

**HUBUNGAN JUMLAH TROMBOSIT, JUMLAH LEUKOSIT, NILAI
HEMATOKRIT, DAN KADAR HEMOGLOBIN TERHADAP
MANIFESTASI PERDARAHAN PADA PASIEN INFEKSI DENGUE**

(Skripsi)

**Oleh
Tiffani Dinda Ashar**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2018**

**HUBUNGAN JUMLAH TROMBOSIT, JUMLAH LEUKOSIT, NILAI
HEMATOKRIT, DAN KADAR HEMOGLOBIN TERHADAP
MANIFESTASI PERDARAHAN PADA PASIEN INFEKSI DENGUE**

Oleh

Tiffani Dinda Ashar

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2018**

ABSTRACT

THE RELATIONS BETWEEN PLATELET COUNT, LEUKOCYTE COUNT, HEMATOCRIT LEVEL, HEMOGLOBIN LEVEL, AND BLEEDING MANIFESTATION IN DENGUE INFECTION PATIENT

By

Tiffani Dinda Ashar

Background: Indonesia ranked first in the number of dengue cases in Southeast Asia. Dengue infection is an infection with asymptomatic or symptomatic which is transmitted by *Aedes aegypti* as a vector. The symptoms appear as fever, muscle and bone pain, bleeding, and shock. Routine blood tests include platelet count, leukocyte count, hematocrit level, and hemoglobin, which are needed to diagnose dengue infection.

Objectives: This study was aimed to find the relation between platelet count, leukocyte count, hematocrit level, and hemoglobin level with bleeding manifestation in adult patients with dengue infection.

Method: This study used observational analytical and cross-sectional approaches. There were 67 samples, taken at RS Dr. A. Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung from December 2017 until March 2018. Bleeding manifestation was collected from anamnesis and physical examination. The blood test was measured by hematology analyzer.

Results: There were 25 samples with no bleeding manifestation and the other 42 samples found with bleeding manifestation. Results showed there are no relations between platelet count ($p=0,177$), leukocyte count ($p=1,000$), hematocrit level ($p=0,277$), and hemoglobin level ($p=0,140$) with bleeding manifestation.

Conclusion: There are no relations between platelet count, leukocyte count, hematocrit level, and hemoglobin level with bleeding manifestation in adult patients with dengue infection.

Keywords: bleeding, dengue infection, hematocrit, hemoglobin, leukocyte, platelet

ABSTRAK

HUBUNGAN JUMLAH TROMBOSIT, JUMLAH LEUKOSIT, NILAI HEMATOKRIT, DAN KADAR HEMOGLOBIN TERHADAP MANIFESTASI PERDARAHAN PADA PASIEN INFEKSI DENGUE

Oleh

Tiffani Dinda Ashar

Latar belakang: Indonesia merupakan negara dengan kasus demam berdarah dengue (DBD) tertinggi di Asia Tenggara. Infeksi dengan vektor nyamuk *Aedes aegypti* ini dapat bersifat asimtomatik dan simtomatik seperti demam, nyeri otot dan sendi, perdarahan, hingga syok. Diagnosis infeksi dengue dapat ditegakkan dengan melakukan pemeriksaan darah, diantaranya adalah jumlah trombosit, jumlah leukosit, nilai hematokrit, dan kadar hemoglobin.

Tujuan: Tujuan penelitian ini adalah mengetahui hubungan jumlah trombosit, jumlah leukosit, nilai hematokrit, dan kadar hemoglobin terhadap manifestasi perdarahan pada pasien dewasa terinfeksi dengue.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian dilakukan di RS Dr. A. Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung pada bulan Desember 2017–Maret 2018 dengan jumlah sampel 68 sampel. Manifestasi perdarahan didapatkan dari anamnesis dan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan darah menggunakan *hematology analyzer*.

Hasil: Terdapat 25 sampel tanpa manifestasi perdarahan dan 42 sampel lainnya dengan manifestasi perdarahan. Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara jumlah trombosit ($p=0,177$), jumlah leukosit ($p=1,000$), nilai hematokrit ($p=0,277$), dan kadar hemoglobin ($p=0,140$) terhadap manifestasi perdarahan.

Simpulan: Tidak terdapat hubungan antara jumlah trombosit, jumlah leukosit, nilai hematokrit, dan kadar hemoglobin terhadap manifestasi perdarahan pada pasien dewasa terinfeksi dengue.

Kata kunci: hematokrit, hemoglobin, infeksi dengue, leukosit, perdarahan, trombosit

Judul Skripsi

**: HUBUNGAN JUMLAH TROMBOSIT,
JUMLAH LEUKOSIT, NILAI
HEMATOKRIT, DAN KADAR
HEMOGLOBIN TERHADAP MANIFESTASI
PERDARAHAN PADA PASIEN INFEKSI
DENGUE**

Nama Mahasiswa

: Tiffani Dinda Ashar

No. Pokok Mahasiswa

: 1418011212

Program Studi

: Pendidikan Dokter

Fakultas

: Kedokteran

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing



dr. Ety Apriliana, S.Ked., M. Biomed
NIP. 197804292002122001



dr. M. Yusran, S.Ked., M. Sc., Sp. M
NIP. 198001102005011004

2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M. Kes., Sp. PA
NIP. 197012082001121001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

: dr. Ety Apriliana, S.Ked., M. Biomed



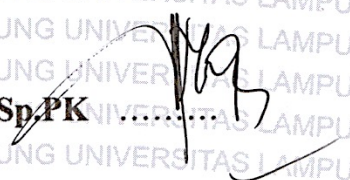
Sekretaris

: dr. M. Yusran, S.Ked., M. Sc., Sp. M



Penguji

Bukan Pembimbing : dr. Agustyas Tjiptaningrum, S.Ked., Sp.PK



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp. PA

NIP. 197012082001121001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 30 Mei 2018

LEMBAR PENGESAHAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul “HUBUNGAN JUMLAH TROMBOSIT, JUMLAH LEUKOSIT, NILAI HEMATOKRIT, DAN KADAR HEMOGLOBIN TERHADAP MANIFESTASI PERDARAHAN PADA PASIEN INFEKSI DENGUE” adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah yang diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, Maret 2018

Pembuat Pernyataan,
METERAI TEMPEL
TGL
5C88AAFF049579662
6000
ENAM RIBU RUPIAH
Fiffani Dinda Ashar
NPM 1418011212

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Serang pada tanggal 9 September 1996 sebagai anak kedua dari dua bersaudara dari Bapak Hartoyo dan Ibu Ponirah.

Pendidikan Taman Kanak-kanak (TK) diselesaikan di TK Kusuma pada tahun 2002, Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SDN 1 Cilegon pada tahun 2008, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMPN 2 Cilegon pada tahun 2011, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMAN 1 Kota Serang pada tahun 2014.

Pada tahun 2014, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN).

Selama menjadi mahasiswa, penulis merupakan anggota PMPATD Pakis Rescue Team dan FSI Ibnu Sina FK Unila.

Kupersembahkan karya sederhanaku ini untuk Ayah, Ibu, dan Mamas

For all the encouragement, never-ending sacrifice, and endless love

My love for you can never be quantified

If I couldn't be what you want

I wish you could be happy to see me happy

Do not lose hope, nor be sad.

You will surely be victorious

if you are true in Faith

– Quran 3:139

SANWACANA

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT, Rabb semesta alam, Dzat yang tiada duanya yang telah memberikan kenikmatan bagi penulis untuk mampu menyelesaikan penelitian ini. Shalawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada kekasih Allah, Nabi Muhammad SAW, manusia paling mulia, teladan terbaik yang pernah ada.

Alhamdulillah atas izin dan pertolongan Allah, penulis akhirnya dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Hubungan Jumlah Trombosit, Jumlah Leukosit, Nilai Hematokrit, dan Kadar Hemoglobin terhadap Manifestasi Perdarahan pada Pasien Infeksi Dengue” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Penelitian ini dapat diselesaikan atas dukungan banyak pihak. Maka dengan ini saya sampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., selaku rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp. PA., selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;

3. dr. Ety Apriliana, S.Ked., M. Biomed., selaku pembimbing utama saya atas kesediaan dan waktunya untuk memberikan ilmu serta membimbing saya dalam proses serta penyelesaian skripsi ini;
4. dr. M. Yusran, S.Ked., M. Sc., Sp. M., selaku pembimbing kedua saya atas kesediaan dan waktunya untuk memberikan ilmu serta membimbing saya dalam proses serta penyelesaian skripsi ini;
5. dr. Agustyas Tjiptaningrum, S.Ked., Sp. PK., selaku penguji utama saya atas kesediaan dan waktunya untuk memberikan ilmu serta membimbing saya dalam proses serta penyelesaian skripsi ini;
6. Seluruh pihak di RSUD Dr. Dadi A Tjokrodipo yang telah membantu selama penelitian saya dan seluruh pasien infeksi dengue yang telah bersedia meluangkan waktu untuk berpartisipasi dalam penelitian saya
7. Ayah dan Ibu tercinta, *for all the prayers, sacrifice, love, and every single thing you give to me*
8. Kakakku, *for being the one that world comparing me to, you owe me a life since I pay your debt with my entire life;*
9. Alit, Nia, Iqbal, dan Saras, *for being my everlasting friends when no one is. You do know me so badly and I hope we could chase our dreams and make these come true;*
10. Diva, Ade, Sarah, Annisa, Fahma, Aprina, Dhita, dan Firdha sudah menjadi teman dekat, teman belajar, dan juga tetangga yang baik, *we have funny, beautiful, and exciting story about us;*
11. Anggun, Anggi, Afi, Ebet, Nisrina, dan Septi, *for being my unconditional friends and also Entan for being my weird friend too;*

12. Alif, Amirul, Annisa, Iis, dan Suryanto, untuk menjadi teman menjalani Kuliah Kerja Nyata (KKN) di Desa Pubian.
13. Teman-teman sejawat angkatan 2014 yang tidak bisa disebutkan satu persatu, atas kerjasama dan kekompakannya selama ini;
14. Seluruh dosen dan civitas akademik FK Unila, yang telah membantu saya selama menempuh pendidikan;
15. *Last but not least, to my dearest myself, thanks for being patient so far. To my dreams which fell down, I won't stop dreaming and I'll be awesome.*

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna dan masih banyak kekurangan. Namun, penulis berharap karya ini dapat memberikan manfaat dan pengetahuan baru kepada setiap orang yang membacanya. Semoga segala lelah berbekal lillah dan segala pengorbanan serta perjuangan mendapat balasan dari Allah. Terima kasih banyak.

