

## PERBEDAAN JUMLAH TROMBOSIT PASIEN DEMAM BERDARAH DENGUE PRIMER DAN SEKUNDER PADA ANAK

Tinjauan Diagnosis Berdasarkan Hasil Uji Serologi Imunoglobulin M dan  
Imunoglobulin G Anti *Dengue* di RSUD Ulin Banjarmasin Periode Februari-Juni 2017

Ikrima Nurul Arifa<sup>1</sup>, FX Hendriyono<sup>2</sup>, Edi Hartoyo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat  
Banjarmasin

<sup>2</sup>Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat  
Banjarmasin

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat  
Banjarmasin

Email korespondensi: [ikrimanurularifa@gmail.com](mailto:ikrimanurularifa@gmail.com)

**Abstract:** *Dengue hemorrhagic fever (DHF) is an endemic disease in tropical and subtropical climates caused by dengue virus infection. Platelet count is assumed to be one of the markers in primary and secondary dengue virus infection. The aim of this research is to know the difference between platelet count of primary and secondary dengue patients in children in RSUD Ulin Banjarmasin. This research use analytic observational method with cross sectional research design. The populations in this study were all pediatric patients diagnosed with DHF at RSUD Ulin Banjarmasin period of February-June 2017 with the number of research subjects meeting the inclusion and exclusion criteria of 21 samples consisting of 5 primary DHF samples and 16 secondary DHF samples. It was used T-independent test as the research method. The average platelet count in the primary DHF group was 116.600/ $\mu$ L and in the secondary DHF group 58.979/ $\mu$ L. Based on the research, it can be concluded that there are significant differences of platelet count in primary and secondary dengue patients ( $p=0,001$ ).*

**Keywords:** *dengue hemorrhagic fever, platelet, IgM and IgG, children*

**Abstrak:** Demam Berdarah *Dengue* (DBD) Merupakan Penyakit Endemik Di Negara Beriklim Tropis Dan Subtropis Yang Disebabkan Oleh Infeksi Virus *Dengue*. Pemeriksaan jumlah trombosit diperkirakan bisa menjadi salah satu penanda infeksi *dengue* primer dan sekunder. Penelitian ini bertujuan mengetahui perbedaan jumlah trombosit pasien DBD primer dan sekunder pada anak di RSUD Ulin Banjarmasin. Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan rancangan penelitian *cross sectional*. Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien anak yang didiagnosis DBD di RSUD Ulin Banjarmasin periode Februari-Juni 2017 dengan jumlah subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 21 sampel terdiri dari 5 sampel DBD primer dan 16 sampel DBD sekunder. Analisis data dilakukan dengan uji T tidak berpasangan. Rata-rata jumlah trombosit pada kelompok DBD primer sebesar 116.600/ $\mu$ L dan pada kelompok DBD sekunder sebesar 58.979/ $\mu$ L. Berdasarkan penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan terdapat perbedaan bermakna jumlah trombosit pada pasien DBD primer dan sekunder ( $p=0,001$ ).

**Kata-kata kunci:** demam berdarah *dengue*, trombosit, IgM dan IgG, anak

## PENDAHULUAN

Demam berdarah *dengue* (DBD) adalah penyakit infeksi yang disebabkan virus *dengue* yang tergolong Arthropod-Borne Virus, genus *Flavivirus*, dan famili *Flaviviridae*. Gigitan nyamuk dari genus *Aedes* menularkan penyakit DBD terutama gigitan spesies *Aedes aegypti* atau *Aedes albopictus*.<sup>1</sup> Serotipe DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4 virus *dengue* telah ditemukan di berbagai wilayah Indonesia.<sup>2</sup> Menurut *World Health Organization* (WHO), sekitar 50-100 juta infeksi *dengue* baru diperkirakan terjadi setiap tahun di negara endemik dengan 20.000 kasus kematian.<sup>3</sup> Pada tahun 2015, penderita DBD di Indonesia sebanyak 129.650 kasus dengan jumlah kematian sebanyak 1.071 orang. Data kasus DBD di Dinas Kesehatan Provinsi Kalimantan Selatan Januari-Oktober tahun 2016 tercatat sebanyak 3.991 kasus yang menunjukkan peningkatan dari tahun sebelumnya.<sup>4</sup> Kelompok umur kurang dari 15 tahun tercatat sebagai penderita DBD tertinggi selama ini.<sup>5</sup>

