21.134 orang (IR = 10,17 per 100.000 penduduk).
- Pada tahun 2000, jumlah kasus DBD di Indonesia sebanyak 33.443 orang (IR = 15,99 per 100.000 penduduk) dengan jumlah kematian sebanyak 472 orang (CFR = 1,4%).
- Pada tahun 2001, jumlah kasus DBD di Indonesia sebanyak 45.904 orang (IR 21,66 per 100.000 penduduk).
- Pada tahun 2002, jumlah kasus DBD di Indonesia sebanyak 40.377 orang (IR 19,24 per 100.000 penduduk).
- Pada tahun 2003, jumlah kasus DBD di Indonesia sebanyak 50.131 orang (IR 23,87 per 100.000 penduduk) dengan jumlah kematian sebanyak 743 orang.
- Pada tahun 2004 dari bulan Januari- Maret saja, total kasus DBD di seluruh propinsi di Indonesia sudah mencapai 26.015, dengan kematian sebanyak 389 orang (CFR=1,53%). Kasus tertinggi terdapat di Propinsi DKI Jakarta (11.534 orang) sedangkan CFR tertinggi terdapat di Propinsi NTT (3,96%). Dari 30 provinsi di Indonesia, 12 provinsi diantaranya ditetapkan sebagai KLB DBD, yaitu : Nanggroe Aceh Darussalam, Banten, DKI Jakarta, Jawa Barat, Jawa Tengah, D.I. Yogyakarta, Jawa Timur, Kalimantan Selatan, Sulawesi Selatan, Bali, Nusa Tenggara Barat dan Nusa Tenggara Timur. Pada 16 Februari 2004, pemerintah pusat melalui Departemen Kesehatan menyatakan telah terjadi KLB DBD Nasional yaitu, tingkat kematian (CFR) mencapai 1% dari jumlah kasus atau jumlah penderitanya melonjak hingga dua kali lipat pada kurun waktu yang sama dibandingkan dengan tahun sebelumnya.
- Pada tahun 2005, sampai bulan Oktober, tercatat kasus DBD di 33 provinsi mencapai 50.196 kasus, dengan 701 di antaranya meninggal (CFR 1,4 %)
- Pada tahun 2006, terhitung jumlah kasus DBD sebanyak 45.548 orang, dengan jumlah kematian sebanyak 1.234 orang. Berikut gambaran kasus dan kematian karena DBD di Indonesia pada tahun 2006.
- Sepanjang tahun 2007 jumlah kejadian DBD mencapai total 139.695 kasus dengan Incidence Rate 64 kasus per 100.000 populasi. Jumlah penderita DBD yang meninggal mencapai 1.395 kasus (CFR 1 %). Keadaan DBD 2007 ini meningkat

lebih tinggi dibanding keadaan tahun-tahun sebelumnya.

- Data terbaru tahun 2008, di DKI Jakarta, diungkapkan angka kematian akibat DBD di Jakarta Barat tertinggi dibanding 5 wilayah lain. Sejak Januari hingga 17 Februari 2008, tercatat 621 kasus DBD di Jakarta Barat. Sementara itu, berdasarkan data dari Sudin Kemas Jakarta Barat, selama tahun 2007 tercatat 4.873 kasus DBD, 21 orang diantaranya meninggal dunia. Pada Januari 2008 tercatat 435 kasus DBD, satu orang diantaranya meninggal, sejak 1 - 17 Februari tercatat 186 kasus DBD, dua orang diantaranya meninggal. Penyebab meningkatnya jumlah kasus dan semakin menyebar luasnya penyakit demam berdarah itu antara lain karena semakin meningkatnya arus transportasi (mobilitas) penduduk dari satu daerah ke daerah yang lain.^{3,8} Sedangkan nyamuk penularnya masih tersebar dan Banyak terdapat baik di rumah, sekolah maupun tempat hidup lainnya.³

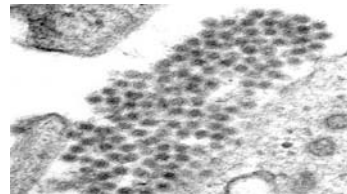
Pemanasan Global dan Penyebaran Dengue

Beberapa penelitian memperkirakan perubahan iklim global meningkatkan kemungkinan terjadinya epidemi dengue. Maret 2008, *United Nations Intergovernmental Panel on Climate Changes mengeluarkan Fourth Assessment Report on Climate Change Impacts : Impacts, Adaptation and Vulnerability*, menyimpulkan bahwa perubahan iklim dapat meningkatkan jumlah orang yang beresiko terkena infeksi dengue. Akan tetapi sejumlah peneliti dengue merasa bahwa hubungan kasus antara insidens dengue dengan perubahan iklim masih harus diteliti lebih lanjut. Pemanasan Global mungkin mempengaruhi transmisi dengue “pengaruh ini diduga terhadap pengaturan limbah air (panas)” menurut Harrington, tapi kenaikan temperature ini kemungkinan tidak begitu mempengaruhi penyebaran virus. Walaupun tak ada penelitian khusus yang mempengaruhi penyebaran dengue, Hales juga mengatakan bahwa belum ada bukti adanya faktor lain yang bertanggung jawab terhadap peningkatan dengue seperti: Urbanisasi, peningkatan populasi dan maningkatnya mobilisasi penduduk dan tak ada studi yang telah dipublikasi sehubungan dengan penilaian kepentingan faktor ini dengan perubahan cuaca. Akan tetapi hal ini

bukan merupakan sesuatu kontroversi, dia menambahkan bahwa dengue ini sangat temperature sensitive. Douglas M.Watts dkk, *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1987 menunjukkan bahwa temperatur mempegaruhi variasi evisiensi transmisi *Ae.aegypti* mentransmisikan virus dengue merupakan “determinan .signifikan” pada pola siklus tahunan epidemic DHF di Bangkok.⁸

Penularan Penyakit DBD

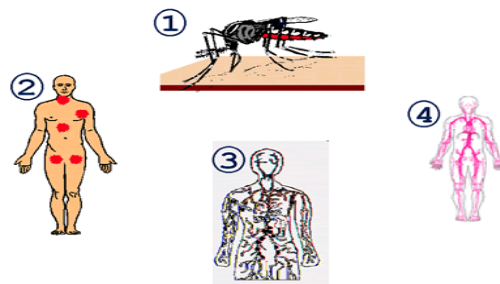
DBD disebabkan oleh virus dengue, yang termasuk dalam genus Flavivirus, keluarga Flaviviridae.^{2,3,7,8} Flavivirus merupakan virus dengan diameter 30nm terdiri dari asam ribonukleat rantai tunggal dengan berat molekul 4×10^6 . Terdapat 4 serotipe virus yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4 yang semuanya dapat menyebabkan DD dan DBD. Keempat serotype ini ditemukan di Indonesia dengan DEN-3 merupakan serotipe terbanyak.



