

Hubungan Jumlah Trombosit dengan Manifestasi Perdarahan pada Pasien Infeksi Virus Dengue Anak yang Dirawat di Beberapa Rumah Sakit di Bandung Tahun 2015

Rana Khairunnisa,* Riyadi Adrizain,** Fedri R. Rinawan***

*Fakultas Kedokteran, **Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, ***Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung

Latar belakang. Trombositopenia merupakan salah satu kriteria diagnosis klinis infeksi virus dengue (IVD). Pada kondisi trombositopenia, fungsi trombosit pada hemostasis terganggu dan hal ini dapat menyebabkan integritas vaskular berkurang yang mengarah pada terjadinya perembesan plasma/perdarahan. Perdarahan umum ditemukan pada IVD dan merupakan salah satu tanda bahaya yang harus diwaspadai.

Tujuan. Mengetahui hubungan antara jumlah trombosit dan manifestasi perdarahan pada pasien IVD anak.

Metode. Penelitian potong-lintang dengan data sekunder rekam medis pasien IVD anak yang dirawat di tujuh rumah sakit di Bandung periode Januari–Desember 2015. Data yang dikumpulkan meliputi jenis kelamin, usia saat terdiagnosis IVD, diagnosis IVD, jumlah trombosit saat dirawat inap, dan manifestasi perdarahan. Analisis data menggunakan *Fisher-exact test* pada program komputer SPSS 25.0. Penelitian ini telah mengantongi izin etik oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran No. 1383/UN6.KEP/EC/2019.

Hasil. Jumlah pasien paling banyak berada pada kelompok usia >5–10 tahun (43,75%) dan didiagnosis DHF (50,83%). Jumlah pasien laki-laki (50%) sama dengan jumlah pasien perempuan (50%). Sebagian besar pasien (75,83%) mengalami trombositopenia (jumlah trombosit ≤ 100.000 sel/mm³). Sebagian besar pasien mengalami perdarahan spontan sedang (93,33%) dengan epistaksis sebagai manifestasi perdarahan terbanyak (87,91%). Nilai signifikansi yang didapatkan dari analisis data adalah $p=0,57$ ($p>0,05$).

Kesimpulan. Tidak terdapat hubungan antara jumlah trombosit dan manifestasi perdarahan pada pasien IVD anak. **Sari Pediatri** 2020;21(6):358-63

Kata kunci: VS, DF, DHF, DSS, jumlah trombosit, manifestasi perdarahan

The Correlation of Thrombocyte Count and Bleeding Manifestation of Hospitalized Dengue Infected Children in Several Hospitals in Bandung 2015

Rana Khairunnisa,* Riyadi,** Fedri R. Rinawan***

Background. Thrombocytopenia is one of clinical diagnostic criteria of Dengue Viral Infection (DVI). In thrombocytopenic condition, the function of thrombocyte is impaired for hemostasis and this may cause vascular integrity impairment which leads to vascular leakage and bleeding. Bleeding is a common sign in DVI and it is one of warning signs that must be carefully looked after.

Objective. To investigate the correlation between thrombocyte count and bleeding manifestation in hospitalized dengue infected children.

Method. Cross-sectional study with secondary-source data of hospitalized dengue infected children in seven hospitals in Bandung from January through December 2015. The data regarding gender, age, clinical diagnosis, thrombocyte count, and bleeding manifestation were collected from medical records and analyzed using Fisher-exact test on SPSS 25.0. The ethical issue is released by Health Research Ethical Committee, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran with number 1383/UN6.KEP/EC/2019.

Result. The largest group of patients were from > 5–10 years old group (43,75%) and were diagnosed as DHF (50,83%). Number of male patients (50%) were equal to female patients (50%). Most of the patients (75,83%) had thrombocytopenia (thrombocyte count ≤ 100.000 cells/mm³). Most of the patients had moderate spontaneous bleeding (93,33%) with epistaxis being the most frequent bleeding manifestation (87,91%). Significant value was $p=0,57$ ($p>0,05$).

