



**KORELASI ANTARA LAMA DEMAM
DENGAN KADAR IgM DAN IgG
ANAK YANG MENDERITA DEMAM BERDARAH DENGUE**

*CORRELATION BETWEEN LENGTH OF FEVER
AND IgM AND IgG LEVEL
IN CHILDREN WITH DENGUE HEMORRHAGIC FEVER*

ARTIKEL ILMIAH

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**ANDI ALFIA MUTHMAINNAH TANRA
G2A007024**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2011**

**KORELASI ANTARA LAMA DEMAM
DENGAN KADAR IgM DAN IgG
ANAK YANG MENDERITA DEMAM BERDARAH DENGUE**

Andi Alfia Muthmainnah Tanra¹, Nahwa Arkhaesi², Hardian³

ABSTRAK

Latar belakang: Pada saat demam produksi antibodi meningkat 20 kali dibandingkan pada suhu normal. Antibodi yang terbentuk dan berperan penting dalam imunopatogenesis DBD adalah IgM dan IgG. Antibodi ini dapat mengeliminasi virus sehingga memperingan jalannya penyakit. Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan korelasi antara lama demam dengan kadar IgM, IgG.

Metode: Penelitian ini merupakan studi observasional dengan menggunakan data pasien DBD yang dirawat di RSDK pada bulan Desember 2010-Mei 2011. Subyek penelitian berjumlah 36 anak yang berumur 3-14 tahun. Lama demam diketahui dari data hasil anamnesis orang tua pasien dan hasil pengukuran selama perawatan di RSDK. Kadar IgM dan IgG diperoleh dari data pemeriksaan serologis yang menggunakan dipstick ELISA. Uji korelasi Spearman dilakukan untuk mengetahui korelasi antar variabel.

Hasil: Rerata lama demam DBD subyek penelitian adalah 5,3 (\pm 2,26) hari sementara rerata kadar IgM 2,7 (\pm 0,55) dan IgG 2,8 (\pm 0,49). Uji korelasi Spearman didapatkan lama demam menunjukkan korelasi negatif dengan kadar IgM dengan kekuatan korelasi sedang ($r=-0,46$; $p=0,02$) sedangkan lama demam tidak ada korelasi dengan kadar IgG ($r=-0,26$; $p=0,2$) dan rasio IgM/IgG ($r=-0,25$; $p=0,2$).

Simpulan: Lama demam tidak mempunyai korelasi dengan IgG tetapi berkorelasi negatif dengan kadar IgM.

Kata kunci: lama demam, IgM, IgG, rasio IgM/IgG

¹ Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK UNDIP

² Staf pengajar Bagian IKA FK UNDIP, Jl. Dr. Sutomo No.18 Semarang

³ Staf pengajar Bagian Fisiologi FK UNDIP, Jl. Dr. Sutomo No.18 Semarang

**CORRELATION BETWEEN LENGTH OF FEVER
AND IgM AND IgG LEVEL
IN CHILDREN WITH DENGUE HEMORRHAGIC FEVER**

Andi Alfia Muthmainnah Tanra¹, Nahwa Arkhaesi², Hardian³

ABSTRACT

Background: The production of antibody increases 20 times higher when human gets fever compared at normal temperature. Antibody that formed, IgM and IgG, have important role in immunopathogenesis of DHF. These can eliminate virus so that ease the course of the disease. The aim of this research was to prove the correlation between length of fever and IgM and IgG level.

Methods: This observational research was conducted with medical record of DHF patients who were treated at Dr. Kariadi Hospital in December 2010-May 2011. Research subjects were 26 children aged 3-14 years old. The length of fever were known from family anamnesis data and measurement results during treatment period in Dr. Kariadi Hospital. Anti dengue IgM and IgG levels derived from serologic data that used dipstick ELISA. Spearman's correlation test was performed to determine the correlation between variables.

Results: The average of length of fever on research subjects 5,3 (\pm 2,26) days while the average levels of IgM 2,7 (\pm 0,55) and IgG 2,8 (\pm 0,49). Spearman's correlation test showed that correlation between length of fever and IgM level was negative one with moderate correlation strength ($r = -0,46$; $p = 0,02$) whereas length of fever did not correlate with IgG level ($r = -0,26$; $p = 0,2$) and ratio of IgM/IgG ($r = -0,25$; $p = 0,2$).

