

**PERBEDAAN GANGGUAN HOMEOSTASIS PADA PENDERITA  
DEMAM BERDARAH DENGUE TANPA SYOK DAN SSD  
(SINDROM SYOK DENGUE)**

---

Oleh :

**Pujiati**

*Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung*

**Abstract**

*Coagulation disorders in DHF represent the main pathogenesis which led to bleeding manifestation. Coagulation disorders and fibrinolysis have been attributed to the occurrence of DIC with bleeding manifestation, which is a homeostasis disorder that occurred in DHF. This study was conducted to evaluate the differences of kinetic of homeostasis disorder in DSS and Non DSS. An explorative observational research was conducted to 97 patients with DHF, consisting of 47 DSS and 50 Non DSS. The patients, age were 3- 14 years old, who admitted to Pediatric Ward or Pediatric Intensive Care Unit (PICU) Dr. Kariadi Hospital from February 2001 until February 2002. Diagnosis of DHF was based on criteria of WHO 1999. Parameter for coagulation disorders: PT, PTT, fibrinogen were examined on day 0 (on admission), 1, 2, and 7. Data were analyzed using independent t-test, Mann-Whitney test and  $\chi^2$  test using SPSS 11.5 for window. The result is considered significant if  $p < 0.05$ . The caring periods, hemoglobin, hematokrit, and leucocytes were significantly higher in DSS compared to non DSS ( $p < 0.05$ ). Homeostatic disorders in DHF may occur from first day of admission or on the third day of fever and gradually become normal on seventh day. Homeostatic disorders in DSS are more severe compared to non DSS.*

**Key word:** *Dengue hemorrhagic fever (DHF), Dengue shock syndrome (DSS), homeostatic disorder*

## PENDAHULUAN

Demam berdarah dengue (DBD) merupakan penyakit virus *vektor-borne* yang paling penting di dunia. Penyakit ini menyerang ratusan juta orang setiap tahun, dan secara dominan ditransmisikan oleh satu jenis nyamuk, *Aedes aegypti* (Hales *et al.*, 2002). Angka kematian DBD di Indonesia menurut laporan epidemiologi semakin menurun, yaitu 41,3% pada tahun 1968 menjadi 2,9% pada akhir 1996. Angka nasional yang dilaporkan tersebut berbeda dengan angka kematian DBD di rumah sakit yang masih cukup tinggi yaitu 5-15% terutama di rumah sakit rujukan. Oleh karena itu, diperlukan studi mengenai faktor penyebab masih tingginya angka kematian akibat DBD di rumah sakit.

Prognosis pasien DBD seringkali memburuk disebabkan oleh keterlambatan pasien datang berobat, keterlambatan atau kesalahan dalam menegakkan diagnosis, dan kurang mengenal tanda-tanda kegawatan serta pengobatannya. Keadaan kegawatan DBD yang dimaksud adalah syok, perdarahan, dan ensefalopati. Keadaan ini disebabkan karena sulitnya memprediksi perjalanan klinis DBD, khususnya apakah penderita akan mengalami syok atau tidak (Hadinegoro *et al.*, 1999).

Penderita DD dan DBD disebabkan oleh infeksi empat serotipe virus dengue yang mempunyai sifat antigenik yang berdekatan. Infeksi oleh virus dengan serotipe yang sama menyebabkan imunitas yang cukup lama, tetapi tidak demikian dengan serotipe yang berbeda (Bharmarapavati, 1993). Infeksi oleh virus dengue dapat menyebabkan penyakit yang bersifat *self limiting*, tetapi perjalanan klinis penyakitnya kadang-kadang tidak dapat diramalkan dan dapat menjadi berat. Manifestasi klinis infeksi virus dengue ini bervariasi, mulai dari demam dengue (DD), demam berdarah dengue (DBD), dan demam berdarah dengue dengan syok (sindrom syok dengue = SSD) (Bharmarapavati, 1993; Guzman *et al.*, 1993).

