

Hubungan Status Gizi, Umur, Jenis Kelamin dengan Derajat Infeksi Dengue pada Anak di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda

Relationship between Nutritional Status, Age, Gender and Degree of Dengue Infection in Children at Abdul Wahab Sjahranie Hospital Samarinda

Putri Lintang Kharisma^{1,*}, Annisa Muhyi², Eva Rachmi³

¹Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

²Laboratorium Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

³Laboratorium Ilmu Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

*Email korespondensi: putrilintangkharisma@gmail.com

Abstrak

Infeksi virus dengue memiliki manifestasi mulai dari yang paling ringan yaitu *undifferentiated fever*, demam dengue (DD), demam berdarah dengue (DBD) dan *dengue shock syndrome* (DSS). Infeksi dengue ringan dan berat sulit untuk dibedakan pada awal perjalanan penyakit, dan perjalanan klinisnya juga sulit untuk “diprediksi”. Oleh karena itu, diperlukan indikator untuk memprediksi derajat infeksi virus dengue, sehingga dapat diberikan penanganan yang tepat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan status gizi, umur, dan jenis kelamin dengan derajat infeksi dengue pada anak. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional*. Sampel penelitian adalah pasien anak (0-18 tahun) yang didiagnosis menderita infeksi virus dengue dan menjalani rawat inap di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda pada tahun 2019. Teknik *purposive sampling* digunakan untuk menentukan 88 pasien. Data diperoleh dari rekam medis. Analisis bivariat dianalisis secara statistik menggunakan uji *chi-square*. Hasil penelitian menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara jenis kelamin ($p = 0.041$) dengan derajat infeksi dengue pada anak. Sedangkan, status gizi ($p = 0.127$) dan umur ($p = 0.077$) tidak mempunyai hubungan yang signifikan dengan derajat infeksi dengue pada anak. Kesimpulannya, jenis kelamin mungkin berfungsi sebagai prediktor terhadap derajat infeksi dengue pada anak, dengan kejadian laki-laki lebih rentan terhadap manifestasi yang lebih buruk.

Kata Kunci: Status gizi, umur, jenis kelamin, derajat infeksi dengue

Abstract

Dengue virus infection can manifest from mild to severe, which are undifferentiated fever, dengue hemorrhagic fever (DD), dengue hemorrhagic fever (DHF), and dengue shock syndrome (DSS), respectively. Mild and severe dengue infection is difficult to distinguish early in the course of the disease, and the clinical course is also difficult to "predict". Therefore, indicators were needed to predict the degree of dengue virus infection, thus appropriate treatment can be given. The study was aimed to determine the association of nutritional status, age, and sex with the degree of dengue infection in children. This study was an analytic observational study with a cross-sectional design. The samples were pediatric patients (0-18 years), who have been diagnosed with dengue virus infection and were hospitalized at the Abdul Wahab Sjahranie Hospital Samarinda in 2019. Purposive sampling technique was used to appointed 88 patients. The data obtained from the medical records. The bivariate association was statistically analyzed with chi-square test. The result showed a significant association between sex ($p = 0.041$) with the degree of dengue infection in children. Meanwhile nutritional status ($p = 0.127$) and age ($p = 0.077$) had no significant association with the degree of dengue infection in children. In conclusion, sex might serve as a predictor of the degree of dengue infection in children, in which male is more susceptible to worse manifestations.

Keywords: Nutritional status, age, sex, degree of dengue infection

Submitted: 20 September 2020

Accepted: 03 Mei 2021

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v3i3.288>

1 Pendahuluan

Dengue menjadi masalah kesehatan utama di beberapa Negara tropis maupun subtropis. Dengue tercatat sebagai penyakit virus yang ditularkan oleh nyamuk (*mosquito-borne viral disease*) dengan tingkat penyebarannya yang sangat cepat di dunia yaitu 30 kali lipat selama 50 tahun terakhir [1]. Sebanyak 75% populasi global yang berada di kawasan Asia-Pasifik terpapar dengue pada periode antara tahun 2004 dan 2010 [2].