Conclusion: The length of fever didn't has correlation with IgG but it had negative correlation with IgM level.

Keywords: length of fever, IgM, IgG, IgM/IgG ratio

¹ Undergraduate Student, Medical Faculty of Diponegoro University

² Lecturer of Pediatric Department, Medical Faculty of Diponegoro University, Dr. Soetomo Street 18 Semarang

³ Lecturer of Physiology Department, Medical Faculty of Diponegoro University, Dr. Soetomo Street 18 Semarang

PENDAHULUAN

Demam berdarah dengue (DBD) merupakan *re-emerging disease* dan endemis di seluruh negara beriklim tropis di dunia.¹ Penyakit ini juga bisa ditemukan di kawasan subtropis. Meskipun begitu, Asia Tenggara merupakan daerah dengan angka kejadian tertinggi yang terutama menyerang anak-anak. Berdasarkan data WHO, 250.000 hingga 500.000 kasus DBD terjadi setiap tahunnya dengan angka kematian mencapai 22.000 jiwa.² Di Indonesia penyakit ini menempati urutan ke-19 penyebab kematian semua umur.³ Pada tahun 2008 semua kota/kabupaten di Jawa Tengah diindikasikan terjangkit DBD dengan angka kejadian tertinggi di Kota Semarang.⁴ Angka kesakitan di kota ini berdasarkan data tahun 2009 mencapai 26,69 per 10.000 penduduk.⁵

DBD dapat didefinisikan sebagai suatu sindrom yang timbul akibat infeksi virus dengue dengan gejala utama demam, nyeri otot dan/atau nyeri sendi yang disertai leukopenia, limfadenopati, trombositopenia, dan diatesis hemoragik. Menurut kriteria WHO 1999, diagnosis ditegakkan berdasarkan: 1) pemeriksaan klinis yang menunjukkan adanya demam antara 2-7 hari, tanda-tanda perdarahan, hepatomegali, dan syok, serta 2) pemeriksaan laboratorium yang memperlihatkan trombositopeni dan hemokonsentrasi.^{6,7}

Demam tidak hanya merupakan respon terhadap suatu infeksi tetapi juga sebagai strategi pertahanan tubuh terhadap penyakit. Pada kondisi ini produksi antibodi dan proliferasi serta aktivasi sel limfosit-T meningkat sampai dengan 20 kali dibandingkan pada temperatur normal.⁶

Pada proses infeksi dengue salah satu respon imun yang berperan adalah respon imun seluler yaitu limfosit T. Sel limfosit T, baik T-*helper* (CD4+) dan T-sitotoksik (CD8+), akan teraktivasi akibat stimulus sitokin seperti IFN atau karena adanya infeksi makrofag oleh virus. Sel T CD4+ mengaktivasi sel limfosit B untuk kemudian membentuk immunoglobulin (terutama IgM dan IgG) yang berasal dari sel-sel plasma limfosit B.^{8,9,10} Pembentukan immunoglobulin (khususnya IgM) di awal saat dengue masuk ke dalam tubuh berperan untuk mengeliminasi virus. Keberadaan proses ini dapat memperingan penyakit selama kadar IgM cukup banyak. Jika kadar IgM rendah, infeksi akan berjalan lebih berat karena proses eliminasi virus tidak memadai.⁹

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan korelasi antara lama demam dengan kadar IgM dan IgG serta rasio IgM/IgG pada anak yang menderita demam berdarah dengue. Hasil penelitian yang diperoleh harapannya bermanfaat untuk membantu diagnosis dan menambah informasi mengenai imunopatogenesis demam berdarah dengue.

METODE

Penelitian ini merupakan studi observasional dengan menggunakan disain *cross sectional*. Sampel diambil secara *purposive sampling* dari data penderita DBD yang dirawat di Bangsal Infeksi Tropis Bagian Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang dari bulan Desember 2010 hingga Mei 2011. Besar sampel dihitung menggunakan rumus untuk uji hipotesis dengan menggunakan koefisien korelasi 0,6 sehingga diperoleh sampel sebanyak 20 pasien. Jumlah sampel

tersebut ditambah dengan koreksi *drop out* sehingga diperoleh sampel minimal sebanyak 23 pasien.