Inti patogenesis dan patofisiologi DBD adalah gangguan hemostasis, diantaranya meliputi gangguan vaskuler, trombosit, dan koagulopati. Pada fase awal demam disertai perdarahan disebabkan oleh vaskulopati dan trombositopeni, dan pada fase syok disebabkan oleh trombositopeni diikuti oleh koagulopati, terutama pembekuan intravaskuler menyeluruh (PIM/*disseminated intravascular coagulation*= DIC), dan fibrinolisis. Vaskulopati bermanifestasi klinis sebagai petekie, uji bendung positif, dan adanya kenaikan permeabilitas kapiler akibat dilepaskannya mediator yang

menyebabkan kebocoran plasma, elektrolit, dan protein ke dalam rongga ekstravaskular. Trombositopeni dan koagulopati menyebabkan perdarahan dalam berbagai bentuk, yaitu epistaksis, hematemesis, dan melena (Srichaitul, 1987; Sutaryo, 1999). Peneliti lain telah membuktikan gangguan hemostasis pada DBD, yaitu pemanjangan *Prothrombin Time* (PT) dan APTT, menurunnya kadar fibrinogen tetapi tidak disertai peningkatan *Fibrin Degradation Product* (FDP) yang sesuai seperti pada PIM (Mitrakul, 1987; Tatty,-)

Manifestasi perdarahan, seperti epistaksis, perdarahan ginggiva, perdarahan saluran cerna, dan hematuria diasumsikan karena trombositopenia, vaskulopati, dan koagulopati. Gangguan pada koagulasi dan fibrinolisis telah dihubungkan dengan terjadinya PIM dengan manifestasi perdarahan, suatu bentuk gangguan hemostasis yang dapat terjadi pada DBD (Bharmarapravati, 1993; Guzman *et al.*, 1993). Penelitian selanjutnya membuktikan bahwa defek pada fungsi vaskuler dan gangguan hemostasis dapat terjadi pada setiap derajat DBD sebagai akibat dari disfungsi endotel yang kehilangan fungsi proteksi non-trombotik dan akan menjadi status prokoagulan serta dapat menyebabkan terbentuknya trombus (Tatty, -; Gatot, 1999; Mairuhu, 2003; Thongcharoen, 1993).

Penelitian ini bertujuan mengetahui perbedaan gambaran gangguan koagulasi pada penderita Demam Berdarah Dengue dengan syok (SSD = Sindrom Syok Dengue) dan tanpa syok (Non SSD), ditinjau dari gangguan hemostasis pada pasien DBD di Rumah Sakit Dr. Kariyadi (RSDK), Semarang.

#### **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional eksploratif yang bertujuan untuk mengetahui gambaran gangguan koagulasi pada penderita DBD dengan SSD dan yang tanpa SSD. Penelitian dilakukan di bangsal anak dan PICU (*Pediatric Intensive Care Unit*) RSDK, Semarang, pada kurun waktu Februari 2001 – Februari 2002. Sampel penelitian adalah semua anak yang dirawat di bangsal anak dan PICU berusia antara 3- 14 tahun, serta menderita DBD berdasarkan kriteria WHO 1999.

Data umur, jenis kelamin, gejala klinis, hasil pemeriksaan laboratorium, hari sakit, lama perawatan dan *out come* setelah pengelolaan di RSDK dicatat dari semua penderita. Penderita dibagi dalam 2 kelompok,

yaitu kelompok DBD dengan syok (SSD atau *Sindrom Syok Dengue*) dan tanpa syok (Non SSD). Sampel darah penderita diambil dan diuji laboratorium penunjang untuk diagnosis DBD yaitu kadar hemoglobin (Hb), hematokrit (Ht), trombosit, dan jumlah leukosit pada perawatan hari ke 0, 1, 2, dan 7. Semua penderita DBD yang dimasukkan ke dalam penelitian ini mendapatkan pengelolaan sama sesuai dengan protap pengelolaan DBD di sub bagian Pediatri Gawat Darurat (PGD) RSDK, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (FK UNDIP).