Infeksi dengue menimbulkan beberapa manifestasi klinis yaitu *undifferentiated fever*, demam dengue (DD), demam berdarah dengue (DBD) dan *dengue shock sindrom* (DSS) [3]. Indonesia menempati urutan ke-2 dengan kasus dengue terbesar di antara 30 negara endemis lainnya yang tersebar di beberapa benua seperti Amerika Utara, Amerika Selatan, Asia Selatan dan Asia Tenggara [1,2]. Berdasarkan data tahun 2018, Kalimantan Timur menempati urutan ke-5 dari 34 provinsi dengan total kasus DBD sebanyak 3.204 orang per 3,6 juta orang [4]. Sementara itu pada tahun 2017, Samarinda yang memiliki jumlah penduduk 843 ribu tercatat menempati urutan

pertama kasus DBD yaitu 519 kasus dan kematian terbanyak akibat DBD yaitu 4 kasus dari seluruh kota yang ada di Kalimantan [5].

Pada awal perjalanan, infeksi ringan dan berat pada penyakit dengue sulit untuk dibedakan, begitu pula dalam "memprediksi" perjalanan klinis nya. Penggunaan *warning sign* sebagai indikator untuk memonitoring tingkat keparahan penyakit tidak bisa diterapkan di awal perjalanan penyakit karena dapat menimbulkan *over-admission* [6]. Berdasarkan hal ini, dibutuhkan suatu prediktor untuk menentukan derajat keparahan dengue dimulai sejak awal infeksi. Penggunaan faktor risiko sebagai prediktor dapat dipertimbangkan karena dari faktor risiko tersebut turut berperan dalam timbulnya dengue yang berat (DBD/DSS) [7,8].

Beberapa faktor risiko misalnya faktor umur, jenis kelamin dan status gizi dapat dihubungkan dengan kejadian dengue yang berat (DBD/DSS). Beberapa penelitian menghubungkan status gizi dengan kejadian dengue. Status gizi *overweight* dan obesitas berisiko lebih besar mengalami DSS dibandingkan anak dengan gizi baik atau

malnutrisi [9]. Status gizi normal dan gizi buruk/kurang cenderung menjadi faktor protektif [10].

Anak di bawah umur 5 tahun memiliki risiko 3 kali lebih tinggi tertular virus dengue dibanding anak di atas umur 5 tahun karena pada umumnya daya imunitasnya rendah [11]. Namun, penelitian yang dilakukan di Blitar, kasus DBD ditemukan paling banyak pada rentang umur 5-14 tahun [12].

Berdasarkan jenis kelamin, kejadian DBD sering ditemukan pada pasien dengan jenis kelamin laki-laki [13]. Selain penelitian yang dilakukan di Indonesia, berbagai negara di kawasan Asia Tenggara juga mendapatkan hasil serupa bahwa rasio jenis kelamin laki-laki lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan [14]. Namun, berbeda dengan penelitian di Blitar bahwa laki-laki maupun perempuan pernah menjadi kelompok dengan jumlah kasus demam berdarah tertinggi pada tahun yang berbeda [12].

Berdasarkan hal ini, dapat disimpulkan bahwa faktor status gizi, umur dan jenis kelamin berpotensi sebagai prediktor derajat infeksi dengue. Tetapi hasil penelitian sebelumnya yang tidak konsisten menjadikan ketiga faktor tersebut perlu dikaji lebih lanjut, terutama di Samarinda. Oleh karena itu, diperlukan suatu penelitian analitik mengenai hubungan status gizi, umur dan jenis kelamin dengan derajat infeksi dengue pada anak di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda.