Diagnosis DBD dapat ditegakkan berdasarkan klinis dan laboratorium. Demam berdarah *dengue* ditandai dengan gejala klinis demam 2-7 hari disertai dengan manifestasi perdarahan. Parameter laboratorium untuk menegakkan diagnosis DBD diantaranya adalah trombositopenia (jumlah trombosit  $<100.000/\mu\text{L}$ ) dan/atau hasil pemeriksaan serologi pada penderita tersangka DBD menunjukkan hasil positif.<sup>3</sup>

Pemeriksaan serologi seperti uji imunoglobulin M (IgM) anti *dengue* dan imunoglobulin G (IgG) anti *dengue* merupakan pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis DBD.<sup>3</sup> Dua jenis antibodi tersebut muncul sebagai respon tubuh terhadap virus yang masuk ke dalam tubuh penderita.<sup>6</sup> Pemeriksaan ini diperlukan agar dapat membedakan antara infeksi virus *dengue* primer dan sekunder. Hal ini penting untuk prognosis pasien DBD karena pada infeksi sekunder keadaan dapat menjadi lebih berat.

Trombositopenia pada pasien DBD dapat menimbulkan gangguan hemostasis berupa manifestasi perdarahan.<sup>7</sup>

Patofisiologi trombositopenia masih menjadi bahan perdebatan. Berdasarkan penelitian Hung N.T. dkk menemukan terdapat antitrombosit IgM pada antibodi akibat rangsangan virus *dengue*. Mekanisme lainnya terjadi destruksi trombosit melalui ikatan langsung virus *dengue* dengan trombosit dan antibodi virus spesifik, selanjutnya akan dihancurkan oleh fagosit pada sistem *retikulo endothelial* terutama di limpa melalui *immune-mediated clearance*.<sup>8</sup> Berbeda dengan penelitian Honda dkk yang mendapatkan terbentuk autoantibodi dari golongan IgG terhadap trombosit.<sup>9</sup>

Penelitian Ya'kub R.K. dkk menemukan jumlah trombosit yang lebih rendah cenderung terjadi pada penderita dengan jenis infeksi primer dibandingkan jenis infeksi sekunder pada fase awal penyakit. Namun, pola jumlah trombosit pada penderita dengan serologi IgM + (infeksi primer) cenderung terus meningkat sedangkan pada infeksi sekunder kebalikannya.<sup>10</sup> Penelitian Subawa dkk menemukan rerata jumlah trombosit pada hari ke-4 sampai hari ke-6 cenderung lebih tinggi pada infeksi primer daripada infeksi sekunder.<sup>11</sup>

Penelitian ini ingin melihat perbedaan jumlah trombosit pasien DBD primer dan sekunder pada anak dengan tinjauan diagnosis berdasarkan hasil uji serologi IgM dan IgG anti *dengue* di RSUD Ulin Banjarmasin periode Februari-Juni 2017.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian dilaksanakan pada periode Februari-Juni 2017 di RSUD Ulin Banjarmasin. Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien anak yang didiagnosis DBD di RSUD Ulin Banjarmasin periode Februari-Juni 2017.

Sampel dalam penelitian ini adalah anggota populasi yang memenuhi kriteria yang telah ditentukan, kemudian dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok pertama yaitu DBD primer dan kelompok kedua yaitu DBD sekunder. Pemilihan sampel dilakukan dengan teknik *purposive sampling* yaitu sampel yang memenuhi

kriteria inklusi, antara lain: pasien anak (berumur kurang dari 18 tahun) yang didiagnosis DBD di RSUD Ulin Banjarmasin periode Februari-Juni 2017 dan mempunyai data rekam medik lengkap yang mencakup identitas pasien, data anamnesis tentang berapa lama pasien mulai demam, diagnosis, hasil pemeriksaan laboratorium darah lengkap (jumlah trombosit), hasil uji serologi IgM dan IgG anti *dengue* menunjukkan DBD primer (IgM +, IgG -) atau DBD sekunder (IgM + atau - dan IgG +). Anggota populasi yang memiliki kriteria hasil uji serologi IgM anti *dengue* - dan IgG anti *dengue* -, pasien DBD anak dengan penyakit lain yang dapat menyebabkan trombositopenia, dan mendapat transfusi trombosit, serta sedang mengonsumsi obat

dengan efek samping trombositopenia yang tercantum dalam catatan rekam medis akan dieksklusi.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 21 subjek, kemudian dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok pertama yaitu pasien DBD primer dengan hasil uji serologi IgM anti *dengue* + dan IgG anti *dengue* - sebanyak 5 subjek. Kelompok kedua yaitu pasien DBD sekunder dengan hasil uji serologi IgM anti *dengue* + atau - dan IgG anti *dengue* + sebanyak 16 subjek. Karakteristik subjek penelitian seperti pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Pasien Demam Berdarah Dengue pada Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode Februari-Juni 2017.