Gambar 2. Partikel Virus Dengue⁹

Dalam laboratorium virus dengue dapat bereplikasi pada hewan mamalia seperti tikus kelinci, anjing, kelelawar dan primata.⁷

Penyakit ini ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes*, terutama *Aedes aegypti*,³ *Aedes alboictus*.^{3,9} Siklus transmisi dengue ini manusia – nyamuk – manusia.⁹ dengan tahapan sebagai berikut: 1. Virus ditransmisikan ke manusia pada liur nyamuk, 2. Virus bereplikasi di target organ.3. Virus menginfeksi sel darah putih dan jaringan limfoid, 4. Virus dilepaskan dan bersirkulasi dalam darah.¹¹



Gambar 3. Transmisi Virus Dengue¹¹

Pada awal mulanya nyamuk ini berasal dari Mesir dan kemudian menyebar ke seluruh dunia, melalui kapal laut dan udara. Nyamuk hidup subur di belahan dunia yang mempunyai iklim tropis dan subtropis seperti Asia, Afrika, Australia dan Amerika. Selain *Aedes aegypti* penyakit ini ditularkan oleh nyamuk *Aedes albopictus*, yang kurang berperan mengakibatkan penyakit jika dibandingkan dengan *Aedes aegypti*.³

Morfologi dan Daur Hidup

Aedes aegypti dewasa berukuran lebih kecil dibandingkan dengan ukuran nyamuk rumah (*Culex quinquefasciatus*), mempunyai warna dasar yang hitam dengan bintik-bintik putih pada bagian badannya terutama pada kakinya dan dikenal dari bentuk morfologinya yang khas sebagai nyamuk yang mempunyai gambaran lira (*lyre-form*) yang putih pada punggungnya (mesonotum). Telur *Ae. Aegypti* mempunyai dinding yang bergaris-garis dan membentuk bangunan menyerupai gambaran kain kasa. Larva *Ae. Aegypti* mempunyai pelana yang terbuka dan gigi sisir yang berduri lateral.¹⁰



Gambar 4. *Aedes aegypti*⁹

Hanya nyamuk betina yang menggigit, mereka membutuhkan darah untuk bertelur, oleh sebab itu hanya nyamuk betina yang mentransmisikan patogen. Nyamuk betina mendapatkan virus dengan menghisap darah pasien. Kemudian dibutuhkan waktu 12 hari agar nyamuk dapat mentransmisikan virus.⁹ Nyamuk betina meletakkan telurnya pada permukaan air. Seekor nyamuk betina dapat meletakkan rata-rata sebanyak 100 butir telur tiap kali bertelur. Setelah kira-kira 2 hari telur menetas menjadi larva lalu mengadakan pengelupasan kulit sebanyak 4 kali, tumbuh menjadi pupa dan akhirnya menjadi dewasa. Pertumbuhan dari telur sampai menjadi dewasa memerlukan waktu kira-kira 9 hari.¹⁰

Tempat perindukan utama *Ae.aegypti* adalah wadah berisi air bersih yang berdekatan dengan rumah penduduk, biasanya tidak melebihi

jarak 500 meter dari rumah. Perindukan tersebut berupa perindukan buatan manusia; seperti tempayan/gentong tempat penyimpanan air minum, bak mandi, jambangan/pot bunga, kaleng, botol, drum, ban mobil yang terdapat di halaman rumah atau di kebun yang berisi air hujan, juga berupa tempat perindukan alamiah; seperti kelopak daun tanaman (keladi, pisang), tempurung kelapa, tonggak bambu dan lubang pohon yang berisi air hujan. Di tempat perindukan *Ae.aegypti* seringkali ditemukan larva *Ae.albopyctus* yang hidup bersama-sama.^{3,10}



Gambar 5. Tempat hidup nyamuk DBD.

Pengukuran kepadatan populasi nyamuk yang belum dewasa dilakukan dengan cara pemeriksaan tempat-tempat perindukan di dalam dan diluar rumah, dari 100 rumah yang terdapat di daerah pemeriksaan. Ada 3 jenis index yang perlu diketahui (*house index*) ialah presentase rumah yang positif dengan larva *Aedes aegypti*, b. angka tempat perindukan (*container index*) ialah presentasi tempat perindukan yang positif dengan larva *Ae.aegypti*, c. angka Breteau (*breteau index*) ialah jumlah tempat perindukan yang positif dengan larva *Ae.aegypti* dalam tiap 100 rumah

Vektor potensial DHF yang lain adalah *Ae.albopictus*.^{1,3,6,7,8,10} Spesies ini sekilas tampak seperti nyamuk *Ae.aegypti*, yaitu mempunyai warna dasar hitam dengan bintik-bintik putih pada bagian-bagian badannya, tetapi pada mesonotumnya terdapat gambaran yang menyerupai garis tebal putih yang berjalan vertical. Walaupun kadang-kadang larva *Ae.albopictus* ditemukan hidup bersamaan dengan larva *Ae.aegypti* namun larva ini lebih menyukai tempat-tempat perindukan alamiah (*plant containers*), seperti pada kelopak daun, tanaman tonggak bambu dan tempurung kelapa yang mengandung air hujan.¹⁰



Gambar 6. *Aedes albopictus*¹²

Patogenesis

Patogenesis terjadinya demam berdarah dengue sampai saat ini masih diperdebatkan. Berdasarkan data yang ada, terdapat bukti kuat bahwa mekanisme imunopatologis berperan dalam terjadinya demam berdarah dengue dan *sindroma syok dengue* (SSD).

