

Hubungan Proteinuria Dengan Jumlah Trombosit Pada Pasien Infeksi Dengue

Acivrida Mega Charisma, Elis Anita Farida, Farida Anwari
Diploma III Teknologi Laboratorium Medis, STIKES Rumah Sakit Anwar Medika

Abstrak

Demam Berdarah Dengue merupakan penyakit infeksi virus yang sering menimbulkan morbiditas dan mortalitas cukup tinggi di Indonesia setiap tahunnya. Jumlah trombosit merupakan salah satu parameter yang dapat dijadikan indikasi dalam diagnosis penyakit ini. Dalam perkembangannya, pada infeksi dengue berat sering menyebabkan terjadinya proteinuria melalui mekanisme kebocoran plasma, kondisi akan berlangsung seiring bertambah beratnya penyakit. Penelitian ini bertujuan mencari informasi adakah hubungan antara trombositopenia dengan kejadian proteinuria pada infeksi dengue. Jenis penelitian ini adalah analitik retrospektif dengan *design cross-sectional*, data diambil dari rekam medis di laboratorium Klinik Vita Medika pada bulan Maret – Juni 2020, meliputi data pemeriksaan trombosit dan pemeriksaan proteinuria pasien dengue. Data dianalisis dengan uji korelasi Spearman. Hasil dari penelitian menunjukkan terdapat hubungan antara jumlah trombosit dengan kejadian proteinuria pada infeksi dengue dengan nilai $p=0,002$ ($p<0,05$). Hal ini ditunjukkan dengan nilai mean, median, maksimal dan minimal jumlah trombosit pada responden dengan proteinuria lebih rendah dari responden tanpa proteinuria.

Kata Kunci : Infeksi dengue, proteinuria, jumlah trombosit

Relationship of Proteinuria and Platelets Count in Dengue Fever Patients

Abstract

Dengue Hemorrhagic Fever is a viral infectious disease that often causes high morbidity and mortality in Indonesia every year. Platelet count is one of the parameters that can be used as an indication in the diagnosis of this disease. In its development, severe dengue infection often causes proteinuria because there are no abnormalities in plasma, this condition will continue as the severity of the disease increases. This study aims to find out whether there is a relationship between thrombocytopenia and the incidence of proteinuria in dengue infection. This type of research is a retrospective analytic with a cross-sectional design, the data were taken from medical records at the Vita Medika Clinic laboratory in March – June 2020, including data on examination of thrombocytopenia and examination of proteinuria in dengue patients. Data were analyzed by Spearman correlation test. The results of the study showed that there was a relationship between the number of platelets and the incidence of proteinuria in dengue infection with a value of $p=0.002$ ($p<0.05$). This is indicated by the mean, median, maximum and minimal platelet counts in respondents with proteinuria which were lower than respondents without proteinuria.

Keywords: Dengue infection, proteinuria, platelet count

Korespondensi: Acivrida Mega Charisma, Jurusan Teknologi Laboratorium Medis Universitas Anwar Medika, Jalan Bypass Krian KM 33 Balongbendo-Sidoarjo, *mobile* 085855778561, *e-mail* acivridamega91@gmail.com

Pendahuluan

Penyakit Dengue disebabkan oleh virus dengue dari kelompok arbovirus b, yaitu artharopoda-borne virus atau virus yang disebarkan oleh artharopoda. Virus ini termasuk genus Flavivirus dari famili Flaviviridae. Penegakkan diagnosis penyakit ini berdasarkan kriteria WHO yaitu kriteria klinis meliputi demam tinggi mendadak tanpa sebab yang jelas dan berlangsung selama 2-7 hari, terdapat manifestasi perdarahan, pembesaran hati, dan syok. Kriteria laboratorium yaitu trombositopenia (jumlah trombosit <100.000 sel/ μ l) dan hemokonsentrasi (hematokrit meningkat $>20\%$) (Sukohar, 2014)