Conclusion. There was no correlation between thrombocyte count and bleeding manifestation in hospitalized dengue infected children. **Sari Pediatri** 2020;21(6):358-63

Keyword: VS, DF, DHF, DSS, thrombocyte count, bleeding manifestation

Alamat korespondensi: Rana Khairunnisa. Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Gedung Pendidikan RSUP Eyckman, Bandung, Jawa Barat.
Email: nanakhairunnisa88@gmail.com.

Virus dengue (DENV) merupakan penyebab penyakit infeksi virus dengue ditransmisikan melalui gigitan nyamuk genus *Aedes*, yaitu *Aedes aegypti* (*Stegomyia aegypti*) dan *Aedes albopictus* (*Stegomyia albopictus*). IVD disebabkan oleh salah satu dari 4 serotipe virus dengue, yaitu DENV-1, -2, -3, atau -4.¹ Menurut data dari World Health Organization (WHO), angka kejadian (*incidence rate/IR*) IVD meningkat 30 kali lipat selama lima dekade terakhir. WHO mengestimasi adanya 50–100 juta IVD baru terjadi setiap tahunnya di dunia.² Berdasarkan WHO-South East Asia Region, Indonesia termasuk ke dalam kategori A perihal endemisitas IVD.³ Kategori A menunjukkan bahwa IVD merupakan suatu masalah kesehatan publik besar di negara tersebut, penyebab utama dari rawat inap dan kematian pada anak, keempat serotipe DENV dapat ditemukan di negara tersebut, serta penyebaran DENV telah meluas sampai ke pedesaan.³

Angka kejadian dan jumlah kasus IVD di Indonesia dalam kurun waktu empat tahun, 2012–2015, cenderung mengalami peningkatan.⁴⁻⁷ Sempat terjadi penurunan IR dan jumlah kasus pada tahun 2014 dari tahun sebelumnya, dari IR = 45,85 dengan 112.511 kasus⁵ menjadi IR = 39,8 dengan 100.347 kasus.⁶ Kemudian pada tahun 2015, IR dan jumlah kasus IVD kembali meningkat menjadi IR = 49,50 dengan 126.675 kasus.⁷

Manifestasi klinis IVD sangat beragam: asimtomatik sampai simtomatik.⁸ IVD dapat dibagi menjadi 2 jenis, yaitu infeksi dengue primer dan infeksi dengue sekunder.⁹ Infeksi dengue primer biasa terjadi pada orang yang sebelumnya belum pernah terinfeksi oleh DENV. Manifestasi klinisnya berupa demam yang sulit dibedakan dengan penyebab lainnya (*Viral Syndrome/VS*). Infeksi dengue sekunder terjadi akibat infeksi kedua pada orang yang sebelumnya pernah terinfeksi. Seringnya infeksi sekunder ini disebabkan oleh serotipe yang berbeda (*secondary heterologous infection*). Manifestasi klinisnya sangat beragam, mulai dari *Dengue Fever* (DF) dengan gejala khas seperti nyeri pada bagian punggung, kepala, otot, dan tulang; *dengue hemorrhagic fever* (DHF) dengan gejala yang serupa pada DF, tetapi telah terjadi kebocoran plasma dan nilai trombositopenia lebih rendah dibandingkan pada DF; *dengue shock syndrome* (DSS) dengan temuan gejala seperti pada DF dan DHF ditambah adanya gejala syok hipovolemia; sampai *expanded dengue syndrome* (EDS) dengan kondisi DENV yang telah menyebar dan

menyebabkan masalah pada berbagai organ tubuh.¹

Perdarahan merupakan salah satu tanda bahaya (*warning signs*) yang harus diwaspadai pada IVD, terutama pada diagnosis DHF.¹ Ketika jumlah trombosit <100.000 sel/mm³, fungsi trombosit dalam hemostasis terganggu sehingga integritas vaskular berkurang dan menyebabkan kerusakan vaskular, kemudian muncul manifestasi perdarahan.¹⁰ Manifestasi perdarahan pada DHF dapat terjadi dengan derajat ringan sampai berat. Manifestasi klinis berupa *tourniquet test* positif (paling sering), petekchie, purpura, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis dan/atau melena.⁸ Selain *tourniquet test* positif, petekchie adalah manifestasi perdarahan paling sering lainnya.^{11,12} Hematemesis dan/atau melena termasuk ke dalam perdarahan gastrointestinal dan merupakan perdarahan berat pada IVD.¹⁰

Tujuan penelitian adalah mengetahui hubungan jumlah trombosit dengan manifestasi perdarahan, khususnya perdarahan spontan sedang (epistaksis dan perdarahan gusi) dan berat (hematemesis dan/atau melena) pada pasien IVD anak.