2 Metode Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan desain *cross-sectional* yang dilakukan di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. Sampel pada penelitian ini adalah semua pasien anak (0-18 tahun) yang didiagnosis menderita infeksi virus dengue berdasarkan hasil klinis maupun laboratorium oleh Dokter Spesialis Anak di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda berdasarkan kriteria WHO atau PPK AWS yang menjalani rawat inap selama periode Januari-Desember 2019 serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan peneliti. Kriteria inklusi meliputi : (1) Pasien dengan data rekam medik yang lengkap dan sesuai keperluan penelitian yaitu umur, jenis

kelamin, status gizi, dan derajat infeksi dengue, (2) Pasien yang menjalani rawat inap hingga akhir pengobatan yang ditetapkan oleh Dokter Spesialis Anak berdasarkan kriteria WHO atau PPK AWS. Sedangkan kriteria eksklusi meliputi : (1) Pasien infeksi dengue dengan komorbid penyakit kategorik kronik seperti Diabetes Mellitus, Hipertensi, Asma, Gagal ginjal kronik, pengobatan steroid, atau NSAID. Kategorik penyakit kelainan kongenital seperti penyakit jantung bawaan, Hidrosefalus serta beberapa penyakit lainnya seperti ulkus peptikum dan penyakit hemolitik, (2) Pasien infeksi dengue dengan ko-infeksi seperti demam typhoid, malaria, leptospirosis, dan demam enterik.

Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *purposive sampling* yang diawali dengan mengambil data rekam medis pasien yang disesuaikan pada kriteria WHO atau PPK AWS, kriteria inklusi maupun eksklusi serta keparahan pasien selama masa pengobatan. Selanjutnya pasien yang memenuhi kriteria dikonsultasikan kepada Dokter Spesialis Anak untuk menentukan pasien yang layak dijadikan sebagai sampel. Total sampel yang didapatkan adalah 88 sampel.

Variabel status gizi merupakan tingkat keadaan gizi anak yang dihitung berdasarkan berat badan menurut tinggi badan (BB/TB). Umur merupakan usia kronologis dalam perhitungan bulan yang didapatkan dari tanggal lahir yang tercatat dalam rekam medis. Jenis kelamin merupakan bawaan sejak lahir yang didasarkan pada kondisi fisik biologis pria dan wanita yang tercatat dalam rekam medis. Analisis bivariat menggunakan uji statistik *Chi-square* untuk variabel umur dan jenis kelamin, sedangkan variabel status gizi menggunakan uji statistik *Fisher exact test*. Penelitian ini telah lulus uji kelayakan etik oleh komite etik penelitian kesehatan RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda.

3 Hasil dan Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dari 88 kasus infeksi dengue sebanyak 54 orang (61.4%) berada dalam kelompok umur >5 tahun. Selain itu, sebanyak 50 orang (56.8%) mempunyai jenis kelamin laki-laki dan 48 orang (54.5%) mengalami status gizi normal dan 47 orang (53.4%) menderita DBD.

Tabel 1. Karakteristik Umur, Jenis Kelamin, Status Gizi, Derajat Infeksi Dengue pada Anak dengan Infeksi Dengue

Variabel	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Umur		
≤ 5 tahun	34	38.6
> 5 tahun	54	61.4
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	50	56.8
Perempuan	38	43.2
Status Gizi		
Obesitas	12	13.6
Overweight	6	6.8
Normal	48	54.5
Gizi Kurang	16	18.2
Gizi Buruk	6	6.8
Derajat Infeksi Dengue		
DD	29	33.0
DBD	47	53.4
DSS	12	13.6

3.1 Hubungan Status Gizi dengan Derajat Infeksi Dengue

Analisis hubungan status gizi dengan derajat infeksi dengue menggunakan uji *Fisher's exact test* karena terdapat 2 sel memiliki nilai (*expected count*) kurang dari 5 yang melebihi 20% dari jumlah sel. Hasil uji statistika menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara status gizi dengan derajat infeksi dengue pada anak dengan nilai $p = 0.127$ ($p > 0.05$) (Tabel 2).

Tabel 2. Analisis Hubungan Status Gizi dengan Derajat Infeksi Dengue

Status Gizi	DD		DBD		DSS		Total		P-value
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Obesitas/Overweight	3	3.4	14	15.9	1	1.1	18	20.5	0.127
Normal	20	22.7	22	25.0	6	6.8	48	54.5	
Gizi Kurang/Gizi Buruk	6	6.8	11	12.5	5	5.7	22	25.0	
Total	29	33.0	47	53.4	12	13.6	88	100	

Berdasarkan hasil penelitian, status gizi normal mengalami kecenderungan untuk mengalami kejadian DBD (25.0%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Indonesia oleh Salsabila *et al.* yang menjelaskan bahwa secara keseluruhan status gizi tidak memiliki hubungan dengan kejadian DSS ($p = 0.490$) [15]. Penelitian meta-analisis yang dilakukan oleh Trang *et al.* juga mendapatkan hasil yang serupa yaitu tidak ada hubungan status gizi dengan kejadian dengue berdasarkan data penelitian yang sudah ada sehingga masih menjadi kontroversial [10].