Sampai saat ini, infeksi dengue masih menjadi masalah kesehatan utama di Indonesia setiap tahun. Berdasarkan data dari Dinas Kesehatan Kabupaten Kediri angka kesakitan DBD Kabupaten Sidoarjo berfluktuasi. Angka kesakitan DBD (Demam Berdarah) ada tahun 2015 sebesar 28,3 per 100.000 penduduk, meningkat jika dibandingkan tahun 2014 yaitu sebesar 8,12 per 100.000 penduduk (Acharya, 2010)

Pada awal penegakan diagnosis pemeriksaan darah sangat bermanfaat dalam pemantauan kondisi penderita dan penentuan prognosis (Anisa, 2018). Berdasarkan kriteria laboratorium WHO, jumlah trombosit yang rendah (trombositopenia) dan kebocoran plasma yang ditandai dengan hemokonsentrasi merupakan indikator penting infeksi dengue (Bhagat, 2012), Trombositopenia merupakan temuan tetap pada kasus infeksi dengue (Carribean, 2015). Trombositopenia pada infeksi dengue terjadi melalui mekanisme supresi sumsum tulang belakang, destruksi dan pemendekan masa hidup trombosit (Dahlan, 2017)

Penyebab trombositopenia pada penyakit ini adalah akibat terbentuknya kompleks virus antibodi yang merangsang terjadinya agregasi trombosit. Agregat tersebut melewati RES sehingga dihancurkan (Kee, 2014). Gambaran sumsum tulang pada fase akut (<5 hari) menunjukkan keadaan hiposeluler dan megakariosit. Setelah keadaan gawat, akan terjadi peningkatan proses hematopoiesis termasuk megakariopoiesis (Lumpaopong et al, 2010).

Lama hidup trombosit normal adalah 7-10 hari, fungsi trombosit adalah pembentukan sumbat mekanik selama respon hemostasis normal, terhadap cedera vaskuler. Tanpa trombosit, dapat terjadi kebocoran darah

spontan melalui pembuluh darah kecil (Mansjoer, 2000) Pada infeksi dengue, penurunan trombosit terjadi setelah hari sakit ke 3 – 7, dan mencapai titik terendah pada hari ke 5, saat itu demam sudah menurun dimana sebenarnya saat itulah menjadi titik kritis pada penderita dengue (Nopianto, 2012)

Pada perkembangannya, Infeksi virus dengue yang berat sering menyebabkan terjadi proteinuria melalui beberapa mekanisme. Kebocoran protein plasma pada kondisi infeksi virus dengue berat dalam hal ini renjatan menyebabkan protein yang difiltrasi di ginjal semakin tinggi dan menimbulkan proteinuria. Kondisi proteinuria pada pasien sindrom renjatan dengue akan mempengaruhi tatalaksana, prognosis dan mortalitas pasien dengan infeksi virus dengue (Nurminha, 2018)

Deteksi proteinuria dilakukan melalui pemeriksaan protein urin baik secara kualitatif, semikuantitatif maupun kuantitatif (Ryaha, 2014) Penelitian mengenai proteinuria ini penting untuk dilakukan karena akan dapat menentukan jenis cairan koloid yang digunakan bila kita mampu mengetahui ukuran jenis dari protein yang diekskresi (Suroso, 2010).

Pada kondisi sindrom renjatan dengue, konsentrasi protein plasma dalam berbagai ukuran kadarnya berkurang akibat kebocoran plasma. Persentase filtrasi protein dalam urin meningkat pada penurunan kadar antitrombin plasma. Penelitian pada pasien anak di Vietnam mencerminkan bahwa proses kebocoran di ginjal mencerminkan kondisi pada pembuluh darah sistemik (Hidayat, 2017).

Pada penelitian yang dilakukan Suroso dkk., (2010) pada penelitiannya pada pasien dewasa, yang menyimpulkan pasien dengan demam dengue memiliki peningkatan kadar protein urin yang signifikan dibandingkan pasien dengan infeksi virus dengue. Rata-rata peningkatan proteinuria dialami 2 hari sebelum atau 3 hari setelah demam turun (fase convalescens) (Wibowo dkk, 2011)

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi atau hubungan antara jumlah trombosit dengan adanya kejadian proteinuria pada pasien infeksi dengue.

