

616.821
Tur
E 9



**EOSINOFILIA PADA PREPARAT DARAH HAPUS
PENDERITA DEMAM BERDARAH DENGUE**

FAUZIA ARIH NURINDIRANI

Tesis

**Untuk memenuhi salah satu syarat
memperoleh gelar Brevet Dokter Spesialis Anak
Program Pendidikan Dokter Spesialis – 1**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2003**

Penelitian ini dilakukan di bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh sebutan Dokter Spesialis Anak

HASIL DAN ISI PENELITIAN MERUPAKAN HAK MILIK
BAGIAN ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNDIP
SEMARANG

DISETUJUI UNTUK DIAJUKAN
KEPALA BAGIAN IKA FK UNDIP KPS PPDS I IKA FK UNDIP



Kamilah Budhi Rahardjani, dr, SpAK


Hendriani Selina, dr, SpA

HALAMAN PENGESAHAN

1. Judul penelitian : Eosinofilia pada preparat darah hapus penderita Demam Berdarah Dengue (DBD).
2. Ruang Lingkup : Ilmu Kesehatan Anak
3. Pelaksana Penelitian :
 - a. Nama lengkap : dr. Fauzia Arih Nurindirani
 - b. NIP : 140 328 967
 - c. Pangkat Golongan: Penata Muda Tk I / III B
 - d. Jabatan : Peserta PPDS I Bagian IKA FK Undip Semarang.
4. Subyek penelitian : Penderita DBD yang dirawat di bagian anak RSDK Smg.
5. Waktu penelitian : 6 bulan
6. Biaya penelitian : Rp 1.000.000,-
7. Sumber biaya : Biaya sendiri

Semarang, Desember 2003

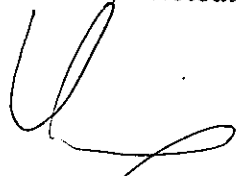
Peneliti


Fauzia Arih Nurindirani

Disetujui oleh pembimbing :



Prof. Dr. H. Harsoyo Notoatmodjo, dr, SpAK, DTM&H



Prof. Dr. Ag. Soemantri, dr, SpAK, Ssi

MMDEAH Hapsari, dr, SpA



Henry Setiawan, drg

KATA PENGANTAR

Sebagai salah satu persyaratan dan merupakan tugas akhir dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis I bidang Ilmu Kesehatan Anak di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang, maka setiap peserta program harus melakukan penelitian.

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa oleh karena kami dapat menyelesaikan tugas penelitian ini dengan mengambil judul : "Eosinofilia pada preparat darah hapus penderita Demam Berdarah Dengue".

Pada kesempatan ini peneliti ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada beberapa pihak yang telah mendukung penelitian ini, pertama kali kami ucapkan terima kasih kepada Prof. Ir. Eko Boediharjo, MSc selaku rektor Universitas Diponegoro beserta jajarannya, yang telah memberi kesempatan kepada peneliti untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Terima kasih juga peneliti sampaikan kepada dr. Anggoro DB Sachro, DTM&H, SpAK selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro periode 1996-2002 dan Prof.dr.Kabulrachman, SpKK selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro periode 2002 sampai sekarang, yang karena ijinnya maka kami dapat belajar di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr Kariadi Semarang.

Ucapan terima kasih juga peneliti sampaikan kepada dr Sulaiman, SpA, Mkes selaku direktur RSUP Dr Kariadi periode 1996-2000 dan dr.Gatot Suharto, MARS selaku direktur utama RSUP Dr Kariadi periode 2000 sampai sekarang, yang telah memberikan

kesempatan kepada peneliti mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr Kariadi Semarang.

Peneliti juga menyampaikan terima kasih kepada Prof.Dr.dr.H.Harsoyo Notoatmodjo, DTM&H, SpAK selaku Kepala Laboratorium Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr Kariadi Semarang periode 1997-2000 dan dr.Kamilah Budhi Rahardjani, SpAK selaku Kepala Laboratorium Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr Kariadi Semarang periode 2000 sampai sekarang, yang telah memberikan kesempatan peneliti untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr Kariadi dan juga memberikan bimbingan dan petunjuk selama peneliti mengikuti pendidikan.

Demikian juga kepada dr. Kamilah Budhi Rahardjani, SpAK selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr Kariadi Semarang periode 1997-2000 dan dr. Hendriani Selina, SpA, MARS selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr Kariadi Semarang periode 2000 sampai sekarang, kami haturkan terima kasih yang sebanyak-banyaknya yang telah memberikan kesempatan peneliti mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis ini, serta memberikan bimbingan, petunjuk dan limpahan ilmu selama peneliti mengikuti pendidikan serta diijinkannya peneliti melakukan penelitian dengan judul tersebut diatas.

Terimakasih juga kepada ATA Mairuhu, Van Gorp dan DPM Brandjes dari Department of Internal Medicine, Academic Medical Centre Slotervaart Hospital,

Amsterdam, serta Penelope Koraka dari Departement of Virology Academic Hospital Rotterdam atas hubungan dan kerjasama hingga selesainya penelitian ini.

Secara khusus peneliti menghaturkan terima kasih sebesar-besarnya kepada Prof.Dr.dr.Ag.Soemantri, SpAK, Prof.Dr.dr.H Harsoyo N DTM&H, SpAK, dr. Tatty Ermin S, SpAK dr. Bambang Sudarmanto, SpA. dr. MMDEAH Hapsari, SpA, dr. Kis Djamiatun, MSc dan dr. Herniah Asri, SpPK selaku pembimbing yang secara terus menerus memberikan masukan pengarahan saat penelitian maupun dalam penyusunan laporan ini. Begitu pula kepada drg. Henry Setiawan MSc peneliti juga mengucapkan banyak terima kasih atas segala masukan dan bimbingannya dalam bidang statistik sehingga penulisan karya akhir ini dapat selesai dengan baik.

Terima kasih pula peneliti haturkan kepada seluruh guru-guru kami yang telah memberikan limpahan ilmu selama mengikuti program pendidikan. Juga tidak lupa peneliti ucapkan terima kasih kepada Dr. M.Sidhartani Zain, SpAK, MSc selaku dosen wali atas bimbingan dan dorongan terus menerus yang telah diberikan selama kami mengikuti pendidikan.

Kepada seluruh sejawat baik yang telah menyelesaikan maupun yang sedang mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr Kariadi Semarang, peneliti sampaikan terima kasih atas bantuan dan kerjasamanya selama ini.

Serta segenap paramedis dan karyawan bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dr Kariadi Semarang, peneliti mengucapkan terima kasih atas bantuan dan kerjasama yang baik selama mengikuti pendidikan.

Tak lupa terima kasih juga kami ucapkan kepada para pasien yang dirawat yang telah bersedia menjadi sampel dalam penelitian ini, saya mengucapkan banyak terima kasih, karena tanpa bantuanmu penelitian ini tidak dapat saya selesaikan.

Rasa hormat dan terima kasih yang tidak terhingga kami haturkan kepada almarhum/almarhumah ayahanda/ibunda dan almarhum/almarhumah ayah/ibu mertua yang selalu memberikan dorongan dan semangat kepada peneliti.

Kepada suamiku tercinta Drs.MBachrum dan ananda Luki dan Yusa, yang dengan tabah memberikan pengertian, kesabaran dan pengorbanan serta dorongan selama peneliti mengikuti pendidikan ini, saya mengucapkan terima kasih yang tak terhingga.

Akhir kata penulis merasa bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu segala kritik dan saran kami terima dengan senang hati demi perbaikan di masa yang akan datang.

Semoga Tuhan Yang Maha Pengasih dan Maha Bijaksana melimpahkan rahmat dan berkatNya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Desember 2003

Peneliti

DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar pengesahan	ii
Kata pengantar	iii
Daftar isi	vii
Daftar tabel	ix
Daftar gambar	x
Abstrak	xi
BAB I. PENDAHULUAN	
1. Latar belakang	1
2. Rumusan Masalah	3
3. Hipotesis	4
4. Tujuan penelitian.....	4
5. Manfaat penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
1. Epidemiologi	6
2. Patofisiologi dan Patogenesis	7
3. Diagnosis	9
4. Mekanisme imunologi	10
5. Eosinofil	12
6. Kerangka teori dan konsep	15

BAB III. METODE PENELITIAN

1. Jenis penelitian	16
2. Waktu dan tempat penelitian.....	16
3. Variabel penelitian	16
4. Populasi dan sampel	16
5. Alat dan bahan penelitian.....	17
6. Pengolahan dan analisis data	18
7. Definisi operasional	18
8. Pelaksanaan penelitian	20
9. Orisinalitas	20

BAB IV. HASIL PENELITIAN.....	22
-------------------------------	----

BAB V. PEMBAHASAN	34
-------------------------	----

BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	39
------------------------------------	----

DAFTAR PUSTAKA	40
----------------------	----

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Distribusi hitung eosinofil pada tiap fase sakit	28
Tabel 2. Distribusi kenaikan hitung eosinofil pada tiap fase sakit.....	28
Tabel 3. Distribusi eosinofilia pada tiap fase sakit dan derajat penyakit DBD.....	29
Tabel 4. Distribusi lama panas dengan jumlah penderita dan rerata jumlah eosinofil	31
Tabel 5. Tabulasi silang antara hitung eosinofil dan limfosit pada hari 0.....	32
Tabel 6. Tabulasi silang antara hitung eosinofil dan limfosit pada hari 2	32
Tabel 7. Tabulasi silang antara hitung eosinofil dan limfosit pada hari 7	33
Tabel 8. Tabulasi silang antara hitung eosinofil dan jenis infeksi dengue primer dan sekunder	34

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Distribusi penderita berdasarkan derajat penyakit DBD.....	23
Gambar 2. Distribusi penyakit DBD berdasarkan umur penderita.....	24
Gambar 3. Distribusi penyakit DBD berdasarkan jenis kelamin.....	24
Gambar 4. Distribusi penyakit DBD berdasarkan status gizi.....	25
Gambar 5. Distribusi penyakit DBD berdasarkan lama rawat penderita.....	26
Gambar 6. Distribusi jumlah eosinofil pada tahap/fase penyakit DBD.....	27
Gambar 7. Distribusi eosinofilia pada fase sakit dan derajat penyakit DBD ..	30
Gambar 8. Distribusi eosinofilia pada fase konvalesen dengan lama panas dan jumlah penderita.....	30

ABSTRAK

Tujuan. Untuk mengetahui hitung eosinofil pada preparat darah hapus penderita DBD di Rumah Sakit Dokter Kariadi (RSDK) dan untuk mengetahui hubungan eosinofilia dengan fase sakit, derajat sakit, hitung limfosit dan jenis infeksi dengue primer dan sekunder.

Metode. Jenis penelitian ini adalah penelitian *cross sectional*, dengan 50 penderita DBD yang dirawat di RSDK, mulai Februari 2001. Diagnosis penyakit DBD berdasarkan kriteria WHO (1997). Hitung eosinofil dan limfosit pada preparat darah hapus penderita DBD diperiksa pada hari 0, 2 dan 7. Kriteria eosinofilia adalah $0.4 \times 10^9/L$ atau 3% dari total hitung jenis leukosit. Riwayat atopi pada keluarga juga dicatat, dan dilakukan pemeriksaan infestasi cacing.

