



**HUBUNGAN ANTARA LAMA WAKTU PENURUNAN SUHU
TUBUH DENGAN INDEKS EFUSI PLEURA
PADA ANAK DENGAN DEMAM BERDARAH DENGUE**

*CORRELATION BETWEEN THE DURATION TIME OF DEFERVESCENCE
WITH PLEURAL EFFUSION INDEX IN CHILDREN WITH*

DENGUE HAEMORRHAGIC FEVER

ARTIKEL ILMIAH

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**RISMA JUNIARNI ASIF
G2A007153**

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

**HUBUNGAN ANTARA LAMA WAKTU PENURUNAN SUHU TUBUH
DENGAN INDEKS EFUSI PLEURA
PADA ANAK DENGAN DEMAM BERDARAH DENGUE**

Risma Juniarni Asif¹, Nahwa Arkhaesi², Hardian³

ABSTRAK

Latar belakang: Angka kematian akibat demam berdarah dengue (DBD) masih tinggi sehingga diperlukan prediksi yang akurat agar dapat dilakukan tindakan dini yang adekuat sehingga pasien tidak jatuh ke derajat DBD yang lebih berat. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya hubungan antara lama penurunan suhu tubuh dengan indeks efusi pleura pada anak dengan DBD.

Metode: Penelitian studi observasional analitik dengan rancangan *cross sectional* yang menggunakan data pasien DBD yang dirawat di RSDK pada bulan Desember 2010-Juni 2011. Terdapat 28 subyek penelitian yang berumur 1 bulan-14 tahun. Lama penurunan suhu tubuh dihitung dari jarak antara hari pertama demam hingga saat suhu tubuhnya mulai turun. Nilai PEI diperoleh dari hasil pemeriksaan radiologis menggunakan x-foto thoraks posisi RLD. Analisis data menggunakan program komputer.

Hasil: Terdapat 10 non SSD, 16 SSD dan 2 subyek yang tidak diketahui derajat DBD-nya. Rerata lama penurunan suhu adalah 6,2 hari dengan rerata PEI secara keseluruhan adalah 31,27%. Uji Kruskal-Wallis ($\alpha=0,05$, CI 95%, *power* 80%) menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna ($p=0,589$) antara rerata penurunan suhu pada anak DBD non SSD dan SSD dan tidak ada perbedaan bermakna ($p=0,353$) antara PEI anak DBD non SSD dan SSD, walaupun didapatkan PEI anak SSD lebih tinggi daripada non SSD. Pada uji korelasi Spearman's rho didapatkan hubungan bermakna antara lama penurunan suhu tubuh dengan PEI pada anak dengan DBD ($p=0,016$).

Simpulan: Semakin lama penurunan suhu tubuh pada anak yang menderita DBD, semakin besar nilai indeks efusi pleuranya.

Kata kunci: lama penurunan suhu, indeks efusi pleura, DBD

¹ Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK Undip

² Staf pengajar Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Undip, Jl. Dr. Sutomo No.18 Semarang

³ Staf pengajar Bagian Fisiologi FK Undip, Jl. Dr. Sutomo No.18 Semarang

***CORRELATION BETWEEN THE DURATION TIME OF
DEFERVESCENCE WITH PLEURAL EFFUSION INDEX IN CHILDREN
WITH DENGUE HAEMORRHAGIC FEVER***

Risma Juniarni Asif¹, Nahwa Arkhaesi², Hardian³

ABSTRACT

Background: The mortality rate of Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) is still so high that an accurate prediction tool is needed for the health providers to be able to give adequate early treatment to prevent the patients from the severe grade of DHF. This study is to prove correlation between the duration time of defervescence with pleural effusion index (PEI) in children with dengue haemorrhagic fever.

Methods: An observational analytic study with cross sectional design used the data of dengue patients who were hospitalized in RSDK at December 2010-June 2011. The study involved 28 subjects aged 1 month-14 years. The duration time of defervescence was calculated from the distance between the first day of fever until the body temperature started to down. PEI value data obtained from radiological examinations using RLD plain of chest X-rays. Data analysis used a computer program.