Metode

Jenis penelitian ini adalah analitik retrospektif dengan desain *cross-sectional study*. Penelitian ini dilakukan di laboratorium klinik Vita medika di Kediri-Jawa Timur

dengan menggunakan data rekam medik dari bulan Maret sampai Juni 2020.

Sampel penelitian merupakan total populasi, yaitu semua rekam medis terduga infeksi dengue rawat inap maupun rawat jalan di bagian laboratorium Klinik Vita Medika yang dikumpulkan dari bulan Maret – Juni 2020. Kriteria inklusi adalah catatan rekam medik yang lengkap meliputi identitas pasien, keadaan umum seperti lama hari sakit, gejala, klinis dan keluhan yang dialami, tidak ada indikasi infeksi saluran kencing, dan hasil pemeriksaan laboratorium meliputi hasil pemeriksaan protein urin dan jumlah trombosit. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan catatan medik tidak lengkap, ada indikasi infeksi atau kelainan lain di saluran kencing, pasien dengan infeksi virus lain yang dapat menyebabkan trombositopenia, pasien yang dalam riwayat pengobatan obat-obat yang dapat mendepresi sumsum tulang, dan pasien dengan riwayat penyakit kelainan darah.

Analisis data terdiri dari analisis univariat dan bivariat dengan rumus uji *Chi-Square* variabel *dependent* adalah jumlah trombosit, sedangkan variabel *independent* adalah proteinuria.

Hasil

Dalam penelitian ini terdapat karakteristik responden diantaranya usia dan jenis kelamin yang kemudian dilihat pada hasil pemeriksaan.

Tabel 1. Karakteristik Responden berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin

Usia Responden	Jumlah	Persentase
	(n)	(%)
1 – 10	33	33
11 -20	26	26
21 – 30	20	20
31 – 40	13	13
> 40	8	8
Jenis kelamin		
Laki - laki	57	57
Perempuan	43	43

Dari data di atas diperoleh informasi bahwa terbanyak responden usia anak (1-10 tahun) sebanyak 33 (33%), diikuti rentang usia 11-20 tahun sebanyak 26 (26%), rentang usia 21-30 tahun, rentang usia 31-40 tahun dan rentang usia > 40 tahun , sebanyak berturut-

turut 20 (20%), 13 (13%) dan 8 (8%). Berdasarkan jenis kelamin didominasi oleh responden laki-laki sebesar 57 (57%), dan perempuan 43 (43%)

Tabel 2. Distribusi Hasil Pemeriksaan Jumlah Trombosit Dan Protein Urin

Jumlah Trombosit (sel/mm ³)	Jumlah	Persentase
	(n)	(%)
< 150.000	100	100
> 150.000	0	0
Protein Urin		
	Jumlah	Persentase
	(n)	(%)
Negatif	74	74
Positif	26	26

Tabel 2 diatas menunjukkan bahwa 100(100%) responden memiliki jumlah trombosit <150.000 sel/mm³, dan mayoritas 74 (74%) responden memiliki hasil pemeriksaan protein urin negatif (tanpa proteinuria), dan hanya 26 (26%) responden dengan proteinuria.

Tabel 3. Hubungan Pemeriksaan Protein Urin dengan derajat keparahan penyakit Infeksi Dengue

Variabel	Derajat Keparahan Penyakit				Nilai p	PR (IK 95%)
	I	II	III	IV		
Protein Urin						
Negatif	70 (95%)	4 (5 %)	0	0	0.002	2.714
Positif	9 (35%)	11 (42%)	5 (19%)	1 (4%)	0.000	8.400
Total	79 (100)	15 (100)	5 (100)	1 (100)		

Tabel 3 di atas menunjukkan bahwa responden dengan hasil protein urin negatif memiliki peluang 2.714 x lebih tinggi berada pada derajat keparahan penyakit lebih rendah dari responden dengan hasil proteinuria positif, dan didapatkan nilai p = 0.002 (p<0.05) yang artinya terdapat hubungan yang erat antara hasil pemeriksaan protein urin dengan tingginya derajat keparahan penyakit. Berlaku pula sebaliknya, dimana pasien dengan hasil pemeriksaan urin positif memiliki peluang lebih besar yaitu 8.400 X lebih besar untuk berada pada derajat keparahan penyakit yang lebih tinggi dengan nilai p = 0.000 (p<0.005).