Hasil. Didapatkan perbedaan bermakna hitung eosinofil pada saat fase akut (hari 0 dan 2) dibandingkan fase konvalesen (hari 7) ($p < 0.001$). Tak didapatkan perbedaan bermakna adanya eosinofilia menurut derajat sakit, hitung limfosit dan jenis infeksi dengue primer dan sekunder ($p > 0,05$).

Kesimpulan. Eosinofilia terjadi pada fase konvalesen penyakit DBD baik pada kelompok Non SSD maupun SSD.

Saran. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui waktu mulainya terjadi eosinofilia pada DBD dan dilakukan pula pemeriksaan subtipe Ig E Dengue spesifik untuk membuktikan bahwa eosinofil dengan Ig E Dengue spesifik dapat digunakan untuk memperkirakan tingkat keparahan penyakit DBD.

ABSTRACT

Objective. To describe eosinophyl count among DHF cases in Kariadi Hospital and to evaluate eosinophylia with degree of illness, limphocyte count and the cause of disease (primary/secondary infection).

Methods. Design of this study is a cross sectional study, with 50 DHF/DSS patients admitted in the Kariadi hospital, commencing Februari 2001. DHF/DSS were diagnosed using WHO criteria (1997). The eosinophyl dan lymphocyte blood smears of DHF/DSS patient were examined at day 0, 2, and 7. The criteria of eosinophylia was $\geq 0.4 \times 10^9/L$ or 3% of total leucocyte count. Patients with history of atopy in the family and helminthiasis investation were excluded.

Results. Eosinophyl count in convalescent phase (day 7) was found significantly different from that in acite phase (day 0 & 2) ($p = 0.000$). There was no significant difference in eosinophyl count according degree of illness, lymphocyte count and the cause of disease (primary/secondary infection) ($p > 0.05$).

Conclusions. Eosinophylia developed during convalecent phase of Dengue Haemorrhagic Fever in both group with and without shock.

Suggestions. Further research to elucidate when exactly eosinophylia begin to develope to find out the possibility of using eosinophyl is a marker of convalecent, and to measure Ig E Dengue titer so as to prove the role of Ig E specific Dengue on severity of Dengue Haemorrhagic Fever.

BAB I. PENDAHULUAN

1. Latar belakang.

Demam berdarah dengue (DBD) adalah penyakit yang disebabkan virus dengue yang termasuk kelompok B Anthropod Borne Virus (Arboviruses) dan sekarang dikenal sebagai genus Flayivirus, famili Flaviviridae dan mempunyai 4 jenis serotipe, yaitu : DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4. Infeksi oleh salah satu serotipe akan menimbulkan antibodi terhadap serotipe yang bersangkutan, sedangkan antibodi yang terbentuk terhadap serotipe lain sangat kurang, sehingga tidak dapat memberikan perlindungan yang memadai terhadap serotipe lain tersebut. Seseorang yang tinggal di daerah endemis dengue dapat terinfeksi oleh 3 atau bahkan 4 serotipe selama hidupnya.^{1,2,3}

Di Indonesia dapat ditemukan 4 serotipe virus dengue tersebut dan pertama kali dicurigai adanya penyakit demam berdarah dengue adalah di Surabaya tahun 1968, tetapi konfirmasi virologis baru ada sejak tahun 1970. Saat ini DBD sudah endemis di banyak kota besar, bahkan sejak tahun 1975 penyakit ini telah terjangkit di daerah pedesaan. Berdasarkan jumlah kasus DBD, Indonesia menempati urutan kedua setelah Thailand.^{1,2,4}

Diagnosis DBD ditegakkan berdasarkan kriteria diagnosis menurut WHO tahun 1997 yang terdiri dari kriteria klinis dan laboratoris. Penggunaan kriteria ini dimaksudkan untuk mengurangi diagnosis yang berlebihan. Kriteria klinis tersebut : demam tinggi mendadak selama 2-7 hari, terdapat manifestasi perdarahan, pembesaran hati dan syok, sedangkan kriteria laboratoris adalah trombositopeni (<

100.000/mm³), dan hemokonsentrasi (peningkatan > 20%). Pembagian derajat penyakit DBD dibedakan dalam 4 derajat, yaitu : ^{1,3}

1. Derajat I : Demam disertai gejala tidak khas dan satu-satunya manifestasi perdarahan ialah uji tourniquet.
2. Derajat II : Seperti derajat I, disertai perdarahan spontan di kulit dan atau perdarahan lain.
3. Derajat III : Didapatkan kegagalan sirkulasi, yaitu nadi cepat dan lembut, tekanan nadi menurun (20 mmHg atau kurang) atau hipotensi, sianosis disekitar mulut, kulit dingin, dan lembab, dan anak tampak gelisah.
4. Derajat IV : Syok berat, nadi tidak dapat diraba dan tekanan darah tidak terukur.

Peran eosinofil pada penyakit DBD memang jarang dilaporkan/diteliti. Selama ini eosinofil lebih diperhatikan fungsinya pada peran penyakit/reaksi alergi dan imunitas cacing/parasit. Eosinofil merupakan kelompok sel lekosit polimorfonuklear yang mempunyai fungsi dalam fagositosis, kemotaksis dan dapat mensekresi sitokin, kemokin dan faktor pertumbuhan yang berperan dalam proses inflamasi.⁵ Respon pejamu terhadap invasi virus dapat dibagi atas 3 tahapan. Tahapan pertama berupa respon inflamasi, yang terdiri dari sel inflamasi yaitu sel lekosit (eosinofil, limfosit, monosit), sel makrofag, sel mast, sel natural killer, serta suatu sistem mediator kimia yang dihasilkan oleh sel sitokin. Respon inflamasi ini bertujuan untuk mengeliminasi dan menghambat penyebaran virus. Bila virus berhasil melampaui tahapan pertama, maka terjadi tahapan kedua berupa pertahanan spesifik yang terdiri dari imunitas humoral dan imunitas selular.

Tahapan yang ketiga terdiri dari aktivasi komplemen jalur klasik dan peningkatan kemotaksis, opsonisasi dan fagositosis.^{5,6}

Beberapa penelitian mengenai patogenesis penyakit DBD sampai sekarang merupakan penelitian yang sangat menantang tetapi memang belum mampu menerangkan secara tuntas fenomena klinik yang terjadi. Ada beberapa teori seperti teori virulensi, imunopatologi, antigen-antibodi, infection enhancing antibody, mediator, endotoksin maupun kerusakan endotel yang dikemukakan.² Beberapa peneliti menduga adanya kerusakan endotel akibat infeksi virus dengue, akan menyebabkan meningkatnya pelepasan sel-sel seperti sel monosit, basofil maupun eosinofil.⁷

Pemeriksaan jumlah eosinofil pada penderita DBD kemungkinan dapat digunakan sebagai tolok ukur kegawatan penyakit DBD. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya perbedaan antara jumlah eosinofil yang ditemukan pada hapusan darah tepi pada penderita DBD/DSS yang dirawat di bangsal Anak RS Dr Kariadi yang dilihat pada hari pertama, hari kedua dan hari ketujuh perawatan yang dihubungkan dengan derajat penyakit DBD. Untuk keseragaman istilah dalam laporan penelitian ini, DBD tanpa syok masuk dalam kelompok Non SSD dan DBD dengan syok masuk dalam kelompok SSD.

2.. Rumusan masalah.

- a. Bagaimanakah perbedaan jumlah eosinofil pada fase sakit akut dan konvalesen ?
- b. Bagaimanakah perbedaan hitung eosinofil pada derajat sakit yaitu kelompok Non SSD dan SSD ?

- c. Bagaimanakah perbedaan hitung eosinofil dibandingkan hitung limfosit pada preparat darah hapus ?
- d. Bagaimanakah perbedaan hitung eosinofil antara infeksi dengue primer dan sekunder ?

3. Hipotesis.

- a. Terdapat perbedaan bermakna hitung eosinofil pada fase akut dan konvalesen.
- b. Terdapat perbedaan bermakna antara jumlah eosinofil pada kelompok Non SSD dan SSD.
- c. Terdapat perbedaan bermakna antara eosinofilia dengan limfositosis.
- d. Terdapat perbedaan bermakna antara eosinofilia dengan infeksi dengue primer dan sekunder.

4. Tujuan penelitian.

- a. **Umum** : Mengetahui bagaimana eosinofil berperan didalam imunopatogenesis DBD.
- b. **Khusus** : Mengetahui adanya kenaikan jumlah eosinofil yang dihubungkan dengan fase sakit dan derajat penyakit DBD.

5. Manfaat penelitian.

- a. Pendidikan : untuk mengetahui adanya kemungkinan hubungan antara jumlah eosinofil yang ditemukan dengan fase sakit dan derajat penyakit DBD.

- b. Penelitian : dapat sebagai titik tolak penelitian selanjutnya.
- c. Pelayanan kesehatan : membantu menentukan fase konvalesen (penyembuhan) penyakit DBD.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

1. EPIDEMIOLOGI.

Penyakit DBD masih merupakan masalah kesehatan diseluruh dunia, terutama dinegara tropis. Infeksi virus dengue telah ada di Indonesia sejak abad ke-18, seperti yang dilaporkan oleh David Blyon seorang dokter berkebangsaan Belanda. Penyakit ini disebut penyakit demam 5 hari yang dikenal dengan *knee trouble* atau *knokkel koortz*. Wabah demam dengue terjadi pada tahun 1871 – 1873 di Zanzibar kemudian di pantai Arab dan terus menyebar ke Samudera India. Pada dekade enam puluhan penyakit ini mulai menyebar ke negara-negara Asia Tenggara, antara lain : Singapura, Malaysia, dan Srilanka. Pada dekade tujuh puluhan, penyakit ini menyerang kawasan Pasifik termasuk di Kepulauan Polinesia. Dekade delapan puluhan demam berdarah menyerang negara-negara Amerika Latin, yang dimulai dengan negara Kuba pada tahun 1981. Penyakit DBD terus menyebar luas di negara-negara tropis dan subtropis hingga saat ini.^{1,8}

Di Indonesia kasus demam berdarah pertama kali dilaporkan di Jakarta dan Surabaya pada tahun 1968. Tahun-tahun selanjutnya kasus demam berdarah berfluktuasi jumlahnya setiap tahun dan cenderung meningkat. Demikian pula wilayah yang terjangkit bertambah luas.^{1,4}

Berdasarkan jumlah kasus DBD, Indonesia menempati urutan kedua setelah Thailand. Sejak tahun 1968 angka kesakitan rata-rata DBD di Indonesia terus meningkat dari 0,05 (1968) menjadi 8,14 (1973), 8,65 (1983) dan mencapai angka tertinggi pada tahun 1988 yaitu 27,09 per 100.000 penduduk dengan jumlah penderita sebanyak 57.573 orang, 1527 orang penderita dilaporkan meninggal dari

201 daerah tingkat II. Walaupun angka kesakitan rata-rata DBD di Indonesia cenderung meningkat, suatu hal yang menggembirakan ialah angka kematian (case fatality rate = CFR) secara drastis menurun dari 41,3% pada tahun 1968 menjadi 3% pada tahun 1984. Sejak tahun 1991 CFR terlihat stabil di bawah 3%. Pada umumnya letusan/wabah di daerah yang sebelumnya belum terjangkau DBD, CFR-nya tinggi, sedangkan di daerah/kota endemis CFR-nya mempunyai kecenderungan rendah.^{9,10}

Pada saat ini DBD di negara-negara kawasan Asia Tenggara merupakan penyebab utama perawatan anak di rumah sakit. Morbiditas dan mortalitas DBD yang dilaporkan dari berbagai negara bervariasi dan disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain status umur penduduk, kepadatan vector, tingkat penyebaran virus dengue, prevalensi serotipe virus dengue dan kondisi meteorologis.¹¹

2. PATOGENESIS DAN PATOFISIOLOGIS.

Mekanisme patogenesis DBD maupun sindrom syok dengue (SSD) sampai saat ini masih merupakan masalah yang kontroversial. Terdapat dua teori dianut pada DBD dan SSD yaitu^{12,13,14} : (1). Teori virulensi virus, dimana virus dengue mempunyai sifat tertentu yaitu seseorang akan terkena infeksi virus dengue dan menjadi sakit kalau jumlah dan virulensi virus cukup kuat untuk mengalahkan pertahanan tubuh. (2). Teori imunopatologi, dimana manusia yang terinfeksi mengalami suatu proses imunologi yang berakibat kebocoran plasma, perdarahan dan pelbagai manifestasi klinik. Disamping itu terdapat beberapa teori yang merupakan campuran kedua teori tersebut.

