

Korelasi antara Jumlah Trombosit, Kadar Hematokrit dan Kadar Protein Plasma dengan Derajat Penyakit Dengue pada Anak di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta

Correlation between Thrombocyte, Hematocrit and Plasma Protein with Dengue Severity in Pediatric Patient in PKU Muhammadiyah Yogyakarta Hospital

Almira Ryansandi¹, Muriana Novariani²

¹ Mahasiswa Pendidikan Dokter UMY, ² Departemen Anak RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta

ABSTRACT

Background : A broad spectrum of the disease and changes of patient's condition in a short time require to diagnose quickly and accurately. To screen suspected Dengue patient, complete blood count which usually be done are thrombocyte, hematocrit and plasma protein. But the result doesn't always show the factual condition of Dengue severity.

Aim : To evaluate the correlation between thrombocyte, hematocrit and plasma protein with Dengue severity.

Method : This was an observational analytic study with cross sectional design. Samples were taken from medical records of pediatric patients aged 1-14 years old admitted by Dengue in PKU Muhammadiyah Yogyakarta Hospital . Data were taken consists of age, gender, thrombocyte, hematocrit, plasma protein and Dengue severity according to WHO 2011. The collected data were analyzed by Spearman correlation test.

Results : 94 samples were collected consists of 57 DF patients, 34 DHF patients and 3 DSS patients. The analysis by Spearman test found a significant weak negative correlation between thrombocyte and Dengue severity in day 3-4 of fever ($p=0.001$; $r=-0.348$), a significant moderately strong negative correlation between thrombocyte and Dengue severity in day 4-5 of fever ($p=0.000$; $r= -0.523$), a significant weak positive correlation between hematocrit and Dengue severity in day 3-4 of fever ($p=0.041$; $r=0.211$), a significant weak positive correlation between hematocrit and Dengue severity in day 4-5 of fever ($p=0.003$; $r=0.301$), and a significant weak negative correlation between plasma protein and Dengue severity in day 4-5 of fever ($p=0.001$; $r=-0.339$).

Conclusion : There was a significant correlation between thrombocyte, hematocrit and plasma protein with Dengue severity.

Keywords : thrombocyte, hematocrit, plasma protein, Dengue severity.

INTISARI

Latar Belakang : Spektrum penyakit yang luas dan perubahan kondisi pasien dalam waktu singkat menuntut upaya diagnosis yang cepat dan akurat. Dalam upaya penegakan diagnosisnya, pemeriksaan darah yang sering dilakukan diantaranya adalah pemeriksaan trombosit, hematokrit dan protein plasma. Namun, hasil pemeriksaan tersebut tidak selalu menunjukkan beratnya derajat penyakit Dengue sebenarnya.

Tujuan Penelitian : Mengetahui korelasi antara trombosit, hematokrit dan protein plasma dengan derajat penyakit Dengue.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian analitik observational dengan desain *cross sectional*. Data yang digunakan merupakan data sekunder yang bersumber dari rekam medik pasien anak usia 1-14 tahun yang dirawat di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Data yang diambil meliputi usia, jenis kelamin, jumlah trombosit, kadar hematokrit, kadar protein plasma dan derajat penyakit Dengue sesuai kriteria WHO 2011. Data yang diperoleh dianalisis dengan uji korelasi Spearman.

Hasil : Diperoleh 94 sampel terdiri dari 57 pasien DF, 34 pasien DHF dan 3 pasien DSS. Hasil analisis dengan uji korelasi Spearman didapatkan korelasi negatif lemah yang bermakna antara jumlah trombosit dengan derajat penyakit Dengue pada demam hari ke 3-4 ($p=0.001$; $r=-0.348$), korelasi negatif sedang bermakna antara jumlah trombosit dengan derajat penyakit Dengue pada demam hari ke 4-5 ($p=0.000$; $r=-0.523$), korelasi positif lemah yang bermakna antara kadar hematokrit dengan derajat penyakit Dengue pada demam hari 3-4 ($p=0.041$; $r=0.211$), korelasi positif lemah bermakna antara kadar hematokrit dengan derajat Dengue pada demam hari ke 4-5 ($p=0.003$; $r=0.301$) dan korelasi negatif lemah yang bermakna antara kadar protein plasma dengan derajat penyakit Dengue pada demam hari ke 4-5 ($p=0.001$; $r=-0.339$).