Bandar Lampung, Maret 2018

Penulis

Tiffani Dinda Ashar

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR	iv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Demam	6
2.2 Infeksi Dengue	8
2.2.1 Epidemiologi.....	8
2.2.2 Etiologi.....	10
2.2.3 Patogenesis.....	13
2.2.4 Manifestasi Klinis	16
2.2.5 Diagnosis.....	24
2.2.6 Terapi	26
2.3 Darah	26
2.5 Kerangka Teori.....	30
2.6 Kerangka Konsep	31
2.7 Hipotesis	31
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	32
3.1 Desain Penelitian	32
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	32
3.3 Subjek Penelitian	32
3.3.1 Populasi.....	32
3.3.2 Sampel Penelitian.....	33
3.4 Identifikasi Variabel	35
3.4.1 Variabel Bebas	35

3.4.2 Variabel Terikat	35
3.5 Definisi Operasional Penelitian	36
3.6 Alat Penelitian	37
3.7 Bahan Penelitian	37
3.8 Cara Pengumpulan Data	37
3.8.1 Anamnesis	37
3.8.2 Pemeriksaan Fisik	38
3.8.3 Pemeriksaan Penunjang	38
3.9 Prosedur Pemeriksaan Penelitian	39
3.10 Alur Penelitian	41
3.11 Pengolahan dan Analisis Data	42
3.12 Etika Penelitian	42
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	43
4.1 Hasil	43
4.1.1 Karakteristik Responden Penelitian	44
4.1.2 Analisis Univariat	45
4.1.3 Analisis Bivariat	48
4.2 Pembahasan	51
4.3 Keterbatasan Penelitian	57
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	43
5.1. Kesimpulan	43
5.2. Saran	43
DAFTAR PUSTAKA	64
LAMPIRAN	64

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Situasi Kasus DBD Provinsi Lampung Tahun 2010 – 2014.....	10
2. Gejala Klinis Demam Dengue dan Demam Berdarah Dengue.....	18
3. Klasifikasi Derajat Infeksi Dengue.....	20
4. Definisi Operasional Penelitian	36
5. Karakteristik Berdasarkan Jenis Kelamin.....	44
6. Karakteristik Berdasarkan Usia	45
7. Gambaran Jumlah Trombosit.....	45
8. Gambaran Jumlah Leukosit	46
9. Gambaran Kadar Hemoglobin	46
10. Gambaran Kadar Hematokrit.....	47
11. Gambaran Perdarahan.....	47
12. Hubungan Jumlah Trombosit dengan Manifestasi Perdarahan	48
13. Hubungan Jumlah Leukosit dengan Manifestasi Perdarahan	49
14. Hubungan Kadar Hemoglobin dengan Manifestasi Perdarahan.....	49
15. Hubungan Kadar Hematokrit dengan Manifestasi Perdarahan.....	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Siklus Hidup Nyamuk <i>Aedes aegypti</i>	12
2. Fase Demam.....	21
3. Skema Metode Diagnosis Berdasarkan Waktu Perkiraan Infeksi Virus	25
4. Kerangka Teori	30
5. Kerangka Konsep.....	31
6. Alur Penelitian	41

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Etik Penelitian

Lampiran 2 Surat Izin Penelitian

Lampiran 3 Surat Izin Penelitian Rumah Sakit

Lampiran 4 Lembar *Inform Consent*

Lampiran 5 Hasil Uji Analisis

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut *WHO (World Health Organization)* dalam lima dekade terakhir, infeksi dengue mengalami peningkatan 30 kali lipat secara global. Diperkirakan 50 sampai 100 juta infeksi dengue terjadi setiap tahunnya di 100 negara endemik, serta hampir separuh dari populasi dunia berisiko untuk terinfeksi dengue. Setiap tahunnya, infeksi dengue mengakibatkan 20 ribu kematian. Diperkirakan 500 ribu orang membutuhkan penanganan di rumah sakit setiap tahunnya dan sebagian besar adalah anak-anak (WHO, 2016).

Infeksi dengue saat ini dianggap sebagai salah satu infeksi arboviral paling penting di dunia. Nyamuk *Aedes* merupakan vektornya, terutama *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* (WHO, 2016). Infeksi dengue ditandai dengan demam, nyeri otot dan sendi, limfadenopati, serta ruam. Bentuk berat penyakit ini berupa demam berdarah dengue atau sindrom syok dengue (Jawetz, dkk., 2012).

WHO mencatat Indonesia merupakan negara dengan kasus demam berdarah dengue (DBD) tertinggi di Asia Tenggara. Di Indonesia, besarnya daerah dan jumlah penderita terinfeksi dengue semakin bertambah seiring dengan

meningkatnya mobilitas dan kepadatan penduduk. DBD di Indonesia pertama kali ditemukan pada tahun 1968 di Kota Surabaya. Sebanyak 58 orang terinfeksi dengue dan 24 orang diantaranya meninggal dunia. Sejak saat itu, penyakit demam berdarah menyebar ke seluruh Indonesia (Kementerian Kesehatan RI, 2010).

Demam berdarah dengue (DBD) menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat Indonesia, tak terkecuali di Provinsi Lampung. Kasusnya cenderung meningkat serta penyebarannya semakin luas dan berpotensi menimbulkan kejadian luar biasa (KLB). Beberapa upaya dilakukan untuk menanggulangi DBD yaitu peran fasilitas kesehatan dalam menemukan kasus, penegakkan diagnosis, dan tatalaksana kasus yang harus ditingkatkan melalui sosialisasi, ceramah klinik, dan distribusi buku pedoman di seluruh fasilitas pelayanan kesehatan (fasyankes), pemantauan jentik berkala secara rutin, penyediaan logistik DBD, dan memperbaiki mekanisme pencatatan dan laporan (Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, 2015).

Manifestasi klinis dari infeksi dengue dapat bersifat asimtomatik maupun simtomatik. Kemudian manifestasi simtomatik dibagi menjadi tiga kategori: *undifferentiated fever*, demam dengue (DD), dan DBD. Selanjutnya DBD diklasifikasikan menjadi empat kelas, yaitu kelas I, kelas II, kelas III dan kelas IV. Kelas III dan kelas IV dari klasifikasi tersebut dikenal sebagai sindrom syok dengue (SSD). Dalam penerapannya, didapatkan banyak laporan tentang kesulitan penggunaan kategori tersebut. Hal ini diikuti dengan peningkatan

kasus yang parah, sehingga pengkategorian di atas perlu dipertimbangkan kembali. Saat ini, infeksi dengue dikategorikan menjadi DD/DBD/SSD. Pengkategorian tersebut didapatkan dengan melihat gejala klinik dan pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan darah rutin (WHO, 2009; Suhendro, dkk., 2014).

Pemeriksaan darah yang dapat digunakan dalam penegakkan diagnosis infeksi dengue adalah pemeriksaan darah rutin. Dengan pemeriksaan darah rutin, jumlah trombosit, jumlah leukosit, nilai hematokrit, dan kadar hemoglobin dapat diketahui nilainya.

Identifikasi dini pada pasien sangat dibutuhkan agar bisa memberikan terapi suportif secepat mungkin, hal tersebut dapat mengurangi risiko kematian hingga 1%. Namun dalam penegakkan infeksi dengue tidaklah mudah, terutama di hari-hari awal kesakitan. Gejala yang tampak tidak spesifik sehingga dapat terjadi keterlambatan diagnosis yang dapat memperparah keadaan pasien (Varshney dkk., 2017). Selain dengan melihat tanda dan gejala yang ada pada pasien, pemeriksaan darah diperlukan dalam penegakkan diagnosis.

Penggunaan pengklasifikasian WHO tidaklah memberikan angka yang spesifik untuk pemeriksaan darah di setiap derajat klinisnya. Sehingga petugas medis hanya menggunakan tanda dan gejala klinis untuk menentukan derajat klinisnya. Padahal pemeriksaan darah rutin memiliki peran penting dalam membantu menegakkan diagnosis (Valentino, 2012). Namun hasil pemeriksaan

darah juga tak selamanya memengaruhi tingkatan manifestasi yang dapat ditemukan pada seorang individu (Phuong, dkk., 2004).

Berdasarkan hal tersebut, peneliti mencoba mencari hubungan dari hasil pemeriksaan darah rutin terhadap manifestasi klinik pasien dengue dewasa.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dari latar belakang di atas, permasalahan yang diajukan adalah sebagai berikut :

1. Apakah terdapat hubungan antara jumlah trombosit terhadap manifestasi perdarahan pada pasien dewasa terinfeksi dengue?
2. Apakah terdapat hubungan antara jumlah leukosit terhadap manifestasi perdarahan pada pasien dewasa terinfeksi dengue?
3. Apakah terdapat hubungan antara nilai hematokrit terhadap manifestasi perdarahan pada pasien dewasa terinfeksi dengue?
4. Apakah terdapat hubungan antara kadar hemoglobin terhadap manifestasi perdarahan pada pasien dewasa terinfeksi dengue?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui hubungan antara jumlah trombosit terhadap manifestasi klinis infeksi dengue pada pasien dewasa.
2. Mengetahui hubungan antara jumlah leukosit terhadap manifestasi klinis infeksi dengue pada pasien dewasa.

3. Mengetahui hubungan antara nilai hematokrit terhadap manifestasi klinis infeksi dengue pada pasien dewasa.
4. Mengetahui hubungan antara kadar hemoglobin terhadap manifestasi klinis infeksi dengue pada pasien dewasa.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian diharapkan dapat dijadikan pertimbangan dalam memberikan terapi yang sesuai pada pasien infeksi dengue.
2. Hasil penelitian diharapkan dapat dijadikan pertimbangan dalam menentukan derajat klinis pasien infeksi dengue di masa yang akan datang.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pengembangan ilmu kedokteran, terutama mengenai infeksi dengue.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam

Suatu hipotesis menyatakan bahwa demam merupakan suatu proses alamiah yang timbul sebagai suatu stimulus. Demam (pireksia) adalah keadaan suhu tubuh di atas normal sebagai akibat peningkatan pusat pengaturan suhu di hipotalamus (Suhendro, dkk., 2012). Demam pada umumnya diartikan sebagai peningkatan suhu tubuh di atas 37,2°C. Sedangkan hiperpireksia adalah keadaan kenaikan suhu tubuh mencapai atau lebih dari 41,2°C (Nelwan, 2014).

