

LAPORAN PENELITIAN

**Hubungan Gejala Klinis (demam, pusing/sakit kepala, nyeri otot/sendi, muntah,
perdarahan gusi)
Dengan Derajat Keparahan Infeksi Dengue**



**UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
KIAI HAJI ACHMAD SIDDIQ
J E M B E R**

Peneliti:

Risma Nurlim, S.Kep., Ns., M.Sc

**Program Studi Tadris Biologi
Fakultas Tarbiyah dan Ilmu Keguruan
UIN Kiai Haji Achmad Siddiq Jember
2022**

HALAMAN IDENTITAS DAN PENGESAHAN

1. a. Judul Penelitian : Hubungan Gejala Klinis (demam, pusing/sakit kepala, nyeri otot/sendi, muntah, perdarahan gusi) dengan Derajat Keparahan Infeksi Dengue.
- b. Jenis Penelitian : Observasional Analitik
- c. Kategori Penelitian : Mandiri
2. Peneliti
Ketua Tim
Nama : Risma Nurlim, M.Sc
NIP : 19900227 202012 2 007
Pangkat : III/b
Jabatan : Asisten Ahli
Prodi / Jurusan : Tadris Biologi
Vak Wajib : Biostatistik
Anggota
Nama : -
NIP : -
Pangkat : -
Jabatan : -
Prodi / Jurusan : -
Vak Wajib : -
3. Lokasi Penelitian : Yogyakarta (DIY)
4. Biaya : Rp. 6.000.000
5. Sumber Dana : Mandiri

Jember, 1 Agustus 2022

Mengetahui,
Ketua LP2M



..., S.Pd.I., M.S.I.
19900227 200912 1 004

Peneliti,



Risma Nurlim, M.Sc
NIP. 19900227 202012 2 007

ABSTRAK

Kata Kunci : Gejala Klinis, derajat dengue

Progresivitas infeksi demam berdarah dengue bervariasi pada setiap orang. Penilaian derajat keparahan sedini mungkin menentukan prognosis pasien dan diperlukan untuk penatalaksanaan yang adekuat, mencegah syok dan perdarahan lanjut. Gejala klinis dan tanda laboratoris dapat dipantau dan berbeda pada setiap derajat keparahan dengue sehingga diharapkan dapat digunakan untuk kewaspadaan dan monitoring pasien dengue.

Penelitian ini merupakan observasional analitik yang dilakukan di RSUD Sleman dan RSUD Panembahan Senopati Bantul, DIY dengan desain kohort prospektif. Pengambilan sampel dilakukan dengan melihat rekam medis dan anamnesis menggunakan kuisioner pada hari pertama pasien masuk rumah sakit dan diikuti selama perawatan. Analisis statistik menggunakan analisis bivariat dilanjutkan dengan analisis multivariat pada variabel yang memiliki $p < 0,05$ dengan IK=95%.

Hasil dari penelitian diperoleh 72 pasien terdiri dari 46 dengue berat dan 26 dengue ringan. Dengue berat paling banyak dialami oleh usia 19-65 tahun dan jenis kelamin laki-laki. Rerata lama demam 4 hari dengan lama perawatan 6 hari. Gejala klinis demam, sakit kepala, nyeri otot, nyeri sendi, petekie dan perdarahan gusi tidak menunjukkan perbedaan bermakna dengan derajat dengue sedangkan muntah (OR=16,434) berhubungan dengan derajat dengue.

KATA PENGANTAR

Kami panjatkan puji syukur kepada Allah SWT atas hidayah dan rahmat yang diberikan sehingga peneliti mampu menyelesaikan penelitian yang berjudul “Hubungan Gejala Klinis (demam, pusing/sakit kepala, nyeri otot/sendi, muntah, perdarahan gusi) dengan Derajat Keparahan Infeksi Dengue” dengan baik dan lancar. Sholawat dan salam tidak lupa juga kami panjatkan kepada Nabi Muhammad SAW yang merupakan panutan bagi seluruh umat muslim. Laporan penelitian ini disusun untuk memberikan informasi terkait penelitian kami yang mempelajari tentang bagaimana mengetahui gejala klinis secara dini sehingga dapat mencegah derajat dengue yang lebih berat .

Penyelesaian penelitian ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak yang tidak bisa kami sebutkan satu per satu. Oleh karena itu, kami menyampaikan terima kasih banyak kepada pihak-pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan laporan ini. Semoga Allah membalas dengan pahala yang berlipat ganda. Kami menyadari bahwa penelitian ini masih banyak kekurangan sehingga kritik dan saran yang membangun sangat kami harapkan dari para pembaca. Kami juga berharap penelitian ini dapat bermanfaat bagi semua pembaca pada umumnya dan bagi pengembangan keilmuan biologi pada khususnya.

Jember, 1 Agustus 2022

Peneliti

DAFTAR ISI

ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan.....	4
D. Manfaat.....	4
E. Batasan Masalah.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Demam Berdarah Dengue	5
B. Diagnosis demam berdarah dengue (DBD)	7
C. Patogenesis terjadinya (demam, mual/muntah, nyeri otot/sendi, nyeri kepala, bintik kemerahan).....	8
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	15
A. Waktu dan Tempat	15
B. Rancangan Penelitian.....	15
C. Alat dan Bahan.....	15
D. Langkah Kerja.....	16
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	20
A. Karakteristik subjek penelitian.....	20
B. Analisis multivariat hubungan gejala klinis dengan derajat keparahan infeksi dengue	23
BAB V PENUTUP	28
A. Kesimpulan	28
B. Saran.....	28
DAFTAR PUSTAKA	29

BAB 1

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

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*. DBD pada dekade terakhir menjadi masalah kesehatan global yang ditandai dengan meningkatnya kasus DBD di dunia. *World Health Organization* (WHO) melaporkan lebih dari 2,5 milyar atau dua perlima populasi di dunia berisiko terinfeksi virus dengue (WHO, 2012). 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 (Syumarta, 2014).

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, demam berdarah dengue atau bahkan dapat menjadi *sindrom syok dengue* (SSD). Demam berdarah dengue 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*), 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 (Stephen, 2011; Gupta *et al.*, 2012).

Tiga tahap presentasi klinis diklasifikasikan sebagai fase demam, fase kritis dan fase pemulihan. Fase kritis yang berlangsung 24-48 jam adalah masa paling memerlukan perhatian, karena adanya kebocoran plasma cepat yang dapat mengarah ke gangguan peredaran darah (Chuansumrit, 2006). Lama dan derajat keparahan penyakit DBD beragam untuk setiap individu. Masa penyembuhan bisa terjadi cepat, namun seringkali bisa cukup panjang. *World Health Organization* (WHO) pada tahun 1997 membagi derajat DBD dalam empat stadium dan sudah diperbaharui dengan kriteria dengue WHO tahun 2009 yang manifestasi klinisnya lebih banyak untuk membantu menegakkan diagnosis dan mengidentifikasi penentuan derajat penyakit ini yang bermanfaat secara klinis maupun epidemiologis dalam penanganan awal di rumah sakit (WHO, 2009; Kementerian Kesehatan, RI., 2013).

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, oleh karena itu penilaian derajat keparahan sedini mungkin penting untuk penatalaksanaan yang adekuat, mencegah syok dan perdarahan lanjut (Widyanti, 2016)

B. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana Hubungan Gejala Klinis (demam, pusing/sakit kepala, nyeri otot/sendi, muntah, perdarahan gusi) Dengan Derajat Keparahan Infeksi Dengue

C. Tujuan

Tujuan dalam penelitian ini untuk mengetahui gejala klinis dengan derajat keparahan pada pasien DBD yang dirawat di RSUD Sleman dan RSUD Panembahan Senopati Bantul.

D. Manfaat

1. Penelitian ini diharapkan dapat memperkaya pengetahuan mengenai hubungan gejala klinis dengan derajat keparahan infeksi dengue.
2. Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi pada tenaga kesehatan, dalam mendeteksi secara dini pencegahan derajat klinis yang berat pada pasien demam berdarah dengue.