Kesimpulan : Terdapat korelasi bermakna antara jumlah trombosit, kadar hematokrit dan kadar protein plasma dengan derajat Dengue.

Kata kunci : trombosit, hematokrit, protein plasma, derajat penyakit Dengue

Pendahuluan

Penyakit Dengue merupakan penyakit yang menjadi endemik di berbagai negara di dunia, khususnya negara-negara beriklim tropis dan subtropis. Diperkirakan 50-100 juta

kasus Dengue setiap tahunnya di seluruh dunia, termasuk lebih dari 500.000 kasus merupakan *Dengue Hemorrhagic Fever dan Dengue Shock Syndrome* (DHF/DSS)¹. Di

Asia Tenggara DHF/DSS diderita kebanyakan oleh anak-anak berusia 2-15 tahun². Menurut World Health Organization (WHO), terhitung sejak tahun 1968 hingga 2009 Indonesia tercatat sebagai negara dengan kasus DHF tertinggi di Asia Tenggara³. Penyakit DHF menduduki penyakit ke-2 dari 10 penyakit terbanyak pada pasien rawat inap di rumah sakit pada tahun 2009⁴. Pada tahun 2013 tercatat bahwa provinsi D.I.Yogyakarta menempati urutan ke lima angka kesakitan atau *Incidence Rate (IR)* DHF di Indonesia⁵.

Infeksi virus ini menimbulkan manifestasi klinis yang bervariasi mulai dari tanpa gejala, gejala ringan atau *Dengue Fever (DF)* dan gejala berat atau *Dengue Hemorrhagic Fever (DHF)* yang terdiri atas derajat I,II atau DHF tanpa syok dan derajat III,IV atau DHF dengan syok (*Dengue Shock Syndrome* atau DSS)⁶.

Infeksi virus Dengue muncul secara akut dan dalam waktu singkat kondisi pasien dapat memburuk bahkan bisa menimbulkan kematian jika tidak ditangani dengan tepat⁷. Gejala klinis penyakit ini tidak

spesifik, memiliki banyak kemiripan dengan beberapa penyakit demam lainnya, khususnya pada fase awal penyakit. Untuk itu diagnosis laboratorium yang cepat dan akurat sangat diperlukan.

Pemeriksaan laboratorium yang paling sering dilakukan adalah pemeriksaan jumlah trombosit, hematokrit dan protein plasma. Berdasarkan klasifikasi infeksi Dengue oleh WHO, 2011, kriteria laboratorium yang digunakan adalah penurunan angka trombosit (trombositopenia) dan peningkatan hematokrit (hemokonsentrasi)⁸. Namun, nilai acuannya hampir sama untuk setiap derajatnya sehingga dalam menentukan derajat penyakit lebih didasarkan pada tanda dan gejala klinik. Pemeriksaan trombosit dan hematokrit memiliki peran penting dalam membantu penegakan diagnosis terutama bila telah terjadi kebocoran plasma yang dapat mencetuskan kejadian syok⁹. Kebocoran plasma yang terjadi pada kasus Dengue berat diakibatkan oleh interaksi kompleks antara virus, respon imun dari host dan sel endotel yang mempengaruhi integritas

pertahanan dan fungsi dari sel endotel. Hal ini memicu terjadinya pergeseran cairan dan protein dari intravaskuler ke interstisial yang berakibat pada keadaan hipoalbuminemia¹⁰. Selain itu, terkadang hasil pemeriksaan trombosit dan hematokrit tidak menggambarkan beratnya kondisi pasien yang sebenarnya. Didalam suatu penelitian pernah ditemukan pasien syok tanpa adanya trombositopenia atau hemokonsentrasi¹¹.