Variabel bebas adalah lama demam yang datanya diperoleh dari hasil anamnesis pasien atau orang tuanya mengenai onset demam sebelum masuk rumah sakit dan dari hasil pengukuran suhu badan pasien DBD selama perawatan di RSUP Dr. Kariadi. Variabel tergantung adalah kadar IgM dan IgG yang datanya dicatat dari hasil pemeriksaan serologis dipstick ELISA pada hari kelima demam. Data karakteristik umum pasien juga dicatat. Kriteria inklusi adalah pasien anak yang dirawat dengan DBD yang berumur 3-14 tahun dan terbukti positif DBD berdasarkan kriteria WHO tahun 1999. Anak dengan keadaan atau penyakit lain yang dapat mengganggu interpretasi pemeriksaan, seperti neoplasma, dan data antropometri atau hasil pemeriksaan serologis yang tidak lengkap dieksklusi dari penelitian.

Analisis deskriptif dilakukan untuk data nominal (ordinal/kategorikal) disajikan dalam bentuk distribusi frekuensi dan proporsi (%) sedangkan data numerik disajikan dalam bentuk rerata dan simpang baku pada setiap karakteristik umum subyek penelitian.

Analisis digunakan untuk mengetahui hubungan antara lama demam dengan kadar IgM dan IgG perawatan hari ke-5 menggunakan uji korelasi Spearman. Analisis data keseluruhan menggunakan program komputer.

HASIL

Data suspek pasien demam berdarah dengue yang diperoleh selama kurun waktu penelitian sebanyak 53 data tetapi 27 data pasien dieksklusi karena 2 pasien tidak terbukti menderita DBD melainkan hanya demam dengue, 18 pasien

berumur di bawah kriteria penelitian, dan 7 data pasien tidak mempunyai hasil pemeriksaan serologi. Sampel keseluruhan yang memenuhi kriteria penelitian sebanyak 26 sampel dari 23 sampel yang dibutuhkan. Karakteristik subyek penelitian ditampilkan pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	Rerata ± SB	n (%)
Umur (tahun)	7,2 ± 3,44	-
Jenis kelamin		
– Laki-laki	-	13 (50)
– Perempuan	-	13 (50)
Status gizi		
– Lebih	-	0 (0)
– Baik	-	19 (73,1)
– Kurang	-	4 (15,4)
– Buruk	-	3 (11,5)

Tabel 1 di atas menunjukkan rerata umur subyek penelitian adalah 7,2 tahun dan jumlah subyek dengan jenis kelamin pria (50%) adalah sama dengan jumlah subyek perempuan (50%). Status gizi subyek penelitian sebagian besar (73,1%) tergolong status gizi baik.

Tabel 2. Profil DBD subyek penelitian

Profil infeksi/penyakit	n	%
Jenis infeksi		
– Infeksi primer	1	3,8
– Infeksi sekunder	25	96,2
Derajat DBD		
– Derajat I	19	73,1
– Derajat II	4	15,4
– Derajat III	0	0
– Derajat IV	3	11,5

Jenis infeksi DBD primer atau sekunder diperoleh dari perbandingan kadar IgM dan IgG. Pada tabel 2 tampak sebagian besar subyek penelitian

termasuk infeksi sekunder (96,2%). Sedangkan berdasarkan kriteria derajat berat sebagian besar tergolong DBD derajat I (73,1%).

Rerata lama demam DBD subyek penelitian adalah $5,27 \pm 2,26$ hari dengan lama demam terpendek adalah 3 hari dan terpanjang adalah 14 hari. Kategori lama demam ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 3. Lama demam subyek penelitian

Lama demam (hari)	n	%
2-4	11	42,3
5-7	12	46,2
>7	3	11,5

Tabel 3 menunjukkan kategori lama demam sebagian besar (46,2%) subyek penelitian adalah 5-7 hari.

Tabel 4. Hasil pemeriksaan serologi pada subyek penelitian

Hasil pemeriksaan serologi	Rerata \pm SB
Kadar IgG	$2,8 \pm 0,49$
Kadar IgM	$2,7 \pm 0,55$

Tabel 4 menunjukkan hasil pemeriksaan serologi pada subyek penelitian. Pemeriksaan serologi IgM dan IgG dikatakan positif apabila titer $> 1,1$. Berdasarkan hasil pemeriksaan serologi yang ditunjukkan pada tabel 4 rerata IgM dan IgG terbukti positif (IgM = 2,81 dan IgG = 2,69).