Hipotesis infeksi sekunder (secondary heterologous infection) sangat diminati oleh peneliti. Hipotesis ini menyatakan secara tidak langsung bahwa penderita yang mengalami infeksi yang kedua kalinya dengan serotipe virus dengue yang heterolog, mempunyai risiko yang lebih besar untuk menderita DBD/SSD. Oleh karena antibodi heterolog maka virus tidak dinetralisasikan oleh tubuh sehingga akan bebas melakukan replikasi dalam sel makrofag. Antibody pre-infeksi yang berasal dari serotipe lain tersebut dikenal sebagai antibody dependent enhancement (ADE) yaitu mengenai proses yang akan meningkatkan infeksi dan replikasi virus dengue di dalam sel mononuklear dan sebagai tanggapan terhadap infeksi tersebut maka terjadi sekresi mediator vasoaktif.^{2,12,15} Beberapa teori lain mengenai patogenesis DBD adalah teori antigen antibody, mediator, peran endotoksin dan endotel. Pada teori endotel, dikemukakan bahwa pada endotel terdapat bermacam-macam reseptor, disamping dapat mengeluarkan bahan vasoaktif kuat dan bila terdapat gangguan pada endotel maka akan menyebabkan terjadinya aktivasi koagulasi.^{12,16}

Fenomena patofisiologi utama yang menentukan derajat penyakit dan membedakan antara demam dengue dengan demam berdarah dengue ialah peningkatan permeabilitas kapiler, penurunan volume plasma, terjadinya hipotensi, trombositopeni serta diatesis hemoragik. Penyelidikan volume plasma pada kasus DBD dengan menggunakan *¹³¹Iodine labeled human albumin* sebagai indikator membuktikan bahwa plasma merembes selama perjalanan penyakit mulai dari permulaan masa demam dan mencapai puncaknya pada masa syok. Pada kasus berat, syok terjadi secara akut, nilai hematokrit meningkat bersamaan dengan menghilangnya plasma melalui endotel dinding pembuluh darah. Meningginya

nilai hematokrit pada kasus syok menimbulkan dugaan bahwa syok terjadi sebagai akibat kebocoran plasma ke daerah ekstra vaskuler melalui kapiler yang rusak.

17,18,19

3. DIAGNOSIS.

Diagnosis DBD ditegakkan berdasarkan kriteria menurut WHO tahun 1997 yang terdiri dari kriteria klinis dan laboratoris. Penggunaan kriteria ini dimaksudkan untuk mengurangi diagnosis yang berlebihan (overdiagnosis).

Kriteria klinis tersebut^{20,21,22,23}

1. Demam tinggi mendadak, tanpa sebab jelas, berlangsung terus menerus selama 2-7 hari.
2. Terdapat manifestasi perdarahan ditandai dengan :
 - uji tourniquet positif
 - petekie, ekimosis, purpura
 - perdarahan mukosa, epistaksis, perdarahan gusi
 - hematemesis dan atau melena
3. Pembesaran hati
4. Syok, ditandai nadi cepat dan lemah serta penurunan tekanan nadi, hipotensi, kaki dan tangan dingin, kulit lembab dan penderita tampak gelisah.

Sedangkan kriteria laboratoris :²⁴

1. Trombositopeni (<100.000/UI)
2. Hemokonsentrasi (Peningkatan hematokrit >20%).

Dua kriteria klinis pertama ditambah trombositopeni dan hemokonsentrasi atau peningkatan hematokrit cukup untuk menegakkan diagnosis klinis DBD.

Pembagian derajat penyakit DBD diklasifikasikan dalam 4 derajat menurut WHO (1997) yaitu.^{25,26}

1. Derajat I : Demam disertai gejala tidak khas dan satu-satunya manifestasi perdarahan yaitu uji tourniquet.
2. Derajat II : Seperti derajat I, disertai perdarahan spontan di kulit dan atau perdarahan lain.
3. Derajat III : Didapatkan kegagalan sirkulasi, yaitu nadi cepat dan lembut, tekanan nadi menurun (<20mmHg) atau hipotensi, sianosis disekitar mulut, kulit dingin dan lembab, dan anak tampak gelisah.
4. Syok berat (profound shock), nadi tidak dapat diraba dan tekanan darah tidak terukur.

4. MEKANISME IMUN TUBUH.

Respon tubuh untuk mengeliminasi adanya antigen/virus merupakan kejadian yang kompleks yang disebut respon imun. Respon kekebalan tubuh penderita demam berdarah dengue dan demam dengue terdiri dari respon imun yang tidak spesifik dan spesifik yang meliputi respon imun humoral dan seluler.^{27,28}

Respon kekebalan tubuh non spesifik penderita DBD, yang berperan adalah sel fagosit (sel makrofag, mononuclear dan eosinofil), komplemen dan trombosit. Respon kekebalan humoral yang berperan adalah IgG dan IgM bekerjasama dengan kekebalan tubuh non spesifik membentuk antibody dependent cytotoxic cell (ADCC). Pada respon kekebalan seluler, yang berperan adalah sel limfosit T-sitotoksik, CD 8, MHC I, IL-1, IL-6, TNF alfa dan interferon.²⁷

Pemeriksaan titer IgG dan IgM dapat untuk membedakan infeksi primer dan sekunder. Pada infeksi primer, respon antibodi serotipe homolog adalah IgM, sedangkan pada infeksi sekunder yaitu antibodi IgG. Menurut kriteria WHO untuk infeksi primer $Ig M > 1$, dan untuk infeksi sekunder perbandingan antara Ig G dan $Ig M > 1$.^{12,28}

Pada respon imun yang tidak spesifik setelah terinfeksi virus dengue maka akan terjadi : aktivasi sistem komplemen C3 akan menghasilkan C3a dan C5a yang merupakan mediator peningkatan permeabilitas kapiler dan terjadi perembesan plasma dari ruang intravaskuler ke ekstrasvaskuler (*plasma leakage*), dan juga adanya depresi sumsum tulang yaitu tahap hipovaskuler pada hari ke 3-4 demam dan perubahan patologis sistem megakariosit. Respon trombosit terhadap aktivitas tersebut terdapat 4 tipe yaitu perubahan bentuk trombosit dari pipih menjadi bulat berduri, adhesi, agregasi dan sekresi.^{27,29}

Mekanisme pertahanan tubuh spesifik atau imunitas didapat adalah mekanisme pertahanan yang ditujukan khusus terhadap satu jenis antigen dan karena itu tidak dapat berperan terhadap antigen jenis lain. Perbedaan dengan pertahanan tubuh nonspesifik adalah bahwa pertahanan tubuh spesifik harus kontak terlebih dahulu atau ditimbulkan terlebih dahulu oleh antigen tertentu, baru ia terbentuk, sedangkan pertahanan tubuh nonspesifik sudah ada sebelum ia kontak dengan antigen. Pada mekanisme pertahanan spesifik diperankan oleh sel limfosit T dan sel limfosit B.^{6,30} Pada perjalanan penyakit DBD, sejak demam hari ketiga terlihat peningkatan limfosit atopik yang berlangsung sampai hari kedelapan.¹⁴

5. EOSINOFIL.

Sel eosinofil seperti halnya sel netrofil dan sel basofil, merupakan lekosit polimorfonuklear yang berasal dari sumsum tulang. Sel eosinofil dapat dibedakan dengan lekosit lainnya dengan daya ikatnya butir-butir yang ada dalam sitoplasma terhadap cat yang asam seperti eosin. Granulosit eosinofil terdapat 0 – 2 % dari jumlah lekosit yang beredar di sirkulasi. Pada keadaan penyakit tertentu jumlah eosinofil dapat meningkat, tetapi dapat pula tidak ditemukan eosinofil dalam preparat darah perifer.³¹ Peningkatan jumlah eosinofil melebihi kadar normal disebut *eosinofilia* dan dapat pula sangat tinggi disebut hipereosinofilia, sedang bila tidak ditemukan disebut aneosinofilia. Dalam proses pematangannya terjadi perubahan granula azurofilik ke bentuk granula sitoplasmik besar yang mempunyai struktur kristaloid. Granula eosinofil tidak berisi lisozim dan fagositin seperti sel netrofil tetapi kaya akan asam fosfatase dan peroksidase. Walaupun sel ini dapat memfagosit bermacam partikel, mikroorganisme atau kompleks antigen-antibodi terlarut, tetapi kurang efisien dibandingkan sel netrofil. Fungsi eosinofil selain untuk eliminasi kompleks imun, ia juga berperan dalam menghambat proses inflamasi dengan menghambat efek mediator.^{26,32} Pada membran sel eosinofil terdapat reseptor imunoglobulin yaitu IgE, IgG dan IgA. Berdasarkan densitasnya sel eosinofil perifer terdiri dari 2 jenis, yaitu eosinofil hipodens dan normodens. Sel eosinofil aktif adalah yang hipodens. Sel eosinofil dapat diaktifkan oleh endotel vaskular, T cell derived cytokines (GM-CSF, IL-3, IL-5) dan monocyte macrophage-derived cytokines (IL-1 dan TNF).^{33,34}

Pada penelitian terdahulu telah dibuktikan adanya infeksi virus dengue pada endotelium vaskular yang menyebabkan peningkatan RANTES (Regulated

upon Activation Normal T Expressed and presumably Secreted) yang terdiri dari eosinofil, basofil, sel monosit dan IL-5.^{7,35} Penelitian mengenai infeksi dengue dengan kejadian eosinofilia sampai saat ini jarang dilaporkan. Begitu juga penelitian mengenai infeksi dengue primer dan sekunder dengan kejadian eosinofilia sampai saat ini belum pernah dilaporkan. Halstead menduga adanya model eosinofilia pada fase konvalesen penderita DBD.¹⁹ Wells, dkk mempunyai dugaan adanya peningkatan jumlah eosinofil pada saat hari 15 dan 30 sakitnya yaitu setelah masuk dalam fase konvalesen.³⁸

Proses fagositosis (endositosis) oleh sel fagosit terdiri dari sel fagosit mononuklear (makrofag, monosit) dan fagosit polimorfonuklear (netrofil, eosinofil).⁶