Halstead (1973) mengajukan hipotesis *secondary heterologous infection* yang mengatakan bahwa DHF terjadi bila seseorang terinfeksi berulang dengan tiper berbeda. Reinfeksi mengakibatkan reaksi anamnestic antibodi sehingga mengakibatkan konsentrasi kompleks imun yang meningkat. Kurane dan Ennis (1994) merangkum pendapat Halstead dan peneliti lain; menyatakan bahwa infeksi virus dengue menyebabkan aktivasi makrofag yang memfagositosis kompleks virus-antibodi non netralisasi sehingga virus bereplikasi di dalam makrofag. Terjadinya infeksi makrofag oleh virus dengue menyebabkan aktivasi T helper dan T sitotoksik sehingga diproduksi limfokin dan interferon gama. Interferon gama akan mengaktifasi monosit sehingga disekresi berbagai mediator inflamasi seperti TNF- α , IL-1, PAF (*platelet activating factor*), IL-6 dan histamine yang mengakibatkan terjadinya disfungsi sel endotel dan kebocoran plasma. Peningkatan C3 dan C5a terjadi melalui aktivasi oleh kompleks virus antibody yang juga mengakibatkan terjadinya kebocoran plasma.

Trombositopenia pada infeksi dengue terjadi melalui mekanisme: 1. Supresi sumsum tulang, 2. Destruksi dan pemendekan masa hidup trombosit. Gambaran sumsum tulang pada fase awal infeksi (<5 hari) menunjukkan keadaan hiposeluler dan supresi megakariosit. Kadar trombopoetin dalam darah pada saat terjadi trombositopenia justru menunjukkan kenaikan, hal ini menunjukan terjadinya stimulasi trombopoiesis sebagai mekanisme kompensasi terhadap keadaan trombositopenia. Destruksi trombosit terjadi melalui pengikatan fragmen C3a, terdapatnya antibodi VD, konsumsi trombosit selama proses koagulopati dan sekuestrisasi di perifer.

Koagulopati terjadi melalui beberapa mekanisme sebagai akibat interaksi virus dengan endotel yang mengakibatkan disfungsi endotel. Berbagai penelitian menunjukkan terjadinya koagulopati konsumtif pada demam berdarah dengue stadium III dan IV. Aktifasi koagulasi pada demam berdarah terjadi melalui aktifasi jalur ekstrinsik. Jalur intrinsic juga berperan melalui aktivasi faktor XIIa.⁷

Manifestasi klinis

Manifestasi klinis infeksi virus dengue dapat bersifat asimtomatik atau dapat berupa demam yang tidak khas (*viral syndrome*),^{1,7} DD atau DBD termasuk *dengue shock syndrome* (DSS). Infeksi pada satu serotipe dengue memberikan kekebalan seumur hidup, tapi tak terdapat kekebalan terhadap serotipe lainnya.^{1,3}

DBD ditandai oleh 4 manifestasi klinis, yaitu demam tinggi terus menerus, perdarahan, terutama perdarahan kulit, hepatomegali, dan kegagalan peredaran darah (*syok*).^{1,2,6} Demam: peningkatan suhu tubuh antara 39°C dan 40°C, dan demam ini bifasik antara 5-7 hari.^{1,6}

Perdarahan kulit: ditandai dengan tes tourniquet positif atau petekie.^{1,6} Tes dilakukan dengan cara memompa manset di antara sistolik dan diastolik selama 5 menit. Tes ini positif jika ditemukan 20 petekie atau lebih per 1 inci² (6,25cm²).¹³



Gambar 7. Tes tourniquet +¹³

Perbesaran hati pada umumnya diraba pada permulaan penyakit dan pembesaran hati ini tidak sejajar dengan berat penyakit; nyeri tekan seringkali ditemukan tanpa disertai ikterus. Hati pada anak berumur 4 tahun dan/atau lebih dengan gizi baik biasanya tidak dapat diraba.^{1,6}

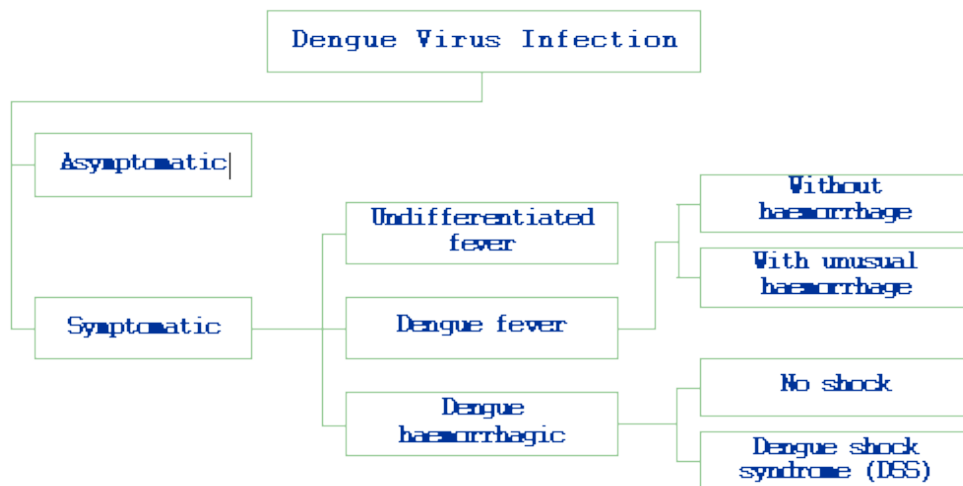
Gejala yang paling sering ditemukan pada pasien DBD adalah injeksi faring 98,9%, muntah 57,9%, Konstipasi 53,3%, nyeri abdomen 50,0%, sakit kepala 44,6%, limfadenopati 40,5%, injeksi konjungtiva 32,8%, batuk 21,5%, *restlessness* 21,5%, rhinitis 12,8%, rash makulopapular 12,1 %,

myalgia/atralgia 12,0%, enantema 8,3%, reflex (anak < 6 bulan) 6,3%, koma 3%.¹
 abnormal 6,7%, diare 6,4%, pembesaran limfa

Tabel 1. Perbandingan observasi gambaran klinik demam dengue klasik, chikungunya, Demam dengue klasik, chikungunya, DBD anak di Thailand

Gejala	Demam dengue klasik (dewasa)	Demam Chikungunya	DBD pada anak
Demam	++++	++++	++++
Uji Torniquet +	++	+++	++++
Petekie / ekimosis	+	++	++
Ruam petekie	-	-	+
Hepatomegali	-	+++	++++
Ruam makulopapular	++	++	+
Mialgia / atraalgia	+++	++	+
Limfadenopati	++	++	++
Leukopeni	++++	++++	++
Trombositopenia	++	+	++++
Renjatan	-	-	++
Perdarahan sal cerna	+	-	+

Sumber : Halstead SB, 1969



Gambar 8. Manifestasi klinis dengue¹

Pemeriksaan Penunjang

Laboratorium :

Pemeriksaan darah yang rutin dilakukan untuk menapis pasien tersangka demam dengue adalah melalui pemeriksaan kadar hemoglobin, hematokrit, jumlah trombosit dan hapusan darah tepi untuk melihat adanya limfositosis relative disertai gambaran limfosit plasma biru.