Results: There were 10 non DSS, 16 DSS and 2 subjects with unknown grade of DHF. Mean of the defervescence duration time was 6.2 days with overall mean of PEI was 31.27%. Kruskal-Wallis test ($\alpha=0.05$, CI 95%, power 80%) showed no significant difference ($p=0.589$) between the mean of the defervescence duration time in children with non DSS and DSS and there was no significant difference ($p=0.353$) between PEI in children with non DSS and DSS, although PEI in children with DSS was higher than non DSS. Spearman's rho correlation test showed significant correlation between the duration time of defervescence with PEI in children with dengue haemorrhagic fever ($p=0.016$).

Conclusion: The longer the duration time of defervescence in children with DHF, the higher the pleura effusion index is.

Keywords: duration time of defervescence, pleural effusion index, DHF

¹Undergraduate Student, Medical Faculty of Diponegoro University,
Jl. Dr. Sutomo 18 Semarang, Indonesia

²Pediatric Department Staff, Medical Faculty of Diponegoro University,
Semarang, Indonesia

³Fisiology Department Staff, Medical Faculty of Diponegoro University,
Semarang, Indonesia

PENDAHULUAN

Dengue adalah penyakit yang ditularkan nyamuk yang dalam beberapa tahun terakhir telah menjadi masalah kesehatan utama masyarakat internasional. Sekitar 2,5 miliar orang atau dua perlima dari populasi dunia sekarang berisiko DBD. WHO memperkirakan ada 50 juta infeksi dengue di seluruh dunia setiap tahun. Pada tahun 2007, dari 890.000 kasus dengue yang dilaporkan di Amerika, terdapat 26.000 merupakan kasus DBD.¹ Angka kejadian DBD di Jawa Tengah pada tahun 2007 meningkat menjadi 6,25 per 10.000 penduduk dari 3,39 per 10.000 penduduk pada tahun 2006, namun CFR turun menjadi 1,6% dari 2,01% pada tahun sebelumnya.² Di kota Semarang, angka kesakitan DBD pada tahun 2009 mencapai 26,69 per 10.000 penduduk, menurun dari tahun 2008 (36,09 per 10.000 penduduk) dengan IR pada tahun 2009 mencapai 19,5 per 10.000 penduduk, namun jumlah kematian akibat DBD mengalami kenaikan menjadi 43 dari 18 orang pada tahun 2008 dengan CFR sebesar 1,1% dari 0,3% pada tahun 2008.³

Adanya kebocoran plasma dapat dibuktikan dengan adanya efusi pleura, hemokonsentrasi, hipoproteinemia dan hipoalbuminemia yang terjadi pada DBD dan terlebih lagi pada SSD. Penelitian tahun 2004, *Pleural Effusion Index* (PEI) merupakan suatu parameter kebocoran vaskuler yang mempunyai peranan utama dalam memprediksi syok. Pada penelitian tersebut, efusi pleura terdapat pada 80,3% SSD dan 39,7% DBD tanpa syok, dimana PEI lebih dari 6% mempunyai risiko syok 13,86 kali pada DBD.⁴ Keberhasilan tatalaksana DBD terletak pada bagaimana mendeteksi secara dini fase kritis yang terjadi di antara hari sakit ke-3 hingga ke-7 yaitu saat suhu tubuh pada saat demam mengalami penurunan (*the time of defervescence*). Hal ini biasanya merupakan awal terjadinya kegagalan sirkulasi dan syok yang mempunyai prognosis buruk. Oleh karena itu, diperlukan tatalaksana syok yang tepat yaitu dengan melakukan observasi klinis disertai pemantauan perembesan plasma dan gangguan hemostasis.⁵

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya hubungan antara lama waktu penurunan suhu tubuh dengan PEI pada anak dengan DBD. Hasil penelitian yang diperoleh diharapkan dapat bermanfaat bagi para klinisi dalam melakukan upaya kuratif bagi pasien dengan DBD, sehingga dapat mengurangi angka mortalitasnya serta menambah pengetahuan tentang patofisiologi DBD khususnya yang berhubungan dengan lama waktu penurunan suhu tubuh.

METODE

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan rancangan *cross sectional*. Sampel diambil secara *purposive sampling* dari data penderita DBD yang dirawat di Bangsal Infeksi Tropis Bagian Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang dari bulan Desember 2010 hingga Juni 2011. Besar sampel dihitung menggunakan rumus untuk uji hipotesis dengan menggunakan koefisien korelasi 0,6 sehingga diperoleh sampel sebanyak 20 pasien. Jumlah sampel tersebut ditambah dengan koreksi *drop out* sehingga diperoleh sampel minimal sebanyak 23 pasien.