Pirogen adalah zat yang menyebabkan demam. Terdapat dua jenis pirogen yaitu pirogen eksogen dan endogen (Suhendro dkk., 2012). Demam terjadi karena pirogen yang terlepas dari dalam leukosit yang sebelumnya terangsang oleh pirogen yang berasal dari mikroorganisme atau dapat merupakan hasil dari reaksi imunologik yang tidak berdasarkan dari hasil infeksi. Pirogen dalam hipotalamus merangsang pelepasan asam arakidonat serta meningkatkan sintesis PGE₂ yang dapat menyebabkan demam. Terdapat beberapa tipe demam, antara lain:

a. Demam Septik

Pada demam septik, suhu badan berangsur naik ke tingkat yang sangat tinggi pada malam hari kemudian turun kembali ke tingkat di atas normal pada pagi hari. Menggigil dan berkeringat dapat menyertai demam ini. Jika demam yang tinggi tersebut turun ke tingkat yang normal disebut dengan demam hektik.

b. Demam Remiten

Pada demam remiten, suhu tubuh dapat turun setiap hari tetapi tidak pernah mencapai suhu tubuh normal. Perbedaan suhu yang tercatat dapat mencapai dua derajat dan tidak sebesar perbedaan suhu yang tercatat pada demam septik.

c. Demam Intermiten

Pada demam intermiten, suhu tubuh turun ke tingkat normal selama beberapa jam dalam satu hari. Bila demam ini terjadi setiap dua hari sekali disebut dengan tersiana dan apabila terjadi dua hari bebas demam di antara dua serangan demam disebut kuartana.

d. Demam Kontinyu

Pada demam kontinyu, terjadi variasi suhu sepanjang hari yang tidak lebih dari satu derajat.

e. Demam Siklik

Pada demam siklik, terjadi kenaikan suhu badan selama beberapa hari lalu diikuti oleh periode bebas demam untuk beberapa hari yang kemudian diikuti oleh kenaikan suhu seperti semula (Nelwan, 2014).

2.2 Infeksi Dengue

Infeksi dengue adalah infeksi yang menyebabkan kesakitan seperti flu yang parah dan terkadang bisa menyebabkan komplikasi kematian yang disebut dengan *severe dengue* (WHO, 2016). Penyakit ini juga dikenal sebagai “*break-bone fever*” karena menyebabkan sakit pada persendian dan otot. (Nester, 2012). Dengue merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue (DENV). Secara umum, dengue merupakan demam akut yang bersifat *self-limiting* diikuti dengan fase kritis, yang mana akan berlanjut membaik atau menjadi lebih parah (Sanyal dkk., 2013).

2.2.1 Epidemiologi

Saat ini terdapat 2,5 milyar orang, atau 40% dari populasi dunia, tinggal di daerah dengan risiko transmisi dengue. Dengue setidaknya endemik di 100 negara di Asia, Pasifik, Amerika, Afrika, dan Karibia. WHO memperkirakan sekitar 50–100 juta infeksi terjadi tiap tahunnya, termasuk 500 ribu kasus DBD dan 22 ribu kematian yang sebagian besar adalah anak-anak (CDC, 2014).

Sekitar 1,8 milyar orang di Asia Tenggara dan Pasifik Barat tinggal dalam populasi berisiko terinfeksi dengue. Indonesia, Myanmar, Sri

Lanka, Thailand, dan Timor Leste adalah negara yang berada di sekitar zona khatulistiwa. Di negara-negara tersebut *Aedes aegypti* tersebar di daerah perkotaan maupun daerah pedesaan yang mengakibatkan dengue menjadi penyebab utama kasus rawat inap dan kematian pada anak-anak (WHO, 2009).

Infeksi dengue muncul sebagai masalah kesehatan setelah perang dunia kedua yang mana mengawali perubahan demografi dan gangguan ekologi yang signifikan. Perpindahan peralatan dan manusia selama perang mengakibatkan berpindahnya *Ae. Aegypti* ke wilayah geografis baru. Penggunaan wadah penyimpanan air, baik untuk rumah tangga ataupun pengendalian kebakaran, menjadi habitat yang baik untuk berkembang biaknya *Ae. Aegypti* (Ooi dan Gubler, 2009).

DBD telah menjadi masalah kesehatan masyarakat Indonesia selama 41 tahun terakhir. Sejak tahun 1968, telah terjadi peningkatan persebaran daerah yang endemis, dari dua provinsi dan dua kota, menjadi 32 (97%) dan 382 (77%) kabupaten/kota pada tahun 2009. Peningkatan jumlah kasus DBD meningkat dari 58 kasus menjadi 158.912 pada tahun 2009. Peningkatan dan penyebaran DBD kemungkinan disebabkan oleh mobilitas penduduk yang tinggi, perkembangan wilayah perkotaan, perubahan iklim, perubahan kepadatan, dan distribusi penduduk serta faktor epidemiologi lainnya yang masih memerlukan penelitian lebih lanjut (Kementerian Kesehatan RI, 2010).

Selama tahun 2010–2015 angka kesakitan DBD di Provinsi Lampung cenderung berfluktuasi. Pada tahun 2015, angka kesakitan DBD di Provinsi Lampung sebesar 36,91 per 100.000 penduduk. Angka tersebut berada di bawah angka kesakitan Nasional yaitu 51 per 100.000 penduduk. Sedangkan untuk ABJ (Angka Bebas Jentik) kurang dari 95% (Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, 2015).

Tabel 1. Situasi Kasus DBD Provinsi Lampung Tahun 2010 – 2014

Tahun	Kasus		IR/100.000	CFR (%)	ABJ
	Penderita	Meninggal			
2010	1.714	29	22,88	1,69	-
2011	1.328	17	20,03	1,3	68,51
2012	5.207	38	68,44	0,88	81
2013	4.575	45	58,08	0,98	-
2014	1.350	22	16,80	1,63	48
2015	2.996	31	36,91	1,00	-

(Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, 2015)

Angka kesakitan tertinggi kasus dengue terdapat di Kota Metro dan Kabupaten Pringsewu sedangkan CFR tertinggi di Kabupaten Mesuji (Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, 2015).

2.2.2 Etiologi

Infeksi dengue diakibatkan oleh virus dengue. Berikut ini taksonomik virus dengue:

Famili : Flaviviridae

Genus : Flavivirus

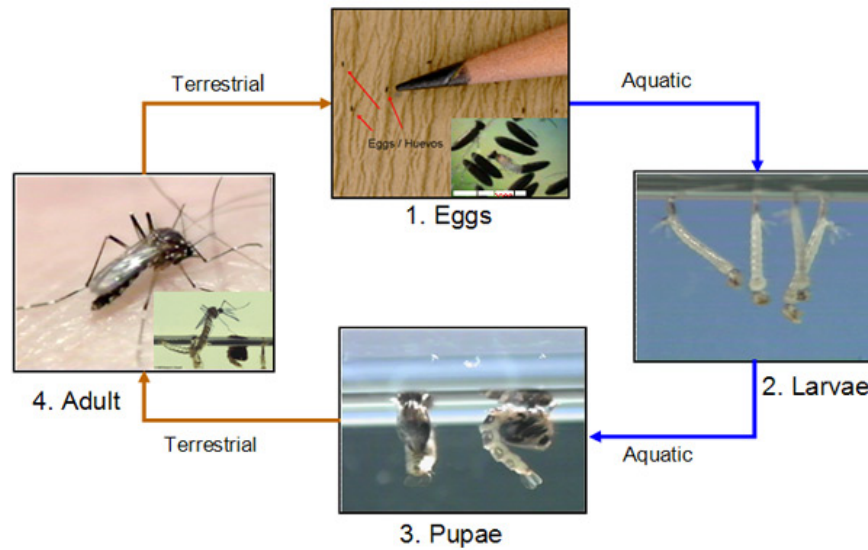
Spesies : *Dengue virus*

Serotipe : DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4

Setiap serotipe telah diidentifikasi memiliki genotip yang berbeda. Genotip DEN-2 dan DEN-3 sering ditemukan di Asia dan dikaitkan dengan infeksi sekunder disertai penyakit yang berat. Siklus hidup virus dengue melibatkan peran dari nyamuk sebagai transmitter (vektor) dan manusia sebagai sasaran dan sumber infeksi (WHO, 2016).

Nyamuk *Aedes aegypti* merupakan vektor utama transmisi virus yang menyebabkan infeksi dengue. Virus masuk ke manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes* betina. Sebelumnya, virus menginfeksi di usus nyamuk kemudian meyebar ke kelenjar ludah dalam 8–12 hari. Setelah masa inkubasi ini, virus dapat ditularkan ke manusia. Pada tahap imatur dapat ditemukan di air, kebanyakan di tempat yang menampung air. (WHO, 2016)

Nyamuk *Aedes aegypti* memiliki metamorfosis yang sempurna. Nyamuk betina bertelur ditempat yang menampung air. Kemudian larva akan menetas. Setelah memiliki energi dan ukuran tubuh yang cukup, larva berubah menjadi pupa yang akan berubah menjadi nyamuk dewasa. Siklus tersebut berlangsung selama 8–10 hari pada suhu kamar. Dengan demikian, terdapat dua fase siklus hidup *Ae. aegypti*, yaitu fase air (larva dan pupa) dan fase terestrial (telur dan orang dewasa) (CDC, 2012).



Gambar 1. Siklus Hidup Nyamuk *Aedes aegypti* (CDC, 2012)

Studi mengatakan bahwa *Ae. aegypti* betina menghabiskan masa hidup mereka di sekitar lingkungan mereka tumbuh dewasa dan biasanya terbang rata-rata 400 meter. Infeksi dengue sering terjadi di luar ruangan dan pada siang hari, hal itu merupakan waktu dimana mereka biasa menggigit. Namun *Ae. aegypti* juga berkembang di dalam ruangan dan dapat menggigit tiap waktu (WHO, 2016).

Infeksi dengue juga dikaitkan dengan *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis*, dan beberapa spesies kompleks *Aedes scutellaris*. Masing-masing spesies memiliki ekologi, perilaku, dan distribusi geografis tertentu. Seperti *Ae. albopictus* merupakan spesies utama di hutan dan telah beradaptasi dengan pedesaan, pinggir kota, dan perkotaan (WHO, 2016).

2.2.3 Patogenesis

Patogenesis terjadinya demam berdarah dengue hingga saat ini masih diperdebatkan. Namun dari data yang ada, mekanisme imunopatologis diduga kuat berperan dalam terjadinya demam berdarah dengue (DBD) dan sindrom syok dengue (SSD) (Suhendro, dkk., 2014).

Terdapat beberapa teori yang digunakan untuk menjelaskan patogenesis DBD dan SSD, diantaranya adalah hipotesis infeksi sekunder (teori *secondary heterologous infection*) dan *hypothesis antibody dependent enhancement (ADE)* (Suhendro, dkk., 2012; Frans, 2010).

- a. Teori infeksi sekunder menyatakan bahwa seseorang yang mendapatkan infeksi primer dengan satu jenis virus, akan terbentuk kekebalan terhadap jenis virus tersebut untuk jangka waktu yang lama. Namun jika orang tersebut mendapatkan infeksi sekunder dengan jenis serotipe yang lain, maka terjadi infeksi yang berat.
- b. Teori *ADE* menyebutkan tiga hal yaitu, *antibodies enhance infection*, *T-cells enhance infection*, serta limfosit T dan monosit akan melepaskan sitokin yang berkontribusi terhadap terjadinya DBD dan SSD. Secara singkat, jika terbentuk antibodi spesifik terhadap jenis virus tertentu, maka antibodi tersebut dapat mencegah penyakit. Sebaliknya, apabila antibodi pada tubuh merupakan antibody yang tidak dapat menetralkan virus, penyakit yang muncul akan berat (Frans, 2008).