Terkait dengan permasalahan diatas peneliti ingin mencari tahu adanya korelasi antara trombosit, hematokrit dan protein plasma dengan derajat penyakit Dengue pada anak. Dengan demikian, diharapkan penegakan diagnosis Dengue dan penentuan derajatnya akan lebih mudah sehingga penanganan terhadap pasien penderita Dengue dapat lebih cepat dan kondisi pasien tidak jatuh pada derajat yang lebih berat.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional

dengan desain *cross sectional*. Data penelitian bersumber dari rekam medik pasien Dengue anak usia 1-14 tahun yang dirawat selama periode Januari –Desember 2014. Data yang diambil meliputi usia, jenis kelamin, jumlah trombosit, kadar hematokrit, dan kadar protein plasma. Pengambilan data dilakukan di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta pada Agustus- November 2015. Data yang terkumpul selanjutnya dideskripsikan dan dianalisis dengan analisis Spearman menggunakan program SPSS versi 20.0.

Hasil

Tabel 2. Distribusi frekuensi usia pasien Dengue

Usia Penderita Penyakit Dengue (tahun)	Jumlah (tahun)
Mean±SD	7.13±4.009
Modus	3
Minimum	1
Maksimum	14
Kelompok usia Penderita Dengue (tahun)	Jumlah pasien
1-4	33
5-10	36
11-14	25

Pada penelitian ini didapatkan 94 sampel pasien anak penderita Dengue sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Rerata usia pasien adalah 7.13 ± 4.009 tahun dengan usia yang

terbanyak menderita Dengue adalah usia 3 tahun. Kelompok usia terbanyak menderita penyakit Dengue adalah kelompok usia 5-10 tahun.

Tabel 3. Distribusi frekuensi jenis kelamin pasien Dengue

Jenis kelamin	Derajat Penyakit Dengue	Jumlah
Laki-laki	DF	23
	DHF	12
	DSS	1
	Total	36 (38.3%)
Perempuan	DF	34
	DHF	22
	DSS	2
	Total	58 (61.7%)

Pasien Dengue berjenis kelamin laki-laki berjumlah 36 orang (38.3%) Sedangkan pasien berjenis kelamin perempuan

berjumlah 58 orang (61.7%) sehingga didapatkan rasio pasien laki-laki dibanding perempuan adalah 1:1,6

Tabel 4. Deskripsi dan analisis jumlah trombosit pasien Dengue

Demam hari ke-	Derajat Penyakit Dengue	Jumlah Trombosit (ribu/mm ³)				Uji korelasi <i>Spearman</i>	
		N	Mean± SD	Min	Maks	p	R
3-4	DF	57	154.73±48.39	67	351	0.001	-0.348
	DHF	34	126.23±43.29	32	251		
	DSS	3	106.33 ± 4.72	101	110		
4-5	DF	57	127.61±47.49	28	270	0.000	-0.523
	DHF	34	81.64±35.07	17	146		
	DSS	3	25.33±6.02	19	31		

Pada demam hari 3-4, hasil analisis dengan uji korelasi *Spearman* menunjukkan nilai $p=0.001$ yang berarti terdapat korelasi bermakna antara trombosit dengan derajat penyakit Dengue. Koefisien korelasi $r = -0.348$ yang menunjukkan adanya kekuatan korelasi lemah dengan arah korelasi negatif. Maka dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi bermakna antara trombosit dengan derajat penyakit Dengue, dimana semakin rendah angka trombosit maka semakin berat derajat penyakit Dengue.