Variabel bebas adalah lama penurunan suhu tubuh yang diketahui dari data hasil anamnesis orang tua pasien dan hasil pengukuran selama perawatan di RSDK kemudian dihitung jarak antara hari pertama demam hingga saat suhu tubuhnya mulai turun. Variabel tergantung adalah indeks efusi pleura yang diperoleh dari data pemeriksaan radiologis yang menggunakan x-foto thoraks posisi RLD. Data karakteristik umum pasien juga dicatat. Kriteria inklusi adalah anak usia 1 bulan - 14 tahun yang terbukti positif DBD berdasarkan kriteria WHO tahun 1999 dan telah dilakukan pemeriksaan x-foto thorax selama menderita DBD. Hasil pemeriksaan radiologis yang tidak lengkap dieksklusi dari penelitian.

Pada analisis deskriptif data yang berskala kategorikal seperti jenis kelamin, derajat klinis DBD dan sebagainya, dinyatakan sebagai distribusi frekuensi dan persentase. Data yang berskala non kategorikal seperti umur

penderita, lama penurunan suhu tubuh dan sebagainya, dinyatakan sebagai rerata. Visualisasi data ditampilkan dalam bentuk tabel, grafik atau diagram. Normalitas data lama penurunan suhu tubuh dan indeks efusi pleura diuji dengan uji Saphiro Wilk. Korelasi antara lama penurunan suhu tubuh dan indeks efusi pleura diuji dengan uji korelasi Spearman's rho karena data berdistribusi tidak normal. Nilai p (*probability* atau signifikansi) dianggap bermakna apabila $p \leq 0,05$. Rentang interval kepercayaan yang digunakan adalah 95% interval kepercayaan. Analisis data menggunakan program komputer.

HASIL

Pada periode penelitian didapatkan 53 subyek DBD yang dirawat di bagian anak RSUP Dr.Kariadi. Berdasarkan kelengkapan datanya, hanya 28 subyek yang dianalisis. Karakteristik subyek penelitian ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 3. Distribusi penderita DBD

Variabel	Hasil
Umur dalam tahun, rerata (simpang baku/SB)	5,453 (3,654)
– Laki-laki, rerata (SB)	4,270 (3,470)
– Perempuan, rerata (SB)	6,480 (3,606)
Jenis Kelamin, n (%)	-
– Laki-laki	13 (46,4)
– Perempuan	15 (53,6)
Uji bendung positif, n (%)	4 (14,3)
Manifestasi perdarahan total, n (%)	7 (25)
– Petekie	4 (14,3)
– Epistaksis	1 (3,6)
– Perdarahan gusi	1 (3,6)
– Melena	1 (3,6)
– Ekimosis	0 (0,0)
– Hematuri	0 (0,0)

– Hemoptoe	0 (0,0)
– Hematemesis	0 (0,0)
– Metrorrhagia	0 (0,0)
Keluaran, n (%)	-
– Sembuh	22 (78,6)
– Meninggal	4 (14,3)

Data pada tabel 3 menunjukkan rerata umur subyek penelitian adalah 5,453 tahun (5 tahun 4 bulan) dengan umur termuda adalah 9 bulan dan tertua adalah 13,20 tahun. Jenis kelamin subyek sebagian besar perempuan (53,6%).

Berdasarkan hasil pemeriksaan, hanya 4 subyek (14,3%) yang menunjukkan uji tourniquet positif dan sebagian besar penderita tidak menunjukkan adanya manifestasi perdarahan. Adanya manifestasi perdarahan hanya didapatkan pada 25% subyek. Jenis manifestasi perdarahan yang terbanyak didapatkan pada penderita adalah petekie yaitu 4 kasus dari 7 penderita yang memiliki manifestasi perdarahan. Adanya epistaksis, perdarahan gusi dan melena didapatkan masing-masing 2 kasus dari 7 penderita, sedangkan pada ekimosis, hematuria, hemoptoe, hematemesis dan metrorrhagia tidak didapatkan adanya subyek dengan manifestasi perdarahan. Keluaran subyek yang sembuh lebih banyak (78,6%) dibandingkan dengan subyek yang meninggal (14,3%).