Analisa data dimulai dengan analisis deskriptif, dimana semua variabel yang berskala numerik seperti umur, kadar hemoglobin (Hb), hematokrit (Ht), trombosit, dan jumlah leukosit akan dinyatakan sebagai rerata dan simpang baku. Sedangkan variabel yang berskala kategorial seperti derajat DBD akan dinyatakan dalam distribusi frekuensi dan persen. Uji Chi-Square (untuk variabel berskala kategorial) dan uji *-t* tidak berpasangan atau uji non parametrik yang sama (untuk variabel berskala kontinyu) digunakan untuk menguji perbedaan antara variabel karakteristik subyek penelitian. Apabila variabel karakteristik subyek memiliki distribusi normal digunakan uji *-t*, tetapi apabila distribusinya tidak normal digunakan uji non - parametrik Mann-Whitney.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini dijumpai 138 kasus anak dengan DBD yang dirujuk ke RSDK, Semarang, akan tetapi hanya 97 kasus yang memenuhi kriteria penelitian ini. Rerata umur anak adalah 8,6 tahun (SD=3,01) dengan umur termuda adalah 3 tahun dan tertua adalah 14 tahun. Distribusi penderita berdasarkan umur dan jenis kelamin, serta nilai signifikansi perbedaan antara kelompok DBD tanpa syok dan SSD disajikan pada **Tabel 1**.

**Tabel 1. Distribusi Penderita Berdasarkan Umur dan Jenis Kelamin**

Variabel	Derajat DBD		<i>p</i>
	DBD tanpa syok n = 50	SSD n=47	
Umur (tahun); rerata (SD)	8,6 (2,83)	7,4 (3,09)	0,02 <sup>a</sup>
Jenis kelamin			
• Laki-laki; n (%)	20 (40%)	26 (55,3%)	
• Perempuan; n (%)	30 (60%)	21 (44,7%)	0,19 <sup>b</sup>
Kelompok umur (tahun); n			

(%)			
• 3 - 6	12 (34,3)	23 (65,7)	
• 7 - 10	22 (59,6)	15 (40,5)	
• 11 - 14	16 (64,0)	9 (36,0)	0,04 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Uji *t*-tak berpasangan

<sup>b</sup>Uji  $\chi^2$

Berdasarkan tabel di atas diketahui bahwa penderita SSD berumur lebih muda dibanding penderita DBD tanpa syok ( $p < 0,05$ ). Gamble (2000) melaporkan bahwa anak memiliki pembuluh darah dengan permeabilitas yang lebih besar dan lebih rentan terhadap pengaruh-pengaruh faktor luar dibandingkan dengan dewasa. Hal ini dikarenakan pembuluh darah pada anak masih dalam pertumbuhan, sehingga lebih permeabel dan mudah terjadi kebocoran. Mikrovaskuler diketahui lebih permeabel terhadap air dan protein plasma daripada pembuluh darah yang lebih matang. Oleh karena itu, syok hipovolemik akibat kebocoran kapiler pada DBD/SSD lebih sering terjadi pada anak daripada orang dewasa dan permeabilitas mikrovaskuler dapat berubah menurut umur, pada umur yang lebih muda lebih mudah terjadi kebocoran kapiler karena peningkatan permeabilitas.