Respon imun yang diketahui berperan dalam patogenesis DBD adalah

- a. Respon humoral, berupa pembentukan antibodi dalam menetralisasi virus, sitolisis yang dimediasi komplemen, dan sitoksisitas yang dimediasi antibodi. Antibodi terhadap virus dengue berperan dalam mempercepat replikasi virus di monosit dan makrofag. Hipotesis ini disebut ADE (*Antibody Dependent Enhancement*).
- b. Limfosit T baik T-*helper* (CD4) dan T-sitotoksik (CD8) mempunyai peran sebagai respon imun seluler terhadap virus dengue. Diferensiasi T-*helper* yaitu TH1 akan memproduksi interferon gamma, IL-2, dan limfokin. Sedangkan TH2 memproduksi IL-4, IL-5, IL-6, IL-10.
- c. Monosit dan makrofag memfagositosis virus dengan opsonisasi antibodi. Namun proses fagositosis tersebut meningkatkan replikasi virus dan sekresi sitokin oleh makrofag.
- d. Selain itu aktivasi komplemen oleh kompleks imun menyebabkan terbentuknya C3a dan C5a (Suhendro, dkk., 2014).

Infeksi oleh satu serotipe virus dengue memberikan imunitas seumur hidup terhadap serotipe tersebut, untuk serotipe lainnya hanya terdapat *cross protective* jangka pendek yang tidak memberikan kekebalan pada serotipe lainnya. Infeksi oleh serotipe yang berbeda menyebabkan aktivasi makrofag untuk memfagositosis kompleks virus-antibodi non netralisasi. Akibatnya virus bereplikasi di makrofag. Peningkatan *viral load* mendorong pada kaskade imunopatogenik yang akan menimbulkan

respon berlebihan dari sitokin dan mengakibatkan peningkatan permeabilitas mikrovaskular (Sanyal dkk., 2013).

Makrofag yang terinfeksi virus dengue menyebabkan aktivasi *T-helper* dan T-sitotoksik sehingga limfokin dan interferon gamma diproduksi. Interferon gamma kemudian mengaktivasi monosit sehingga beberapa mediator inflamasi disekresikan seperti TNF- α , IL-1, PAF (*platelet activating factor*), IL-6, dan histamin. Histamin mengakibatkan disfungsi sel endotel dan terjadi kebocoran plasma. Peningkatan C3a dan C5a terjadi melalui aktivasi oleh kompleks virus-antibodi yang mengakibatkan terjadinya kebocoran plasma (Suhendro, dkk., 2014).

Trombositopenia pada infeksi dengue terjadi melalui dua mekanisme. Supresi sumsum tulang serta destruksi dan pemendekan masa hidup trombosit. Pada fase awal infeksi (<5 hari) sumsum tulang menunjukkan hiposeluler dan supresi megakariosit. Kadar trombopoietin dalam darah saat trombositopenia menunjukkan kenaikan sebagai kompensasi sebagai akibat trombositopenia.

Koagulopati terjadi akibat infeksi virus dengan endotel menyebabkan disfungsi endotel. Koagulopati konsumtif pada DBD stadium II dan IV. Aktivasi koagulasi pada DBD melalui aktivasi jalur ekstrinsik (Suhendro, dkk., 2014).

Meskipun telah diketahui adanya gangguan koagulasi, patogenesis dari perdarahan pada DBD belum diketahui secara pasti. Manifestasi klinis dari perdarahan dapat berupa tes torniket yang positif, petekie dan ekimosis pada kulit, epitaksis, perdarahan pada gusi, hingga perdarahan gastrointestinal. Trombositopenia selalu ditemukan tetapi PTT (*Partial Thromboplastin Time*) mengalami pemanjangan dan terjadi penurunan pada konsentrasi fibrinogen yang bisa ditemukan di awal perjalanan penyakit. Kelainan hematologi tampaknya berkorelasi lebih baik dengan waktu dan derajat kebocoran plasma disbanding dengan manifestasi perdarahan klinis (Sanyal, dkk., 2013).

2.2.4 Manifestasi Klinis

Dalam menentukan tatalaksana infeksi dengue, perlu diketahui derajat keparahan penyakit. Pada tahun 1997, WHO mengklasifikasikan infeksi dengue menjadi dua kelompok, yaitu kelompok asimtomatik dan kelompok simtomatik. Kemudian kelompok simtomatik dibagi menjadi tiga kategori: *undifferentiated fever*, demam dengue (DD), dan demam berdarah dengue (DBD). Selanjutnya DBD diklasifikasikan menjadi empat kelas, yaitu kelas I, kelas II, kelas III dan kelas IV. Untuk DBD kelas III dan kelas IV disebut sebagai sindrom syok dengue (SSD). Untuk saat ini, infeksi dengue dikategorikan menjadi DD/DBD/SSD (WHO, 2009; Suhendro dkk., 2014).

a. Demam Dengue

Masa inkubasi intrinsik pada DD (Demam Dengue) adalah 4–6 hari. Setelah itu muncul gejala non spesifik, gejala konstitusional, nyeri kepala, nyeri punggung, dan malaise. Demam dengue ditandai dengan dua atau lebih manifestasi klinis berikut ini: nyeri kepala, nyeri retroorbital, artralgia, myalgia, ruam, manifestasi perdarahan (uji torniket positif, dan petekie), leukopenia, dan hasil pemeriksaan serologi dengue yang positif. Pada demam dengue dijumpai trias sindrom, yaitu demam tinggi, nyeri pada anggota badan, dan ruam. Ruam dapat ditemukan di dada, abdomen, kemudian ke anggota gerak dan wajah (Suhendro dkk., 2014) (WHO, 2011).

b. Demam Berdarah Dengue

DBD (Demam Berdarah Dengue) ditandai dengan empat manifestasi klinis, yaitu demam tinggi, perdarahan, terutama pada kulit, hepatomegali, dan *circulatory failure*. Gejala klinis pada DBD serupa dengan DD. Pembeda DBD dengan DD adalah tingkat permeabilitas dinding pembuluh darah, menurunnya volume plasma, trombositopenia, dan diathesis hemoragik (Suhendro, dkk., 2014).

Tabel 2. Gejala Klinis Demam Dengue dan Demam Berdarah Dengue

DD	Gejala Klinis	DBD
++	Nyeri Kepala	+
+++	Muntah	++
+	Mual	+
++	Nyeri otot	+
++	Ruam kulit	+
++	Diare	+
+	Batuk	+
+	Pilek	+
++	Limfadenopati	+
+	Kejang	+
+	Kesadaran menurun	++
+	Obstipasi	+
+	Uji tornket positif	++
++++	Peteki	+++
0	Perdarahan saluran cerna	+
++	Hepatomegali	+++
+	Nyeri perut	+++
++	Trombositopenia	++++
+	Syok	+++

Keterangan : (+): 25%; (++) :50%; (+++):75%; (++++):100%
(Soedarmo, dkk., 2012)

c. Sindrom Dengue Syok

Demam telah berlangsung beberapa hari diikuti keadaan umum yang tiba-tiba memburuk. Biasanya terjadi pada hari ke 3–7. Sebagian besar kasus ditemukan adanya kegagalan peredaran darah, kulit

teraba lembab dan dingin, nadi cepat dan lembut, serta sianosis di sekitar mulut. Pasien sering kali nyeri pada daerah abdomen sebelum syok, biasanya hal ini mendahului sebelum adanya perdarahan gastrointestinal.

Skor *The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II dan skor *Sequential Organ Failure Assesment* (SOFA) menilai pasien ICU berdasarkan kriteria WHO 1997 dan WHO 2009. Yang termasuk DBD adalah pasien yang memenuhi kriteria sebagai berikut

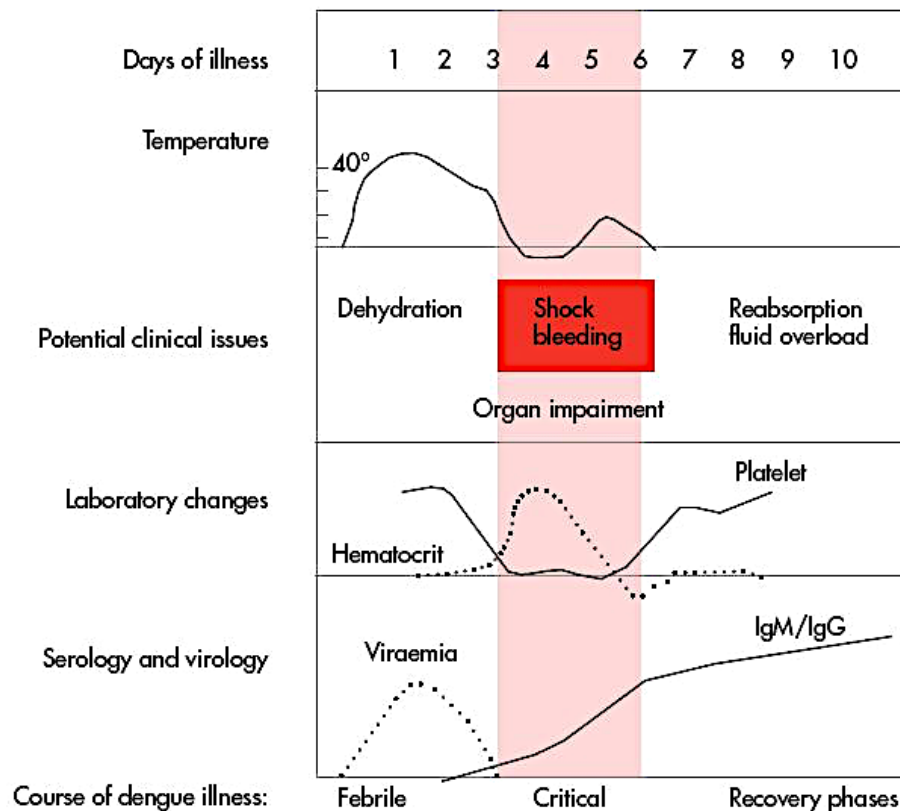
- a. Tanda dan gejala sesuai dengan WHO
- b. kebocoran plasma dapat dinilai melalui tanda klinis ataupun bukti secara radiologis yang menunjukkan akumulasi cairan dengan minimal peningkatan hematokrit sebesar 20%, atau hipoalbuminemia (albumin <3,5 g/dL)
- c. Ditemukan manifestasi perdarahan di berbagai bagian tubuh atau uji torniket positif
- d. Hitung trombosit ≤ 100.000 sel/mm³.