Tabel 4. Karakteristik penyakit DBD subyek

Karakteristik	n (%)
Kategori infeksi	
– Primer	9 (69,2)
– Sekuder	9 (69,2)
Derajat DBD	
– Derajat I	5 (17,9)
– Derajat II	5 (17,9)
– Derajat III	6 (21,4)
– Derajat IV	10 (35,7)

Tabel 4 menunjukkan bahwa berdasarkan hasil pemeriksaan IgM sebanyak 9 subyek (69,2%) memiliki IgM virus dengue (+) dan dikategorikan sebagai infeksi primer, hal tersebut sama dengan 9 subyek (69,2%) yang memiliki IgG virus dengue (+) dan dikategorikan sebagai infeksi sekunder DBD. Berdasarkan derajat DBD sebagian besar subyek adalah subyek DBD dengan SSD, dimana sebagian besar (35,7%) termasuk kategori DBD derajat IV. Sebanyak masing-masing 17,7% subyek termasuk kategori DBD derajat I dan II.

Lama penurunan suhu tubuh subyek penelitian ditampilkan pada tabel 5.

Tabel 5. Distribusi penurunan suhu tubuh subyek

Variabel	Hasil
Lama penurunan suhu dalam hari sakit, rerata (SB)	6,2 (1,1)
Hari penurunan suhu tubuh, n (%)	
- Hari ke-4 sakit	2 (7,1)
- Hari ke-5 sakit	6 (21,4)
- Hari ke-6 sakit	8 (28,6)
- Hari ke-7 sakit	9 (32,1)
- Hari ke-8 sakit	3 (10,7)
SB = Simpang Baku	

Data pada tabel 5 menunjukkan bahwa rerata lama penurunan suhu tubuh subyek adalah 6,2 hari dengan frekuensi terbanyak penurunan suhu terjadi pada hari ke-7 sakit (32,1%).

Hasil pemeriksaan x-foto thoraks subyek penelitian berupa nilai PEI yang dinyatakan dalam satuan persen ditampilkan pada tabel 6.

Tabel 6. Distribusi nilai indeks efusi pleura (PEI) subyek

Variabel	Hasil
Nilai PEI dalam persen (%), rerata (SB)	31,27 (19,68)
Kategori PEI, n (%)	
- $\leq 6\%$	4 (14,3)
- $> 6\%$	24 (85,7)
SB = Simpang Baku	

Hasil pemeriksaan foto rontgen dada menunjukkan bahwa rerata nilai PEI subyek penelitian adalah 31,27% dengan frekuensi nilai PEI $\leq 6\%$ adalah 4 subyek (14,3%) dan $>6\%$ sebanyak 24 (85,7%) subyek.

Distribusi penurunan suhu dan PEI subyek sesuai derajat DBD ditampilkan pada tabel 7.

Tabel 7. Distribusi penurunan suhu dan PEI subyek sesuai derajat DBD

Variabel	Derajat DBD		p
	Non SSD	SSD	
	Rerata (SB)	Rerata (SB)	
Lama penurunan suhu dalam hari sakit	6,0 (1,1)	6,3 (1,2)	0,589
Indeks efusi pleura dalam persen (%)	27,10 (25,39)	36,42 (14,11)	0,353

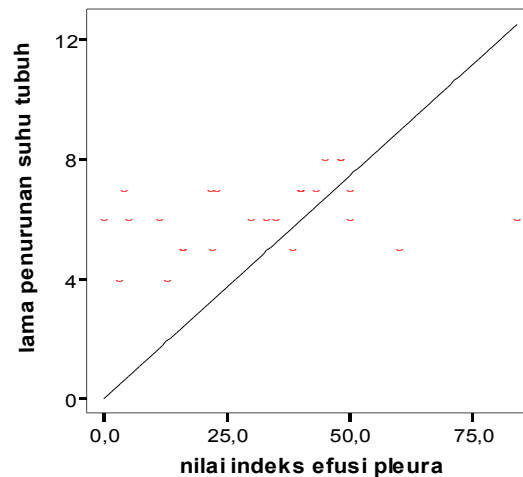
p = Uji Kruskal-Wallis

Data pada tabel 7 menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara rerata penurunan suhu pada anak DBD non SSD dan SSD ($p=0,589$). Rerata lama penurunan suhu tubuh pada anak dengan non SSD dan SSD adalah pada hari ke-6 sakit.

Nilai PEI tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara anak DBD non SSD dan SSD ($p=0,353$). Rerata nilai PEI pada anak DBD non SSD adalah 27,10% (SB=25,39) dan pada anak SSD adalah 36,42% (SB=14,11).