E. Batasan Masalah

Batasan Masalah dalam penelitian ini dipaparkan sebagai berikut :

1. Kriteria usia yang masuk dalam sampel penelitian adalah usia 0 – 65 tahun
2. Pasien yang mempunyai penyakit komorbid tidak masuk dalam sampel penelitian
3. Gejala yang diamati adalah demam, mual/muntah, nyeri otot/sendi, pendarahan gusi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

1. Demam Berdarah Dengue

a. Etiologi

Dengue merupakan salah satu *arthropod-borne* virus (arbovirus) yang menjadi permasalahan kesehatan global karena persebarannya yang luas di negara tropis maupun subtropis. Demam berdarah dengue adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus dengue dan ditularkan oleh nyamuk *Aedes aegypti*, yang ditandai dengan demam mendadak 2 sampai dengan 7 hari tanpa penyebab yang jelas, sakit kepala, lemah/lesu, nyeri pada otot dan persendian, gelisah, nyeri ulu hati, disertai tanda perdarahan dikulit berupa bintik perdarahan (*petecchiae*), lebam (*echymosis*) atau ruam (*purpura*). Kadang-kadang disertai mimisan, perdarahan gusi, BAB berdarah, muntah darah hingga kesadaran menurun atau renjatan (syok) sehingga dapat berakibat kematian pada penderita (Kementerian Kesehatan, 2011).

Arbovirus adalah singkatan dari *arthropod borne viruses*, artinya virus yang ditularkan melalui gigitan artropoda seperti nyamuk. Virus dengue masuk kedalam tubuh manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* betina, karena hanya nyamuk betina yang menggigit darah manusia yang dibutuhkan untuk bertelur. Secara umum nyamuk *Aedes aegypti* menggigit pada siang hari (pukul 09.00 sampai 10.00) dan sore hari (pukul 16.00 sampai 17.00). Virus dengue merupakan virus dari genus *Flavivirus*, Famili *Flaviviridae*. yang terdiri dari empat jenis serotipe virus yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4. Keempat serotipe virus tersebut mempunyai kemampuan antigenisitas yang sama, tetapi dalam menimbulkan proteksi silang memiliki kemampuan yang berbeda. Nyamuk *Aedes*

aegypti hidup di dataran rendah beriklim tropis sampai subtropis. Nyamuk *Aedes aegypti* dewasa memiliki ukuran sedang, tubuhnya berwarna hitam kecoklatan dan pada tubuh serta tungkainya ditutupi sisik dengan garis-garis putih keperakan. Beberapa laporan menyatakan bahwa DENV-2 dan DENV-3 menyebabkan manifestasi klinis yang lebih berat dibandingkan dengan serotype lainnya. Manifestasi klinis yang lebih ringan disebabkan oleh DENV-4 (Beaumier *et al.*, 2008; Anggraeni, 2010; Andriyoko *et al.*, 2011; Kementerian Kesehatan, RI., 2013).

Andriyoko *et al.*, 2011; Kementerian Kesehatan, RI., 2013).

b. Epidemiologi

Demam berdarah dengue (DBD) adalah penyakit yang disebabkan oleh virus dengue dan mengakibatkan spektrum manifestasi klinis yang bervariasi antara yang paling ringan, demam dengue dan demam berdarah dengue yang disertai renjatan atau *dengue shock syndrome* (DSS) (WHO, 2009), ditularkan oleh nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* yang terinfeksi (Supartha, 2008). Host alami DBD adalah manusia, *agentnya* adalah virus dengue yang termasuk kedalam famili *Flaviridae* dan genus *Flavivirus*, terdiri dari 4 serotype yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3 dan DENV-4 (Kurane, 2007). Dalam 50 tahun terakhir, kasus DBD meningkat 30 kali lipat dengan peningkatan ekspansi geografis ke negara-negara baru dan dari kota ke lokasi pedesaan (WHO, 2009). Penderitanya banyak ditemukan disebagian besar wilayah tropis dan subtropis, terutama Asia Tenggara, Amerika Tengah, Amerika dan Karibia (Kurane, 2007).

Virus dengue dilaporkan telah menjangkiti lebih dari 100 negara, terutama di daerah perkotaan yang berpenduduk padat dan pemukiman di Brazil dan bagian lain Amerika Selatan, Karibia, Asia Tenggara, dan India. Jumlah orang yang terinfeksi diperkirakan

sekitar 50 sampai 100 juta orang, setengahnya dirawat di rumah sakit dan mengakibatkan 22.000 kematian setiap tahun. Diperkirakan 2,5 milyar orang atau hampir 40 persen populasi dunia, tinggal di daerah endemis DBD yang memungkinkan terinfeksi virus dengue melalui gigitan nyamuk setempat (Knowlton *et al.*, 2009).

Munculnya kejadian DBD, dikarenakan penyebab majemuk, artinya munculnya kesakitan karena berbagai faktor yang saling berinteraksi, diantaranya *agent* (virus dengue), *host* yang rentan serta lingkungan yang memungkinkan tumbuh dan berkembang biaknya nyamuk *Aedes spp* (Kasjono dan Kristiawan, 2008). Selain itu juga dipengaruhi faktor predisposisi diantaranya kepadatan dan mobilitas penduduk, kualitas perumahan, jarak antar rumah, pendidikan, pekerjaan, sikap hidup, golongan umur, suku bangsa, kerentanan terhadap penyakit, dan lainnya (Sari, 2005).

c. Gejala klinis demam berdarah dengue (DBD)

Penyakit DBD secara spesifik ditandai oleh empat manifestasi klinis utama yaitu demam tinggi, fenomena hemoragis, hepatomegali dan seringkali disertai kegagalan sirkulasi (Djuanaedi, 2006). Menurut WHO (2009), manifestasi klinis DBD dibagi menjadi fase demam, fase kritis, dan fase penyembuhan.

d. Patofisiologi Demam dengue

Perbedaan klinis antara demam dengue dan demam berdarah dengue disebabkan oleh mekanisme patofisiologi yang berbeda. Adanya renjatan pada demam berdarah dengue disebabkan karena kebocoran plasma (*plasma leakage*) yang diduga karena proses imunologi. Hal ini tidak didapati pada demam dengue. Virus dengue yang masuk ke dalam tubuh akan beredar dalam sirkulasi darah dan akan ditangkap oleh makrofag (*antigen presenting cell*). Viremia akan terjadi sejak 2 hari sebelum timbul gejala hingga setelah lima

hari terjadinya demam. Antigen yang menempel pada makrofag akan mengaktifasi sel *T-Helper* dan menarik makrofag lainnya untuk menangkap lebih banyak virus. Sedangkan sel *T-Helper* akan mengaktifasi sel *T-Sitotoksik* yang akan melisis makrofag. Telah dikenali tiga jenis antibodi yaitu antibodi netralisasi, antibodi hemaglutinasi, antibodi fiksasi komplemen.

Proses ini akan diikuti dengan dilepaskannya mediator-mediator yang merangsang terjadinya gejala sistemik seperti demam, nyeri sendi, nyeri otot, dan gejala lainnya. Juga bisa terjadi agregasi trombosit yang menyebabkan trombositopenia ringan. Demam tinggi (*hiperthermia*) merupakan manifestasi klinik yang utama pada penderita infeksi virus dengue sebagai respon fisiologis terhadap mediator yang muncul. Sel penjamu yang muncul dan beredar dalam sirkulasi merangsang terjadinya panas. Faktor panas yang dimunculkan adalah jenis-jenis sitokin yang memicu panas seperti $TNF-\alpha$, IL-1, IL-6, dan sebaliknya sitokin yang meredam panas adalah $TGF-\beta$, dan IL-10 (Kurniawan, 2015).