Pada dasarnya, status gizi merupakan salah satu unsur penting dalam membentuk status kesehatan [16]. Status gizi merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi daya imunitas seseorang terhadap kekebalan tubuh dalam melawan infeksi. Status gizi berlebih (*overweight*) atau obesitas cenderung lebih rentan terhadap infeksi dengue berat [9]. Berbeda dengan status gizi kurang/buruk dan status gizi normal yang cenderung menjadi faktor protektif terhadap kejadian dengue berat [10].

Virus dengue memiliki materi genetik RNA [17]. Replikasi virus RNA dipengaruhi oleh

faktor *host*. Faktor *host* yang berperan adalah lipid dan asam lemak. Lipid berperan dalam replikasi virus dengan memfasilitasi pengikatan membran sel *host* dan merangsang aktivitas polimerase virus pada kompleks replikasi. *Fatty acid synthase* (FASN) merupakan enzim kunci yang terlibat dalam proses sintesis asam lemak. FASN diperlukan untuk replikasi RNA virus dengue dengan cara mengalihkan FASN ke dalam proses replikasi virus. Protein non-struktural (NS3) DENV berinteraksi dan mengaktifkan FASN untuk menghasilkan asam lemak yang digunakan untuk membangun atau merangsang aktivitas kompleks replikasi DENV [18]. Pada status gizi buruk/kurang dan gizi normal kadar lipid lebih rendah dibandingkan dengan gizi lebih. Sehingga, proses replikasi virus tidak adekuat. Hal inilah yang dapat menjelaskan bahwa pasien dengan status gizi buruk/kurang dan gizi normal cenderung tidak mengalami infeksi dengue yang berat.

Meskipun, status gizi normal merupakan faktor protektif terhadap kejadian dengue berat, ternyata pada penelitian ini persentase terbesar kejadian DBD berada pada status gizi normal (25.0%). Hasil ini menjelaskan bahwa

status gizi tidak sepenuhnya menggambarkan keseimbangan gizi yaitu komponen makronutrien dan mikronutrien. Komponen ini juga berperan dalam pembentukan sistem kekebalan tubuh. Makronutrien salah satunya protein diserap tubuh dalam bentuk asam amino. Asam amino yang berperan dalam sistem kekebalan tubuh yaitu arginin. Arginin mempengaruhi fungsi limfosit T, menstimulasi proliferasi sel-T, memperkuat fungsi makrofag dan sel NK serta membentuk *nitride oxide* yang bersifat sitotoksik terhadap antigen [19,20]. Mikronutrien seperti zink berperan penting bagi perkembangan imunitas selular terutama limfosit T dan mempertahankan aktivitas normal dari makrofag maupun sel NK [21]. Apabila komponen ini mengalami defisiensi akan berakibat terhadap penurunan sistem kekebalan tubuh [22]. Hal ini sesuai dengan

penelitian yang dilakukan oleh Ahmed *et al.* mengenai mikronutrien dan dengue, bahwa mikronutrien mampu memodulasi fungsi kekebalan tubuh dan dapat mempengaruhi risiko infeksi dengue serta onset terjadinya penyakit [21].

3.2 Hubungan Umur dengan Derajat Infeksi Dengue

Analisis hubungan umur dengan derajat infeksi dengue menggunakan uji *Chi-Square* karena banyaknya sel yang memiliki nilai (*expected count*) kurang dari 5 tidak melebihi 20% dari jumlah sel. Hasil uji statistika menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara umur dengan derajat infeksi dengue pada anak dengan nilai $p = 0.077$ ($p > 0.05$) (Tabel 3).

