



**KESESUAIAN DERAJAT INFEKSI DENGUE KRITERIA
WHO 1997 DAN WHO 2009 PADA PASIEN ANAK DI
SEMARANG**

*THE COMPATIBILITY OF INFECTION DENGUE STAGING CRITERIA
BETWEEN WHO 1997 AND WHO 2009 IN CHILDREN AT SEMARANG*

**ARTIKEL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai derajat sarjana strata-I kedokteran umum**

**Disusun oleh :
AFRILIANA MULYANI
G2A007012**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERANFAKULTAS
KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2011**

KESESUAIAN DERAJAT INFEKSI DENGUE KRITERIA WHO 1997 DAN WHO 2009 PADA PASIEN ANAK DI SEMARANG

Afriliana Mulyani¹, MM DEAH Hapsari²

ABSTRAK

Belakang: Infeksi dengue merupakan infeksi yang sangat luas spektrum klinisnya. Pada setiap pasien memiliki perbedaan gejala klinisnya. Oleh karena itu diperlukan klasifikasi infeksi dengue yang lebih akurat karena klasifikasi infeksi dengue WHO 1997 memiliki banyak kelemahan dan diperlukan penelitian mengenai kriteria infeksi dengue WHO 2009. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya kesesuaian derajat infeksi dengue kriteria WHO 1997 dan WHO 2009 pada pasien anak di Semarang.

Metode: Penelitian *cross sectional* dengan subyek penelitian 85 anak terinfeksi dengue dilakukan pada periode Maret s/d Juni 2011. Dilakukan pemeriksaan gejala klinis dan laboratorium seperti jumlah hematokrit, jumlah trombosit dan IgG/IgM dengue yang kemudian dianalisis menggunakan kriteria infeksi dengue WHO 1997 dan kriteria infeksi dengue WHO 2009. Kesesuaian antara derajat infeksi dengue berdasarkan kriteria WHO 1997 dengan WHO 2009 dianalisis dengan uji *kappa*. Derajat kemaknaan adalah $p < 0,005$.

Hasil: Didapatkan 85 pasien penderita yang terinfeksi dengue yang terdiri dari 48,4% wanita. Rerata umur penderita infeksi dengue adalah $5,79 \pm 3,9$ tahun dengan umur termuda adalah 0,6 tahun dan tertua adalah 13,8 tahun. Rerata demam adalah $4 \pm 2,1$ hari. Uji *Chi Square* dengan $\chi^2 = 71,07$ $p < 0,001$ menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara kriteria WHO 1997 dan WHO 2009 serta hasil uji kesesuaian *Kappa* : 0,503 yang berarti terdapat kesesuaian derajat moderate antara kriteria infeksi dengue WHO 1997 dan WHO 2009.

Simpulan: Kesesuaian derajat infeksi dengue berdasarkan WHO 1997 dengan WHO 2009 adalah derajat moderat / sedang.

Kata kunci : dengue, kriteria WHO 1997, kriteria WHO 2009

¹Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK Undip

² Staf pengajar Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Undip/RSUP Dr. Kariadi Semarang

ABSTRACT

Background: Dengue infection is an infection that has a very broad clinical spectrum. Each patient has different clinical symptoms. Therefore we need the classification of dengue fever which is more accurate because the WHO 1997 classification of dengue fever has many weaknesses and further research is needed on the WHO 2009 criteria for dengue infection. This study aims to prove the compatibility of the degree of the WHO criteria for dengue between the WHO 1997 and WHO 2009 in pediatric patient in Semarang.

Methods: This cross sectional study used 85 children with dengue infection and conducted in the period March to June 2011. The clinical symptoms and laboratory examination performed included the amount of hematocrit, platelet count and IgG/IgM dengue and dengue infection were analyzed using WHO 1997 and WHO 2009 criteria for dengue infection. The compatibility between degree of dengue infection according to WHO 1997 criteria by the WHO in 2009 were analyzed with the kappa test. The degree of significance was $p < 0,005$.