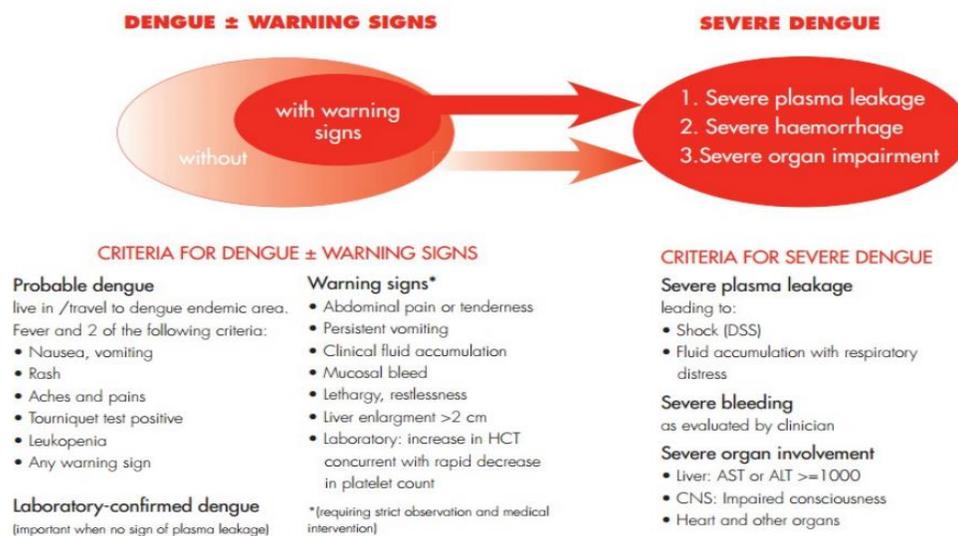
e. **Patofisiologi DBD**

Pada DBD dan DSS peningkatan akut permeabilitas vaskuler merupakan patofisiologi primer. Hal ini akan mengarah ke kebocoran plasma ke dalam ruang ekstravaskuler, sehingga menimbulkan hemokonsentrasi dan penurunan tekanan darah. Pada kasus-kasus berat volume plasma menurun lebih dari 20% meliputi efusi pleura, hemokonsentrasi dan hipoproteinemia. Lesi destruktif vaskuler yang nyata tidak terjadi. Terdapat tiga faktor yang menyebabkan perubahan hemostasis pada DBD dan DSS yaitu: perubahan vaskuler, trombositopenia dan kelainan koagulasi. Hampir semua penderita dengue mengalami peningkatan fragilitas vaskuler dan trombositopeni, serta koagulogram yang abnormal. Infeksi virus dengue mengakibatkan muncul respon imun humoral dan seluler, antara lain anti netralisasi, anti hemaglutinin, anti komplemen. Antibodi yang muncul pada umumnya

adalah IgG dan IgM, mulai muncul pada infeksi primer, dan pada infeksi sekunder kadarnya telah meningkat. Pada hari kelima demam dapat ditemukan antibodi dalam darah, meningkat pada minggu pertama hingga minggu ketiga dan menghilang setelah 60-90 hari. Pada infeksi primer antibodi IgG meningkat pada hari ke-14 demam sedangkan pada infeksi sekunder kadar IgG meningkat pada hari kedua. Karenanya diagnosis infeksi primer ditegakkan dengan mendeteksi antibodi IgM setelah hari kelima sakit, sedangkan pada infeksi sekunder diagnosis dapat ditegakkan lebih dini (Saraswati dan Mulyantari, 2017).

f. Derajat keparahan infeksi DBD

WHO pada tahun 2009 mengeluarkan klasifikasi dan derajat keparahan dari infeksi virus dengue, yaitu kriteria *probable dengue*, *warning sign* dan kriteria *severe dengue*. Ini dapat dilihat pada gambar 2 dibawah ini :



Gambar 2. Klasifikasi dengue dan derajat keparahan (WHO, 2009)

Perjalanan penyakit infeksi dengue sulit diramalkan. Penderita yang pada saat awal diperiksa keadaan umumnya tampak baik, dalam waktu singkat dapat memburuk dan tidak

tertolong (stadium *dengue shock syndrome/DSS*). Saat ini masih sering dijumpai penderita demam berdarah dengue yang semula tidak tampak berat secara klinis dan laboratoris, namun mendadak syok sampai meninggal dunia. Banyak juga penderita DBD yang klinis maupun laboratoris nampak berat namun ternyata selamat dan sembuh dari penyakitnya (Soegijanto, 2006).

Tingkat keparahan penyakit tergantung pada beberapa faktor risiko antara lain *virulensi virus*, status imun, usia, dan latar belakang genetik. Tingkat keparahan penyakit dikategorikan menjadi demam dengue (DD) dan dengue berat yang dicirikan dengan kebocoran plasma atau demam berdarah dengue (DBD). Dengue berat yang progresif dapat menyebabkan syok disebut dengan *dengue shock syndrom (DSS)* (Martina *et al.*, 2009). Menurut WHO (2009), penyakit dengue dibedakan menjadi demam dengue dan dengue berat.

2. Diagnosis demam berdarah dengue (DBD)

Langkah penegakkan diagnosis suatu penyakit seperti anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang tetap berlaku pada penderita infeksi dengue. Riwayat penyakit yang harus digali adalah saat mulai demam/sakit, tipe demam, jumlah asupan per oral, adanya tanda bahaya, diare, kemungkinan adanya gangguan kesadaran. Infeksi virus dengue pada umumnya tidak akan semua menunjukkan manifestasi DBD berat, ada yang hanya mengalami demam yang ringan dan akan bisa sembuh sendirinya atau bahkan ada yang tidak pernah menunjukkan gejala sakit (*asymptomatic*) (Frans, 1991).

Trombosit merupakan salah satu parameter utama yang menentukan terjadinya DBD, terjadinya trombositopenia pada penyakit dengue disebabkan melalui berbagai mekanisme,

seperti konsumsi trombosit berlebih, penekanan produksi sel yang baru, maupun akibat destruksi trombosit. Selain berperan dalam hemostatis, trombosit juga berperan sebagai efektor pada reaksi inflamasi dan respon imun. Trombosit mengandung granula yang menyimpan berbagai senyawa aktif seperti faktor pertumbuhan, sitokin, dan kemokin. Trombosit mengekspresikan tiga reseptor *tyrosine-based activation motif* (ITAM) sehingga dapat berinteraksi dengan antigen maupun dengan sel-sel lain termasuk leukosit (Azeredo *et al.*, 2015).

3. Patogenesis terjadinya (demam, mual/muntah, nyeri otot/nyeri sendi, nyeri kepala, nyeri perut, bintik kemerahan, nafsu makan berkurang, perdarahan mukosa).

a. Demam tinggi

Demam tinggi pada pasien terjadi akibat adanya rangsangan terhadap metabolisme asam arachidonat oleh *pirogen endogen* (IL-1) yang dirangsang oleh pirogen eksogen yang ada pada agen infeksius, dalam hal ini virus. Agen infeksius ini mengacaukan set point suhu pada hipotalamus, sehingga tubuh berusaha untuk mencapai set point palsu tersebut dengan mekanisme demam.

Pasien tetap demam walaupun sudah minum obat parasetamol, hal ini terjadi karena parasetamol hanya menurunkan demam, dengan mekanisme menyerupai antagonis *prostaglandin E2* (PGE2). Jika virus tetap memproduksi pirogen, maka jika pemberian parasetamol dihentikan suhu tubuh akan naik kembali (Samuelson *et al.*, 2008).

b. Nyeri kepala

Nyeri kepala pada pasien terjadi akibat rilis mediator proinflamasi sebagai mekanisme respon imun terhadap agen infeksius. Mediator proinflamasi ini kemudian menekan ujung-

ujung saraf sehingga kemudian disampaikan sebagai rasa nyeri pada otak. Hal inilah yang kemudian menyebabkan penderita merasakan nyeri kepala (Samuelson *et al.*, 2008).