Perkembangan dan pematangan eosinofil tergantung pada T limfosit dan sitokin (IL-3, IL-5, GSM-CSF). IL-5 yang dihasilkan oleh T limfosit berperan dalam timbulnya eosinofilia. Kejadian ini dapat timbul bila T limfosit dari penderita eosinofilia yang menghasilkan IL-5 dipacu oleh IL-2. Seperti halnya netrofil, eosinofil dapat melekat lewat CD18/CD11 permukaan protein heterodimer pada ICAM dan ELAM yang diperlihatkan oleh sel vaskuler endothelial. Begitu juga eosinofil mampu mengikatkan pada VCAM-1.³¹

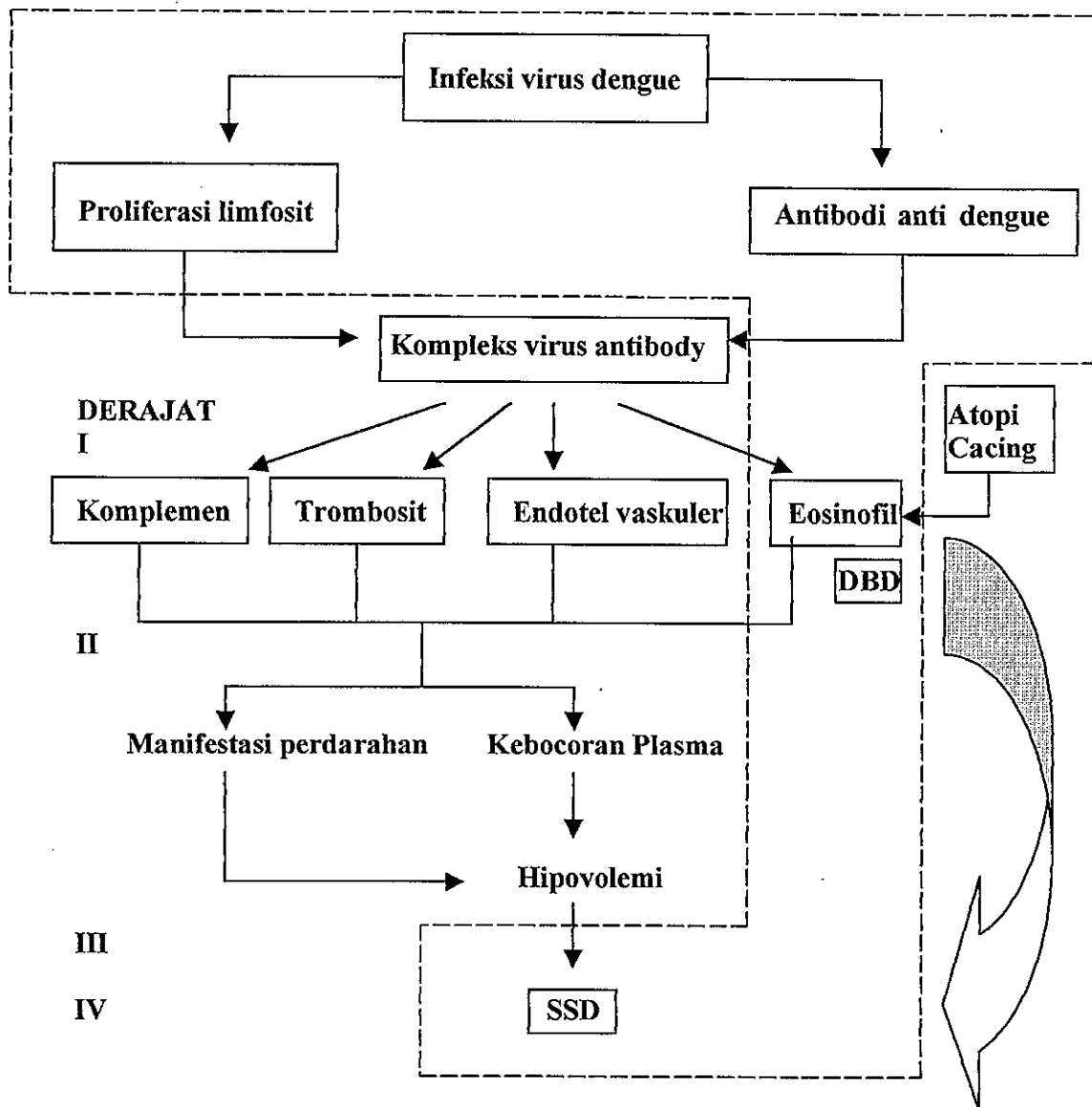
Pada penyakit atopi, eosinofil berperan melalui faktor kemotaktik anafilaktis. Pada reaksi tipe cepat (reaksi hipersensitivitas tipe I) ini, terjadi reaksi antara antigen dan antibodi yang terikat pada sel mast. Sel mast akan mengeluarkan mediator seperti histamin, SRS-A, ECF-A dan PAF. Histamin dapat menyebabkan peningkatan pengeluaran eosinofil sedangkan ECF-A dapat menarik eosinofil ke daerah tempat reaksi anafilaksis dan kemudian eosinofil dapat

memecah kompleks antigen-antibodi yang ada. Sejumlah sitokin seperti IL-3, IL-4 dan IL-5 berperan didalam mendatangkan eosinofil ke jaringan, secara selektif melakukan diferensiasi dan pematangan eosinofil dalam sumsum tulang, mengaktifkan eosinofil untuk melepaskan mediator dan memperlama hidup serta meningkatkan jumlah eosinofil dalam jaringan.^{27,35}

Pada infeksi cacing, eosinofil diduga mempunyai 3 efek yaitu fagositosis kompleks antigen-antibodi, modulasi hipersensitivitas melalui inaktivasi mediator dan membunuh cacing tertentu melalui perantara IgG. Pengerahan eosinofil dipengaruhi mediator yang dilepas sel mastosit dan sel T. Disamping itu sel T berpengaruh pula atas pengeluaran eosinofil dari sumsum tulang. Pada infeksi cacing intestinal terjadi efek kerusakan langsung atau lisis oleh komplemen dan ADCC (Antibody Dependent Cell Cytotoxicity).^{32,33}

Hidup eosinofil lebih lama dibandingkan dengan netrofil. Berbeda dengan netrofil, eosinofil yang telah berada didalam jaringan, dapat diedarkan ulang. Saat terjadi infeksi, eosinofil tak tampak mempunyai aktifitas yang penting. Penyebab paling sering terjadinya eosinofilia adalah keadaan alergi. Begitu juga infeksi cacing sering pula menimbulkan eosinofilia.^{31,33} Faktor penyebab lain dapat karena penyakit kolagen vaskuler, keganasan dan pemberian terapi dengan sitokin IL-2 dan GM-CSF, tetapi bagaimana mekanisme yang sesungguhnya dari eosinofilia pada penyakit-penyakit tersebut belum diketahui. Penelitian adanya eosinofilia pada infeksi dengue kemungkinan memang belum pernah dilakukan, sehingga apakah eosinofilia yang terjadi pada infeksi dengue dapat dijadikan tolok ukur kegawatan penyakit infeksi dengue memang masih harus diteliti lebih lanjut.

6. KERANGKA TEORI DAN KONSEP



Keterangan :

----- = Lingkup penelitian

DBD = Derajat I dan II

SSD = Derajat II dan IV

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

1. Jenis penelitian.

Jenis penelitian yang dipakai adalah analitik observasional dengan desain penelitian cross sectional (belah lintang) berulang dengan pengamatan pada saat hari 0, 2 dan 7 perawatan.

2. Waktu dan tempat penelitian.

Penelitian dilakukan di Bangsal Anak RS Dr Kariadi Semarang. Waktu penelitian selama 6 bulan

3. Variabel penelitian.

Variabel pengaruh : hitung eosinofil

Variabel terpengaruh : fase sakit, derajat penyakit DBD, hitung limfosit,
titer Ig G.

Variabel pengganggu : riwayat atopi, infestasi cacing

4. Populasi dan sampel.

- Populasi penelitian adalah penderita DBD semua derajat, laki-laki dan perempuan usia 3 sampai 14 tahun, yang dirawat di Bangsal Anak RS Dr Kariadi Semarang, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Semua penderita diikuti perjalanan penyakitnya melalui kuesener dan lembar pemantauan.
- Besarnya sampel ditentukan dengan rumus :

$$N = \frac{(z\alpha \sqrt{2PQ} + z\beta \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Keterangan :

$Z\alpha$ = derivat baku normal untuk nilai α , pada penelitian ini dipilih 0,05

sehingga $Z\alpha = 1,96$

$P = \frac{1}{2} (P_1 + P_2)$ $z\beta = \text{power} = 0,80$

$P_1 = \text{proporsi penderita DBD (10\%)}$ $P_2 = 0,5$

$N = \text{jumlah penderita DBD}$

Berdasarkan rumus diatas, maka didapatkan nilai $N = 49$ sampel. Pada penelitian ini digunakan 50 sampel penderita.

- **Kriteria inklusi dan eksklusi.**

- Kriteria inklusi : - Penderita Tersangka DBD, DBD derajat I,II dan DSS.

- Umur 3-14 tahun

- Diagnosis DBD berdasarkan kriteria WHO.

- Kriteria eksklusi : - Penderita yang meninggal saat dirawat di rumah sakit, penderita dengan parasit cacing dan riwayat atopi.

5. Alat/Bahan Pemeriksaan.

- a) Pemeriksaan hitung eosinofil dan limfosit dibuat dengan membuat preparat darah hapus yang dikerjakan dengan mengambil darah dengan menggunakan wing needle kemudian ditetaskan satu tetes darah pada obyekglas dan dilakukan hapusan darah tipis. Setelah kering kemudian difiksasi dengan metanol selama 5-10 menit. Kemudian setelah kering ditetesi dengan larutan giemsa selama 30 menit. Alat yang dipakai : obyekglas, spreader, mikroskop pembesaran 40 kali. Pembuatan preparat darah hapus dilakukan 3 kali yaitu : saat penderita masuk (hari 0), hari 2 dan hari ke 7 perawatan.

- b) Pengambilan darah untuk pemeriksaan IgG dan IgM dengan metode ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) pada hari 0 dan 7.
- c) Pemeriksaan tinja untuk mencari telur cacing dengan cara didalam tabung dimasukkan sampel feses dan cairan natriumklorida jenuh, kemudian tutup dengan dekglas dan diamkan selama 20 menit. Setelah itu ambil dekglas dan letakkan diatas objekglas lalu lihat adanya telur cacing dengan mikroskop pembesaran 10 kali.
- d) Riwayat atopi didapat dari anamnesa dengan penderita atau orang tua penderita tentang riwayat atopi pada keluarga.

6. Pengolahan dan Analisis Data.

Seluruh data dikumpulkan dan dikoding pada file komputer. Kemudian dilakukan uji statistik berupa uji hipotesis hubungan antara hitung eosinofil dengan fase sakit, derajat sakit DBD, hitung limfosit dan jenis infeksi dengue. Uji statistik menggunakan uji Chi-Square dan uji Anova dilanjutkan dengan uji Tukey untuk menentukan pasangan yang berbeda. Penghitungan statistik menggunakan program SPSS 10.0 for Window.

7. Definisi operasional.

- a) Penegakan diagnosis dengan memakai kriteria WHO tahun 1997 :
 - 1. Demam tinggi selama 2-7 hari
 - 2. Manifestasi perdarahan ditandai dengan uji tourniquet positif, petekie, ekimosis, purpura, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis dan atau melena.