Pada demam hari ke 4-5 didapatkan hasil analisis dengan uji korelasi *Spearman* menunjukkan nilai $p=0.000$ dengan koefisien korelasi $r = -0.523$ yang berarti terdapat korelasi bermakna antara trombosit dengan derajat penyakit Dengue dengan kekuatan korelasi sedang dan arah korelasi negatif. Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi signifikan antara trombosit dengan derajat penyakit Dengue, dimana semakin rendah angka trombosit maka semakin berat derajat penyakit Dengue.

Tabel 5. Deskripsi dan analisis jumlah hematokrit pasien Dengue

Demam hari ke-	Derajat Penyakit Dengue	Kadar Hematokrit(%)				Uji korelasi <i>Spearman</i>	
		N	Mean± SD	Min	Maks	p	r
3-4	DF	57	37.98±3.88	30.0	48.0	0.041	0.211
	DHF	34	39.70±3.21	33.0	46.0		
	DSS	3	40.66±2.51	38.0	43.0		
4-5	DF	57	36.85±3.34	30.0	46.0	0.003	0.301
	DHF	34	38.75±4.29	32.0	56.0		
	DSS	3	44.00±2.00	42.0	46.0		

Pada demam hari ke 3-4 didapatkan nilai $p=0.041$ yang berarti terdapat korelasi bermakna antara hematokrit dengan derajat penyakit Dengue. Koefisien korelasi $r = 0.211$ yang menunjukkan adanya kekuatan korelasi lemah dengan arah korelasi positif. Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi antara hematokrit dengan derajat penyakit Dengue, dimana semakin tinggi angka hematokrit maka semakin berat derajat penyakit Dengue.

Pada demam hari ke 4-5, hasil analisis dengan uji korelasi *Spearman* menunjukkan nilai $p=0.003$ dengan koefisien korelasi $r = 0.301$ yang berarti ada korelasi bermakna antara hematokrit dengan derajat penyakit Dengue dengan kekuatan korelasi lemah dan arah korelasi positif. Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi antara hematokrit dengan derajat penyakit Dengue, dimana semakin tinggi angka hematokrit maka semakin berat derajat penyakit Dengue

Tabel 6. Deskripsi dan analisis kadar protein plasma pasien Dengue

Demam hari ke-	Derajat Penyakit Dengue	Kadar Protein Plasma (g/dL)				Uji korelasi Spearman	
		N	Mean± SD	Min	Maks	P	r
4-5	DF	57	6.47±0.67	4.4	8.0	0.001	-0.339
	DHF	34	6.08±0.71	4.2	7.8		
	DSS	3	5.53 ± 0.80	4.6	6.0		

Pada demam hari ke 4-5 rerata protein plasma pasien pada derajat DF adalah 6.47 ± 0.67 g/dL. Rerata protein plasma pada derajat DHF adalah 6.08 ± 0.71 g/dL. Sedangkan rerata protein plasma pada derajat DSS adalah 5.53 ± 0.80 g/dL.

Dari hasil analisis korelasi Spearman didapatkan $p=0.001$ dan

$r = -0.339$. Hal tersebut menunjukkan ada korelasi bermakna antara protein plasma dan derajat Dengue dengan kekuatan korelasi lemah dan arah korelasi negatif. Sehingga dapat disimpulkan bahwa semakin rendah angka protein plasma maka semakin berat derajat penyakit Dengue

Pembahasan

Usia kanak-kanak rentan untuk terkena penyakit karena daya tahan tubuh masih belum stabil². Kelompok usia terbanyak menderita penyakit Dengue adalah kelompok usia 5-10 tahun. Hasil ini sesuai dengan penelitian di India oleh Hemant Jain (2016) yang menyatakan bahwa pasien dengan usia 5-10 tahun

yang paling sering terkena infeksi virus Dengue¹².

Hal ini dapat dikarenakan oleh kondisi imunitas yang rendah disertai dengan meningkatnya mobilitas pada usia tersebut, dimana pada kelompok usia ini adalah kelompok usia anak sekolah. Secara empiris, mobilitas seseorang berperan dalam transmisi virus Dengue¹³.