c. Nyeri perut

Rasa nyeri merupakan pengalaman sensori dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan adanya kerusakan pada jaringan tubuh, sehingga ada reaksi individu untuk memindahkan stimulus nyeri. Nyeri juga dapat dilihat sebagai peringatan adanya keadaan yang berpotensi mengalami kerusakan. Nyeri perut merupakan tanda bahaya yang sering ditemukan pada DBD. Nyeri perut dapat dirasakan di ulu hati dan di daerah bawah lengkung iga sebelah kanan. Nyeri perut dibawah lengkung iga sebelah kanan lebih mengarah pada penyakit DBD dibandingkan nyeri perut di ulu hati. Penyebab nyeri perut dibawah lengkung perut sebelah kanan adalah pembesaran hati sehingga terjadi perenggangan selaput yang membungkus hati, sedangkan nyeri di ulu hati yang menyerupai gejala sakit maag (lambung) dapat disebabkan oleh rangsangan obat penurun panas seperti aspirin atau asetosal (Guyton *et al.*, 2007)

Patogenesis nyeri perut pada demam berdarah dengue tidak secara jelas dipahami. Namun, hiperplasia folikel limfoid tampaknya memainkan peran penting dan kebocoran plasma melalui endotelium kapiler yang rusak juga telah diajukan. Hal ini menjadi penjelasan untuk pengumpulan cairan subserosa dan penebalan kandung empedu yang berhubungan dengan demam berdarah dengue. Keterlibatan organ lain, seperti hepatitis, kolesistitis akalkulus, pankreatitis, apendiksitis dan penyakit ulkus peptikum, dapat juga memproduksi nyeri perut. Nyeri perut dapat menyerupai gejala radang usus buntu (apendisitis), dimana letak apendiks berada di abdomen sebelah kanan bawah dekat dengan pangkal paha, sehingga bila ada peradangan usus buntu (apendisitis) akan terasa sakit pada perut kanan bawah yang dapat

menjalar sampai ke pusat. Hal ini menyebabkan sulit dibedakan dengan nyeri perut pada penyakit DBD. Pemeriksaan fisik sangat diperlukan untuk membedakan nyeri perut yaitu dilakukan palpasi dengan penekanan di daerah ulu hati dan di bawah lengkung iga sebelah kanan. Nyeri perut berat dan muntah yang persisten merupakan indikasi awal dari kebocoran plasma dan menjadi semakin buruk ketika pasien berkembang ke keadaan syok. Sehingga nyeri perut yang disertai dengan demam tinggi harus diwaspadai (Weerakoona *et al.*, 2009).

Nyeri perut pada penyakit DBD untuk anak dan dewasa dari penelitian yang dilakukan oleh Souza *et al.*, (2013) didapatkan jumlah dewasa lebih banyak dibandingkan anak dikarenakan perbedaan anatomi, biologi dan fisiologi dari organ antara anak dan dewasa yang mempengaruhi manifestasi klinik penyakit DBD. Pada penelitian Hammond *et al.*, (2005) didapatkan jumlah anak yang mengalami nyeri perut lebih banyak dibandingkan dewasa. Pada faktanya, orang dewasa lebih sering melaporkan gejala yang dirasa sementara pada anak sulit untuk mengetahui bahwa penderita mengalami nyeri perut karena tidak dapat secara pasti menyadari dan mengekspresikan nyeri perut yang dirasakan sehingga hal ini membuat diagnosanya terlewatkan. Namun, tidak menutup kemungkinan untuk anak memiliki nyeri perut yang lebih berat dibandingkan dewasa dikarenakan sistem imunitas anak yang lebih tinggi sehingga dapat memberikan respon nyeri yang lebih hebat (Hammond *et al.*, 2005; Souza *et al.*, 2013; Thein *et al.*, 2013)

d. Mual/muntah dan muntah persisten

Muntah merupakan cara dari traktus gastrointestinal membersihkan dirinya sendiri karena suatu rangsangan berupa iritasi organ gastrointestinal secara luas dan berlebihan dan non iritasi (obstruksi saluran nafas), pemakaian obat tertentu seperti opiad, kemoterapi, toksin bakteri, virus, dan kehamilan yang dapat merangsang zona kemoreseptor pencetus. Setelah zona

kemoreseptor pencetus, rangsangan akan berlanjut ke pusat muntah disistem saraf pusat. Rangsangan dipusat muntah kemudian dilanjutkan ke diafragma (suatu sekat antara dada dan perut) dan otot-otot lambung, yang mengakibatkan penurunan diafragma dan kontriksi (pengerutan) otot-otot lambung. Hal tersebut selanjutnya mengakibatkan keluarnya isi lambung sampai ke mulut (Guyton *et al.*, 2007).

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

A. Waktu dan Tempat

a. Waktu

Penelitian ini dimulai dari bulan Mei – Oktober 2017

b. Tempat

RSUD Sleman dan RSUD Panembahan Senopati Bantul

B. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik dengan desain kohort prospektif, pengambilan sampel dilakukan dengan melihat rekam medis, hasil laboratorium dan anamnesis dengan menggunakan kuisioner pada hari pertama pasien masuk rumah sakit. Pasien diikuti selama perawatan hingga dilakukan penetapan diagnosis dengue ringan dan dengue berat oleh dokter penanggung jawab pasien.

Alat dan Bahan

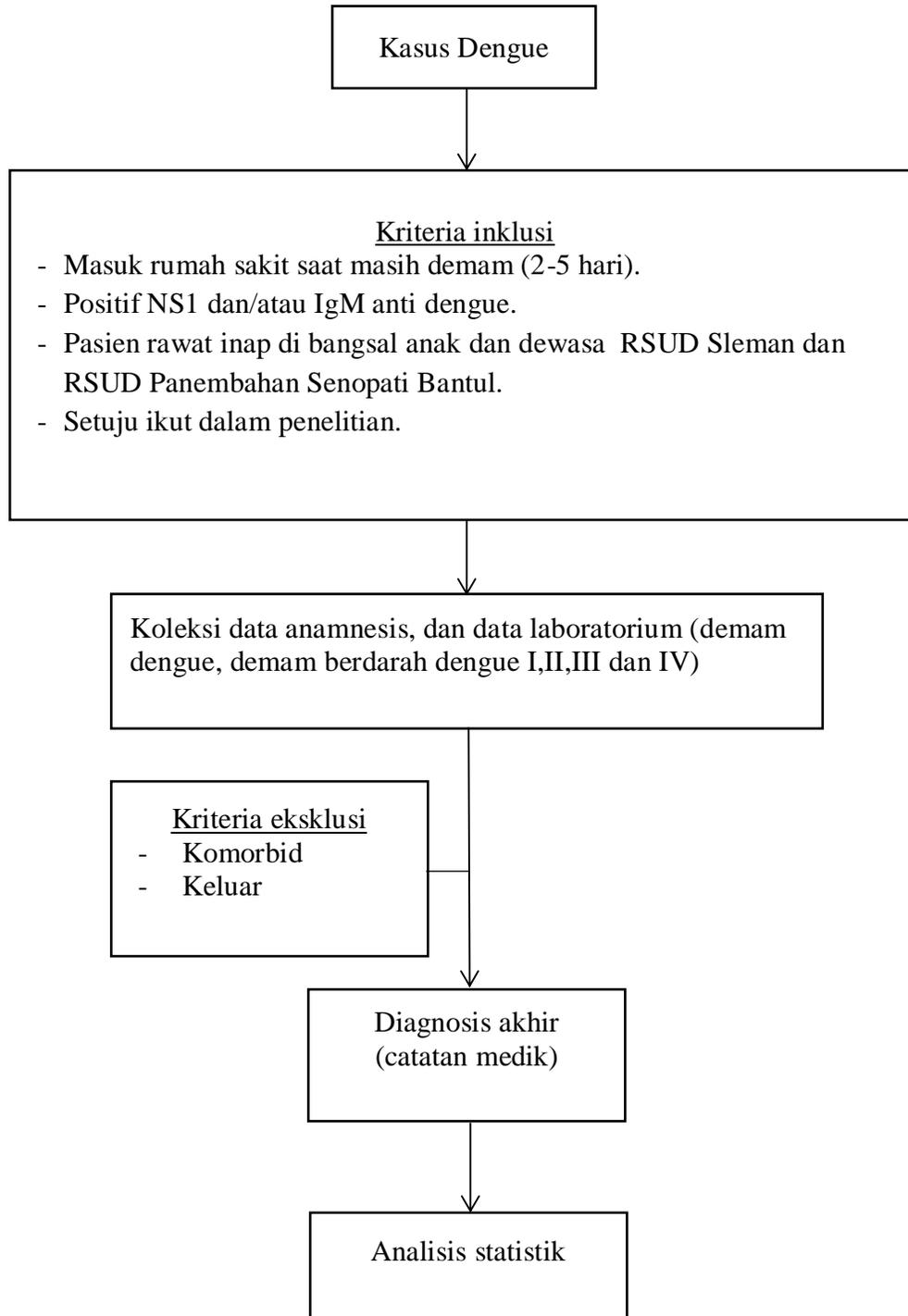
C. Besar Sampel

Besar sampel penelitian dihitung dengan rumus besar sampel hipotesis proporsi dua kelompok untuk penelitian kohort. Probabilitas proporsi menggunakan angka prevalensi dengue di Daerah Istimewa Yogyakarta. Besar sampel dihitung menggunakan rumus berikut :

$$n = \frac{\left\{ Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

(Dinkes Provinsi DIY, 2015)