No.	Variabel	DBD Primer		DBD Sekunder		Total	Persentase
		Jumlah	Persentase	Jumlah	Persentase		
1.	Usia						
	0-5 tahun	1	4,76%	4	19,05%	5	23,81%
	6-10 tahun	1	4,76%	7	33,33%	8	38,10%
	> 10 tahun	3	14,29%	5	23,81%	8	38,10%
	Total	5	23,81%	16	76,19%	21	100%
2.	Jenis Kelamin						
	Laki-laki	1	4,76%	7	33,33%	8	38,10%
	Perempuan	4	19,05%	9	42,86%	13	61,90%
	Total	5	23,81%	16	76,19%	21	100%
3.	Derajat Keparahan DBD						
	Derajat I	3	14,29%	9	42,86%	12	57,14%
	Derajat II	1	4,76%	5	23,81%	6	28,57%
	Derajat III	1	4,76%	2	9,52%	3	14,29%
	Derajat IV	0	0%	0	0%	0	0%
	Total	5	23,81%	16	76,19%	21	100%
4.	Pola Hasil Uji Serologi IgM dan IgG anti <i>dengue</i>						
	IgM +, IgG -	5	23,81%	-	-	5	23,81%
	IgM -, IgG +	-	-	7	33,33%	7	33,33%
	IgM +, IgG +	-	-	9	42,86%	9	42,86%
	Total	5	23,81%	16	76,19%	21	100%

Karakteristik subjek yang diambil pada penelitian ini terdiri dari 13 pasien (61,90%) perempuan dan 8 pasien (38,10%) laki-laki. Penelitian sebelumnya menemukan tidak terdapat perbedaan jenis kelamin dalam infeksi oleh virus *dengue*.<sup>12</sup>

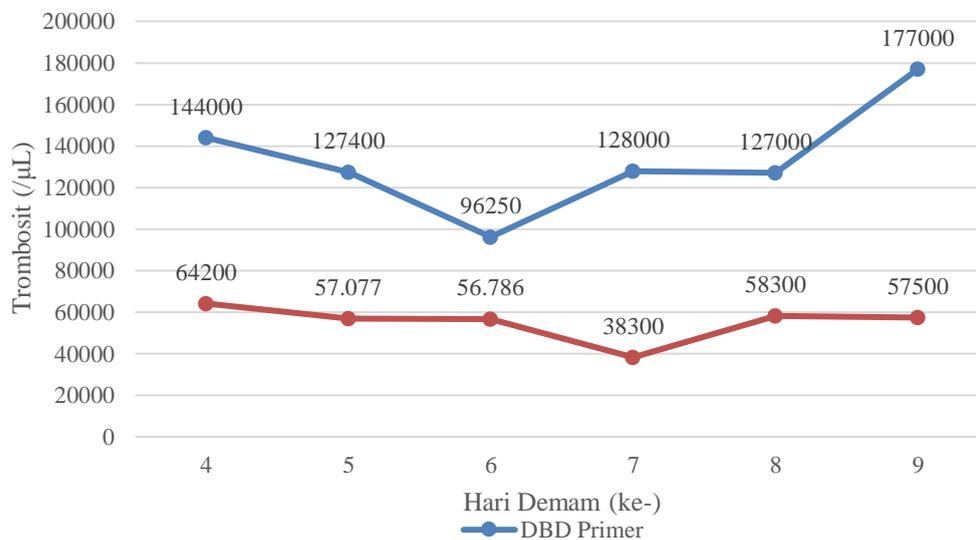
Usia rata-rata subjek pada penelitian ini adalah 9 tahun, dengan usia termuda 11 bulan dan tertua 15 tahun. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Bandaru *et al*, infeksi primer *dengue* lebih sering terjadi pada kelompok usia kurang dari satu tahun,

sedangkan infeksi sekunder *dengue* biasanya pada anak usia 6 sampai 10 tahun.<sup>13</sup> Pada penelitian ini usia subjek tidak dapat menentukan jenis infeksi, karena subjek dengan usia 11 bulan dapat mengalami infeksi sekunder dan usia 14 tahun mengalami infeksi primer. Hal ini menunjukkan jenis kelamin dan semua usia memiliki risiko yang sama untuk mengalami infeksi primer maupun infeksi sekunder *dengue*.