Result: there were 85 dengue infected patients, 48.4% of whom were women. The mean age of patients with dengue infection was 5.79 ± 3.9 years with the youngest age is 0.6 years old and the oldest was 13.8 years. The mean fever was 4 ± 2.1 days. The Chi Square with $\chi^2 = 71.07$ $p < 0.001$ indicated a significant difference between the criteria of WHO 1997 and WHO 2009 and results of suitability tests Kappa: 0.53, which means there is a moderate degree of compatibility between the the WHO criteria for dengue fever in 1997 and WHO 2009.

Conclusion: the compatibility of the degree of dengue infection according to WHO 1997 and WHO 2009 is moderate.

Keywords: dengue, criteria WHO 1997, criteria WHO 2009

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara endemik dengue dan merupakan negara dengan kasus dengue tertinggi di Asia Tenggara. Epidemiologi DHF (*Dengue Hemorrhagic Fever*) terjadi pada tahun 1998 dengan total kasus 47.573 dan dilaporkan 1527 orang meninggal.¹ Pada tahun 2005, Indonesia merupakan kontributor utama kasus dengue dalam South East Asia Region (SEAR) (53%) dengan jumlah 95.270 kasus dan 1.298 kasus dilaporkan meninggal. Di tahun 2006, SEAR melaporkan bahwa, Indonesia merupakan 53 % negara dengan kasus dengue dan 80 % kematian dengue .

2

Dengue mempunyai spektrum klinis yang luas dan sering tidak terprediksi evolusi klinis dan keluaran gejala penyakitnya. Contohnya dengue berat atau dengue tidak berat, perlu diperhatikan adanya *plasma leakage* dengan atau tanpa perdarahan. Triase dan *treatment* yang benar dan pengambilan keputusan dalam mengobati dipengaruhi oleh klasifikasi dari dengue .³ Klasifikasi ke dalam level beratnya penyakit merupakan potensi yang besar untuk digunakan dalam keputusan dalam mengobservasi dan menangani pasien dengue.

Perubahan epidemiologi dari dengue menggambarkan dan menyebabkan problem untuk klasifikasi Dengue WHO 1997. Gejala virus dengue dan dengue dengan perdarahan menurut kriteria tahun 1997 adalah: Demam tidak terklasifikasi, demam dengue dan dengue dengan perdarahan. Sedangkan demam dengue dengan perdarahan dibagi menjadi 4 derajat, dimana derajat III dan IV diklasifikasikan

menjadi Sindrom Syok Dengue (SSD).³ Namun, menurut para klinisi kriteria WHO 1997 ini sulit untuk digunakan.⁴

Kesulitan dalam pengklasifikasian dengue menurut WHO 1997 ditandai dengan semakin meningkatnya kasus dengue berat diklinis yang tidak sesuai dengan kriteria WHO 1997. Hal ini disebabkan karena klasifikasi ini terlalu luas. Manifestasi dengue yang dulu sering tidak dijumpai, sekarang lebih sering dijumpai seperti terjadinya ensefalopati. Menurut WHO, perlu diadakan pengklasifikasian dengue berdasarkan gejala klinis dan tingkat kegawatan.⁴

Oleh karena itu, diperlukan skema klasifikasi dengue yang diperbaharui untuk mengganti kriteria dengue WHO 1997 yang manifestasi klinisnya lebih luas seperti kriteria dengue WHO 2009 untuk membantu diagnosis dan identifikasi penggolongan tingkat derajat dengue untuk triase dan penanganan awal di rumah sakit. Sehingga penanganan pasien lebih tepat dan terarah karena mortalitas dan morbiditas dengue yang tinggi dan komplikasi yang cepat jika tidak ada penanganan awal yang cepat.

METODE

Desain penelitian yang digunakan adalah studi obsevasional analitik dengan desain *cross-sectional* yang menilai variabel bebas dan tergantung secara simultan pada satu waktu dan merupakan penelitian deskriptif yang mengkaji kesesuaian antara Kriteria Dengue WHO 1997 dan Kriteria Dengue WHO 2009 pada pasien anak di RSUP Dr.Kariadi Semarang dan rumah sakit jejaring lain.