Diagnosis pasti didapatkan dari hasil isolasi virus dengue (*cell culture*) atau deteksi antigen virus RNA dengue dengan teknik PCR (*polymerase chain reaction*), namun karena teknik yang lebih rumit saat ini lebih banyak

dipergunakan tes serologi dengan mengukur IgM dan IgG.^{7,14}

Parameter laboratorium yang dapat diperiksa antara lain:

Pemeriksaan leukosit dapat normal atau menurun. Mulai hari ke-3 dapat ditemui limfositosis relatif (> 45% dari total leukosit).^{7,14} Pada sediaan hapus kasus DBD dijumpai transformed lymphocytes dalam persentase yang tinggi (20-50%). Hal ini khas untuk DBD oleh karena proporsinya sangat berbeda dengan infeksi virus lain (0 -10%) dan dikenal sebagai limfosit plasma biru (LPB). Pemeriksaan LPB (lapang

pandang besar) secara seri dari preparat hapus darah tepi memperlihatkan bahwa LPB pada infeksi dengue mencapai puncak pada hari demam keenam. Trombositopenia (100.000/ul atau kurang) umumnya pada hari ke 3 – 8. Hemokonsentrasi dilihat dari peningkatan nilai hematokrit 20% atau lebih dibandingkan dengan hematokrit pada masa sebelum sakit atau masa konvalesen umumnya pada hari ke 3 demam^{6,7,14}

Pemeriksaan hemostasis dilakukan dengan memeriksa PT, APTT, Fibrinogen, D-Dimer, atau FDP pada keadaan yang dicurigai terjadi perdarahan atau kelainan pembekuan darah.⁷

Pemeriksaan lain; Fungsi hati : Protein / albumin dapat terjadi hipoproteinemia akibat kebocoran plasma. SGOT / SGPT (serum alanin aminotransferase); dapat meningkat. Ureum, kreatinin; bila terjadi kegagalan fungsi ginjal. Elektrolit: sebagai parameter untuk pemberian cairan.⁷

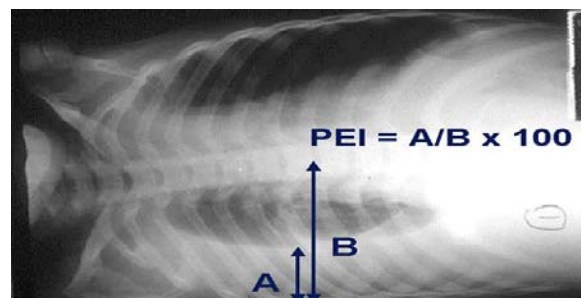
Imunoserologi dulu dikenal pemeriksaan HI (Hemaglutinasi Inhibisi), *Complement Fixation test* (CFT), Uji Netralisasi, Uji Mac.Elisa (*IgM capture enzyme-linked immunosorbent assay*) dan Uji IgG indirek^{2,7,15,16} Tantangan yang berhubungan dengan manajemen pasien dengue adalah diagnosis cepat. Berbagai kekurangan tes terdahulu (HI, CFT, Uji Netralisasi), karena tak dapat dipergunakan dilakukan untuk mendiagnosis dengue secara cepat. Dalam hal ini Elisa yang memberikan solusi. Tak seperti pemeriksaan HI dan lainnya tes ini hanya memerlukan satu serum, tak memerlukan serum prapengobatan dan diagnosis dapat ditegakan dari sampel tunggal.¹⁵ Pemeriksaan IgM dan IgG terhadap dengue IgM terdeteksi mulai hari ke 3-5 meningkat sampai

minggu ke 3 menghilang setelah 60-90 hari. IgG: pada infeksi primer, IgG mulai terdeteksi pada hari ke -14, pada infeksi sekunder Ig-G mulai terdeteksi hari ke-2.⁷ Berdasarkan evaluasi pada dua tes komersial PanBio Rapid Immunochromatographic Card Test (Brisbane, Australia) dan PanBio Microwell IgM ELISA IgM Capture ELISA dan (National Institute of Virology, Pune, India). NIV IgM Capture Elisa (MAC-ELISA) memperlihatkan positive rate yang lebih tinggi (38,9%) dibandingkan dengan PanBio Rapid (22,7%) dan PanBio IgM ELISA (20,7%). NIV MAC-ELISA memperlihatkan sensitivitas yang lebih tinggi (96%) dibandingkan PanBio Rapid (73%) dan PanBio IgM ELISA (72%). Tapi spesifisitasnya rendah (81%) dibandingkan dengan PanBio R ELISA (97%).¹⁵

Pemeriksaan Radiologis

Pada pemeriksaan radiologi dan USG kasus DBD, terdapat beberapa kelainan yang dapat dideteksi yaitu; 1. Dilatasi pembuluh darah paru, 2. Efusi pleura, 3. Kardiomegali dan efusi perikard, 4. Hepatomegali, dilatasi V Hepatika dan kelainan parenkim hati, 5. Cairan dalam rongga peritoneum, 6. Penebalan dinding vesika velea.⁷

Kelainan ini dapat diketahui dengan foto rontgen dada, foto rontgen perut dan USG. Pada foto rontgen dada didapatkan efusi pleura, terutama pada hemitoraks kanan tetapi apabila terjadi perembesan plasma hebat efusi pleura dapat dijumpai pada kedua hemitoraks. Pemeriksaan rontgen ini sebaiknya dilakukan dalam posisi lateral dekubitus kanan. Asites dan efusi pleura dapat pula dideteksi dengan USG.^{2,3,7}



Gambar 9. Efusi pleura pada penderita DBD¹⁷

Diagnosis

DD merupakan penyakit demam akut selama 2-7 hari, ditandai dengan dua atau lebih manifestasi klinis sebagai berikut :

- Nyeri kepala, nyeri retro orbital, mialgia/ atralgia, ruam kulit, manifestasi perdarahan (petekie atau uji bendung positif), leucopenia dan pemeriksaan serologi dengue positif; atau

ditemukan pasien DD / DBD pada lokasi dan waktu yang sama

DBD.^{1,2,3,7,16}

WHO (1997) memberikan pedoman untuk membantu menegakan diagnosis DBD secara dini, disamping menentukan derajat beratnya penyakit :