Penderita DBD tanpa anak sebagian besar adalah perempuan (60%), sedangkan pada kelompok SSD lebih banyak laki-laki (55,3%), akan tetapi di antaranya kedua kelompok ini tidak berbeda secara signifikan ( $p < 0,19$ ). Hasil penelitian ini sejalan dengan Supriatna (2004) yang melaporkan bahwa perempuan lebih banyak (59,2%) dibandingkan dengan laki-laki (40,8%) pada kelompok Non SSD, sedangkan pada penderita SSD laki-laki (54,9%) lebih banyak dibanding perempuan (45,1%). Di Thailand, perempuan 2 kali lebih sering dirawat karena DBD, sedangkan di Singapura rasio laki-laki dengan perempuan adalah 1,46:1 (Chen *et al.*, 1973). Secara statistik dijumpai perbedaan yang bermakna pada derajat DBD berdasarkan distribusi kelompok umur anak ( $p < 0,05$ ). Umur tersebut termasuk dalam rentang usia angka kejadian tertinggi pada anak. Tahun 1968 – 1973, 95% penderita adalah anak di bawah 15 tahun. Selama tahun 1993 – 1998, penderita DBD terbanyak adalah anak yang berumur 5 – 14 tahun, SSD jarang terjadi pada umur di atas 14 tahun (Chen *et al.*, 1973; Suroso *et al.*, 1997; Supriatna, 2004).

Karakteristik pasien pada kelompok DBD tanpa syok dan kelompok dengan SSD, sebagaimana disajikan pada **Tabel 2** menunjukkan rata-rata lama perawatan, hemoglobin, hematokrit, dan jumlah leukosit penderita

SSD lebih besar secara signifikan ( $p < 0,05$ ) dibanding penderita DBD tanpa syok. Jumlah trombosit pada penderita DBD tanpa syok lebih besar secara bermakna dibandingkan penderita SSD ( $p < 0,001$ ). Awitan demam saat masuk rumah sakit pada penderita DBD tanpa syok dan SSD tidak berbeda secara signifikan ( $p > 0,13$ ), sedangkan indeks masa tubuh (IMB) penderita SSD dan DBD tanpa syok berbeda secara signifikan ( $p < 0,002$ ).

**Tabel 2.** Karakteristik anak dengan DBD yang digunakan sebagai subyek penelitian

Variabel	Derajat DBD		p
	DBD tanpa syok n=50	SSD n=47	
Berat badan (kg); rerata (SD)	26,1 (12,29)	21,4 (11,26)	0,006 <sup>a</sup>
Tinggi badan (cm); rerata (SD)	126,1 (17,95)	121,0 (18,84)	0,2 <sup>b</sup>
Indeks massa tubuh; rerata (SD)	16,0 (6,33)	14,1 (4,67)	0,002 <sup>a</sup>
Awitan demam (hari); rerata (SD)	3,46 (1,09)	3,81 (1,21)	0,134 <sup>b</sup>
Lama rawat (hari); rerata (SD)	3,76 (1,14)	5,89 (2,07)	< 0,001 <sup>b</sup>
Status Gizi; n (%)			
• Gizi buruk	16 (32,7)	33 (67,3)	
• Gizi baik	31 (73,8)	11 (26,2)	
• Gizi lebih	2 (66,7)	1 (33,3)	
• Obesitas	1 (33,3)	2 (66,7)	0,01 <sup>c</sup>
Hemoglobin (g/dL); rerata (SD)			
• Saat masuk RS	12,46 (1,72)	13,17 (2,96)	0,012 <sup>b</sup>
• Hari ke-2	11,65 (1,420)	10,81 (1,55)	0,01 <sup>b</sup>
• Hari ke-7	11,18 (1,49)	10,23 (1,59)	0,001 <sup>b</sup>
Leukosit (/mm <sup>3</sup> ); rerata (SD)			
• Saat masuk RS	4.592 (2.266)	7.322 (2.475)	0,001 <sup>b</sup>
• Hari ke-2	5.485 (2.486)	10.138 (7.779)	< 0,001 <sup>b</sup>
• Hari ke-7	7.322 (2.475)	9.538 (7.948)	0,007 <sup>b</sup>
Trombosit (/mm <sup>3</sup> ); rerata (SD)			
• Saat masuk RS	100.966 ( 59.802)	52.383 (27.408)	< 0,001 <sup>b</sup>