Sample penelitian ini adalah kelompok anak usia 0-14 tahun yang berada dibangsal rawat inap dan HND anak RSUP dr.Kariadi dan rumah sakit jejaring lain pada bulan Maret- Juni 2011. Yang memiliki kriteria inklusi yaitu anak berumur 0-14 tahun, menderita gejala dengue dan demam berdarah dengue dengan berbagai derajat. Serta kriteria eksklusi yaitu tidak bersedia menjadi responden.

Rumus besar sampel yang digunakan adalah rumus besar sampel tunggal. Cara pengambilan sampel yaitu dengan consecutive sampling yaitu sampel yang diambil sesuai dengan nomor urut kedatangan sampel di rumah sakit. Dimana setiap pasien yang memenuhi kriteria inklusi akan dianalisis menggunakan kedua kriteria demam dengue yaitu kriteria demam dengue WHO 1997 dan kriteria demam dengue 2009.

Uji hipotesa penelitian ini dengan uji statistika Chi-Square yang digunakan untuk menguji hubungan yang variabelnya berskala kategorik yang dilanjutkan dengan uji kappa.

Uji Chi-Square pada penelitian ini dilakukan untuk membandingkan proporsi kejadian demam dengue menurut WHO 1997 dan WHO 2009.

Uji kappa pada penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kesesuaian antara klasifikasi derajat demam dengue WHO 1997 dengan klasifikasi derajat demam dengue WHO 2009 berdasarkan tanda klinis dan laboratories.

HASIL

Data yang digunakan adalah data primer dan sekunder yang diperoleh dari catatan medik dan pengisian kuesioner mengenai keadaan fisik pasien yang terinfeksi virus dengue di RSUP Dr.Kariadi dan rumah sakit jejaring lain di Semarang. Pada

periode Maret-Juni 2011 dijumpai 85 pasien anak dengan diagnosis terinfeksi virus demam dengue yang sesuai dengan kriteria penelitian.

Karakteristik subyek penelitian pada kedua kelompok ditampilkan pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian pada kelompok curiga demam dengue

Karakteristik	Penderita curiga demam dengue	
	Rerata \pm SB (Min – Maks)	n (%)
Jenis kelamin		
- Pria	-	33 (34,7)
- Wanita	-	46(48,4)
Umur (tahun)	5,79 \pm 3,9 (0,6 – 13,8)	-
Lama demam (hari)	4 \pm 2,1 (0 – 10)	-

Tabel 1 menunjukkan pada kelompok curiga demam dengue sebagian besar (48,4%) adalah wanita. Rerata umur subyek penelitian pada kelompok curiga demam dengue adalah 5,79 \pm 3,9 tahun dengan umur termuda 0,6 tahun dan umur tertua adalah 13,8 tahun. Rerata lama demam pada kelompok curiga demam dengue adalah 4 \pm 2,1 hari dengan lama demam tersingkat adalah 0 hari dan terpanjang adalah 10 hari.