Klinis :

- Demam mendadak tinggi
- Perdarahan (termasuk uji bendung +) seperti petekie, epistaksis, hematemesis, dan lain-lain
- Hepatomegali
- Syok : nadi kecil dan cepat dengan tekanan nadi ≤ 20 mmHg atau hipotensi disertai gelisah dan akral dingin

Laboratoris :

- Trombositopenia ($\leq 100.000/\text{ul}$)
- Hemokonsentrasi (kadar H₂O $\geq 20\%$ dari normal)

Dua gejala klinis pertama ditambah 2 gejala laboratoris dianggap cukup untuk menegakan diagnosis kerja DBD

Klasifikasi berdasarkan berat penyakit^{1,2,3,6,7} :

- Derajat I : demam dengan uji bandung +
- Derajat II : derajat 1 ditambah perdarahan spontan
- Derajat III : nadi capat dan lemah, tekanan nadi ≤ 20 mmHg hipotensi, akral dingin
- Derajat IV : syok berat, nadi takt eraba, tekanan darah tak terukur

Diagnosis banding

Diagnosis banding perlu dipertimbangkan apabila terdapat kesesuaian klinis dengan demam tifoid, campak, influenza dan leptospirosis.^{1,2,3,7}

Penatalaksanaan

Tidak ada terapi yang spesifik untuk DD, prinsip utama adalah terapi suportif.^{2,7}

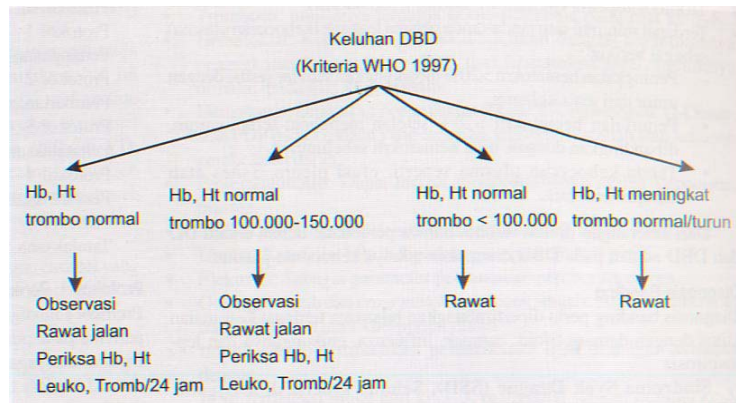
Asetaminofen dapat digunakan untuk pasien demam. Aspirin, Anti inflamasi nonsteroid harus dihindari.¹ Dengan terapi suportif yang adekuat angka kematian dapat diturunkan hingga kurang dari 1%.⁷

Pemeliharaan volume cairan sirkulasi merupakan tindakan yang paling penting dalam penanganan kasus DBD. Asupan cairan harus dijaga, terutama jika cairan oral tidak mampu dipertahankan, maka dibutuhkan cairan melalui intravena untuk mencegah dehidrasi dan hemokonsentrasi.⁷ Defisit volume intravaskuler dikoreksi dengan menggunakan cairan isotonis seperti Ringer Laktat (RL).¹ Jika tak berhasil, lakukan pengukuran hematokrit. Dan jika terjadi peningkatan hematokrit, dapat dilakukan pemberian plasma ekspander, seperti : *Starch*, dextran 40% atau albumin 5% satu studi mengatakan bahwa pati dapat diberikan jika terjadi hipersensitifitas terhadap dextran.^{1,17} Bila keadaan tetap belum teratasi harus diperhatikan dan dilakukan koreksi terhadap gangguan asam basa, elektrolit, hipoglikemia, KID, infeksi sekunder.⁷ Pasien dengan perdarahan gastrointestinal dapat diberikan transfusi. Pasien dengan koagulopati dapat diberikan fresh frozen plasma.^{1,7} Bila syok belum teratasi juga dapat dipertimbangkan pemberian inotropik.⁷ Setelah dehidrasi teratasi pemberian cairan intravena biasanya diteruskan dalam 48 jam.¹

Perhimpunan Dokter Ahli Penyakit Dalam (PAPDI) bersama dengan Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi dan Divisi Hematologi dan Onkologi Medik Fakultas Kedokteran Indonesia telah menyusun protocol penatalaksanaan DBD pada pasien dewasa berdasarkan kriteria: Penatalaksanaan yang tepat dengan rancangan tindakan yang dibuat berdasarkan atas indikasi, Praktis dalam pelaksanaannya, Mempertimbangan *cost effectiveness*.⁷

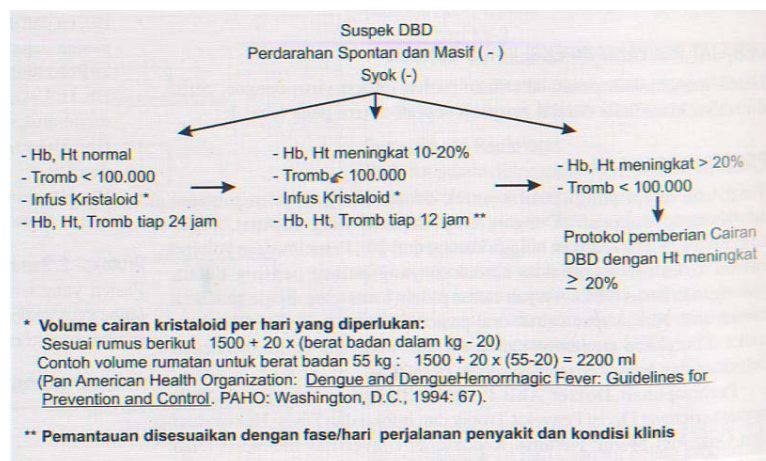
Protokol ini terdiri atas 5 kategori :

Protokol 1 Penanganan Tersangka (*probable*) DBD dewasa tanpa syok



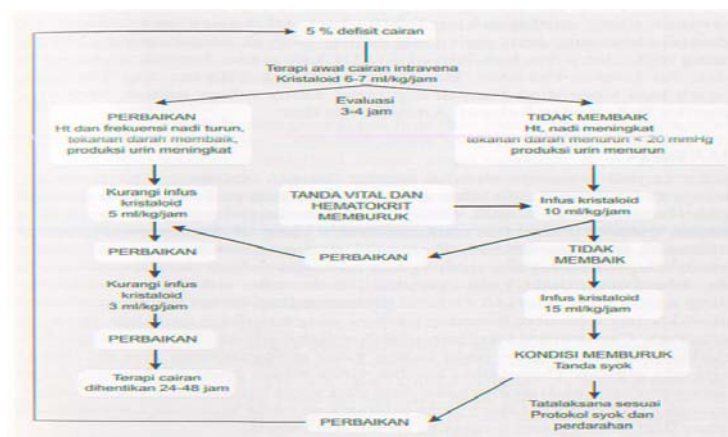
Gambar 10. Observasi dan pemberian cairan suspek DBD dewasa tanpa renjatan di unit gawat darurat⁷

