

Korelasi Jumlah Limfosit dengan Anti Dengue IgG/IgM

Ai kurniawati¹, Meri Meri^{2*}, Amelia Amanda P³

^{1,2*,3}Program Studi D-III Analis Kesehatan, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Indonesia

Email: ¹aikurniawati36@gmail.com, ^{2*}meri@stikes-bth.ac.id, ³ameychimey@gmail.com

Abstract

Dengue hemorrhagic fever (DHF) is a disease caused by infection with the dengue virus. DHF is an acute disease using clinical manifestations of bleeding that causes trauma and leads to death. DHF is caused by one of four virus serotypes according to the genus Flavivirus, family Flaviviridae. The diagnosis of DHF cases is supported by laboratory examination of IgG and IgM antibody parameters to determine whether they are positive or negative for DHF. Dengue IgG/IgM immunological examination is one of the crucial parameters in dengue assessment. Antibodies formed in dengue are neutralizing, anti-haemagglutinin, and anti-complement antibodies to classify primary and secondary DHF infections. Cells that play a role in the specific immune system are lymphocytes. B lymphocytes are part of adaptive immunity that can produce antibodies. Normally has an absolute lymphocyte count of $1.0-4.8 \times 10^3/\mu\text{L}$. The purpose of this study was to determine the relationship between lymphocyte count and anti-dengue IgG/IgM. The research method used in this research is Cross Sectional with Consecutive sampling technique. The results of the study based on the Spearman correlation statistic test obtained $r = 0.082$ and $P = 0.667$ for the relationship of Absolute Lymphocytes to IgG/IgM Results. The conclusion of this study is that there is a very weak and insignificant relationship between the number of lymphocytes and anti-Dengue IgG/IgM.

Keywords: DHF, IgG/IgM, B Lymphocytes, Flavivirus, Flaviviridae

Abstrak

Demam berdarah dengue (DBD) merupakan suatu penyakit yang ditimbulkan oleh infeksi virus dengue. DBD merupakan penyakit akut menggunakan manifestasi klinis perdarahan yang menyebabkan trauma dan berujung kematian. DBD disebabkan oleh salah satu dari empat serotipe virus menurut genus *Flavivirus*, famili *Flaviviridae*. Diagnosa kasus DBD ditunjang dengan pemeriksaan laboratorium parameter antibodi IgG dan IgM untuk menentukan positif dan negatifnya terhadap DBD. Pemeriksaan imunologi IgG/IgM dengue merupakan salah satu parameter krusial dalam penaksiran dengue. Antibodi yang terbentuk pada dengue merupakan antibodi netralisasi, anti hemagglutinin, dan anti komplemen untuk mengelompokkan infeksi DBD primer dan sekunder. Sel yang berperan sebagai sistem imun spesifik adalah sel Limfosit. Sel limfosit B merupakan bagian dari imunitas adaptif yang dapat menghasilkan antibodi. Secara normal memiliki jumlah limfosit absolut sebanyak $1,0-4,8 \times 10^3/\mu\text{L}$. Tujuan penelitian ini bertujuan untuk menentukan hubungan jumlah limfosit dengan anti dengue IgG/IgM. Metode penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah Cross Sectional dengan teknik pengambilan sampel Consecutive sampling. Hasil Penelitian berdasarkan uji statistik korelasi Spearman didapatkan $r = 0.082$ dan $P = 0.667$ untuk hubungan Limfosit Absolut Terhadap Hasil IgG/IgM. Kesimpulan dari penelitian ini adalah terdapat hubungan yang sangat lemah dan tidak signifikan antara jumlah Limfosit dengan anti Dengue IgG/IgM.

