

Perbandingan Nilai Hematokrit dan Jumlah Trombosit antara Infeksi Dengue Primer dan Dengue Sekunder pada Anak di RSUP. Dr. M. Djamil

Febria Prima Utari¹, Efrida², Husnil Kadri³

Abstrak

Virus dengue terdiri dari empat serotipe DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN 4. Infeksi dengue primer adalah infeksi pertama kali oleh salah satu dari empat serotipe virus yang ditandai dengan trombositopenia dan hemokonsentrasi. Infeksi sekunder adalah infeksi kedua oleh serotipe virus yang berbeda dari infeksi sebelumnya ditandai juga dengan trombositopenia dan hemokonsentrasi. Tujuan penelitian ini adalah membandingkan nilai hematokrit dan jumlah trombosit antara infeksi dengue primer dan sekunder pada anak yang dirawat di RSUP. Dr. M. Djamil. Penelitian ini adalah penelitian retrospektif dengan pendekatan analitik komparatif tidak berpasangan yang dilakukan di Bagian Rekam Medik RSUP Dr. M. Djamil. Sampel dalam penelitian ini adalah data pasien DBD (Demam Berdarah Dengue) anak yang memenuhi kriteria inklusi berupa; usia < 18 tahun, mempunyai data umur, jenis kelamin, pemeriksaan nilai hematokrit, jumlah trombosit, dan serologis di rekam medik pasien. Sampel berjumlah 30 yang terdiri dari 15 sampel infeksi dengue primer dan 15 sampel infeksi dengue sekunder. Nilai hematokrit dan jumlah trombosit yang dijadikan data dalam penelitian ini adalah pemeriksaan hematokrit dan trombosit saat pasien masuk rumah sakit. Metode analisis perbandingan dilakukan dengan menggunakan uji t tidak berpasangan (*unpaired t-test*). Hasil penelitian ini menunjukkan nilai rerata hematokrit infeksi dengue primer 37%, lebih rendah dibandingkan dengue sekunder 42% dan terdapat perbedaan bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Jumlah rerata trombosit infeksi dengue primer 72.400 sel/mm³, lebih tinggi dibandingkan dengue sekunder 51.733 sel/mm³, tetapi tidak berbeda bermakna secara statistik ($p > 0,05$)

Kata kunci: hematokrit, trombosit, infeksi dengue primer, infeksi dengue sekunder, demam berdarah dengue

Abstract

Dengue consists of four virus serotypes DEN-1, DEN-2, DEN-3, and DEN 4. The primary dengue infection is the first time infection by one of four serotypes of the virus that is characterized by low platelet and high hematocrit. Secondary infection is a second infection by a different serotype of the virus from the first infection that also characterized by low platelet and high hematocrit. The objective of this study was to compare the value of hematocrit and platelet count between primary and secondary dengue infections in children in the RSUP. Dr. M. Djamil. This study is a retrospective study with unpaired comparative analytic approach. This research was conducted in medical record of RSUP. Dr. M. Djamil. The sample in this study are patients with DHF (dengue hemorrhagic fever) in children which have the inclusion criteria, there are children aged <18 years, who have data for age, sex, examination of the value of hematocrit, platelet count, and serologically in the patient record. Samples consist of 30, consisting of 15 samples of primary dengue infection and 15 samples of secondary dengue infection. Hematocrit and platelet counts were used as the data in this study is an examination of hematocrit and platelets on admission to hospital. Method of comparative analysis conducted by using unpaired t test. The results showed a mean hematocrit value of 37% of primary dengue infection, lower than secondary dengue infection 42% and there is a statistically significant difference ($p < 0.05$). Mean of platelet count of primary dengue infection 72 400 cells / mm³, higher than secondary dengue infection 51 733 cells / mm³, but no statistically significant difference ($p > 0.05$).