Data lama demam terdistribusi tidak normal berdasarkan uji normalitas sehingga korelasinya dengan status gizi dan derajat DBD diuji menggunakan uji korelasi Spearman. Hasil uji korelasi menunjukkan tidak terdapat korelasi antara lama dengan status gizi (koefisien korelasi = 0,22; $p = 0,3$) dan antara lama demam dengan derajat DBD (koefisien korelasi = -0,03; $p = 0,9$).

Hasil uji normalitas distribusi data menunjukkan lama demam dan kadar IgM serta IgG juga terdistribusi tidak normal sehingga korelasinya diuji menggunakan uji korelasi Spearman. Hasil uji korelasi antara lama demam dengan kadar IgM menunjukkan korelasi negatif dengan kekuatan korelasi sedang (koefisien korelasi = -0,46; $p = 0,02$). Sedangkan hasil uji korelasi antara lama demam dengan kadar IgG menunjukkan tidak terdapat korelasi antara keduanya (koefisien korelasi = -0,26; $p = 0,2$).

Distribusi data lama demam dengan rasio IgM/IgG berdasarkan uji normalitas juga menunjukkan terdistribusi tidak normal sehingga korelasinya diuji menggunakan uji korelasi Spearman. Hasil uji korelasi antara keduanya menunjukkan tidak terdapat korelasi antara lama demam dengan rasio IgM/IgG (koefisien korelasi = -0,25; $p = 0,2$).

PEMBAHASAN

Rerata umur pasien DBD yang menjadi subyek penelitian ini adalah 7,19 tahun. Hasil ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan di RSUP Dr. Kariadi sebelumnya terhadap 62 subyek penelitian yang rata-rata umurnya 7,35 tahun dan penelitian yang dilakukan di Bangkok terhadap 1400 pasien yang terinfeksi virus dengue yang rata-rata umurnya 8 tahun.^{11,12} Tingginya angka kejadian pada umur-umur tersebut dikarenakan umur 14 tahun ke bawah berperan dalam menimbulkan gejala kebocoran plasma (sindrom permeabilitas vaskuler akut).^{13,14}

Penelitian ini juga menunjukkan hasil lain yang sama dengan penelitian di Bangkok yaitu tidak ada perbedaan prevalensi pasien DBD menurut jenis

kelamin.¹² Hal ini berbeda dengan penelitian di RSUP Dr. Kariadi sebelumnya yang menunjukkan prevalensi perempuan lebih tinggi dibanding laki-laki.¹¹

Status gizi pada penderita DBD paling banyak dijumpai pada anak dengan status gizi baik.^{15,16} Hasil penelitian ini juga menunjukkan hal yang sama di mana 19 dari 26 sampel penelitian berstatus gizi baik. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa terdapat hubungan antara status gizi dengan DBD sementara beberapa penelitian yang lain menunjukkan hasil yang berbeda di mana status gizi tidak berhubungan dengan DBD.^{12,15,16,18}

Hasil penelitian ini menunjukkan tidak terdapat korelasi yang bermakna antara lama demam dengan status gizi pasien. Lama demam seperti telah dijelaskan pada bab sebelumnya dipengaruhi oleh beberapa faktor, di antaranya adalah imunitas pasien yang termasuk di dalamnya adalah sitokin dan antibodi. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Hung et al. menunjukkan hasil yang mendukung hasil penelitian ini di mana perbedaan status gizi tidak mempengaruhi berat ringannya infeksi karena tidak terdapat perbedaan jumlah sitokin dan antibodi yang berperan pada infeksi DBD kaitannya dengan status gizi pasien.¹⁵ Perbedaan hasil yang diperoleh bisa juga disebabkan karena faktor-faktor lain yang tidak diukur yang mempengaruhi lama demam atau status gizi.

Salah satu gejala khas DBD adalah demam antara 2-7 hari. Gejala ini muncul sebagai respon tubuh terhadap infeksi virus dengue dan sebagai mekanisme defensif tubuh terhadap antigen.^{6,7}

Pada penelitian terdahulu terhadap 39 gejala yang timbul akibat infeksi virus dengue ditemukan gejala yang 100% selalu timbul adalah demam dan

leukopeni.⁹ Hal ini menunjukkan bahwa demam merupakan indikator penting dalam mendiagnosis DBD.