3. Pembesaran hati
4. Syok, ditandai nadi cepat dan lemah serta penurunan tekanan nadi, hipotensi, kaki dan tangan dingin, kulit lembab dan gelisah.
5. Trombositopeni ($\leq 100.000/Ul$)
6. Hemokonsentrasi (peningkatan Ht $\geq 20\%$).

b. Derajat penyakit :

Derajat I : Demam disertai gejala tidak khas dan satu-satunya manifestasi perdarahan ialah uji tourniquet.

Derajat II : Seperti derajat I, disertai perdarahan spontan di kulit dan atau perdarahan lain.

Derajat III : Didapatkan kegagalan sirkulasi, yaitu nadi cepat dan lembut, tekanan nadi menurun (≤ 20 mmHg) atau hipotensi, sianosis disekitar mulut, kulit dingin dan lembab dan anak tampak gelisah.

Derajat IV : Syok berat, nadi tak teraba dan tekanan darah tak terukur.

c. Hitung eosinofil dan limfosit pada preparat darah hapus pada hari pertama masuk (hari 0), hari 2, yang disebut sebagai fase akut sakit dan hari ke tujuh yang disebut fase konvalesen (penyembuhan) sakit.

Definisi adanya eosinofilia disepakati $\geq 3\%$ dari jumlah hitung jenis dan limfositosis bila $\geq 40\%$ dari jumlah hitung jenis.

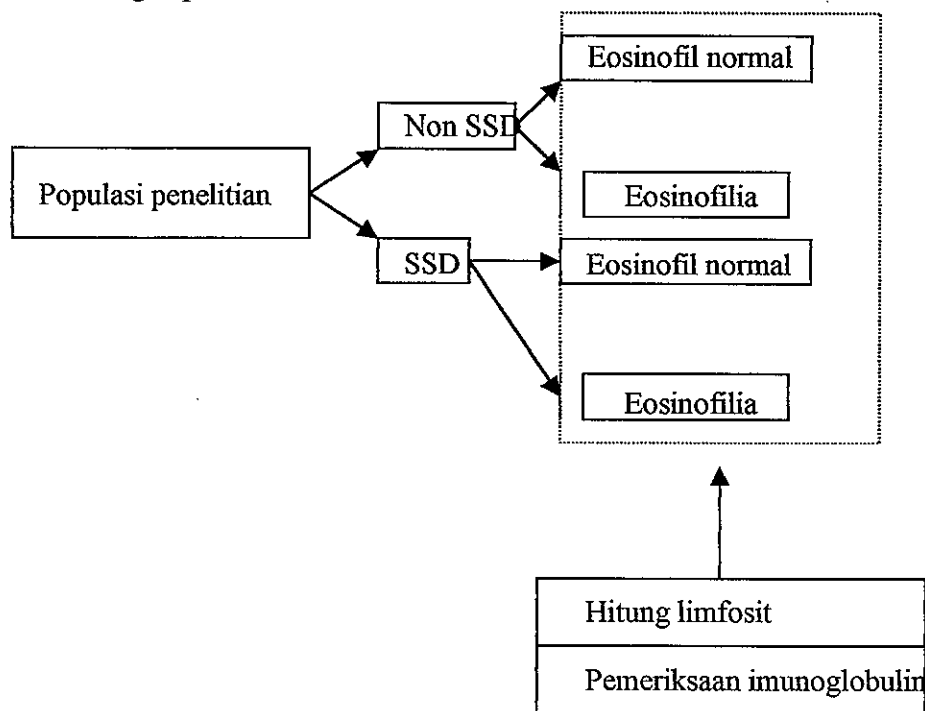
d. Pemeriksaan titer imunoglobulin (Ig) G dan M dengan metode ELISA.

Kriteria berdasarkan WHO yaitu infeksi primer bila Ig M > 1 dan infeksi sekunder bila Ig G/Ig M > 1 .

- e. Pemeriksaan status gizi dengan penghitungan indeks massa tubuh (IMT). IMT 16 – 25 termasuk dalam gizi baik.
- f. Pemeriksaan telur cacing pada feses rutin
- g. Anamnesa pada penderita atau orang tua penderita adanya riwayat atopi pada keluarga.

8. Pelaksanaan Penelitian.

Rancangan penelitian :



9. Orisinalitas.

Banyak peneliti yang mempelajari imunopatogenesis maupun patofisiologi penyakit DBD. Wells dkk mengobservasi adanya peningkatan eosinofil pada penderita DBD saat hari 15 dan 30. Halstead mengemukakan adanya model eosinofilia saat fase konvalesen. Penelitian kami mengenai perbedaan peningkatan

hitung eosinofil pada fase akut sakit dan saat fase konvalesen (penyembuhan) yang dihubungkan dengan derajat sakit, peningkatan hitung limfosit dan imunoglobulin.

Jadwal Pelaksanaan

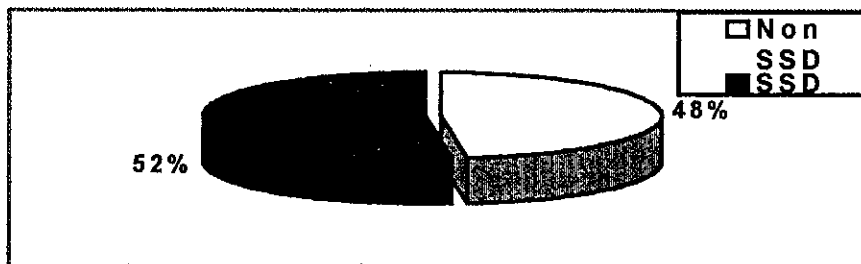
Lama penelitian 6 bulan dengan jadwal sbb :

No	Kegiatan	Bulan					
		1	2	3	4	5	6
1	Persetujuan usulan	+					
2	Pengumpulan data		+	+	+	+	
3	Analisis data						+
4	Penyusunan laporan						+
5	Seminar						+

BAB IV. HASIL PENELITIAN

I. Karakteristik umum.

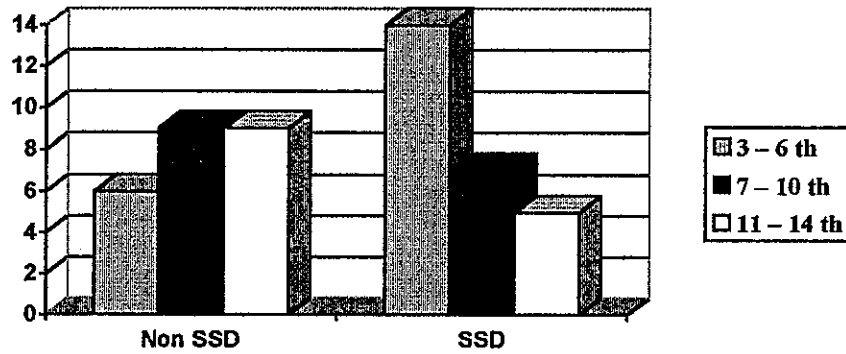
Pada 50 penderita yang dipilih secara acak dari 200 penderita yang masuk dalam subyek penelitian ini terdapat 24 penderita non SSD (DBD derajat I dan II) (48%) dan 26 penderita SSD (52%). Sebaran penderita dapat dilihat pada gambar berikut :



Gambar 1. Distribusi penderita berdasarkan derajat penyakit DBD

I.1. Umur penderita.

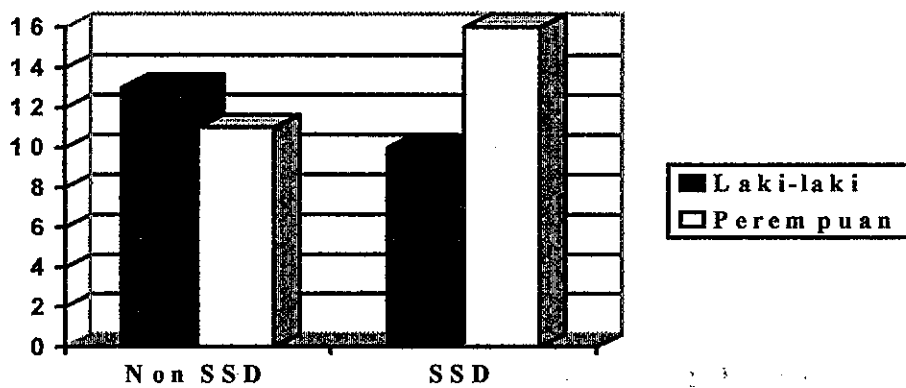
Berdasarkan umur penderita, didapatkan 20 penderita berumur 3 - 6 tahun (40%) dengan 6 penderita Non SSD dan 14 penderita SSD, 16 penderita berumur 7 - 10 tahun (32%) dengan 9 penderita Non SSD dan 7 penderita SSD, sedangkan 14 penderita berumur 11 - 14 tahun (28%) dengan 9 penderita Non SSD dan 5 penderita SSD. Sebaran penderita menurut umur dapat dilihat pada gambar berikut :



Gambar 2. Distribusi penyakit DBD berdasarkan umur penderita.

I.2. Jenis kelamin.

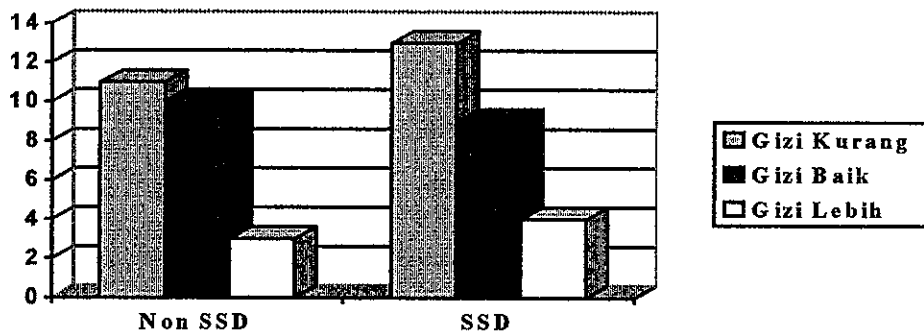
Dari 50 penderita didapatkan 27 penderita berjenis kelamin perempuan (54%) dengan 11 penderita Non SSD dan 16 penderita SSD serta 23 penderita laki-laki (46%) dengan 13 penderita Non SSD dan 10 penderita SSD (Gambar 3).



Gambar 3. Distribusi penyakit DBD berdasarkan jenis kelamin.

I.3. Status Gizi.

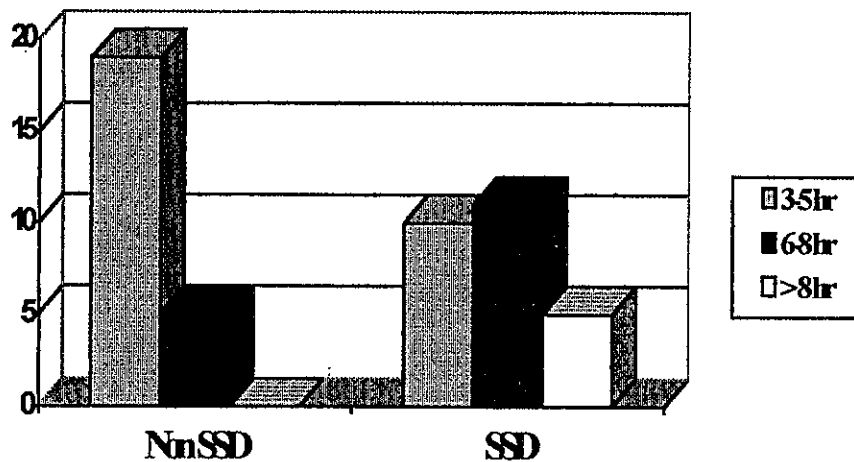
Berdasarkan status gizi, didapatkan 24 penderita dengan gizi kurang (48%), 19 penderita dengan gizi baik (38%) dan 7 penderita dengan gizi lebih (14%). Dari 24 penderita Non SSD terdapat 11 penderita dengan gizi kurang (22%), 10 penderita dengan gizi baik (20%) dan 3 penderita dengan gizi lebih (6%). Sedangkan dari 26 penderita SSD didapatkan 13 penderita dengan gizi kurang (26%), 9 penderita dengan gizi baik (18%) dan 4 penderita dengan gizi lebih (8%). Sebaran penderita berdasarkan status gizi seperti gambar berikut :



Gambar 4. Distribusi penyakit DBD berdasarkan status gizi.