Tabel 3. Klasifikasi Derajat Infeksi Dengue

DD/DBD	Derajat	Tanda dan Gejala	Laboratorium
DD		Demam disertai 2 atau lebih tanda: sakit kepala, nyeri retroorbital, myalgia, aralgia, <i>rash</i> , manifestasi perdarahan, tidak terdapat bukti kebocoran plasma	<ul style="list-style-type: none"> • Leukopenia (leukosit $\leq 5000 \text{ sel/mm}^3$) • Trombositopenia ($< 150.000 \text{ sel/mm}^3$) • Peningkatan hematokrit (5%–10%) • Tidak ditemukan bukti kebocoran plasma
DBD	I	Demam, manifestasi perdarahan (uji torniket positif) dan bukti ada kebocoran plasma	Trombositopenia ($< 100.000 \text{ sel/mm}^3$) dan peningkatan hematokrit $\geq 20\%$
DBD	II	Gejala seperti derajat I ditambah perdarahan spontan	Trombositopenia ($< 100.000 \text{ sel/mm}^3$) dan peningkatan hematokrit $\geq 20\%$
DBD	III	Gejala seperti derajat I atau II ditambah kegagalan sirkulasi (denyut nadi lemah, tekanan nadi rendah ($\leq 20 \text{ mmHg}$), hipotensi, gelisah	Trombositopenia ($< 100.000 \text{ sel/mm}^3$) dan peningkatan hematokrit $\geq 20\%$
DBD	IV	Gejala seperti derajat III ditambah adanya syok dengan tekanan darah dan nadi tidak terukur	Trombositopenia ($< 100.000 \text{ sel/mm}^3$) dan peningkatan hematokrit $\geq 20\%$

(WHO, 2011)

Setelah melalui masa inkubasi, yaitu 4–10 hari, umumnya pasien yang terinfeksi dengue mengalami tiga fase yaitu fase demam, fase kritis, dan fase penyembuhan. Fase demam berlangsung selama 2–7 hari, diikuti fase kritis selama 2–3 hari tidak demam, pada fase tersebut berisiko terjadi renjatan jika tidak ditangani dengan adekuat (WHO, 2009; Suhendro, dkk., 2014).



Gambar 2. Fase Demam
(WHO, 2009)

1. Fase Demam

Umumnya pada fase ini pasien mengalami demam yang tinggi. Fase akut ini biasanya berlangsung selama 2–7 hari. Pada fase ini sering ditemukan wajah kemerahan, eritema pada kulit, sakit di hampir seluruh bagian tubuh, myalgia, aralgia, dan sakit kepala. Selain itu pada beberapa pasien juga bisa ditemukan suara yang serak akibat sakitnya tenggorokan, *injected pharynx*, dan *counjuntival injection*. Kebanyakan pasien mengalami anorexia, mual, dan muntah (WHO, 2009).

Selain itu juga dapat ditemukan perdarahan sedang seperti petekie, dan perdarahan membran mukosa hidung atau gusi. Perdarahan masif per vaginal (pada wanita usia melahirkan) dan gastrointestinal bisa saja terjadi pada fase ini namun jarang ditemukan. Perbesaran hepar dapat teraba setelah beberapa hari demam. Pada pemeriksaan darah lengkap, penurunan leukosit dapat dicurigai sebagai kemungkinan dengue (WHO, 2009).

2. Fase Kritis

Pada hari 3–7, suhu tubuh berkisar antara 37,5–38°C ataupun bisa lebih rendah dari itu. Selain itu dapat terjadi peningkatan permeabilitas kapiler dan terjadi peningkatan kadar hematokrit. Hal tersebut merupakan tanda dimulainya fase kritis. Kebocoran plasma biasanya berlangsung dalam 24–48 jam.

Syok terjadi ketika *critical* volume plasma hilang melalui kebocoran. Hal ini dapat berlanjut sebagai *warning sign*. Pada fase ini, demam menurun. Jika syok terjadi dalam waktu yang lama, hipoperfusi organ bisa saja terjadi, akibatnya terjadi kerusakan organ, asidosis metabolik, dan *disseminated intravascular coagulation* (WHO, 2009).

Pada sebagian besar kasus ditemukan tanda kegagalan peredaran darah, kulit terasa lembab dan dingin, sianosis sekitar mulut, nadi

cepat, lembut, kecil, hingga tidak dapat diraba. Tekanan nadi menurun menjadi 20 mmHg atau kurang, dan tekanan sistolik menurun hingga 80 mmHg atau lebih rendah (Suhendro, dkk., 2012).

Pasien yang membaik setelah penurunan suhu tubuh hingga normal disebut dengan *non-severe* dengue. Sedangkan pasien yang justru berlanjut dengan kebocoran plasma, harus melalui pemeriksaan darah rutin untuk memantau fase awal kebocoran plasma. Pasien yang memburuk akan memiliki manifestasi *warning sign* (WHO, 2009).

3. Fase Penyembuhan

Jika pasien dapat melewati fase kritis selama 24–48 jam, cairan ekstrasvaskuler akan direabsorpsi dalam 48–72 jam. Keadaan umum pasien akan membaik, nafsu makan kembali, dan status hemodinamik mulai kembali. Kemerahan masih mungkin ditemukan, selain itu pruritus juga masih mungkin dirasakan.

Pada fase ini, hematokrit ditemukan dalam keadaan stabil atau bahkan rendah akibat efek dilusi dari reabsorpsi cairan. Jumlah sel darah putih mulai meningkat. Setelah itu trombosit baru akan mulai meningkat (WHO, 2009).

Pada hasil penelitian Kittigul dkk, gejala klinis maupun hasil pemeriksaan laboratorium dapat ditemukan berbeda berdasarkan usia individu terinfeksi dengue. Gejala klinis seperti petekie, nyeri *retro-orbital*, sakit kepala, nyeri sendi, myalgia, mual, muntah, hematuria, dan menorrhagia lebih sering ditemukan pada orang dewasa. Sedangkan pada anak, epistaksis, oligouria, hematemesis, melena, hepatomegali, dan kebocoran plasma lebih sering ditemukan dibandingkan orang dewasa.

2.2.5 Diagnosis

Penegakkan diagnosis dapat dilakukan dengan cara: isolasi virus, deteksi asam nukleat, deteksi antigen, tes serologi, dan tes hematologi (WHO, 2009).

a. Isolasi virus

Dalam isolasi virus, specimen yang didapatkan harus pada saat awal infeksi yaitu pada periode viremia yang biasanya berlangsung sebelum hari kelima. Kultur sel merupakan metode yang biasa digunakan untuk mengisolasi virus dengue (WHO, 2009).

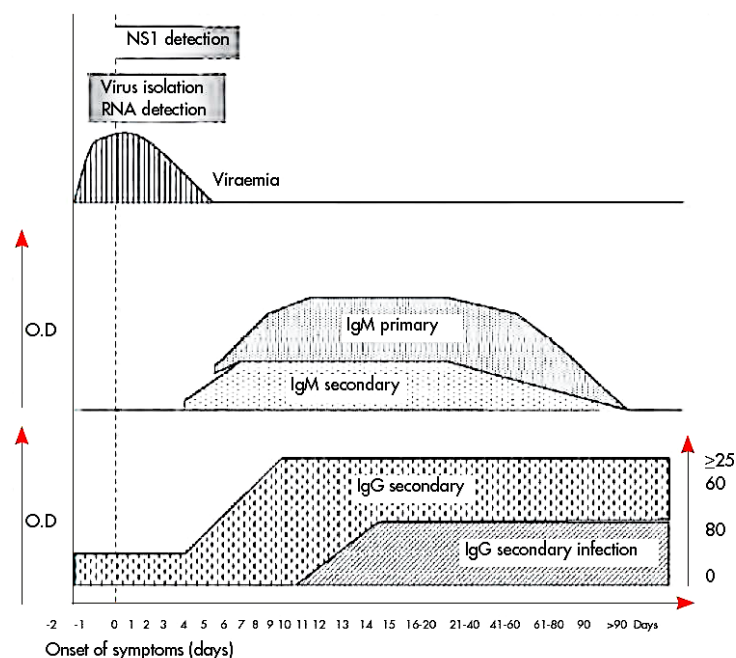
b. Deteksi Antigen

Dalam mendeteksi antigen, ditemukan konsentrasi NS1 yang tinggi pada infeksi dengue primer maupun sekunder. Hal itu dapat jumpai hingga hari ke-9 setelah onset kesakitan. NS1 merupakan glikoprotein yang diproduksi oleh seluruh flavivirus dan

disekresikan oleh sel mamalia. NS1 menghasilkan respon humoral yang sangat kuat (WHO, 2009).

c. Tes Serologi

Rasio IgM dengan IG dapat digunakan untuk membedakan infeksi primer dan infeksi sekunder. Infeksi primer terjadi bila rasio IgG/IgM lebih dari 1.2 atau 1.4. Sedangkan infeksi sekunder memiliki rasio kurang dari 1.2 ataupun 1.4 (WHO, 2009). IgM dapat dideteksi mulai hari ke 3–5, kemudian meningkat sampai minggu ke-3 dan menghilang setelah 60–90 hari. IgG pada infeksi primer terdeteksi pada hari ke-14 sedangkan pada infeksi sekunder mulai terdeteksi pada hari ke-22 (Suhendro, dkk., 2014).



Gambar 3. Skema Metode Diagnosis Berdasarkan Waktu Perkiraan Infeksi Virus (WHO, 2009)

d. Tes Hematologi

Pemeriksaan hematologi yang rutin diperiksa untuk menapis pasien tersangka demam dengue adalah melalui pemeriksaan kadar hemoglobin, hematokrit, jumlah trombosit, dan hapusan darah tepi untuk melihat adanya limfositosis relatif.

2.2.6 Terapi

Tidak ada terapi yang spesifik untuk demam dengue. Prinsip utama terapi dengue adalah terapi suportif. Dengan terapi suportif yang adekuat, angka kematian dapat turun hingga kurang dari 1% (Suhendro, dkk., 2009). Terapi suportif yaitu mengatasi kehilangan cairan plasma akibat peningkatan permeabilitas kapiler dan sebagai akibat perdarahan (Soedarmo, dkk., 2012).

Pemberian terapi harus disesuaikan dengan derajat keparahan penyakit pasien dan perlu diperhatikan juga ada atau tidaknya tanda-tanda bahaya pada infeksi dengue (WHO, 2011). Pemberian cairan harus dijaga, terutama cairan oral. Jika asupan cairan oral tidak mampu dipertahankan, maka suplemen cairan melalui intravena dibutuhkan untuk mencegah dehidrasi dan hemokonsentrasi secara bermakna (Suhendro, dkk., 2014).

2.3 Darah

Darah adalah cairan tubuh yang terdiri dari dua bagian yaitu sel darah dan plasma darah. Plasma darah memiliki 55% dari seluruh volume darah sedangkan 45% lainnya adalah sel darah. Sel darah memiliki tiga jenis yaitu

eritrosit, leukosit, dan trombosit. Darah secara keseluruhan memiliki volume satu per dua belas dari berat badan (Pearce, 2006).