Hasil analisis dengan uji korelasi Spearman's rho menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif berderajat sedang dengan koefisien korelasi 0,449 ($p=0,016$) antara lama penurunan suhu tubuh dengan PEI pada anak dengan DBD.

Korelasi antara lama penurunan suhu tubuh dengan PEI juga ditampilkan pada gambar 6



Gambar 7. Korelasi antara lama penurunan suhu tubuh dengan PEI (n=28)

PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini, rerata umur anak yang menderita DBD adalah 5,45 tahun (SB=3,654) dengan umur termuda adalah 9 bulan dan tertua adalah 13,2 tahun. Hal ini sama seperti pada penelitian sebelumnya yang mengatakan bahwa umur penderita DBD merupakan anak usia muda.⁶ Hal tersebut menunjukkan adanya permeabilitas pembuluh darah anak yang lebih besar dibandingkan dengan orang dewasa. Selain itu, pembuluh darah anak lebih rentan terhadap pengaruh-pengaruh faktor luar yang mengganggu permeabilitas pembuluh darah. Hal ini terjadi karena pembuluh darah anak masih dalam pertumbuhan, sehingga lebih permeabel dan mudah terjadi kebocoran. Mikrovaskular diketahui lebih permeabel terhadap air dan protein plasma daripada pembuluh darah yang lebih matang. Oleh karena itu, syok hipovolemik akibat kebocoran kapiler yang disebabkan peningkatan permeabilitas pada DBD lebih sering terjadi pada anak daripada orang dewasa.⁷

Pada penelitian ini didapatkan sebagian besar penderita DBD baik SSD maupun non SSD adalah perempuan, tetapi perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ($p=1,0$ untuk non SSD dan $p=0,09$ untuk SSD). Hal ini juga terjadi pada penelitian sebelumnya yang dilakukan di RSUP Dr. Kariadi yang hasilnya menunjukkan bahwa frekuensi anak perempuan yang dirawat akibat DBD lebih tinggi dibandingkan laki-laki.⁸ Namun berdasarkan data kesehatan Departemen Kesehatan di Indonesia, pada tahun 2008 risiko terkena DBD tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin.^{6,9}

Pola demam pada DBD adalah *saddleback*/pelana, dimana penderita mengalami beberapa hari demam tinggi kemudian diikuti oleh masa penurunan suhu (*the time of defervescence*), lebih kurang 1 hari dan kemudian timbul demam tinggi kembali.⁵ Pada fase inilah biasanya terjadi efusi pleura yang merupakan akibat dari kebocoran pembuluh darah sehingga plasma mengisi ruang interpleura di paru.¹⁰ Sebagai tambahan pemeriksaan laboratoris, kasus-kasus tertentu memerlukan radiogram toraks untuk memastikan efusi pleura pada pasien DBD.⁶

Nilai PEI penderita SSD pada penelitian ini lebih tinggi dibandingkan dengan non SSD akan tetapi secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna. Hal ini sama seperti pada penelitian sebelumnya dimana juga didapatkan nilai PEI pada SSD yang lebih tinggi daripada non SSD.^{4,8} Penelitian di Semarang tahun 2004 menyatakan bahwa PEI mempunyai peranan terbesar dalam memprediksi syok pada DBD, diikuti albumin, hematokrit dan protein total dengan nilai rerata PEI pada SSD 18,29% dan 4,75% pada non SSD.⁴

Berdasarkan hasil uji korelasi didapatkan korelasi antara lama penurunan suhu tubuh dengan indeks efusi pleura berderajat sedang dan bermakna. Arah korelasinya adalah positif, berdasarkan hal itu, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa semakin lama terjadinya penurunan suhu tubuh pada anak DBD, maka semakin besar pula nilai indeks efusi pleuranya. Hal ini diduga karena orang tua membawa anaknya ke rumah sakit ketika anak sudah mengalami demam tinggi yang lama disertai perawatan di rumah yang tidak adekuat, faktor kebersihan

lingkungan, daya tahan tubuh anak yang menurun dan status gizi yang kurang baik sehingga semakin memperparah replikasi virus dengue di dalam sirkulasi penderita. Hal itu menyebabkan respons tubuh karena reaksi antigen-antibodi yang terbentuk, yaitu pelepasan histamin dari sel-sel mast yang menyebabkan terjadinya peningkatan permeabilitas kapiler, sehingga memungkinkan cairan yang mengandung protein keluar. Oleh karena itu, setiap anak tersangka DBD yang mengalami demam yang lama perlu lebih diwaspadai agar tidak jatuh ke dalam fase yang lebih berat, namun dengan tidak mengabaikan status gizi, lingkungan dan faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi demam anak tersebut.