Lama demam sendiri pada penelitian ini diperoleh rerata 5,27 hari dengan frekuensi terbanyak 5-7 hari. Hal ini agak berbeda dengan penelitian yang pernah dilakukan terhadap 48 relawan yang diinokulasi virus dengue dan didapatkan lama demam paling banyak 3-6 hari dengan rerata 3,92 hari.⁹ Perbedaan ini disebabkan oleh perbedaan sumber data di mana pada penelitian ini data diperoleh dari data anamnesis ditambah dengan data hasil pemeriksaan selama perawatan di rumah sakit sedangkan penelitian sebelumnya diperoleh dari pemeriksaan langsung terhadap 48 relawan.

Respon imun yang berperan pada infeksi ini di antaranya adalah IgM dan IgG. IgM timbul 3-5 hari sejak timbul demam dan meningkat dalam satu hingga tiga minggu serta dapat bertahan dua sampai tiga bulan. IgG mulai meningkat pada minggu kedua sesudah infeksi primer atau pada hari kedua sesudah infeksi sekunder dan biasanya bertahan seumur hidup.⁶

Pada penelitian didapatkan rerata titer IgM 2,8 (\pm 0,49) dan IgG 2,7 (\pm 0,55). Hal ini berbeda dengan penelitian terhadap 49 pasien DBD anak RS Dr. Kariadi sebelumnya di mana diperoleh rerata titer IgM 6,7 (\pm 4,15) dan IgG 11,8 (\pm 4,45).¹⁹ Perbedaan ini timbul di antaranya karena perbedaan hari pemeriksaan serologi di mana pada penelitian ini pemeriksaannya dilakukan umumnya pada hari kelima demam sedangkan penelitian sebelumnya dilakukan pada hari ketujuh.

Lama demam terhadap kadar IgM dan IgG yang diperoleh dari hasil laboratorium pada hari kelima atau lebih sejak awal demam menunjukkan korelasi yang berbeda. Korelasi yang bermakna diperoleh antara lama demam dengan

kadar IgM di mana semakin rendah IgM maka lama demam semakin tinggi. Hal ini sesuai dengan teori peran IgM yang menyebutkan bahwa jika kadar IgM rendah, infeksi akan berjalan lebih berat karena proses eliminasi virus tidak memadai.⁹

Korelasi antara lama demam dengan kadar IgG sendiri tidak bermakna. Berdasarkan teori, pada infeksi primer IgG akan mulai meningkat pada hari kelima dan terus meningkat sampai puncaknya pada hari ke-14 sedangkan pada infeksi sekunder IgG akan meningkat dengan cepat setelah hari kedua.^{6,9}

Rasio IgM/IgG dapat menjadi penentu jenis infeksi DBD di mana bila rasio $< 1,09$ berarti infeksi yang terjadi merupakan infeksi sekunder sedangkan bila $\geq 1,09$ berarti infeksi primer.¹⁹ Pada penelitian ini sebagian besar kasus merupakan infeksi sekunder (96,2 %) sedangkan infeksi primer hanya (3,8 %). Hasil ini sama dengan penelitian-penelitian sebelumnya di mana sebagian besar kasusnya adalah infeksi sekunder.^{11,12}

Korelasi antara lama demam dengan rasio IgM/IgG pada penelitian ini sendiri tidak bermakna. Hal ini mengindikasikan lama demam tidak bisa digunakan untuk menentukan jenis infeksi pada DBD.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan karena data berasal dari data sekunder yaitu rekam medik pasien. Keterbatasan dalam penelitian ini antara lain penentuan onset demam hanya berdasarkan data hasil anamnesis pasien atau orang tua pasien dan data hasil pengukuran selama perawatan di rumah sakit, ketidakteraturan waktu pemeriksaan serologi di laboratorium di mana seharusnya dilakukan pada hari kelima demam, peneliti tidak dapat mengendalikan faktor-faktor lain yang mengaktifkan imunoglobulin, peneliti tidak

bisa mengontrol keadaan dan kualitas pengukuran. Selain itu kadar imunoglobulin yang seharusnya pemeriksaannya dilakukan pada hari kelima dan setelah pasien dinyatakan sembuh, pada penelitian ini hanya pada hari kelima atau lebih karena mengikuti hasil pemeriksaan laboratorium di tempat penelitian sehingga belum bisa mempresentasikan keadaan yang sebenarnya.