Darah memiliki fungsi yang beragam, diantaranya adalah:

- Transportasi oksigen dan nutrien ke paru-paru dan jaringan
- Membentuk sumbatan darah untuk mencegah kehilangan darah yang banyak
- Membawa sel dan antibodi sebagai perlawanan saat terjadi infeksi
- Membawa produk sisa ke ginjal dan hepar untuk menyaring dan membersihkan darah
- Mengatur suhu tubuh (ASH, 2017).

a. Plasma Darah

Plasma adalah komponen cair yang ada pada darah. Plasma darah mengandung air, gula, lemak, protein, dan juga garam. Fungsi utama dari plasma darah adalah transportasi sel darah ke seluruh tubuh.

b. Eritrosit

Eritrosit atau sel darah merah adalah komponen sel terbanyak pada darah yaitu 40 hingga 45%. Bentuk eritrosit adalah *biconcave disc* dengan bagian tengah mendatar. Tidak seperti sel pada umumnya, eritrosit tidak mempunyai nukleus. Selain itu, eritrosit mudah untuk berubah bentuk sehingga mampu berjalan di pembuluh darah dengan mudah. Umur rata-rata eritrosit adalah 120 hari.

Produksi eritrosit dikontrol oleh eritropoetin, sebuah hormon yang dihasilkan oleh ginjal. Eritrosit dimulai dari sel imatur pada sumsum tulang akan mengalami pematangan selama tujuh hari kemudian akan dilepaskan ke aliran darah.

Eritrosit mengandung protein yang disebut dengan hemoglobin yang berguna untuk membantu membawa oksigen dari paru-paru ke seluruh tubuh dan membawa karbon dioksida dari tubuh ke paru-paru agar bisa dikeluarkan melalui ekshalasi.

c. Sel Darah Putih

Sel darah putih berfungsi melindungi tubuh dari infeksi. Jumlah leukosit lebih sedikit dari eritrosit, yaitu 1% dari seluruh volume darah.

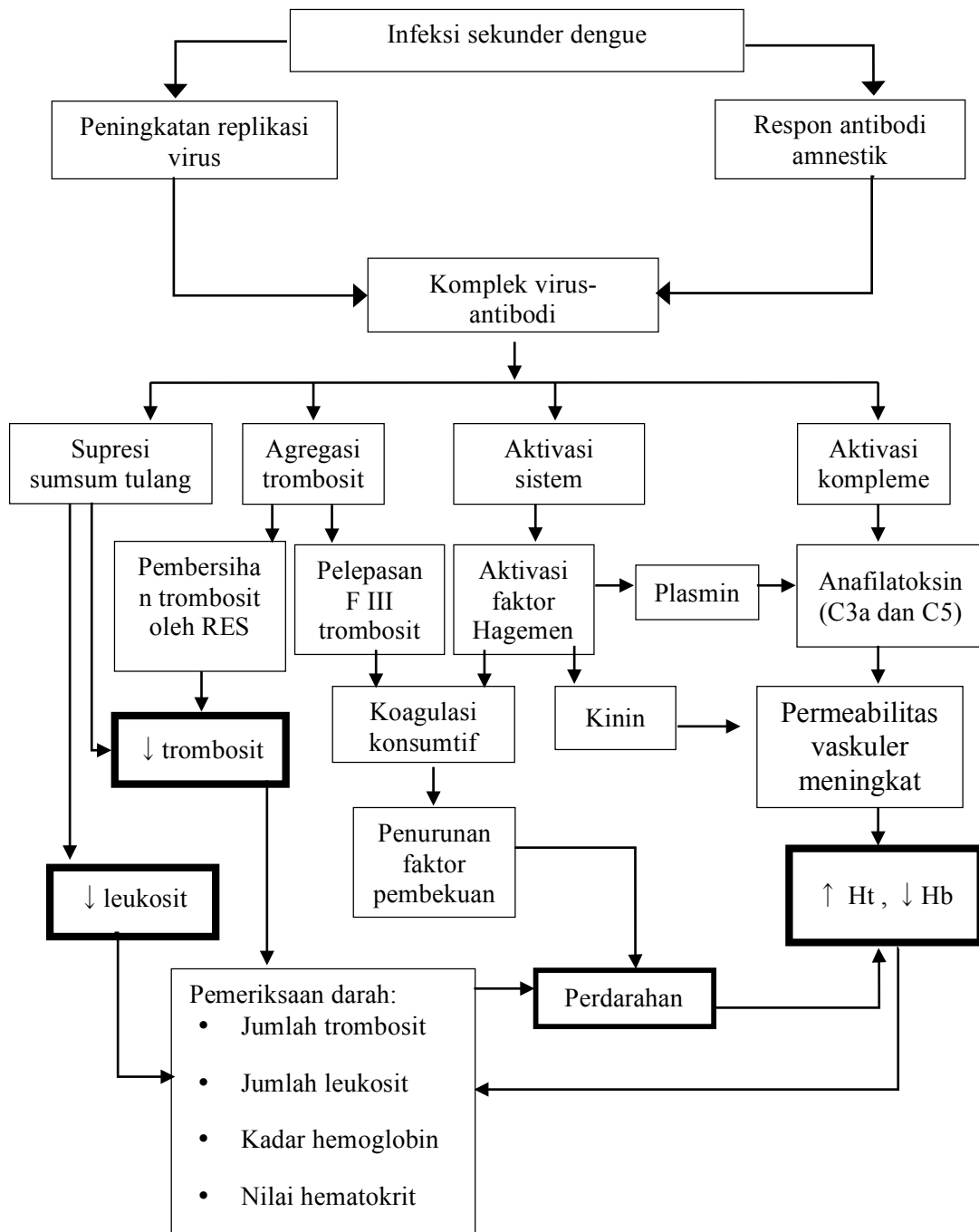
Jenis terbanyak dari leukosit adalah neutrofil yang berperan sebagai *immediate response*. Jumlah neutrofil yaitu 55 hingga 70% dari seluruh leukosit. Neutrofil hanya mampu bertahan satu hari sehingga sumsum tulang akan terus menghasilkan neutrofil untuk perlindungan jika infeksi datang.

Jenis terbanyak lainnya adalah limfosit. Terdapat dua jenis utama dari limfosit, yaitu limfosit T dan limfosit B. Limfosit T membantu fungsi regulasi dari sel imun dan serangan langsung terhadap sel terinfeksi dan tumor. Limfosit B akan membentuk antibodi.

d. Trombosit

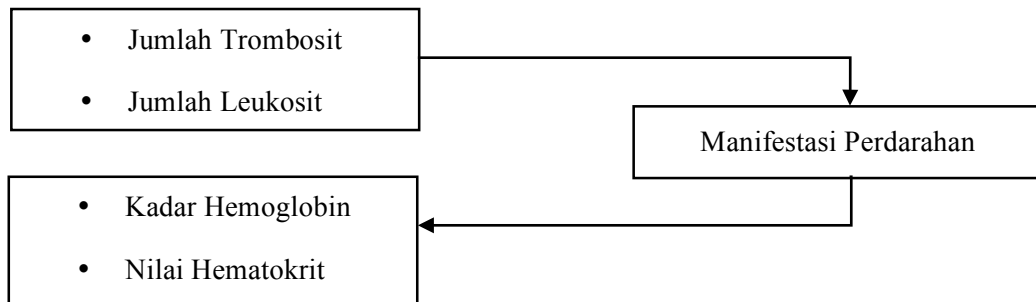
Trombosit berperan dalam proses koagulasi dengan cara berkumpul di suatu tempat yang terluka, melekat pada pembuluh darah yang terluka, dan membentuk *platform* yang membuat koagulasi. Hasilnya adalah sumbatan fibrin yang dapat menutup luka dan mencegah darah bocor keluar (ASH, 2017).

2.5 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori
(Suhendro, 2014)

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis

1. Terdapat hubungan antara jumlah trombosit terhadap manifestasi perdarahan infeksi dengue pada pasien dewasa
2. Terdapat hubungan antara jumlah leukosit terhadap manifestasi perdarahan infeksi dengue pada pasien dewasa
3. Terdapat hubungan antara nilai hematokrit terhadap manifestasi perdarahan infeksi dengue pada pasien dewasa
4. Terdapat hubungan antara kadar hemoglobin terhadap manifestasi perdarahan infeksi dengue pada pasien dewasa.

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Desember 2017 – Maret 2018. Pemeriksaan fisik melihat manifestasi klinis dilakukan di bagian Ilmu Penyakit Dalam dan pemeriksaan darah dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Umum Daerah Dr. A. Dadi Tjorodipo Bandar Lampung.

3.3 Subjek Penelitian

3.3.1 Populasi

Populasi penelitian merupakan sejumlah subjek dengan karakter tertentu. Karakter subjek ditentukan sesuai dengan tujuan penelitian. Populasi terjangkau adalah bagian populasi yang dapat dijangkau oleh peneliti (Sastroasmoro, 2007). Populasi penelitian ini adalah pasien dewasa dengan diagnosis klinis infeksi dengue, sedangkan populasi terjangkaunya adalah pasien dewasa ngan diagnosis klinis infeksi infeksi

dengue yang dirawat di RSUD Dr. A. Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung pada bulan Desember 2017 – Maret 2018.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis klinis infeksi dengue pada bulan Desember 2017 – Maret 2018 di RSUD A. Dadi Tjorodipo yang memenuhi kriteria inklusi. Penelitian ini menggunakan *consecutive sampling* sebagai teknik pengambilan sampel. Teknik ini menggunakan semua subjek yang sesuai kriteria dimasukkan sebagai penelitian sampai jumlah subjek yang dibutuhkan terpenuhi (Sastroasmoro, 2007).

3.3.2.1 Kriteria Inklusi

Pasien usia minimal 17 tahun dengan diagnosis klinis infeksi dengue.

3.3.2.2 Kriteria Eksklusi

- a. Pasien dalam riwayat pengobatan mengonsumsi obat-obat yang dapat mendeprasi sumsum tulang, obat steroid anabolik, hormon androgen, dan insulin
- b. Pasien yang memiliki riwayat penyakit kelainan darah
- c. Pasien dengan penyakit yang lain, misalnya demam typhoid.