Kata Kunci: DBD, IgG/IgM, Limfosit B, *Flavivirus*, *Flaviviridae*

1. PENDAHULUAN

Dengue (DBD) merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus dengue yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. DBD merupakan penyakit yang timbul secara mendadak dan menular secara cepat dalam waktu relatif singkat sangat berbahaya dan mematikan sehingga harus segera dilakukan penanganan dengan cepat. Penyakit ini banyak ditemukan pada daerah tropis, sub-tropis, dan menjangkit luas dibanyak negara di Asia Tenggara, salah satunya Indonesia. Demam berdarah pada umumnya diawali dengan demam yang tinggi secara mendadak selama 2-7 hari (38-40°C). Infeksi sekunder virus dengue atau DBD dapat ditandai dengan gejala klinis yang berat seperti demam tinggi, perdarahan, dapat disertai hepatomegaly, dan tanda kegagalan sirkulasi (Manurung, 2017)

Sistem imun adalah sistem pertahanan tubuh yang ada pada tubuh manusia yang berfungsi untuk menjaga manusia dari benda asing penyebab penyakit seperti virus, bakteri, parasit dan jamur. Pada sistem imun ada istilah yang disebut imunitas. Imunitas sendiri adalah ketahanan tubuh kita atau resistensi tubuh kita terhadap suatu penyakit. Berdasarkan responnya terhadap suatu jenis penyakit, sistem imun dibagi 2 macam, yaitu sistem imun non-spesifik dan sistem imun spesifik (Priestnall et al., 2020)

Sistem imun non-spesifik/innate adalah sistem imun yang melawan penyakit dengan cara yang sama kepada semua jenis penyakit. Sistem imun spesifik/adaptif adalah sistem imun yang membutuhkan paparan atau bisa disebut harus mengenal dahulu jenis mikroba yang akan ditangani. Sistem imun ini bekerja secara spesifik karena respon terhadap setiap jenis mikroba berbeda. Pada imunitas spesifik, akan terbentuk antibodi dan limfosit yang spesifik terhadap antigen yang merangsangnya sehingga terjadi eliminasi antigen. Sel limfosit T dan Limfosit B masing-masing berperan pada imunitas seluler dan imunitas humoral. (Nusa et al., 2015)

Sel limfosit B merupakan bagian dari imunitas adaptif yang dapat menghasilkan antibodi. Sel limfosit B dibentuk di sumsum tulang belakang dan mengalami aktivasi dan maturasi di organ limfoid sekunder. Setelah berinteraksi dengan antigen yang tergantung pada sel T dan berikatan dengan sel dendritik, sel limfosit B yang matur dapat berubah menjadi sel plasma atau sel limfosit B memori. Di tiap perkembangannya, sel limfosit B memiliki ekspresi molekul yang berbeda pada permukaannya dan dapat diketahui dengan pemeriksaan flowcytometry (Levani Yelvi, 2018). Sel B berasal dari sel asal multipoten di sumsum tulang. Sel B yang dirangsang oleh benda asing akan berproliferasi, berdiferensiasi dan berkembang menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi. Antibodi ini nantinya yang berfungsi sebagai pertahanan terhadap infeksi ekstraseluler, virus, bakteri dan netralisasi toksin. Jenis-jenis antibody yang dihasilkan oleh sel Limfosit B adalah IgA, IgD, IgE, IgG, dan IgM.

Diagnosis infeksi virus dengue, dengan gejala klinis, perlu ditunjang hasil uji darah di laboratorium. Gambaran khas hasil pemeriksaan laboratorium DBD adalah terjadinya peningkatan nilai hematokrit disertai penurunan jumlah trombosit kurang dari 100.000/ μ L. Perubahan ini sering terjadi pada hari ke-3 hingga ke-5 panas. Pemeriksaan penunjang lain yang sering dilakukan adalah uji untuk mengenali antibodi spesifik virus dengue baik imunoglobulin M (IgM) anti dengue untuk infeksi dengue primer maupun imunoglobulin G (IgG) untuk diagnosis infeksi dengue sekunder. Pemeriksaan serologis antibodi IgM anti dengue ataupun IgG anti dengue akan mempertajam diagnosis DBD (Putu Gede Hari Wangsa, 2014)

Hasil penelitian yang dilakukan *Chaloemwong et al* yang menunjukkan bahwa jumlah monosit yang lebih tinggi umumnya pada fase akut dan kritis (demam hari ke-1 sampai ke-4) sedangkan jumlah limfosit paling tinggi pada fase konvalesen (demam hari ke-5 hingga ke-9) (Nainggolan et al., 2021). Salah satu hasil penelitian yang memberikan gambaran IgG dan IgM pada penderita DBD adalah penelitian oleh Heppy Yosephyn Manurung di RS USUP, diperoleh hasil sebanyak 28 sampel positif IgG, 3 sampel positif IgM dan 21 sampel positif IgG dan IgM. (Heppy, 2017). Pemeriksaan laboratorium penunjang yang sering dilakukan adalah uji untuk mengenali antibodi virus dengue, IgM untuk infeksi dengue primer dan IgG untuk infeksi dengue sekunder. Pemeriksaan serologis antibodi IgM maupun IgG akan mempertajam diagnosis DBD (Jurnal, J Indon Med Assoc, 2015).