D. Langkah Kerja



BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

1. Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Mei sampai Oktober 2017 di RSUD Sleman dan RSUD Panembahan Senopati Bantul, Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY). Subjek dalam penelitian ini adalah pasien yang didiagnosis demam berdarah dengue oleh dokter penanggung jawab pasien berdasarkan hasil dari gejala klinis dan uji laboratorium. Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik dengan desain kohort prospektif. Pengambilan subyek penelitian dilakukan sejak pasien masuk rumah sakit dan mulai dicurigai demam berdarah dengue dan diikuti sampai ditetapkan diagnosis akhir oleh dokter penanggung jawab pasien. Subjek penelitian ini sebanyak 72 pasien, dibagi menjadi dua kelompok derajat dengue yaitu dengue ringan dan dengue berat dengan karakteristik pasien sebanyak 63,9% laki-laki dan 36,1% perempuan. Umur pasien yang digunakan dalam penelitian ini adalah 0-65 tahun dengan karakteristik pasien (anak) 0-18 tahun sebanyak 56,3% sedangkan (dewasa) 18-65 tahun sebanyak 43,7%. Gejala klinis yang diamati terdiri dari lama demam, mual/muntah $\geq 1x$, sakit kepala, nyeri perut, nyeri sendi/nyeri otot, perdarahan (petekie, ekimosis, mukosa dan gusi).

2. Karakteristik subjek penelitian

Parameter	Derajat dengue	
	Dengue berat (n=46)	Dengue ringan (n=26)
Karakteristik pasien, <i>n</i> (%)		
Usia, tahun (Rerata \pm SD)	21,3 \pm 14,3	12,40 \pm 11,01
• 0-18 tahun	22 (47,82)	18 (69,23)
• 19-65 tahun	24 (52,18)	8 (30,77)
Jenis Kelamin, <i>n</i> (%)		

• 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)

Tabel diatas menunjukkan dari 72 orang pasien yang didiagnosis demam berdarah dengue, 46 orang (63,88%) mengalami dengue berat dan 26 orang (36,12%) mengalami dengue ringan. Pasien demam berdarah dengue dengan derajat berat terdiri dari 32 orang (69,56%) laki-laki dan 14 orang (30,44%) perempuan. Berdasarkan karakteristik usia, dengue berat paling banyak dialami oleh usia 19-65 tahun dan jenis kelamin laki-laki. Hasil yang sama didapatkan oleh Wahyuni dan Sabir (2011) 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 (2007) yang menunjukkan dengue berat paling banyak pada jenis kelamin laki-laki yaitu 72 orang (55,0%) sedangkan 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 (Tantawichien, 2012; Carabali *et al.*, 2015; CDC, 2016). Hasil berbeda didapatkan oleh Nopianto (2012) pada 122 pasien dengue berat di Semarang, 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. Rerata total lama perawatan yaitu 6,8 hari. Allosomba di RSUD Tarakan DKI Jakarta (2004) menyebutkan hasil yang berbeda bahwa rata-rata lama rawat inap pasien

dengue berat di rumah sakit adalah 4 hari dari rentang waktu lama perawatan terpendek 2 hari dan perawatan terlama adalah 10 hari.

3. Hubungan gejala klinis dan tanda laboratoris terhadap derajat demam berdarah dengue

Parameter	Derajat Dengue		RR	p
	Dengue berat (n= 46)	Dengue ringan (n= 26)		
a. Gejala klinis, n (%)				
• Lama demam (rerata±SD)	4,07±0,68	4,23±0,71	-	0,332
≤ 4 hari	34 (73,9)	18 (69,2)	-	0,670
> 4 hari	12 (26,1)	8 (30,8)	-	
• Sakit kepala*	46 (100)	24 (100)	-	-
• Lama hari sakit kepala (rerata±SD)	3,59±0,75	3,71±0,75	-	-
• Muntah ≥1x	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	-	-

Berdasarkan tabel diatas, 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%) dan 46 pasien (100%) mengalami nyeri perut sedangkan pada dengue ringan 24 pasien (100%) mengalami pusing/sakit kepala dan nyeri perut, 2

diantaranya tidak dapat menjawab anamnesis karena usia 7 dan 10 bulan. Gejala klinis nyeri sendi, nyeri otot dan manifestasi perdarahan (petekie, epistaksis, perdarahan gusi) didapatkan pada dengue ringan maupun dengue berat dengan proporsi yang tidak jauh berbeda. Muntah $\geq 1x$ lebih banyak ditemukan pada dengue berat yaitu 42 orang (73,7%) dibandingkan dengue ringan 15 orang (26,3%). Tanda laboratoris berupa penurunan trombosit selama perawatan pada 44 pasien (95,7%) dan peningkatan nilai hematokrit $>15\%$ selama perawatan sebanyak 29 pasien (63,0%) lebih banyak didapatkan pada dengue berat dibanding dengue ringan. Dari hasil uji statistik pada tabel diperoleh data bahwa gejala klinis demam, pusing, nyeri perut, nyeri otot, nyeri sendi, petekie, mimisan 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.

B. Pembahasan

Berdasarkan analisis statistik deskriptif serta hasil uji *Chi-Square* dan *Fisher* diperoleh data bahwa faktor usia dan jenis kelamin, gejala klinis demam, pusing/sakit kepala, mual, nyeri perut, nyeri otot, nyeri sendi, petekie, dan perdarahan gusi tidak memiliki perbedaan bermakna terhadap derajat dengue, sedangkan gejala klinis muntah $\geq 1x$, penurunan trombosit $\leq 100.000\text{mm}^3$, peningkatan nilai hematokrit $>15\%$ menunjukkan perbedaan bermakna yang signifikan terhadap derajat 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.*, (2014) 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.*, (2003) 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.*, (2015) 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 (WHO, 2011) 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 ≤ 4 hari pada pasien dengue berat. Hasil tersebut berbeda dengan penelitian Tanra (2011) di Semarang pada 26 pasien demam berdarah dengue yang menunjukkan lama demam rata-rata adalah 5 hari. Begitupula dengan penelitian Lim *et al.*, (2010) 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 ≤ 3 , sehingga pasien umumnya telah melewati fase kritis (WHO, 2009) dan pasien diberikan terapi penurun demam ketika dirawat di rumah sakit sehingga lama demam akan berkurang.

Hasil penelitian ini juga menunjukkan lama demam tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan derajat dengue. Hasil tersebut mendukung penelitian Tantracheewathorn (2007) bahwa durasi demam tidak berhubungan dengan kejadian dengue berat pada 55 pasien dengue anak di Peru, namun berbeda dengan penelitian Ng *et al.*, (2016) yang menyebutkan bahwa durasi demam >5 hari meningkatkan kejadian dengue berat pada pasien dengue dewasa di Singapore. Hal

ini disebabkan karena pemanjangan periode demam akan menyebabkan risiko pasien terpapar patogen, umumnya *Staphylococcus Aureus*, yang memicu kerusakan organ (*concurrent bacteremia*).