Tabel 4. Hubungan Jumlah Trombosit Dengan Derajat Keparahan Penyakit Infeksi Dengue

Derajat Keparahan Penyakit	Jumlah Trombosit (ribu sel/mm ³)				Nilai p	PR (IK95%)
	Mean	Median	Min	Max		
I	111.8	112	70	135	0.000	5.266
II	59.6	60	41	74		
III	43.2	48	29	50	0.001	3.000
IV	23	23	23	23		

Dari tabel 4 di atas terlihat adanya perbedaan angka mean, median, maksimal dan minimal dari jumlah trombosit pada masing-masing tingkat derajat keparahan penyakit. Dari derajat Keparahan penyakit I dan II menunjukkan bahwa responden dengan derajat keparahan penyakit I memiliki peluang 5.266 x lebih besar untuk memiliki jumlah trombosit lebih banyak daripada responden dengan hal serupa terjadi pada responden dengan derajat keparahan penyakit II, III dan IV. Nilai p yang diperoleh 0.000 dan 0.001 ($p < 0.05$) yang artinya terdapat hubungan yang erat antara jumlah trombosit dengan derajat keparahan penyakit infeksi dengue.

Tabel 5. Hubungan Jumlah Trombosit Dengan Hasil pemeriksaan Protein Urin

Hasil pemeriksaan Protein Urin	Jumlah Trombosit (ribu sel/mm ³)				Nilai p	PR (IK 95%)
	Mean	Median	Min	Max		
Negatif	109	109	47	135	0.002	2.846
Positif	60.6	59	23	106		

Hasil penelitian tabel 5 menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang erat antara jumlah trombosit dengan hasil pemeriksaan protein urin pada infeksi dengue yang ditunjukkan dengan nilai $p = 0.002$ ($p < 0.05$), disini juga terlihat bahwa peluang responden dengan hasil protein urin negatif lebih besar untuk memiliki jumlah trombosit lebih banyak dari responden dengan hasil protein urin negatif.

Pembahasan

Pada penelitian ini, diperoleh informasi bahwa berdasarkan usia, responden terbanyak adalah usia anak (1-10 tahun) yaitu 33 (33%), diikuti rentang usia 11-20 tahun sebanyak 26 (26%) dan diikuti rentang usia 21-30 tahun, 31-40 tahun dan > 40 tahun, sebanyak berturut-turut 20 (20%), 13 (13%) dan 8 (8%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Tuntun (2017) yang mendapatkan responden didominasi oleh usia anak 1-11 tahun yaitu 39 (45,9%) dan usia remaja 12-25 tahun sebanyak 18 (21,2%).

Hasil penelitian ini juga senada dengan pernyataan dari *Caribbean Epidemiology center* tahun 2000 yang menyatakan bahwa epidemiologi penderita Infeksi dengue terbanyak adalah pada anak-anak dan dewasa muda (Sutedjo, 2007) Usia adalah satu faktor yang mempengaruhi kepekaan terhadap infeksi virus dengue. Penelitian di Cuba pada tahun 1981 yang dikutip oleh Sutaryo didapatkan bahwa usia mempunyai peranan penting untuk timbulnya gejala klinis berupa kebocoran plasma (Widoyono, 2007).