Protokol 2 Pemberian cairan pada tersangka DBD dewasa di ruang rawat



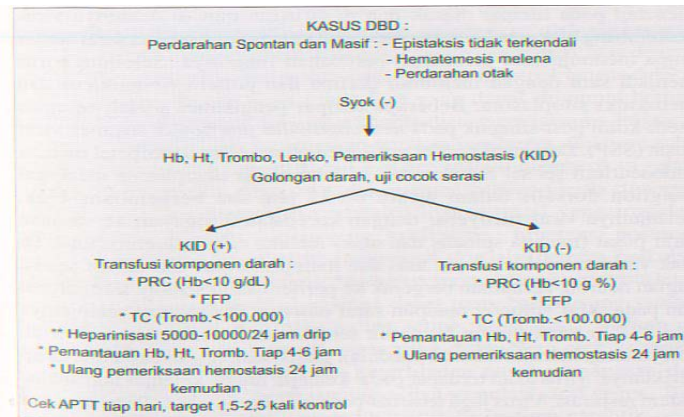
Gambar 11. Pemberian cairan pada suspek DBD dewasa di ruang rawat⁷

Protokol 3 Penatalaksanaan DBD dengan peningkatan Hematokrit > 20%



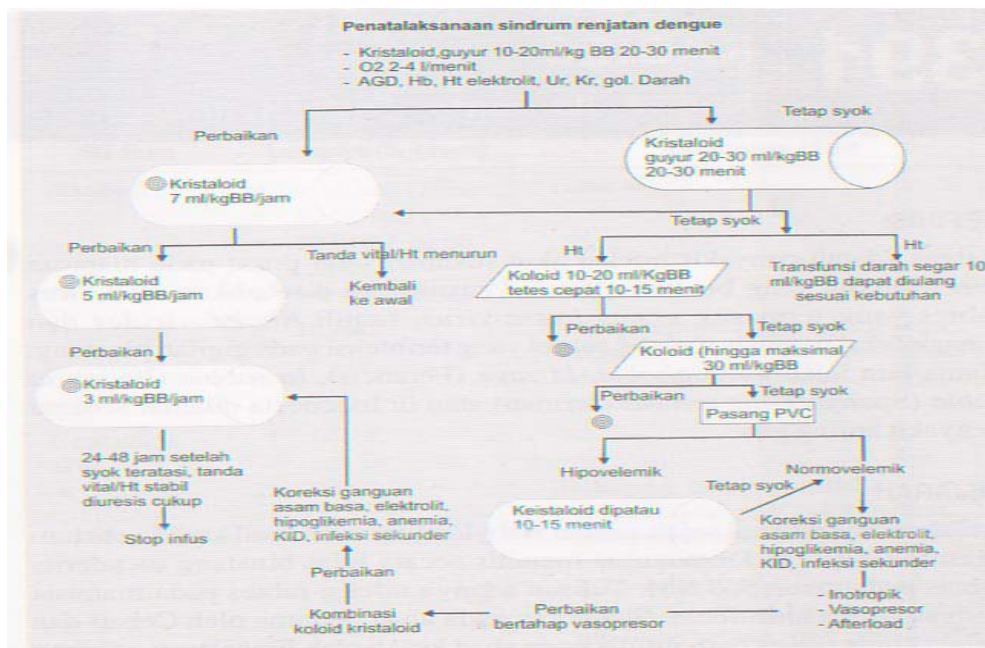
Gambar 12. Penatalaksanaan DBD dengan peningkatan HT >20%⁷

Protokol 4 Penatalaksanaan Perdarahan Spontan pada DBD Dewasa



Gambar 13. Penatalaksanaan perdarahan pada DBD dewasa⁷

Protokol 5 Tatalaksana Sindroma Syok Dengue pada Orang Dewasa



Gambar 14. Penatalaksanaan DSS⁷

Pasien yang diresusitasi dari shock akan membaik. Pasien dengan DHF atau DSS dipulangkan dari rumah sakit jika ditemukan keadaan sebagai berikut:^{1,6}

- Afebris selama 24 jam tanpa antipiretik
- Selera makan baik dan kondisi klinis yang membaik
- Output urin yang baik

- Hematokrit dalam keadaan stabil
- Paling tidak 48 jam setelah melewati masa shock
- Tidak ditemukannya distress pernafasan
- Hitung trombosit > 50.000 sel/ul

Komplikasi

Komplikasi dapat berupa manifestasi neurologis, seperti: kejang dan ensefalitis / ensefalopati. Pada hati dapat ditemukan gagal hati. Overhidrasi merupakan komplikasi yang paling sering ditemukan pada DSS.¹ Komplikasi pada ginjal adalah gagal ginjal akut.^{1,17}

Pencegahan

Strategi pemberantasan oleh Dinas Kesehatan penyakit DBD lebih ditekankan pada:⁶

1. Upaya preventif, yaitu melaksanakan penyemprotan massal sebelum musim penularan penyakit di desa/ kelurahan endemis DBD, yang merupakan pusat-pusat penyebaran penyakit ke wilayah lainnya.
2. Strategi ini diperkuat dengan menggalakan pembinaan peran serta masyarakat dalam kegiatan pemberantasan sarang nyamuk (PSN).
3. Melaksanakan penanggulangan fokus di rumah pasien dan di sekitar tempat tinggalnya guna mencegah terjadinya kejadian luar biasa (KLB).
4. Melaksanakan penyuluhan kepada masyarakat melalui berbagai media.

Kewajiban pelaporan kasus/tersangka dalam tempo 24 jam ke Dinkes Dati II/ Puskesmas tempat tinggal pasien merupakan keharusan dengan tujuan kemungkinan penularan lebih lanjut, penyakit DBD dapat dicegah dan ditanggulangi sedini mungkin. Dengan adanya laporan kasus pada Puskesmas/Dinkes Dati II yang bersangkutan, dapat dengan segera melakukan penyelidikan epidemiologi dan sekitar tempat tinggal kasus untuk melihat kemungkinan risiko penularan. Apabila dari hasil penyelidikan epidemiologi diperoleh data adanya risiko penularan DBD, maka Puskesmas/Dinkes Dati II akan melakukan langkah-langkah upaya penanggulangan.