Pada penelitian ini tidak ada perbedaan yang bermakna antara pusing/ sakit kepala, mual, nyeri perut, nyeri sendi dan nyeri otot dengan derajat dengue. Hasil tersebut mendukung penelitian Khang *et al.*, (2013) yang menyebutkan bahwa sakit kepala/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.* (2003) pada 185 pasien dengue di India, yang menyebutkan bahwa pusing/nyeri kepala (61,6%), mual (50,8%) dan nyeri perut (21%) dialami oleh semua pasien dengue baik derajat ringan maupun berat. Rerata lama sakit kepala adalah 3,5 hari pada dengue berat dan 3,7 hari pada dengue ringan serta rerata lama nyeri perut pada dengue berat adalah 2,4 hari dan dengue ringan adalah 2,3 hari. Hasil tersebut mendukung penelitian Shamim, 2010 yang menyatakan bahwa rerata lama sakit kepala dan nyeri perut pada dengue ringan maupun berat adalah 4 hari dan biasanya akan bertahan hingga hari ke 6 selama masih berada dalam fase *viremia*. 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 (Soedarmo *et al.*, 2012). Selama fase demam, sebagian besar penderita dengue akan mengalami pusing, nyeri otot, nyeri sendi atau pusing (Thomas *et al.*, 2010). Gejala-gejala klinis ini merupakan kriteria diagnosis demam dengue dan demam berdarah dengue yang ditetapkan oleh WHO SEARO, 2011. Hasil berbeda diungkapkan oleh Zhang *et al.*, (2014) di India berdasarkan hasil studi retrospektif menunjukkan bahwa nyeri perut (55,5%) $p=0,001$ merupakan salah satu prediktor yang berhubungan dengan

kejadian dengue berat hingga kematian pada pasien dengue, sedangkan 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 (Soedarmo *et al.*, 2012).

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 (73,3%) sedangkan dengue ringan sebanyak 15 orang (26,3%) Hasil yang sama diungkapkan oleh Zhang *et al.*, (2014) di China yang menyatakan bahwa berdasarkan hasil studi retrospektif menunjukkan muntah $\geq 1x$ 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 (2013) di Thailand bahwa muntah $\geq 1x$ merupakan gejala utama pasien DBD (74%). Penelitian Kumar *et al.*, (2010) menggambarkan bahwa 57,6% pasien mengeluhkan adanya muntah $\geq 1x$. Hal yang sama juga simpulkan oleh Setiawati (2011) 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 $\geq 1x$ 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 $\geq 1x$ yang terjadi dapat berlanjut dan dapat meningkatkan risiko syok karena dehidrasi sehingga diperlukan terapi antimuntah (antiemetik) (Silbernagl dan Lang., 2007; Kumar *et al.*, 2010). 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 $\geq 1x$. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Thanachartwet *et al.*, (2015) 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 dengue berat dengan sensitifitas yang cukup rendah yaitu 6,0-23% namun spesifisitas yang tinggi yakni 93-96%, karena muntah $\geq 1x$ tidak hanya ditemukan pada dengue berat, tetapi juga ditemukan didengue ringan sebaliknya semua pasien yang dengue berat mengalami muntah $\geq 1x$.

Manifestasi perdarahan pada dengue berat yaitu mayoritas perdarahan gusi yang ditemukan pada 9 pasien (88,9%), epistaksis pada 11 pasien (23,9%) dan petekie pada 34 pasien (60,7%). Analisis statistik dengan uji *Chi-Square* dan *Fisher* menunjukkan bahwa perdarahan ringan seperti petekie, epistaksis dan perdarahan gusi tidak mempunyai perbedaan bermakna terhadap derajat dengue. Hasil penelitian serupa diungkapkan oleh Setiawati (2011) 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 (2014) yang menunjukkan dari 77

pasien dengan manifestasi perdarahan tersering yang timbul pada penderita ialah petekie. Husada *et al.*, (2012) 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. Astika di RSUP Sanglah Denpasar (2017) menyebutkan dari 50 kasus dengue, perdarahan (petekie, epistaksis, perdarahan gusi, dan melena) merupakan salah satu manifestasi perdarahan yang paling banyak terjadi pada dengue berat yaitu petekie sebanyak 24 pasien. Hasil berbeda ditunjukkan oleh penelitian Kumar *et al.*, (2010) 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 (Wirayanti dan Yasa, 2013). 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 merupakan masalah utama pada pasien demam berdarah dan biasanya ditemukan pada fase hemoragik toksik yaitu hari ke 3-5 demam dan berlanjut hingga fase penyembuhan (Khang *et al.*, 2013). Khang (2013) juga menyebutkan bahwa manifestasi perdarahan yang paling banyak ditemukan adalah epistaksis, petekie serta perdarahan gusi. Fase Manifestasi perdarahan ringan seperti petekie merupakan akibat dari disfungsi endotel oleh virus dengue yang menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler dan bertanggung jawab terhadap manifestasi perdarahan yang dijumpai pada fase febris akut. Petekie merupakan salah satu tanda adanya perdarahan

yang ditemukan pada demam berdarah dengue (Rena *et al.*, 2009). 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.

BAB V

PENUTUP

A. 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 Terdapat hubungan yang bermakna antara gejala klinis (muntah $\geq 1x$, serta 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.

B. Saran

Beberapa saran dari penulis adalah sebagai berikut:

- a) Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai gejala klinis dengue dengan membuat kategori usia yang lebih spesifik, dan menambahkan lebih banyak variabel gejala klinis dan tanda laboratoris seperti *hepatomegali*, peningkatan leukosit dan lain-lain sehingga hasil yang diperoleh lebih signifikan.
- b) Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah responden yang lebih banyak dan dalam jangka waktu yang lebih lama sehingga diharapkan hasil penelitian yang didapat lebih bermakna atau waktu pelaksanaan sebaiknya dilakukan pada musim penghujan.
- c) Disarankan untuk meningkatkan pemantauan terhadap pasien dengan gejala klinis muntah $\geq 1x$ di rumah sakit agar tidak berkembang menjadi dengue berat.

DAFTAR PUSTAKA

- Andriyoko, Parwati, Tjandrawati, Lismayanti. 2011. Penentuan serotype virus dengue dan gambaran manifestasi klinis serta hematologi rutin pada infeksi virus dengue. *Majalah Kedokteran Bandung*. 44(4): 253-260.
- Anggraeni, S. 2010. Stop demam berdarah dengue. Bogor: Cita Insani Madani.
- Allosomba, T. 2004. Cost of illness Demam berdarah dengue di RSUD Tarakan DKI Jakarta tahun 2004.[Tesis]. Universitas Indonesia: Indonesia.
- 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.
- Astika, N.D., Utama, I.M.G.D.L. 2017. Manifestasi perdarahan pada pasien demam berdarah dengue yang dirawat di Ruang rawat inap Anak RSUP sanglah Denpasar. *E-Jurnal Medika*. 6(12): 140-143.
- Auyeung, T.W., Que, T.L., Lan, K., Ng, H.L., Szeto, M.L., *et al.* 2003. The first patient with locally acquired dengue fever in Hongkong. *Medical Journal*. 9(2): 127-129.
- Avrina, D.R., Hasanah, D.S., Sulistiowati, D.E. 2011. Karakteristik penderita demam berdarah dengue (DBD) dilima RSUD Jakarta.[Skripsi]. Universitas Indonesia. Indonesia.
- Azeredo, E.L.D., Monteiro, R.Q., Pinto, L.M.D.O. 2015. Thrombocytopenia in dengue: Interrelationship between virus and the imbalance between coagulation and fibrinolysis and inflammatory mediators. *Hindawi publishing corporation*. 2015(10): 1-16
- Banggai, C.E., Lisdawati, V., Suliati, S., Kusumowardhani, D., Firmansyah, I., *et al.* 2017. Association between hemoconcentration and longer hospitalization day in dengue patient. *Health Science Journal of Indonesia*. 8(1): 19-24.
- Beaumier, C.M., Mathew, A., Bashyam, H.S., Rothman, A.L. 2008. Cross reactive memory CD8(+) T cells alter the immune response to heterologous secondary dengue virus infections in mice in a sequence-specific manner. *J Infections Disease*.197(4): 608-617.
- Capeding, R.Z., Brion, J.D., Caponpon, M.M., Gibbons, R.V., Jarman, R.G., *et al.* 2010. The incidence, characteristics, and presentation of dengue virus infections during infancy. *American Journal of Tropical Medicine Hygiene*. 82(2): 330-336
- Cavailler, P., Tarantola, A., Leo, Y.S., Lover, A.A., Rachline, A., *et al.* 2016. Early diagnosis of dengue disease severity in a resource-limited Asian country. *BMC Infection Disease*. 16: 512-520
- 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.
- CDC. 2016. Dengue and the *Aedes aegypti* mosquito. Puerto Rico: Centers for Disease Control.
- Chuansumrit, A., Puripokai, C., Butthep, P., Wongtiraporn, W., Sasanakul, W., *et al.* 2010. Laboratory predictors of dengue shock syndrome during the febrile stage. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine Public Health*. 41(2): 326-332.
- Chuansumrit, A. and Tangnararatchakit, K. 2006. Pathophysiology and management of dengue hemorrhagic fever. *Journal Compilation Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. 8(1): 3-11.
- Depkes, RI. 2012. Gerakan indonesia cinta sehat pembangunan kesehatan dengan upaya promotive- preventive dengan tidak mengabaikan kuratif dan rehabilitatif. Jakarta.
- Despopoulos and Silberagl. 2003. Color atlas of physiology shapter 9. Philadelphia: Elsevier.