Tabel 2 Jumlah keluaran pasien dengue dengan kriteria WHO 1997

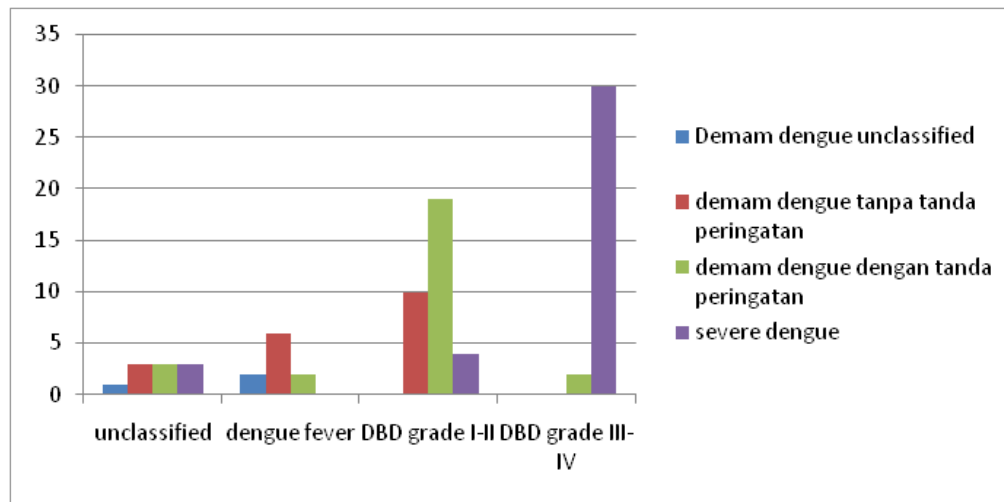
Outcome	Kriteria WHO 1997				
	<i>Unclassified</i> n (%)	Dengue fever n (%)	DBD grade I-II n (%)	DBD grade III-IV n (%)	Total n (%)
Hidup	3 (3,5)	7 (8,2)	21 (24,7)	7 (8,2)	38 (44,7)
Meninggal	3 (3,5)	0 (0)	3 (3,5)	13 (10,6)	19 (22,4)
Sembuh	4 (4,7)	3 (3,5)	9 (10,6)	12 (14,1)	28 (32,9)
Total	10 (11,8)	10 (11,7)	33 (38,8)	32 (32,9)	85 (100)

Tabel 2 menunjukkan jumlah keluaran pasien yang pertama kali didiagnosis menggunakan kriteria WHO 1997. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien yang pertama kali didiagnosis dengan kriteria WHO 1997 yang didiagnosis termasuk demam berdarah dengue derajat 3 dan 4 sebesar 40,6% dari 32 pasien yang dirawat dengan derajat demam dengue derajat III-IV, sedangkan demam berdarah dengue derajat 1 dan 2 sebesar 9%, dari 33 pasien dengan diagnosa demam berdarah dengue derajat I-II sedangkan pasien dengue fever tidak ada yang meninggal, pasien dengan dengue tidak terklasifikasi terdapat 30% dari 10 pasien yang terdiagnosa dengue yang tidak terklasifikasi.

Tabel 3. Derajat infeksi demam dengue kriteria WHO 1997 dan WHO 2009

	Kriteria WHO 2009				
	<i>Unclassified</i> n (%)	DD tanpa tanda peringatan n (%)	DD dengan tanda peringatan n (%)	<i>Severe</i> <i>dengue</i> n (%)	Total n (%)
Kriteria WHO 1997					
-Unclassified (%)	1 (1,2)	3(3,5)	3(3,5)	3 (3,5)	10(11,8)
-Dengue Fever (%)	2 (2,4)	6 (7,1)	2 (2,4)	0 (0)	10(11,8)
-DBD grade I-II (%)	0 (0)	10 (11,8)	19 (22,4)	4 (4,7)	33(38,8)
-DBD grade III- IV(%)	0 (0)	0 (0)	2 (2,4)	30 (35,3)	32(37,6)
Total	3 (3,5)	19 (22,4)	26 (30,6)	37 (43,5)	85 (100)
$\chi^2 = 71,07$ $p < 0,001$					
<i>Kappa</i> : 0,503					

Tabel 3 menunjukkan derajat infeksi pasien dengue yang dianalisa dengan kriteria demam dengue WHO 1997 dan kriteria demam dengue WHO 2009. Hasil pada tiap derajat kriteria WHO 1997 dan 2009 berbeda karena setiap derajat kriteria memiliki syarat-syarat dimana seorang pasien dapat dimasukkan ke kriteria derajat demam berdarah dengue WHO 1997 misal demam berdarah dengue derajat 1 dengan kriteria WHO 1997 sedangkan jika dianalisis dengan kriteria WHO 2009 berbeda karena memiliki persyaratan pengklasifikasian yang berbeda. Hal ini diperjelas dengan diagram di bawah ini:



Gambar 1. Perbandingan pengklasifikasian derajat demam dengue berdasarkan kriteria WHO 1997 dan WHO 2009