Berdasarkan derajat keparahan DBD pada kelompok DBD primer didapatkan sebanyak 3 subjek derajat I (14,29%), satu subjek derajat II (4,76%), dan satu subjek derajat III (4,76%). Pada kelompok DBD sekunder derajat keparahan DBD beragam dari derajat I sampai derajat III dan terbanyak adalah DBD derajat I. Tidak ada subjek penelitian yang mengalami DBD derajat IV baik pada kelompok DBD primer maupun DBD sekunder, hal ini serupa dengan subjek penelitian Fatmawati dkk pada Agustus- November 2008 yang tidak menemukan subjek yang mengalami DBD derajat IV.<sup>12</sup>

Pola hasil uji serologi IgM dan IgG anti *dengue* dari kelompok DBD primer yaitu IgM anti *dengue* + dan IgG anti *dengue* - terdapat 5 subjek (23,81%). Pada kelompok DBD sekunder terbagi menjadi 2 pola, yaitu IgM dan IgG anti *dengue* + ada 9 subjek (42,86%) serta IgG anti *dengue* + dan IgM anti *dengue* - ada 7 subjek (33,33%). Demam berdarah *dengue* sekunder dengan pola IgM dan IgG anti *dengue* + merupakan pola terbanyak yang didapatkan pada penelitian ini. Hasil ini serupa dengan penelitian Kemas YR dkk dan Fatmawati dkk yang mendapatkan subjek pasien DBD sekunder dengan pola IgM dan IgG + (53,8%) terbanyak.<sup>10,12</sup>

Berdasarkan data anamnesis dari rekam medis pasien DBD anak, kebanyakan pasien datang ke RSUD Ulin Banjarmasin pada onset demam hari ke-4 dengan rentang saat masuk antara demam hari ke-3 sampai hari ke-6. Grafik rerata jumlah trombosit pasien DBD berdasarkan hari demam dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Rerata Jumlah Trombosit Berdasarkan Hari Demam pada Pasien DBD Primer dan DBD Sekunder

Dari gambar di atas dapat terlihat bahwa rerata jumlah trombosit pasien DBD primer pada hari demam ke-4 dan ke-5 masih dalam batas normal dan mengalami trombositopenia pada hari demam ke-6 kemudian hari demam selanjutnya jumlah trombosit terus meningkat hingga mencapai normal. erbeda dengan rerata jumlah trombosit pasien DBD sekunder yang mengalami trombositopenia sejak hari demam ke-4 dan terus menurun hingga mencapai titik terendah pada hari demam ke-7, kemudian rerata jumlah trombosit mulai meningkat pada hari demam ke-8 namun masih mengalami trombositopenia. Hal ini menunjukkan bahwa DBD sekunder memiliki risiko mengalami keparahan penyakit lebih besar dibandingkan DBD primer.

Pada penelitian ini dilakukan analisa terhadap nilai rata-rata jumlah trombosit saat onset demam hari ke-4 sampai ke-6 antara kelompok DBD primer dan sekunder. Pengambilan sampel trombosit saat onset demam antara hari ke-4 sampai ke-6 ini didasari oleh penelitian Yasa dkk yang menemukan bahwa jumlah trombosit terus menurun hingga mengalami trombositopenia mulai onset demam hari ke-4 dan mencapai titik terendah pada onset demam hari ke-6.<sup>14</sup> Rata-rata jumlah trombosit onset demam ke-4 sampai ke-6 pada kelompok DBD primer didapatkan minimal 38.000/ $\mu$ L dan maksimal 149.000/ $\mu$ L dengan nilai rata-rata 116.600/ $\mu$ L. Pada kelompok DBD sekunder, rerata jumlah trombosit saat onset demam ke-4 sampai ke-6 didapatkan minimal 33.000/ $\mu$ L dan maksimal 107.333/ $\mu$ L dengan nilai rata-rata 58.979/ $\mu$ L. Data hasil penelitian dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Data Rerata Jumlah Trombosit Pasien Demam Berdarah Dengue Primer dan Sekunder pada Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode Februari-Juni 2017