Dari segi jenis kelamin didapatkan bahwa jumlah penderita perempuan lebih banyak daripada laki-laki dengan perbandingan 1:1,6. Lebih banyaknya jumlah pasien berjenis kelamin perempuan sejalan dengan penelitian oleh Permatasari (2014) yang menunjukkan perempuan berpeluang 3,33 kali menderita DHF daripada laki-laki¹⁴. Namun, banyak studi dari wilayah Asia Tenggara yang menyatakan bahwa peluang laki-laki untuk menderita DF/DHF lebih besar daripada perempuan dan hanya sedikit yang menyatakan tidak ada perbedaan².

Lebih banyaknya penderita Dengue perempuan pada kasus ini didukung oleh penjelasan Guha dan Schimmer (2005) yang menyatakan bahwa respon imunitas perempuan lebih kompeten daripada laki-laki, mengakibatkan produksi sitokin yang lebih tinggi dan juga kapiler pada perempuan cenderung meningkatkan permeabilitas yang memicu manifestasi penyakit Dengue yang lebih berat daripada laki-laki²⁶.

Trombositopenia memiliki peran penting dalam patogenesis

infeksi Dengue. Mekanismenya terjadi melalui supresi sumsum tulang, destruksi trombosit dan penggunaan trombosit berlebih¹⁵. Penurunan jumlah trombosit akan tampak pada hari ke tiga sampai hari ketujuh dan akan kembali normal pada hari ke delapan atau ke sembilan¹⁶.

Dari data tabel distribusi trombosit dapat dilihat adanya penurunan rerata jumlah trombosit demam hari ke 3-4 menuju demam hari ke 4-5 pada setiap derajat Dengue. Range trombosit pada hari ke 3-4 berkisar antara 32-351 ribu/mm³ dan range trombosit pada demam hari ke 4-5 adalah 17-270 ribu/mm³. Tampak pada hasil penelitian menunjukkan adanya trombositopenia, walaupun tidak semua pasien mengalaminya. Pada awal terjadinya fase demam umumnya jumlah trombosit masih dalam batas normal, kemudian akan menurun dan semakin menurun sesuai dengan berat penyakit dan terjadinya perdarahan¹⁷. Penelitian oleh Rashmi dan Hamsaveena (2015) mendukung hasil penelitian ini, dimana hanya 80% kasus yang

mengalami trombositopenia¹⁸. Khan et al., (2010) menyatakan bahwa trombositopenia merupakan penemuan yang persisten pada kasus Dengue, namun absennya trombositopenia tidak dapat mengesampingkan kemungkinan infeksi oleh virus Dengue¹⁹.

Pada derajat DSS di hari demam ke 3-4, nilai minimum jumlah trombosit adalah 101 ribu/mm³ yang mana lebih tinggi daripada derajat DF dan DHF pada hari yang sama, namun pada hari ke 4-5 nilai minimumnya merosot drastis menjadi 17 ribu/mm³. Hal ini menunjukkan bahwa perjalanan penyakit Dengue sangat cepat dan cukup sulit diprediksi. Maka dari itu diperlukan pemeriksaan serial untuk memantau tanda progresifitas ke arah syok.

Hasil analisis dengan uji korelasi *Spearman* pada demam hari ke 3-4 didapatkan nilai $p=0.001$ dengan koefisien korelasi $r = -0.348$ yang berarti ada korelasi bermakna antara trombosit dengan derajat Dengue dan kekuatan hubungan lemah dengan arah korelasi negatif. Lalu pada demam hari ke 4-5 nilai

$p=0.000$ dan $r= -0.523$ yang menunjukkan ada korelasi bermakna antara trombosit dengan derajat penyakit Dengue dengan kekuatan korelasi sedang dan arah korelasi negatif. Maka dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi bermakna antara trombosit dengan derajat penyakit Dengue, dimana semakin rendah angka trombosit maka semakin berat derajat penyakit Dengue dan kekuatan korelasi semakin kuat pada demam hari ke 4-5. Hal tersebut sesuai dengan penelitian oleh Valentino (2012) yang menyatakan adanya hubungan antara jumlah trombosit dengan tingkat keparahan Dengue⁹.