Berdasarkan diagram di atas dapat diketahui bahwa kriteria WHO 1997 dan 2009 memiliki hampir kesesuaian dalam mendiagnosis pasien dengan derajat demam berdarah dengue III dan IV yang sering disebut dengan sindroma syok dengue sedangkan berdasarkan kriteria WHO 2009 disebut dengan dengue berat. Tetapi, pada derajat lain, kriteria dengue WHO 2009 lebih memiliki keakuratan dalam mendiagnosis dengue dengan derajat berat dimana dalam kriteria pasien masuk rumah sakit awal dan digolongkan sebagai dengue derajat 1 dan 2 bahkan tidak terklasifikasi tetapi jika didiagnosis dengan kriteria WHO 2009 termasuk ke dalam kriteria dengue berat. Hal ini disebabkan kriteria WHO 2009 lebih melihat tanda klinis.

Uji kesesuaian (kappa) antara derajat demam dengue kriteria WHO 1997 dan derajat demam dengue kriteria WHO 2009 menghasilkan nilai kappa: 0,503. Hal ini menunjukkan kesesuaian antara kriteria WHO 1997 dan kriteria WHO 2009 adalah derajat moderate.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan pasien suspek terinfeksi virus dengue yang dilihat dari gejala klinis dan laboratoriumnya.

Persentase jenis kelamin pada penelitian ini didapatkan wanita (46%) dan pria(34,7%). Hal ini sesuai dengan penelitian Bongsebandhu et all yang menyatakan bahwa wanita lebih sering terinfeksi virus dengue dan dengan derajat kegawatan yang lebih tinggi. Hal ini disebabkan faktor imun yang berbeda. Tetapi pada penelitian tersebut diketahui bahwa tidak ada korelasi antara jenis kelamin dengan infeksi virus dengue.¹¹

Rerata umur subyek penelitian ini adalah $5,7 \pm 3,9$. Hal ini berbeda dengan hasil penelitian Bongsebandhu et all dan penelitian tahun 2006 di Thailand yang menyatakan bahwa kejadian infeksi virus dengue paling sering mengenai anak usia 10-14 tahun. Tetapi penelitian ini menyatakan bahwa belum ada korelasi antara faktor usia dengan kejadian dengue. Menurut penelitian di Thailand dijelaskan mengapa tersering usia 10-14 tahun karena mereka usia sekolah dan banyak berhubungan dengan dunia luar dan aktivitas luar.¹¹

Pada penelitian ini rerata lama demam adalah $4 \pm 2,1$ hari. Hal ini sesuai dari penelitian WHO dan Rizal yang menyatakan bahwa infeksi demam dengue terjadi pada hari ke-2-7 dan fase demam yang tinggi dan mendadak.^{6,12}

Hasil analisis deskriptif menunjukkan bahwa dengan kriteria WHO 1997 jumlah keluaran pasien dengue dengan berbagai derajat yang keluar dengan keadaan meninggal berjumlah 19 dari 85 pasien (22%). Hal ini lebih tinggi daripada penelitian Dinas Kesehatan di Indonesia tahun 2004 yang menyatakan bahwa angka kematian penderita demam dengue sebesar 1,1%. Angka kematian terbanyak terjadi pada demam dengue derajat III dan IV karena dari 32 pasien yang ada dan akhirnya meninggal sebesar 13 pasien(40,6%) hal ini karena sudah terlambatnya pasien dibawa ke rumah sakit dan biasanya merupakan pasien rujukan dari rumah sakit daerah. Angka kematian tertinggi pada demam dengue derajat III dan IV ini sesuai dengan penelitian Mahendra, et al di Denpasar yang meneliti 9 orang DBD grade III dan IV 7 dari 9 pasien tersebut meninggal. Pada derajat dengue tidak terklasifikasi terdapat 10 pasien dan yang meninggal sebanyak 3 orang (30%). Khusus pada dengue tidak terklasifikasi ini seharusnya hal ini dapat dicegah karena dengue tidak terklasifikasi berarti tidak adanya standar bagaimana penanganan dengue yang tidak terklasifikasi ini sehingga kurangnya penanganan pada pasien saat triase awal.²⁻³ Hal ini disebabkan pada dengue tidak terklasifikasi ini gejala yang ada tidak terdapat pada kriteria WHO 1997 seperti tidak adanya kenaikan hematokrit $>20\%$, tidak terdapat penurunan jumlah trombosit $< 100.000/\mu\text{l}$, terjadinya mual dan muntah yang lama, tetapi secara IgG/IgM terdiagnosis terinfeksi virus dengue.