Berdasarkan uraian diatas, Peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai Korelasi Jumlah limfosit dengan Anti Dengue IgG/IgM.

2. METODOLOGI PENELITIAN

Metode penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Cross Sectional*. Populasi penelitian yang diperiksa 30 sampel dengan teknik consecutive sampling. sampel di ambil dari tanggal 29 Mei – 4 Juni 2022. Hasil data primer dan sekunder diolah menggunakan SPSS Ver 26 Uji Korelasi Spearman. Berdasarkan kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien yang diagnosa DBD dengan melakukan pemeriksaan IgG dan IgM. Kriteria eksklusi : Pasien yang mengundurkan diri pada saat dilakukan penelitian, Pasien yang meninggal pada saat dilakukan penelitian, Pasien yang pemeriksaan IgG/IgM negatif, Data pasien tidak lengkap. Alat pendukung Hematology Analyzer MINDRAY BC-5380, Mikroskop, objek glass, rak pewarnaan. Bahan : Darah vena sebanyak 3ml untuk pemeriksaan jumlah limfosit absolut dan limfosit presentase, Giemsa, Methanol Absolut, Aquadest, Imersi oil.

Prosedur Kerja Limfosit Absolut

Prosedur Kerja

1. Dimasukan data pasien pada alat, mulai dari sampel ID
2. Dipilih mode WB CBC+Diff
3. Dihomogenkan terlebih dahulu sampel sebelum dimasukan kedalam alat
4. Ditekan open pada alat untuk membuka compartment sampel
5. Dibuka tutup tabung dan masukan tabung kedalam tube holder, kemudian tutup compartment door
6. Ditekan enter atau klik run atau ok
7. Dilihat siklus analisis pada layar monitor dan lampu indikator hijau pada alat akan berkedip jika alat masih berjalan
8. Setelah selesai kotak pesan statistik akan muncul pada layar monitor dan lampu indikator akan kembali hijau.

Prosedur Kerja Sediaan Apusan Darah Tepi

1. Disiapkan kaca objek yang bersih dan kering.
2. Ditetaskan sekitar 5µl sampel darah salah satu pinggirannya kira-kira ½ cm dari tempat menuliskan identitas pasien
3. Diterapkan spreader didepan tetesan dengan membentuk sudut 30 – 40° dengan kaca objek, kemudian spreader digeser kebelakang hingga menyentuh tetesan.
4. Didorong spreader kedepan dengan cepat dan tekanan yang cukup.
5. Dilakukan pewarnaan sediaan apusan darah tepi

6. Ditetaskan methanol absolut pada sediaan apusan yang sudah kering diamkan selama 2-5 menit
7. Ditetaskan Giemsa selama 30 menit
8. Dicuci dengan air mengalir
9. Dikeringkan diudara
10. Dibaca pada mikroskop dengan perbesaran 100x menggunakan minyak imersi

Data yang telah dikumpulkan pada penelitian ini akan dianalisis dengan menggunakan program *Statistical Product and Service Solution* (SPSS) versi 26. Uji korelasi Spearman. Hasil analisis dipresentasikan dalam bentuk grafik dan tabel.