• Hari ke-2	95.531 (58.632)	70.832 (58.573)	0,003 <sup>b</sup>
• Hari ke-7	366.958 (135.849)	290.213 (138.904)	0,006 <sup>b</sup>
Hematokrit (%); rerata (SD)			
• Saat masuk RS	38,24 (5,53)	40,67 (9,22)	0,008 <sup>b</sup>
• Hari ke-2	35,31 (4,12)	32,56 (4,60)	0,006 <sup>b</sup>
• Hari ke-7	34,14 (4,65)	31,30 (4,57)	0,002 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Uji *t*-tak berpasangan

<sup>b</sup>Uji Mann-Whitney

<sup>c</sup>Uji  $\chi^2$

Status gizi ditentukan berdasarkan indeks masa tubuh (IMT), menunjukkan bahwa gizi *underweight* lebih banyak terdapat pada penderita SSD. Pada analisis berhubungan bermakna dengan  $\chi^2$  status gizi *underweight* berhubungan secara signifikan dengan kejadian syok pada DBD ( $p = 0,19$ ). Keadaan ini berlawanan dengan mengemukakan bahwa gizi baik cenderung untuk mengalami DBD berat (Sangkanibha, 1984).

Aktivasi koagulasi pada SSD lebih hebat daripada DBD tanpa syok, hal ini ditunjukkan dengan jumlah trombosit pada SSD hari ke-0 sangat rendah (52.383) dan berbeda bermakna dengan non SSD (100.966) ( $p=0,001$ ). Pada SSD dan DBD tanpa syok jumlah trombosit masih rendah sampai hari pengamatan ke-2 dan pada pengamatan hari ke -7 sudah normal. Trombositopenia merupakan keadaan yang selalu terjadi pada DBD seiring dengan derajat berat penyakit dan terjadinya perdarahan. Trombositopenia diasumsikan dipacu oleh kompleks antigen antibodi pada receptor Fc trombosit dan komplemen C3 yang melekat pada permukaan trombosit (Mitrakul *et al.*, 1997). Penyebab lain trombositopenia adalah penurunan jumlah trombosit, umur trombosit, agregasi trombosit akibat jejas endotel kapiler, dan PIM/DIC. Hasil serupa diperoleh peneliti sebelumnya (Tatty, -; Supriatna, 2004). Pada hari ke-7 nilai trombosit naik secara spontan setelah terjadi homeostasis (Mitrakul *et al.*, 1997).

Trombositopenia yang dialami penderita DBD pada penelitian ini disebabkan oleh penurunan produksi trombosit pada fase awal penyakit (hari sakit ke -1 sampai ke-4). Pada fase awal ini sumsum tulang mengalami hiposeluler ringan dan peningkatan megakariosit dalam berbagai bentuk fase maturasi. Selanjutnya, virus secara langsung menyerang mieloid dan

megakariosit. Trombosit pada saat itu dapat mencapai 20.000 50.000/mm<sup>3</sup>.

Trombositopenia juga terjadi pada pada hari sakit ke-5 sampai ke-8, hal ini disebabkan oleh penghancuran trombosit dalam sirkulasi. Kompleks imun yang melekat pada permukaan trombosit mempermudah penghancuran trombosit oleh sistem retikuloendotelial di dalam hati dan limpa, mengakibatkan trombositopenia pada fase syok. Akan tetapi, penghancuran trombosit ini dapat pula disebabkan oleh kerusakan endotel, rekasi oleh kompleks imun, antibodi trombosit spesifik, atau DIC yang disebabkan oleh syok lama. Pada fase ini dijumpai peningkatan jumlah megakariosit pada sumsum tulang (Rejeki dan Hadinegoro, 1998).

Derajat trombositopenia cenderung berhubungan dengan berat penyakit (Rezeki dan Hadinegoro, 1998). Kinetik trombosit pada DBD menunjukkan bahwa jumlah trombosit pada fase demam ( hari sakit ke 2-3) mengalami penurunan, bahkan mencapai jumlah terendah pada hari ke-5, pada saat terjadi syok. Jumlah trombosit akan meningkat dengan cepat pada hari ke-6 sampai dengan hari ke-7 dan mencapai jumlah normal dalam waktu 7-10 hari sejak awal penyakit.