Metode

Penelitian potong-lintang dengan data sekunder dari rekam medik pasien IVD anak yang dirawat di tujuh rumah sakit di Kota Bandung (RS Santo Borromeus, RS Advent, RSIA Hermina Pasteur, RSIA Hermina Arcamanik, RSIA Limijati, RS Santo Yusup, dan RSUP Dr. Hasan Sadikin) periode 1 Januari–31 Desember 2015. Data rekam medik telah terkumpul dan berada di Divisi Infeksi dan Penyakit Tropis, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung.

Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *total sampling*. Kriteria inklusi adalah pasien anak dengan diagnosis IVD (VS, DF, DHF, atau DSS) berdasarkan kriteria diagnosis Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) tahun 2014.¹ Usia pasien saat terdiagnosis ≤15 tahun. Pasien memiliki hasil pemeriksaan jumlah trombosit pada rekam medisnya. Pasien mengalami salah satu manifestasi perdarahan (epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis, melena, atau hematemesis-melena). Kriteria eksklusi adalah data rekam medik tidak lengkap atau terdapat penyakit/keadaan lain bersamaan dengan IVD. Data yang dikumpulkan meliputi jenis kelamin, usia saat terdiagnosis IVD, diagnosis IVD,

jumlah trombosit saat dirawat inap, dan manifestasi perdarahan.

Analisis data menggunakan *Fisher-exact test* pada program komputer SPSS 25.0. Hubungan antara jumlah trombosit dengan manifestasi perdarahan dianggap bermakna jika didapatkan nilai $p < 0,05$.

Penelitian ini telah mengantongi izin etik oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran No. 1383/UN6. KEP/EC/2019.

Hasil

Selama periode 1 Januari–31 Desember 2015 didapatkan 2.454 pasien anak dari tujuh RS dengan diagnosis IVD. 2.192 pasien terekskusi karena memiliki data rekam medis yang tidak lengkap (tidak terdapat hasil pemeriksaan jumlah trombosit atau tidak memiliki data mengenai/terjadi manifestasi perdarahan). Dari 260 pasien yang tersisa, 22 pasien di antaranya memiliki penyakit lain (*acute hepatic failure, acute renal*

failure, disseminated intravascular coagulation, demam tifoid, bronkopneumonia, dan lain-lain) yang terjadi bersamaan saat terdiagnosis IVD. Di akhir, tersisa 240 pasien yang memenuhi kriteria penelitian. Tabel 1 menggambarkan karakteristik pasien infeksi virus dengue anak. Jumlah pasien paling banyak terdapat pada kelompok usia > 5–10 tahun (43,75%). Jumlah pasien paling sedikit terdapat pada kelompok usia < 1 tahun (1,67%). Jumlah pasien anak laki-laki (50%) sama dengan jumlah pasien anak perempuan (50%). Distribusi pasien anak berdasarkan diagnosis sebagai berikut: VS (0%), DF (37,5%), DHF (50,83%), dan DSS (11,67%).

Tabel 2 memperlihatkan bahwa sebagian besar pasien anak mengalami trombositopenia dengan jumlah trombosit $\leq 100.000 \text{ sel/mm}^3$ (75,83%).

Distribusi manifestasi perdarahan tertera pada Tabel 3. Sebagian besar pasien anak mengalami perdarahan spontan sedang (93,33%) dengan epistaksis sebagai manifestasi perdarahan terbanyak (87,91%). Pada kelompok perdarahan spontan berat, melena merupakan manifestasi perdarahan yang paling banyak ditemukan (3,75%).