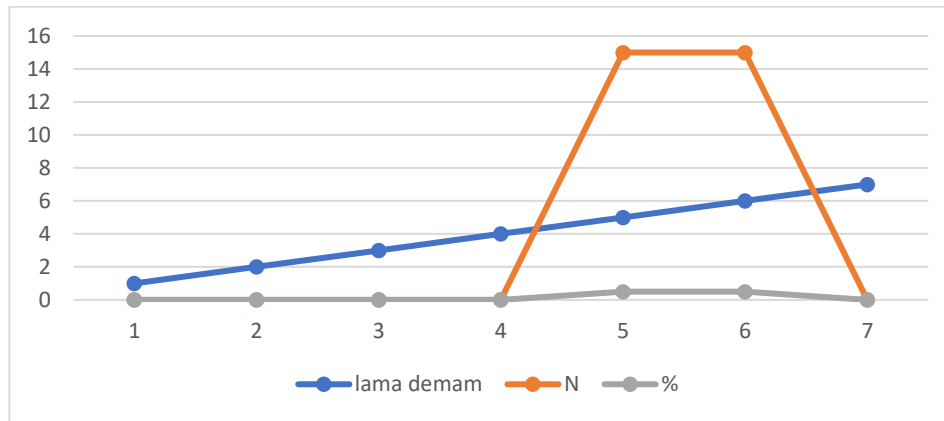
3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Penelitian dilihat pada tabel 1. Karakteristik penderita Demam Berdarah Dengue (DBD) berdasarkan jenis kelamin dan kelompok umur.

Tabel 1. Karakteristik penderita Demam Berdarah Dengue (DBD) berdasarkan jenis kelamin dan kelompok umur

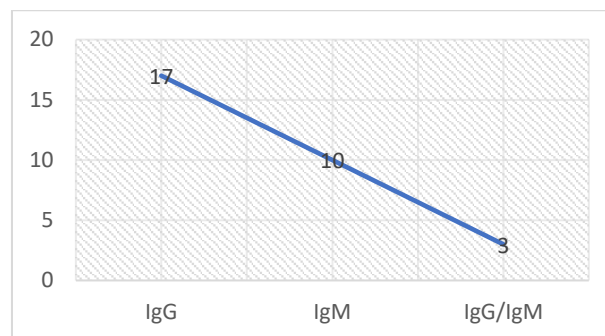
Variabel	Jumlah (Orang)	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	13	43,3%
Perempuan	17	56,6%
Kelompok Umur		
Balita (0-4 Tahun)	5	16,6%
Anak-anak (5-15 Tahun)	11	36,6%
Dewasa (> 16 Tahun)	14	46,6%

Berdasarkan tabel 1. kelompok dewasa lebih banyak terserang DBD yaitu 14 orang. Hal ini menunjukkan kelompok dewasapun tidak memiliki imunitas yang cukup untuk infeksi dengue dengan serotipe yang berbeda. Hal lain yang menyebabkan tingginya kasus dikarenakan kelompok usia ini adalah kelompok usia produktif yang memiliki kegiatan pada siang hari lebih banyak di dalam ruangan maupun luar ruangan. Penelitian lain yang dilakukan di Bali dan Bukit Tinggi menyatakan bahwa kelompok usia > 15 merupakan kelompok umur yang paling banyak terkena DBD. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Raiban di Jakarta yang menyatakan bahwa kelompok usia 5 sampai dengan 10 tahun merupakan kelompok usia yang paling banyak terinfeksi virus Dengue. Penelitian tersebut juga menyatakan bahwa pasien DBD yang berumur dibawah 15 mempunyai derajat keparahan yang cenderung lebih tinggi. Makin muda usia makin tinggi pula mortalitasnya (Wila dan Nusa 2020).



Gambar 1. Garfik distribusi Lama Demam

Pada Gambar 1. Sebagian besar pemeriksaan serologi pada pasien DBD dalam studi ini dilakukan pada demam hari kelima dan keenam (50%). Antibodi terhadap virus dengue dapat terdeteksi dalam darah sekitar demam hari ke-5 dan dapat meningkat sampai beberapa minggu berikutnya. Berdasarkan hal tersebut maka indikasi pemeriksaan serologi pada pasien DBD dalam penelitian ini telah dilakukan pada waktu yang tepat (Satriadi et al., 2020)



Gambar 2. Pemeriksaan Serologis anti Dengue IgG/IgM

Pada Gambar 2. hasil pemeriksaan serologis terhadap 30 orang penderita DBD diperoleh hasil positif IgG sebanyak 17 orang (56,7%) dengan dugaan sekunder positif IgM 10 orang (33,3%) dengan dengue Primer dan positif IgG/IgM 3 orang (10%) dengan Dengue Sekunder.