Tabel 3. Analisis Hubungan Umur dengan Derajat Infeksi Dengue

Umur	DD		DBD		DSS		Total		P-value
	n	%	n	%	n	%	n	%	
≤5	15	17.0	13	14.8	6	6.8	34	38.6	0.077
>5	14	15.9	34	38.6	6	6.8	54	61.4	
Total	29	33.0	47	53.4	12	13.6	88	100	

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Indonesia oleh Buntubatu *et al.* yang mendapatkan hasil bahwa tidak ada hubungan kelompok umur >5 tahun dengan kejadian DSS [9]. Begitu pula dengan Novitasari *et al.* yang menyebutkan bahwa tidak ada hubungan umur dengan derajat infeksi dengue pada anak [23]. Menurut, Novitasari *et al.* tidak semua anak dengan umur <5 tahun memiliki imunitas yang rendah. Apabila pembentukan antibodi spesifik (adaptif) terhadap antigen sudah sempurna maka tubuh akan memiliki imunitas yang tinggi melawan infeksi sehingga tidak sepenuhnya bergantung pada umur [23].

Hal ini dikaitkan dengan teori imunologi pada patogenesis DBD. Berdasarkan teori, respon imun selular yang berperan adalah sel limfosit T. Sel limfosit T diproduksi oleh sumsum tulang dan bermigrasi ke dalam timus dan menjalani serangkaian proses pematangan. Setelah matang, sel limfosit T ini akan meninggalkan timus namun belum berdiferensiasi (belum pernah terpajan dengan

antigen) sehingga disebut sebagai sel limfosit T naif [24]. Pada anak umur 0-5 tahun memiliki jumlah limfosit T yang lebih tinggi dibanding dengan anak umur >5 tahun dalam bentuk sel naif dan berperan penting pada patogenesis DBD [25,26]. Limfosit T naif memiliki reseptor disebut *Toll Cell Receptor* (TCR). Pembentukan kompleks antigen dengan TCR akan mengubah bentuk limfosit T naif menjadi subset sel T CD4+ naif, yang perlu diaktivasi secara penuh oleh ko-stimulator CD28, CTLA-4, CD80/CD86, dan B7.1/B7.2. Setelah teraktivasi penuh, sel T CD4+ naif akan diubah menjadi sel efektor Th1 dan Th2. Sel Th1 berperan dalam proses infeksi dengan memproduksi sitokin IFN- γ yang berperan dalam menginduksi sel lain yang tidak terinfeksi untuk memproduksi protein antivirus yang mencegah translasi mRNA virus di dalam sel T, sedangkan sel Th2 berperan dalam proses alergi [24]. Hal ini yang menjelaskan bahwa tidak semua anak dengan umur <5 tahun rentan mengalami infeksi yang lebih berat.

3.3 Hubungan Jenis Kelamin dengan Derajat Infeksi Dengue

Analisis hubungan jenis kelamin dengan derajat infeksi dengue menggunakan uji *Chi-Square* karena banyaknya sel yang memiliki nilai (*expected count*) kurang dari 5 tidak melebihi 20% dari jumlah sel. Hasil uji statistika menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan derajat infeksi dengue pada anak dengan nilai $p = 0.041$ ($p < 0.05$) (Tabel 4).

Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan di Indonesia oleh Fitriani, Salsabila *et al.* dan Edwin *et al.* bahwa jenis kelamin merupakan salah satu faktor risiko DBD baik dengan renjatan atau tanpa renjatan. Jenis kelamin juga mempengaruhi angka kematian penderita DBD [15,27,28]. Selain itu, penelitian yang dilakukan di Singapura dan Filiphina oleh Anker & Arima menemukan pada anak laki-laki usia 1-4 tahun cenderung mengalami kejadian dengue berat [29].