Penderita SSD dan DBD tanpa syok mengalami perbedaan peningkatan hemoglobin dan hematokrit pada hari ke-0 (demam hari ke-4) secara signifikan ( $p < 0,05$ ). Hal ini sesuai teori patogenesis DBD menurut Wilis *et al.* (2002) yaitu terjadinya kebocoran vaskuler sampai 48 jam sehingga albumin masih bocor ke ruang intersisiel, sebagai akibat hemokonsentrasi karena terjadi hipovolemia. Peningkatan kebocoran vaskuler merupakan akibat disfungsi endotel, tetapi berbeda dengan sepsis bakteri, pada DBD/SSD tidak terdapat kerusakan pada sel endotel. Kebocoran vaskuler pada penderita DBD dimungkinkan berhubungan dengan efek mediator vasoaktif yang dihasilkan seperti kinin, komplemen C3a, C5a, histamin dan sitokin (TNF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, INF- $\gamma$ , dan RANTES) (Taty, -).

Kadar hematokrit baik pada SSD maupun DBD tanpa syok pada hari ke-2 (demam hari ke-6) menunjukkan kondisi normal. Hal ini menunjukkan berhentinya kebocoran vaskuler (Taty, -). Keadaan ini mendukung teori bahwa kebocoran vaskuler terjadi pada 24-48 jam. Membaiknya kebocoran vaskuler teramati pada hari ke-7 yaitu masa rekonvalesens atau demam hari ke-11 menunjukkan kadar hematokrit yang sudah normal baik pada SSD maupun DBD tanpa syok.



Kebocoran plasma akibat peningkatan permeabilitas vaskuler merupakan manifestasi klinis DBD/SSD, akan tetapi patofisiologi keadaan ini belum dimengerti sepenuhnya (Bhamarapravati, 1989). Kebocoran protein dan masuknya cairan ke dalam ruang ekstrasvaskuler mengakibatkan hipovolemia, hemokonsentrasi (peningkatan hemoglobin dan hematokrit), hipoproteinemia, hipoalbuminemia, efusi pleura, asites dan syok (Juffrie *et al.*, 2000).

Hasil pengamatan pada saat masuk rumah sakit (hari ke-0), hari ke-2 dan ke-7 menunjukkan jumlah leukosit pada penderita SSD lebih tinggi secara signifikan dibandingkan penderita DBD tanpa syok ( $p < 0,05$ ). Kadar leukosit pada saat syok berhubungan erat dengan keparahan penyakit. Pada DBD, awalnya dijumpai leukosit normal atau meningkat dengan dominasi sel-sel netrofil. Pada akhir fase demam jumlah leukosit dan netrofil mengalami penurunan, dan kembali normal 2-3 hari kemudian. Kalayanarooj dan Nimmnitya menemukan bahwa rerata kadar leukosit penderita SSD lebih tinggi daripada Non SSD dan makin tinggi leukosit makin berat komplikasi yang terjadi (Kurane dan Ennis, 1994).