Peran sitokin, kemokin komplemen, mediator inflamasi maupun infeksi virus Dengue secara langsung menyebabkan adanya *injury* pada endotel yang mengarah pada perpindahan plasma ke ruang ekstravaskuler, hal ini menyebabkan kadar hematokrit dalam darah meningkat atau disebut dengan hemokonsentrasi²⁰.

Dari hasil penelitian didapatkan kadar hematokrit pasien pada demam hari ke 3-4 berkisar 30-48% dan

meningkat menjadi 30-56% pada demam hari ke 4-5. Kadar hematokrit pada awal demam biasanya menunjukkan hasil yang normal atau sedikit mengalami peningkatan⁶. Hal tersebut dapat terjadi akibat peningkatan permeabilitas kapiler, demam, muntah dan dehidrasi^{6,21}. Sedangkan pada fase kritis umumnya nilai hematokrit akan meningkat dan mencapai puncaknya. Namun pada penelitian ini terjadi sedikit penurunan rerata kadar hematokrit pada derajat DF dan DHF pada demam hari ke 4-5 walaupun rangnya meningkat. Penurunan rerata kadar hematokrit pada penelitian ini dapat disebabkan oleh *overdiagnosis*, perdarahan atau pemberian terapi cairan yang adekuat sehingga terjadi hemodilusi karena pada prinsipnya kadar hematokrit sangat dipengaruhi oleh jumlah cairan.

Hasil analisis dengan uji korelasi *Spearman* didapatkan pada demam hari ke 3-4 nilai $p=0.041$ dan $r = 0.211$ yang berarti terdapat korelasi bermakna antara hematokrit dan derajat penyakit Dengue dengan

kekuatan korelasi lemah dengan arah korelasi positif. Sedangkan pada demam hari 4-5 nilai $p=0.003$ dan $r=0.301$ yang mengindikasikan ada korelasi bermakna antara hematokrit dan derajat penyakit Dengue dan kekuatan korelasi yang lemah dengan arah positif. Maka dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi antara kadar hematokrit dengan derajat penyakit Dengue, dimana semakin tinggi hematokrit maka semakin berat derajat penyakit Dengue dan kekuatan korelasi semakin meningkat pada demam hari ke 4-5. Hasil ini sejalan dengan penelitian oleh Purnama (2013) yang menyatakan adanya hubungan hematokrit dengan derajat Dengue dan hanya sedikit penelitian yang menyatakan tidak ada hubungan^{22,23}. Selain itu hasil penelitian ini didukung pula oleh Putri (2011) yang mendapati korelasi bermakna antara hematokrit dan derajat penyakit Dengue dengan korelasi yang lemah ($r= 0.388$)²⁴.

Kadar protein plasma yang digunakan pada penelitian ini merupakan kadar protein plasma pada demam hari ke 4-5 . Hal

tersebut diakibatkan pemeriksaan kadar protein plasma dilakukan setelah 24 jam pengambilan hasil pemeriksaan darah pertama kali sehingga tidak didapati hasil protein plasma pada demam hari ke 3-4.

Dari olah data diperoleh range kadar protein plasma pada sampel adalah 4.2-8.0 g/dL. Mengacu pada nilai normal protein plasma yaitu 5.5-8.0 g/dL maka kadar protein plasma pada penelitian ini dapat dikategorikan rendah dan normal. Terjadinya penurunan kadar protein plasma disebabkan oleh peningkatan permeabilitas kapiler sehingga protein dalam plasma merembes keluar pembuluh darah⁶. Selain itu, kadar protein plasma dapat dipengaruhi oleh beberapa keadaan, seperti inflamasi dan gangguan fungsi hepar²⁵.