Keywords: hematocrit, platelet, primary dengue infection, secondary dengue infection, dengue hemorrhagic fever

Afiliasi penulis: 1. Prodi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang (FK Unand), 2. Bagian Patologi Klinik FK Unand/RSUP Dr. M. Djamil Padang, 3. Bagian Biokimia FK Unand/RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Korespondensi: Febria Prima Utari

Email: febriaprimautari93@gmail.com, Telp: 085263925697

PENDAHULUAN

Dengue adalah penyakit demam akut akibat infeksi virus dengue yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti*. Virus dengue terdiri dari empat serotipe (DEN 1-4), ditemukan di daerah tropis dan subtropis. Manifestasi klinik meliputi demam dengue, demam berdarah dengue dan sindrom syok dengue.¹

Demam Berdarah Dengue (DBD) sampai saat ini merupakan salah satu masalah kesehatan di dunia termasuk Indonesia. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan 50 juta infeksi dengue terjadi setiap tahunnya dan sekitar 2,5 miliar penduduk dunia tinggal di daerah endemik dengue. Lebih dari 100 negara di Afrika, Amerika, Mediterania Timur, Asia Tenggara, dan Pasifik Barat merupakan endemik demam dengue dan demam berdarah dengue. Asia menempati urutan pertama dalam jumlah kasus DBD setiap tahunnya.²

Sejak tahun 1968 sampai 2009, WHO mencatat Indonesia dengan kasus DBD tertinggi di Asia Tenggara. Demam berdarah dengue pertama kali ditemukan di Surabaya tahun 1968. Setiap tahun selalu terjadi Kejadian Luar Biasa (KLB) di beberapa provinsi di Indonesia. Pada tahun 2004 DBD telah menyebar di 326 kabupaten/kota dengan jumlah 79.462 kasus, selanjutnya tahun 2006 sebanyak 114.656 kasus dengan *Case Fatality Rate* (CFR) sebesar 1,04% dan 156.086 kasus pada tahun 2010 dengan CFR 0,87%. Pada tahun 2011 terdapat 65.725 kasus dan 90.245 kasus pada tahun 2012.³

Etiologi demam dengue adalah virus dengue yang termasuk famili *Flaviridae* dan genus *Flavivirus*, terdiri dari 4 serotipe yaitu Den-1, Den-2, Den-3, dan Den-4. Virus dengue ditularkan oleh nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* yang telah terinfeksi.⁴

Berdasarkan pemeriksaan serologis, infeksi dengue terdiri dari primer dan sekunder. Infeksi pertama dengan serotipe tertentu merangsang pembentukan antibodi netralisasi yang akan dapat

menghancurkan virus, sehingga sebagian besar kasus dengue primer bersifat asimtomatik.⁵ Dalam penelitian Budhy (2008) jumlah infeksi primer 9,20% dan infeksi sekunder 61,49% dari 174 sampel.⁶ Pasien dengue primer dapat berkembang menjadi DBD disebabkan oleh virulensi virus yang tinggi dan terdapat antibodi anti *non-struktural* (NS1) yang bereaksi silang dengan trombosit dan endotel. Hal ini mengakibatkan terjadinya trombositopenia dan disfungsi endotel pada dengue primer⁷

Hipotesis *antibody dependent enhancement* (ADE) menjelaskan terjadinya infeksi dengue sekunder. Teori ini menyatakan bahwa *cross-reactive antibodies* terjadi karena antibodi untuk serotipe sebelumnya, bereaksi dengan virus serotipe baru yang tidak dapat dinetralisasi. Kompleks virus-antibodi ini akan berikatan dengan reseptor Fcy pada permukaan sel makrofag dan dendrit, sehingga memudahkan virus untuk masuk dan melakukan replikasi. Jumlah makrofag yang terinfeksi virus bertambah banyak. Makrofag sebagai *antigen presenting cell* (APC) mempresentasikan peptida ke sel T helper melalui MHC kelas II atau ke sel T sitotoksik melalui MHC kelas I. Sel T helper memproduksi sitokin seperti IFN- γ , IL-2, TNF β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13. Makrofag yang terinfeksi juga menghasilkan TNF α , IL-1 β . Kaskade komplemen diaktivasi oleh kompleks virus-antibodi dengan mengeluarkan C3a dan C5a. Sitokin-sitokin tersebut dan komplemen meningkatkan permeabilitas kapiler, sehingga terjadi hemokonsentrasi atau peningkatan hematokrit akibat dari kebocoran plasma. Hal inilah yang menyebabkan manifestasi klinis yang lebih berat pada infeksi dengue sekunder.⁷

Pada DBD primer dan sekunder terjadi penurunan jumlah trombosit. Mekanismenya meliputi penurunan produksi trombosit di sumsum tulang, peningkatan pemakaian trombosit dan peningkatan kerusakan trombosit di perifer. Penurunan jumlah trombosit biasanya mendahului terjadinya kebocoran plasma.⁸

Diagnosis dini dan pemantauan yang cermat baik klinis maupun laboratoris sangat menentukan keberhasilan dalam penanganan kasus DBD.⁹ Gambaran khas hasil laboratorium adalah peningkatan

hematokrit (meningkat 20% atau nilai hematokrit lebih dari 3,5 kali nilai Hb) disertai penurunan trombosit < 100.000 sel/mm³. Perubahan ini biasanya terjadi pada hari ke-3 dan ke-5 panas.¹⁰

Dalam penelitian Pusparini 2004 didapatkan bahwa jumlah trombosit berbeda bermakna, tetapi nilai hematokrit tidak berbeda bermakna antara dengue primer dan sekunder.¹¹ Penelitian Khurram *et al.* (2014) jumlah trombosit pasien dengue sekunder lebih rendah dibandingkan pasien dengue primer.¹² Manifestasi klinik dengue sekunder lebih berat dibandingkan dengan dengue primer. Diagnosis infeksi dengue ditegakkan berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan laboratorium

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif dengan pendekatan analitik komperatif tidak berpasangan untuk mengetahui perbandingan nilai hematokrit dan jumlah trombosit antara infeksi dengue primer dan sekunder pada anak di RSUP. Dr. M.Djamil periode Januari 2012 sampai dengan Desember tahun 2014. Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien DBD anak yang tercatat di rekam medik RSUP. Dr. M. Djamil. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien anak dengan usia < 18 tahun yang memiliki identitas dan pemeriksaan labor lengkap berupa pemeriksaan hematokrit, trombosit, dan serologis. Data ini dianalisis dengan menggunakan uji t tidak berpasangan. Hipotesis diterima jika nilai $p < 0,05$.

HASIL

Hasil pengambilan data di bagian rekam medik RSUP. Dr. M. Djamil periode Januari 2012 – Desember tahun 2014 didapatkan jumlah sampel infeksi dengue primer 15 orang dan infeksi dengue sekunder 15 orang.

Tabel 1. Karakteristik sampel

Variabel	Dengue Primer	Dengue Sekunder	p
Jumlah pasien	15	15	
Usia dalam tahun (rerata±SD)	4,83±4,3	7,66±3,55	>0,05
Jenis Kelamin			>0,05
Laki-laki (n, %)	(6) 20	(6) 20	
Perempuan(n, %)	(9) 30	(9) 30	

Pada Tabel 1 terlihat bahwa usia dan jenis kelamin tidak berbeda bermakna antara infeksi dengue primer dan sekunder ($p > 0,05$). Secara keseluruhan terdapat 12 laki-laki dan 18 perempuan.

Tabel 2. Perbedaan nilai hematokrit dan jumlah trombosit antara infeksi dengue primer dan sekunder

Variabel	Dengue Primer (15) Rerata ±SD	Dengue Sekunder (15) Rerata±SD	p
Hematokrit (%)	37±5	42±3	0,004
Trombosit (sel/mm ³)	72.400±37.760	51.733±26.472	0,094

Berdasarkan Tabel 2 diatas terlihat nilai rerata hematokrit pada infeksi dengue primer lebih rendah dibandingkan dengue sekunder dan terdapat perbedaan bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Jumlah rerata trombosit pada infeksi dengue primer lebih tinggi dibandingkan dengue sekunder, tetapi tidak berbeda bermakna secara statistik ($p > 0,05$).

PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini didapatkan 15 sampel infeksi dengue sekunder yang memenuhi kriteria inklusi. Penelitian Budhy (2008) dari 174 sampel penderita DBD, 61,49% adalah infeksi dengue sekunder dan 9,20% infeksi dengue primer.⁶ Dalam

penelitian Istanti (2009) dari 51 sampel penderita DBD, 96,1% adalah infeksi dengue sekunder dan 3,9% infeksi dengue primer.¹³

Rerata usia pasien infeksi dengue primer 4,83 tahun sedangkan infeksi dengue sekunder 7,66 tahun. Usia terendah 6 bulan dan tertinggi 16 tahun. Usia rerata pada sampel secara statistik tidak berbeda bermakna antara penderita dengue primer dan sekunder. Dalam penelitian Mayetti (2010) pasien DBD anak terbanyak pada usia 5-10 tahun. Dalam penelitian terdahulu, jumlah penderita infeksi virus dengue terbanyak terdapat pada kelompok usia 14-24 tahun.¹⁴ Jenis kelamin pada sampel penelitian ini secara statistik tidak berbeda antara infeksi dengue primer dan sekunder. Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin didapatkan 40% laki-laki dan 60% perempuan. Dalam penelitian Mayetti (2010) dari 259 pasien DBD, 47,49% laki-laki dan 52,51% perempuan.¹⁵

Hematokrit adalah persentase eritrosit di dalam plasma. Nilai rerata hematokrit dalam penelitian ini yaitu infeksi dengue primer 37%, lebih rendah dibandingkan dengue sekunder 42% dan terdapat perbedaan bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Data yang diambil dalam penelitian ini adalah nilai hematokrit saat pasien masuk rumah sakit, sehingga belum ada pemberian cairan dari luar yang dapat memengaruhi nilai hematokrit.

Pada infeksi dengue sekunder, terbentuk kompleks antigen antibodi yang memudahkan virus menginfeksi makrofag, sehingga jumlah makrofag yang terinfeksi meningkat. Hal ini akan mengaktifkan sel T untuk menghasilkan lebih banyak sitokin yang memengaruhi permeabilitas kapiler, sehingga nilai hematokrit pada infeksi dengue sekunder lebih tinggi dari primer.⁷

Penelitian ini sesuai dengan Pancharoen *et al.* (2001) bahwa nilai rerata hematokrit infeksi dengue primer 40,5%, lebih rendah dibandingkan dengue sekunder 44,8% dan berbeda bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Sampel dalam penelitian tersebut adalah 996 penderita DD, DBD, dan DSS primer dan sekunder usia 0-15 tahun dalam waktu 7 tahun di RS Chulalongkorn Thailand. Data yang diambil dalam penelitian tersebut adalah nilai hematokrit tertinggi selama perawatan.¹⁶

Rerata hematokrit pada penelitian ini sesuai dengan penelitian Pusparini (2004) nilai rerata hematokrit pada dengue primer 40,73%, lebih rendah dibandingkan dengue sekunder 40,96%, tetapi tidak berbeda bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Sampel dalam penelitian tersebut yaitu 154 penderita DBD primer dan sekunder usia anak dan dewasa dalam waktu 1 tahun di RS Atmajaya. Data yang diambil dalam penelitian tersebut adalah pemeriksaan nilai hematokrit pada hari ke-4 demam.¹¹

Nilai hematokrit dapat dipengaruhi oleh pemberian cairan, waktu pemeriksaan nilai hematokrit, perdarahan, dan usia. Pada DBD terjadi hemokonsentrasi akibat kebocoran plasma, sehingga pemberian cairan akan menurunkan hemokonsentrasi yang mengakibatkan penurunan nilai hematokrit.¹⁷ Peningkatan permeabilitas kapiler biasanya terjadi pada fase kritis yaitu sekitar hari ke 3-7 demam. Peningkatan kebocoran plasma secara signifikan terjadi selama 24-48 jam. Setelah berhasil melewati fase kritis, maka pasien akan memasuki fase penyembuhan, pada fase ini akan terjadi penyerapan cairan kembali dari ekstrasvaskuler ke intravaskuler dalam 48-72 jam. Waktu pengambilan darah untuk pemeriksaan hematokrit memengaruhi nilai hematokrit.² Pada kasus berat disertai perdarahan, umumnya nilai hematokrit tidak meningkat, bahkan dapat menurun.¹⁸

Nilai hematokrit dipengaruhi oleh usia. Anak memiliki nilai hematokrit yang lebih rendah dari dewasa. Dalam penelitian Amelia (2015) rerata hematokrit anak dengan DBD derajat 2 yaitu 37,85% dan 40,63% pada dewasa.¹⁹

Hasil penelitian ini bertolak belakang dengan penelitian penelitian Khurram *et al.* (2014) nilai rerata hematokrit pada infeksi dengue primer 41,1%, lebih tinggi dibandingkan dengue sekunder 40,4%, tetapi tidak berbeda bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Sampel dalam penelitian tersebut adalah 234 penderita DBD dan SSD primer dan sekunder, usia anak dan dewasa dalam waktu 1 tahun di RS Holy Family Pakistan. Data yang diambil dalam penelitian tersebut adalah nilai hematokrit saat pasien masuk rumah sakit.¹²

Virulensi virus berperan dalam manifestasi klinik infeksi dengue. Setiap serotipe virus dengue

mempunyai variasi genetik yang dapat menyebabkan gejala penyakit demam dengue, demam berdarah dengue, dan sindrom syok dengue (SSD). Dalam penelitian Andriyoko (2012) pasien terinfeksi virus DEN-1 mempunyai peningkatan rerata hematokrit tertinggi (20,1%) dibandingkan serotipe lainnya.²⁰

Rerata trombosit dalam studi ini yaitu infeksi dengue primer 72.400 sel/mm³, lebih tinggi dibandingkan dengue sekunder 51.733 sel/mm³, tetapi tidak berbeda bermakna secara statistik ($p>0,05$). Hal ini sesuai dengan penelitian Pancharoen *et al.* (2001) jumlah rerata trombosit pada infeksi dengue primer 118.600 sel/mm³, lebih tinggi dibandingkan dengue sekunder 105.500 sel/mm³, tetapi tidak berbeda bermakna secara statistik ($p>0,05$). Sampel dalam penelitian tersebut adalah 996 penderita DD dan DBD primer dan sekunder usia 0-15 tahun dalam waktu 7 tahun di RS Chulalongkorn Thailand. Data yang diambil dalam penelitian tersebut adalah pemeriksaan jumlah trombosit terendah selama perawatan.¹⁶

Jumlah rerata trombosit pada penelitian ini sesuai dengan Pusparini (2004) yaitu jumlah rerata trombosit pada infeksi dengue primer 83.720 sel/mm³, lebih tinggi dibandingkan dengue sekunder 62.240 sel/mm² dan berbeda bermakna secara statistik ($p<0,05$). Sampel dalam penelitian tersebut yaitu 154 penderita DBD primer dan sekunder usia anak dan dewasa dalam waktu 1 tahun di RS Atmajaya. Data yang diambil adalah pemeriksaan jumlah trombosit pada hari ke 4 demam.¹¹

Rerata trombosit pada penelitian ini sesuai dengan Khurram *et al* (2014) jumlah rerata trombosit pada infeksi dengue primer 54.813 sel/mm³, lebih tinggi dibandingkan dengue sekunder 37.286 sel/mm³ dan berbeda bermakna secara statistik ($p<0,05$). Sampel dalam penelitian tersebut adalah 234 penderita DBD dan SSD primer dan sekunder, usia anak dan dewasa dalam waktu 1 tahun di RS Holy Family Pakistan. Data yang diambil dalam penelitian tersebut adalah pemeriksaan jumlah trombosit saat pasien masuk rumah sakit.¹²

Perbedaan rerata jumlah trombosit dapat dipengaruhi oleh derajat DBD. Dalam penelitian Hartoyo (2008) jumlah trombosit pasien SSD jauh lebih rendah dibandingkan DD dan DBD.²¹ Dalam

penelitian Syumarta (2014) jumlah trombosit berhubungan dengan dengan derajat klinis DBD, semakin rendah trombosit semakin berat derajat klinisnya.²²

Waktu pengambilan sampel untuk pemeriksaan jumlah trombosit dapat mempengaruhi jumlah trombosit. Jumlah trombosit biasanya masih normal dalam 3 hari pertama demam. Trombositopenia mulai tampak pada beberapa hari setelah panas dan mencapai titik terendah pada fase kritis.¹⁸

Hasil penelitian ini bertolak belakang dengan penelitian Kidwai *et al.* (2014) jumlah rerata trombosit pada infeksi dengue primer 28.000 sel/mm³, lebih rendah dibandingkan pada infeksi dengue sekunder 31.000 sel/mm³. Sampel dalam penelitian tersebut adalah 138 penderita DD dan DBD primer dan sekunder usia ≥ 13 dengan jumlah trombosit $<50.000/\text{mm}^3$ tahun dalam waktu 7 bulan di RS Abbasi Shaheed Karachi.²³ Hal ini kemungkinan disebabkan oleh virulensi virus yang tinggi yang menyebabkan manifestasi yang lebih berat pada infeksi primer.

SIMPULAN

Rerata nilai hematokrit infeksi dengue primer lebih rendah dibandingkan dengue sekunder dan terdapat perbedaan bermakna secara statistik antara dua kelompok tersebut

Rerata jumlah trombosit infeksi dengue primer lebih tinggi dibandingkan dengue sekunder dan tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik antara dua kelompok tersebut

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada Direktur dan staf bagian rekam medik RSUP. Dr. M. Djamil yang telah membantu dalam menyelesaikan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Back AT, Lundkvist. Dengue viruses-an overview. Article infection ecology and epidemiology. Sweden: 2013.hlm.1-21.
2. World Health Organization (WHO). Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. Geneva: WHO; 2009.