Penelitian ini terdapat perbandingan antara derajat demam dengue kriteria WHO 1997 dan WHO 2009 . Pada penelitian ini dijumpai adanya perbedaan yang bermakna antara derajat demam dengue kriteria WHO 1997 dan kriteria WHO 2009. Hal ini disebabkan karena perbedaan standar kriteria penggolongan, dimana WHO 1997 lebih mementingkan diagnosis laboratorium berupa kenaikan hematokrit $>20\%$ dan trombositopeni $<100.000/\mu\text{l}$. Dari hasil penelitian didapatkan bahwa dalam menganalisis dengue yang tidak dapat diklasifikasi, subjek yang di diagnosis sebagai dengue tidak terklasifikasi menggunakan kriteria WHO 2009 lebih sedikit daripada menggunakan kriteria WHO 1997. Hal ini disebabkan karena adanya tambahan tanda klinis dan laborat yang berbeda dari kriteria sebelumnya yaitu kriteria WHO 2009 terdapat tanda klinis adanya ensefalopati, muntah, hepatomegali yang menurut penelitian Lei HY dkk, 2001, infeksi virus dengue akan mempengaruhi sistem imun tubuh berupa perubahan dari rasio CD4/CD8, overproduksi dari sitokin dan dapat menginfeksi sel-sel endotel dan hepatosit dengan akibat terjadinya apoptosis serta disfungsi dari sel-sel tersebut dan dapat mengakibatkan ensefalopati.^{1,29,30} Hal ini berbeda dari WHO 1997 yang sifat klinisnya lebih kearah terjadinya gangguan perdarahan.¹³

Pada penelitian ini didapka pula 7 pasien yang sudah terdiagnosis terinfeksi demam dengue melauai uji IgG/IgM serta klinis yang mengalami perdarahan tetapi nilai ht nya tidak meningkat $>20\%$, menurut kriteria WHO 1997 keadaan ini belum termasuk demam berdarah dengue tetapi menurut WHO 2009 sudah termasuk dengue dengan tanda peringatan dan tanda syok. Hal ini sesuai dengan penelitian di India

bahwa pada 88 pasien terinfeksi virus dengue yang diketahui mengalami kenaikan ht >20 % hanya 63,6%. Serta penelitian Hales et al pada tahun 2002 yang menyatakan bahwa terjadinya syok pada dengue dengan terjadinya peningkatan ht antara 10-20% tidak harus lebih dari 20%. Ini berarti tidak semua pasien demam berdarah dengue mengalami kenaikan hematokrit sebesar lebih dari 20%.^{1,5,9}

Pada kriteria demam dengue WHO 1997 dinyatakan pula demam berdarah dengue harus disertai jumlah trombosit <100.000/ml, tetapi pada penelitian ini didapatkan 13 pasien yang didiagnosis dengue dengan perdarahan tetapi tidak mengalami penurunan trombosit <100.000/ml hal ini sesuai menurut penelitian bahwa terjadinya tanda klinis perdarahan pada dengue tidak hanya dipengaruhi oleh jumlah trombositopeni <100.000/ml karena perdarahan dapat disebabkan karena gangguan sirkulasi mikro, plasminogen activator inhibitor tipe I (PAI -I) dan faktor koagulasi.^{7,8,10}

Pada penelitian ini didapatkan uji kesesuaian kappa yang menunjukkan tingkat kesesuaian antara kriteria WHO 1997 dan kriteria WHO 2009 yang bernilai moderate.