Dari hasil analisis korelasi Spearman didapatkan $p=0.001$ dan $r= -0.339$. Hal tersebut menunjukkan ada korelasi bermakna antara protein plasma dan derajat Dengue dengan kekuatan korelasi lemah dan arah korelasi negatif. Sehingga dapat disimpulkan bahwa semakin rendah angka protein plasma maka semakin

berat derajat penyakit Dengue. Penemuan ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan Mehboob et al., (2012) dimana tidak didapatkan penurunan nilai total protein plasma namun didapatkan penurunan nilai albumin pada pasien Dengue²⁵.

Kesimpulan

1. Terdapat korelasi antara jumlah trombosit dengan derajat penyakit Dengue, dimana semakin rendah jumlah trombosit maka semakin berat derajat penyakitnya. Korelasi antara jumlah trombosit dengan derajat penyakit Dengue lebih erat pada demam hari ke 4-5.
2. Terdapat korelasi antara kadar hematokrit dengan derajat penyakit Dengue, dimana semakin tinggi kadar hematokrit maka semakin berat derajat penyakitnya. Korelasi antara kadar hematokrit dengan derajat penyakit Dengue lebih erat pada demam hari ke 4-5.
3. Terdapat korelasi antara kadar protein plasma dengan derajat penyakit Dengue, dimana semakin rendah kadar protein plasma maka

semakin berat derajat penyakitnya.

Saran

1. Bagi Rumah Sakit
 - a. Meningkatkan kecurigaan terhadap penyakit Dengue apabila ada pasien datang pada demam hari ke-3 dan ke-4
 - b. Pemeriksaan serial jumlah trombosit, kadar hematokrit, dan kadar protein plasma penting dilakukan dalam pemantauan keadaan pasien Dengue
2. Bagi Pasien
 - a. Segera memeriksakan keadaannya ke rumah sakit bila demam lebih dari 3 hari
3. Bagi Peneliti Lain
 - a. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih banyak, terutama untuk derajat DSS
 - b. Diharapkan adanya penelitian lebih lanjut tentang korelasi trombosit, kadar hematokrit dan kadar protein plasma dengan derajat penyakit Dengue menggunakan desain penelitian prospektif serial

Referensi

1. Simmons, C. P., Farrar .J. J., Chau N. van Vinh, and . Wills B. (2012). Current concepts: dengue. *The New England Journal of Medicine*, vol. 366, no. 15, pp. 1423–1432.
2. Bhatia , R. , Dash A. P., Sunyoto T. (2013) . Changing epidemiology of dengue in South-East Asia. *WHO South-East Asia J Public Health*, 2:23-7.
3. Kemenkes RI. (2011). *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2010*. Jakarta.
4. Kemenkes RI. (2010). *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2009*. Jakarta
5. Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI. (2014). *Situasi Demam Berdarah Dengue di Indonesia*. Jakarta.
6. World Health Organization. (2011). *Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever Revised and expanded edition*. India.
7. Soedarmo, S.P.S., Garna H Sri Rezeki S. Hadinegoro, Hindra Iraan Satari. (2008). *Buku Ajar Infeksi & Pediatri Tropis*. Jakarta : IDAI.
8. Kalayanarooj, S. (2011). Clinical Manifestation and Management of Dengue/DHF/DSS. *Tropical Medicine and Health*. Vol 39, No 4, pp 83-87.
9. Valentino, B. (2012). *Hubungan Antara Hasil Pemeriksaan Darah Lengkap Dengan Derajat Klinik Infeksi Dengue Pada Pasien Dewasa Di RSUP Dr. Kariadi Semarang*. Karya Tulis Ilmiah