Berdasarkan jenis kelamin didominasi oleh responden laki-laki sebesar 57 (57%), dan perempuan 43 (43%). Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian Hartoyo (2008) dengan jumlah responden laki-laki sebanyak 66 (54,6%) dan perempuan 57 (45,4%) dan penelitian Tuntun (2017) dengan jumlah laki-laki sebanyak 48 (56,5%) dan perempuan 37 (43,5%). Menurut penelitian Wibowo et al. (2011) bahwa sepanjang tahun 2006-2009 terdapat kasus infeksi dengue sebanyak 852 yang terdiri dari 443 (52%) laki-laki dan 409 (48%) perempuan (Wardy, 2017). Penelitian Kelton et al (2011) didapatkan bahwa jenis kelamin berhubungan dengan perbedaan sensitivitas dalam hal agregasi trombosit antara laki-laki dan perempuan. Selanjutnya disimpulkan bahwa trombosit laki-laki lebih sensitif daripada trombosit perempuan dalam hal agregasi (Wibowo, 2011)

Dalam penelitian ini didapatkan 100(100%) responden memiliki jumlah trombosit < 150.000 sel/mm³. Trombositopenia

yaitu merupakan penanda infeksi dengue yang hampir selalu ditemukan, trombositopenia pada infeksi dengue terjadi melalui mekanisme penekanan sumsum tulang, hidup destruksi dan pemendekan masa hidup trombosit. Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Wardhy Arief et al (2017) dimana 100% responden pada penelitian itu memiliki jumlah trombosit <150.000 sel/mikroliter (trombositopenia). Hasil ini juga didukung oleh penelitian Tuntun (2017) yang mendapatkan data 72 (84,7%) mengalami penurunan jumlah trombosit, serta penelitian Nopianto (2012) yang menyatakan bahwa terdapat 77% pasien infeksi dengue memiliki jumlah trombosit < 100.000 sel/mm³. Menurut Jurnah et al pada tahun 2011 didapatkan sebanyak 71,4% penderita infeksi dengue memiliki jumlah trombosit < 100.000 sel/mm³ (Wardhi, 2017)

Dalam penelitian ini, mayoritas 74 (74%) responden memiliki hasil pemeriksaan protein urin negatif (tanpa proteinuria), dan hanya 26 (26%) responden dengan proteinuria. Pada infeksi dengue yang berat sering menyebabkan terjadinya proteinuria. Proteinuria ini terjadi melalui mekanisme kebocoran plasma, dalam hal ini renjatan menyebabkan protein yang difiltrasi ginjal semakin tinggi dan menimbulkan protein urin. Kondisi ini menunjukkan bahwa penemuan proteinuria pada pasien infeksi dengue berhubungan dengan keparahan penyakit sehingga tidak terjadi pada semua pasien infeksi dengue. Glomerulonefritis sekunder akibat infeksi dengue dapat menimbulkan kondisi proteinuria ataupun karena proses imunologi yang dibuktikan dengan hasil biopsi ginjal pada pasien infeksi dengue menunjukkan adanya Ig A nefropati dan deposisi kompleks antigen dan antibodi pada jaringan glomerulus (Nopianto, 2014)

Pada penelitian ini didapatkan data bahwa responden dengan hasil protein urin negatif memiliki peluang 2.714 kali lebih tinggi berada pada derajat keparahan penyakit lebih rendah dari responden dengan hasil proteinuria positif, dan didapatkan nilai $p = 0.002$ ($p < 0.05$) yang artinya terdapat hubungan yang erat antara hasil pemeriksaan protein urin dengan tingginya derajat keparahan penyakit Berlaku pula

sebaliknya, dimana pasien dengan hasil pemeriksaan urin positif memiliki peluang lebih besar yaitu 8.400 kali lebih besar untuk berada pada derajat keparahan penyakit yang lebih tinggi dengan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,005$). Beberapa penelitian menyimpulkan, kondisi proteinuria yang terjadi akibat perubahan dari glikokalis pada lapisan endotel pembuluh darah baik vaskular sistemik maupun renal yang menyebabkan kebocoran protein baik yang berukuran kecil maupun yang berukuran besar, termasuk albumin dan transferin yang biasanya susah keluar dari lumen vascular (Ryaha, 2014) Terdapat beberapa faktor yang berpengaruh terhadap peningkatan kadar proteinuria seperti kondisi demam, aktifitas, massa otot, kadar albumin dan glukosa serum. Hipotensi pada kondisi renjatan menyebabkan aktifnya sistem renin angiotensin dan aldosteron untuk meningkatkan tekanan darah. hal ini menjelaskan bahwa kejadian proteinuria dipicu oleh bertambahnya derajat keparahan penyakit infeksi dengue terutama adanya renjatan, meskipun kondisi proteinuria juga bisa ditemukan pada pasien tanpa renjatan salah satunya adanya demam tinggi. Hasil serupa didapatkan pada penelitian yang dilakukan

Oleh Lumpaopong dkk., pada tahun 2010 di Tahunailand yang menyatakan bahwa kejadian proteinuria lebih tinggi terjadi pada demam berdarah dengue 27% dibandingkan dengan demam dengue 15%.