Tabel 4. Analisis Hubungan Jenis Kelamin dengan Derajat Infeksi Dengue

Jenis Kelamin	DD		DBD		DSS		Total		P-value
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Laki-Laki	12	13.6	28	31.8	10	11.4	50	56.8	0.041
Perempuan	17	19.3	19	21.6	2	2.3	38	43.2	
Total	29	33.0	47	53.4	12	13.6	88	100	

Pada penelitian ini sampel paling banyak ditemukan pada jenis kelamin laki-laki dengan kecenderungan menderita DBD (31.8%). Berdasarkan teori, angka morbiditas dan mortalitas lebih tinggi pada laki-laki daripada perempuan sepanjang hidupnya. Selama masa bayi dan anak-anak peningkatan kerentanan dan keparahan penyakit infeksi ditemukan lebih banyak pada laki-laki, karena terjadi penurunan respon imun humoral dan selular terhadap infeksi. Dengan bertambahnya umur tidak hanya sistem imunitas yang matang tetapi perbedaan jenis kelamin juga mendasari terbentuknya kekebalan di awal kehidupan. Sebelum hormon steroid seks mencapai puncaknya pada masa remaja, terdapat lonjakan hormon steroid seks yang terjadi secara bertahap semasa bayi yang disebut sebagai "*minipuberty*". Selain berperan dalam reproduksi dan diferensiasi seksual, hormon steroid seks juga mempengaruhi sistem imun. Secara khusus testosteron, progesteron dan estradiol memodulasi fungsi limfosit, sel dendritik dan makrofag dengan mengikat reseptor spesifik dan kemudian mengikat elemen respon hormon (HRE) di daerah promotor [30]. Testosteron telah terbukti memiliki efek immunosupresif karena mengurangi sekresi IFN- γ dan IL-4 oleh sel limfosit T serta aktivasi abnormal neutrofil

[30,31]. Hal ini yang menjelaskan bahwa laki-laki lebih berisiko tinggi mengalami infeksi.

4 Kesimpulan

Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara umur dan status gizi dengan derajat infeksi dengue pada anak. Terdapat hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan derajat infeksi dengue pada anak. Jenis kelamin laki-laki memiliki rasio lebih besar menderita DBD sebesar 31.8% sehingga faktor risiko jenis kelamin mungkin dapat digunakan sebagai prediktor awal dalam menentukan perjalanan klinis penyakit dengue pada anak.

5 Daftar Pustaka

- [1] WHO. (2012). *Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020*. Geneva: WHO Press.
- [2] Indrayani, Y. A., & Wahyudi, T. (2017). *Situasi Penyakit Demam Berdarah di Indonesia tahun 2017*. Jakarta: Infodatin : Pusat Data dan Informasi Kementerian dan Kesehatan RI.
- [3] WHO. (2011). *Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever*. New Delhi: World Health Organization.
- [4] Kemenkes RI. (2018). *Data dan Informasi Profil Kesehatan Indonesia*. Jakarta: Kemenkes RI.