- Strata Satu, Universitas Diponegoro, Semarang.
10. Reddy, Yogananda., M. Roshan. (2014). Study on Serum Albumin as Prognostic Marker in Dengue. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. Vol 13, Issue 3 Ver. IV., pp 99-102.
 11. Jaya, I. (2008). Hubungan kadar hematokrit awal dengan derajat klinis DBD. Karya Tulis Ilmiah Strata Satu. Universitas Muhammadiyah Surakarta
 12. Jain, H. (2016). Clinical profile and outcome of dengue fever in hospitalized children of South Rajasthan, India. *Int J Contemp Pediatr*. Vol 3, pp.546-549.
 13. Stoddard, S.T., Forshey.B.M., Morrison.A.C., Paz-Soldan V.A.,Vazquez-Prokopec, G.M., Astete H., et al. (2013). House-to-house human movement drives dengue virus transmission. *PNAS*, vol.110, no.3, pp.994-999.
 14. Permatasari, D.Y. (2014).*Hubungan Status Gizi, Umur dan Jenis Kelamin dengan Derajat Infeksi Dengue pada Anak di RSUD Tugurejo Semarang*. Karya Tulis Ilmiah Strata Satu, Universitas Muhammadiyah Semarang, Semarang.
 15. Sutirta-Yasa, I. W. P., Putra.G. A. E. T., Rahmawati.A. (2012). Trombositopenia pada Demam Berdarah Dengue. *E-Jurnal Medika Udayana*, Vol 43, No 2
 16. Masihor, J.J.G., Mantik Max F.J., Memah M., Mongan A.E. (2013). Hubungan Jumlah Trombosit dan Jumlah Lekosit pada Pasien Anak Demam Berdarah Dengue. *Jurnal e-Biomedik*, Vol.1, no 1, pp 391-395.
 17. Patandianan ,R., Mantik M. F. J., Manoppo F., Mongan A.E. (2013). Hubungan Kadar Hemoglobin Dengan Jumlah Trombosit Pada Pasien Demam Berdarah Dengue. *Jurnal e-Biomedik (eBM)*, Vol. 1, No. 2, pp. 868-872.
 18. Rashmi, M.V., Hamsaveena. (2015). Haematological and biochemical markers as predictors of dengue infection. *Malaysian J Pathol*, 37(3), pp 247 – 251.
 19. Khan, A.H., Hayat. A.S, Masood. N, Solangi N.M, Shaikh. T. Z. (2010). Frequency and clinical presentation of dengue fever at tertiary care hospital of Hyderabad/ Jamshoro. *JLUMHS*, 9(2) ,pp 88-94.
 20. Frans , E.H. (2010). *Patogenesis Infeksi Virus Dengue*. Universitas Wijaya Kusuma Surabaya.
 21. Srikiatkachorn, Anon. (2009) . Plasma leakage in dengue haemorrhagic fever. *Schattauer GmbH*, Stuttgart.
 22. Purnama. E., Dewiyanti. L., Kurniati I. D. (2013). *Hubungan Antara Kadar Trombosit, Leukosit, Hematokrit, dan Hemoglobin dengan Derajat Klinik Infeksi Dengue pada Pasien Anak Usia 6-14 Tahun di RSUD Kota Semarang* [Abstrak]. Karya Tulis Ilmiah Strata Satu, Universitas Muhammadiyah Semarang, Semarang.

23. Gupta, V., Yadav T.P., Pandey R. M., Singh A., Gupta M., Kanaujiya P., Sharma A., et al. (2011). Risk factors of dengue shock syndrome in children. *J Trop Pediatr*, 57(6), pp 451-456.
24. Putri, A.K. (2011). *Hubungan Nilai Trombosit dan Hematokrit dengan Derajat Demam Berdarah Dengue (DBD) di RSUD Dr Pringadi Medan Periode 1 Januari-31 Desember 2009*. Karya Tulis Ilmiah Strata Satu. Universitas Sumatera Utara.
25. Mehboob.R., Syed.A.S., Bukhari.M.H., Khan.A.A., Ahmad.F.J. (2012). Predictors for Severity of Dengue Infection during Early Days of Infection. *Wailalak Journal*
26. Guha-Sapir D, Schimmer B. (2005). Dengue fever: New paradigms for a changing epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol*, 2:1.