Tabel 4 memperlihatkan bahwa manifestasi perdarahan lebih banyak terjadi pada pasien anak dengan jumlah trombosit $\leq 100.000 \text{ sel/mm}^3$, tetapi

Tabel 1. Karakteristik pasien infeksi virus dengue anak

Karakteristik	Jumlah	
	n	%
Usia (tahun)		
<1	4	1,67
1–5	93	38,75
>5–10	105	43,75
>10 tahun – 15	38	15,83
Jenis kelamin		
Laki-laki	120	50,00
Perempuan	120	50,00
Diagnosis		
<i>Viral syndrome</i>	0	0
<i>Dengue fever</i>	90	37,5
<i>Dengue hemorrhagic fever</i>	122	50,83
<i>Dengue shock syndrome</i>	28	11,67
Total	240	100

Tabel 2. Distribusi jumlah trombosit pasien infeksi virus dengue anak

Karakteristik (sel/mm^3)	Jumlah	
	n	%
≤ 100.000	182	75,83
> 100.000	58	24,17
Total	240	100

Tabel 3. Distribusi manifestasi perdarahan pasien infeksi virus dengue anak

Manifestasi perdarahan	Jumlah	
	n	%
Perdarahan spontan sedang		
Epistaksis	211	87,91
Perdarahan gusi	13	5,42
Perdarahan spontan berat		
Hematemesis	7	2,92
Melena	9	3,75
Hematemesis-Melena	0	0
Total	240	100

Tabel 4. Hubungan jumlah trombosit dengan manifestasi perdarahan pasien infeksi virus dengue anak

Jumlah trombosit terendah	Manifestasi perdarahan				p
	Spontan sedang		Spontan berat		
	n	%	n	%	
≤ 100.000	170	93,41	12	6,59	0,57
> 100.000	54	93,10	4	6,90	

dengan nilai $p > 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara jumlah trombosit dengan manifestasi perdarahan.

Pembahasan

Usia adalah salah satu faktor yang memengaruhi kepekaan terhadap IVD.¹³ Peneliti menemukan kelompok usia $> 5 - 10$ tahun memiliki jumlah pasien IVD anak terbanyak (43,75%). Temuan ini didukung oleh Sari dkk⁹ dengan 65,9% pasien IVD anak berada pada kelompok usia > 5 tahun. Raihan dkk¹⁴ dan Satari dkk¹⁵ juga menunjukkan proporsi terbesar pasien demam berdarah dengue (DBD) dan sindrom syok dengue (SSD) berada pada kelompok usia tersebut. Namun, Maharani dkk,¹⁰ di Lampung, mengungkapkan proporsi terbesar pasien DBD berada pada kelompok usia 1–5 tahun. Tidak terdapat perbedaan antara jumlah pasien anak laki-laki (50%) dan perempuan (50%), dengan perbandingan 1:1. Temuan ini didukung oleh penelitian di RSUP Sanglah Denpasar.¹² Temuan berbeda didapatkan oleh Shultana dkk¹⁶ dan Hidayat dkk¹⁷ yang melaporkan jumlah pasien IVD dan DHF terbanyak berjenis kelamin laki-laki. Namun, secara statistika, perbedaan tersebut tidak bermakna.

Diagnosis IVD dengan jumlah pasien terbanyak berada pada kelompok DHF (50,83%), diikuti oleh DF (37,5%), dan DSS (11,67%). Tidak ada pasien yang memenuhi kriteria inklusi penelitian ini yang didiagnosis dengan VS. VS terjadi ketika seseorang terkena infeksi primer virus dengue dengan manifestasi klinis berupa demam yang sulit dibedakan dari penyebab virus lainnya¹ sehingga kemungkinan banyak pasien VS yang disebabkan oleh IVD yang tidak terdiagnosis.

Sebagian besar pasien IVD anak (75,83%) mengalami trombositopenia (jumlah trombosit ≤ 100.000). Trombositopenia merupakan salah satu kriteria diagnosis klinis DF.¹ Jumlah trombosit berhubungan dengan derajat klinis DHF. Semakin rendah trombosit, semakin berat derajat klinisnya.¹⁸ Hal ini sesuai dengan temuan diagnosis penelitian bahwa diagnosis teringan pasien pada penelitian ini adalah DF dan diagnosis terbanyak adalah DHF.