3.3.2.3 Besar Sampel

Berdasarkan jenis penelitian yang peneliti tulis yaitu analisis kategorik tidak berpasangan, jumlah sampel yang peneliti butuhkan adalah sebagai berikut:

$$N = \left(\frac{Z \alpha \sqrt{2PQ} + Z\beta \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{P_1 - P_2} \right)^2$$

$$N = \left(\frac{1,96\sqrt{2 \cdot 0,33 \cdot 0,66} + 0,84\sqrt{0,49 \cdot 0,51 + 0,18 \cdot 0,82}}{0,49 - 0,18} \right)^2$$

$$N = \left(\frac{1,96\sqrt{0,43} + 0,84\sqrt{0,24 + 0,14}}{0,31} \right)^2$$

$$N = \left(\frac{1,96 \cdot 0,65 + 0,84 \cdot 0,61}{0,31} \right)^2$$

$$N = \left(\frac{1,27 + 0,51}{0,31} \right)^2$$

$$N = 33,11 \rightarrow \text{dibulatkan menjadi } 34$$

Keterangan:

$Z \alpha$ = kesalahan tipe I yang ditetapkan peneliti sebesar 5% maka $Z \alpha = 1,96$

$Z \beta$ = kesalahan tipe II yang ditetapkan sebesar 20%, maka $Z \beta = 0,84$

P_1 = proporsi pada kelompok pertama adalah 0,49

P_2 = proporsi pada kelompok kedua adalah 0,18
(Risniati, 2011)

P = proporsi total = $(P_1 - P_2)/2$

$$Q_1 = 1 - P_1$$

$$Q_2 = 1 - P_2$$

$$Q = 1 - P$$

Menurut perhitungan tersebut, didapatkan hasil berupa 34 sampel untuk satu kelompok. Kemudian jumlah tersebut dikalikan dua karena terdapat dua kelompok pada penelitian ini sehingga jumlah seluruh sampel yang dibutuhkan adalah 68.

3.4 Identifikasi Variabel

3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah jumlah trombosit, nilai hematokrit, jumlah leukosit, serta kadar hemoglobin.

3.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah manifestasi perdarahan pada demam berdarah dengue.

3.5 Definisi Operasional Penelitian

Tabel 4. Definisi Operasional Penelitian

Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Alat Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
Jumlah trombosit	Komponen darah yang berperan dalam menghentikan perdarahan yang jika diukur memiliki nilai normal 150.000 – 450.000/mm ³	Pemeriksaan menggunakan hamanalizer otomatis	Hemanalizer otomatis	Ordinal	0 = trombosit >100.000/mm ³ , 1 = trombosit ≤100.000
Nilai hematokrit	Jumlah sel darah merah pada darah. Nilai normal pada pasien laki-laki 40 – 50% sedangkan perempuan 35 – 45%	Pemeriksaan menggunakan hamanalizer otomatis	Hemanalizer otomatis	Ordinal	0 = hematokrit laki-laki ≤50%, hematokrit perempuan ≤45%; 1 = hematokrit laki-laki >50%, hematokrit perempuan >45%
Jumlah leukosit	Komponen darah yang berperan dalam pertahanan tubuh dengan jumlah normal 4.000 – 10.000/mm ³	Pemeriksaan menggunakan hamanalizer otomatis	Hemanalizer otomatis	Ordinal	0 = leukosit ≥4.000/mm ³ ; 1 = leukosit <4.000/mm ³
Kadar hemoglobin	Suatu protein pada sel darah merah yang berperan dalam pengangkutan oksigen. Nilai normal pada pasien laki-laki 13 – 18 g/dL sedangkan perempuan 12 – 16 g/dL	Pemeriksaan menggunakan hamanalizer otomatis	Hemanalizer otomatis	Ordinal	0 = hemoglobin laki-laki >13g/dL, hemoglobin perempuan >12 g/dL; 1 = hemoglobin laki-laki ≤13 g/dL, hemoglobin perempuan ≤12 g/dL;
Manifestasi perdarahan	Manifestasi klinis yang ada pada pasien infeksi dengue diantaranya adalah demam dan disertai perdarahan ringan, sedang, atau berat seperti, petekie, purpura, perdarahan gusi, epitaksis, hematemesis, dan melena.	Anamnesis dan pemeriksaan fisik	Rekam medis dan set pemeriksaan fisik	Ordinal	1= tidak ada perdarahan; 2= petekie, purpura, perdarahan gusi, epitaksis, hematemesis

3.6 Alat Penelitian

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

Perangkat hematologi *analyzer* otomatis, *dropper*, lembar petunjuk penggunaan, tabung reaksi yang tidak mengandung anti koagulan, alat sentrifugasi, spuit, torniket, rekam medis pasien infeksi dengue selama bulan Desember 2017 – Maret 2018 di RSUD Dr. A. Dadi Tjokrodipo, alat tulis, dan program komputer statistika.

3.7 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan untuk penelitian ini adalah darah pasien infeksi dengue di RSUD Dr. A. Dadi Tjokrodipo.

3.8 Cara Pengumpulan Data

Pengumpulan data dilakukan dimulai dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan darah rutin yang dilakukan saat pemeriksaan awal di poliklinik atau UGD RSUD A. Dadi Tjokrodipo.

3.8.1 Anamnesis

Sebelum dilakukan anamnesis, peneliti mengajukan *inform consent* terhadap pasien terkait dengan penelitian yang akan dilakukan oleh peneliti. Jika pasien bersedia, peneliti dapat memulai anamnesis dengan menanyakan identitas diri pasien. Setelah itu peneliti dapat melakukan anamnesa untuk mendapatkan informasi berupa:

- a. Hari pertama demam
- b. Penilaian ada tanda bahaya: nyeri perut, muntah persisten, perdarahan mukosa, dan letargi
- c. *Output* urin, mencakup volume dan frekuensi
- d. Riwayat lainnya seperti tetangga, keluarga, atau orang di lingkungan pekerjaannya yang juga terinfeksi dengue, riwayat perjalanan ke daerah endemik DBD, dan kondisi penyerta lain seperti kehamilan, obesitas, diabetes mellitus, dan hipertensi.

3.8.2 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik pasien dalam penelitian ini meliputi:

- a. Penilaian keadaan umum pasien
- b. Penilaian status dehidrasi
- c. Penilaian status hemodinamik
- d. Penilaian abdomen
- e. Pemeriksaan ruam dan manifestasi perdarahan lainnya

3.8.3 Pemeriksaan Penunjang

Setelah dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik, terdapat pemeriksaan yang diperlukan sebagai penunjang dalam mendiagnosis, yaitu pemeriksaan hematologi rutin yang mencakup jumlah trombosit, jumlah leukosit, nilai hematokrit, dan kadar hemoglobin. Pemeriksaan hematologi dilakukan dengan mengambil serum pasien kemudian dilakukan analisis pada sampel tersebut.

3.9 Prosedur Pemeriksaan Penelitian

1. Prinsip Pemeriksaan

Pemeriksaan darah rutin dilakukan dengan menggunakan alat hitung otomatis, yaitu *automatic hematology analyzer*. *Automatic hematology analyzer* bekerja dengan prinsip *flow cytometer*. *Flow cytometri* merupakan metode pengukuran jumlah dan sifat-sifat sel yang dibungkus oleh cairan melalui celah sempit. Sejumlah sel dialirkan melalui celah tersebut sehingga sel dapat lewat satu per satu, kemudian dilakukan penghitungan jumlah sel dan juga ukurannya.

2. Pengambilan dan Penyimpanan Sampel

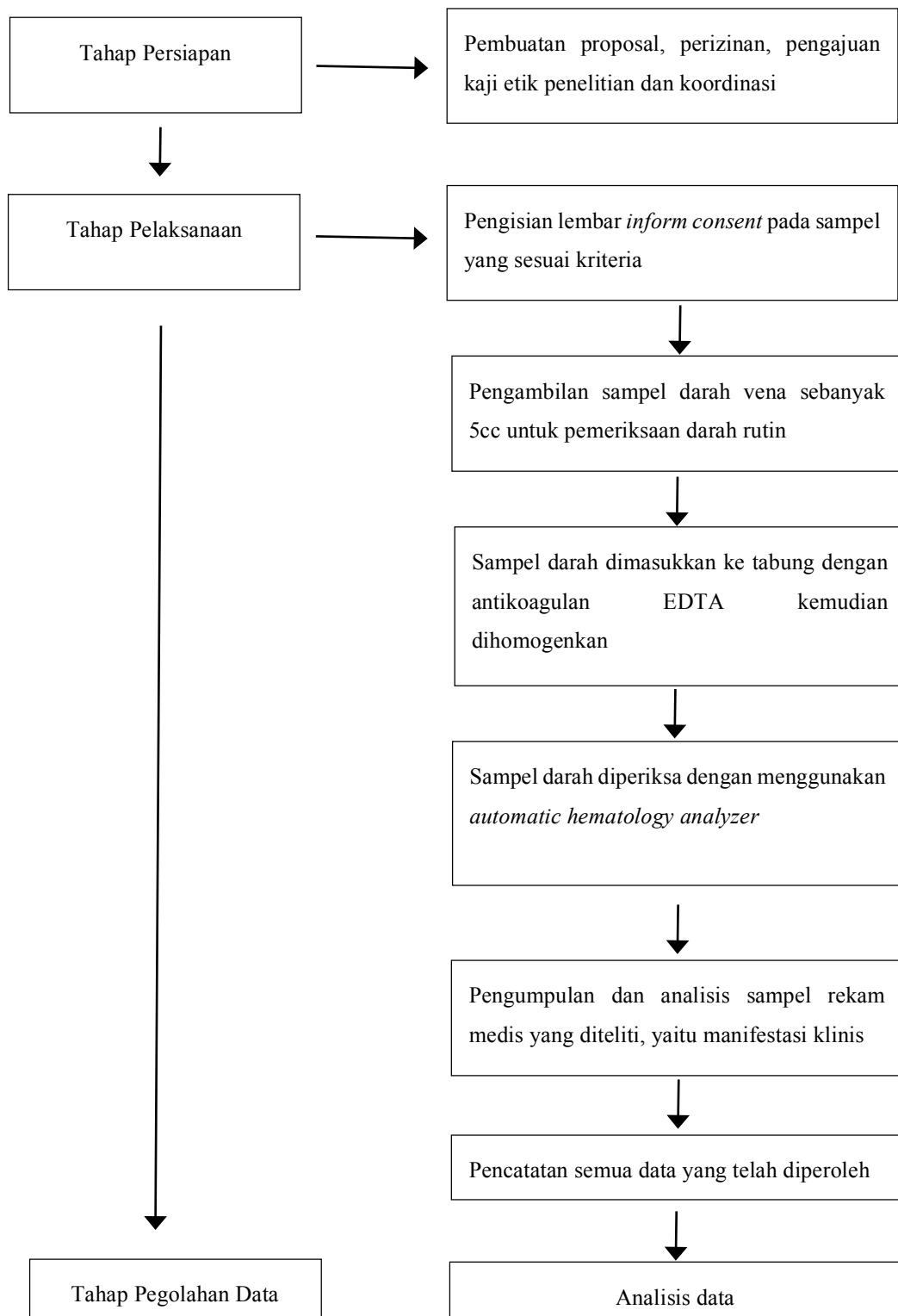
Sampel diambil dari vena mediana cubiti sebanyak 5 cc dengan menggunakan spuit 5 cc. Selanjutnya sampel dimasukkan ke tabung dengan antikoagulan (EDTA). Darah yang tercampur antikoagulan dihomogenkan selama ± 1 menit. Sampel dapat disimpan selama 4 jam pada suhu 18–25°C atau 24 jam dengan suhu 2–8°C.