Pada penelitian ini diperoleh juga adanya perbedaan angka mean, median, maksimal dan minimal dari jumlah trombosit pada masing-masing tingkat derajat keparahan penyakit. Dari derajat keparahan penyakit I dan II menunjukkan bahwa responden dengan derajat keparahan penyakit I memiliki peluang 5.266 x lebih besar untuk memiliki jumlah trombosit lebih banyak daripada responden dengan hal serupa terjadi pada responden dengan derajat keparahan penyakit II, III dan IV. Nilai p yang diperoleh 0.000 dan 0.001 ($p < 0.05$) yang artinya terdapat hubungan yang erat antara jumlah trombosit dengan derajat keparahan penyakit infeksi dengue. Jika ditilik kembali dari kalsifikasi derajat keparahan penyakit menurut WHO, trombositopenia merupakan salah satu parameter penentu

didalamnya selain hemokonsentrasi dan kriteria lainnya seperti adanya petechia yang kemudian berkembang menjadi pendarahan spontan (pendarahan gusi, epistaksis, melena, hematemesis, perdarahan kulit), juga tanda-tanda lainnya seperti gangguan sirkulasi darah yang ditandai dengan nadi lemah dan sebagainya. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wibowo dkk. , pada tahun 2011 yang menyatakan bahwa terdapat korelasi yang kuat antara derajat keparahan penyakit dengan jumlah trombosit dengan nilai $p = 0.000$ ($p < 0.05$) dan $r = -0.732$.

Hasil terakhir dari penelitian ini adalah bahwa terdapat hubungan yang erat antara jumlah trombosit dengan hasil pemeriksaan protein urin pada infeksi dengue yang ditunjukkan dengan nilai $p = 0.002$ ($p < 0.05$), disini juga terlihat bahwa peluang responden dengan hasil protein urin negatif lebih besar untuk memiliki jumlah trombosit lebih banyak dari responden dengan hasil protein urin negatif. Kondisi ini dapat dikaitkan dengan dua tabel sebelumnya yaitu tentang hubungan antara proteinuria dengan derajat keparahan penyakit dan hubungan antara jumlah trombosit dengan derajat keparahan penyakit. Dari kedua tabel sebelumnya ditemukan hubungan yang erat antara keduanya , maka jika kondisi diatas diparalelkan akan diperoleh hasil adanya hubungan yang erat pula antara jumlah trombosit dengan kejadian proteinuria pada infeksi dengue. Kondisi ini disebabkan karena dalam penelitian ini didapatkan bahwa jumlah trombosit dan proteinuria merupakan faktor yang dapat dijadikan indikasi dalam penentuan derajat keparahan penyakit, dimana kondisi trombositopenia terjadi melalui mekanisme depresi sumsum tulang, destruksi maupun pemendekan masa hidup trombosit dan proteinuria terjadi melalui mekanisme kebocoran plasma dan peningkatan permeabilitas vascular akut, kedua kondisi ini terjadi seiring meningkatnya derajat keparahan penyakit infeksi dengue.

Dari penelitian ini disimpulkan bahwa terdapat hubungan trombositopenia dengan kejadian proteinuria pada infeksi dengue.