Cara pencegahan penyakit demam berdarah:

Demam berdarah dapat dicegah dengan memberantas jentik-jentik nyamuk Demam Berdarah (*Aedes Aegypti*) dengan cara melakukan PSN (Pembersihan Sarang Nyamuk) Upaya ini merupakan cara yang terbaik, ampuh, murah,

mudah dan dapat dilakukan oleh masyarakat, dengan cara sebagai berikut:

- Bersihkan (kuras) tempat penyimpanan air (seperti: bak mandi/WC, drum, dan lain lain) sekurang-kurangnya seminggu sekali. Gantilah air di vas kembang, tempat minum burung, perangkap semut dan lain-lain sekurang-kurangnya seminggu sekali
- Tutuplah rapat-rapat tempat penampungan air, seperti tampayan, drum, dan lain-lain agar nyamuk tidak dapat masuk dan berkembang biak di tempat itu
- Kubur atau buanglah pada tempatnya barang-barang bekas, seperti kaleng bekas, ban bekas, botol-botol pecah, dan lain-lain yang dapat menampung air hujan, agar tidak menjadi tempat berkembang biak nyamuk. Potongan bamboo, tempurung kelapa, dan lain-lain agar dibakar bersama sampah lainnya
- Tutuplah lubang-lubang pagar pada pagar bambu dengan tanah atau adukan semen
- Lipatlah pakaian/kain yang bergantung dalam kamar agar nyamuk tidak hinggap disitu
- Untuk tempat-tempat air yang sulit dikuras, taburkan bubuk ABATE ke dalam genangan air tersebut untuk membunuh jentik-jentik nyamuk. Ulangi hal ini setiap 2-3 bulan sekali

Takaran penggunaan bubuk ABATE adalah sebagai berikut: Untuk 10 liter air cukup dengan 1 gram bubuk ABATE

Contoh:

1. Untuk 10 liter air, ABATE yang diperlukan = $(100/10) \times 1 \text{ gram} = 10 \text{ gram ABATE}$
2. Untuk menakar ABATE digunakan sendok makan. Satu sendok makan, peres berisi 10 gram ABATE.
3. Bila memerlukan ABATE kurang dari 10 gram, maka dapat dilakukan sebagai berikut:
Ambil 1 sendok makan peres ABATE dan tuangkan pada selembar kertas Lalu bagilah ABATE menjadi 2, 3, atau 4 bagian sesuai dengan takaran yang dibutuhkan.

Setelah dibubuhkan ABATE maka:

1. Selama 3 bulan bubuk ABATE dalam air tersebut mampu membunuh jentik *Aedes Aegypti*
2. Selama 3 bulan bila tempat penampungan air tersebut akan dibersihkan/diganti airnya, hendaknya jangan menyikat bagian dalam dinding tempat penampungan air tersebut
3. Air yang telah dibubuhi ABATE dengan takaran yang benar, tidak membahayakan dan tetap aman bila air tersebut diminum.

PSN yaitu kegiatan memberantas jentik nyamuk di tempat berkembangbiaknya baik dengan cara kimia, yaitu dengan larvasida, biologi dengan cara memelihara ikan pemakan jentik atau dengan bakteri ataupun dengan cara fisik yang kita kenal dengan kegiatan 3M (Menguras, Menutup, Mengubur) yakni menguras bak mandi, bak WC; menutup TPA rumah tangga (tempayan, drum dll) serta mengubur atau memusnahkan barang-barang bekas (kaleng, ban dll).⁵



Gambar 15. Pemberantasan sarang nyamuk¹

Vaksinasi dengue

Selain usaha penemuan obat, usaha pengembangan vaksin DBD juga terus dilakukan. Vaksin digunakan untuk pencegahan munculnya gejala DBD.^{18,19} Dengan menggunakan vaksin diharapkan akan menghasilkan antibodi yang bisa menetralkan virus dengue yang terinfeksi ke dalam tubuh manusia. Dengan kata lain, penggunaan vaksin membuat tubuh kita tahan dan siap terhadap serangan virus dengue kapanpun dan dimanapun.¹⁸ Akan tetapi sampai saat ini tak ada vaksin yang dapat melindungi dengue.¹

E (envelope) merupakan salah satu bagian dari protein struktural virus yang sangat penting dalam pengembangan vaksin, yaitu sebagai badan yang memproduksi antibodi netralisasi untuk protein. Non-struktural protein 1 juga telah diketahui sebagai salah satu komponen penting dalam pengembangan vaksin oleh karena kemampuannya untuk dapat diekspresi pada permukaan sel yang diinfeksi yang dapat menjadi target untuk immune cytolisis. Ada dua pendekatan yang digunakan dalam memproduksi suatu vaksin dengue, yaitu: a. Vaksin hidup yang telah dilemahkan (live attenuated vaccine); b. Vaksin hasil rekayasa (engineered vaccine).

Penelitian terhadap vaksin DENV baik rekombinan maupun non-rekombinan yang didasarkan pada uji virus telah dilakukan secara

terus-menerus baik pada monyet dan manusia. Sampai saat ini telah dikembangkan sejumlah kandidat vaksin DENV yang berdasar pada tetravalent virus dengue, yaitu a. vaksin konvensional, b. vaksin dengue rekombinan berdasar pada flavivirus, c. vaksin intertypic chimeric, d. vaksin chimerivax, e. vaksin dengue rekombinan menggunakan vector non-flavivirus dan f. vector adenovirus.¹⁹

Hanya saja pengembangan vaksin dengue ini menemui beberapa kendala. Di antaranya adalah karena virus dengue terdiri dari 4 jenis serotipe yang berbeda (DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4), dan tidak ada *cross-reactivity* di antara serotipe tersebut. Artinya, antibodi terhadap DEN-1 hanya bisa menetralkan virus DEN-1, tidak bisa menetralkan virus DEN-2, DEN-3, maupun DEN-4. Begitu juga antibodi terhadap DEN-2 hanya bisa menetralkan virus DEN-2, tidak DEN-1, DEN-3, ataupun DEN-4. Akan tetapi bukan berarti antibodi dari satu serotipe tidak berinteraksi sama sekali dengan virus serotipe lain. Antibodi dari tipe tertentu berinteraksi dengan tipe lain, tetapi tidak bisa menetralkan virus tersebut.