3. Pemeriksaan Darah

- a. Kabel *power* dihubungkan ke stabilisator (stavo)
- b. Menekan saklar *on/off* pada sisi kanan atas alat *hematology analyzer* untuk menghidupkan alat
- c. Alat akan melakukan *self check* kemudian *background check*
- d. Pastikan alat dalam posisi siap

- e. Periksa sampel kembali dan pastikan sudah homogen dengan antikoagulan
- f. Tekan tombol *whole blood* pada layar
- g. Tekan tombol ID dan masukkan no sampel, tekan tombol *enter*
- h. Tekan bagian atas dari tempat sampel yang berwarna ungu untuk membuka dan meletakkan sampel dalam adaptor
- i. Tutup tempat sampel dan tekan tombol “RUN”
- j. Secara otomatis hasil akan muncul pada layar
- k. Baca dan catat hasil pemeriksaan

3.10 Alur Penelitian



Gambar 6. Alur Penelitian

3.11 Pengolahan dan Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan menggunakan program statistika pada komputer yang terdiri dari dua macam analisis data yaitu

a. Analisis univariat

Analisis univariat digunakan untuk menentukan distribusi dan frekuensi variabel bebas dan variabel terikat.

b. Analisis bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk mengetahui hubungan variabel bebas dengan variabel terikat dengan menggunakan uji statistik.

Uji statistik yang digunakan dalam penelitian ini adalah uji komparatif kategorik yaitu *chi square*. Penggunaan uji *chi square* dikarenakan variabel terikat dan variabel bebas pada penelitian ini merupakan variabel kategorik. Jika uji *chi square* tidak memenuhi syarat, yaitu nilai *expected count* yang kurang dari 5 adalah >20%, maka uji *fisher exact* digunakan sebagai uji alternatif pada penelitian ini.

3.12 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan surat keterangan lolos kaji etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 721/UN26.8/DL/2018.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, didapatkan kesimpulan sebagai berikut:

1. Tidak terdapat hubungan antara jumlah trombosit dengan manifestasi perdarahan pada pasien dewasa terinfeksi dengue
2. Tidak terdapat hubungan antara jumlah leukosit dengan manifestasi perdarahan pada pasien dewasa terinfeksi dengue
3. Tidak terdapat hubungan antara jumlah hematokrit dengan manifestasi perdarahan pada pasien dewasa terinfeksi dengue
4. Tidak terdapat hubungan antara jumlah hemoglobin dengan manifestasi perdarahan pada pasien dewasa terinfeksi dengue.

5.2. Saran

Peneliti memberikan saran yaitu diharapkan penelitian selanjutnya dapat menganalisis hubungan jumlah trombosit, jumlah leukosit, nilai hematokrit, dan kadar hemoglobin terhadap masing-masing perdarahan seperti petekie, purpura, perdarahan gusi, melena, hematemesis, dan berbagai manifestasi perdarahan lainnya.

Daftar Pustaka

American Society of Hematology (ASA). 2017. Blood basic. Washington DC. [Diakses tanggal 14 November 2017]. Tersedia di: <http://www.hematology.org/>

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 Journal*. WHO. 2(2):17-23. doi:10.5365/wpsar.2011.2.1.002.

Bashir AB, Mohammed BA, Saeed OK, Ageep AK. 2015. Thrombocytopenia and bleeding manifestation among patients with dengue virus infection in Port Sudan, Red Sea State of Sudan. *Academic Journals*. 7 (2):7–13.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2012. Mosquito life-cycle. New York. [Diakses tanggal 27 Maret 2017]. Tersedia di: https://www.cdc.gov/dengue/entomologyecology/m_lifecycle.html.

Dahlan MS. 2013. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Salemba Medika.

Dahlan MS. 2016. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.

Dinas Kesehatan Provinsi Lampung. 2015. Profil kesehatan Provinsi Lampung tahun 2015. Provinsi Lampung.

Elindra F, Achmad S, Tejasari M. 2015. Hubungan kadar trombosit dan hematokrit dengan derajat penyakit demam berdarah dengue pada pasien dewasa. *Universitas Islam Bandung*, hal.492–498.

Gasihor JJG, Mantik FFJ, Memah M, Mongan AE. 2013. Hubungan jumlah trombosit dan jumlah leukosit pada pasien anak demam berdarah dengue. *Jurnal e-Biomedik (eBM)*. 1(1):391-395.

Gomber S, Ramachandran VG, Kumar S, Agarwal KN, Gupta P, Gupta P, dkk. 2001. Hematological observation as diagnostic markers in dengue hemorrhagic fever. Vol. 38. Delhi: Indian Pediatrics.

Nester EW, Anderson DG, Jr C Evan R, Nester MT. 2012. *Microbiology: A human perspective*. New York. Mc Graw Hill.

Frans, Evisiana Hanafiati. 2010. Patogenesis infeksi virus dengue. Vol. 20. Surabaya.

Hoffbrand AV, Moss PAH. 2011. *Kapita selekta hematologi*. Edisi ke- 6 Jakarta: EGC.

Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI). 2012. Infeksi virus dengue. Dalam: Sumarmo SPS, Herry G, Sri RSH, Hindra IS. *Buku ajar infeksi dan pediatri tropis*. Edisi ke-2. Jakarta: Badan Penerbit IDAI. hal 155–80.

Jawetz E, Melnick J, Adelberg E. 2012. *Mikrobiologi kedokteran Jawetz, Melnick, & Adelberg*. Edisi 25. Jakarta: EGC.

Jayanthi HK, Tulasi SK. 2016. Correlation study between platelet count, leukocyte count, nonhemorrhagic complications, and duration of hospital stay in dengue fever with thrombocytopenia. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 5(1), 120–123. <http://doi.org/10.4103/2249-4863.184635>

Kementerian Kesehatan RI. 2010. Demam berdarah dengue, *buletin jendela epidemiologi*, 2, hal. 48.

Kittigul L, Pitakarnjanakul P, Sujirarat D, Siripanichgon K. 2007. The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection, *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. Elsevier, 39(2):76–81. doi: 10.1016/j.jcv.2007.04.006.

Klein, SL. 2000. The effects of hormones on sex differences in infection: from genes to behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*; 24:627-638.

La Russa VF, Innis BL, 1995. 11 Mechanisms of dengue virus-induced bone marrow suppression. *Baillière's clinical haematology*, 8(1):249-270.

LCS Lum, MEA Abdul Latif, AYT Goh, PWK Chan, SK Lam. 2007. Preventive transfusion in dengue shock syndrome—is it necessary?. *Journal of Pediatrics*, 143(5):682–684.

Ministry of Health and welfare of Bangladesh & WHO. 2000. National Guidelines for Clinical Management of Dengue Syndrome. [Diakses tanggal 13 Maret 2018]. Tersedia di: www.sdnbd.org/sdi/issues/health/dengue/other/dng.PDF

Murray RK, Granner DK, Mayes PA. *Biokimia Harper*. Diterjemahkan Hartono A. 2003. Edisi 25. Jakarta: EGC, hal. 254-702.

Narayanan M, Aravind MA, Ambikapathy P, Prema R, Jeyapaul MP. 2003. Dengue fever – clinical and laboratory parameters associated with complications, 27:108–115.

Nelwan RHH. 2014. Demam: tipe dan pendekatan. Dalam : Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. Jilid 1. Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing, hal. 533–538.

Ooi EE, Gubler DJ. 2009. Dengue in Southeast Asia: epidemiological characteristics and strategic challenges in disease prevention, *Cadernos de saude publica / Ministerio da Saude, Fundacao Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saude Publica*, 25(1): 115–124. doi: 10.1590/S0102-311X2009001300011.

Pearce EC. 2006. *Anatomi dan Fisiologi untuk Paramedis*. Gramedia: Jakarta.

Peralta R. Hypoalbuminemia. *Emedicine Medscape*. 2010 [update 2017 September 13; Diakses tanggal 14 November 2017]. Tersedia di <https://emedicine.medscape.com/>

Phuong CX, Nhan NT, Kneen R dkk. 2004. Clinical diagnosis and assesment of severity of confirmed dengue infection in Vietnamese children: is the world health organization classification system helpful?. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 70:172–179.

Prasith, N, Onechanh K, Manilay P, Sara S, Hannah CL, Reiko T, dkk. 2013 Assesment of gender distribution in dengue surveillanc data, the Lao People's Democratic Republic. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*, 4(2). doi:10.5365/wpsar.2012.3.4.020.

Prathyusha CV, Srinivasa Rao M, Sudarsini P, Uma Maheswara Rao K. Clinico-haematological profile and outcome of dengue fever in children. *Int J Curr Microbiol Appl Sci*. 2013;2:338–46.

Rena NMRA, Susila U, Tuty PM. 2009. Kelainan Hematologi pada demam berdarah dengue. *J Peny Dalam*, 10(3): 218–225.

Risniati Y. 2011. Leukopenia sebagai prediktor terjadinya sindrom syok dengue pada anak dengan demam berdarah di RSPI. Prof. dr. Sulianti Saroso. *Media Litbang Kesehatan*, 21 April, hal. 96–103.

Sanyal S, Sinha S, Halder KK. 2013. Pathogenesis of dengue haemorrhagic fever, *J Indian Med Assoc*, 2013(6):152–153. Tersedia di: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1748784>.

Sastroasmoro S, Ismael S. 2007. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta : Binarupa Aksara

Suhendro LN, Khie C, Herdiman T. 2014. Demam berdarah dengue. Dalam : Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati, S, editor. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. Jilid 1. Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing, hal. 539–548.

Syumarta Y, Akmal MH, Erlina R. 2014. Hubungan jumlah trombosit, hematokrit, dan hemoglobin, dengan derajat klinik demam berdarah dengue pada pasien dewasa di RSUP M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2014; 3(3)

Valentino B. 2012. Hubungan antara hasil pemeriksaan darah lengkap dengan derajat klinik infeksi dengue pada pasien dewasa di RSUP Dr. Kariadi Semarang, Universitas Diponegoro. Universitas Diponegoro. Tersedia di: <http://eprints.undip.ac.id/37427/>.

Varshney JP, Sharma N, Seth A, Hospital N. 2017. Description and classification of severity of dengue fever using early clinical and laboratory parameters in paediatric patients, *International Journal of Medical and Health Research*, 3(10):89–95.

Villar-centeno LA, Díaz-quijano FA, Martínez-vega RA. 2008. Biochemical alterations as markers of dengue hemorrhagic fever. , 78(29): 370–374.

World Health Organization (WHO). 2009. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Jenewa. doi: WHO/HTM/NTD/DEN/2009.1.

World Health Organization (WHO). 2016. Dengue and severe dengue. Jenewa. [Diakses tanggal 29 Maret 2017]. Tersedia di: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>.