Metode strip merupakan test imunokromatografi untuk mendeteksi adanya antibodi IgG dan IgM pada sampel plasma atau serum pasien. Tes ini menggunakan 3 garis, garis “C” sebagai garis control, garis “G” sebagai garis untuk antibody IgG, dan garis “M” sebagai garis untuk antibodi IgM. Semua garis ini tidak akan terlihat jika alat tes tidak ditambahkan atau direaksikan dengan sampel. Untuk garis control akan selalu muncul dan terlihat garis warna, karena garis control ini menunjukkan bahwa prosedur yang kita lakukan sudah benar dan juga menunjukkan alat yang kita gunakan dalam keadaan baik. Sedangkan pada garis “G” dan “M” akan muncul garis warna jika sampel serum atau plasma pasien mengandung IgG dan atau IgM. Garis warna pada “G” dan “M” bisa saja terlihat pudar atau terang, hal ini dipengaruhi konsentrasi dari antibodi IgG dan IgM pada sampel plasma atau serum pasien (Putri O.K, 2016)

Berdasarkan gambar 2 sebanyak 10 orang (33,3%) memberikan hasil IgM positif, hal ini karena Dengue primer terjadi pada pasien tanpa adanya riwayat terinfeksi

dengue sebelumnya atau yang merupakan paparan pertama. IgM pada pasien ini muncul secara lambat dengan titer yang rendah. Infeksi primer juga menghasilkan immunitas jangka panjang terhadap infeksi sekunder dengan serotipe lainnya. Pada infeksi dengue primer ditandai dengan munculnya antibodi IgM sekitar pada hari ke 5 sakit. Antibodi yang terbentuk bersifat monospesifik terhadap serotipe yang menyebabkan respon primer. Setelah 6 bulan pada umumnya resistensi infeksi primer akan hilang, dan setelah itu infeksi sekunder oleh serotipe yang berbeda dapat terjadi dan menimbulkan penyakit. Pada pemeriksaan primer pada hari ke 5 akan menunjukkan hasil antibodi IgM positif (+) dan antibodi IgG negatif (-) (Kamsi Andar Siregar, 2019)

Infeksi Primer virus dengue adalah kejadian masuknya virus dengue ke dalam tubuh manusia melalui gigitan vector yang infeksi, selanjutnya virus berkembang biak dalam sel retikuloendotelial, yang selanjutnya diikuti adanya gejala maupun tidak yang berlangsung sekitar 5 sampai 7 hari. Setelah terjadi demam 2 sampai 3 hari, virus mudah diisolasi karena jumlahnya dalam aliran darah meningkat. Akibat invasi virus ini maka timbul respon imun, baik humoral maupun seluler. (Setya Budhy, n.d. 2006). Pada Gambar 2 sebanyak 17 orang (56,7%) positif IgG artinya pasien tersebut terinfeksi virus dengue. Pada infeksi sekunder umumnya memberikan gejala klinis yang berat. Hasil positif dari IgG menunjukkan adanya suatu infeksi yang berulang atau pernah terjangkit sebelumnya. Dalam serum orang dewasa normal IgG merupakan 80% dari total antibodi yang terdapat dalam serum. IgG dapat menembus jaringan plasenta dan dapat memberikan proteksi utama pada bayi terhadap infeksi selama beberapa minggu pertama setelah lahir. IgG lebih mudah menembus saluran darah dan berdifusi kedalam jaringan ekstrasvaskuler (Wila & Nusa, 2020)