Interaksi ini sebaliknya mengakibatkan efek negatif, yaitu mempermudah infeksi serotipe. Hal ini dikenal dengan istilah *antibody-dependent enhancement (ADE)*. Jika seseorang terinfeksi oleh virus DEN-1, di dalam tubuh secara alami akan terbentuk antibodi terhadap DEN-1 (anti-DEN-1). Jika orang tersebut

terinfeksi virus DEN-1 lagi, anti-DEN-1 yang terbentuk sebelumnya akan bisa menetralkan virus DEN-1. Tetapi jika orang tersebut terinfeksi DEN-2, anti-DEN-1 akan berinteraksi dengan DEN-2, tetapi tidak bisa menetralkan virus DEN-2 tersebut. Sebaliknya interaksi tersebut justru menghalangi interaksi antara anti-DEN-2 dengan virus DEN-2. Akibatnya, virus DEN-2 yang terinfeksi dengan leluasa menyebar ke berbagai sel dan menimbulkan gejala DBD. Oleh sebab itu vaksin yang ideal untuk DBD adalah vaksin yang terdiri dari keempat serotipe virus dengue.

Usaha pengembangan vaksin DBD terus dilakukan dan telah dicapai beberapa kemajuan gemilang, terutama dalam kurun waktu 10 tahun ini. Hasil penelitian tersebut telah membuahkan beberapa kandidat vaksin yang telah memasuki percobaan klinik (*clinical trial*) pada manusia. Seperti contoh, vaksin *tetravalent* dari 4 serotipe virus dengue yang dilemahkan (*live-attenuated tetravalent vaccine*) yang dikembangkan oleh Aventis Pasteur, Prancis, telah memasuki percobaan klinik dengan hasil yang menjanjikan (Sabchareon et al, 2004). Richard Kinney dari Division of Vector-Borne Infectious Diseases, CDC, Ft Collins, Colorado, mengembangkan vaksin kimera sesama virus dengue (*dengue/dengue chimeras*) menggunakan gen protein nonstruktural dari virus DEN-2 yang telah dilemahkan (*live-attenuated*) dan gen protein struktural dari DEN-1, DEN-3, atau DEN-4 (Huang et al, 2003). Hasil uji mencit dan kera menunjukkan imunisasi vaksin ini menghasilkan antibodi yang bisa menetralkan semua serotipe virus dengue. Tentu saja diperlukan studi lebih jauh untuk menentukan jumlah dari masing-masing serotipe yang optimal sehingga vaksin bekerja sesuai dengan yang diharapkan.¹⁸

Daftar Pustaka

1. WHO, Dengue Hemorrhagic Fever, diunduh dari www.WHOdenguedenguehaemorrhagicfever.mht. Januari 2009
2. Shepher S M, Hinfery P B, Shoff W H, Dengue Fever, diunduh dari www.emedicine.com. Januari 2009
3. Suroso T, Umar A I, Epidemiologi dan Penanggulangan Penyakit Demam Berdarah Dengue di Indonesia saat ini, dalam Hadinegoro S R, Satari H I, Demam Berdarah Dengue, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Indonesia, Jakarta, 1999; 14-31
4. Yudhastuti, Dengue Haemorrhagic Fever disease, diunduh dari <http://digilib.litbang.depkes.go.id/go.php?id=jpkbpbpk-gdl-res-1999-yudhastuti2c-1842-db&q=continually>, Januari 2009
5. Demam Berdarah Dengue, diunduh dari <http://isukesehatan.wordpress.com/2008/05/>, Januari 2009
6. Tumbelaka A R, Waspada Demam Dengue dan Demam Berdarah Dengue, Diunduh dari http://www.mumcentre.co.id/index.php?option=com_classifieds&act=mz&task=details&mzid=176, Januari 2009
7. Suhendro, Nainggolan L, Chen K, Pohan H T. Demam Berdarah Dengue dalam Sudoyo A W, Setiyohadi B, Alwi I, Simandibrata M, Setiati S, Pusat Penerbitan Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Edisi ke 4, Jakarta, 2006; 390; 1731-5
8. Phillips M L, Dengue Reborn Widespread Resurgence of a Resilient Vector, diunduh dari www.ehponline.org/members/2008/. Januari 2009
9. Mosquito Age and Dengue Transmission, diunduh dari www.mosquitoage.org/.../dengue%20virus_em.jpg, Januari 2009
10. Gandahusada S, Ilahude H H, Pribadi W, Parasitologi Kedokteran, edisi ketiga, Balai Penerbitan Fakultas Kedokteran Indonesia, Jakarta, 2002; 235-7
11. Replication and Transmission of Dengue Virus, diunduh dari www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/slideset/set1, Januari 2009
12. Oklahoma University, Mosquitos & WNV, diunduh dari www.ento.okstate.edu/mosquito/biology.html, Januari 2009
13. Pan American Health Organization: Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever: Guidelines for Prevention and Control. PAHO: Washington, D.C., 1994: 12.
14. Gatot D, Perubahan Hematologi pada infeksi dengue dalam Hadinegoro S R, Satari H I, Demam Berdarah Dengue, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Indonesia, Jakarta, 1999; 44-52
15. N Sathish, T S Vijayakumar, P Abraham, G Sridharan, Dengue Fever: It's Laboratory diagnosis, with Special Emphasis on IgM Detection, diunduh dari [http://www.searo.who.int/LinkFiles/Dengue Bulletin Volume 27 ch16.pdf](http://www.searo.who.int/LinkFiles/Dengue_Bulletin_Volume_27_ch16.pdf), Januari 2009
16. Wuryani S, Diagnosis Laboratorium Infeksi Virus Dengue dalam Hadinegoro S R, Satari H I,

- Demam Berdarah Dengue, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Indonesia, Jakarta, 1999; 44-52
17. CDC, Dengue, diunduh dari www.cdc.com, Januari 2009
 18. LIPI, Menantikan pasien DBD, diunduh dari, www.biotek.lipi.go.id/iph/index.php?option=content&task=view&id=36&catid=8&Itemid=10 Januari 2009
 19. Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Vaksin Dengue dan Perkembangannya di Masa ini dan Masa Mendatang, diunduh dari, <http://www.litbang.depkes.go.id/media/index.php?option=content&task=view&id=146&Itemid=31>, Januari 2009