I. 4. Lama rawat.

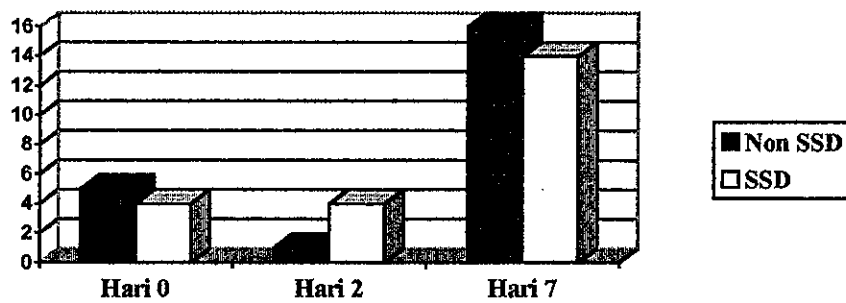
Berdasar lamanya penderita dirawat didapatkan adanya 29 penderita yang dirawat 3 – 5 hari (58%), 16 penderita dirawat selama 6 – 8 hari perawatan (32%), dan 5 penderita yang dirawat selama lebih dari 8 hari (10%). Dari 29 penderita yang dirawat selama 3 – 5 hari, didapatkan 19 penderita Non SSD (38%) dan dari 16 penderita yang dirawat selama 6 – 8 hari didapatkan 11 penderita SSD (22%). Penderita yang dirawat selama lebih dari 8 hari semuanya dengan SSD.(Gambar 5)



Gambar 5. Distribusi penyakit DBD berdasarkan lama rawat penderita.

I.5. Hitung Eosinofil.

Berdasar adanya eosinofilia pada penderita Non SSD dan SSD pada saat masuk rumah sakit (hari 0 perawatan) didapatkan 5 (10%) penderita Non SSD dan 4 (8%) penderita SSD yang mengalami eosinofilia, sedangkan saat hari ke-2 hanya ditemukan 1 (2%) penderita Non SSD dan 4 (8%) penderita SSD yang mengalami eosinofilia, saat hari ke-7 perawatan sangat tinggi kejadian eosinofilia yaitu terdapat 16 (32%) penderita Non SSD dan 14 (28%) penderita SSD. (Gambar 6)



Gambar 6. Distribusi jumlah eosinofil pada tahap/fase penyakit DBD.

II. Peningkatan Jumlah Eosinofil (Eosinofilia).

II.1. Hubungan eosinofilia dengan fase sakit (hari 0, 2 dan 7).

Peningkatan jumlah eosinofil atau eosinofilia yang terjadi setelah diuji kemaknaan baik pada kelompok hari 0 dan 2 yang disebut tahap atau fase akut dari sakit penderita serta hari ke 7 perawatan yang disebut tahap atau fase penyembuhan (konvalesen). Begitu pula untuk kelompok Non SSD dan SSD ini secara statistik telah diuji kemaknaannya. Dari hasil uji statistik pada kelompok fase akut (hari 0 dan 2) bila dibandingkan fase penyembuhan didapatkan hasil signifikan (bermakna) dengan $p = 0.0001$ (lihat tabel 1). Tetapi bila dilakukan uji kemaknaan pada kelompok Non SSD dan SSD tak ditemukan hasil yang bermakna yaitu $p = 0.278$.

Tabel 1. Distribusi hitung eosinofil yang dihubungkan dengan tiap fase sakit.

Sumber keragaman	Σ Kwadrat	dk	Kwadrat tengah	F	p.
Antar kelompok	73.960	2	36.980	20.577	.0001
Dalam kelompok	264.180	147	1.797		
Total	338.140	149			

Hasil uji Anova satu arah menunjukkan signifikasi ($p = 0.0001$) pada $\alpha = 0.05$. Artinya ada perbedaan yang bermakna dari jumlah eosinofil fase akut (hari 0 dan 2) dan fase penyembuhan (hari 7).

Untuk melihat lebih rinci perbedaan tersebut dapat dilihat pada uji Post Hoc berikut ini.

Tabel 2. Distribusi kenaikan hitung eosinofil pada tiap fase sakit.

Tukey HSD	Fase (I)	Fase (II)	p.
	Fase akut (hari 0)	Fase akut (hari 2)	.231
		Fase konvalesen (hari 7)	.000
	Fase akut (hari 2)	Fase akut (0)	.231
		Fase konvalesen (7)	.000
	Fase konvalesen (hari 7)	Fase akut (hari 0)	.000
		Fase akut (hari 2)	.000

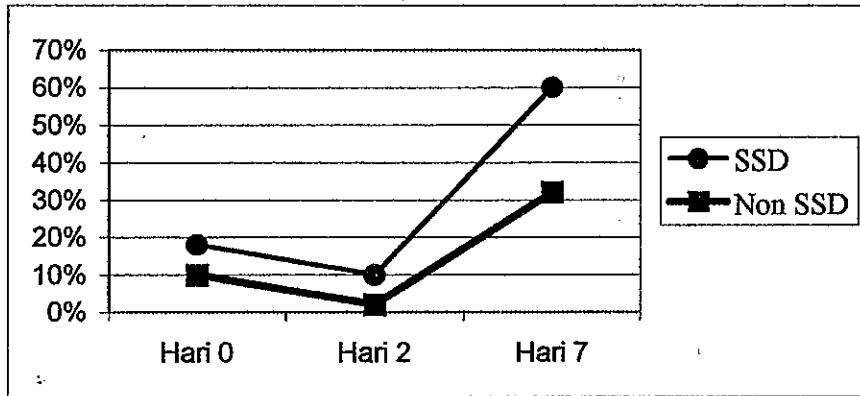
II.2. Hubungan eosinofilia dengan fase sakit dan derajat penyakit DBD.

Adanya perbedaan jumlah eosinofil bermakna pada fase akut (hari 0 dan 2) dengan fase konvalesen (hari 7) tersebut kemudian dibandingkan pula dengan derajat penyakit DBD yaitu kelompok Non SSD dan SSD dengan uji Anova dua arah. Tabel dibawah ini ternyata membuktikan hasil tidak bermakna antara kelompok Non SSD dengan kelompok SSD dengan hasil sebagai berikut :

Tabel 3. Distribusi eosinofilia pada tiap fase sakit dengan derajat penyakit DBD.

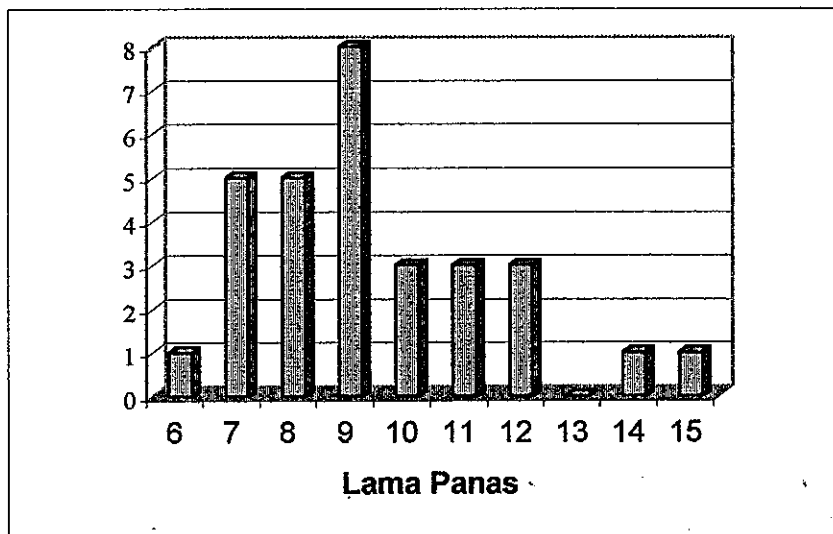
Sumber keragaman	Σ kwadrat	dk	Kwadrat tengah	F	<i>p.</i>
FASE	73.485	2	36.743	20.292	.000
DERAJAT SAKIT	2.144	1	2.144	1.184	.278
FASE * DERAJAT	1.299	2	.649	.359	.699

Adanya perbedaan kenaikan jumlah eosinofil tersebut baik antara fase sakit dan antara derajat sakit secara keseluruhan dapat digambarkan pada gambar 7 dibawah ini :



Gambar 7. Distribusi eosinofilia yang dihubungkan dengan derajat penyakit DBD dan fase sakit.

Secara statistik, pada fase konvalesen (hari 7) berbeda secara bermakna dengan dua fase akut lainnya (hari 0 dan 2) ($p = .000$). Distribusi penderita dapat dilihat pada tabel dibawah ini. Keadaan eosinofilia (dengan rerata eosinofil > 3) telah mulai ada saat hari ke 6 panasnya dan bertahan sampai hari panas ke 15.



Gambar 8. Distribusi eosinofilia pada fase konvalesen dengan lama panas dan jumlah penderita.

Tabel 4. Distribusi lama panas dengan jumlah penderita dan rerata jumlah eosinofil.

Lama panas	Jumlah Penderita	Rerata eosinofil
6	1	4
7	5	4
8	5	4,6
9	8	3,8
10	3	3,7
11	3	4
12	3	3,7
13	-	-
14	1	4
15	1	4

Tabel 4 menunjukkan bahwa jumlah penderita terbanyak yaitu pada hari ke 9 dengan rerata eosinofil 3,75

II.3. Hubungan antara hitung eosinofil dengan hitung limfosit.

Tabel 5 menunjukkan kemungkinan adanya hubungan antara jumlah eosinofil dengan jumlah limfosit yang terjadi pada penyakit DBD baik pada fase akut (hari 0 dan 2) juga fase penyembuhan (hari ke 7). Perubahan jumlah limfosit pada tiap fase sakit yang terjadi ini apakah mempunyai pengaruh pada perubahan jumlah eosinofil. Dilakukan tabulasi silang dan uji Chi-Square pada tiap fase sakit (hari 0, 2 dan 7). seperti dibawah ini.

Tabel 5. Tabulasi silang antara hitung eosinofil dan limfosit pada hari 0.

	Kategori limfosit		Total
	Normal	Limfositosis	
Normal	28	13	41
Kategori eosinofil	68,3%	31,7%	100%
Eosinofilia	5	4	9
	55,6%	44,4%	100%
Total	33	17	50
	66%	34%	100.0%

p = 0.732

Tabel 6. Tabulasi silang antara hitung eosinofil dan limfosit pada hari 2.

	Kategori limfosit		Total
	Normal	Limfositosis	
Normal	28	17	45
Kategori eosinofil	62,2%	37,8%	100%
Eosinofilia	3	2	5
	60%	40%	100%
Total	31	19	50
	62%	38%	100.0%

p = 1.000

Tabel 7. Tabulasi silang antara hitung eosinofil dan limfosit pada hari 7.