- [5] Dinas Kesehatan Provinsi Kalimantan Timur . (2018). *Profil Kesehatan Tahun 2017*. Samarinda: Dinas Kesehatan Provinsi Kalimantan Timur.
- [6] Yulianto, A., Laksono, I. S., & Juffrie, M. (2016, Oktober). Faktor Prognosis Derajat Keparahan Infeksi Dengue. *Sari Pediatri*, 198-203.
- [7] Novrita, B., Mutahar, R., & Purnamasari, I. (2017). Analisis Faktor Risiko Kejadian Demam Berdarah Dengue di Wilayah Kerja Puskesmas Celikah Kabupaten Ogan Komering Ilir. *Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat*, 19-27.
- [8] Prasetya, D. I., Hadisaputro, S., Udji Sofro, M. A., Lukmono, D. T., & Martini. (2017). Faktor Karakteristik Klinis Host dan Sosiodemografik yang Berpengaruh Terhadap Kejadian Dengue Shock Syndrome. *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Komunitas*, 99-108.
- [9] Buntubatu, S., Arguni, E., Indrawanti, R., Laksono, I. S., & Prawirohartono, E. P. (2016). Status Nutrisi sebagai Faktor Risiko Sindrom Syok Dengue. *Sari Pediatri*, 226-232.
- [10] Trang, N. T., Long, N. P., Hue, T. T., Hung, L. P., Trung, T. D., Dinh, D. N., Hirayama, K. (2016). Association Between Nutritional Status and Dengue Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *BMC Infectious Disease*, 1-11.
- [11] Permatasari, D. Y., Ramaningrum, G., & Novitasari, A. (2015). Hubungan Status Gizi, Umur dan Jenis Kelamin dengan Derajat Infeksi Dengue pada Anak. *Jurnal Kedokteran Muhammadiyah*, 2, 24-28.
- [12] Suryani, E. T. (2018, Desember 31). Gambaran Kasus Demam Bedarah Dengue di Kota Blitar tahun 2015-2017. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 6, 260-267.
- [13] Vebriani, L., Wardana, Z., & Fridayenti, F. (2016, Februari). Karakteristik hematologi pasien demam berdarah dengue di bagian penyakit dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode 1 Januari-31 Desember 2013. *Jurnal Online Mahasiswa FK*, 3, 1-20.
- [14] Bhatia, R., Dash, A. P., & Sunyoto, T. (2013). Changing epidemiology of dengue in South-East Asia. *WHO South-East Asia Journal of Public Health*, 2(1), 23-27.
- [15] Salsabila, O., Shodikin, M. A., & Rachmawati, D. A. (2017). Analisis Faktor Risiko Terjadinya Sindrom Syok Dengue Pada Anak di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, 56-61.
- [16] Harjatmo, T. P., Par'i, H. M., & Wiyono, S. (2017). *Penilaian Status Gizi*. Jakarta: Kemenkes RI.
- [17] WHO. (2015). National Guidelines for Clinical Management of Dengue Fever. New Delhi: WHO Press.
- [18] Konan, K. V., & Sanchez-Felipe, L. (2015). Lipids and RNA virus replication. *HHS Public Access*, 1-16.
- [19] Gurnida, D. A. (2011). *Imunonutrisi*. Bandung: Pustaka Unpad.
- [20] Angraini, D. I., & Ayu, P. R. (2014). The Relationship Between Nutritional Status and Immunonutrition Intake with Immunity Status. *Jurnal Kedokteran Unila*, 158-165.
- [21] Ahmed, S., Finkelstein, J. L., Stewart, A. M., Kenneth, J., Polhemus, M. E., Endy, T. P., Mehta, S. (2014). Review Article: Micronutrients and Dengue. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1049-1056.
- [22] Candra, A. (2010). Demam Berdarah Dengue: Epidemiologi, Patogenesis, dan Faktor Risiko Penularan. *Aspirator*, 2, 110-119.
- [23] Novitasari, A., Ramaningrum, G., & P, D. Y. (2015). *Jurnal Universitas Muhammadiyah Semarang*, 1-7.
- [24] Baratawidjaja, K. G., & Rengganis, I. (2014). *Imunologi Dasar Edisi 11 (Cetakan ke-2)*. Jakarta: Badan Penerbit FKUI.
- [25] IDAI. (2015). *Buku Ajar Infeksi & Pediatri Tropis Edisi Kedua*. Jakarta: Badan Penerbit IDAI.
- [26] Zein, D. A. (2015). Demam Berdarah Dengue. *Jurnal Universitas Diponegoro*, 1-22
- [27] Fitriani, T. A. (2016). Karakteristik Pasien Demam Berdarah Dengue pada Anak di RSUD Indramayu pada tahun 2015. *JKKI Universitas Islam Indonesia*, 1-18.
- [28] Edwin, J., Budiarta, M. O., & Edward, K. (2019). Analisis Faktor Risiko Sindrom Syok Dengue pada Anak di Rumah Sakit Ibu Anak Bunda Aliyah Jakarta. *Sari Pediatri*, 109-114.
- [29] Anker, M., & Arima, Y. (2011). Male-female differences in the number of reported incident dengue fever cases in six Asian countries. *Western Pacific Surveillance and Response*, 1-7.
- [30] Muenchhoff, M., & Goulder, P. J. (2014). Sex Differences in Pediatric Infectious Diseases. *The Journal of Infectious Diseases*, 120-126
- [31] Giefing-Kroll, C., Berger, P., Lepperdinger, G., & Grubeck-Loebenstien, B. (2015). How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell*, 309-321. doi:10.1111/accel.12326