No.	Jumlah Trombosit ( $\mu$ L)	
	DBD Primer	DBD Sekunder
1.	117.000	59.000
2.	149.000	42.000
3.	130.500	46.000
4.	38.000	88.000
5.	148.500	48.000
6.		34.000
7.		62.000
8.		73.000
9.		48.000
10.		107.333
11.		64.500
12.		47.333
13.		55.500
14.		33.000
15.		101.000
16.		35.000
Rerata	116.600	58.979

Data jumlah trombosit dari 2 kelompok pasien DBD anak kemudian diuji normalitas dengan menggunakan uji *Saphiro-Wilk*. Hasil uji normalitas yang dilakukan didapatkan nilai  $p=0,061$  pada kelompok DBD primer dan nilai  $p=0,060$  pada kelompok DBD sekunder. Hasil ini menunjukkan bahwa data dari kedua kelompok tersebut terdistribusi normal karena  $p>0,05$ . Selanjutnya dilakukan uji analisis parametrik yaitu uji T tidak berpasangan (*independent t-test*) untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan bermakna jumlah trombosit pada pasien DBD primer dan sekunder anak. Hasil uji T tidak berpasangan didapatkan nilai  $p=0,001$  yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna jumlah trombosit pada pasien DBD primer dan sekunder anak karena  $p<0,05$ .

Pengamatan mengenai penurunan jumlah trombosit, didapatkan bahwa jumlah trombosit pada pasien mulai menurun pada awal fase demam, namun

masih didalam batas normal. Jumlah trombosit terus menurun hingga terjadi trombositopenia mulai hari ke-4 demam dan titik terendah trombositopenia terjadi pada hari ke-6 demam. Jumlah trombosit kemudian mulai meningkat saat hari demam ke-7 dan mencapai normal kembali mulai hari ke 9 atau 10.<sup>14</sup>

Ada berbagai hipotesis mengenai patofisiologi trombositopenia pada pasien DBD, diantaranya adalah: 1) Penurunan produksi trombosit, akibat supresi sumsum tulang karena adanya infeksi virus langsung pada sel hematopoietik progenitor dan sel stromal,<sup>14,15</sup> 2) konsumsi trombosit meningkat karena untuk memperbaiki kerusakan vaskular,<sup>14</sup> dan 3) meningkatnya destruksi, akibat antibodi yang diproduksi sewaktu infeksi virus *dengue* menunjukkan adanya reaksi silang dengan beberapa *self antigen* (trombosit) sehingga trombosit lisis<sup>14</sup>, mekanisme lain terjadi destruksi trombosit melalui ikatan langsung virus *dengue* dengan trombosit dan antibodi virus spesifik, selanjutnya akan dihancurkan oleh fagosit di sistem retikuloendotelial terutama di limpa melalui *immune-mediated clearance*.<sup>8</sup>

Pada penelitian ini, rata-rata jumlah trombosit kelompok DBD primer anak 116.600/ $\mu$ L, jumlah tersebut masih dalam batas normal jika mengacu pada pedoman diagnosis DBD *World Health Organization* (WHO), yaitu dikatakan trombositopenia jika jumlah trombosit <100.000/ $\mu$ L. Pada kelompok DBD sekunder anak memiliki jumlah trombosit rata-rata 58.979/ $\mu$ L, yang berarti terjadi trombositopenia. Pasien kelompok DBD sekunder lebih sering memiliki jumlah trombosit lebih rendah dibandingkan DBD primer, hal ini sesuai dengan manifestasi klinis yang lebih berat pada DBD sekunder daripada DBD primer.<sup>13,16,17</sup>