Penelitian yang telah dilakukan memiliki beberapa kelemahan karena data penelitian berasal dari data sekunder yang berupa catatan medik pasien. Kelemahan dalam penelitian ini antara lain tanggal pemeriksaan radiologi tidak tercatat sehingga sulit mengetahui jarak antara pengambilan foto dengan saat penurunan suhu tubuh sampel, terdapat derajat DBD sampel yang tidak tercatat, penentuan onset demam yang hanya berdasarkan data hasil anamnesis pada orang tua pasien dan data hasil pengukuran suhu tubuh selama perawatan di rumah sakit, peneliti tidak bisa mengontrol keadaan dan kualitas pengukuran serta faktor-faktor yang mempengaruhi demam seperti status gizi dan masalah kesehatan lain yang kemungkinan sedang diderita ketika DBD. Selain itu, terdapat ketidakseragaman waktu pengambilan x-foto thorax yang seharusnya dilakukan pada hari ke-2 setelah demam turun, pada penelitian ini pengambilan dilakukan pada hari ke-5 atau lebih karena mengikuti hasil pemeriksaan radiologi di tempat penelitian sehingga belum bisa mempresentasikan keadaan yang sebenarnya.

SIMPULAN

Terdapat korelasi positif berderajat sedang yang bermakna antara lama penurunan suhu tubuh dengan indeks efusi pleura yang berarti semakin lama penurunan suhu tubuh pada anak yang menderita DBD, semakin besar nilai indeks efusi pleuranya.

SARAN

Diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan dalam memprediksi kejadian syok pada anak DBD dengan lebih memperhitungkan kapan demam akan turun pada anak DBD agar para dokter dapat menangani secara adekuat sedini mungkin tanpa menunggu hasil pemeriksaan serologis, dengan catatan bahwa penderita tersangka DBD dengan hasil pemeriksaan radiologi tidak memperlihatkan efusi pleura tidak menyingkirkan kemungkinan DBD. Pada penelitian lebih lanjut diharapkan dapat menggunakan jumlah sampel yang lebih besar dan rancangan penelitian yang lebih baik seperti desain Kohort agar didapatkan hasil yang lebih akurat.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih ditujukan kepada dr. Nahwa Arkhaesi, Sp. A, Msi. Med, dr. Hardian, petugas rekam medik RSDK, teman-teman sejawat dan semua pihak yang telah membantu dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Dengue and dengue haemorrhagic fever [Internet]. c2009 [cited 2010 Dec 20]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>.
2. Dinas Kesehatan Propinsi Jawa Tengah. Profil kesehatan propinsi Jawa Tengah tahun 2007. Semarang: Dinas Kesehatan Propinsi Jawa Tengah; 2008.
3. Dinas Kesehatan Kota Semarang. Profil kesehatan kota Semarang tahun 2009. Semarang: Dinas Kesehatan Kota Semarang; 2010.
4. Setiati TE. Faktor hemostasis dan faktor kebocoran vaskuler sebagai faktor diskriminan untuk mendeteksi syok pada DBD [disertasi]. Semarang (Indonesia): Pasca Sarjana Universitas Diponegoro; 2004.
5. Soedarmo SP, Garna H, Hadinegoro SR, Satari HI. Buku ajar infeksi dan pediatrik tropis. Edisi ke-2. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2008.
6. Isnar HA, Sentochnik D. Dengue [Internet]. eMedicine pediatrics: general medicine. c2009 [cited 2011 July 30]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/963213-overview#showall>.
7. Gamble J, Bethell D, Day NP, Loc PP, Phu NH, Gartside IB, et al. Age related changes in microvascular permeability: a significant factor in the susceptibility of children to shock?. Clin Sci. 2000 Feb; 98 (2): 211-6.
8. Wijayanti FN. Korelasi kadar transforming growth factor-beta 1 plasma dengan indeks efusi pleura pada demam berdarah dengue [thesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2009.
9. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Profil kesehatan Indonesia tahun 2008. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2009.

10. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control [Internet]. c2009 [cited 2010 Dec 20]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf