



**Hubungan Gejala Klinis (Demam, Pusing/Sakit Kepala, Nyeri Otot/ Sendi, Muntah, Perdarahan gusi) dengan Derajat Keparahan Infeksi Dengue**

***The Association Between Clinical Symptoms (Fever, headache, vomiting, bleeding gums) with Severity Degree of Dengue Infection***

**<sup>1</sup>Risma Nurlim, <sup>2</sup>Ruris Haristiani**

<sup>1</sup>Tadris Biologi, Faculty of Tarbiyah and Teacher Training, UIN Kiai Haji Achmad Siddiq Jember

<sup>2</sup>Faculty of Nursing Jember University, Indonesia

Email correspondent: nurlim.isma@gmail.com

**ABSTRACT**

**Introduction:** The progression of dengue hemorrhagic infection varies on everyone. Assessing the severity of dengue degree as early as possible determine the patients prognosis and is required for adequate management, preventing shock and further bleeding. Clinical symptoms can be monitored and different in each degree of dengue so that it is can be used for vigilance and monitoring of dengue patients. **Objectives:** To determine the association between clinical symptoms with severity degree of dengue hemorrhagic fever. **Method:** This research was an analytic observational study with prospective cohort design at RSUD Sleman and RSUD Panembahan Senopati Bantul, DIY. Subject of the research was determined from medical records and anamnesis using questionnaire on the first day of hospital admission and following during treatment. Statistical analysis was used bivariate analysis following by multivariate analysis on variables that have  $p < 0,05$  with  $CI = 95\%$ . **Result:** Seventy-two patient were included in this study consisting of 46 severe dengue patients and 26 mild dengue patients. Severe dengue was most commonly experienced by the age of 19-65 years and male gender. The average of fever length is 4 days and hospitalization length are 6 days. Clinical symptom fever, headache, myalgia, arthralgia, petechiae, nose bleeding and bleeding gum are not significant with dengue degrees while vomiting ( $OR = 16,434$ ), were an association with dengue degrees. **Conclusion:** There is an association between clinical symptoms vomiting with dengue degree.

**Keywords**

*Clinical symptoms, dengue degrees.*

## Pendahuluan

Demam dengue (DD) dan demam berdarah dengue (DBD) merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus dengue ditularkan dari seseorang kepada orang lain melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti*. Indonesia merupakan salah satu negara endemik transmisi virus demam berdarah dan demam berdarah dengue merupakan 10 besar penyebab perawatan di rumah sakit dan kematian anak-anak<sup>2</sup>.

Demam berdarah dengue banyak terjadi di musim pancaroba, khususnya bulan Januari di awal tahun. Oleh karena itu, masyarakat perlu mengetahui penyebab penyakit DBD, mengenali tanda dan gejalanya, sehingga mampu mencegah dan menanggulangi dengan baik. Infeksi dengue ini dapat asimtomatis maupun simtomatis, seperti demam yang *undifferentiated*, demam dengue atau demam berdarah dengue atau bahkan dapat menjadi *sindrom syok dengue* (SSD). DBD memiliki gejala klinis yang ditandai dengan demam mendadak 2 sampai dengan 7 hari tanpa penyebab yang jelas, lemah/lesu, gelisah, nyeri ulu hati, disertai manifestasi adanya kebocoran plasma, perdarahan dikulit berupa bintik perdarahan (*petechiae*), lebam (*echymosis*) atau ruam (*purpura*), hasil laboratorium yang menunjukkan adanya lekopenia, hematokrit, trombositopenia, serta hemokonsentrasi. Kadang mimisan, berak darah, muntah darah, kesadaran menurun atau renjatan (syok). Manifestasi klinis dari demam dengue mirip dengan demam berdarah dengue tetapi tidak disertai kebocoran plasma, sedangkan pada *sindrom syok dengue* (SSD) gejala klinis yang terjadi sangat berat sehingga terjadi syok<sup>3,4</sup>.

Progresivitas infeksi demam berdarah dengue pada setiap orang bervariasi. Pasien dengan gejala klinis yang ringan pada awalnya dapat berkembang dengan cepat menjadi lebih parah bahkan hingga berujung kematian. Masing-masing derajat keparahan demam berdarah dengue memberikan suatu gejala klinis yang dapat kita pantau selama terapi. Diagnosis sedini mungkin serta penilaian yang tepat

terhadap stadium merupakan faktor yang sangat penting untuk menentukan prognosis penderita<sup>5</sup>.

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan gejala klinis demam, pusing/sakit kepala, nyeri otot/sendi, muntah, perdarahan gusi) dengan derajat keparahan infeksi dengue.

## Metode Penelitian

Artikel ini ditulis dengan menggunakan metode observasional analitik dengan desain kohort prospektif, pengambilan sampel dilakukan dengan melihat rekam medis, anamnesis dilakukan dengan menggunakan kuisisioner pada hari pertama pasien masuk rumah sakit dan diikuti selama perawatan hingga dilakukan penetapan diagnosis dengue ringan dan dengue berat oleh dokter penanggung jawab pasien.

Penelitian ini dilakukan pada bulan Mei sampai Oktober 2017 di RSUD Sleman dan RSUD Panembahan Senopati Bantul, Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY).

## Hasil Penelitian

Subjek penelitian ini sebanyak 72 pasien yang terdiri dari 46 pasien dengue berat dan 26 pasien dengue ringan, dengan karakteristik pasien tergambar pada tabel 1. Gejala klinis yang diamati terdiri dari mual/muntah, sakit kepala, nyeri sendi/nyeri otot, perdarahan (petekie dan perdarahan gusi).

**Tabel. 1 Karakteristik subjek penelitian**

Parameter	Derajat dengue	
	Dengue berat (n=46)	Dengue ringan (n=26)
Karakteristik pasien, n (%)		
Usia, tahun (Rerata ± SD)		
• 0-18 tahun	22 (47,82)	18 (69,23)
• 19-65 tahun	24 (52,18)	8 (30,77)
Jenis Kelamin, n (%)		
• Laki-laki	32 (69,56)	14 (53,84)
• Perempuan	14 (30,44)	12 (46,16)

Lama perawatan di rumah sakit, hari (Rerata±SD)	6,8±0,9	6,1±0,9
• 3-5 hari	4 (8,69)	7 (26,92)
• 6-8 hari	42 (91,31)	19 (73,08)

Berdasarkan karakteristik subjek, Demam berdarah dengue dengan derajat berat lebih banyak ditemukan pada usia 19-65 tahun (52,18%) dan jenis kelamin laki-laki (69,56%). Rerata lama perawatan pada dengue berat adalah 6,8±0,9 hari. Hasil analisis bivariat gejala klinis dengan derajat dengue tertera pada tabel 2.

**Tabel. 2 Hubungan gejala klinis dengan derajat demam berdarah dengue**

Parameter	Derajat Dengue		RR	p
	Dengue berat (n= 46)	Dengue ringan (n= 26)		
<b>a. Gejala klinis, n (%)</b>				
• Sakit kepala*	46 (100)	24 (100)	-	-
• Lama hari sakit kepala (rerata±SD)	3,59±0,75	3,71±0,75	-	-
• Muntah	42 (73,7)	15 (26,3)	2,763	0,001**
• Lama hari muntah (rerata±SD)	2,83±1,68	2,00±1,22	-	-
• Nyeri Otot*	46 (100)	24 (100)	-	-
• Nyeri Sendi*	46 (100)	24 (100)	-	-
• Petekie	34 (60,7)	22 (20,2)	1,235	0,294
• Perdarahan gusi	9 (88,9)	1 (11,1)	1,508	0,083
• Hari demam terjadinya perdarahan gusi (rerata±SD)	4,25±1,83	4,00±0,00	-	-

Hasil analisis bivariat menunjukkan dari 72 pasien dengue pada penelitian ini, 34 pasien dengue berat (73,9%) mengalami lama demam ≤ 4 hari dan 12 pasien dengue berat (26,1%) mengalami lama demam > 4 hari. Dari 46 pasien dengue berat semua pasien mengalami

pusing/sakit kepala (100%) sedangkan pada dengue ringan 24 pasien (100%) mengalami pusing/sakit kepala dan 2 diantaranya tidak dapat menjawab anamnesis karena usia 7 dan 10 bulan. Gejala klinis nyeri sendi, nyeri otot dan manifestasi perdarahan (petekie dan perdarahan gusi) didapatkan pada dengue ringan maupun dengue berat dengan proporsi yang tidak jauh berbeda. Muntah ≥1x lebih banyak ditemukan pada dengue berat yaitu 42 orang (73,7%) dibandingkan dengue ringan 15 orang (26,3%).

Dari hasil uji statistik pada tabel 2 diperoleh data bahwa gejala klinis demam, pusing, nyeri perut, nyeri otot, nyeri sendi, petekie dan perdarahan gusi tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan derajat dengue ( $p>0,05$ ), sedangkan gejala klinis muntah ≥1x menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dengan derajat demam berdarah dengue.

Analisis multivariat menggunakan regresi logistik. Variabel yang dilanjutkan untuk dianalisis multivariat adalah variabel analisis bivariat yakni muntah ≥1x, perdarahan gusi, seperti dijelaskan pada tabel 3 dibawah ini :

**Tabel 3. Analisis multivariat hubungan muntah, perdarahan gusi, dengan derajat demam berdarah dengue**

Karakteristik	P	OR	CI 95%
Muntah ≥1x	0,003**	16,434	2,657-101,660
Perdarahan gusi	0,126	8,028	0,556-115,837

\*\* =  $p<0,05$

Hasil analisis multivariat menunjukkan 4 variabel yang memiliki hubungan bermakna dengan derajat demam berdarah dengue adalah muntah ≥1x , perdarahan gusi, penurunan trombosit ≤100.000mm<sup>3</sup> dan peningkatan nilai hematokrit ≥15%. Berdasarkan analisis analitik dalam analisis multivariat didapatkan nilai OR cukup baik dengan rentang CI yang tidak terlalu lebar. Diantara keempat variabel tersebut yang paling dominan yang berhubungan dengan derajat dengue adalah subjek gejala klinis muntah dengan nilai  $p<0,05$  (0,003); OR 16,434; (95% CI: 2,657-101,660).

## Pembahasan

Pada penelitian ini, derajat dengue berat lebih banyak ditemukan pada usia 19-65 tahun dan jenis kelamin laki-laki. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian Wahyuni<sup>6</sup> di Makassar sebanyak 205 pasien dengue berat dengan usia >19-49 tahun sebanyak 111 orang (54,1%) jenis kelamin laki-laki sedangkan jenis kelamin perempuan sebanyak 94 orang (45,9%). Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Arhabin dan Az-zahra<sup>7</sup> yang menunjukkan bahwa DBD yang tertinggi pada jenis kelamin laki-laki sebanyak 72 orang (55,0%) sedangkan pada jenis kelamin perempuan sebanyak 59 orang (45,0%). Hal ini disebabkan karena laki-laki lebih banyak beraktifitas diluar rumah sehingga lebih rentan terkena gigitan nyamuk *Aedes aegypti* yang juga lebih aktif dua jam setelah matahari terbit dan beberapa jam sebelum matahari tenggelam<sup>8,9,10</sup>. Hasil berbeda didapatkan oleh Nopianto<sup>11</sup> di Semarang dari 122 pasien DBD, jenis kelamin perempuan lebih banyak daripada jenis kelamin laki-laki, yaitu 71 orang (58,2%) pasien perempuan dan 51 orang (41,8%) pasien laki-laki. Lama demam 2-4 hari (73,91%) dan total lama perawatan yaitu 6-8 hari (91,31%).

Berdasarkan hasil analisis statistik diperoleh data bahwa gejala klinis demam, pusing, nyeri perut, nyeri otot, nyeri sendi, petekie dan perdarahan gusi tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan derajat dengue ( $p > 0,05$ ), sedangkan gejala klinis muntah  $\geq 1x$  menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dengan derajat demam berdarah dengue.

Pada penelitian ini semua pasien demam berdarah dengue baik derajat ringan maupun derajat berat mengalami demam. Hasil analisis statistik menggunakan uji *Chi-Square* menunjukkan demam tidak mempunyai perbedaan signifikan dengan derajat dengue. Semua pasien demam berdarah mengalami gejala klinis demam. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian serupa yang dilakukan oleh Livina *et al.*,<sup>13</sup> di Sulawesi Utara yang menyatakan bahwa dari 77 pasien yang

mengalami dengue ringan dan dengue berat, 100% pasien menunjukkan gejala klinis demam. Hasil serupa juga didapatkan oleh Narayanan *et al.*,<sup>14</sup> yang menyatakan bahwa dari 58 pasien anak dengue, semua mengalami demam, dari jumlah tersebut 13 pasien mengalami dengue berat dan 45 pasien mengalami dengue ringan. Hasil ini juga diperkuat oleh penelitian Pothapregada *et al.*,<sup>15</sup> yang menyatakan bahwa dari 254 pasien dengue, 159 diantaranya mengalami dengue ringan dan 95 pasien mengalami dengue berat sehingga demam tidak mempunyai hubungan yang signifikan terhadap derajat dengue. Demam merupakan gejala klinis umum yang didapatkan pada semua kasus demam berdarah dan juga merupakan salah satu kriteria diagnosis demam berdarah dengue yang ditetapkan oleh WHO SEARO<sup>16</sup> sehingga didapatkan pada pasien demam berdarah dengue derajat ringan maupun berat. Hasil penelitian ini juga menunjukkan rerata lama demam sebelum dan selama perawatan pasien di rumah sakit adalah 4,07 dengan jumlah terbanyak adalah selama  $\leq 4$  hari pada pasien dengue berat. Hasil tersebut berbeda dengan penelitian Tanra<sup>17</sup> di Semarang pada 26 pasien demam berdarah dengue yang menunjukkan lama demam rata-rata adalah 5 hari. Begitupula dengan penelitian Lim *et al.*,<sup>18</sup> yang mendapatkan bahwa rata-rata lama demam pada pasien dengan demam berdarah dengue adalah lima hari. Perbedaan ini kami asumsikan karena pada penelitian ini rata-rata pasien masuk ke rumah sakit telah mengalami demam hari  $\leq 3$ , sehingga pasien umumnya telah melewati fase kritis<sup>19</sup> dan pasien diberikan terapi penurun demam ketika dirawat di rumah sakit sehingga lama demam akan berkurang.

Pada penelitian ini tidak ada perbedaan yang bermakna antara pusing/sakit kepala, mual, nyeri sendi dan nyeri otot dengan derajat dengue. Hasil tersebut mendukung penelitian Khang *et al.*,<sup>22</sup> yang menyebutkan bahwa pusing (100%), mual (61,8%), nyeri perut (54,3%) dialami oleh pasien dengue berat sedangkan pada pasien dengue ringan didapatkan gejala klinis pusing (97,9%), mual (72,7%), dan nyeri perut (63,6%). Hasil tersebut juga diperkuat

oleh penelitian Singh *et al.*,<sup>23</sup> pada 185 pasien dengue di India, yang menyebutkan bahwa pusing/nyeri kepala (61,6%), dan mual (50,8%) dialami oleh semua pasien dengue baik derajat ringan maupun berat. Hal ini disebabkan karena gejala klinis pada pasien dengue didahului oleh demam disertai gejala yang tidak spesifik seperti mual, nyeri otot, nyeri sendi, nyeri perut, dan nyeri kepala. Hal ini terjadi karena virus dengue akan bereplikasi dalam sel fagosit mononuklear (*monosit, makrofag, histiosit, dan sel kuffer*) yang telah terinfeksi, kemudian sel tersebut akan menyebar ke usus, hati, limfa, dan sumsum tulang dan akan menimbulkan berbagai gejala klinis<sup>24</sup>. Selama fase demam, sebagian besar penderita dengue akan mengalami pusing, nyeri otot, nyeri sendi atau pusing<sup>25</sup>. Gejala-gejala klinis ini merupakan kriteria diagnosis demam dengue dan demam berdarah dengue yang ditetapkan oleh WHO SEARO<sup>16</sup>. Hasil berbeda diungkapkan oleh Zhang *et al.*,<sup>26</sup> di India berdasarkan hasil studi retrospektif menunjukkan bahwa nyeri kepala ( $p>0,05$ ) merupakan variabel proteksi yang menunjukkan bahwa subjek dengan nyeri kepala mempunyai probabilitas yang rendah terhadap kejadian dengue berat setelah infeksi dengue. Manifestasi klinis demam dengue timbul akibat reaksi tubuh terhadap masuknya virus. Virus akan berkembang di dalam peredaran darah dan akan ditangkap oleh makrofag. Segera terjadi viremia selama 2 hari sebelum timbul gejala dan berakhir setelah lima hari gejala panas mulai. Makrofag akan segera bereaksi dengan menangkap virus dan memprosesnya sehingga makrofag menjadi APC (*antigen presenting cell*). Antigen yang menempel di makrofag ini akan mengaktifasi sel T-Helper dan menarik makrofag lain untuk memfagosit lebih banyak virus. T-helper akan mengaktifasi sel T-sitotoksik yang akan melisis makrofag yang sudah memfagosit virus. Juga mengaktifkan sel B yang akan melepas antibodi. Ada 3 jenis antibodi yang telah dikenali yaitu antibodi netralisasi, antibodi hemaglutinasi, antibodi fiksasi komplemen. Proses diatas menyebabkan terlepasnya mediator-mediator yang merangsang

terjadinya gejala sistemik seperti demam, nyeri sendi, nyeri otot, malaise dan gejala lainnya<sup>23,24</sup>.

Hasil analisis statistik dengan uji *Chi-Square* variabel muntah  $\geq 1x$  menunjukkan perbedaan yang bermakna signifikan  $p=0,001$  ( $p<0,05$ ). Dari 72 pasien dengan diagnosis demam berdarah dengue didapatkan dengue berat sebanyak 42 orang (73,7%) sedangkan dengue ringan sebanyak 15 orang (26,3%) Hasil yang sama diungkapkan oleh Zhang *et al.*,<sup>26</sup> di China yang menyatakan bahwa berdasarkan hasil studi retrospektif menunjukkan muntah bermakna signifikan ( $p=<0,001$ ) dan merupakan salah satu prediktor yang berhubungan dengan kejadian dengue berat. Hal ini juga mendukung penelitian yang dilakukan oleh Namvongsa<sup>27</sup> di Thailand bahwa muntah  $\geq 1x$  merupakan gejala utama pasien DBD (74%). Penelitian Kumar *et al.*,<sup>28</sup> menggambarkan bahwa 57,6% pasien mengeluhkan adanya muntah. Hal yang sama juga simpulkan oleh Setiawati<sup>29</sup> di RSUP Persahabatan Jakarta dari 60 orang anak, muntah 57 orang (95%) dialami oleh penderita dengue berat sedangkan 3 orang (5%) dengan dengue ringan. Muntah merupakan gejala utama pasien DBD sehingga hampir semua pasien mengalaminya. Muntah yang biasanya diawali dengan rasa mual disebabkan oleh virus dengue yang menyebar sampai ke saluran pencernaan. Selanjutnya dari saluran pencernaan tersebut mengaktifkan pusat muntah yang berada di medula oblongata melalui jaras aferen nervus vagus. Muntah yang terjadi dapat berlanjut dan dapat meningkatkan risiko syok karena dehidrasi sehingga diperlukan terapi antimuntah (antiemetik)<sup>28,30</sup>. Hasil analisis multivariat pada penelitian ini menunjukkan bahwa risiko terjadinya dengue berat pada orang yang muntah  $\geq 1x$  16 kali lebih besar dibandingkan pasien yang tidak mengalami muntah. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Thanachartwet *et al.*,<sup>31</sup> pada 236 pasien dengue di Thailand yang menyebutkan bahwa muntah beresiko 4,8 kali menyebabkan dengue berat. Hal tersebut sejalan dengan sejumlah penelitian lain yang menyatakan bahwa muntah  $\geq 1x$  merupakan salah satu *warning sign* perkembangan derajat

dengue ringan menjadi berat dengan sensitifitas yang cukup rendah yaitu 6,0-23% namun spesifisitas yang tinggi yakni 93-96%, karena muntah tidak hanya ditemukan pada dengue berat, tetapi juga ditemukan didengue ringan sebaliknya semua pasien yang dengue berat mengalami muntah.

Manifestasi perdarahan pada dengue berat yaitu mayoritas perdarahan gusi yang ditemukan pada 9 pasien (88,9%) dan petekie pada 34 pasien (60,7%). Analisis statistik dengan uji *Chi-Square* dan *Fisher* menunjukkan bahwa perdarahan ringan seperti petekie dan perdarahan gusi tidak mempunyai perbedaan bermakna terhadap derajat dengue. Hasil penelitian serupa diungkapkan oleh Setiawati<sup>29</sup> yang meneliti manifestasi perdarahan pada 60 pasien dengue anak, hasil penelitian tersebut menyebutkan bahwa perdarahan ringan berupa petekie pada ekstremitas dan perdarahan gusi terlihat pada semua anak subjek penelitian baik dengue berat maupun dengue ringan. Begitupun dengan penelitian Livina<sup>13</sup> yang menunjukkan dari 77 pasien dengan manifestasi perdarahan tersering yang timbul pada penderita ialah petekie. Husada *et al.*,<sup>32</sup> dalam penelitiannya pada 84 pasien bayi dengan dengue juga menunjukkan bahwa petekie didapatkan pada 58% pasien demam berdarah dengue baik dengue ringan maupun dengue berat. Hasil berbeda ditunjukkan oleh penelitian Kumar *et al.*,<sup>28</sup> yang menunjukkan bahwa petekie hanya didapatkan pada 84 anak (18%) dengan dengue ringan dan epistaksis hanya ditemukan pada 12 pasien (2,6%) dengan dengue ringan dan tidak didapatkan pada semua pasien dengan dengue berat. Perdarahan ringan seperti petekie pada dahi dan ekstremitas distal, uji tourniquet positif, ekimosis dan perdarahan hidung umumnya ditemukan pada awal fase dengue dan ditetapkan sebagai salah satu kriteria diagnosis dengue oleh WHO<sup>33</sup>. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa rerata manifestasi perdarahan mimisan maupun perdarahan gusi didapatkan pada hari ke 4 demam baik pada dengue ringan maupun dengue berat. Manifestasi perdarahan ringan seperti petekie

merupakan akibat dari disfungsi endotel oleh virus dengue yang menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler dan bertanggung jawab terhadap kebocoran plasma yang dijumpai pada fase febris akut. Petekie merupakan salah satu tanda adanya kebocoran plasma yang ditemukan pada demam berdarah dengue<sup>34</sup>. Dari hasil analisis multivariat risiko terjadinya dengue berat pada gejala klinis perdarahan gusi, 8,02 kali lebih besar dibandingkan pasien yang tidak mengalami perdarahan gusi.

## Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di RSUD Sleman dan RSUD Panembahan Senopati Bantul tentang hubungan gejala klinis dengan derajat keparahan infeksi dengue diperoleh kesimpulan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara gejala klinis (muntah  $\geq 1x$ , dengan derajat dengue. Risiko terjadinya dengue berat pada orang yang muntah  $\geq 1x$  16 kali lebih besar dibandingkan pasien yang tidak mengalami muntah  $\geq 1x$  dan risiko terjadinya dengue berat pada pasien perdarahan gusi, 8,02 kali lebih besar dibandingkan pasien yang tidak mengalami perdarahan gusi.

## Daftar Pustaka

1. World Health Organization (WHO). 2012. Handbook for clinical management of dengue. WHO Library Cataloguing in Publication Data. Geneva: World Health Organization Press.
2. Syumarta, Y. 2014. Hubungan jumlah trombosit, hematokrit dan hemoglobin dengan derajat klinis demam berdarah dengue pada pasien dewasa di RSUP M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 3(3): 492-498.
3. Gupta, N., Srivastava, S., Jain, A., Chaturvedi, U.C. 2012. Dengue in India. *Indian Journal of Medicine Research*. 136(3): 373-390.
4. Stephen, H.A., Klaythong, R., Sirikong, M., Vaughn, D.W., Green, S., *et al.* 2011. HLA-A and-B allele associations with secondary dengue virus infections correlate with disease severity and the infecting viral serotype in ethnic Thais. *Tissue Antigens*. 60: 309-318.
5. Widyanti, N. N. A. 2016. Hubungan jumlah hematokrit dan trombosit dengan tingkat keparahan pasien demam berdarah dengue di rumah sakit sanglah tahun 2013-2014. *E-Jurnal Medika*. 5(8): 51-56.

6. Wahyuni, R.D. dan Sabir, M. 2011. Karakteristik penderita Demam berdarah dengue (DBD) di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari-Desember 2010. *Inspirasi*. 16: 13-36
7. Arhabin, A., dan Az-zahra, A. 2007. Karakteristik penderita penyakit DBD di wilayah kerja kota Makassar periode Januari-Mei Tahun 2007.[skripsi]. Universitas Hasanuddin: Indonesia.
8. Tantracheewathorn, T. 2007. Risk factor of dengue shock syndrome in children. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 90(2): 272-277.
9. Carabali, M., Hernandez, L.M., Libia, M.J., Arauz, L.A., Maria, J.V., *et al.* 2015. Why are people with dengue dying? A scoping review of determinants for dengue mortality. *BMC Infections Diseases*. 15(301): 1-4.
10. CDC. 2016. Dengue and the *Aedes aegypti* mosquito. Puerto Rico: Centers for Disease Control.
11. Nopianto, H. 2012. Faktor-faktor yang mempengaruhi terhadap lama rawat inap pada pasien demam berdarah dengue di RSUP DR Kariadi Semarang.[skripsi]. Universitas Diponegoro: Indonesia.
12. Allosomba, T. 2004. Cost of illness Demam berdarah dengue di RSU Tarakan DKI Jakarta tahun 2004.[Tesis]. Universitas Indonesia: Indonesia.
13. Livina, A., Linda, W.A., Rotty, A., Lucia, P. 2014. Hubungan trombositopenia dan hematokrit dengan manifestasi perdarahan pada penderita demam dengue dan demam berdarah dengue. *Jurnal E-Clinic*. 2(1): 1-6.
14. Narayanan, M., Aravind, M.A., Ambikapathy, P., Prema, R., Jeyapaul, M.P. 2003. Dengue fever-clinical and laboratory parameters associated with complications. *Dengue bulletin*. 27: 108-115.
15. Pothapregada, S., Kamalakannan, B., Thulasingham, M. 2015. Risk factor for shock in children with dengue fever. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 19(11): 661-664.
16. World Health Organization (WHO). 2011. Comprehensive guidelines for prevention and control dengue and dengue hemorrhagic fever. India: Regional Office for Southeast Asia-World Health Organization.
17. Tanra, A.A. 2011. Korelasi antara lama demam dengan IgM dan IgG anak yang menderita demam berdarah dengue.[Skripsi]. Universitas Diponegoro: Indonesia.
18. Lim, J.G., Gatchalian, S.R., Capeding, R.Z. 2010. Profile of pediatric patients with dengue fever/ dengue haemorrhagic fever over a five year period (2000-2004). *Pediatric Infectious Disease Society of the Philippines*. 10(1): 26-34.
19. World Health Organization (WHO). 2009. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New Edition. Geneva: World Health Organization Press.
20. Tantracheewathorn, T. 2007. Risk factor of dengue shock syndrome in children. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 90(2): 272-277.
21. Ng, D.H., Wong, J.G., Thein, T.L., Leo, Y.S., Lye, D.C. 2016. The significance of prolonged and addlebanck fever in hospitalised adult dengue. *Plos One*. 11 (12): 1-9.
22. Khang, M.I.H., Anwar, E., Agha, E., Hassaniem, N.H.M., Ullah, E., *et al.* 2013. Factor predicting severe dengue in patient with dengue fever. *Mediterranean Journal of Hematology Infections Disease*. 5(1): 2013-2014.
23. Singh, N.P., Jhamb, R., Agarwal, S.K., Gaiha, M., Dewan, R., *et al.* 2003. Outbreak of dengue fever in Delhi, India. *Southeast Asian Journal Tropical Medicine Public Health*. 36 (5): 1174-1178.
24. Soedarmo, S.S.P., Garna, H., Hadinegoro, S.R.S., Satari, H.I. 2012. Buku ajar infeksi dan pediatri tropis. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia.
25. Thomas, E.A., John, M., Kanish, B. 2010. Mucocutaneous manifestation of dengue fever. *Indian Journal of Dermatology*. 55(1): 79-85.
26. Zhang, H., Zhou, Y., Peng, H.J., Chen, X. 2014. Predictive symptom and sign of severe dengue disease for patient with dengue fever: a meta analysis. *Biomed Research International*. 2014: 1-10.
27. Namvongsa, V., Sirivichayakul, C., Songsithichok, S., Chanthavanich, P., Chokejindachai, W., *et al.* 2013. Clinical Manifestations of DHF/DSS and the clinical risk factors for dss in patients in ratchaburi hospital thailand. *Southeast Asian Journal Tropical Medicine Public Health*. 44(5): 772-779.
28. Kumar, A., Chythra, R.R., Vinay, P., Seema, S., Chanaveerappa, B. 2010. Clinical manifestation and trend of dengue cases admitted in a tertiary care hospital. Udipi District Canada. *Indian Journal of Community Medicine*. 35(3): 386-90.
29. Setiawati, S. 2011. Analisis faktor-faktor risiko terjadinya dengue shock syndrome (DSS) pada anak dengan demam berdarah dengue (DBD) di RSUP Persahabatan dan RSUD Budhi Asih

- Jakarta.[Tesis]. Universitas Indonesia: Indonesia.
30. Silbernaghl, S., and Lang, F. 2007. Teks & atlas berwarna patofisiologi. Jakarta: EGC.
  31. Thanachartwet, V., Oer-areemitr, N., Chamnanchanunt, S., Sahassananda, D., Jittmitthatrap, A., *et al.* 2015. Identification of clinical factors associated with severe dengue among Thai adults: a prospective study. *BMC Infectious Disease*. 15: 420-431.
  32. Husada, D., Rani, C., Puspitasari, D., Darmowandowo, W., Basuki, P.S., *et al.* 2012. Profil klinik infeksi virus dengue pada bayi di Surabaya. *Sari Pediatri*. 13(6): 437-444.
  33. Wirayanti, P.D. and Yasa, W.P. 2013. Perbedaan penurunan trombosit pada demam berdarah dengue derajat I dan II di RS Bayangkarata Trijata. [Skripsi]. Universitas Udayana: Indonesia.
  34. Rena, N.M.R.A., Utama, S., M Tuti, P. 2009. Kelainan hematologi pada demam berdarah dengue. *Jurnal Penyakit Dalam FK UNUD RSUP Sanglah Denpasar*. 10(3): 218- 225.