Daftar Pustaka

- A.Sukohar. (2014) . *Demam Berdarah Dengue*. Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Lampung , Februari, 2014
- Acharya, S., Shukla, S., Kahajan, S.H., Diwan, S.K. (2010). *Acute Dengue Myositis With Rhabdomyolysis And Acute Renal Failure*. Ann Indian AcadNeurol; 13:221-12
- Anisa Ayunani, Maria Tuntun. (2018) *Hubungan Tingkat Keparahan Demam Berdarah Dengan Kadar Hemoglobin, Hematokrit, Dan Trombosit di Puskesmas Rawat Inap Way Kandis Bandar Lampung*
- Bhagat, M., Zaki, S.A., Sharma, S., Monglani, M.V. (2012)*Acute Glomerulonephritis in Hemorrhagic Dengue in Tahune Absence of Shock, Sepsis, Hemolysis and Rhabdomyolysis*. Pediatric And International Child Health tahun ; 32:161-3
- Caribbean Epidemiology Centre. (2015). *Clinical and Laboratory Guidelines For Dengue fever and Dengue Hemorrhagic Fever / Dengue Shock Syndrome For Health Care Providers*. Jurnal Of Pan American Health Organization.: 1-10.
- Dahlan, M. Sopiudin. (2017) , *Statistika Untuk Kedokteran dan Kesehatan* , Arkans, Jakarta
- Kee, Joyce Lefever (2014), *Pedoman Pemeriksaan Laboratorium & Diagnostik* . Edisi 6, EGC , Jakarta
- Lumpaopong , A., Kaewplang, P., Watanaveeradej,V., Tahunirakhupt, P., Chamnanvanakij, S., Srisuwan, K.,Pongwilairat, N., Chilamokha, Y. (2010)*Electrolytes Disturbance And Abnormal Urin Analysis In Children With Dengue Infection*. Southeast

- Asian Journal Of Tropical Medicine And Public Health;41:72-6
- Mansjoer, A., Wardhani, W. I., & Setiowulan, W. (2000). *Kapita selekta kedokteran* jilid 2. Media Aesculapius Fak. Ked. UI : Jakarta.
- Nopianto H., (2012) *Faktor – faktor yang Berpengaruh Terhadap Lama rawat Inap Pada Pasien Demam Berdarah Dengue di RSUP Dr.Kariadi Semarang* (skripsi). Sari pediatri. 2011;8 (3):42-7.
- Nurminha, Mimi Sugiarti, Mahrifa Gita Aulia, (2018) *Hubungan Derajat Keparahan DBD Dengan Kadar Albumin Pada Penderita Demam Berdarah Dengue Di RSUD Dr.H. AbdukMoeloek Provinsi Lampung*
- Ryaha, N.A., Rauf, S., Daud, D. (2014) *Gangguan Ginjal Akut Pada Demam Berdarah Dengue*, Sari Pediatri; 15(5): 307-12
- Suroso, Chrishantoro T. (2010). *Kombinas Sinergis Deteksi Dengue Aktif dan Prognosis Dengue Shock Syndrome*, Jakarta:PT. Pasific Biotekindo Intralab:2004. H 3 – 4
- Sutedjo AY. *Mengenal Penyakit Melalui Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Yogyakarta: Amara Books; (2007). Hlm.27-28
- Tuntun, M., & Ayunani, A. (2018). *Hubungan Tingkat Keparahan Demam Berdarah dengan Kadar Hemoglobin, Hematokrit, Dan Trombosit di Puskesmas Rawat Inap Way Kandis Bandar Lampung*. *Jurnal Analis Kesehatan*, 6(2), 616-624.
- Widoyono. (2007). *Penyakit Tropis, Epidemiologi, Penularan, Pencegahan dan Pemberantasan*. Jakarta: Erlangga. 178 halaman
- Wardhy Arief Hidayat, Rismawati Yaswir, Aria Widya Murni. (2017) *Hubungan Jumlah Trombosit Dengan Nilai Hematokrit Pada Penderita Demam Berdarah Dengue Dengan Manifestasi Perdarahan Spontan di RSUP Dr.M.Djamil Padang*, *Jurnal Kesehatan andalas* 2017
- Wibowo K., mohammad J., Ida SL., Sri M., (2011) *Pengaruh Transfusi Trombosit Terhadap Terjadinya Perdarahan Masif Pada Demam Berdarah Dengue*. *Sari Pediatri*, 2011;12(6):404-8