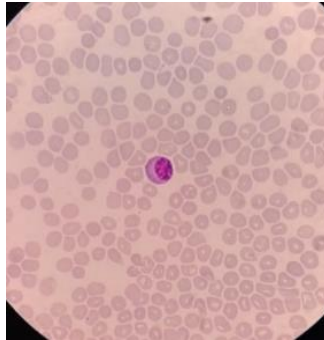
Pada Gambar 2 sebanyak 3 orang (10%) positif IgG/IgM Dengue sekunder terjadi pada pasien dengan adanya riwayat terinfeksi dengue sebelumnya atau paparan kedua kalinya. Pada masa demam akan muncul antibodi IgG yang merupakan respon memori dari sel imun. Kemudian muncul IgM terhadap infeksi virus dengue yang baru. IgG akan dibentuk dalam waktu yang singkat kurang lebih 2 hari sakit, dengan kadar yang tinggi sekali, biasanya bertahan lama bahkan seumur hidup. Pada pemeriksaan setelah hari ke 2 infeksi sekunder akan menunjukkan hasil antibodi IgM negatif (-) dan antibodi IgG positif (+). Sedangkan pada pemeriksaan hari ke 5 akan menunjukkan hasil positif (+) dari kedua kelas antibodi tersebut (Kamsi Andar Siregar, 2019)

Tabel 2. Hasil uji Statistik Limfosit Absolut dan Anti Dengue IgG/IgM

	<i>Sig. (2-tailed)</i>	<i>N</i>	<i>Correlation Coefficient</i>
Limfosit Absolut	0.0	30	1.000
Anti Dengue IgG/IgM	.667	30	.082

Berdasarkan hasil uji statistik dengan menggunakan uji korelasi *rank spearman* pada tabel 2. didapatkan hasil $p = 0,667$ sehingga nilai signifikansi $p > 0,05$ dan nilai $r = 0.082$ yang artinya sangat lemah maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang sangat lemah dan tidak signifikan antara limfosit absolut dengan anti Dengue IgG/IgM. Hal ini mungkin disebabkan oleh berbagai macam faktor yang mempengaruhi yaitu perhitungan jumlah limfosit persen yang kurang baik, teknik pembuatan SADT yang kurang baik, waktu pewarnaan yang kurang baik.

Jumlah Limfosit relatif pada penderita infeksi dengue meningkat sejak hari ketiga dan mencapai puncak pada hari keenam, kemudian jumlah tersebut menurun pada hari ketujuh. Pada penelitian yang dilakukan oleh Ardianto, dkk terdapat peningkatan jumlah limfosit absolut, juga peningkatan jumlah leukosit pada fase kritis, tetapi peningkatan jumlah limfosit absolut lebih tinggi daripada peningkatan jumlah leukosit. Hal inilah yang menyebabkan peningkatan jumlah limfosit relatif pada fase kritis (Ardianto et al., 2002).



Gambar 3. Sel Limfosit

Limfosit berperan mendasar dalam sistem imunitas tubuh karena pengaruhnya terhadap respons imun, seperti mikroorganisme infeksius dan benda asing lainnya. Limfosit berperan dalam sistem imunitas spesifik untuk melindungi tubuh dari mikroorganisme serta tumor (misalnya myeloma multipel); dan menyebabkan *graft rejection* (penolakan jaringan setelah transplantasi organ). Limfosit didapatkan di darah dan limfe (cairan tak berwarna di pembuluh limfatik yang menghubungkan nodus limfatikus di tubuh satu sama lain melalui aliran darah). Secara mikroskopis, limfosit normal ditandai oleh nukleus besar berwarna ungu tua / biru (menggunakan pewarnaan Wright) dengan sedikit atau tanpa sitoplasma eosinofilik. Namun, bentuk limfosit yang lebih besar dengan kelimpahan sitoplasma yang mengandung beberapa partikel berwarna seperti kemerahan atau keunguan telah dilaporkan. Beberapa limfosit memiliki zona perinuklear yang jelas (atau halo) di sekitar nukleus dan dapat menunjukkan zona bening kecil di satu sisi nukleus (Prakoeswa, 2020).

Secara umum limfosit B dikenal sebagai sel plasma dan penghasil antibodi. Sel ini merupakan komponen humoral sistem imun dan berperan sebagai *antigen presenting cell* (APC) kepada sel T. Selain itu, sel ini juga mensekresi sitokin yang bertindak memacu respon imun. Terdapat beberapa jenis sel B yang memiliki peran berbeda pada sistem imun alami dan adaptif (Faris, 2020)

Pada penelitian ini diambil hasil perhitungan jenis leukosit untuk limfosit, sampel pasien rata-rata demam pada hari kelima. Dengan menggunakan Uji statistik Analisis korelasi Spearman terdapat hubungan yang sangat lemah dan tidak signifikan antara limfosit absolut terhadap hasil IgG/IgM.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dengan analisis statistik Uji Korelasi Spearman dapat disimpulkan terdapat hubungan yang sangat lemah namun tidak signifikan antara Jumlah Limfosit dengan anti Dengue IgG/IgM.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Rumah Sakit Jasa Kartini Tasikmalaya salah satunya Laboratorium Rumah Sakit Jasa Kartini dan Laboratorium Universitas Bakti Tunas Husada Tasikmalaya yang telah membantu penelitian ini.