Pada infeksi sekunder yang dipicu oleh virus *dengue* dengan serotipe berbeda, maka virus *dengue* akan berperan sebagai super antigen setelah difagositosis oleh monosit/makrofag karena tidak dapat dinetralisasi. Adanya antibodi non

netralisasi maka kompleks antigen-antibodi akan berikatan dengan reseptor Fc $\gamma$  pada makrofag melalui bagian Fc dari IgG. Hal ini akan menarik makrofag yang lain karena antibodi yang ada tidak dapat menginaktivasi virus, sehingga virus dengan mudah akan masuk ke makrofag yang lain dan makrofag yang teraktivasi akan memproduksi sitokin yang bersifat vasoaktif atau prokoagulasi, seperti IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , *platelet activating factor* (PAF), dan *nitric oxide* (NO).<sup>14,18,19</sup>

Rangsangan dari ikatan kompleks antigen-antibodi dan berbagai mediator yang tersekresi berlebihan mengakibatkan komplemen teraktivasi secara berjenjang (*cascade*) menghasilkan C3a dan C5a (komplemen anafilatoksin). Ikatan kompleks antigen-antibodi, sitokin, dan komplemen C3a dan C5a dapat memicu aktivasi faktor koagulasi (*trombosit activating factor*/ PAF), sistem fibrinolisis, sampai mengakibatkan terjadinya gangguan agregasi trombosit dan akan meningkatkan juga reaksi inflamasi pada penderita DBD. Respon imun penderita yang menyimpang dan efek sinergi dari mediator di atas mengakibatkan terjadi puncak reaksi yaitu trombositopenia, kerusakan endotel, meningkatkan permeabilitas kapiler, disseminated intravascular coagulation (DIC) dan sindrom syok dengue (SSD).<sup>14,20,21</sup> Hal tersebut didukung dengan hasil penelitian Katzelnick *et al* yang menyatakan titer antibodi non netralisasi itu memprediksi peningkatan manifestasi keparahan DBD.<sup>19</sup>

Penelitian ini menemukan bahwa terdapat perbedaan bermakna jumlah trombosit pasien DBD primer dan sekunder pada anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode Februari-Juni 2017 ( $p=0.001$ ). Hasil ini serupa dengan penelitian Pusparini yang menyimpulkan bahwa hitung trombosit menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok dengue primer dan sekunder ( $p=0.000$ ).<sup>17</sup> Penelitian yang dilakukan Bandaru A.K. *et al* dan Khurram M *et al* juga menemukan trombositopenia

lebih signifikan terjadi pada infeksi sekunder *dengue* daripada infeksi primer *dengue*.<sup>13,22</sup> Penelitian retrospektif dengan pendekatan kohort yang dilakukan Sing S.S. *et al* menemukan pasien dengan DBD sekunder menunjukkan penurunan jumlah trombosit secara signifikan.<sup>23</sup> Namun, hasil penelitian Fatmawati dkk yang dilakukan pada 30 subjek dengan rerata berusia 28 tahun menyimpulkan tidak terdapat hubungan langsung antara respon imun IgG dan IgM anti *dengue* dengan derajat trombositopenia. Sehingga hal ini menyebabkan pada pasien DBD dengan trombositopenia berat dapat diperoleh hasil uji IgG dan/atau IgM -, sedangkan pada penderita trombositopenia ringan bisa didapatkan IgG dan atau IgM -.<sup>12</sup>