Sebagian besar pasien mengalami perdarahan spontan sedang (93,33%) dengan epistaksis (87,91%) sebagai manifestasi perdarahan terbanyak di kelompok

ini dan seluruhnya. Penelitian ini mendukung temuan oleh Shultana dkk¹⁶ tahun 2019. Pada kelompok perdarahan spontan berat/gastrointestinal, melena menempati urutan pertama dengan jumlah kejadian terbanyak (4,20%). Temuan serupa juga dilaporkan pada penelitian di Telangana, India tahun 2016.²¹ Namun, temuan ini bertentangan dengan hasil temuan penelitian di Yangon, Myanmar, yang menyatakan bahwa hematemesis sebagai manifestasi perdarahan gastrointestinal terbanyak.¹⁹ Perdarahan spontan berat/gastrointestinal umumnya berhubungan dengan derajat IVD yang lebih parah serta telah terjadi koagulasi intravaskular menyeluruh dan kemungkinan/ menyebabkan syok³ sehingga pada diagnosis IVD yang lebih ringan, perdarahan spontan berat jarang ditemukan.

Penelitian ini menggunakan *Fisher-exact test* untuk mengukur korelasi antara jumlah trombosit dan manifestasi perdarahan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada korelasi bermakna antara jumlah trombosit dengan manifestasi perdarahan pada pasien IVD anak. Hasil serupa juga ditemukan pada penelitian sebelumnya oleh Livina dkk,¹¹ di Manado, untuk uji korelasi trombositopenia dan manifestasi perdarahan pada pasien dengan rentang usia 14–70 tahun.

Jumlah trombosit yang menurun atau berkurang menjadi indikator terjadinya perembesan plasma.¹⁸ Namun, banyak faktor yang dapat menyebabkan terjadinya manifestasi perdarahan pada IVD: trombositopenia, vaskulopati, gangguan fungsi trombosit, dan koagulasi intravaskular yang menyeluruh.¹¹

Pada pasien IVD, terdapat jalur autoimun berupa reaksi silang oleh antibodi untuk protein prM dan NS1 virus dengue dengan sel endotel dan trombosit. Hal ini disebabkan oleh adanya kemiripan antara protein prM dan NS1 dengan komponen tertentu pada sel endotel dan trombosit (*molecular mimicry*). Sel endotel dan trombosit yang telah berikatan dengan antibodi yang dikenali oleh makrofag menyebabkan terjadinya fagositosis kedua sel tersebut.¹ Berkurangnya sel endotel sebagai akibat dari fagositosis menyebabkan pembuluh darah rapuh dan rusak serta meningkatkan permeabilitasnya yang selanjutnya memudahkan terjadinya kebocoran plasma dan manifestasi perdarahan. Jumlah trombosit < 150.000 sel/ mm^3 menimbulkan kondisi yang disebut trombositopenia.³ Bila penurunan jumlah trombosit terus berlanjut dan menghasilkan jumlah < 100.000 sel/

mm³, fungsinya dalam hemostasis akan terganggu.²⁰ Koagulopati akan mudah terjadi. Koagulopati yang terus berprogres menyebabkan koagulasi intravaskular menyeluruh yang dapat mengakibatkan perdarahan berat, terutama pada saluran cerna, dan syok serta berujung pada kematian.³

Penelitian ini hanya menilai dari satu faktor, yaitu trombositopenia, tidak keseluruhan faktor yang berkontribusi pada terjadinya manifestasi perdarahan pada IVD. Demikian pula korelasi trombositopenia dengan kematian dan syok

Kesimpulan

Tidak terdapat hubungan bermakna antara jumlah trombosit dengan manifestasi perdarahan pada pasien IVD anak yang dirawat di beberapa rumah sakit di Bandung tahun 2015.

Ucapan terima kasih

Data penelitian ini merupakan bagian dari proyek penelitian Prof. Alex Chairulfatah, dr., Sp.A(K) tahun 2015 yang didanai oleh *Academic Leadership Grant* (ALG) dari Universitas Padjadjaran.