SIMPULAN

Berdasarkan penyajian data dan pembahasan, maka dapat disimpulkan bahwa lama demam tidak berpengaruh terhadap kadar IgG dan rasio IgM/IgG tetapi terdapat korelasi negatif antara lama demam dengan kadar IgM. Hal ini menunjukkan semakin rendah IgM maka lama demam semakin panjang.

SARAN

Penelitian lebih lanjut mengenai korelasi antara lama demam dengan imun, derajat, atau berat penyakit perlu dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosa DBD. Selain itu, penelitian lebih lanjut mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi respon imun tubuh pada DBD juga perlu dilakukan bilamana hasilnya dapat digunakan dalam penanganan kasus DBD.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih disampaikan kepada dr. Nahwa Arkhaesi, Sp. A, Msi. Med, dr. Hardian, residen Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, petugas rekam medik RSDK, dan teman-teman yang telah membantu dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ooi EE, Gubler DJ. Dengue in Southeast Asia: epidemiological characteristics and strategic challenges in disease prevention. *Cad Saúde Pública*. 2008; 25: S115-S124.
2. Figueiredo MAA, Rodrigues LC, Barreto ML, Lima JWO, Costa MCN, Morato V, et al. Allergies and diabetes as risk factors for dengue hemorrhagic fever: result of a case control study. *PloS Negl Trop Dis*. 2010; 4(6): e699.
3. Anonim. Profil kesehatan Indonesia 2008. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2009.
4. Anonim. Profil kesehatan Jawa Tengah 2008. Semarang: Departemen Kesehatan Jawa Tengah; 2009.
5. Anonim. Profil kesehatan Kota Semarang 2009. Semarang: Departemen Kesehatan Kota Semarang; 2010.
6. Suhendro, Nainggolan L, Chen K, Pohan HT. Demam berdarah dengue. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiadi S, editor. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. Jilid III. Edisi ke-5. Jakarta: Interna Publishing, 2009; p. 2773-85.
7. Anonymous. Regional guidelines on dengue/DHF prevention and control [homepage on the internet]. c1999 [updated 2006 August 4; cited 2011 Jan 6]. Available from: <http://www.searo.who.int/en/Section10/Section332/Section554.htm>
8. Suvatte V. Immunological aspects of dengue haemorrhagic fever: studies in Thailand. *South East Asian J. Trop. Med. Pub Hlth*. 1987; 18: 312-14.

9. Sutaryo. Dengue. Yogyakarta: MEDIKA Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada; 2004.
10. Guzman MG, Kourí G. Dengue: an update. *Lancet Infectious Diseases*. 2001; 2: 33-42.
11. Hakam A. Korelasi antara kadar transforming growth factor-beta 1 dengan kadar imunoglobulin E plasma pada demam berdarah dengue [tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2010.
12. Kalayanaroj S, Chansiriwongs V, Nimmannitya S. Dengue patients at the children's hospital, Bangkok: 1995-1999 review. *Dengue Bulletin*. 2002; 26: 33-43.
13. Halstead SB. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science*. 1988; 239(4839): 476-81.
14. Halstead SB. Dengue fever and dengue hemorrhagic fever. In: Kliegman RM, Stanton B, St. Geme J, Schor N, Behrman RE, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders 2011; 19: 1092-4.
15. Hung NT, Lan NT, Lei HY, Lin YS, Lien LB, Huang KJ, et al. Association between sex, nutritional status, severity of dengue hemorrhagic fever, and immune status in infants with dengue hemorrhagic fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2005; 72(4): 370-4.
16. Thysyakorn U, Nimmannitya S. Nutritional status of children with dengue hemorrhagic fever. *Clin Inf Dis*. 1993; 16: 295-7.
17. Koraka P, Murgue B, Deparis X, Setiati TE, Suharti C, Gorp ECM, et al. Elevated levels of total and dengue virus-specific immunoglobulin E in patients with varying disease severity. *J Med Virol*. 2003; 70: 91-8.

18. Ilyas R. Hubungan antara status gizi dengan kasus demam berdarah dengue pada pasien anak yang dirawat inap di RSUD Kota Semarang [tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2000.
19. Alifah N. Titer IgG dan rasio IgM/IgG anti dengue terhadap indeks efusi pleura dan derajat klinis demam berdarah dengue [tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2004.