REFERENCES

- ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga Tesis Profil Serilogis Infeksi Primer dan Sekunder ... Setya Budhy. (n.d.).
- Ardianto, B., Sumadiono, & Sutaryo. (2002). Jumlah limfosit absolut dan relatif pada infeksi dengue.pdf. In *Berkala Ilmu Kedokteran* (Vol. 34, Issue 4, pp. 221–229).
- Asep, S. (2014). Demam Berdarah Dengue (DBD). *Medula*, 2(2), 1–15.
- Faris, M. (2020). Potensi Immunodulator Ekstrak Cengkeh pada Kadar Limfosit dan Makrofag sebagai Mekanisme Pertahanan Tubuh. *Khazanah: Jurnal Mahasiswa*, 12(1), 33–40. <https://doi.org/10.20885/khazanah.vol12.iss1.art8>
- Indrawan, M. A., Muhyi, A., & Leatemia, L. D. (2018). Gambaran Hasil Pemeriksaan Serologis IgM dan IgM Dengue Berdasarkan Lama Hari Demam di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *Jurnal Kedokteran*, 5(2), 23–31. <https://ejurnal.poltekkes-tjk.ac.id/index.php/Janaliskes/article/view/1200>
- Siregar, K. Gambaran peningkatan antibodi pada pasien demam berdarah dengue yang rawat inap di rsup h. Adam malik medan 2019
- Manurung, H. Y. (2017). *Hubungan antara hasil pemeriksaan igg/igm dengan jumlah platelet pada demam berdarah dengue skripsi*.
- Nusa, K. C., Mantik, M. F. J., & Rampengan, N. (2015). Hubungan Ratio Neurtofil Dan Limfosit Pada Penderita Penyakit Infeksi Virus Dengue. *E-CliniC*, 3(1). <https://doi.org/10.35790/eci.3.1.2015.6764>
- Prakoeswa, F. R. (2020). Peranan Sel Limfosit Dalam Imunologi: Artikel Review. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 2(4), 525–537. <https://doi.org/10.25026/jsk.v2i4.212>
- Praktikum, T. (2016). *Laporan praktikum imunoserologi*.
- Putu Gde Hari Wangsa, W. L. (2014). Gambaran serologis igg-igm PADA pasien demam berdarah di rsup sanglah periode juli-agustus 2014. *Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana*, 1–7.
- Satriadi, R., Parinding, J. T., Tejoyuwono, A. A. T., & Natalia, D. (2020). Hubungan antara Lama Demam dengan Hasil Pemeriksaan Kualitatif IgM dan IgG pada Pasien Demam Berdarah Dengue (DBD) di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Tahun 2018. *Vektor Penyakit*, 15(1), 11–16. <https://doi.org/10.22435/vektor.v15i1.4125>
- Sembiring, M. A. (2021). Penerapan Metode Algoritma K-Means Clustering Untuk Pemetaan Penyebaran Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD). *Journal of Science and Social Research*, 4(3), 336. <https://doi.org/10.54314/jssr.v4i3.712>
- Soegijanto, S. (1968). *Patogenesis dan Perubahan Patofisiologi Infeksi Virus Dengue*. 4, 1–15.
- Wila, R. W., & Nusa, R. (2020). Gambaran Klinis dan Respon Imun Penderita Demam Berdarah Dengue di Rumah Sakit Kristen Lindi Mara Sumba Timur Selama Bulan Januari Sampai dengan Desember 2018. *Balaba: Jurnal Litbang Pengendalian Penyakit Bersumber Binatang Banjarnegara*, 209–216. <https://doi.org/10.22435/blb.v16i2.2816>