Daftar pustaka

1. Hadinegoro S, Moedjito I, Chairulfatah A. Pedoman diagnosis dan tata laksana infeksi virus dengue pada anak Edisi ke-1. Jakarta: UKK Infeksi dan Penyakit Tropis Ikatan Dokter Anak Indonesia;2014.h.1.
2. Organization WH, Research SPF, Diseases TiT, Diseases WHODOCoNT, Epidemic WHO, Alert P. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: World Health Organization; 2009.
3. Organization WH. Comprehensive guideline for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. 2011. Diakses pada 14 April 2020. Didapat dari: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204894>.
4. Kemkes RI. Profil Kesehatan Indonesia 2012. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
5. Kemkes RI. Profil Kesehatan Indonesia 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2014.
6. Kemkes RI. Profil Kesehatan Indonesia 2014. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.
7. Kemkes RI. RI KK. InfoDATIN DBD 2016. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. 2016.
8. Kurniati I, Sari RDP, Graharti R, Utami N. Hubungan antara golongan darah sistem ABO dengan derajat dan berat perdarahan pada penderita dengue haemorrhagic fever (DHF) derajat I, II dan III yang dirawat di Departemen/SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung* 2019;3:1-5.
9. Sari RC, Kahar H, Puspitasari D. Pola jumlah trombosit pasien infeksi virus dengue yang dirawat di SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya. *Sari Pediatri* 2017;19:1-6.
10. Maharani DY, Apriliana E, Angraini DI. Hubungan hasil pemeriksaan penunjang terhadap manifestasi perdarahan pasien demam berdarah dengue di SMF Anak RSUD Dr. A. Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung. *Jurnal Majority* 2018;73:56-61.
11. Livina A, Rotty LW, Panda L. Hubungan trombositopenia dan hematokrit dengan manifestasi perdarahan pada penderita demam dengue dan demam berdarah dengue. *e-CliniC*. 2014;2:1-8.
12. Nyoman Dinar Astika IMGDLU. Manifestasi perdarahan pada pasien demam berdarah dengue yang dirawat di ruang rawat inap anak RSUP Sanglah Denpasar. *E-Jurnal Medika Udayana* 2017;6:140-3.
13. Mariko R, Hadinegoro SRS, Satari HI. Faktor prognosis terjadinya perdarahan gastrointestinal dengan demam berdarah dengue pada dua rumah sakit rujukan. *Sari Pediatri* 2016;15:361-8.
14. Raihan R, Hadinegoro SRS, Tumbelaka AR. Faktor prognosis terjadinya syok pada demam berdarah dengue. *Sari Pediatri* 2016;12:47-52.
15. Satari HI, Mardani RA, Gunardi H. Faktor prognosis sindrom syok dengue pada anak. *Sari Pediatri* 2018;20:131-7.
16. Shultana K, Rahman AM, Al Baki A, Khan MSI, Deb B, Chowdhury D, dkk. Dengue infection in children: clinical profile and outcome in Dhaka City. *Am J Pediatr* 2019;5: 111-5.
17. Hidayat WA, Yaswir R, Murni AW. Hubungan jumlah trombosit dengan nilai hematokrit pada penderita demam berdarah dengue dengan manifestasi perdarahan spontan di RSUD Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas* 2017;6:446-51.
18. Aziz KK, Apriliana E, Graharti R. Hubungan jenis infeksi dengan pemeriksaan trombosit dan hematokrit pada pasien infeksi dengue di Rumah Sakit Urip Sumoharjo Bandar Lampung. *Jurnal Medula* 2019;8:218-24.
19. Myat TW, Thu HM, Win HM, Than KS, Tun ZT, Aye KM, dkk. Clinical profile and circulating dengue virus serotype

- among adults admitted to Yangon General Hospital during the 2015 dengue outbreak. *OSIR Journal* 2017;10:8-13.
20. Fitriastri NH. Hubungan trombositopenia dengan manifestasi klinis perdarahan pada pasien demam berdarah dengue anak periode Januari 2013–Desember 2014. Bandung: Suatu tinjauan di Rumah Sakit Al-Islam Bandung; 2015.
21. Rao M, Aparna A, Jyothi RC. Clinical profile and outcome of dengue infections in children. *IOSR-JDMS*; 2016.