- Dinas Kesehatan Kota Yogyakarta (DINKES DIY). 2015. Profil Dinas Kesehatan Kota Yogyakarta. Seksi Pengendalian Penyakit. Daerah Istimewa Yogyakarta.
- Djunaedi, D. 2006. Demam berdarah dengue, epidemiologi, imunopatologi, patogenesis, diagnosis dan penatalaksanaannya. Malang: UMM Press.
- Elindra, F., Achmad, S., Tejasari, M. 2014. Hubungan kadar trombosit dan hematokrit dengan derajat penyakit demam berdarah dengue pada pasien dewasa. Bandung: Prosiding penelitian Sivitas Akademika Unisba (Kesehatan): 492-498.
- Fatmah. 2006. Respons imunitas yang rendah pada tubuh manusia usia lanjut. *Makara Kesehatan*. 10(1): 47-53.
- Fernandes, E., Smieja, M., Walter, S.D., Loeb, M. 2017. A retrospective cohort study to predict severe dengue in Honduran patients. *BMC Infectious Disease*. 17: 676-682.
- Fitriastri, N.H., Nilapsari, R., Kusmiati, M. 2014. Hubungan trombositopenia dengan manifestasi klinis perdarahan pada pasien demam berdarah dengue anak. Bandung. Prosiding Pendidikan Dokter: 10-16.
- Frans, E.H. 1991. Patogenesis infeksi virus dengue. Surabaya: Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma.
- Guglani, L., and Kabra, S.K. 2005. T Cell immunopathogenesis of dengue virus infection. *Dengue Bulletin*. 29: 58-69.
- Gupta, N., Srivastava, S., Jain, A., Chaturvedi, U.C. 2012. Dengue in India. *Indian Journal of Medicine Research*. 136(3): 373-390.
- Guyton, A.C., Hall, J.E., Rachman, Y.L., Hartanto, H. 2007. Buku ajar fisiologi kedokteran. Jakarta: EGC.
- Hadinegoro, S.R.H., Soegijanto, S., Wuryadi, S., Suroso, T. 2006. Tatalaksana Demam berdarah dengue di Indonesia. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan.
- Hadinegoro. (2001). Tatalaksana demam berdarah dengue di Indonesia. Jakarta: Depkes RI.
- Harahap, H. 2004. Masalah gizi mikro utama dan tumbuh kembang anak di Indonesia. *Makalah Pribadi Falsafah Sains*. Desember, 9. Bogor.
- Hammond, S.N., Balmaseda, A., Perez, L., Tellez, Y., Saborio, S.I., *et al.* 2005. Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua. *American Journal of Tropical Medicine Hygiene*. 73(6): 63-70.
- Henilayati, N.P.N. 2015. Perbedaan profil laboratorium penyakit demam berdarah dengue anak dan dewasa pada fase kritis.[skripsi]. Universitas Diponegoro: Indonesia.
- Hemungkorn, M., Thisyakorn, U., Thisyakorn, C. 2007. Dengue infection : A growing global health threat. *Bioscience Trends*. 1(2):90-96.
- Huan, Y.L., Huang, K., Lin, Y., Yeh, T., Liu, H. 2008. Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *American Journal of Infectious Disease*. 4(1): 1-9.
- 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.
- Husaini, M.A., Siagian, U.L., Suharno, J. 2003. Anemia Gizi: Suatu kompilasi informasi dalam menunjang kebijaksanaan nasional dan pengembangan program. Direktorat Gizi dan Puslitbang Gizi. Jakarta: Depkes R.I.
- Ihsan, J. 2009. Hubungan kadar hematokrit awal dengan derajat klinis DBD di RS PKU Muhammadiyah Surakarta tahun 2008.[skripsi]. Universitas Muhammadiyah Surakarta. Indonesia.

- Jayashree, K., Manasa, G.C., Pallavi, P., Manjunath, G.V. 2011. Evaluation of platelet as predictive parameter in dengue fever. *Indian Journal of Hematology Blood Transfus.* 27(3): 127-130.
- Jayaratne, S.D., Vajini, A., Laksiri, G., Thashi, C., Tharindu, W., *et al.* 2012. Evaluation of the WHO revised criteria for classification of clinical disease severity in acute adult dengue infection. *BMC Research.* 5: 645-653
- Jawetz, E., Melnick, J., Adelberg, E. 1996. Mikrobiologi Kedokteran. Penerjemah Edi Nugroho dan R. F. Maulany. Edisi 20. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Kasjono, H.S., dan Kristiawan, H.B. 2008. Intisari Epidemiologi. Yogyakarta: Mitra Cendikia Press.
- Karyanti, M.R. 2011. Clinical manifestation and hemoragical dan serological findings in children with dengue infection. *Peditricisis Indonesiana.* 57(1): 157-162.
- Kementerian Kesehatan RI. 2013. Profil pengendalian penyakit dan penyehatan lingkungan tahun 2012. Direktorat jenderal pengendalian dan penyehatan lingkungan. Jakarta.
- Kementerian Kesehatan, RI. 2011. Modul pengendalian demam berdarah dengue. Ditjen PP dan PL. Jakarta.
- Kementerian Kesehatan, RI. 2015. Demam berdarah biasanya mulai meningkat di Januari. Badan penelitian dan pengembangan kesehatan. . Jakarta.
- Kementerian Kesehatan, RI. 26 Juli 2013. Indonesia masih endemis DBD. Tempo.Co. Diakses tanggal 21 September 2017. Jakarta.
- Kementerian Kesehatan, RI. 2014. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2014. Jakarta.
- 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. *Mediterranian Journal of Hematology Infections Disease.* 5(1): 2013-2014.
- Khan, S., Gupta, N.D., Maheswari, S. 2013. Acute gingival bleeding as a complication of dengue hemoragic fever. *Jornal of Indian Society of Periodontology.* 17(4): 520-522.
- Knowlton, K., Solomon, G., Rotkin-Ellman, M., Pitch., F. 2009. Mosquito-Borne dengue fever threat spreading in the americas. Natural Resources Defense Council Issue Paper. Vol.116.
- Kristina., Ismaniah., Wulandari, L. 2004. Kajian masalah kesehatan demam berdarah dengue. ed. Tri Djoko Wahono. Balitbangkes. Jakarta.
- Krucik, G. 2012. Nausea, vomiting and hepatomegaly. Diakses tanggal 15 oktober 2017. Jakarta.
- 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.
- Kurane, I. 2007. Dengue hemorrhagic fever with spesial emphasis on immunopathogenesis. *Comparatve Immunology Microbiology Infectious Disease.* 30: 329-40.
- Kurniawan, M. 2015. Faktor risiko kejadian syok pada pasien demam berdarah dengue (dbd) di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta unit II.[tesis]. Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta. Indonesia.
- Kusriastuti, R. 2010. Data kasus demam berdarah dengue di indonesia tahun 2009 dan Tahun 2008. Ditjen PP & PL Depkes RI. Jakarta.
- 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 Philiphines.* 10(1): 26-34.
- 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.