SIMPULAN

Berdasarkan gejala klinis dan laboratorium derajat infeksi demam dengue pada pasien anak di RSUP Dr.Kariadi dan rumah sakit jejaring lain di Semarang menggunakan kriteria demam dengue WHO 1997 terbanyak adalah pasien derajat demam berdarah dengue grade III dan IV dan jika dianalisis dengan menggunakan kriteria demam dengue WHO 2009 terbanyak adalah pasien derajat *severe*. Hal ini membuktikan terdapat kesesuaian berbagai derajat kriteria demam dengue WHO

1997 dan WHO 2009. Kesesuaian derajat dengue berdasarkan WHO 1997 dengan WHO 2009 adalah derajat moderat / sedang. Kesesuaiannya yaitu demam dengue sesuai dengan demam dengue tanpa tanda perdarahan, demam berdarah dengue derajat I dan II sesuai dengan derajat demam dengue dengan perdarahan, demam berdarah dengue derajat III dan IV sesuai dengan derajat berat. Nilai kappa yang dihasilkan pada penelitian ini adalah 0,503.

Penelitian ini dalam tiap derajat terdapat perbedaan bermakna dalam hal gejala dan hasil laboratorium yang digunakan untuk menilai derajat demam dengue antara kriteria demam dengue WHO 1997 dan WHO 2009. Kriteria laboratorium dan tanda klinis demam dengue WHO 1997 adalah berbeda dengan WHO 2009. Dimana nilai p yang dihasilkan $<0,001$.

Dengan hasil penelitian ini dapat digunakan kriteria demam dengue WHO 2009 sebagai pengganti kriteria demam dengue WHO 1997 yang sesuai berdasarkan derajat demam dengue dan berbeda dalam hal kriteria tanda klinis dan laboratorium, dimana kriteria WHO 2009 lebih kompleks dan lebih lengkap.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian penerapan mengenai penggunaan kriteria WHO 2009 baik dalam mendiagnosis atau tata cara penatalaksanaan pasien dengue dengan kriteria WHO 2009.

Ucapan Terima Kasih

Penelitian ini terlaksana atas kerjasama dengan Bagian Ilmu Kesehatan Anak Sub bagian infeksi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Terimakasih disampaikan kepada dr. MM DEAH Hapsari, SpA(K), dr. Hardian, residen Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang dan pasien yang telah terlibat dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Suharti C. Dengue Hemorrhagic Fever in Indonesia: the role of cytokines in plasmaleakage, coagulation, and fibrinolysis. Nijmegen: University Press, 2001.
2. Horstick Olaf, editors. Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. Proceeding of second Asia-Pacific Dengue Workshop; 2010 Agustus 31; Singapore
3. World Health Organization, Geneva (2009). Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention. New edition
4. Gupta et al. Assessment of World Health Organization definition of dengue hemorrhagic fever in North India. J Infect Dev Ctries. 2010;4(3):150-155
5. Hales S, de Wet N, Maindonald J, Woodward A. Potential effect of population and climates changes on global distribution of dengue fever: an empirical model. The Lancet. 2002;360(9336):830-4.
6. Departemen Kesehatan RI. Pedoman Tatalaksana Klinis Infeksi Dengue Di Sarana Pelayanan Kesehatan. Jakarta: Departemen Kesehatan RI;2005.
7. Van Gorp EC, Suharti C. Infectious Disease and Coagulation Disorders. J Infect Dis. 1999;180: 176-86.

8. ES Tatty. Dengue Virus Infection: Clinical assessment, patophysiology and management. Semarang: Universitas Diponegoro. 2006.
9. Deen J et al. The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. *Lancet*. 2006; 368:170-173.
10. Sastroasmoro S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. 2, editor. Jakarta: Sagung Seto; 2002.
11. Bongsebandu C, Hemungkorn M, Thisyakorn U. Risk factors influencing severity in pediatric dengue infection. *Asian Biomedicine*. 2008; 2(5); 409-413
12. Darmowandono W. Infeksi Virus Dengue. *Continuing Education Ilmu Kesehatan Anak XXXVI*; 2006 Juli 29-30; Surabaya
13. Ilmu Kesehatan Anak Universitas Sumatera Utara. Demam Berdarah Dengue, 2010.
14. Supriatna M, Hapsari, Mexitalia M, Istanti Y. Skor Diskriminan Manifestasi Klinis dan Laboratorik sebagai Prediktor Syok pada Demam Berdarah Dengue. *M Med Indones*. 2010; 44(3)