3. Departemen kesehatan RI, 2013. Profil kesehatan indonesia. 2013. Tersedia dari: <http://www.depkes.go.id>
4. Kurane I. Dengue hemorrhagic fever with special emphasis on immunopathogenesis. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious disease*. 2007;30:329-40.
5. Martina BEE, Koraka P, Osterhaus ADME. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *American Society for microbiology*. 2009;22(4):564-81.
6. Budhy S. Profil serologis infeksi primer dan sekunder virus dengue dari berbagai daerah di jawa timur (tesis). Surabaya: Universitas Airlangga; 2008.
7. Lei HY, Huang KJ, Lin YS, Yeh TM, Liu HS, Liu CC. Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *American Journal of infectious disease*. 2008;4(1):1-9.
8. Saito M, Oishi K, Inoue S, Dimaano EM, Alera MTP, Robles AMP, *et al*. Association of increased platelet-associated immunoglobulins with thrombocytopenia and the severity of disease in secondary dengue virus infections. *Clin Exp Immunol*. 2004;138:299-303.
9. Sumakto, Santoso NB, Nugroho S, Kawurjan SL. Risiko kenaikan hematokri terhadap terjadinya renjatan pada kasus demam berdarah dengue. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2004;20(2):62-5.
10. Irwadi D, Arif M, Hardjoeno. Features of IgM-IgG rapid serological test and routine hematology analysis of DHF patients. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 2007;13(2):45-8.
11. Pusparini. Kadar hematokrit dan trombosit sebagai indikator diagnosis infeksi dengue primer dan sekunder. *Jurnal Kedokteran Trisakti*. 2004;24(2): 51-6.
12. Khurram M, Qayyum W, Hassan SJU, Mumtaz S, Bushra HT, Umar M. Dengue hemorrhagic fever: comparison of patients with primary and secondary infection. 2014. *Journal of infection and public health*. Elsevier. 2014;7:489-95.
13. Istanti Y. Korelasi kadar transforming growth factor beta 1 plasma, plasminogen activator inhibitor 1 dan manifestasi perdarahan pada demam berdarah dengue (tesis). Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2009.
14. Andriyoko B, Parwati I, Tjandrawati A, Lismayanti L. Penentuan serotipe virus dengue dan gambaran manifestasi klinis serta hematologi rutin pada infeksi virus dengue. *MKB*. 2012;44(4):253-60.
15. Mayetti. Hubungan gambaran klinis dan laboratorium sebagai faktor risiko syok pada demam berdarah dengue. *Sari Pediatri*. 2010.11(5): 367-72.
16. Pancharoen C, Mekmullica J, Thisyakorn U. Primary dengue infection: what are clinical distinction from secondary infection? *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001;32(3):476-80
17. Chen K, Pohan HTP, Sinto R. Diagnosis dan terapi cairan pada demam berdarah dengue. *Jurnal Medicinus*. 2009.22(1)
18. Rena NMRA, Utama S, Parwati T. Kelainan hematologi pada demam berdarah dengue. *Jurnal Penyakit Dalam*. 2009;10(3):218-25.
19. Amelia R. Peran protein mannose binding lectin (MBL) terhadap penyakit demam berdarah dengue derajat 2 (tesis). Surabaya: Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga; 2015.
20. Andriyoko B, Parwati I, Tjandrawati A, Lismayanti L. Penentuan serotipe virus dengue dan gambaran manifestasi klinis serta hematologi rutin pada infeksi virus dengue. *MKB*. 2012; 44(4):253-60.
21. Hartoyo E. Spektrum klinis demam berdarah dengue pada anak. *Sari Pediatri*. 2008;10(3):145-50.
22. Syumarta Y. Hubungan jumlah trombosit, hematokrit, dan hemoglobin dengan derajat klinik demam berdarah dengue pada pasien dewasa di RSUP. M.Djamil Padang (skripsi). Padang: Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 2014.
23. Kidwai AA, Riaz SU, Aatif S, Paracha S. Spontaneous platelet recovery time in primary and secondary dengue infection in a tertiary care hospital. 2014. *J Pak Med Assac*.64(2):4.