	Kategori limfosit		Total
	Normal	Limfositosis	
Normal	12	8	20
Kategori eosinofil	60%	40%	100%
Eosinofilia	13	17	30
	43,3%	56,7%	100%
Total	25	25	50
	50%	50%	100.0%

$p = 0.386$

II. 4. Hubungan hitung eosinofil dengan kejadian infeksi dengue primer dan sekunder.

Pada tabel 8 dapat dilihat kemungkinan adanya hubungan antara jumlah eosinofil dengan peningkatan titer/kadar imunoglobulin M dan G yang dikelompokkan pada kelompok infeksi primer dan kelompok infeksi sekunder dengan menggunakan kriteria WHO untuk infeksi primer $Ig\ M > 1$ dan untuk infeksi sekunder perbandingan antara $Ig\ G$ dan $Ig\ M > 1$. Hasil tabulasi silang dan uji Chi-Square dapat dilihat pada tabel dibawah ini :

Tabel 8. Tabulasi silang antara hitung eosinofil dan jenis infeksi dengue primer dan sekunder.

	Infeksi primer atau sekunder		Total
	Infeksi primer	Infeksi sekunder	
normal	3	38	41
	7,3%	92,7%	100.0%
eosinofilia	1	8	9
	11,1%	88,9%	100.0%
	4	46	50
	8,0%	92,0%	100.0%

p = 1.000

PEMBAHASAN

Selama periode penelitian telah dirawat sebanyak 200 penderita DBD berbagai derajat. Dari 200 penderita tersebut diambil secara acak 50 penderita sebagai subyek penelitian kami. Pada populasi penelitian subyek kami, didapatkan 24 penderita non SSD (48%) dan 26 penderita SSD (52%). Distribusi kelompok perempuan 27 penderita sedikit lebih tinggi daripada penderita laki-laki 23 penderita. Hal serupa dilaporkan juga oleh peneliti lain. Dari karakteristik umur penderita, lebih banyak penderita berumur 3 – 6 tahun yaitu 20 penderita (40%) dan hanya 14 penderita yang berumur 11 – 14 tahun (28%). Hal inipun sesuai dengan beberapa peneliti yang melaporkan bahwa kelompok umur balita merupakan kelompok umur yang cenderung lebih banyak terkena.¹¹

Berdasarkan status gizi, kecenderungan penderita dengan gizi kurang 24 penderita (48%) dimana dari jumlah tersebut terdapat 13 penderita dengan SSD (26%). Hanya terdapat 7 penderita gizi lebih dengan 4 penderita yang dengan SSD (8%). Hal ini pada beberapa peneliti ditemukan beberapa perbedaan, bahwa pada anak dengan gizi kurang dan gizi lebih mempunyai kecenderungan untuk terjadinya SSD.³⁶ Tetapi pada penelitian Thongcharoen, dkk disebutkan bahwa pada status gizi yang baik lebih cenderung untuk terjadinya SSD dan pada malnutrisi jarang terjadi.⁸

Pada distribusi penderita dengan lama rawat, kategori rawat 3 – 5 hari lebih banyak didapatkan yaitu 29 penderita (58%), 19 penderita diantaranya (38%) dengan Non SSD dan 10 penderita (20%) dengan SSD, sedangkan untuk kategori lama rawat lebih dari 8 hari hanya didapatkan kelompok SSD saja yaitu 5 penderita

(10%) dan tak ditemukan kelompok penderita Non SSD. Hal ini dapat dikarenakan pada SSD banyak ditemukan penyulit akibat perjalanan klinisnya yaitu dapat terjadi kebocoran kapiler, perdarahan, dan syok sampai kemungkinan terjadinya pembekuan intravaskuler menyeluruh (PIM).^{20,22}

Penelitian ini menggunakan sampel preparat darah hapus yang diambil pada saat hari 0, 2 dan 7. Hari 0 yaitu saat penderita masuk perawatan di rumah sakit. Hari 0 dan hari 2 dikatakan masuk dalam kategori fase akut sakitnya dan hari 7 adalah masuk dalam kategori fase konvalesen (penyembuhan). Selain melakukan preparat darah hapus penderita, kami juga melakukan pemeriksaan telur cacing dan mencari adanya riwayat atopi pada keluarga agar kami yakin bahwa adanya eosinofilia tersebut bukan karena penyakit alergi atau kecacingan. Penderita yang positif ditemukan telur cacing pada fesesnya dan ada riwayat atopi pada keluarga maka dikeluarkan dari penelitian ini.

Dikatakan eosinofilia yaitu bila jumlah eosinofil absolut dalam darah sama atau lebih besar dari 500/mm³ atau lebih dari 3% jumlah lekosit yang beredar. Keadaan demikian sering terjadi pada infeksi parasit (seperti : cacing) tetapi yang paling sering menimbulkan eosinofilia adalah reaksi alergi (atopi) baik karena obat-obatan, asma maupun eczema. Adanya peran eosinofil pada infeksi dengue sampai saat ini jarang dilakukan penelitian, tetapi beberapa peneliti mempunyai asumsi peran eosinofil pada infeksi dengue yaitu terjadi saat fase penyembuhan. Adanya peningkatan titer RANTES pada infeksi dengue memang menjadi dasar bahwa secara tidak langsung terdapat peran eosinofil pada infeksi dengue.³⁷

Pada tabel 1 didapatkan data kelompok Non SSD dan SSD yang mengalami peningkatan eosinofil (eosinofilia). Pada saat hari 0 dan 2, maka didapatkan bahwa

belum banyak ditemukan adanya eosinofilia sedangkan pada hari ke 7 yaitu saat penderita telah memasuki fase konvalesen sakitnya maka ditemukan peningkatan yang bermakna dari eosinofil yaitu terjadi eosinofilia.

Eosinofilia pada penyakit DBD sampai saat ini memang jarang diteliti oleh para peneliti, tetapi adanya peningkatan titer atau level RANTES pada infeksi dengue pernah diteliti. King CA, dkk meneliti adanya kenaikan produksi RANTES pada infeksi dengue tanpa memisahkan bahwa kenaikan RANTES tersebut apakah karena kenaikan basofil, eosinofil atau sitokin lainnya.³⁷ Halstead mengamati adanya model eosinofil saat fase penyembuhan (konvalesen).¹⁹ Wells, dkk juga mengamati adanya kenaikan eosinofil pada penderita DBD setelah hari ke 15 dan 30 penyakitnya.³⁸ Pada penelitian kami, eosinofil tidak meningkat secara bermakna saat fase akut yaitu saat hari 0 dan hari 2 perawatan, tetapi saat hari ke 7 perawatan dimana penderita telah memasuki fase konvalesen maka ditemukan peningkatan bermakna pada eosinofil. Terjadinya eosinofilia pada kelompok derajat Non SSD dibandingkan dengan kelompok SSD pada penelitian kami menunjukkan adanya kecenderungan lebih banyak terjadi pada kelompok Non SSD yaitu 16 penderita (32%) sedangkan kelompok SSD hanya 14 penderita (28%) saja. Tetapi pada uji statistik kedua kelompok tersebut tidak berbeda secara bermakna ($p > 0.05$). Hal ini dapat dikaitkan bahwa secara teori reaksi imunologis pada penderita DBD maka peran eosinofil kurang diperhatikan karena lebih diutamakan peran limfosit plasma biru yang meningkat saat fase akut terjadi, tetapi hal ini mungkin karena belum pernah ada penelitian mengenai eosinofil pada penderita DBD.

Untuk mengetahui saat terjadinya eosinofilia pada penelitian ini dapat dilihat bahwa kenaikan jumlah eosinofil tersebut mulai terjadi saat hari ke 6

panasnya dan adanya eosinofilia tersebut bertahan sampai hari ke 15 panasnya. Kami tak meneliti lebih lanjut pada hari-hari selanjutnya, tetapi bila melihat hitung eosinofil masih cukup tinggi (4) pada hari ke 15 kemungkinan adanya eosinofilia tersebut masih bertahan lebih lama lagi. Wells, dkk menduga bahwa adanya kenaikan jumlah eosinofil pada penderita DBD terjadi saat hari ke 15 dan 30 panasnya²⁷. Kemungkinan karena peran eosinofil pada reaksi imun adalah pada reaksi hipersensitivitas tipe I fase lambat sehingga saat infeksi virus dengue terjadi (fase akut) belum didapatkan peningkatan eosinofil secara bermakna tetapi saat masuk fase penyembuhan maka didapatkan peningkatan jumlah eosinofil.⁶

Adanya kenaikan jumlah eosinofil tersebut, dapat memperkirakan bahwa bila pada penderita DBD didapatkan adanya eosinofilia maka penderita telah masuk fase penyembuhan. Sayangnya saat ini tidak terdapat data mengenai mulai kapan waktu yang tepat terjadinya kenaikan jumlah eosinofil. Pada penelitian ini terdapat penderita yang sudah mengalami eosinofilia saat hari ke 6 panasnya tetapi jumlah penderita pada penelitian ini terlalu kecil untuk disimpulkan bahwa eosinofilia tersebut terjadi mulai hari ke 6, oleh karena itu diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai hal ini. Apabila dapat dibuktikan bahwa eosinofilia sudah terjadi saat hari panas ke 6, maka hal ini dapat dipakai sebagai penanda fase penyembuhan.

Perkembangan dan pematangan eosinofil sangat tergantung pada T limfosit, tetapi adanya peran eosinofil dengan keadaan limfositosis relatif yang terjadi pada infeksi dengue masih perlu dipertanyakan. Bila melihat hubungan antara adanya eosinofilia dengan kejadian limfositosis relatif baik hari 0, 2 dan 7 pada penelitian ini tak ditemukan adanya perbedaan bermakna ($p > 0.05$). Walaupun

perkembangan dan pematangan eosinofil sangat tergantung pada T limfosit, tetapi adanya limfositosis relatif tersebut dikarenakan jumlah limfosit total yang didapatkan selain dihasilkan oleh T limfosit juga B limfosit.³⁸

WHO mempunyai penilaian mengenai peningkatan titer Ig M dan Ig G pada infeksi dengue yang dibedakan dengan infeksi primer dan sekunder. Pada infeksi dengue (primer) ditandai dengan peningkatan titer imunoglobulin (Ig) M lebih dari 1, sedangkan pada infeksi sekunder ditandai dengan perbandingan titer Ig G dan titer Ig M lebih dari 1³⁸. Adapula yang menganut adanya titer Ig M lebih dari 1,8 disertai peningkatan kadar Ig G lebih dari empat kali saat fase penyembuhan dikatakan positif infeksi sekunder.³ Terjadinya eosinofilia dengan peningkatan titer Ig baik pada infeksi primer maupun sekunder pada uji statistik didapatkan hasil tak bermakna ($p > 0.05$). Memang pada kepustakaan disebutkan bahwa pada orang normal diperkirakan 10 – 30 % dari jumlah eosinofil mempunyai reseptor Ig G dan pada membran sel eosinofil memang terdapat reseptor imunoglobulin selain Ig G yaitu Ig E dan Ig A.⁶ Tetapi ternyata tak didapatkan uji bermakna antara eosinofilia yang terjadi dengan kejadian infeksi dengue primer dan sekunder, sehingga bila memang diperlukan, dilakukan pemeriksaan Ig E dengue spesifik untuk penelitian lebih lanjut.

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN.