#### **KESIMPULAN**

Usia penderita DBD dengan syok lebih muda dibandingkan dengan DBD tanpa syok, karena pembuluh darah anak masih dalam pertumbuhan, sehingga lebih permeabel dan mudah mengalami kebocoran. Rata-rata lama perawatan, kadar hemoglobin, hematokrit, dan jumlah leukosit penderita SSD lebih besar dibanding penderita DBD tanpa syok.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bhamarapravati N. 1989. Hemostatic Defec in Dengue Haemorrhagic Fever. *Rev Inf Dis* **11** (suplement H):826-29.
- Bharmarapravati, N. 1993. *Pathology of Dengue Haemorrhagic Fever*. Dalam: Thongchroen P, ed. Monograph on Dengue/Dengue Haemorrhagic Fever. New Delhi : WHO SEARO Publication, 22: p.27-29.
- Chen KL, Ng SK, and Chew LM. 1977. The 1973 Dengue Haemorrhagic Fever.Outbreak in Singapore and It's Control. *Singapore Med J* **18**: 81-93.
- Gamble J, Bethel D, Day NPJ, *et al.* 2000. Age Related Changes in Microvascular Permeability : A Significant Factor in The susceptibility of Children to Shock? *Clin Scin* **98**:211-16.
- Gatot, D. 1999. Perubahan Hematologi pada infeksi Dengue. *Dalam: Sri Rezeki H, Hadinegoro, dan Hindra Irawan Satari.* Penyunting. Demam Berdarah Dengue.BP.FKUI, hal. p.44-54.
- Guzman MG, Kouri G. 2002. *Dengue : An up date. The lancet infection Disease.* 2: p.33-42
- Hadinegoro SRH, Soegijanto S, Wuryadi S, dan Suroso T. 1999. *Tatalaksana demam dengue/demam berdarah dengue.* Jakarta: Dep.Kes RI.
- Hales, S., Neil de Wet, J. Maindonald, and A. Woodward. 2002. Potential effect of population and climate changes on global distribution of dengue fever: an empirical model. *THE LANCET* Vol 360 September 14, www.thelancet.com.
- Juffrie M, Haasnoot K, and Thijs LG. 2000. Dengue Virus infection and Dengue Hemorrhagic Shock. *Crit Care & Shock* **3** : 130-47.
- Kurane I and Ennis FA. 1994. Cytokines in Dengue Virus Infection: Role of Cytokine in the Pathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever. *Journal Virol* **5**: 443-48.
- Mairuhu ATA, Gillery MR, Setiati TE, Soemantri Ag, Ten Cate H, and Brandjes DPM. 2003. Is Clinical Outcome of Dengue Virus Infections Influenced by Coagulation an Fibrinolysis? A critical Review of the Evidence. *The Lancet Inf Dis* **3**:33-41.

- Mitrakul C, Poshyachinda M, Futrakul P, Sangkawibna N, and Ahandri S. 1997. Hemostatic and Platelet Kinetic Studies in Dengue Haemorrhagic Fever. *Am J Trop Med Hyg* **26**:975-84.
- Mitrakul C. 1987. Bleeding in Dengue Hemorrhagic Fever: Platelets and Coagulation Changes. *South East asian J trop Med Publ Hlth*. **18**: 407-12.
- Rezeki, Sri dan Hadinegoro. 1998. Patogenesis & Tatalaksana Demam Berdarah Dengue Pada Anak. Semiloka DBD, Jakarta.
- Sangkanibha H, Rojanasuphot S, Ahandrik S, Viriyapongse S, Jacanasen S, Salicul V, *et al.* 1984. Risk Factor in Dengue Shock Syndrome : A Prospective Epidemiological Study in Rayong Thailand. The 1980 outbreak. *Am J Epidemiol* **120**:653-69.
- Srichaitul, T. 1987. Disseminated Intravascular Coagulation. *South East Asian J. trop Med Pub Hlth*, **18**: 303-34.
- Supriatna MS. 2004. Perbedaan Gangguan Fungsi Hati Pada Demam Berdarah Dengue (DBD). Disertasi.
- Sutaryo. 1999. Perkembangan Patogenesis Demam Berdarah Dengue. Dalam: Sri Rezeki H, Hadinegoro, dan Hindra Irawan Satari. Penyunting. BP FKUI, hal. 33-43.
- Tatty ES. *Faktor Hemostasis dan Faktor Kebocoran Vasculer Sebagai Faktor Diskriminan Untuk Memprediksi Syok Pada Demam Berdarah Dengue*. Disertasi.
- Thongcharoen, P. 1993. *Monograph on dengue/ dengue haemorrhagic fever*. New Delhi, WHO.
- Willis BA, Oragui EE, Stephens AC, *et al.* 2002. Coagulation abnormalities in Dengue Haemorrhagic Fever : Serial Investigation in 167 Vietnamese Children with Dengue Shock Syndrome. *Clin Infect Dis* **35**: 277 -85.