- 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.
- 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.
- Rigau-Perez J.G. and Bonilla G.L. 1999. An evaluation of modified case definitions for the detection of dengue hemorrhagic fever. Puerto Rico Association of Epidemiologists. *Plos Neglected Tropical Disease*. 18(4): 347–352.
- Rosdiana., William, S., Tjeng., Sulistiawati, S. 2017. Correlation between leucocyt, platelet count, and hematocrit value with Clinical Degree of DHF in RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *Sari Pediatri*. 19(1):41-45.
- Sari, C.I.N. 2005. Pengaruh lingkungan terhadap perkembangan penyakit malaria dan demam berdarah dengue. *Makalah Pribadi Falsafah Sains*. Januari, 9. Bogor.
- Sari, R.C., Kahar, H., Puspitasari, D. 2017. Pola jumlah trombosit pasien pada infeksi virus dengue yang dirawat di SMF ilmu kesehatan anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya. *Sari Pediatri*. 19(1): 1-6.
- Saraswati, C.P.L., Mulyantari, K.N. 2017. Prevalensi demam berdarah dengue (DBD) primer dan sekunder berdasarkan hasil pemeriksaan serologis di rumah sakit balimed Denpasar. *E-Jurnal Medika*. 6 (8): 1-6.
- Samuelson, J., Janet, S., Morse, S.A. 2008. Patologi umum penyakit infeksi dan mikrobiologi kedokteran. Jakarta: EGC
- Sekaran, S.D., Lan, E.C., Subramaniam. 2008. Comparison of five serological diagnostic assay for detection of igm and igg antibodies to dengue virus. *African Journal of Microbiology*. 2: 141-147
- 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.
- Shamim, M. 2010. Frequency, pattern and management of acute abdomen in dengue fever in Karachi, Pakistan. *Asian Journal of Surgery*. 33(3): 107-113.
- Silbernaghl, S., and Lang, F. 2007. Teks & atlas berwarna patofisiologi. Jakarta: EGC.
- 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.
- 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.
- Sudaryono. 2011. Perbedaan manifestasi klinis dan laboratorium berdasarkan jenis imunoglobulin pada penderita demam berdarah dengue.[Tesis]. Universitas Sebelas Maret Surakarta: Indonesia.
- Suhendro., Nainggolan. L., Chen, K., Pohan, H.T., Sudoyo, A.W., *et al*. 2006. Buku ajar ilmu penyakit dalam. 4th ed. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit FKUI.
- Suhendro., Nainggolan, L., Chen, K., Pohan, H.T. 2009. Demam berdarah dengue. Dalam buku: Sudoyo, A.W., Setiyohadi, B., Alwi, I., Setiati, S., Simadibrata, M., Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid III. Edisi V. Jakarta: Interna Publishing.

- Suwarto, S., Nainggolan, L., Sinto, R., Effendi, B., Ibrahim, B., *et al.* 2016. Dengue score: a proposed diagnostic predictor for pleural effusion and or ascites in adults with dengue infection. *BMC Infection Disease*. 16: 322-329.
- Suwarto, S., Ulhaq, S., Widjaja, B. 2017. Combination of three laboratory data as a predictor of severe dengue in adults: a retrospective cohort study. *Universa Medicina*. 36(1): 19-24.
- 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.
- Souza, L.J., Pessanha, L.B, Mansur, L.C, Souza, L.A., Ribeiro, M.B.T., *et al.* 2013. Comparison of clinical and laboratory characteristics between children and adults with dengue. *Brazilian Journal Infection Disease*. 17(1): 27-31.
- Supartha, I.W. 2008. Pengendalian terpadu vector virus demam berdarah dengue *Aedes Aegypti* (Linn.) dan *Aedes Albopictus* (skuse) (Diptera: Culicidae). *Makalah disampaikan pada Pertemuan Ilmiah Universitas Udayana*: Januari, 3-6. Bali.
- Syahrurachman, A. 1994. Patogenesis infeksi virus, Buku ajar mikrobiologi kedokteran edisi revisi. Jakarta: Binarupa Aksara
- 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.
- Tambyah, P.A., Koay, E.S.C., Poon, M.L.M., Lin, R.V.T.P., Ong, B.K.C. 2008. Dengue hemorrhagic fever transmitted by blood transfusion. *New England Journal of Medicine*. 359(14): 1526-1527.
- Tamtomo, D.G. 2007. Kajian biologi molekuler pengobatan tradisional pada penanggulangan mialgia. [Tesis]. Universitas Airlangga: Indonesia.
- Tantawichien, T. 2012. Dengue fever and dengue haemorrhagic fever in adolescents and adults paediatric and internasional. *Child Health*. 32(1): 22-27.
- Tanra, A.A. 2011. Korelasi antara lama demam dengan IgM dan IgG anak yang menderita demam berdarah dengue.[Skripsi]. Universitas Diponegoro: Indonesia.
- Tantracheewathorn, T. 2007. Risk factor of dengue shock syndrome in children. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 90(2): 272-277.
- Tangnaratchakit, K., Butthep, P., Chuhnakan, S., Yoksan, S., Pattanapanyasat, K., *et al.* 2006. Elevated soluble thrombomodulin in the febrile stage related to patients at risk for dengue shock syndrome. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 25(10): 894-897.
- Thanachartwet, V., Oer-areemitr, N., Chamnanchanunt, S., Sahassananda, D., Jittmitthattrap, A., *et al.* 2015. Identification of clinical factors associated with severe dengue among Thai adults: a prospective study. *BMC Infectious Disease*. 15: 420-431.
- Thomas, E.A., John, M., Kanish, B. 2010. Mucocutaneous manifestation of dengue fever. *Indian Journal of Dermatology*. 55(1): 79-85.
- Thein, T.L., Victor, C.G., David, C.L., Chee-Fu, Y., Yee-Sin, L. 2013. Utilities and limitations of the world health organization 2009 warning signs for adult dengue severity. *Plos Neglected of Tropical Disease* 7(1): 1-6.
- Valentino, B. 2012. Hubungan antara hasil pemeriksaan darah lengkap dengan derajat klinis infeksi dengue pada pasien dewasa di RSUP Dr. Kariadi Semarang.[Skripsi]. Universitas Diponegoro: Indonesia.
- 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

- Weissenbock, H., Hubalek, Z., Bakonyi, T., Noowotny, K. 2010. Zoonotic mosquito-borne flaviviruses: worldwide presence of agent with proven pathogenesis and potential candidates of future emerging diseases. *Veterinary Microbiology*. 140: 271-280.
- Weerakoon, K.G.A.D., Chandrasekaramb, S., Jayabahub, J.P.S.N.K., Gunasenac, S., Kularatnea, S.A.M. 2009. Acute abdominal pain in dengue haemorrhagic fever. a study in sri langka. *Dengue Bulletin*. 33: 70-74.
- Wichmann, O., Hongsiriwon, S., Bowongbatunowong, C., Cotivanich, K., Sukhtana, Y., *et al.* 2004. Risk factors and clinical features associated with severe dengue infection in adults and children during the 2001 epidemic in Chonburi, Thailand. *Tropical Medicine of International Health*. 9(9): 1022-1029.
- 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.
- 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.
- Wiwantik, V and Manusvanich, P. 2004. Can hematocrit and platelet determination on admission predict shock in hospitalized children with dengue hemoragic fever? A clinical observation from a small outbreak. *Clinical and Applied Thrombosis Hemostasis*. 10(1): 65-67.
- 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.
- World Health Organization (WHO). 2012. Handbook for clinical management of dengue. WHO Library Cataloguing in Publication Data. Geneva: World Health Organization Press.
- World Health Organization (WHO). 2009. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New Edition. Geneva: World Health Organization Press.
- 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.