- Pada penelitian penderita DBD ini didapatkan hasil adanya peningkatan hitung eosinofil (eosinofilia) pada preparat darah hapus pada saat fase penyembuhan (hari 7), sedangkan saat fase akut (hari 0 dan 2 perawatan) belum didapatkan peningkatan tersebut. Hitung eosinofil tersebut meningkat secara bermakna ($p < 0.05$) pada fase penyembuhan dibandingkan fase akut. Tetapi eosinofilia tidak berhubungan secara bermakna dengan derajat penyakit DBD (kelompok Non SSD dan SSD) dengan $p > 0.05$.
- Eosinofilia tidak berhubungan secara bermakna dengan kejadian limfositosis relatif dan kejadian infeksi dengue primer dan sekunder dengan menilai titer imunoglobulin (Ig) baik Ig M dan Ig G ($p > 0.05$).

B. SARAN.

- Eosinofilia yang secara statistik berhubungan dengan fase sakit penderita DBD ini seharusnya dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak agar dapat dipastikan di hari keberapakah terjadinya eosinofilia.
- Walau terjadinya eosinofilia tidak berhubungan dengan peningkatan titer Ig M dan G tetapi sebaiknya dilakukan penelitian lebih lanjut dengan dilakukan pemeriksaan Ig E Dengue untuk melihat adakah hubungan yang bermakna dengan kejadian eosinofilia.

DAFTAR PUSTAKA :

1. Hadinegoro SRH, Soegijanto S, Wuryadi S, Suroso T. Tatalaksana Demam Dengue/Demam Berdarah Dengue. Jakarta : Dep.Kes RI, 1999.
2. Sutaryo. Perkembangan Patogenesis Demam Berdarah Dengue. Dalam : Hadinegoro SRH, Satari HI. Demam Berdarah Dengue. Naskah lengkap Pelatihan bagi Pelatih Dokter Spesialis Anak & Dokter Spesialis Penyakit Dalam dalam Tatalaksana Kasus DBD. Jakarta : Balai penerbit FK UI, 1999 : 32 - 43.
3. WHO. Dengue haemorrhagic fever Diagnosis, treatment, prevention and control. Ed. 2. Geneva, 1997.
4. Soedarmo SP. Masalah Demam Berdarah Dengue di Indonesia. Dalam : Hadinegoro SRH, Satari HI. Demam Berdarah Dengue. Naskah lengkap Pelatihan bagi Pelatih Dokter Spesialis Anak & Dokter Spesialis Penyakit Dalam dalam Tatalaksana Kasus DBD. Jakarta : Balai penerbit FK UI, 1999 : 1 - 13.
5. Baratawidjaja KG. Immunologi dasar. Ed.3. Jakarta. Balai Penerbit FKUI, 1996.
6. Matondang CS, Notoatmojo H. Mekanisme imun penyakit infeksi. Dalam : Akib AAP, Matondang CS. Buku ajar Alergi-imunologi anak. Jakarta : BP IDAI, 1996 : 95 - 99.
7. Avirutnan P, Malasit P, Seliger B. Dengue virus infection of human endothelial cell leads to chemokine production, complement activation and apoptosis. J Immunol, 1998; 161 : 338 - 46.

8. Thongcharoen P, Jatanasen S. Dengue haemorrhagic fever and dengue shock syndrome. Introduction, historical and epidemiological background. Dalam : Thongcharoen P. Monograph on dengue/ dengue haemorrhagic fever. New Delhi, WHO, 1993 : 1 - 8.
9. Soedarmo SP. Demam Berdarah Dengue di Indonesia dan Dunia. Situasi Sekarang dan Harapan di Masa Mendatang. Dalam : Samsi TK, Ruspandji T, Setiawan J, Susanto I, Gunawan K. Naskah lengkap Simposium Tiga Dekade Demam Berdarah Dengue di Indonesia. Jakarta, BP RS Sumber Waras, 1997 : 1 - 14.
10. Soegijanto S. Penyakit Infeksi Virus Dengue di Era 2000 dan Permasalahannya. Dalam : Samsi TK, Ruspandji T, Setiawan J, Susanto I, Gunawan K. Naskah lengkap Simposium Tiga Dekade Demam Berdarah Dengue di Indonesia. Jakarta, BP RS Sumber Waras, 1997 : 15 - 36.
11. Jatanasen S, Thongcharoen P. Dengue haemorrhagic fever in South-East Asian countries. Dalam : Thongcharoen P. Monograph on dengue/ dengue haemorrhagic fever. New Delhi, WHO, 1993 : 23 - 30.
12. Hadinegoro SRH. Immunopatogenesis demam berdarah dengue. Dalam : Akib AAP, Tumbelaka AR, Matondang CS. Naskah lengkap PKB IKA XLIV FKUI. Pendekatan Immunologis Berbagai Penyakit Alergi & Infeksi. Jakarta. BP FKUI, 2001 : 41 – 59.
13. Harikushartono, Hidayah N, Darmowandono W, Soegijanto S. Demam Berdarah Dengue. Dalam : Soegijanto S. Ilmu Penyakit Anak Diagnosis & Penatalaksanaan. Ed 1. Jakarta; Salemba Medika, 2002 : 45 – 71.

14. Soedarmo SP. Infeksi Virus Dengue. Dalam : Soedarmo SP, Garna H, Hadinegoro SRH. Buku Ajar IKA Infeksi & Penyakit Tropis. Ed 1. Jakarta; BP FKUI, 2002 : 176 – 208.
15. Setiati TE. Vascular Leakage in DHF/DSS: The role of Endothelial Cell Activity (ECA) and immune response. Dalam : One Day Seminar on DHF Collaboration Between Indonesia and the Netherlands. Recent Advances in The Pathophysiology of DHF. Semarang, 2000.
16. Gorp ECMV, Suharti C, Mairuhu ATA, Setiati TE, Ende AVD, Cate HT, Gillavry MRM, Meer JWMVD, Brandjes DPM. The Role of the Endothelial cell in DHF and DSS. Dalam : Gorp ECMV. Studies on the Pathophysiology of DHF and DSS. Amsterdam. Thela Thesis, 2001 : 87 – 98.
17. Soegijanto S. Aspek Immunologi DBD. Dalam : Naskah Lengkap PKB IKA Penatalaksanaan Gawat Darurat di Bidang Infeksi. Banjarmasin. SMF/Bgn IKA FK Unlam-RSUD Ulin, 2002.
18. Bhamarapravati N. Pathology of Dengue Haemorrhagic Fever. Dalam : Dalam : Thongcharoen P. Monograph on dengue/ dengue haemorrhagic fever. New Delhi, WHO, 1993 : 72 - 9.
19. Halstead SB. Pathophysiology and Pathogenesis of Dengue Haemorrhagic Fever. Dalam : Thongcharoen P. Monograph on dengue/ dengue haemorrhagic fever. New Delhi, WHO, 1993 : 80 - 103.
20. Nimmannitya S. Clinical Manifestations of Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever. Dalam : Thongcharoen P. Monograph on dengue/ dengue haemorrhagic fever. New Delhi, WHO, 1993 : 80 - 103.

21. Tumbelaka AR. Diagnosis Demam Dengue/ Demam Berdarah Dengue. .
Dalam : Hadinegoro SRH, Satari HI. Demam Berdarah Dengue. Naskah lengkap Pelatihan bagi Pelatih Dokter Spesialis Anak & Dokter Spesialis Penyakit Dalam dalam Tatalaksana Kasus DBD. Jakarta : Balai penerbit FK UI, 1999 : 75 – 81.
22. Djoharman S. Wujud Klinis Lain pada Demam Berdarah Dengue. Dalam :
Samsi TK, Ruspandji T, Setiawan J, Susanto I, Gunawan K. Naskah lengkap Simposium Tiga Dekade Demam Berdarah Dengue di Indonesia. Jakarta, BP RS Sumber Waras, 1997 : 71 - 8.
23. Isnar H. Dengue. EMedicine Journal, vol 3 No.4, 2002.
<http://author.emedicine.com/ped/topic559.htm>
24. Wuryadi S. Diagnosis Laboratorium Infeksi Virus Dengue. Dalam :
Hadinegoro SRH, Satari HI. Demam Berdarah Dengue. Naskah lengkap Pelatihan bagi Pelatih Dokter Spesialis Anak & Dokter Spesialis Penyakit Dalam dalam Tatalaksana Kasus DBD. Jakarta : Balai penerbit FK UI, 1999 :
55 – 64.
25. Gubler DJ, Clark GG. Dengue/Dengue Hemorrhagic Fever : The Emergence of
a Global Health Problem. Medscape J, 1995; 2 : 55-7.
26. Guzman MG, Kouri G. Advances in Dengue Diagnosis.. Clinical and
Diagnostic Laboratory Immunology, 1996; 3 : 621-7.
27. Novriani H. Tinjauan Kepustakaan Respon Imun dan Derajat Kesakitan DBD
dan DSS. Jakarta. Cermin Dunia Kedokteran No 134, 2002 : 46 – 8.
28. Juffrie M, Haasnoot K, Thijs IG. Dengue infection and Dengue Hemorrhagic
Shock. Critical Care and Shock, vol 3 no 3, 2002 : 130- 47.

29. Gatot D. Perubahan Hematologi pada Infeksi Dengue. Dalam : Hadinegoro SRH, Satari HI. Demam Berdarah Dengue. Naskah lengkap Pelatihan bagi Pelatih Dokter Spesialis Anak & Dokter Spesialis Penyakit Dalam dalam Tatalaksana Kasus DBD. Jakarta : Balai penerbit FK UI, 1999 : 44 – 54.
30. Siregar SP. Reaksi inflamasi pada penyakit alergi. Dalam : Akib AAP, Tumbelaka AR, Matondang CS. Naskah lengkap PKB IKA XLIV FKUI. Pendekatan Immunologis Berbagai Penyakit Alergi & Infeksi. Jakarta. BP FKUI, 2001 : 13 – 20.
31. Soenarto. Eosinofil pada keadaan alergi dan radang. Dalam : A Half Day Symposium Allergy in Year 2000 From Different Point of View. Semarang. Sub Bagian Alergi Immunologi FK UNDIP/RSDK. 1998 : 1 – 7.
32. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 : 651-63.
33. Montesanti M, Testa G, Biagi C, Bartolini F. Trend of circulating eosinophils in healthy children and children suffering from infectious diseases. *Minerva Pediatr* 1997; 49 : 179-86.
34. Simon HU. Molecular mechanism of defective eosinophil apoptosis in diseases associated with eosinophilia. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113 : 206-8.
35. Munasir Z, Suyoko EMD. Reaksi hipersensitivitas. Dalam : Akib AAP, Matondang CS. Buku ajar Alergi-immunologi anak. Jakarta : BP IDAI, 1996 : 79 – 94.
36. Keusch. Malnutrition, Infection and Immune Function. Dalam : Suskind RM, Suskind LL. *The Malnourished Child*. Raven Press. USA. 1990 : 37 – 60.

37. King CA, Anderson R, Marshall JS. Dengue Virus Selectively Induces Human Cell Chemokine Production. *Journal of Virology*, 2002 : 76 (16).

[http://A:\JVI--King et al_76\(16\)8408.htm](http://A:\JVI--King et al_76(16)8408.htm)

38. Leangpibul P, Thongcharoen P. Clinical Laboratory Investigations. . Dalam : Thongcharoen P. Monograph on dengue/ dengue haemorrhagic fever. New Delhi, WHO, 1993 : 62 - 71.