## PENUTUP

Simpulan dari penelitian yang telah dilakukan adalah rerata jumlah trombosit pasien demam berdarah *dengue* primer pada anak di RSUD Ulin Banjarmasin periode Februari-Juni 2017 adalah 116.600/ $\mu$ L dan pada kelompok DBD sekunder sebesar 58.979/ $\mu$ L serta terdapat perbedaan bermakna jumlah trombosit antara pasien DBD primer dengan pasien DBD sekunder di RSUD Ulin Banjarmasin periode Februari-Juni 2017 ( $p=0,001$ ). Saran untuk peneliti selanjutnya, sebaiknya menambah jumlah subjek dan memperpanjang waktu penelitian serta dilakukan pemeriksaan lanjutan untuk mengetahui penyebab trombositopenia seperti pemeriksaan titer antibodi IgM dan IgG yang terbentuk, pemeriksaan terhadap supresi sumsum tulang dan destruksi trombosit akibat ikatan langsung virus atau antibodi virus spesifik pada trombosit.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil kesehatan Indonesia tahun 2015 Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016. [21 Oktober 2016]. Available from URL: <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia-2015.pdf>.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Modul pengendalian demam berdarah *dengue*. Jakarta: Kementerian kesehatan Republik Indonesia; 2011.
3. The World Health Organization. National guidelines for clinical management of dengue fever. India: WHO Country Office for India; 2015. [21 Oktober 2016]. Available from URL: <http://nvbdcp.gov.in/doc/clinical%20guidelines.pdf>.
4. Dinas Kesehatan Provinsi Kalimantan Selatan. Data kasus demam berdarah *dengue* per Kabupaten/Kota Provinsi Kalimantan Selatan tahun 2015. Dinas Kesehatan Provinsi Kalimantan Selatan. 2016.
5. Aryu C. Demam berdarah *dengue*: epidemiologi, patogenesis, dan faktor risiko penularan. Aspirator. 2010; 2(2):110–119.
6. Setyowati ER, Aryati, Prihatini MY, Probahoosodo. Evaluasi pemeriksaan imunokromatografi untuk mendeteksi antibodi IgM dan IgG demam berdarah *dengue* anak. Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory. 2006; 12(2): 88–91.
7. Rasyada A, Nasrul E, Edward Z. Hubungan nilai hematokrit terhadap jumlah trombosit pada penderita demam berdarah *dengue*. Jurnal Kesehatan Andalas. 2014; 3(3): 343-347.
8. Hung NT, Lan NT, Lin YS, Lin CF, Lien LB, Huang KJ et al. Anti-platelet and anti-endothelial cell autoantibodies in vietnamese infants and children with dengue hemorrhagic fever. Am. J. of Infect. Dis. 2008; 4(1): 41-9.
9. Honda S, Saito M, Dimaano EM, Morales PA, Alonzo TG, Suarez LAC, et al. Increased phagocytosis of platelet from patients with secondary dengue virus infection by human macrophages. Am.J.Med.Hyg. 2009; 80(5): 841-5.

10. Ya'kub RK, Han H, Prastyaningrum AH. Pola jumlah trombosit pasien rawat inap DBD RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dengan hasil uji serologi positif yang diperiksa di Laboratorium Graha Spesialis RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. MKS. 2014; 46(2): 104-110.
11. Subawa AAN, Yasa, IWPS. Pola jumlah trombosit penderita demam berdarah dengue pada anak-anak yang petanda serologinya positif. J. Penyakit Dalam. 2007; 8: 216-2.
12. Fatmawati WC. Hubungan respon imun humoral dengan derajat trombositopenia pada pasien demam berdarah dengue. JI. 2010; 4(1): 36-41.
13. Bandaru AK, Vanumu CS. Early predictors to differentiate primary from secondary dengue infection in children. Medical Journal of Dr. D.Y. Patil University. 2016; 9(5): 87-93.
14. Wayan PSYI, Gede AETP, Rahmawati A. Trombositopenia pada demam berdarah dengue. Medicina. 2012; 43(2): 114-21.
15. Suhendro, Nainggolan L, Chen K, Pohan HT. Demam berdarah dengue. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, KMS, Setiati S (Editor). Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid I edisi VI. Jakarta: Pusat Perbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 2014; p.539-548.
16. Subawa AAN, Yasa, IWPS. Pola jumlah trombosit penderita demam berdarah dengue pada anak-anak yang petanda serologinya positif. J. Penyakit Dalam. 2007; 8: 216-2.
17. Pusparini. Kadar hematokrit dan trombosit sebagai indikator diagnosis infeksi dengue primer dan sekunder. J Kedokteran Trisakti. 2004; 23(2): 51-56.
18. Utami BS. Pemanfaatan antibodi dalam diagnosis demam berdarah dengue. Jurnal Ekologi Kesehatan; 7(3): 795-802.
19. Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. Science. 2017; 358: 929-932.
20. Guzman MG, Harris E. Dengue. Lancet. 2015; 385:453-465.
21. Beatty PR, Guardo HP, Killingbeck SS, et al. *Dengue* virus NS1 triggers endothelial permeability and vascular leak that is prevented by NS1 vaccination. Sci. Transl. Med. 2015; 7.
22. Khurram M, Qayyum W, Hassan SJU, et al. Dengue hemorrhagic fever: Comparison of patients with primary and secondary infections. Journal of Infection and Public Health. 2014; 7:489-495.
23. Sam SS, Sharifah FSO, Boon TT, et al. Review of *dengue* hemorrhagic fever fatal cases seen among adults: a retrospective study. PLOS Neglected Tropical Diseases. 2013; 7(5): e2194.